

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Охріменко Ігор Васильович

УДК 544.773.432:547.995.17:615.015

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЗРОБЛЕННЯ ГІДРОГЕЛЕВИХ МАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ ГАЛУРОНОВОЇ
КИСЛОТИ ЯК НОСІЇВ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ**

Спеціальність 161 Хімічні технології та інженерія

Галузь знань 16 Хімічна та біоінженерія

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

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


І. В. Охріменко

Науковий керівник Іщенко Олена Володимирівна, доктор технічних наук, професор

Київ – 2026

АНОТАЦІЯ

Охріменко І.В. Розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія. – Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, 2026.

Гідрогелеві матеріали на основі біосумісних полімерів є перспективним класом функціональних систем для створення сучасних засобів контрольованої доставки активних фармацевтичних інгредієнтів. Особливий інтерес становлять композиції на основі ПВС, альгінату натрію, желатину, карбоксиметилкрохмалю та гіалуронової кислоти, які поєднують високу біосумісність, здатність до набухання, регульовану деградацію, належні структурно-механічні характеристики та можливість керованого вивільнення лікарських речовин. Використання таких матеріалів відкриває широкі перспективи для створення ефективних терапевтичних систем місцевої дії з прогнозованими транспортними властивостями та пролонгованим фармакологічним ефектом.

Одним із пріоритетних напрямів сучасної фармацевтичної технології є розроблення полімерних носіїв для місцевих анестетиків та антимікробних компонентів. Серед місцевих анестетиків особливе місце займає лідокаїну гідрохлорид, який характеризується швидким настанням анестезувального ефекту та високою терапевтичною ефективністю. Разом із тим традиційні лікарські форми лідокаїну мають обмежену тривалість дії та потребують повторного застосування. Використання гідрогелевих полімерних систем дозволяє забезпечити контрольоване та пролонговане вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта, підвищити ефективність місцевої терапії, підтримувати оптимальний рівень гідратації тканин і створити передумови для розроблення сучасних ранових покриттів, трансдермальних терапевтичних систем та інших медичних виробів функціонального призначення.

Об'єкт дослідження – процеси одержання та формування властивостей гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти.

Предмет дослідження – технології гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів для систем контрольованої доставки лікарських речовин.

Метою дисертаційної роботи є розроблення технології гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти для створення ефективних систем доставки активних фармацевтичних інгредієнтів із керованими структурно-механічними та транспортними властивостями.

У роботі вирішено науково-прикладне завдання, пов'язане з встановленням закономірностей впливу гіалуронової кислоти різної молекулярної маси на структуру та властивості полімерних гідрогелевих систем та розробленням технології гідрогелевих матеріалів для контрольованого вивільнення лідокаїну гідрохлориду.

Встановлено, що розчини на основі полімерних пар Желатин/ПВС та Желатин/КМК характеризуються псевдопластичною поведінкою в усьому дослідженому діапазоні швидкостей зсуву. Показано, що введення гіалуронової кислоти підвищує ефективну в'язкість систем пропорційно її концентрації, а збільшення молекулярної маси гіалуронової кислоти призводить до зростання коефіцієнта консистенції та зниження показника течії, що свідчить про підвищення структурованості полімерних розчинів незалежно від природи матриці.

Обґрунтовано вибір композиції полівініловий спирт/альгінат натрію (ПВС/АлгNa) (50/50) як базової системи для створення гідрогелевих матеріалів. Встановлено, що цей склад характеризується найвищим рівноважним ступенем набухання у фосфатному буферному розчині (710 %) та оптимальними реологічними властивостями для формування плівкових матеріалів. Показано, що збільшення концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти підвищує коефіцієнт консистенції від 9,5076 до 12,1953 Па·сⁿ та знижує показник течії від 0,49 до 0,405.

Встановлено закономірності впливу гіалуронової кислоти на сорбційні та деградаційні характеристики гідрогелів. Показано, що введення 1,0 % гіалуронової кислоти високої молекулярної маси підвищує рівноважний ступінь набухання системи ПВС/АльгНа від 440 до 960 %, забезпечуючи при цьому контрольовану деградацію протягом 3–7 діб. Для системи желатин/карбоксиметилкрохмаль (Жел/КМК) встановлено, що молекулярна маса гіалуронової кислоти практично не впливає на кінетику водопоглинання, проте суттєво впливає на механічні характеристики матеріалу.

Досліджено вплив лідокаїну гідрохлориду на властивості гідрогелевих систем. Встановлено, що введення 5–15 % активного фармацевтичного інгредієнта підвищує рівноважну сорбцію системи ПВС/АльгНа як у воді, так і у фізіологічному розчині, що пов'язано з осмотичною дією іонізованих форм лідокаїну та зміною структури полімерної матриці. Показано, що збільшення вмісту лідокаїну від 5 до 15 % уповільнює його вивільнення внаслідок формування мікрокристалічних агрегатів у структурі гідрогелю.

Вперше встановлено кількісний вплив концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти на кінетику вивільнення лідокаїну. Для систем із 10 % лідокаїну константа моделі Korsmeuер–Peppas зростає від 0,2956 до 0,4523 год⁻ⁿ, а час досягнення 50 % вивільнення скорочується від 2,17 до 1,16 год. Показано, що для всіх досліджених систем реалізується механізм аномальної дифузії, що дозволяє регулювати тривалість вивільнення АФІ в межах 14–18 годин.

Методом ІЧ-спектроскопії підтверджено фізичний характер взаємодії лідокаїну гідрохлориду з полімерною матрицею, зумовлений утворенням водневих та іон-дипольних зв'язків. Для систем, зшитих глутаровим альдегідом, підтверджено утворення зв'язків між компонентами полімерної матриці при збереженні фізичної форми включення активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ).

На прикладі систем Жел/КМК, Жел/ПВС та ПВС/АлгНа доведено універсальність закономірності, а саме – підвищення молекулярної маси та концентрації гіалуронової кислоти спричиняє збільшення ступеня набухання та

швидкості вивільнення АФІ. Водночас системи, ковалентно зшиті глутаровим альдегідом, характеризуються нижчими значеннями константи вивільнення та більш пролонгованою дією порівняно з зшитими іонами (Ca^{2+}) гідрогелями.

Практична значимість роботи полягає у розробленні технології гідрогелевих матеріалів на основі біосумісних полімерів для місцевих терапевтичних систем із пролонгованим вивільненням лідокаїну гідрохлориду. Розроблені композиції характеризуються високою сорбційною здатністю, контрольованою деградацією, регульованою кінетикою вивільнення АФІ та можуть бути використані для створення ранових покриттів, трансдермальних пластрів, гелевих аплікацій та інших медичних виробів. Отримані результати можуть бути використані при розробленні та масштабуванні технологій виробництва сучасних фармацевтичних і біомедичних матеріалів на підприємствах хіміко-фармацевтичної галузі.

Запропоновані в роботі методи та отримані прикладні результати впроваджено у діяльність підприємств і наукових установ України, що підтверджено відповідними актами впровадження, зокрема: ПП «Малтекс» (м. Київ), Інститут фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л. М. Литвиненка НАН України (м. Київ). Впровадження результатів дослідження здійснено у навчальний процес у вигляді оновлення та доповнення курсу лекцій, матеріалів практичних занять за дисциплінами «Промислова технологія виробництва парфумерно-косметичних засобів» та «Фармацевтична і косметична хімія». Ефективність впровадження полягає у поглибленні знань здобувачів вищої освіти спеціальності G1 «Хімічні технології та інженерія» («Європейська космецевтика») щодо технології виготовлення та дослідження гідрогелевих матеріалів як носіїв АФІ, а також у формуванні практичних навичок роботи з сучасними полімерними системами фармацевтичного призначення.

Ключові слова: *Гіалуронова кислота; гідрогелі; полімерні матеріали; фізико-механічні властивості; реологічні властивості; кінетика вивільнення; системи доставки лікарських засобів; зшивання полімерів; активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ); лідокаїну гідрохлорид; антисептичні властивості; знеболювальна дія; біосумісні матеріали; сорбційні властивості; матеріали медичного призначення.*

ABSTRACT

Okhrimenko I.V. Development of hydrogel materials based on hyaluronic acid as carriers of active pharmaceutical ingredients.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 161 Chemical Technology and Engineering. – Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, 2026.

Hydrogel materials based on biocompatible polymers represent a promising class of functional systems for the creation of modern systems for the controlled delivery of active pharmaceutical ingredients. Of particular interest are compositions based on polyvinyl alcohol, sodium alginate, gelatine, carboxymethyl starch, and hyaluronic acid, which combines high biocompatibility, swelling capacity, controlled degradation, appropriate structural and mechanical characteristics, and The potential for controlled drug release. The use of such materials open up broad prospects for the creation of effective therapeutic topical delivery systems with predictable transport properties and prolonged pharmacological effects.

One of the priority areas of modern pharmaceutical technology is the development of polymeric carriers for topical anesthetics and antimicrobial agents. Among local anesthetics, lidocaine hydrochloride occupies a special place, characterized by a rapid onset of anesthetic effect and high therapeutic efficacy. However, traditional dosage forms of lidocaine have a limited duration of action and require repeated administration. The use of hydrogel polymer systems enables the controlled and sustained release of the active pharmaceutical ingredient, enhances the efficacy of local therapy, maintains optimal tissue hydration levels and paves the way for the development of modern wound dressings, transdermal therapeutic systems, and other functional medical devices.

The study focuses on the processes involved in the production and characterization of hyaluronic acid-based hydrogel materials.

The study focuses on the technology of hyaluronic acid-based hydrogel materials as carriers of active pharmaceutical ingredients for controlled drug delivery systems.

This thesis aims to develop hyaluronic acid-based hydrogel materials to create effective delivery systems for active pharmaceutical ingredients with controlled structural, mechanical, and transport properties.

The work addresses an important scientific and applied problem concerning the identification of patterns in the influence of hyaluronic acid of different molecular weights on the structure and properties of polymer hydrogel systems, as well as the development of hydrogel materials for the controlled release of lidocaine hydrochloride.

It has been established that solutions of the polymer pairs gelatine/polyvinyl alcohol and gelatine/carboxymethyl starch exhibit pseudoplastic behavior over the entire range of shear rates investigated. It has been shown that the addition of hyaluronic acid increases the effective viscosity of the systems in proportion to its concentration, whilst an increase in the molecular weight of hyaluronic acid leads to an increase in the consistency coefficient and a decrease in the flow index, indicating an increase in the structural order of the polymer solutions regardless of the nature of the matrix.

The choice of a polyvinyl alcohol/sodium alginate (PVA/NaAlg) (50/50) composition as the base system for the preparation of hydrogel materials has been justified. It has been established that this composition exhibits the highest equilibrium swelling degree in a phosphate buffer solution (710 %) and optimal rheological properties for the formation of film materials. It has been shown that increasing the concentration and molecular weight of hyaluronic acid raises the consistency coefficient from 9.5076 to 12.1953 Pa·sⁿ and reduces the flow index from 0.49 to 0.405.

Patterns governing hyaluronic acid's effects on the sorption and degradation characteristics of hydrogels have been established. It has been shown that the addition of 1.0% high-molecular-weight hyaluronic acid increases the equilibrium swelling degree of the PVA/AlginNa system from 440% to 960%, whilst ensuring controlled degradation over 3–7 days. For the gelatin/carboxymethyl starch (Gel/CMS) system, it was found that the molecular weight of hyaluronic acid has virtually no effect on

the kinetics of water absorption but significantly affects the material's mechanical properties.

The effect of lidocaine hydrochloride on the properties of hydrogel systems was investigated. It was found that the addition of 5–15 % of the active pharmaceutical ingredient increases the equilibrium sorption of the PVA/NaAlg system in both water and physiological saline, which is associated with the osmotic effect of the ionized forms of lidocaine and with changes in the structure of the polymer matrix. It has been shown that increasing the lidocaine content from 5 to 15 percent slows down its release due to the formation of microcrystalline aggregates within the hydrogel structure.

The quantitative effects of hyaluronic acid concentration and molecular weight on lidocaine release kinetics have been established for the first time. For systems containing 10% lidocaine, the Korsmeyer–Peppas model constant increases from 0.2956 to 0.4523 h^{-n} , whilst the time to reach 50% release is reduced from 2.17 to 1.16 hours. It has been shown that, across all systems studied, an anomalous diffusion mechanism is at work, allowing the duration of drug release to be controlled within 14–18 hours.

IR spectroscopy confirmed the physical nature of the interaction between lidocaine hydrochloride and the polymer matrix, arising from hydrogen and ion-dipole bonding. For systems cross-linked with glutaraldehyde, the formation of bonds between the components of the polymer matrix has been confirmed, whilst the physical form of the active pharmaceutical ingredient (API) inclusion has been preserved.

Using the systems Gel/KMC, Gel/PVS, and PVS/AlgNa as examples, the universality of the pattern has been demonstrated: an increase in the molecular weight and concentration of hyaluronic acid leads to greater swelling and a faster rate of release of the active ingredient. At the same time, systems covalently cross-linked with glutaraldehyde are characterized by lower release constants and a more prolonged effect compared with hydrogels cross-linked with ions (Ca^{2+}).

The practical significance of this work lies in the development of hydrogel materials based on biocompatible polymers for topical therapeutic systems that sustain lidocaine hydrochloride release. The developed compositions are characterized by high sorption capacity, controlled degradation, and regulated release kinetics of the active pharmaceutical ingredient (API). They can be used to create wound dressings, transdermal patches, gel applications, and other medical devices. The results obtained can be utilized to develop and scale up production technologies for modern pharmaceutical and biomedical materials at enterprises in the chemical and pharmaceutical industries.

The methods proposed in this work and the applied results obtained have been implemented in the activities of enterprises and research institutions in Ukraine, as confirmed by the relevant implementation certificates, in particular: PP 'Maltex' (Kyiv), and the L. M. Litvinenko Institute of Physical-Organic Chemistry and Coal Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv). The research findings have been integrated into the teaching process by updating and supplementing the lecture course and practical session materials for the subjects 'Industrial Technology for the Production of Perfumes and Cosmetics' and 'Pharmaceutical and Cosmetic Chemistry'. The effectiveness of this implementation lies in deepening the knowledge of students studying for a degree in specialization G1 'Chemical Technologies and Engineering' ('European Cosmeceuticals) regarding the technology for the manufacture and study of hydrogel materials as carriers of active pharmaceutical ingredients (APIs), as well as in developing practical skills in working with modern polymer systems for pharmaceutical applications.

Keywords: *Hyaluronic acid; hydrogels; polymer materials; physicochemical properties; rheological properties; drug release kinetics; drug delivery systems; polymer crosslinking; active pharmaceutical ingredient (API); lidocaine hydrochloride; antiseptic properties; analgesic activity; biocompatible materials; sorption properties; medical materials.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації.

Публікації у фахових виданнях України

Особистий внесок здобувача: [1] – планування та проведення експериментальних досліджень, [2-4] – аналіз експериментальних результатів, [1-4] – узагальнення отриманих результатів та підготовка статті до публікації.

1. **Охріменко І. В.**, Іщенко О. В. Дослідження впливу молекулярної маси гіалуронової кислоти на структурні та функціональні властивості матеріалу. *Вісник Херсонського національного технічного університету*. 2025. Т. 1, № 3(94). С. 116–122. DOI: 10.35546/kntu2078-4481.2025.3.1.14. (фахове видання кат.Б)
2. **Охріменко І. В.**, Іщенко О. В. Розробка та дослідження властивостей гідрогелевих матеріалів на основі желатину для трансдермальних систем доставки ліків. *Вісник Херсонського національного технічного університету*. 2026. № 1. С. 59–64. DOI: 10.35546/kntu2078-4481.2026.1.7. (фахове видання кат.Б)
3. Іщенко, О., **Охріменко, І.** Гіалуронова кислота та її роль у створенні гідрогелів з антимікробними властивостями. *Технології та інжиніринг*. 2026. Т. 27, № 2. С. 15–23. DOI: 10.30857/2786-5371.2026.2.2. (фахове видання кат.Б)
4. Іщенко, О., Кучинська, Д., **Охріменко, І.**, Сумська, О. Кінетика вивільнення лідокаїну гідрохлориду з гідрогелевих матеріалів на основі полівінілового спирту, альгінату натрію та гіалуронової кислоти. *Технології та інжиніринг*, 2026. Т. 27, № 3. С. 73–81. Р. 73–81. DOI: 10.30857/2786-5371.2026.3.7 (фахове видання кат.Б)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

Особистий внесок здобувача: [1-7] – інформаційний пошук, [4-5,7] – планування та проведення експериментальних досліджень, [1-7] – узагальнення отриманих результатів та підготовка статті або тез доповіді до публікації.

1. Медичні вироби на основі гідрогелів / О. В. Іщенко, І. О. Ляшок, І. В. Охріменко, І. М. Рубан // Освіта для сталого майбутнього: екологічні, технологічні, економічні і соціокультурні питання : колективна монографія за матеріалами Всеукраїнської наукової конференції, м. Київ, 18 жовтня 2023 року / за ред. В. П. Плаван, А. О. Касич, О. О. Бутенко. – Київ : КНУТД, 2023. – С. 125-129.
2. Гідрогелі на основі альгінату натрію / О. В. Іщенко, І. О. Ляшок, І. В. Охріменко, Є. О. Кремешна // Modern chemistry of medicines : збірник наукових праць за матеріалами Міжнародної Internet-конференції, м. Харків, 18 травня 2023 року. – Харків : НФаУ, 2023. – С. 164-165.
3. Фролова І., Олексієнко А.-М., **Охріменко І.**, Кучинська Д. Неткані матеріали на основі нановолокон для загоєння ран // Матеріали Міжнародної Internet-конференції «Modern chemistry of medicines», до 85-річчя з дня народження професора Петра Овксентійовича Безуглого (25 вересня 2024 р., м. Харків) – Електрон. дані. – Х. : НФаУ, 2024. – 81 с.
4. Єганян М. В., Іщенко О. В., **Охріменко І. В.**, Жихарева А. О. Технологія електроформування для створення інноваційних лікарських форм // Хімічні проблеми сьогодення (ХПС-2025): збірник тез доповідей VIII Міжнародної (XVIII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених, 25–27 березня 2025 року, м. Вінниця / Донецький національний університет імені Василя Стуса; редколегія: О. М. Шендрик (відп. ред.) [та ін.]. Вінниця, 2025. С.148
5. Ishchenko O., **Okhrimenko I.**, Liashok Hyaluronic acid: a natural biopolymer of biomedical and industrial applications Advanced polymer materials and technologies: recent trends and current priorities: multi-authored monograph / edited by V. Levytskyi, V. Plavan, V. Skorokhoda, V. Khomenko. – Lviv: Lviv Polytechnic National University, 2022. – P. 98-102
6. Viktoriia Plavan, Olena Ishchenko, Iryna Lyashok, **Ihor Okhrimenko** Analgesic polymer hydrogels based on sodium alginate Book of Abstracts “Polymers 2024 - Polymers for a Safe and Sustainable Future”, 28–31 May 2024, Athens, Greece, p.

296.https://iris.cnr.it/retrieve/25b0acea-9394-4d58-866e-bba58f2fe2a8/Book%20of%20Abstracts_Polymers%202024.pdf

7. Лопухова Д., **Охріменко І.**, Іщенко О., Ляшок І. Отримання фільтрувальних матеріалів методом електроформування // Збірка тез доповідей Міжнародної конференція з хімії, хімічної технології та екології, присвячена 125-річчю КПІ ім. Ігоря Сікорського (26–29 вересня 2023 р., м. Київ): збірка тез доповідей / уклад. О. В. Гайдай. – Київ : КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2023. – С. 171–172.

ЗМІСТ

ВСТУП	17
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБЛЕННЯ ГІДРОГЕЛЕВИХ МАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК НОСІЇВ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ	23
1.1. Гідрогелеві системи у сучасній фармацевтичній технології	23
1.2. Гіалуронова кислота як біополімерна матриця для систем доставки активних фармацевтичних інгредієнтів	27
1.3. Полімерні композиції на основі гіалуронової кислоти	30
1.4. Структурно-механічні властивості та кінетика набухання гідрогелів	34
1.5. Системи контрольованого вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із гідрогелевих носіїв	37
1.6. Сучасні комерційні гідрогелеві засоби для лікування ран та аналіз ринку .	43
Висновки до розділу 1	46
РОЗДІЛ 2. ОБ’ЄКТ, ПРЕДМЕТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	50
2.1. Характеристика полімерів	50
2.1.1. Характеристика полівінілового спирту	50
2.1.2. Характеристика альгінату натрію.....	52
2.1.3. Характеристика желатину	57
2.1.4. Характеристика карбоксиметильованого крохмалю	59
2.2. Характеристика допоміжних речовин.....	62
2.2.1. Характеристика зшивального агента.....	62
2.2.2. Характеристика гліцерину	66
2.2.3. Характеристика консервантів	67
2.2.4. Характеристика активного фармацевтичного інгредієнта.....	69
2.3. Методи дослідження властивостей композиційних матеріалів.....	71
2.3.1. Приготування полімерних композицій та рецептурні склади	72
2.3.2. Дослідження реологічних властивостей полімерних розчинів.....	74
2.3.3. Дослідження сорбційних властивостей зразків	75

2.3.4. Дослідження фізико-механічних показників	77
2.3.5. Спектрофотометричні методи дослідження	79
2.3.6. Дослідження кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду	79
2.4. Технологія виготовлення зразків.....	81
2.4.1. Формування плівок методом поливу.....	81
2.4.2. Зшивання та формування гідрогелевих матеріалів	81
2.5. Статистичний аналіз даних.....	82
Висновки до розділу 2	83
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОТРИМАННЯ.....	84
ГІДРОГЕЛІВИХ МАТЕРІАЛІВ З НЕОБХІДНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ	84
3.1. Реологічні дослідження полімерних розчинів на основі желатину, карбоксиметилкрохмалю та полівінілового спирту	84
3.2. Реологічні дослідження полімерних розчинів на основі полівінілового спирту та альгінату натрію з додаванням гіалуронової кислоти різної молекулярної маси	88
3.3. Дослідження гелевої фракції та кінетики набухання гідрогелевих систем .	92
3.4. Дослідження сорбційних та фізико-механічних властивостей плівок на основі желатину та карбоксиметилкрохмалю залежно від молекулярної маси гіалуронової кислоти	100
Висновки до розділу 3	104
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ТРАНСПОРТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА СТРУКТУРИ ГІДРОГЕЛІВИХ СИСТЕМ-НОСІЇВ ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДУ	106
4.1. Водопоглинання та сорбція фізіологічного розчину гідрогелевими системами ПВС/АльгNa з лідокаїном гідрохлориду.....	106
4.2. Кінетика вивільнення лідокаїну гідрохлориду з гідрогелевих систем ПВС/АльгNa/ГК та математичне моделювання за Korsmeyer–Peppas.....	109
4.3. ІЧ-спектроскопічне підтвердження включення лідокаїну та міжкомпонентних взаємодій у гідрогелевій матриці.....	113

4.4. Дослідження альтернативних гідрогелевих систем-носіїв лідокаїну на основі желатину, карбоксиметильованого крохмалю, ПВС, альгінату натрію зі зшиванням глутаровим альдегідом	117
4.5. Кінетика вивільнення лідокаїну гідрохлориду	120
Висновки до розділу 4	124
РОЗДІЛ 5. РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ГІДРОГЕЛЕВИХ ПЛІВОК-НОСІЇВ ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДУ	127
5.1. Технологічна схема виробництва гідрогелевих плівок-носіїв лідокаїну гідрохлориду.....	127
5.2. Контроль якості та технічні вимоги до готової продукції	132
Висновки до розділу 5	136
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	137
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	141
ДОДАТОК А Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації.....	171
ДОДАТОК Б Акт впровадження результатів дисертаційного в діяльність ПП «Малтекс» (м. Київ)	172
ДОДАТОК В про впровадження результатів дослідження в діяльність Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України	173

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ГК – гіалуронова кислота

ПВС – полівініловий спирт

АлгNa – альгінат натрію

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

КМК – карбоксиметильований крохмаль

ВСТУП

Сучасний розвиток фармацевтичних технологій орієнтований на створення ефективних систем доставки активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), здатних забезпечувати контрольоване, пролонговане та таргетоване вивільнення лікарських речовин. Особливої актуальності набуває застосування біосумісних та біорозкладних полімерних матеріалів, які поєднують терапевтичну ефективність із безпекою для організму та мінімальним ризиком побічних ефектів.

Гіалуронова кислота є природним поліаніонним біополімером, широко представленим у позаклітинному матриксі тканин людини, що зумовлює її високу біосумісність, нетоксичність та здатність до біодеградації. Завдяки високій гідрофільності, наявності функціональних груп і здатності до формування тривимірних сітчастих структур гіалуронова кислота є перспективною матрицею для створення гідрогелевих носіїв АФІ.

Гідрогелі на основі гіалуронової кислоти характеризуються значною здатністю до набряку, контрольованими реологічними властивостями та можливістю регулювання швидкості дифузії лікарських речовин. Це відкриває широкі перспективи їх використання у системах місцевої, трансдермальної та ін'єкційної доставки АФІ, а також у складі ранових покриттів, офтальмологічних, дерматологічних та регенеративних фармацевтичних форм.

Незважаючи на значну кількість досліджень, питання оптимізації складу гідрогелів на основі гіалуронової кислоти, забезпечення механічної стабільності при високому ступені набряку, а також керування кінетикою вивільнення активних інгредієнтів залишаються недостатньо вивченими. Це зумовлює необхідність подальших комплексних досліджень, спрямованих на розроблення гідрогелевих матеріалів з прогнозованими фізико-хімічними, структурними та фармакотехнологічними властивостями.

Таким чином, розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів є актуальним науково-практичним завданням сучасної хіміко-фармацевтичної технології та

матеріалознавства, що має важливе значення для створення інноваційних лікарських форм нового покоління. **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.**

Дисертаційна робота відповідає науковим напрямам КНУТД № 21/25 «Фундаментальні технології активного довголіття» та №39/25 «Створення волокнистих композиційних матеріалів на основі природних полімерів та дослідження їх властивостей», перспективному плану розвитку наукового напрямку «Біологія та охорона здоров'я» Київського національного університету технологій та дизайну у 2021-2025 роках (№ державної реєстрації 0122U000139), планам науково-дослідних робіт КНУТД: ініціативної тематики «Розробка композиційних матеріалів на основі біосумісних полімерів для підвищення доступності активних фармацевтичних інгредієнтів» Державний реєстраційний номер: 0123U100730 та держбюджетної теми «Розробка технології засобів надання первинної медичної допомоги військовослужбовцям та цивільному населенню з мінно-вибуховими травмами та опіками» Державний реєстраційний номер: 0125U000412.

Мета та завдання дослідження.

Метою дисертаційної роботи є розроблення технології гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти для створення ефективних систем доставки активних фармацевтичних інгредієнтів із керованими структурно-механічними та транспортними властивостями.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

- визначити фізико-хімічні та реологічні властивості гідрогелевих систем із додаванням гіалуронової кислоти з різними молекулярними масами та встановити оптимальні умови формування стабільних, в'язких гідрогелів як основи для доставки АФІ;

- науково обґрунтувати і розробити технологію одержання гідрогелевих матеріалів, що включає вибір способу модифікації, методику змішування компонентів та умови завантаження активних фармацевтичних інгредієнтів у гідрогелеву матрицю.

- провести дослідження властивостей отриманих гідрогелів, з характеристикою структури, механічними властивостями, здатністю до набухання, стабільністю та профілем вивільнення модельних АФІ.

- оцінити ефективність біодоступності та контрольованого вивільнення активних інгредієнтів із розроблених гідрогель-носіїв у порівнянні із традиційними фармацевтичними формами.

Об'єкт дослідження – процеси одержання та формування властивостей гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти.

Предмет дослідження – технології гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів для систем контрольованої доставки лікарських речовин.

Методи дослідження:

- спектрофотометричні методи з використанням спектрофотометра OPTIZEN POP UV/VIS (Mecasys, Республіка Корея) для дослідження кінетики вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів;

- методи інфрачервоної (ІЧ) спектроскопії для встановлення особливостей міжмолекулярних взаємодій та дослідження структури гідрогелевих композицій;

- стандартизовані методи випробувань відповідно до вимог чинних національних стандартів України (ДСТУ) для визначення фізико-хімічних, механічних та експлуатаційних характеристик отриманих плівкових матеріалів;

- методи математичної статистики для обробки та аналізу експериментальних даних, оцінювання достовірності результатів досліджень і відтворюваності експериментів.

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі вирішено науково-практичне завдання, пов'язане з розробленням гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів із керованими структурно-механічними та транспортними властивостями для застосування у системах контрольованої доставки лікарських речовин.

При цьому вперше:

- обґрунтовано вибір композиції ПВС/АлгНа (50/50) як базової системи, для якої встановлено максимальний рівноважний ступінь набухання у фосфатному буферному розчині на рівні 710 %, що забезпечує її перспективність для формування гідрогелівих матеріалів;
- встановлено кількісні закономірності впливу гіалуронової кислоти, за яких підвищення її концентрації та молекулярної маси призводить до зростання коефіцієнта консистенції гідрогелів від 9,5076 до 12,1953 Па·сⁿ та зниження показника течії від 0,49 до 0,405, що свідчить про формування більш структурованої полімерної сітки;
- доведено, що введення 1,0 % гіалуронової кислоти високої молекулярної маси у систему ПВС/АлгНа підвищує рівноважний ступінь набухання від 440 до 960 %, забезпечуючи при цьому контрольовану деградацію матеріалу в межах 3–7 діб;
- вперше встановлено вплив концентрації лідокаїну гідрохлориду в межах 5–15 % на сорбційні та дифузійні властивості гідрогелів, що проявляється у підвищенні рівноважної сорбції та уповільненні вивільнення АФІ;
- кількісно описано кінетику вивільнення лідокаїну в рамках моделі Korsmeuер–Peppas, де константа швидкості зростає від 0,2956 до 0,4523 год⁻ⁿ, а час досягнення 50 % вивільнення зменшується від 2,17 до 1,16 год, при цьому встановлено реалізацію механізму аномальної дифузії;
- доведено, що для всіх досліджених систем забезпечується контрольоване вивільнення лідокаїну протягом 14–18 годин, що дозволяє регулювати тривалість терапевтичної дії;
- встановлено, що тип зшивання суттєво впливає на кінетику масоперенесення, а саме ковалентно зшиті системи (глутаровий альдегід) характеризуються нижчими значеннями констант вивільнення порівняно з іонно зшитими (Ca²⁺) гідрогелями.

Практична значення одержаних результатів

Розроблено технологічні принципи створення гідрогелевих матеріалів на основі ПВС, альгінату натрію та гіалуронової кислоти з контрольованими

реологічними характеристиками, що забезпечує технологічну придатність до формування гелів;

- запропоновано полімерні системи з регульованим ступенем набухання від 440 до 960 %, що дозволяє керувати водоутримувальною здатністю та експлуатаційними властивостями матеріалів;

- розроблено гідрогелеві матриці для пролонгованого вивільнення лідокаїну гідрохлориду з контрольованою кінетикою та тривалістю дії 14–18 годин, що є перспективним для місцевих анестезуючих засобів;

- підтверджено можливість використання розроблених гідрогелів для створення ранових покриттів, трансдермальних систем доставки лікарських речовин, гелевих аплікацій та інших біомедичних виробів;

- результати дослідження можуть бути впроваджені у технологічні процеси підприємств хіміко-фармацевтичної галузі для створення нових полімерних лікарських форм із прогнозованими функціональними властивостями.

Особистий внесок здобувача.

Особистий внесок здобувача полягає у самостійному проведенні інформаційно-патентного пошуку та аналізі наукової літератури за тематикою дослідження, обґрунтуванні наряду наукової роботи, формуванні мети та завдань дослідження. Здобувачем безпосередньо виконано основний обсяг експериментальних досліджень, здійснено розроблення та одержання дослідних зразків, проведено їх фізико-хімічні, технологічні та функціональні випробування. Виконано статистичну обробку, узагальнення та інтерпретацію отриманих результатів, сформульовано основні наукові положення, практичні рекомендації та висновки дисертаційної роботи. У наукових публікаціях, підготовлених у співавторстві, здобувачу належить отримання, систематизація та аналіз експериментальних даних, підготовка рукописів до публікації, формулювання результатів досліджень і висновків. Обговорення результатів досліджень, визначення наукової концепції роботи та коригування окремих етапів дослідження здійснювалися спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи доповідались, обговорювались і отримали схвальну оцінку на міжнародних та всеукраїнських наукових конференціях, зокрема: *Polymers 2024 – Polymers for a Safe and Sustainable Future* (28–31 May 2024, Athens, Greece); Міжнародній Internet-конференції «Modern chemistry of medicines», присвяченій 85-річчю з дня народження професора Петра Овксентійовича Безуглого (25 вересня 2024 р., м. Харків, Україна); Міжнародна конференція з хімії, хімічної технології та екології, присвяченій 125-річчю КПІ ім. Ігоря Сікорського (26-29 вересня 2023 р., м. Київ); Всеукраїнській науковій конференції «Освіта для сталого майбутнього: екологічні, технологічні, економічні і соціокультурні питання» (18 жовтня 2023 р., м. Київ, Україна); VIII Міжнародній (XVIII Українській) науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених (25–27 березня 2025 р., м. Вінниця, Україна); IV Міжнародній науковій конференції (11 жовтня 2022 р., м. Київ (КНУТД), Україна; м. Львів (НУ «Львівська політехніка»), Україна).

Публікації. За темою роботи опубліковано 11 наукових праць, у тому числі: 4 статті у наукових фахових виданнях, 2 статті зі збірки наукових праць конференції; 5 тез доповідей в збірниках матеріалів конференцій.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (295 найменувань на 29 сторінках), 3 додатків, містить 24 таблиці та 20 рисунків. Основний текст роботи викладено на 141 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 173 сторінки.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБЛЕННЯ ГІДРОГЕЛЕВИХ МАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ ЯК НОСІЇВ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ

1.1. Гідрогелеві системи у сучасній фармацевтичній технології

Розвиток сучасної фармацевтичної технології впродовж останніх десятиліть дедалі більше зміщується від традиційних лікарських форм, що забезпечують одномоментне надходження діючої речовини у організм, до систем доставки, здатних контролювати швидкість, тривалість і локалізацію вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта, і саме у цьому контексті гідрогелеві матеріали посіли одне з центральних місць серед полімерних носіїв, оскільки вони поєднують високий вміст води, м'якість, наближену до м'якості живих тканин, та здатність утримувати й поступово віддавати інкапсульовану речовину [1].

Під гідрогелем у фармацевтичному та біоматеріалознавчому сенсі розуміють тривимірну сітчасту структуру, утворену гідрофільними полімерними ланцюгами, з'єднаними між собою вузлами зшивання, яка здатна поглинати й утримувати значні об'єми води або біологічних рідин, не розчиняючись при цьому завдяки наявності цих зв'язків між макромолекулами [2, 3]. Здатність до набухання є визначальною характеристикою гідрогелів: залежно від природи полімеру та щільності сітки матеріал може поглинати від десятків відсотків до кількох тисяч разів більше води відносно власної сухої маси, причому поглинута вода розподіляється між вільною, проміжною та зв'язаною фракціями, що безпосередньо впливає на дифузійну рухливість розчинених у ній лікарських речовин [4].

Висока обводненість гідрогелевої матриці забезпечує її структурну спорідненість із природним позаклітинним матриксом, чим зумовлюється низька подразнювальна дія на тканини, мінімальна адсорбція білків і добра переносимість при контакті зі шкірою, слизовими оболонками та рановою поверхнею. Саме ця тканиноподібність вигідно вирізняє гідрогелі на тлі жорстких полімерних носіїв і робить їх придатними для тривалого контакту з

організмом у складі ранових покриттів, офтальмологічних вставок, трансдермальних та ін'єкційних систем [5].

З огляду на різноманіття полімерів і способів формування сітки гідрогелі класифікують за кількома незалежними ознаками, які в сукупності визначають їхні фізико-хімічні та фармакотехнологічні характеристики. За походженням полімерної основи розрізняють гідрогелі природні, синтетичні та гібридні. Природні гідрогелі формують на основі полісахаридів і білків, серед яких гіалуронова кислота, альгінат, хітозан, желатин і колаген, і вони вирізняються високою біосумісністю, біодеградуваністю та власною біологічною активністю, проте часто поступаються синтетичним за механічною міцністю та відтворюваністю властивостей [6, 7]. Синтетичні гідрогелі на основі полівінілового спирту, поліетиленгліколю, поліакриламідну чи поліакрилової кислоти забезпечують стабільнішу й більш контрольовану структуру, але потребують додаткового підтвердження біобезпечності [8]. Гібридні системи, які поєднують природний і синтетичний компоненти, дають змогу узгодити біосумісність природного полімеру з механічною стабільністю синтетичного, і саме до цього типу належать композиції на основі гіалуронової кислоти з полівініловим спиртом або альгінатом, що розглядаються у цій роботі [9].

За механізмом утворення сітки гідрогелі поділяють на фізичні та хімічні. Фізичні гідрогелі утворюються завдяки нековалентним взаємодіям між полімерними ланцюгами, до яких належать водневі зв'язки, електростатичні та іонні взаємодії, гідрофобні асоціації, координаційні зв'язки з іонами металів та утворення кристалічних доменів; такі гелі формуються за м'яких умов без застосування зшивальних реагентів, є зворотними і вирізняються підвищеною біосумісністю, що робить їх особливо привабливими для доставки лікарських речовин і ранового застосування [10, 11]. Хімічні гідрогелі утримуються завдяки ковалентним зв'язкам між макромолекулами, які утворюються в результаті радикальної полімеризації, карбодіімідного зшивання, ферментативного зшивання чи реакцій типу клік-хімії, і характеризуються вищою механічною стабільністю та точнішим контролем структури, проте

можливе залишкове утримання зшивальних агентів вимагає ретельної оцінки токсичності [12]. Окрему групу становлять гібридно зшиті системи, у яких поєднано фізичні та хімічні з'єднання, що дозволяє водночас досягти стабільності й керованої деградованості [13].

За чутливістю до зовнішніх чинників виокремлюють так звані інтелектуальні, або стимул-чутливі, гідрогелі, здатні оборотно змінювати ступінь набухання у відповідь на зміну рН, температури, іонної сили, освітлення чи ферментативного оточення [14, 15]. Така чутливість має пряме фармацевтичне значення, оскільки дає змогу узгодити вивільнення діючої речовини з фізіологічними умовами ділянки введення: рН-чутливі системи реагують на градієнт кислотності у шлунково-кишковому тракті чи у зоні запалення, а термочутливі здатні переходити із рідкого у гелеподібний стан при температурі тіла, що використовується для ін'єкційних форм [16]. За сумарним зарядом сітки гідрогелі поділяють на неіоногенні, аніонні, катіонні та амфотерні, причому саме поліаніонна природа гіалуронової кислоти, зумовлена наявністю дисоційованих карбоксильних груп, визначає її осмотичну поведінку та взаємодію з зарядженими лікарськими речовинами [17].

Технологічні підходи до одержання гідрогелів визначають пористість, щільність сітки, механічні характеристики та профіль вивільнення діючої речовини, тому вибір методу формування є невіддільною частиною розроблення носія [18, 19]. Серед фізичних методів формування сітки найширше застосовують циклічне заморожування й розморожування, за якого у розчині ПВС та споріднених полімерів утворюються кристалічні домени, що відіграють роль вузлів зшивання; цей підхід не потребує хімічних реагентів і дає змогу одержувати гелі з добрими механічними властивостями, придатні для подальшого введення біологічно активних речовин [20]. Іонне гелеутворення, характерне для альгінату натрію, відбувається внаслідок взаємодії карбоксилатних груп полімеру з двовалентними катіонами, насамперед кальцію, з утворенням впорядкованих ділянок зшивання – цей метод

реалізується у м'яких водних умовах і широко застосовується для інкапсуляції чутливих діючих речовин [21].

Хімічні методи передбачають утворення ковалентних зв'язків між полімерними ланцюгами і охоплюють радикальну полімеризацію за участю ініціаторів, зшивання карбоксильних і гідроксильних груп, ферментативне зшивання та реакції клік-хімії; ці підходи забезпечують вищу структурну стабільність матриці, але потребують контролю за повнотою видалення непрореагованих компонентів [22, 23]. Незалежно від механізму зшивання діючу речовину вводять у гідрогель або шляхом її розчинення у полімерній суміші ще до формування сітки, або через насичення вже сформованого набряклого гелю розчином діючої речовини, причому кожен із цих варіантів по-різному впливає на рівномірність розподілу та подальшу кінетику вивільнення [24]. Сучасні технологічні рішення, зокрема пошарове формування, тривимірний друк і мікрофлюїдні методи, дають змогу додатково керувати архітектурою матеріалу та просторовим розташуванням діючої речовини, що особливо актуально для багатошарових ранових покриттів [25].

Порівняно з іншими полімерними носіями активних фармацевтичних інгредієнтів гідрогелі вирізняються поєднанням високого вмісту води, тканиноподібної м'якості та здатності до контрольованого вивільнення, що визначає їхню перевагу у застосуваннях, які передбачають тривалий контакт із вологими біологічними поверхнями [26, 27]. На відміну від полімерних плівок, які забезпечують переважно бар'єрну функцію та поверхнєве нанесення діючої речовини, гідрогелі формують резервуар, з якого речовина дифундує поступово, підтримуючи її терапевтичну концентрацію впродовж тривалого часу [28]. Порівняно з мікросферами та ліпосомами, орієнтованими передусім на системну й таргетовану доставку, гідрогелі краще пристосовані до локальної терапії, місцевого знеболення та лікування ран, де важливі одночасно депонувальна, зволожувальна та захисна функції носія [29].

До гідрогелевих матеріалів фармацевтичного та медичного призначення висувається низка взаємопов'язаних вимог, що впливають із умов їх

безпосереднього контакту з тканинами організму. Матеріал має бути біосумісним і нетоксичним, не спричиняти подразнення чи імунної відповіді, забезпечувати достатню механічну цілісність при високому ступені набухання, щоб не руйнуватися під час застосування, та зберігати структурну стабільність у фізіологічному середовищі. Водночас він повинен забезпечувати прогнозований і відтворюваний профіль вивільнення діючої речовини, а у разі ранових і резорбованих систем — контрольовану біодеградовність із утворенням нетоксичних продуктів розкладу [30, 31]. Саме поєднання цих вимог зумовлює доцільність застосування композиційних гідрогелів на основі гіалуронової кислоти, властивості яких можна цілеспрямовано регулювати добором полімерів-партнерів і способу зшивання, що й визначає предмет подальшого розгляду [32].

1.2. Гіалуронова кислота як біополімерна матриця для систем доставки активних фармацевтичних інгредієнтів

Серед природних полісахаридів, придатних для створення гідрогелевих носіїв лікарських речовин, гіалуронова кислота посідає особливе місце завдяки унікальному поєднанню біологічного походження, повної біосумісності та керованих фізико-хімічних властивостей, що зумовило її широке застосування у фармації, регенеративній медицині, офтальмології та дерматології [33]. Будучи природним компонентом позаклітинного матриксу тканин людини, гіалуронова кислота не сприймається організмом як чужорідний матеріал, не викликає імунної відповіді та зазнає закономірної ферментативної деградації, що робить її практично ідеальною основою для матеріалів, призначених для безпосереднього контакту з тканинами [34, 35].

Гіалуронова кислота є лінійним нессульфатованим глікозаміногліканом, побудованим із повторюваних дисахаридних ланок, кожна з яких складається із залишку D-глюкуронової кислоти та N-ацетил-D-глюкозаміну, з'єднаних чергуванням β -1,3- та β -1,4-глікозидних зв'язків [36]. Така регулярна будова без розгалужень визначає лінійний характер макромолекули та зумовлює наявність у кожній дисахаридній ланці карбоксильної групи, первинних і вторинних

гідроксильних груп та ацетамідного фрагмента, які разом формують щільну мережу можливих центрів водневих зв'язків і місць для хімічної модифікації [37].

Наявність карбоксильних груп, які за фізіологічних значень рН перебувають у дисоційованому стані, надає гіалуронової кислоті вираженого поліаніонного характеру, що є ключовим для розуміння її поведінки у водних середовищах [38, 39]. У розчині макромолекула набуває розгорнутої, статистично згорнутої конформації, стабілізованої внутрішньомолекулярними водневими зв'язками й електростатичним відштовхуванням однойменно заряджених карбоксилатних груп, унаслідок чого навіть невеликі концентрації полімеру займають значний гідродинамічний об'єм [40]. Зі зростанням концентрації окремі макромолекулярні клубки починають перекриватися й переплітатися, утворюючи безперервну тривимірну сітку фізичних зачеплень, що становить структурну основу гелеутворення гіалуронової кислоти без участі будь-яких хімічних зшивальних агентів [41].

Молекулярна маса гіалуронової кислоти є тим параметром, який найбільшою мірою визначає реологічні, структурні та біологічні характеристики матеріалів на її основі, а отже потребує окремого розгляду в контексті розроблення гідрогелевих носіїв [42, 43]. Залежно від способу одержання та подальшої обробки молекулярна маса може змінюватися у дуже широких межах — від кількох тисяч до кількох мільйонів дальтонів, і за цією ознакою умовно розрізняють низькомолекулярну, середньомолекулярну та високомолекулярну гіалуронову кислоту, кожна з яких виявляє відмінну поведінку як у розчині, так і у складі гідрогелевої матриці [44].

Високомолекулярна гіалуронова кислота, утворюючи розлогі переплетені сітки макромолекулярних клубків, забезпечує високу в'язкість розчинів, виражену псевдопластичну поведінку та здатність формувати стабільні структуровані гелі вже за невисоких концентрацій, чим зумовлюється її застосування там, де потрібні високі структурно-механічні характеристики та тривале утримання форми [45]. Низькомолекулярні фракції, навпаки, дають

менш в'язкі розчини, легше дифундують у тканини й виявляють відмінний спектр біологічної активності, проте формують менш стабільні структури, схильні до швидкого розчинення [46, 47]. Така залежність властивостей від молекулярної маси означає, що цілеспрямований добір цього параметра або поєднання фракцій різної молекулярної маси є дієвим інструментом регулювання в'язкості, ступеня набухання, механічної стабільності та кінетики вивільнення діючої речовини, що становить самостійний науковий інтерес у межах цього дослідження [48].

Біосумісність гіалуронової кислоти є наслідком її природного походження та ідентичності тій речовині, що міститься у тканинах організму, завдяки чому матеріали на її основі не спричиняють вираженої запальної чи імунної реакції та добре переносяться при контакті зі шкірою, слизовими оболонками й рановою поверхнею [49]. Біодеградація гіалуронової кислоти має переважно ферментативний характер і відбувається під дією специфічних ферментів гіалуронідаз, а також у результаті окисного й гідролітичного розщеплення, причому продуктами розкладу є природні олігосахариди, що включаються у метаболічні процеси без накопичення токсичних залишків; саме керована біодеградовність робить гіалуронову кислоту придатною для резорбованих систем доставки та ранових покриттів, де матеріал має поступово зникати в міру загоєння [50, 51].

Сучасне промислове одержання гіалуронової кислоти здійснюється переважно двома шляхами – стракцією з тваринної сировини та мікробною ферментацією, причому останній підхід, що ґрунтується на культивуванні спеціально дібраних штамів бактерій, поступово витісняє традиційну екстракцію завдяки вищій чистоті продукту, відсутності ризику перенесення тваринних патогенів і можливості контролювати молекулярну масу безпосередньо в процесі біосинтезу [52]. Можливість керованого одержання фракцій із заданою молекулярною масою має пряме практичне значення для розроблення гідрогелевих носіїв, оскільки дозволяє відтворювано отримувати сировину з прогнозованими властивостями [53].

Сукупність розглянутих характеристик — лінійна регулярна будова, поліаніонна природа, керована молекулярна маса, повна біосумісність і ферментативна біодеградовність — обґрунтовує доцільність застосування гіалуронової кислоти як основи гідрогелевих носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів. Водночас здатність гіалуронової кислоти самостійно формувати лише фізичні сітки фізичних зачеплень, схильні до швидкого розчинення та недостатньо стабільні механічно, зумовлює потребу в її поєднанні з полімерами-партнерами та застосуванні додаткових способів зшивання, що й визначає перехід до розгляду композиційних систем на основі гіалуронової кислоти у наступному підрозділі [54, 55].

1.3. Полімерні композиції на основі гіалуронової кислоти

Попри сукупність переваг гіалуронової кислоти як біополімерної матриці, її практичне застосування у складі гідрогелевих носіїв обмежується тим, що у чистому вигляді вона формує лише фізичні сітки макромолекулярних зачеплень, які за фізіологічних умов виявляють недостатню механічну стабільність, швидко набухають і відносно легко розчиняються, втрачаючи структурну цілісність. Подолання цього обмеження досягається переходом від однокомпонентних систем до композиційних, у яких гіалуронову кислоту поєднують із полімерами-партнерами, здатними утворювати міцнішу й стабільнішу сітку, та із застосуванням додаткових способів зшивання, що в сукупності дає змогу узгодити власну біологічну цінність гіалуронової кислоти із потрібними експлуатаційними характеристиками матеріалу [56].

Композиційний підхід відкриває широкі можливості цілеспрямованого регулювання властивостей гідрогелю, оскільки кожен компонент вносить власний внесок у структуру й поведінку матеріалу: гіалуронова кислота забезпечує біосумісність, гідрофільність і біологічну активність, тоді як полімер-партнер відповідає за механічну стабільність, керовану пористість і відтворюваність характеристик. Залежно від природи дібраного партнера та механізму зшивання формуються композиції з різним балансом цих властивостей, серед яких у контексті розроблення ранових і трансдермальних

носіїв найбільший інтерес становлять системи гіалуронової кислоти з ПВС, желатином та альгінатом натрію [57].

ПВС є синтетичним водорозчинним полімером із розвиненою системою гідроксильних груп, який завдяки нетоксичності, біосумісності, еластичності та здатності формувати міцні фізичні гелі належить до найпоширеніших матрицеутворювальних компонентів гідрогелевих ранових покриттів [58, 59]. Найхарактернішим способом одержання гелів на основі полівінілового спирту є метод циклічного заморожування й розморожування, за якого внаслідок локального вимерзання води та зближення полімерних ланцюгів утворюються кристалічні домени, що відіграють роль фізичних вузлів зшивання й надають матеріалу механічної міцності без застосування хімічних реагентів [60]. Саме відсутність токсичних зшивальних агентів і м'якість умов формування роблять цей підхід особливо привабливим для систем, призначених для контакту з рановою поверхнею [61].

Поєднання ПВС з гіалуроновою кислотою дозволяє об'єднати механічну стабільність і структуроутворювальну здатність синтетичного полімеру з біологічною активністю та гідрофільністю природного компонента, причому між гідроксильними групами ПВС й карбоксильними та гідроксильними групами гіалуронової кислоти утворюються водневі зв'язки, що додатково стабілізують сітку [62, 63]. Чистий ПВС характеризується обмеженою біологічною активністю та помірною здатністю до набухання й поглинання ексудату, тому введення гіалуронової кислоти підвищує гідрофільність матеріалу, поліпшує клітинну адгезію та надає композиції регенеративних властивостей, тоді як ПВС компенсує власну нездатність гіалуронової кислоти утворювати стабільні гелі [64]. Дослідження таких композицій підтверджують, що варіювання співвідношення компонентів і кількості циклів заморожування-розморожування є дієвим засобом регулювання пористості, механічної міцності, ступеня набухання та профілю вивільнення введеної діючої речовини [65].

Желатин, що є продуктом часткового гідролізу колагену, становить ще один поширений біополімерний партнер для гіалуронової кислоти, оскільки він має білкову природу, споріднену з тканинами організму, виявляє добру біосумісність і біодеградовність та здатний оборотно переходити з розчину у гелеподібний стан при зниженні температури завдяки частковому відновленню колагеноподібних спіральних структур [66, 67]. Наявність у молекулі желатину водночас аміногруп і карбоксильних груп зумовлює його здатність до електростатичних і водневих взаємодій із зарядженими полімерами, що сприяє утворенню стабільних композиційних сіток [68].

У композиціях гіалуронової кислоти з желатином поєднуються структуроутворювальна здатність білкового компонента, який забезпечує термооборотне гелеутворення та сприятливе для клітин середовище, та властивості гіалуронової кислоти, що підвищує гідрофільність, в'язкість і біологічну активність матеріалу. Оскільки термооборотні гелі желатину за температури тіла розм'якшуються й втрачають механічну цілісність, такі системи зазвичай потребують додаткового хімічного або іонного зшивання для забезпечення стабільності у фізіологічних умовах [69]. Регулювання співвідношення желатину й гіалуронової кислоти дає змогу керувати пористістю, ступенем набухання та швидкістю вивільнення діючої речовини, що робить ці композиції перспективними для ранових покриттів і систем місцевої доставки лікарських речовин [70, 71].

Альгінат натрію є природним аніонним полісахаридом, який добувають із бурих водоростей і який складається із залишків β -D-мануронової та α -L-гулууронової кислот, з'єднаних у блоки різної будови; завдяки наявності карбоксильних груп альгінат здатний до іонного гелеутворення, що становить його основну технологічну перевагу [72]. У присутності двовалентних катіонів, насамперед кальцію, карбоксилатні групи сусідніх полімерних ланцюгів зв'язуються іонними містками з утворенням упорядкованих ділянок зшивання за моделлю так званої «ячної коробки», внаслідок чого розчин альгінату

швидко переходить у стабільний гель за м'яких водних умов без застосування органічних зшивальних реагентів і без нагрівання [73].

Поєднання альгінату натрію з гіалуроновою кислотою є особливо доцільним, оскільки обидва полімери мають поліаніонну природу й біологічне походження, а здатність альгінату до іонного зшивання забезпечує механічну стабільність композиції, якої бракує самій гіалуроновій кислоті [74, 75]. Гіалуронова кислота у складі таких систем підвищує гідрофільність, поліпшує реологічні характеристики та надає матеріалу регенеративних властивостей, тоді як іонно зшита альгінатна сітка утримує структуру у фізіологічному середовищі та забезпечує контрольоване вивільнення введеної діючої речовини. М'якість умов гелеутворення робить альгіратно-гіалуронові композиції придатними для інкапсуляції чутливих діючих речовин [76], а варіювання концентрації альгінату, гіалуронової кислоти та зшивальних катіонів дає змогу регулювати щільність сітки, ступінь набухання й кінетику вивільнення, що має пряме значення для розроблення ранових покриттів із заданими характеристиками [77].

Спосіб зшивання композиційної сітки є визначальним чинником, що формує механічну стабільність, ступінь набухання, біодеградовність і профіль вивільнення діючої речовини, тому його вибір становить ключовий етап розроблення гідрогелевого носія. Фізичне зшивання, що реалізується через водневі зв'язки, кристалізацію полімерних доменів при заморожуванні-розморожуванні та електростатичні взаємодії між різнойменно зарядженими макромолекулами, забезпечує формування сітки за м'яких умов без застосування хімічних реагентів і вирізняється підвищеною біосумісністю, проте такі гелі зазвичай менш стабільні механічно й схильні до поступового розчинення [78, 79]. Іонне зшивання, характерне для альгінатних систем і засноване на взаємодії карбоксилатних груп із двовалентними катіонами, посідає проміжне місце, поєднуючи м'якість умов гелеутворення з достатньою стабільністю структури [80].

Хімічне зшивання, що передбачає утворення ковалентних зв'язків між полімерними ланцюгами за допомогою карбодіімідних реагентів, поліфункціональних зшивальних агентів, ферментативного каталізу чи реакцій клік-хімії, забезпечує найвищу механічну стабільність і найточніший контроль щільності сітки, проте потребує ретельної оцінки залишкового вмісту реагентів та їхньої можливої токсичності [81]. Дедалі ширшого застосування набувають комбіновані підходи подвійного зшивання, у яких поєднують фізичні та хімічні або іонні та ковалентні вузли, що дозволяє водночас досягти механічної міцності, керованої біодеградовності та прогнозованого вивільнення діючої речовини [82, 83]. Саме можливість цілеспрямованого добору полімерів-партнерів і способу зшивання обґрунтовує доцільність композиційного підходу, реалізованого у цій роботі, де структурно-механічні та транспортні властивості матеріалу розглядаються у тісному взаємозв'язку зі ступенем набухання.

1.4. Структурно-механічні властивості та кінетика набухання гідрогелів

Здатність гідрогелю до набухання та збереження механічної цілісності у набряклому стані є тими характеристиками, які безпосередньо визначають придатність матеріалу до застосування як носія активних фармацевтичних інгредієнтів, оскільки саме ступінь набухання задає об'єм утриманої рідини, рухливість розчиненої діючої речовини й геометрію матеріалу при контакті з тканинами, а механічна стабільність визначає, чи збереже виріб свою форму та функцію впродовж усього часу застосування. У композиційних гідрогелях на основі гіалуронової кислоти ці властивості перебувають у тісному взаємозв'язку, бо поліаніонна природа полімеру водночас посилює набухання й послаблює сітку, через що розроблення матеріалу зводиться до пошуку рівноваги між високою водопоглинальною здатністю та достатньою структурною міцністю [84].

Набухання гідрогелю є наслідком прагнення гідрофільної полімерної сітки увібрати розчинник, якому протидіють пружні сили розтягнутих між вузлами зшивання ланцюгів, і процес триває доти, доки рушійна сила поглинання не врівноважиться пружним опором сітки, після чого

встановлюється рівноважний ступінь набухання. Сумарну рушійну силу набухання прийнято розглядати як суму трьох внесків — внеску змішування полімеру з розчинником, пружного внеску деформованої сітки та іонного, або осмотичного, внеску, пов'язаного з наявністю у сітці фіксованих зарядів і рухливих протиіонів [85].

Саме іонний внесок має визначальне значення для гідрогелів на основі гіалуронової кислоти, оскільки її дисоційовані карбоксильні групи утворюють у сітці фіксований негативний заряд, який утримує всередині матеріалу надлишок рухливих протиіонів; різниця концентрацій рухливих іонів всередині та зовні гелю породжує осмотичний тиск, що додатково втягує розчинник у сітку та помітно підвищує ступінь набухання порівняно з неіоногенними системами [86, 87]. Зі зростанням концентрації гіалуронової кислоти зростає густина фіксованого заряду, а отже й осмотичний внесок, проте водночас збільшення концентрації та щільності переплетень підвищує пружний опір сітки, внаслідок чого залежність рівноважного набухання від вмісту полімеру має немонотонний характер [88]. Зовнішні умови, передусім іонна сила та склад середовища, суттєво впливають на набухання, бо підвищення концентрації солей екранує фіксовані заряди й знижує осмотичний тиск, а присутність двовалентних катіонів додатково ущільнює сітку, чим пояснюється відмінність поведінки матеріалу у дистильованій воді та у фізіологічному середовищі [89].

Механічна стабільність гідрогелю у фізіологічному середовищі за температури тіла є вирішальною умовою його практичного застосування, оскільки матеріал, що руйнується чи розпливається при контакті з рановим екссудатом або тканинною рідиною, не здатний виконувати ані захисну, ані депонувальну функцію [90, 91]. Для гідрогелів на основі гіалуронової кислоти збереження цілісності ускладнюється тим, що поліаніонна природа полімеру зумовлює інтенсивне набухання, яке за надмірного розвитку призводить до надмірного розпушення сітки, падіння міцності та зрештою до структурного руйнування матеріалу [92].

У зв'язку з цим у поведінці композиційних гідрогелів відокремлюють критичні концентраційні межі, за яких відбувається перехід від стабільного гелю, що зберігає форму й механічну цілісність, до структурно нестійких систем, схильних до фрагментації або розчинення; визначення цих меж є необхідною умовою цілеспрямованого розроблення стабільного матеріалу [93]. Положення критичних меж залежить від концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти, природи й вмісту полімеру-партнера та способу й щільності зшивання, причому введення матрицеутворювального компонента й застосування додаткового іонного або хімічного зшивання зміщує межу стабільності в бік вищих ступенів набухання [94, 95]. Оцінювання поведінки матеріалу за фізіологічних умов, що відтворюють значення рН 7,4 та температуру 37 °С, є стандартним підходом до встановлення придатності гідрогелю до застосування й дає змогу пов'язати склад композиції з її механічною стабільністю [96].

Реологічні властивості розчинів і гелів на основі гіалуронової кислоти відіграють подвійну роль, оскільки вони, з одного боку, визначають технологічну зручність переробки матеріалу під час одержання та нанесення, а з іншого — опосередковано відображають структуру полімерної сітки й силу взаємодій між макромолекулами [97]. Розчини гіалуронової кислоти та її композицій виявляють виражену псевдопластичну поведінку, за якої в'язкість знижується зі зростанням швидкості зсуву внаслідок руйнування й переорієнтації переплетень макромолекулярних клубків у напрямку течії; така поведінка є практично сприятливою, бо забезпечує легкість нанесення матеріалу при високих швидкостях зсуву та утримання форми у стані спокою [98, 99].

Величина в'язкості та ступінь її залежності від швидкості зсуву зростають із підвищенням концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти, а також залежать від природи й вмісту полімеру-партнера, оскільки міжмолекулярні водневі та електростатичні взаємодії у композиційній системі підсилюють структурованість і чинять опір течії [100]. Дослідження залежності

в'язкості від швидкості зсуву для композицій із різним співвідношенням компонентів та різним вмістом гіалуронової кислоти дає змогу оцінити внесок кожного складника у формування структури й цілеспрямовано добирати склад із потрібними технологічними та експлуатаційними характеристиками [101]. Сукупність розглянутих структурно-механічних і реологічних властивостей нерозривно пов'язана зі здатністю гідрогелю утримувати й поступово віддавати інкапсульовану діючу речовину, що зумовлює перехід до розгляду закономірностей контрольованого вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із гідрогелевих носіїв.

1.5. Системи контрольованого вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів із гідрогелевих носіїв

Кінцеве призначення гідрогелевого носія полягає у тому, щоб не лише утримати інкапсульовану діючу речовину, а й забезпечити її вивільнення із заданою швидкістю, тривалістю та профілем, узгодженими з терапевтичною потребою, тому розуміння механізмів і закономірностей вивільнення є невіддільною складовою розроблення матеріалу. Поведінка діючої речовини у гідрогелі визначається сукупністю чинників — структурою й щільністю полімерної сітки, ступенем набухання, розмірами та зарядом молекули діючої речовини, а також характером її взаємодій із полімерною матрицею, — і саме керування цими чинниками дає змогу переходити від неконтрольованого швидкого вивільнення до пролонгованої та прогнозованої доставки [140, 141].

Перш ніж розглядати механізми та математичний опис вивільнення, доцільно систематизувати чинники, що визначають швидкість і повноту виходу діючої речовини з гідрогелевої матриці, оскільки саме їхнім узгодженим добром досягається потрібний терапевтичний профіль. Усю сукупність цих чинників умовно поділяють на ті, що пов'язані з будовою полімерної сітки, ті, що зумовлені властивостями самої діючої речовини, та ті, що визначаються складом і станом зовнішнього середовища, причому в реальній системі вони діють спільно й нерідко різноспрямовано [142, 143].

До чинників, пов'язаних із будовою сітки, належать передусім щільність зшивання та середній розмір комірок між вузлами, які визначають ефективний розмір пор і безпосередньо обмежують дифузійну рухливість розчинених молекул, зі зростанням щільності зшивання комірки звужуються, шлях дифузії стає складніший, а швидкість вивільнення знижується. Ступінь набухання матриці у середовищі застосування діє у протилежному напрямі, оскільки поглинання розчинника розширює пори й полегшує транспорт речовини, через що рівноважне набухання та щільність зшивання слід розглядати як два взаємопов'язані важелі керування кінетикою. Пористість і характер поруватої структури, що формуються на етапі одержання матеріалу, додатково визначають частку відкритих, доступних для дифузії каналів і таким чином впливають на початкову швидкість вивільнення [144, 145].

Чинники, зумовлені властивостями діючої речовини, охоплюють її молекулярну масу й розмір молекули, розчинність у середовищі вивільнення, коефіцієнт розподілу, а також наявність іоногенних груп і сумарний заряд за умов застосування. Великі молекули, розмір яких наближається до розміру комірок сітки, вивільняються повільніше внаслідок стеричних обмежень, тоді як малі добре розчинні молекули виходять швидше; заряджені ж речовини додатково зазнають впливу електростатичних взаємодій із фіксованими зарядами матриці, що особливо суттєво для поліаніонної сітки гіалуронової кислоти. Чинники зовнішнього середовища — значення рН, іонна сила, температура та наявність ферментів — впливають як на стан іонізації речовини й сітки, так і на саму матрицю, змінюючи її набухання та швидкість деградації, унаслідок чого профіль вивільнення *in vitro* слід оцінювати в умовах, що відтворюють фізіологічне оточення [146, 147].

У гідрогелевих системах вивільнення діючої речовини зазвичай реалізується через три основні механізми, які можуть діяти як окремо, так і в поєднанні. Дифузійний механізм є найпоширенішим і полягає у переміщенні розчинених молекул діючої речовини крізь заповнені водою пори набряклої сітки під дією градієнта концентрації; у цьому разі швидкість вивільнення

визначається передусім розміром пор, звивистістю шляхів дифузії та співвідношенням розмірів молекули діючої речовини й комірок сітки [148]. Механізм, керований набуханням, реалізується тоді, коли проникнення розчинника у сітку та її розгортання випереджають дифузію й самі регулюють рухливість діючої речовини, що характерно для матеріалів, які у вихідному стані мають щільну структуру й вивільняють речовину у міру поглинання води [149]. Механізм, керований ерозією або деградацією, пов'язаний із поступовим руйнуванням полімерної сітки внаслідок гідролізу чи ферментативного розщеплення, унаслідок чого діюча речовина вивільняється в міру зникнення матриці; для біодеградувальних носіїв на основі гіалуронової кислоти цей механізм може робити суттєвий внесок у тривалій перспективі [150, 151].

Окрему роль у керуванні вивільненням відіграють специфічні взаємодії між діючою речовиною та полімерною матрицею, зокрема електростатичне притягання або відштовхування між зарядженими молекулами діючої речовини й фіксованими зарядами поліаніонної сітки гіалуронової кислоти; такі взаємодії здатні уповільнювати вивільнення заряджених речовин і надавати системі чутливості до зміни рН та іонної сили середовища [152].

Унаслідок поєднання кількох механізмів реальний профіль вивільнення часто має складний двофазний характер, у якому початкова швидка фаза змінюється тривалішою повільною фазою, керованою дифузією крізь товщу матеріалу. Початкову швидку фазу, відому як ефект вибухового вивільнення, спричиняє вихід частини діючої речовини, локалізованої у приповерхневих шарах та у крупних відкритих порах, ще до встановлення стаціонарного дифузійного режиму; виражений ефект вибухового вивільнення може бути корисним там, де потрібна негайна терапевтична концентрація, проте у системах пролонгованої дії його зазвичай прагнуть мінімізувати добром щільнішої матриці, нанесенням бар'єрного шару або підсиленням взаємодій речовини з сіткою [153, 154].

Для кількісного опису вивільнення діючої речовини та встановлення його механізму експериментальні дані апроксимують математичними моделями

кінетики, кожна з яких ґрунтується на певних припущеннях щодо геометрії системи й рушійних сил процесу. Модель нульового порядку описує вивільнення зі сталою швидкістю, незалежною від концентрації діючої речовини, що відповідає ідеалу пролонгованих систем із рівномірною доставкою, тоді як модель першого порядку передбачає швидкість, пропорційну поточній концентрації речовини, яка залишилася у матриці, і характерна для систем, де вивільнення спадає в міру вичерпання запасу речовини [155, 156].

Модель Хігучі, виведена з першого закону дифузії Фіка, описує вивільнення з гомогенної матриці, що не розчиняється, як лінійну функцію кореня квадратного з часу й широко застосовується для дифузійно керованих систем [157]. Найуніверсальнішою для гідрогелевих носіїв є напівемпірична модель Корсмаєра–Пеппаса, яка пов'язує частку вивільненої речовини зі степеневою функцією часу й дозволяє за величиною показника вивільнення робити висновок про переважний механізм процесу; залежно від геометрії зразка певні діапазони цього показника відповідають фіківській дифузії, аномальному, або нефіківському, транспорту, що поєднує дифузю й релаксацію сітки, та транспорту другого типу, керованому набуханням і релаксацією полімерних ланцюгів [158].

Оскільки степенева модель Корсмаєра–Пеппаса коректно описує лише початкову частину кривої вивільнення, для повнішого аналізу залучають доповнювальні моделі, що розмежовують внески різних механізмів. Модель Пеппаса–Сахліна подає сумарне вивільнення як суму двох доданків, перший із яких відповідає фіківському дифузійному внеску, а другий — внеску, пов'язаному з релаксацією та набуханням полімерної сітки, що дає змогу кількісно оцінити співвідношення цих механізмів упродовж усього процесу. Модель Вейбулла, у свою чергу, є гнучкою емпіричною функцією, придатною для опису кривих вивільнення різної форми та для порівняння профілів між собою за параметрами масштабу й форми, хоча її параметри й не мають прямого фізичного змісту [159, 160].

Вибір моделі, що найкраще описує експериментальні дані, здійснюють на основі статистичних критеріїв узгодження, серед яких найпоширенішим є коефіцієнт детермінації, доповнений скоригованим коефіцієнтом детермінації, що враховує кількість параметрів моделі, а також інформаційними критеріями, які штрафують надмірне ускладнення моделі та дозволяють коректно порівнювати рівняння з різною кількістю параметрів. Саме завдяки здатності розрізняти механізми модель Корсмаєра–Пеппаса найчастіше використовують для інтерпретації даних вивільнення з гідрогелів, доповнюючи її за потреби моделями, що враховують ерозію матриці, тоді як остаточний висновок про механізм роблять на основі найкращого узгодження кількох моделей з експериментальними даними [161, 162].

Лідокаїну гідрохлорид є місцевим анестетиком амідної групи, який завдяки добрій водорозчинності, помірній молекулярній масі та чітко окресленому механізму дії широко застосовується як модельна діюча речовина при дослідженні гідрогелевих систем доставки, призначених для місцевого знеболення, ранового та трансдермального застосування [163]. Механізм анестезивної дії лідокаїну полягає у мембраностабілізуючому ефекті, проникаючи до нервового волокна, речовина блокує потенціалзалежні натрієві канали мембрани, чим пригнічує виникнення й поширення потенціалу дії та перериває передачу больового імпульсу на ділянці застосування [164].

Особливістю лідокаїну, що має пряме значення для його поведінки у гідрогелевих носіях, є його природа слабкої основи з характерним значенням константи іонізації, унаслідок чого співвідношення між зарядженою катіонною та незарядженою основною формами молекули залежить від рН середовища. За фізіологічних і слабкокислих значень рН переважає протонувана катіонна форма, тоді як підвищення рН зміщує рівновагу до незарядженої основи, яка краще проникає крізь ліпідні мембрани; цей кислотно-основний баланс водночас визначає і розчинність речовини, і характер її електростатичної взаємодії з фіксованими зарядами полімерної матриці, а отже й кінетику вивільнення. Розуміння цієї рівноваги є важливим для прогнозування поведінки

лідокіаїну у поліаніонній сітці гіалуронової кислоти, де протонувана форма здатна утримуватися електростатично, уповільнюючи вивільнення [165, 166].

Застосування лідокаїну у вигляді гідрохлоридної солі забезпечує його іонізований стан і добру розчинність у водних середовищах, що робить речовину зручною для введення у гідрофільну гідрогелеву матрицю та для подальшого вивільнення у водне фізіологічне середовище [167, 168]. Поведінка лідокаїну у гідрогелевих носіях привертає значну увагу дослідників, причому розроблено системи на основі альгінату, желатину, карбоксиметилцелюлози, хітозану та ПВС, у яких варіюванням складу матриці й способу зшивання досягають як швидкого вивільнення для негайної анестезії, так і пролонгованого вивільнення для тривалого знеболення [169].

Аналіз опублікованих досліджень свідчить, що поєднання лідокаїну з полісахаридними та білковими гідрогелевими матрицями дає змогу істотно подовжити тривалість його дії порівняно з простими водними розчинами та зменшити пікові концентрації, знижуючи ризик системних небажаних ефектів. У системах на основі альгінату, зшитого катіонами кальцію, вивільнення лідокаїну переважно визначається дифузією крізь набряклу сітку та поступово сповільнюється зі зростанням щільності іонного зшивання; у композиціях із карбоксиметилцелюлозою та желатином додатковий внесок робить набухання й часткова ерозія матриці, а введення компонентів із карбоксильними групами підсилює електростатичне утримання катіонної форми анестетика. Такі дані підтверджують, що склад матриці та спосіб зшивання є дієвими засобами програмування профілю вивільнення лідокаїну, що безпосередньо обґрунтовує обраний у цій роботі підхід [170, 171].

Наявність у молекулі лідокаїну іоногенної групи зумовлює можливість його електростатичної взаємодії з фіксованими зарядами поліаніонної сітки гіалуронової кислоти, що відкриває додатковий важіль керування кінетикою вивільнення та підкреслює доцільність вибору саме цієї речовини як модельного активного фармацевтичного інгредієнта у цій роботі [172]. Узагальнення розглянутих закономірностей вивільнення разом із попередньо

проаналізованими структурно-механічними властивостями створює теоретичне підґрунтя для постановки завдань власного дослідження, чому присвячено наступний підрозділ.

1.6. Сучасні комерційні гідрогелеві засоби для лікування ран та аналіз ринку

Практична цінність розроблення нових композиційних гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти повною мірою розкривається лише у зіставленні з тими засобами, що вже представлені на ринку ранозагоювальних і знеболювальних виробів, оскільки саме порівняння з наявними аналогами дає змогу визначити незайняту нішу та обґрунтувати конкурентні переваги пропонованого матеріалу. Сучасний ринок ранових покриттів демонструє стійке зростання, зумовлене збільшенням поширеності хронічних ран, опіків і післяопераційних дефектів, а також підвищенням вимог до якості життя пацієнтів, унаслідок чого гідрогелеві засоби, що забезпечують вологе середовище загоєння, атравматичність зняття та одночасну доставку діючих речовин, посідають у ньому дедалі вагомніше місце [173, 174].

Серед промислово вироблюваних гідрогелевих ранових засобів виокремлюють кілька великих груп, які різняться полімерною основою та призначенням. Аморфні гідрогелі у вигляді гелів, що наносяться безпосередньо на рану, представлені комерційними продуктами на основі здебільшого синтетичних полімерів і призначені передусім для зволоження сухих ран та автолітичного очищення; листові, або пластові, гідрогелі випускають у формі готових пластин із фіксованою геометрією, які зручні у застосуванні та забезпечують захист ранової поверхні [175, 176]. Окрему групу становлять імпрегновані гідрогелеві покриття, у яких гелева фаза нанесена на текстильну або плівкову основу, що поєднує депонувальні властивості гелю з механічною міцністю носія [177].

Незалежно від форми випуску, до сучасних ранових покриттів висувають сукупність вимог, що впливають із концепції вологого загоєння ран, яка прийшла на зміну уявленням про доцільність висушування ранової поверхні.

Згідно з цією концепцією, оптимальне покриття має підтримувати збалансовано вологе середовище, поглинати надлишок ексудату без пересушування рани, забезпечувати газообмін, створювати бар'єр проти мікробного забруднення, зніматися атравматично, не залишаючи фрагментів у рані, та бути біосумісним і нетоксичним. Гідрогелеві засоби найповніше відповідають саме цій сукупності вимог, чим і пояснюється їхнє чільне місце серед сучасних ранових покриттів, проте жоден окремий тип засобу не задовольняє всіх вимог одночасно, що залишає простір для розроблення нових багатофункціональних матеріалів [178, 179].

Значну частку ринку гідрогелевих ранових засобів становлять вироби на основі синтетичних полімерів, зокрема поліакриламід, поліетиленоксиду та полівінілпіролідону, які забезпечують високу водопоглинальну здатність, прозорість і відтворюваність характеристик, однак вирізняються обмеженою власною біологічною активністю та переважно виконують зволожувальну й бар'єрну функції [180, 181]. Поширеним представником поліакриламідних гідрогелевих засобів, доступних на вітчизняному ринку, є продукт, що застосовується для лікування ран різної етіології та забезпечує підтримання вологого середовища, саме такі засоби слугують природним орієнтиром для порівняння при розробленні нових матеріалів із розширеним функціоналом [182].

Попри технологічні переваги, синтетичні гідрогелеві засоби мають низку обмежень, що звужують сферу їхнього застосування. Відсутність власної біологічної активності означає, що такі матеріали створюють сприятливі умови для загоєння, але не стимулюють репаративні процеси активно, їхня здатність поглинати ексудат при високих обсягах виділень буває недостатньою, а повільна або відсутня біодеградація потребує періодичної заміни покриття. Зазначені обмеження окреслюють напрям, у якому розвивається розроблення нових засобів, — поєднання технологічних переваг синтетичних полімерів із біологічною активністю природних компонентів у складі композиційних матеріалів [183, 184].

Дедалі більшого значення набувають гідрогелеві засоби на основі природних полімерів — альгінату, хітозану, колагену та гіалуронової кислоти, які поєднують зволожувальну дію з власною біологічною активністю, стимулюванням репаративних процесів і біосумісністю [185, 186]. Засоби, що містять гіалуронову кислоту, посідають у цьому сегменті особливе місце, оскільки гіалуронова кислота бере безпосередню участь у природних процесах загоєння, сприяючи міграції клітин, формуванню грануляційної тканини та реепітелізації, унаслідок чого вироби на її основі позиціонуються як засоби, що не лише захищають рану, а й активно прискорюють її загоєння [187, 188].

Гіалуронова кислота входить до складу комерційних ранових засобів у різних формах — як основний матрицеутворювальний компонент гелів і пластів, як активна добавка до інших полімерних основ та у вигляді просочувальної фази імпрегнованих покриттів, причому терапевтичний ефект таких засобів пов'язують як із підтриманням вологого середовища, так і з безпосередньою участю гіалуронової кислоти у сигнальних процесах загоєння. Спостережувана ефективність засобів із гіалуроновою кислотою при лікуванні хронічних ран, опіків і трофічних виразок підтверджує доцільність її використання як основи перспективних матеріалів, водночас засвідчуючи, що потенціал поєднання гіалуронової кислоти з іншими функціональними компонентами в межах єдиної системи реалізовано ще не повністю [189, 190].

Попри широкий асортимент наявних засобів, аналіз ринку виявляє низку незадоволених потреб, які визначають напрям розроблення нових матеріалів. Більшість представлених гідрогелевих засобів забезпечує лише окремі функції — зволоження, захист або доставку однієї діючої речовини, — тоді як поєднання в одному матеріалі високої водопоглинальної здатності, механічної стабільності, керованої біодеградовності та контрольованого вивільнення анестетика залишається радше винятком, ніж правилом [191, 192]. Окремою прогалиною є обмежена кількість засобів, які одночасно забезпечують місцеве знеболення та сприяють загоєнню, що особливо актуально для болісних ран, опіків і післяопераційних дефектів [193].

Сучасні тенденції розвитку ринку ранових засобів полягають у переході від пасивних покриттів, що лише захищають рану, до активних і так званих інтелектуальних систем, здатних реагувати на стан рани та цілеспрямовано впливати на процес загоєння. До таких напрямів належать покриття з контрольованим вивільненням кількох діючих речовин, матеріали з відгуком на зміну рН або температури ранового середовища, а також системи з інтегрованими індикаторами стану рани; спільним для цих напрямів є прагнення поєднати в одному матеріалі діагностичну, захисну та терапевтичну функції. Розроблення композиційних гідрогелів на основі гіалуронової кислоти з контрольованим вивільненням анестетика вписується саме в цю тенденцію, оскільки передбачає створення багатофункціонального матеріалу замість вузькоспеціалізованого засобу [194, 195].

Зіставлення розроблюваних у цій роботі композиційних гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти з наявними комерційними аналогами засвідчує, що запропонований підхід спрямований саме на подолання окреслених обмежень, оскільки він передбачає поєднання регенеративної дії гіалуронової кислоти, механічної стабільності, забезпечуваної полімером-партнером і способом зшивання, та контрольованого вивільнення лідокаїну гідрохлориду як модельного анестетика в межах єдиної системи [196, 197]. Така багатофункціональність, підкріплена можливістю цілеспрямованого регулювання властивостей через склад композиції та молекулярну масу компонентів, обґрунтовує практичну доцільність і ринкову перспективність розроблюваних матеріалів, що остаточно визначає актуальність дослідження та створює підґрунтя для узагальнення у висновках до розділу [198].

Висновки до розділу 1

Проведений аналіз сучасного стану розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів дає змогу узагальнити низку положень, які визначають доцільність і напрям подальшого дослідження. Гідрогелеві системи завдяки високому вмісту води, тканиноподібній м'якості та здатності до контрольованого вивільнення

посідають провідне місце серед полімерних носіїв, призначених для місцевої терапії, знеболення та лікування ран, причому їхні властивості піддаються цілеспрямованому регулюванню добором полімерної основи, способу зшивання й умов одержання.

Гіалуронова кислота завдяки лінійній регулярній будові, поліаніонній природі, повній біосумісності та керованій ферментативній біодеградовності є привабливою біополімерною матрицею для таких систем, однак її здатність самостійно формувати лише нестабільні фізичні сітки, схильні до швидкого розчинення, зумовлює потребу в композиційному підході. Поєднання ГК з матрицеутворювальними полімерами, насамперед ПВС, желатином та альгінатом натрію, у поєднанні з фізичним, іонним або хімічним зшиванням дає змогу узгодити власну біологічну цінність гіалуронової кислоти з потрібною механічною стабільністю та прогнозованим профілем вивільнення діючої речовини.

Аналіз літератури засвідчив, що структурно-механічні властивості, ступінь набухання та реологічна поведінка таких композицій тісно пов'язані між собою й визначаються концентрацією та молекулярною масою компонентів, їхнім співвідношенням і щільністю зшивання, причому поліаніонна природа гіалуронової кислоти водночас посилює набухання й послаблює сітку, що зумовлює існування критичних концентраційних меж стабільності матеріалу. Вивільнення діючої речовини з гідрогелів описується сукупністю дифузійного, набухального та ерозійного механізмів, для кількісного аналізу яких застосовують моделі кінетики, серед яких найуніверсальнішою для гідрогелевих носіїв є модель Корсмаєра–Пеппаса, що дозволяє встановлювати переважний механізм транспорту.

Водночас аналіз літератури виявив низку недостатньо досліджених аспектів. Попри значну кількість праць, присвячених окремим композиціям гіалуронової кислоти, бракує систематичних досліджень спільного впливу складу композиції, молекулярної маси гіалуронової кислоти та полімеру-партнера на весь комплекс структурно-механічних, реологічних і транспортних

властивостей матеріалу. Недостатньо вивченим залишається питання узгодження високої водопоглинальної здатності, механічної стабільності у фізіологічному середовищі та керованої кінетики вивільнення в межах єдиної композиційної системи, а також роль молекулярної маси як інструмента цілеспрямованого регулювання цих властивостей. Саме ці прогалини визначають актуальність і напрям власного дослідження.

З огляду на викладене метою подальшого дослідження є розроблення композиційних гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти з регульованими структурно-механічними, реологічними та транспортними властивостями, придатних для застосування як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів для місцевого знеболення та лікування ран. Для досягнення поставленої мети сформульовано такі завдання дослідження:

- проаналізувати сучасний стан розроблення гідрогелевих носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів на основі гіалуронової кислоти та обґрунтувати вибір композиційних систем і модельної діючої речовини;
- розробити рецептурні склади композиційних гідрогелевих систем на основі полівінілового спирту, желатину та альгінату натрію з додаванням гіалуронової кислоти й дослідити вплив її вмісту на властивості матеріалу;
- дослідити реологічні властивості розроблених композицій та встановити вплив складу, співвідношення компонентів і молекулярної маси полімерів на в'язкість і характер течії систем;
- дослідити вплив молекулярної маси гіалуронової кислоти та альгінату натрію на структурні та функціональні властивості одержаних матеріалів;
- вивчити ступінь набухання та біодеградацію гідрогелевих систем у середовищі, що відтворює фізіологічні умови, та визначити критичні межі їхньої стабільності;
- дослідити кінетику вивільнення лідокаїну гідрохлориду з розроблених гідрогелевих систем, встановити переважний механізм вивільнення за

допомогою математичних моделей кінетики та оцінити вплив складу композиції на профіль вивільнення.

Послідовне вирішення сформульованих завдань дає змогу встановити взаємозв'язок між складом, молекулярною масою компонентів, структурно-механічними й реологічними властивостями та кінетикою вивільнення діючої речовини, що становить наукову основу для цілеспрямованого розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти із заданими характеристиками.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ, ПРЕДМЕТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єкт дослідження. Процеси одержання та формування властивостей гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти.

Предмет дослідження. Технології гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів для систем контрольованої доставки лікарських речовин.

2.1. Характеристика полімерів

Полімерну основу досліджуваних гідрогелевих матеріалів формують ПВС, альгінат натрію та гіалуронова кислота, желатин, карбоксиметильований крохмаль, кожен із яких вносить власний внесок у структуру й функціональні властивості композиції, ПВС відповідає за матрицеутворення й механічну стабільність, желатин, КМК, альгінат натрію забезпечують здатність до зшивання, а гіалуронова кислота надає матеріалу гідрофільності та біологічної активності. Характеристику зазначених полімерів та їх роль у складі композиційних матеріалів розглянуто у відповідних підрозділах.

2.1.1. Характеристика полівінілового спирту

Полівініловий спирт (ПВС) є водорозчинним синтетичним полімером, який характеризується високою полярністю завдяки наявності численних гідроксильних груп уздовж його макромолекулярного ланцюга. Ці групи забезпечують виражену здатність ПВС до утворення міжмолекулярних водневих зв'язків як між сусідніми полімерними ланцюгами, так і з молекулами води, що зумовлює його високу розчинність, особливо за підвищених температур, з утворенням в'язких колоїдних розчинів [199]. ПВС постачається у вигляді гранульованого порошку білого або злегка жовтуватого кольору, нерозчинний у більшості органічних розчинників, проте гігроскопічний і добре поглинає вологу з повітря.

Промислово ПВС одержують не прямою полімеризацією відповідного мономеру, який у вільному стані є нестійким, а шляхом полімеризації вінілацетату з подальшим лужним гідролізом, або омиленням, утвореного

полівінілацетату, унаслідок чого ацетатні групи заміщуються на гідроксильні [200, 201].

Здатність ПВС до плівкоутворення зумовлена його лінійною будовою та наявністю регулярно розташованих гідроксильних груп, які забезпечують щільне пакування ланцюгів і формування суцільної плівки з доброю механічною міцністю та еластичністю. Важливою для біомедичного застосування є здатність ПВС утворювати фізично зшиті гідрогелі за методом циклічного заморожування й розморожування, за якого внаслідок локальної кристалізації виникають мікрокристалічні домени, що відіграють роль вузлів просторової сітки без застосування хімічних зшивальних реагентів; саме ця особливість визначає привабливість ПВС для систем, призначених для контакту з тканинами організму [202, 203].

Сукупність властивостей ПВС – біосумісність, нетоксичність, водорозчинність, плівкоутворювальна здатність і механічна міцність — зумовлює його широке застосування у фармації та медицині, зокрема для виготовлення плівкових покриттів, носіїв лікарських речовин, гідрогелевих матеріалів та систем контрольованого вивільнення АФІ [204, 205]. У складі досліджуваних композиційних матеріалів ПВС виконує функцію матрицеутворювального полімеру-партнера, який надає матеріалу механічної міцності, регулює швидкість його деградації та компенсує нездатність ГК самостійно формувати стабільні структури.

Об'єктом дослідження у цій роботі є ПВС марки PVA-17-99, що характеризується високим ступенем гідролізу та забезпечує формування механічно стабільних плівок із вираженою плівкоутворювальною здатністю. Технологічні та експлуатаційні характеристики використаного ПВС наведено в табл. 2.1.

Зазначені характеристики ПВС, передусім його високий ступінь гідролізу та плівкоутворювальна здатність, визначають доцільність його застосування як матрицеутворювального компонента розроблюваних гідрогелевих матеріалів і обґрунтовують подальший розгляд альгінату натрію та ГК як полімерів, що

доповнюють ПВС здатністю до іотропного зшивання та біологічною активністю відповідно.

Таблиця 2.1

Технологічні та експлуатаційні властивості полівінілового спирту марки РВА-17-99

Показник	Характеристика / значення
Зовнішній вигляд	Гранульований порошок білого або злегка жовтуватого кольору
Хімічна формула	$(C_2H_4O)_n$
Ступінь гідролізу, %	98,0–99,8
Розчинність	Розчинний у воді (за підвищеної температури); нерозчинний у більшості органічних розчинників
Характер водневих зв'язків	Розвинена система внутрішньо- та міжмолекулярних водневих зв'язків
Плівкоутворювальна здатність	Висока; формує суцільні еластичні плівки
Здатність до фізичного зшивання	Утворює гідрогелі за методом заморожування–розморожування
Біосумісність	Біосумісний, нетоксичний

2.1.2. Характеристика альгілату натрію

Альгілат натрію є натрієвою сіллю альгінової кислоти — природного аніонного полісахариду, який добувають переважно з бурих морських водоростей, де він міститься у складі клітинних стінок і виконує структурну та водоутримувальну функції. Макромолекула альгілату є лінійним незарядженим у кислотній і зарядженим у нейтральній формі співполімером, побудованим із залишків β -D-мануронової та α -L-гулууронової кислот, які з'єднані глікозидними зв'язками й розташовані вздовж ланцюга у вигляді гомополімерних блоків однакових ланок та змішаних блоків чергової будови [206, 207].

Співвідношення мануронових і гулууронових блоків та їх послідовність уздовж ланцюга залежать від виду водорості-джерела й істотно впливають на здатність полімеру до гелеутворення та на механічні властивості утворених

гелів: саме гулуранові блоки відповідають за зв'язування двовалентних катіонів і формування міцних структур, тоді як переважання мануранових ланок дає еластичніші, але менш міцні гелі. Наявність у кожній мономерній ланці вільної карбоксильної групи зумовлює поліаніонний характер альгілату за нейтральних і слабколужних значень рН та визначає його ключову технологічну властивість — здатність до іотропного гелеутворення [208].

Механізм іотропного гелеутворення полягає у тому, що у присутності двовалентних катіонів, насамперед іонів кальцію, карбоксилатні групи гулуранових блоків сусідніх полімерних ланцюгів зв'язуються з катіоном з утворенням упорядкованих структур, які прийнято описувати моделлю яєчної коробки, де іони кальцію розташовуються у порожнинах між складеними попарно гулурановими ділянками. Унаслідок такого зшивання розчин альгілату швидко переходить у стабільний гель за м'яких водних умов, без застосування органічних реагентів, нагрівання чи зміни значення рН, що робить альгілат особливо придатним для інкапсуляції чутливих діючих речовин і живих клітин [209, 210].

Альгілат натрію постачається у вигляді порошку від білого до жовтувато-коричневого кольору, добре розчинного у воді з утворенням в'язких розчинів, в'язкість яких зростає з підвищенням концентрації та молекулярної маси полімеру, і нерозчинного в органічних розчинниках. Полімер вирізняється біосумісністю, нетоксичністю, біодеградуваністю та відсутністю вираженої імунної відповіді, завдяки чому широко застосовується у фармацевтичній технології, харчовій промисловості та біомедицині — як загусник і стабілізатор, основа систем контрольованого вивільнення, матеріал для ранових покриттів та носій для іммобілізації біологічно активних речовин [211, 212].

У складі досліджуваних композиційних гідрогелевих матеріалів альгілат натрію відповідає за здатність системи до іотропного зшивання, яке забезпечує механічну стабільність матриці у водному середовищі та визначає щільність полімерної сітки й розмір пор, що безпосередньо впливають на ступінь набухання матеріалу та дифузцію включеного активного

фармацевтичного інгредієнта. Об'єктом дослідження у цій роботі є альгінат натрію з реєстраційним номером CAS 9005-38-3; його основні характеристики наведено в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Фізико-хімічні властивості та призначення альгінату натрію

Показник	Характеристика / значення
Реєстраційний номер	CAS 9005-38-3
Хімічна природа	Натрієва сіль альгінової кислоти (лінійний аніонний полісахарид)
Мономерні ланки	β -D-мануронова та α -L-гулууронова кислоти
Зовнішній вигляд	Порошок від білого до жовтувато-коричневого кольору
Розчинність	Розчинний у воді (в'язкі розчини); нерозчинний в органічних розчинниках
Характер у розчині	Поліаніон (наявність вільних карбоксильних груп)
Здатність до гелеутворення	Іонотропне зшивання двовалентними катіонами (Ca^{2+}) за моделлю «ячної коробки»
Біосумісність	Біосумісний, нетоксичний, біодеградувальний
Функція у композиції	Полімер, що забезпечує іонотропне зшивання та механічну стабільність матриці

Здатність альгінату натрію до іонотропного зшивання двовалентними катіонами визначає його роль як структуроутворювального компонента розроблюваних гідрогелевих матеріалів, що забезпечує необхідну механічну стабільність системи, якої бракує гіалууронової кислоти, і створює передумови для регулювання лінійним нессульфатованим глікозаміногліканом — природним поліаніонним полісахаридом, який входить до складу позаклітинного матриксу сполучних тканин, синовіальної рідини, шкіри та склистого тіла ока, де відповідає за утримання води, забезпечення в'язкопружності тканин і участь у процесах міграції та проліферації клітин. Завдяки природному походженню та ідентичності тій речовині, що міститься у тканинах організму, ГК вирізняється повною біосумісністю, нетоксичністю, відсутністю імуногенності та власною біологічною активністю у процесах

загоєння, що зумовлює її широке застосування у фармації, регенеративній медицині, офтальмології та дерматології [213, 214].

Макромолекула ГК побудована з повторюваних дисахаридних ланок, кожна з яких складається із залишку D-глюкуронової кислоти та N-ацетил-D-глюкозаміну, з'єднаних чергуванням β -1,3- та β -1,4-глікозидних зв'язків. Така регулярна нерозгалужена будова зумовлює лінійний характер ланцюга та наявність у кожній ланці карбоксильної групи, кількох гідроксильних груп і ацетамідного фрагмента, які разом формують розвинену систему центрів водневих зв'язків і визначають характер взаємодії полімеру з водою та з іншими макромолекулами [215].

Наявність карбоксильних груп, які за фізіологічних значень рН перебувають у дисоційованому стані, надає ГК вираженого поліаніонного характеру, що визначає її осмотичну поведінку та здатність утримувати значні об'єми води. У розчині макромолекула набуває розгорнутої, статистично згорнутої конформації, стабілізованої внутрішньомолекулярними водневими зв'язками й електростатичним відштовхуванням однойменно заряджених карбоксилатних груп, унаслідок чого навіть невеликі концентрації полімеру займають значний гідродинамічний об'єм і надають розчинам високої в'язкості; зі зростанням концентрації окремі макромолекулярні клубки перекриваються й переплітаються, утворюючи безперервну сітку фізичних зачеплень [216, 217].

Параметром, що найбільшою мірою визначає реологічні, структурні та біологічні характеристики гіалуронової кислоти, є її молекулярна маса, яка залежно від способу одержання та подальшої обробки може змінюватися у широких межах. За цим параметром умовно розрізняють низькомолекулярну, середньомолекулярну та високомолекулярну ГК, кожна з яких виявляє відмінну поведінку як у розчині, так і у складі гідрогелевої матриці. Високомолекулярна ГК, утворюючи розлогі переплетені сітки, забезпечує високу в'язкість розчинів, виражену псевдопластичність та здатність формувати стабільні структуровані системи вже за невисоких концентрацій, тоді як низькомолекулярні фракції

дають менш в'язкі розчини, легше дифундують і виявляють відмінний спектр біологічної активності, проте формують менш стабільні структури [218, 219].

Саме ця залежність властивостей від молекулярної маси робить її дієвим інструментом цілеспрямованого регулювання в'язкості, ступеня набухання, механічної стабільності та кінетики вивільнення АФІ, що становить самостійний науковий інтерес у межах цього дослідження. З огляду на це у роботі застосовано ГК трьох діапазонів молекулярної маси — низької, середньої та високої, — що дало змогу встановити кількісні закономірності впливу цього параметра на реологічні та транспортні характеристики розроблюваних гідрогелевих матеріалів [220].

Сучасне промислове одержання ГК здійснюється переважно мікробною ферментацією із застосуванням спеціально дібраних штамів бактерій, що порівняно з традиційною екстракцією з тваринної сировини забезпечує вищу чистоту продукту, відсутність ризику перенесення тваринних патогенів і можливість контролювати молекулярну масу безпосередньо у процесі біосинтезу. У складі досліджуваних композиційних матеріалів ГК виконує функцію біоактивного поліаніонного модифікатора, який підвищує гідрофільність, в'язкість і ступінь набухання матриці, поліпшує її біологічні властивості та, завдяки наявності фіксованих зарядів, бере участь в електростатичних взаємодіях із зарядженими молекулами АФІ [221, 222].

Об'єктом дослідження у цій роботі є ГК виробництва Sigma-Aldrich (Merck), Німеччина, з реєстраційним номером CAS 9004-61-9; її основні характеристики наведено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Фізико-хімічні властивості та призначення гіалуронової кислоти

Показник	Характеристика / значення
Реєстраційний номер	CAS 9004-61-9
Виробник	Sigma-Aldrich (Merck), Німеччина
Хімічна природа	Лінійний нессульфатований глікозаміноглікан (поліаніон)
Дисахаридна ланка	D-глюкуронова кислота + N-ацетил-D-глюкозамін (β -1,3-

Показник	Характеристика / значення
	та β -1,4-зв'язки)
Молекулярна маса	Низька / середня / висока (досліджено три діапазони)
Розчинність	Розчинна у воді з утворенням в'язких розчинів
Характер у розчині	Поліаніон; псевдопластична поведінка розчинів
Біосумісність	Біосумісна, нетоксична, неімуногенна, біодеградовна
Функція у композиції	Біоактивний поліаніонний модифікатор матриці

Поєднання лінійної регулярної будови, поліаніонної природи, керованої молекулярної маси, повної біосумісності та біологічної активності ГК обґрунтовує її застосування як функціонального модифікатора розроблюваних гідрогелевих матеріалів, а варіювання її молекулярної маси та концентрації становить основний засіб регулювання властивостей композиції, дослідженню якого присвячено експериментальну частину роботи. Характеристику допоміжних речовин, що входять до складу досліджуваних систем, розглянуто у наступному підрозділі.

2.1.3. Характеристика желатину

Желатин є природним білком, який одержують частковим гідролізом колагену — основного структурного білка сполучної тканини тваринного походження. За хімічною будовою желатин є гетерополімером, побудованим із залишків амінокислот, серед яких переважають гліцин, пролін та гідроксипролін, з'єднаних пептидними зв'язками у поліпептидні ланцюги; характерна повторювана послідовність амінокислот і наявність гідроксипроліну зумовлюють здатність окремих ділянок ланцюгів частково відновлювати потрійну спіральну конформацію, властиву вихідному колагену, що лежить в основі гелеутворення желатину.

Желатин добре розчиняється у воді при нагріванні до температури 40–50°C з утворенням в'язких колоїдних розчинів. При охолодженні нижче температури гелеутворення, яка зазвичай становить 25–30°C залежно від типу та концентрації желатину, відбувається оборотний перехід у гелеподібний стан. Гелеутворення зумовлене формуванням ділянок частково впорядкованої

спіральної структури та їх асоціацією між сусідніми поліпептидними ланцюгами, стабілізованими системою водневих зв'язків, що забезпечує утворення просторової фізичної сітки.

Така здатність до термооборотного фізичного гелеутворення відрізняє желатин від полісахаридів, що зшиваються іонотропно, і дозволяє формувати структуровані матриці без застосування хімічних реагентів. Водночас наявність у бічних ланцюгах желатину реакційноздатних функціональних груп, насамперед вільних аміногруп залишків лізину, забезпечує можливість хімічного зшивання альдегідними зшивальними агентами, що значно підвищує механічну стабільність і водостійкість одержуваних матеріалів.

Желатин містить у своїй структурі як кислотні (карбоксильні), так і основні (аміно-) функціональні групи, що надає йому амфотерного характеру та здатності до електростатичної взаємодії як з аніонними, так і з катіонними компонентами композиції залежно від значення рН середовища. Завдяки біосумісності, біодеградовності, низькій антигенності та доброму поєднанню з іншими полімерами желатин широко застосовують у фармацевтичній технології, біомедицині та харчовій промисловості — як основу капсул, носій для систем доставки лікарських засобів, компонент ранових покриттів і матеріал для тканинної інженерії.

У складі досліджуваних композиційних гідрогелевих матеріалів желатин виконує функцію плівкоутворювального біосумісного компонента, що формує еластичну матрицю, здатну до хімічного зшивання альдегідними агентами та до взаємодії з полісахаридними компонентами композиції за рахунок водневих зв'язків і електростатичних взаємодій. У роботі використано желатин виробництва Trobas Gelatine BV (Нідерланди) з вмістом основної речовини не менше 99,8 %, реєстраційний номер CAS 9000-70-8; його основні характеристики наведено в табл. 2.4.

Здатність желатину до термооборотного фізичного гелеутворення та до хімічного зшивання альдегідними агентами визначає його роль як плівкоутворювального компонента розроблюваних гідрогелевих матеріалів,

який забезпечує формування еластичної матриці та сумісне структурування з полісахаридними складниками композиції.

Таблиця 2.4

Фізико-хімічні властивості та призначення желатину

Показник	Характеристика / значення
Виробник	Trobas Gelatine BV (Нідерланди)
Реєстраційний номер	CAS 9000-70-8
Вміст основної речовини	Не менше 99,8 %
Хімічна природа	Природний білок — продукт часткового гідролізу колагену
Мономерні ланки	Залишки амінокислот (переважно гліцин, пролін, гідроксипролін)
Зовнішній вигляд	Порошок або гранули від світло-жовтого до жовтуватого кольору
Розчинність	Розчинний у гарячій воді (в'язкі розчини); нерозчинний в органічних розчинниках
Характер у розчині	Амфотерний (наявність аміно- та карбоксильних груп)
Здатність до гелеутворення	Термооборотне фізичне гелеутворення; хімічне зшивання альдегідними агентами
Біосумісність	Біосумісний, біодеградовний, низькоантигенний
Функція у композиції	Плівкоутворювальний біосумісний компонент, здатний до хімічного зшивання

2.1.4. Характеристика карбоксиметильованого крохмалю

Крохмаль є природним полісахаридом рослинного походження, який слугує основною формою запасання вуглеводів у рослинах і складається з двох структурно різних полімерів глюкози — лінійної амілози, побудованої із залишків α -D-глюкози, з'єднаних переважно α -1,4-глікозидними зв'язками, та розгалуженого амілопектину, у якому лінійні ділянки α -1,4-зв'язків додатково сполучені α -1,6-глікозидними зв'язками в точках розгалуження.

Співвідношення амілози й амілопектину залежить від ботанічного джерела крохмалю та визначає його фізико-хімічні властивості, зокрема здатність до набухання, клейстеризації та плівкоутворення.

Нативний крохмаль має низку технологічних обмежень — погану розчинність у холодній воді, схильність до ретроградації, нестабільність в'язкості розчинів і недостатню стійкість плівок, — що ускладнює його безпосереднє використання у складі функціональних матеріалів. Для подолання цих обмежень крохмаль піддають хімічній модифікації, серед якої одним із найпоширеніших методів є карбоксиметилування — введення карбоксиметильних груп до гідроксильних груп глюкозних ланок крохмалю шляхом обробки лужним реагентом і монохлороцтовою кислотою або її натрієвою сіллю.

Унаслідок карбоксиметилування частина гідроксильних груп крохмалю заміщується на карбоксиметильні групи, що принципово змінює властивості полімеру: карбоксиметильований крохмаль набуває поліаніонного характеру за рахунок наявності карбоксилатних груп, значно краще розчиняється у воді з утворенням стабільних в'язких розчинів, виявляє вищу водоутримувальну здатність і втрачає схильність до ретроградації порівняно з нативним крохмалем. Ступінь заміщення, що характеризує середню кількість карбоксиметильних груп на одну глюкозну ланку, є ключовим параметром, який визначає розчинність, в'язкість розчинів та сорбційні властивості модифікованого крохмалю. Поліаніонна природа карбоксиметильованого крохмалю зближує його за поведінкою з іншими аніонними полісахаридами композиції — альгінатом натрію та гіалуроновою кислотою — і забезпечує здатність до електростатичних та водневих взаємодій з рештою компонентів матриці.

Завдяки доброму поєднанню гідрофільності, плівкоутворювальної здатності, біосумісності та біодеградовності карбоксиметильований крохмаль широко застосовують у фармацевтичній технології як допоміжну речовину, загусник, дезінтегрант і компонент систем контрольованого вивільнення, а

також як плівкоутворювальний матеріал для покриттів. У складі досліджуваних композиційних гідрогелевих матеріалів карбоксиметильований крохмаль виконує функцію гідрофільного плівкоутворювального полісахаридного компонента, що підвищує водопоглинальну здатність матриці та бере участь у формуванні її структури через взаємодію з желатином та іншими складниками композиції. У роботі використано карбоксиметильований крохмаль виробництва Aschem GmbH (Швейцарія) з вмістом основної речовини не менше 75,0 %, реєстраційний номер CAS 9057-06-1; його основні характеристики наведено в табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Фізико-хімічні властивості та призначення карбоксиметильованого крохмалю

Показник	Характеристика / значення
Виробник	Aschem GmbH (Швейцарія)
Реєстраційний номер	CAS 9057-06-1 (CMS)
Вміст основної речовини	Не менше 75,0 %
Хімічна природа	Карбоксиметильований похідний крохмалю (аніонний полісахарид)
Вихідний полімер	Крохмаль (амілоза та амілопектин — полімери α -D-глюкози)
Тип модифікації	Карбоксиметилування (введення карбоксиметильних груп до гідроксильних)
Зовнішній вигляд	Порошок від білого до кремового кольору
Розчинність	Розчинний у воді (стабільні в'язкі розчини); нерозчинний в органічних розчинниках
Характер у розчині	Поліаніон (наявність карбоксилатних груп)
Особливості	Підвищена розчинність і водоутримання, відсутність ретроградації порівняно з нативним крохмалем
Біосумісність	Біосумісний, біодеградовний
Функція у композиції	Гідрофільний плівкоутворювальний полісахаридний компонент

Карбоксиметилування крохмалю забезпечує його розчинність, стабільність розчинів та поліаніонний характер, що визначає КМК як гідрофільного плівкоутворювального компонента розроблюваних гідрогелевих матеріалів, здатного до сумісного структурування з желатином та іншими аніонними полісахаридами композиції.

2.2. Характеристика допоміжних речовин

Поряд з полімерами, що формують основу гідрогелевих матеріалів, до складу досліджуваних композицій входять допоміжні речовини, які забезпечують зшивання полімерної сітки, надають плівкам потрібних експлуатаційних властивостей та запобігають мікробному псуванню. До цієї групи належать зшивальний агент, пластифікатор і консерванти, характеристику яких розглянуто у відповідних підрозділах.

2.2.1. Характеристика зшивального агента

Як зшивальний агент у роботі використано кальцію хлорид — неорганічну сіль хлоридної кислоти й кальцію з реєстраційним номером CAS 10035-04-8, що слугує джерелом двовалентних катіонів кальцію, необхідних для іотропного зшивання альгілату натрію. Кальцію хлорид є кристалічною речовиною білого кольору, дуже добре розчинною у воді, причому розчинення супроводжується виділенням теплоти; сіль вирізняється високою гігроскопічністю, унаслідок чого на повітрі поглинає вологу й може розпливатися, а у водних розчинах повністю дисоціює з утворенням вільних іонів кальцію та хлориду [223, 224].

Вибір кальцію хлориду як зшивального агента зумовлений тим, що іони кальцію є типовими двовалентними катіонами, здатними забезпечувати іотропне зшивання альгілату, а сама сіль є доступною, добре розчинною й біологічно прийнятною, що дозволяє проводити зшивання у м'яких водних умовах без застосування агресивних хімічних реагентів. На відміну від ковалентних зшивальних агентів, що утворюють незворотні хімічні зв'язки й потребують контролю за повнотою видалення непрореагованих залишків,

іонотропне зшивання Ca^{2+} реалізується за фізіологічно сумісних умов і не передбачає введення в матеріал токсичних сполук [225, 226].

Механізм дії кальцію хлориду у складі досліджуваних систем полягає у тому, що при контакті розчину солі зі сформованим полімерним зразком іони кальцію проникають у матрицю й заміщують іони натрію в карбоксилатних групах альгінату, після чого кожен двовалентний катіон зв'язує карбоксилатні групи двох сусідніх полімерних ланцюгів, утворюючи іонні містки та формуючи просторово стабільну тривимірну сітку. Саме це зшивання надає матеріалу механічної цілісності у водному середовищі, перешкоджає його розчиненню та визначає щільність полімерної сітки й розмір пор, які регулюють ступінь набухання матриці й швидкість дифузії включеного АФІ [227].

У роботі зшивання здійснювали обробкою сформованих гідрогелевих зразків 2 % водним розчином кальцію хлориду; концентрація розчину та тривалість обробки впливають на ступінь зшивання, а отже й на структурно-механічні та транспортні властивості одержуваних матеріалів. Основні характеристики використаного кальцію хлориду наведено в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Фізико-хімічні властивості та призначення кальцію хлориду

Показник	Характеристика / значення
Реєстраційний номер	CAS 10035-04-8
Хімічна формула	CaCl_2
Зовнішній вигляд	Кристалічна речовина білого кольору
Розчинність	Дуже добре розчинний у воді (з виділенням теплоти)
Гігроскопічність	Високогігроскопічний
Поведінка у розчині	Повна дисоціація з утворенням іонів Ca^{2+} та Cl^-
Концентрація робочого розчину	2 % водний розчин
Функція у композиції	Зшивальний агент (Ca^{2+} для іонотропного зшивання альгінату)

Застосування кальцію хлориду як джерела двовалентних катіонів забезпечує іонотропне зшивання альгінату натрію за м'яких водних умов і визначає механічну стабільність та транспортні властивості розроблюваних гідрогелевих матеріалів, що обґрунтовує його вибір як зшивального агента у цій роботі.

Глутаровий альдегід

Поряд з іонотропним зшиванням альгінату натрію двовалентними катіонами та фізичним зшиванням ПВС заморожуванням, для надання механічної стабільності системам, що містять желатин, застосовують хімічне зшивання глутаровим альдегідом. Глутаровий альдегід є біфункціональним діальдегідом — насиченою аліфатичною сполукою з двома кінцевими альдегідними групами, розділеними триметиленовим ланцюгом, — який завдяки наявності двох реакційноздатних карбонільних груп здатний утворювати ковалентні поперечні зв'язки між макромолекулами полімерів.

Механізм зшивання глутаровим альдегідом полягає у взаємодії його альдегідних груп з вільними аміногрупами бічних ланцюгів желатину, насамперед залишків лізину, з утворенням груп (основ Шиффа) за реакцією конденсації. Унаслідок цього між сусідніми поліпептидними ланцюгами желатину формуються стабільні ковалентні містки, що значно підвищують механічну міцність, водостійкість і термічну стабільність одержуваної матриці порівняно з фізично гелеутвореним желатином. Окрім аміногруп, альдегідні групи глутарового альдегіду здатні також взаємодіяти з гідроксильними групами ПВС, крохмалю та інших гідроксилвмісних компонентів композиції з утворенням ацетальних зв'язків, що додатково ущільнює просторову сітку матеріалу. Глутаровий альдегід є прозорою безбарвною або злегка жовтуватою рідиною з характерним різким запахом, добре розчинною у воді, що уможливорює його застосування у водних полімерних системах. Ступінь зшивання матриці регулюють концентрацією глутарового альдегіду та тривалістю обробки, що дозволяє цілеспрямовано керувати щільністю просторової сітки, а отже — ступенем набухання, механічними

характеристиками та профілем вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта з одержуваних матеріалів. У складі досліджуваних композиційних гідрогелевих матеріалів глутаровий альдегід виконує функцію хімічного зшивального агента для систем, що містять желатин, забезпечуючи формування стабільної ковалентно зшитої матриці. У роботі використано глутаровий альдегід з реєстраційним номером CAS 111-30-8; його основні характеристики наведено в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Фізико-хімічні властивості та призначення глутарового альдегіду

Показник	Характеристика / значення
Реєстраційний номер	CAS 111-30-8
Хімічна природа	Біфункціональний насичений аліфатичний діальдегід
Функціональні групи	Дві кінцеві альдегідні групи
Зовнішній вигляд	Прозора безбарвна або злегка жовтувата рідина з різким запахом
Розчинність	Добре розчинний у воді
Механізм зшивання	Утворення основ Шиффа з аміногрупами желатину; ацетальні зв'язки з гідроксильними групами
Результат зшивання	Ковалентна просторова сітка з підвищеною механічною та водостійкістю
Функція у композиції	Хімічний зшивальний агент для систем, що містять желатин

Здатність глутарового альдегіду утворювати ковалентні поперечні зв'язки з аміно- та гідроксильними групами компонентів композиції визначає його роль як хімічного зшивального агента розроблюваних гідрогелевих матеріалів, що забезпечує механічну стабільність систем на основі желатину, доповнюючи іонотропне зшивання альгінату натрію та фізичне зшивання ПВС.

2.2.2. Характеристика гліцерину

Гліцерин, або гліцерол, із хімічною формулою $C_3H_8O_3$ є триатомним спиртом — прозорою, безбарвною, високов'язкою рідиною із солодкуватим смаком, добре змішуваною з водою у будь-яких співвідношеннях. Наявність у молекулі трьох гідроксильних груп зумовлює його високу полярність, гігроскопічність і здатність до утворення водневих зв'язків як із молекулами води, так і з полярними групами полімерів, чим визначається його широке застосування у фармацевтичній, косметичній і харчовій галузях як зволожувача, пом'якшувального компонента, основи для м'яких лікарських форм та пластифікатора [228, 229].

У технології полімерних плівок і гідрогелів гліцерин виконує функцію пластифікатора — низькомолекулярної речовини, яку вводять до полімерної композиції для поліпшення її деформаційних властивостей. Механізм пластифікувальної дії гліцерину полягає у тому, що його молекули вбудовуються між полімерними ланцюгами, частково екранують полярні групи й послаблюють міжмолекулярні взаємодії та водневі зв'язки між макромолекулами, унаслідок чого збільшується рухливість ланцюгів, знижується температура склування полімеру й зростає вільний об'єм системи. Це проявляється у підвищенні еластичності та гнучкості плівок і зниженні їхньої крихкості, що має істотне значення для гідрогелевих матеріалів, які за відсутності пластифікатора схильні до розтріскування під час висихання та зберігання [230, 231].

Окрім підвищення еластичності, гліцерин завдяки своїй гігроскопічності сприяє утриманню вологи в матеріалі, перешкоджаючи його надмірному пересиханню та зберігаючи м'якість плівки, що є сприятливим для матеріалів ранового й трансдермального призначення, де потрібне підтримання вологого середовища. Водночас уведення надмірної кількості пластифікатора може надмірно знижувати механічну міцність матеріалу, тому його вміст потребує оптимізації, і в досліджуваних композиціях гліцерин додавали у кількості 2 % від маси сухого полімеру, що забезпечує потрібний баланс еластичності та

міцності плівок [232]. У роботі використано гліцерин виробництва компанії BASF (Німеччина). Основні фізико-хімічні характеристики гліцерину наведено в табл. 2.7.

Таблиця 2.7

Фізико-хімічні властивості та призначення гліцерину

Показник	Характеристика / значення
Хімічна назва	Гліцерин (гліцерол), пропан-1,2,3-тріол
Хімічна формула	$C_3H_8O_3$
Виробник	BASF, Німеччина
Зовнішній вигляд	Прозора безбарвна високов'язка рідина
Розчинність	Змішується з водою у будь-яких співвідношеннях
Функціональні групи	Три гідроксильні групи
Гігроскопічність	Виражена (утримує вологу в матеріалі)
Вміст у композиції	2 % від маси сухого полімеру
Функція у композиції	Пластифікатор (підвищення еластичності плівок)

Уведення гліцерину як пластифікатора забезпечує потрібну еластичність і вологоутримувальну здатність розроблюваних гідрогелевих плівок, що поліпшує їхні експлуатаційні властивості та придатність до застосування у ранових і трансдермальних системах. Характеристику консервантів, що входять до складу композицій, розглянуто у наступному підрозділі.

2.2.3. Характеристика консервантів

Гідрогелеві матеріали з високим вмістом води та наявністю полісахаридних і білкових компонентів становлять сприятливе середовище для розвитку мікроорганізмів, унаслідок чого до складу композицій уводять консерванти, що запобігають мікробному псуванню під час виготовлення та зберігання матеріалу. У роботі як консерванти використано речовини параоксибензойного ряду — складні ефіри 4-гідроксибензойної кислоти, відомі під груповою назвою парабени, які належать до найпоширеніших протимікробних агентів у фармацевтичній і косметичній технології завдяки широкому спектру дії, низькій токсичності у застосовуваних концентраціях,

хімічній стабільності та сумісності з більшістю компонентів композицій [233, 234].

Протимікробна дія парабенів зумовлена їхньою здатністю порушувати цілісність і функції цитоплазматичної мембрани мікроорганізмів та пригнічувати мембранозв'язані транспортні процеси й активність ферментів, унаслідок чого гальмуються ріст і розмноження мікробних клітин. Ефективність парабенів зростає зі збільшенням довжини алкільного радикала ефіру, тому представники з довшим радикалом виявляють вищу активність щодо пліснявих грибів і дріжджів, тоді як представники з коротшим радикалом краще діють на бактерії; саме тому на практиці парабени застосовують у комбінації, що забезпечує розширений спектр протимікробної дії [235, 236].

Як консерванти у роботі використано ніпагін і ніпазол. Ніпагін, або метилпарабен, є метиловим ефіром 4-гідроксибензойної кислоти з хімічною назвою метил-4-гідроксибензоат і реєстраційним номером CAS 99-76-3, що становить білий кристалічний порошок, помірно розчинний у воді й добре — у спирті, і виявляє переважну активність щодо бактерій. Ніпазол, або пропілпарабен, є пропіловим ефіром 4-гідроксибензойної кислоти з хімічною назвою пропіл-4-гідроксибензоат і реєстраційним номером CAS 94-13-3, що також становить білий кристалічний порошок, гірше розчинний у воді, ніж метилпарабен, і виявляє вищу активність щодо дріжджів і пліснявих грибів [237]. Спільне застосування ніпагіну та ніпазолу ґрунтується на синергізмі їхньої дії: поєднання метил- і пропілпарабену дає змогу перекрити спектр протимікробної активності щодо бактерій, дріжджів і пліснявих грибів водночас та підвищити загальну ефективність консервування порівняно з кожним компонентом окремо, що дозволяє зберігати стабільність гідрогелевих систем упродовж усього терміну зберігання [238]. Основні характеристики використаних консервантів наведено в табл. 2.8.

Додавання комбінації ніпазол – 0,01%, ніпагін – 0,02% забезпечує мікробіологічну стабільність розроблюваних гідрогелевих матеріалів упродовж

зберігання, що є необхідною умовою їх застосування у фармацевтичних і медичних виробках.

Таблиця 2.8

Характеристика консервантів, використаних у складі композицій

Показник	Ніпагін	Ніпазол
Тривіальна назва	Метилпарабен	Пропілпарабен
Хімічна назва	Метил-4-гідроксибензоат	Пропіл-4-гідроксибензоат
Реєстраційний номер	CAS 99-76-3	CAS 94-13-3
Зовнішній вигляд	Білий кристалічний порошок	Білий кристалічний порошок
Переважає дія	Щодо бактерій	Щодо дріжджів і грибів
Функція	Консервант	Консервант

Характеристику активного фармацевтичного інгредієнта, що становить функціональну основу досліджуваних систем доставки, розглянуто у наступному підрозділі.

2.2.4. Характеристика активного фармацевтичного інгредієнта

Як модельний АФІ у роботі використано лідокаїну гідрохлорид – місцевий анестетик амідної групи, який завдяки добрій водорозчинності, помірній молекулярній масі та докладно вивченому механізму дії широко застосовується у клінічній практиці та слугує зручною модельною речовиною при дослідженні систем контрольованого вивільнення. Фармакопейна назва речовини — Lidocaine Hydrochloride, хімічна назва — 2-(діетиламіно)-N-(2,6-диметилфеніл)ацетамід гідрохлорид моногідрат, реєстраційний номер CAS 6108-05-0 [239].

За хімічною будовою молекула лідокаїну містить ароматичне ядро, з'єднане амідним зв'язком із проміжним ланцюгом, що завершується третинною аміногрупою; саме амідний характер зв'язку відрізняє лідокаїн від анестетиків естерної групи й зумовлює його вищу хімічну стабільність та стійкість до гідролізу. Лідокаїну гідрохлорид становить білий або майже білий кристалічний порошок, добре розчинний у воді та спирті, що пов'язано з іонізованим станом молекули у формі гідрохлоридної солі [240].

Лідокаїн є слабкою основою з характерним значенням константи іонізації, близьким до 7,9, унаслідок чого співвідношення між зарядженою катіонною та незарядженою основною формами молекули залежить від значення рН середовища. За слабкокислих і фізіологічних значень рН переважає протонувана катіонна форма, яка добре розчиняється у воді, тоді як підвищення рН зміщує рівновагу в бік незарядженої основи, що краще проникає крізь ліпідні мембрани; цей кислотно-основний баланс одночасно визначає розчинність речовини, її здатність проникати до місця дії та характер електростатичної взаємодії з фіксованими зарядами полімерної матриці [241, 242]. Механізм анестезивної дії лідокаїну полягає у мембраностабілізуючому ефекті: проникаючи у незарядженій формі крізь мембрану нервового волокна та переходячи всередині клітини у катіонну форму, речовина блокує потенціалзалежні натрієві канали з внутрішнього боку мембрани, унаслідок чого пригнічується вхідний натрієвий струм, припиняється виникнення й поширення потенціалу дії та переривається передача больового імпульсу на ділянці застосування. Завдяки цьому механізму лідокаїн забезпечує оборотну місцеву анестезію й широко застосовується у формах для місцевого та трансдермального знеболення [243, 244].

Застосування лідокаїну у вигляді гідрохлоридної солі забезпечує його іонізований стан і добру водорозчинність, що робить речовину зручною для введення у гідрофільну гідрогелеву матрицю та подальшого вивільнення у водне фізіологічне середовище, а наявність у молекулі іоногенної аміногрупи зумовлює можливість її електростатичної взаємодії з фіксованими карбоксилатними зарядами поліаніонної сітки альгінату й гіалуронової кислоти. Саме ця взаємодія відкриває додатковий важіль керування кінетикою вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта, що й обґрунтовує вибір лідокаїну гідрохлориду як модельної речовини у цій роботі [245]. У роботі лідокаїну гідрохлорид вводили до складу композицій у концентраціях 5, 10 та 15 %. Основні характеристики активного фармацевтичного інгредієнта наведено в табл. 2.9.

Характеристика лідокаїну гідрохлориду

Показник	Характеристика / значення
Фармакопейна назва	Lidocaine Hydrochloride
Хімічна назва	2-(діетиламіно)-N-(2,6-диметилфеніл)ацетамід гідрохлорид моногідрат
Реєстраційний номер	CAS 6108-05-0
Фармакологічна група	Місцевий анестетик амідної групи
Зовнішній вигляд	Білий або майже білий кристалічний порошок
Розчинність	Добре розчинний у воді та спирті
Константа іонізації (pKa)	≈ 7,9 (слабка основа)
Механізм дії	Блокування потенціалзалежних натрієвих каналів
Вміст у композиції	5; 10; 15 %
Функція у композиції	Активний фармацевтичний інгредієнт (модельний анестетик)

Сукупність властивостей лідокаїну гідрохлориду – водорозчинність, чітко окреслений механізм дії та здатність до електростатичної взаємодії з поліаніонною матрицею – обґрунтовує його застосування як модельного активного фармацевтичного інгредієнта при дослідженні кінетики вивільнення з розроблюваних гідрогелевих матеріалів. Методи дослідження властивостей композиційних матеріалів розглянуто у наступному підрозділі.

2.3. Методи дослідження властивостей композиційних матеріалів

Для всебічної характеристики розроблюваних гідрогелевих матеріалів та встановлення закономірностей впливу їх складу на функціональні властивості застосовано комплекс взаємодоповнювальних методів дослідження, що охоплює визначення реологічних характеристик вихідних полімерних розчинів, оцінювання ступеня зшивання за вмістом гелевої фракції, дослідження сорбційних властивостей за кінетикою набухання, визначення фізико-механічних показників плівок, спектрофотометричні методи для підтвердження включення активного фармацевтичного інгредієнта та дослідження кінетики його вивільнення з математичним моделюванням, а також оцінювання антимікробної активності. Методику приготування полімерних композицій і

рецептурні склади досліджуваних систем розглянуто у відповідному підрозділі, після чого послідовно описано окремі методи дослідження.

2.3.1. Приготування полімерних композицій та рецептурні склади

Досліджувані гідрогелеві матеріали готували на основі Желатин/ПВС, Желатин/КМК, ПВС/АльгНа у співвідношеннях компонентів 75/25, 50/50 та 25/75 мас. ч. за загальної концентрації полімерів у розчині 10 %, що дозволяло дослідити вплив співвідношення полімерів на властивості матеріалу за сталого сумарного вмісту полімерної фази [246]. До кожної базової серії готували варіанти з додаванням ГК у концентраціях 0,5 та 1,0 мас. % від маси сухої речовини полімерного складу, для кожної концентрації використовували ГК молекулярної маси — низької, середньої та високої, — що дало змогу окремо оцінити вплив як вмісту, так і молекулярної маси ГК на реологічні та транспортні характеристики матеріалу. Для дослідження кінетики вивільнення готували серії з уведенням лідокаїну гідрохлориду у концентраціях 5, 10 та 15 %, а як пластифікатор до всіх композицій додавали гліцерин у кількості 2 % від маси сухого полімеру. Рецептурний склад досліджуваних гідрогелевих систем наведено в табл. 2.10 [247].

Таблиця 2.10

Рецептурний склад досліджуваних гідрогелевих систем

№	Зразок	Склад (мас. ч.)	ГК, %	Лідокаїн, %
1	Желатин/КМК	75/25	0; 0,5; 1,0	5; 10; 15
2	Желатин/ КМК	25/75	0; 0,5; 1,0	5; 10; 15
3	Желатин/ КМК	50/50	0; 0,5; 1,0	5; 10; 15
4	Желатин/ПВС	75/25	0; 0,5; 1,0	5; 10; 15
5	Желатин/ПВС	25/75	0; 0,5; 1,0	5; 10; 15
6	Желатин/ПВС	50/50	0; 0,5; 1,0	5; 10; 15
7	АльгНа/ПВС	75/25	0; 0,5; 1,0	5; 10; 15
8	АльгНа/ПВС	25/75	0; 0,5; 1,0	5; 10; 15
9	АльгНа/ПВС	50/50	0; 0,5; 1,0	5; 10; 15

Полімерні розчини готували окремим розчиненням 10 г наважок ПВС, АлгНа, желатину та КМК у дистильованій воді. ПВС розчиняли на водяній бані

при температурі 85–90 °С за постійного перемішування до утворення прозорого однорідного розчину. АлгНа розчиняли у воді кімнатної температури при інтенсивному перемішуванні до повного набухання та розчинення полімеру.

Розчини желатину готували шляхом попереднього набухання наважки полімеру у холодній дистильованій воді протягом 30–60 хв з подальшим розчиненням при нагріванні до 40–50 °С за постійного перемішування до отримання однорідного прозорого розчину. КМК розчиняли у дистильованій воді при кімнатній температурі за інтенсивного перемішування до повного набухання та утворення в'язкого однорідного розчину.

Одержані полімерні розчини ПВС та АльгНа змішували у масових співвідношеннях 25:75, 50:50 та 75:25 до утворення однорідної полімерної суміші. Аналогічно готували композиції желатин/ПВС та желатин/КМК шляхом змішування відповідних полімерних розчинів у заданих масових співвідношеннях із подальшим перемішуванням до отримання гомогенної системи [248].

До приготованої полімерної суміші вводили розрахункову кількість ГК відповідної молекулярної маси, гліцерин як пластифікатор (1%), а у разі формування серій для дослідження вивільнення – лідокаїну гідрохлорид. Після введення всіх компонентів композицію ретельно перемішували до повного розчинення та досягнення макроскопічної однорідності системи.

Для запобігання мікробіологічному псуванню до складу композицій додавали консерванти – ніпагін і ніпазол у відповідних концентраціях. Отриману однорідну полімерну систему витримували до повного видалення повітряних бульбашок, після чого використовували для формування плівкових матеріалів методом поливу, описаним у відповідному підрозділі технології виготовлення зразків [249].

Описана послідовність приготування забезпечувала рівномірний розподіл усіх компонентів у полімерній матриці, відтворюваність складу та стабільність властивостей досліджуваних систем, що є необхідною умовою коректного порівняння їх фізико-хімічних, реологічних та масопереносних характеристик

при варіюванні співвідношення полімерів, концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти, а також вмісту АФІ.

2.3.2. Дослідження реологічних властивостей полімерних розчинів

Реологічні властивості вихідних полімерних розчинів є важливою технологічною характеристикою, оскільки вони визначають поведінку композиції під час приготування й формування плівок, а також опосередковано відображають структуру полімерної системи та силу міжмолекулярних взаємодій між її компонентами. Дослідження реологічних властивостей дозволяє встановити характер течії розчинів, оцінити вплив складу композиції, молекулярної маси та концентрації ГК на в'язкість і структурованість системи, що має пряме значення для прогнозування технологічних і експлуатаційних властивостей одержуваних матеріалів [250, 251].

Реологічні властивості досліджуваних зразків визначали з використанням ротаційного реометра Brookfield DV-III (США), оснащеного термостатованою платформою. Вимірювання проводили за контрольованої температури в діапазоні 23–25 °С; перед початком вимірювань зразки витримували на термоплатформі до досягнення температурної рівноваги, що забезпечувало сталість умов випробування та відтворюваність результатів [252].

Дослідження здійснювали в режимі керованої швидкості зсуву в інтервалі від 10 до 230 с⁻¹, що дозволяло оцінити зміну ефективної в'язкості зразків залежно від умов деформації та виявити характер їхньої течії. За результатами вимірювань будували криві течії — залежності напруження зсуву та ефективної в'язкості від швидкості зсуву, — на підставі яких робили висновок про тип реологічної поведінки досліджуваних систем [253].

Апроксимацію одержаних експериментальних реологічних даних здійснювали за степеневою моделлю Оствальда–де-Ваале, яка пов'язує напруження зсуву зі швидкістю зсуву й широко застосовується для опису неньютонівської поведінки полімерних розчинів та дисперсних систем. Математичний вираз моделі подано рівнянням (2.1):

$$\tau = K \cdot \dot{\gamma}^n, \quad (2.1)$$

де τ — напруження зсуву, Па;

K — коефіцієнт консистенції, Па·сⁿ;

γ — швидкість зсуву, с⁻¹;

n — показник течії (безрозмірний).

Коефіцієнт консистенції характеризує загальний рівень в'язкості системи й зростає з посиленням міжмолекулярних взаємодій та підвищенням структурованості розчину, тоді як показник течії відображає характер залежності в'язкості від швидкості зсуву: значення показника, що дорівнює одиниці, відповідає ньютонівській рідині, значення, менше за одиницю, — псевдопластичній, або зсувнорозріджувальній, поведінці, за якої ефективна в'язкість знижується зі зростанням швидкості зсуву, а значення, більше за одиницю, — дилатантній поведінці. Чим меншим є значення показника течії, тим виразнішим є псевдопластичний характер системи [254].

Одержані значення коефіцієнта консистенції та показника течії використовували для кількісного зіставлення реологічної поведінки систем різного складу й для встановлення впливу молекулярної маси та концентрації ГК на в'язкість і ступінь структурованості полімерних розчинів [255].

2.3.3. Дослідження сорбційних властивостей зразків

Сорбційні властивості гідрогелевих матеріалів безпосередньо визначають їхню придатність до застосування як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів і ранових покриттів, оскільки саме здатність матриці поглинати й утримувати воду зумовлює об'єм депонованої рідини, рухливість розчиненої діючої речовини та геометрію матеріалу під час контакту з тканинами. Сорбційні характеристики досліджуваних систем оцінювали за двома взаємопов'язаними показниками — вмістом гелевої фракції, що відображає ступінь зшивання полімерної сітки, та ступенем набухання у середовищі, що відтворює фізіологічні умови [256, 257].

Визначення гелевої фракції

Вміст гелевої фракції характеризує частку нерозчинної просторово зшитої полімерної сітки, що залишається у матеріалі після видалення

незв'язаного, незшитого полімеру, і слугує кількісною мірою ефективності зшивання, чим вищим є вміст гелевої фракції, тим повнішим є формування тривимірної сітки. Визначення гелевої фракції проводили з використанням зразків гідрогелевих плівок діаметром 1,0 см [258].

Спершу зразки висушували в сушильній шафі за температури 50 °С протягом 24 год до досягнення сталої маси, після чого визначали їхню початкову суху масу. Висушені зразки занурювали у деіонізовану воду й витримували за температури 37 °С протягом 72 год для видалення розчинної незшитої фракції полімеру, що вимивається у водне середовище. Після завершення екстракції зразки виймали з води, видаляли поверхневу вологу фільтрувальним папером і повторно висушували за температури 50 °С протягом 24 год до сталої маси, після чого визначали кінцеву масу нерозчинної фракції. Вміст гелевої фракції розраховували за рівнянням (2.2):

$$\text{Гелева фракція} = (W_e / W_o) \cdot 100 \%, \quad (2.2)$$

де W_e — маса зразка гідрогелю після замочування у деіонізованій воді та повторного висушування, г;

W_o — початкова маса сухого зразка гідрогелевої плівки до замочування, г.

Значення вмісту гелевої фракції використовували для оцінювання впливу складу композиції, зокрема концентрації ГК, на ступінь зшивання матриці, оскільки ГК, що не утворює ковалентних зв'язків зі зшивальним агентом і лише частково фізично вбудовується у сітку, здатна частково вимиватися під час екстракції, знижуючи вміст гелевої фракції [259].

Дослідження кінетики набухання

Ступінь набухання характеризує здатність гідрогелевого матеріалу поглинати й утримувати рідину та є одним із визначальних показників для матеріалів ранового й трансдермального призначення. Дослідження проводили у фосфатному буферному розчині зі значенням рН 7,4, що відтворює фізіологічні умови середовища застосування [260].

Попередньо висушені до сталої маси зразки зважували для визначення початкової сухої маси та занурювали у фосфатний буферний розчин, після чого

витримували за температури 37 °С протягом 24 год для досягнення рівноважного набухання. Після завершення гідратації зразки виймали з буферного розчину, надлишкову поверхневу рідину обережно видаляли фільтрувальним папером без механічного стискання, щоб не спричинити втрати поглинутої рідини, і повторно зважували. Ступінь набухання розраховували за рівнянням (2.3):

$$\text{Ступінь набухання} = ((W_e - W_o) / W_o) \cdot 100 \%, \quad (2.3)$$

де W_e — маса зразка після гідратації у фосфатному буферному розчині протягом 24 год, г;

W_o — початкова маса сухої гідрогелевої плівки, г.

Одержані значення ступеня набухання використовували для встановлення впливу складу композиції, молекулярної маси та концентрації ГК на водопоглинальну здатність матеріалу, а також для виявлення критичних концентраційних меж, за яких надмірне набухання, спричинене поліаніонною природою ГК, призводить до зниження механічної стабільності та структурного руйнування гідрогелю. Кожне вимірювання проводили на кількох паралельних зразках, а результат подавали як середнє значення, що забезпечувало достовірність одержуваних даних [261].

2.3.4. Дослідження фізико-механічних показників

Фізико-механічні характеристики гідрогелевих плівок визначають їхню здатність зберігати цілісність під час виготовлення, зберігання та застосування й мають істотне значення для матеріалів ранового й трансдермального призначення, які повинні витримувати механічні навантаження, не руйнуючись. Основними показниками, що характеризують механічну поведінку плівкових матеріалів, є міцність на розрив, яка відображає опір матеріалу руйнуванню під дією розтягувального навантаження, та відносне видовження під час розриву, що характеризує його деформаційну здатність і еластичність [262, 263].

Фізико-механічні показники досліджуваних плівок визначали на розривній машині (P5). Зразки гідрогелевих плівок стандартної форми й розмірів закріплювали у затискачах випробувальної машини та піддавали

розтягуванню зі сталою швидкістю переміщення рухомого затискача до моменту руйнування зразка, реєструючи при цьому залежність прикладеного зусилля від видовження. Перед випробуванням вимірювали початкову довжину робочої ділянки та площу поперечного перерізу зразка, необхідні для подальших розрахунків [264].

Міцність на розрив розраховували як відношення максимального зусилля, за якого відбувається руйнування зразка, до площі його початкового поперечного перерізу за рівнянням (2.4):

$$\sigma = F / S_0, \quad (2.4)$$

де σ — міцність на розрив, МПа;

F — максимальне зусилля у момент руйнування зразка, Н;

S_0 — площа початкового поперечного перерізу зразка, мм².

Відносне видовження під час розриву, що характеризує еластичність матеріалу, розраховували як відношення приросту довжини зразка у момент руйнування до його початкової довжини за рівнянням (2.5):

$$\varepsilon = ((l - l_0) / l_0) \cdot 100 \%, \quad (2.5)$$

де ε — відносне видовження під час розриву, %;

l — довжина робочої ділянки зразка у момент руйнування, мм;

l_0 — початкова довжина робочої ділянки зразка, мм.

Одержані значення міцності на розрив та відносного видовження використовували для оцінювання впливу складу композиції, зокрема вмісту пластифікатора, концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти й ступеня зшивання, на механічну поведінку матеріалу. Зіставлення цих показників дозволяло встановити баланс між міцністю та еластичністю плівок і виявити склади, за яких надмірне набухання чи введення гіалуронової кислоти призводить до зниження механічної стабільності матеріалу. Кожен показник визначали як середнє значення за результатами випробування кількох паралельних зразків, що забезпечувало достовірність одержуваних даних [265].

2.3.5. Спектрофотометричні методи дослідження

Інфрачервону спектроскопію застосовували для підтвердження включення лідокаїну гідрохлориду до полімерної матриці та з'ясування характеру взаємодії активного фармацевтичного інгредієнта з компонентами гідрогелю. Метод ґрунтується на поглинанні інфрачервоного випромінювання функціональними групами молекул на характеристичних частотах, що відповідають коливанням відповідних хімічних зв'язків, унаслідок чого спектр поглинання слугує своєрідним відбитком хімічної будови речовини й дозволяє ідентифікувати наявні функціональні групи та виявляти зміни у їхньому оточенні, спричинені міжмолекулярними взаємодіями [266, 267].

Дослідження проводили на інфрачервоному спектрофотометрі Perkin Elmer Spectrum 1000 (Perkin Elmer, США). Для встановлення факту включення АФІ та характеру його взаємодії з матрицею здійснювали порівняльний аналіз спектрів чистих вихідних компонентів, чистого лідокаїну гідрохлориду та гідрогелевих плівок, що містять АФІ, зіставляючи положення й інтенсивність характеристичних смуг поглинання [268].

2.3.6. Дослідження кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду

Дослідження кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду є центральним методом роботи, оскільки саме закономірності вивільнення АФІ визначають терапевтичну ефективність розроблюваних гідрогелевих матеріалів як систем доставки. Метою цих досліджень було встановлення профілю вивільнення лідокаїну з матеріалів різного складу, оцінювання впливу концентрації активного фармацевтичного інгредієнта, молекулярної маси та концентрації гіалуронової кислоти на швидкість і повноту вивільнення, а також визначення переважного механізму транспорту шляхом математичного моделювання [272, 273].

Методика дослідження вивільнення

Кінетику вивільнення лідокаїну гідрохлориду оцінювали спектрофотометричним методом за допомогою спектрофотометра OPTIZEN POP UV-VIS (Mecasys, Республіка Корея). Дослідження проводили у

фосфатному буферному розчині зі значенням рН 7,4 за температури 37 °С, що відтворює фізіологічні умови застосування матеріалу. Зразки гідрогелевих плівок з відомим вмістом лідокаїну вміщували у визначений об'єм середовища вивільнення, яке витримували за сталої температури з підтриманням однорідності розчину [274].

Через визначені проміжки часу з середовища вивільнення відбирали аліквоти, у яких спектрофотометрично визначали концентрацію лідокаїну за оптичною густиною на характеристичній довжині хвилі його поглинання; для збереження сталого об'єму середовища відібрані аліквоти заміщували рівним об'ємом свіжого буферного розчину. Концентрацію лідокаїну у відібраних пробах розраховували за попередньо побудованим калібрувальним графіком залежності оптичної густини від концентрації, після чого визначали накопичену масу та частку вивільненого активного фармацевтичного інгредієнта на кожному часовому інтервалі. За одержаними даними будували кінетичні криві вивільнення — залежності накопиченої частки вивільненого лідокаїну від часу [275].

Математичне моделювання кінетики вивільнення

Для встановлення механізму вивільнення лідокаїну експериментальні кінетичні дані апроксимували напівемпіричною моделлю Korsmeyer–Peppas, яка широко застосовується для опису вивільнення діючих речовин із полімерних матриць і дозволяє за величиною показника вивільнення робити висновок про переважний механізм транспорту. Математичний вираз моделі подано рівнянням (2.6):

$$M_t / M_\infty = K \cdot t^n, \quad (2.6)$$

де M_t / M_∞ — частка вивільненого АФІ в момент часу t ;

K — кінетична константа вивільнення, год⁻ⁿ;

t — час вивільнення, год;

n — показник вивільнення.

Інтерпретацію величини показника вивільнення здійснювали відповідно до загальноприйнятих критеріїв, $n > 0,5$ – відповідає фіківській дифузії, за якої

вивільнення контролюється переважно дифузією діючої речовини крізь полімерну сітку; значення в інтервалі від 0,5 до 1,0 відповідає аномальній, або нефіктивській, дифузії, що поєднує дифузійний транспорт із набрякально-ерозійною релаксацією матриці; значення, близьке до одиниці, відповідає кінетиці нульового порядку, керованій набуханням і релаксацією полімерних ланцюгів [276]. Параметри моделі — кінетичну константу вивільнення та показник вивільнення — визначали обробкою експериментальних даних у відповідних координатах, а адекватність апроксимації оцінювали за коефіцієнтом детермінації. На підставі апроксимованих кінетичних кривих додатково розраховували час досягнення половинного та повного вивільнення АФЫ, які використовували для кількісного оцінювання профілів вивільнення з матеріалів різного складу та для оцінювання можливості цілеспрямованого регулювання тривалості вивільнення варіюванням молекулярної маси й концентрації ГК [277].

2.4. Технологія виготовлення зразків

2.4.1. Формування плівок методом поливу

Гідрогелеві плівки одержували методом поливу полімерної композиції, який полягає у нанесенні рідкої композиції рівним шаром на гладку рівну поверхню з подальшим видаленням розчинника. Приготовану однорідну композицію рівномірно розподіляли по скляній поверхні, забезпечуючи сталу товщину шару, що визначає товщину одержуваної плівки. Метод поливу обрано з огляду на його простоту, відтворюваність і придатність для формування плівок із рівномірним розподілом компонентів, що є важливим для коректного дослідження властивостей матеріалу [285, 286, 287].

2.4.2. Зшивання та формування гідрогелевих матеріалів

Сформовані гідрогелеві матеріали піддавали зшиванню з метою надання їм механічної стабільності у водному середовищі та формування просторово стійкої полімерної сітки. Спосіб зшивання залежав від складу досліджуваних композицій.

Для систем на основі ПВС/АлГNa гелеутворення забезпечували поєднанням двох механізмів — фізичного зшивання ПВС та іонотропного зшивання АлГNa [288]. На першому етапі сформовані зразки заморожували за температури $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 24 год. Після розморожування зразки занурювали у 2 %-й водний розчин кальцію хлориду на 24 год [289, 290].

Зразки на основі Желатин/ПВС піддавали фізичному зшиванню методом циклу заморожування–розморожування з подальшим хімічним зшиванням глутаровим альдегідом. Для цього сформовані зразки попередньо заморожували за температури $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 24 год, після чого розморожували та обробляли 0,2% водним розчином глутарового альдегіду.

Для композицій на основі Желатин/КМК зшивання здійснювали за допомогою глутарового альдегіду в концентрації 0,2 %. Зшиваючий агент додавали до полімерної композиції при інтенсивному перемішуванні до отримання однорідної системи.

Застосовані методи зшивання забезпечували формування механічно стабільних гідрогелевих матриць із відтвореною структурою та заданою щільністю полімерної сітки, що є необхідною умовою для подальшого дослідження їхніх фізико-хімічних, сорбційних і транспортних властивостей [291]. Зразки на основі желатину/ПВС Замороження та зшивка глутаровим альдегідом, желатин/КМК зшивали використовуючи глутаровий альдегід в кількості 0,2 %.

2.5. Статистичний аналіз даних

Достовірність одержаних експериментальних результатів забезпечували проведенням кожного вимірювання у кількох незалежних повторях та подальшою статистичною обробкою даних. Кожен експеримент виконували не менш ніж у трьох паралельних повторях, а результати подавали як середнє арифметичне значення із зазначенням стандартного відхилення, що характеризує розкид даних навколо середнього й дозволяє оцінити відтворюваність вимірювань [292].

Статистичну значущість відмінностей між групами зразків різного складу оцінювали методом дисперсійного аналізу, а відмінності вважали статистично достовірними за рівня значущості, що не перевищував 0,05. Для апроксимації експериментальних реологічних і кінетичних кривих та визначення параметрів відповідних математичних моделей застосовували методи регресійного аналізу, а адекватність апроксимації оцінювали за коефіцієнтом детермінації [293].

Обробку експериментальних даних, розрахунки статистичних показників, побудову графіків та апроксимацію кривих здійснювали із застосуванням стандартного програмного забезпечення для статистичного й регресійного аналізу, що забезпечувало точність розрахунків та коректність графічного подання результатів [294].

Висновки до розділу 2

У розділі обґрунтовано вибір вихідних компонентів для створення композиційних гідрогелевих матеріалів на основі ПВС, альгінату натрію, желатину, КМК та гіалуронової кислоти, а також допоміжних речовин і АФІ — лідокаїну гідрохлориду. Розроблено рецептурні склади досліджуваних систем та методику їх одержання, що забезпечує відтворюваність складу й структури матеріалів. Сформовано комплекс сучасних фізико-хімічних, реологічних, механічних, спектроскопічних, фармацевтичних методів дослідження, необхідних для всебічної оцінки властивостей розроблених гідрогелів. Запропоновано технологію формування та двоетапного зшивання гідрогелевих зразків, яка забезпечує отримання механічно стабільних матеріалів із заданими структурно-механічними та транспортними характеристиками. Таким чином, створено методичну та експериментальну основу для подальшого дослідження впливу складу композицій і молекулярної маси компонентів на властивості гідрогелевих матеріалів, результати якого наведено в наступних розділах дисертаційної роботи.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОТРИМАННЯ ГІДРОГЕЛІВНИХ МАТЕРІАЛІВ З НЕОБХІДНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

3.1. Реологічні дослідження полімерних розчинів на основі желатину, карбоксиметилкрохмалю та полівінілового спирту

На етапі попереднього вибору полімерної основи для розроблюваних гідрогелевих матеріалів досліджено реологічну поведінку розчинів на основі полімерних композицій — Желатин/ПВС та Желатин/КМК, — а також індивідуальних розчинів желатину та КМК. Дослідження проводили відповідно до методики із застосуванням ротаційного реометра Brookfield DV-III у режимі керованої швидкості зсуву.

В'язкість розчинів на основі модифікованого крохмалю з ПВС підпорядковується ступеневому закону та характеризується рівнянням (1) Оствальда – де Вілла:

$$\eta = K \cdot \dot{\gamma}^{n-1} \quad (1)$$

де: η — ефективна в'язкість розчину, Па·с, і яка залежить від швидкості зсуву; K — індекс консистенції, Па·с. Цей параметр відображає "густоту" рідини і є аналогом в'язкості для ньютонівських рідин, але для неньютонівських систем. Чим вище значення K , тим більша в'язкість розчину за певної швидкості зсуву; $\dot{\gamma}$ — швидкість зсуву, що вимірюється в обернених секундах (с^{-1}), і характеризує градієнт швидкості у потоці рідини; n — індекс поведінки потоку (безрозмірна величина), який описує реологічну поведінку рідини.

Криві залежності ефективної в'язкості від швидкості зсуву для систем Желатин/ПВС за трьох масових співвідношень компонентів — 75/25, 25/75 та 50/50 — без добавок та з уведенням гіалуронової кислоти у концентраціях 0,5 та 1,0 мас. % наведено на рис. 3.1-3.3.

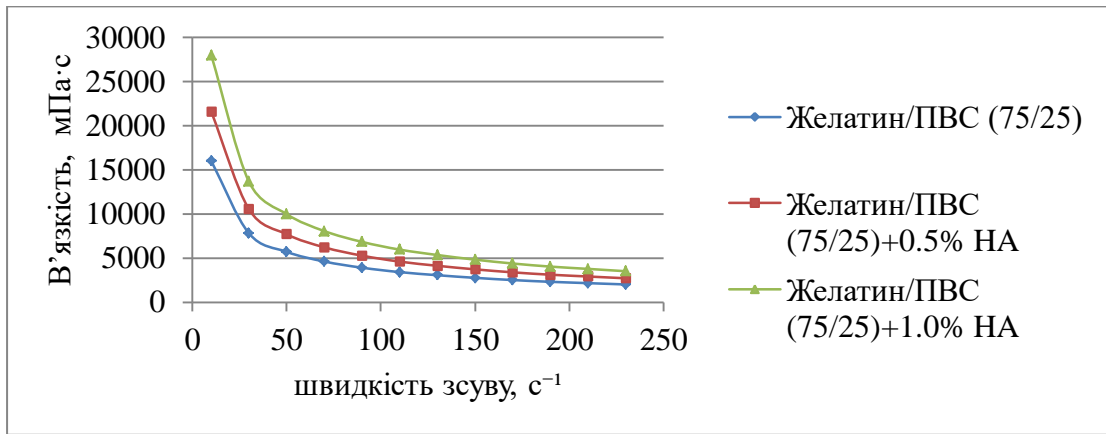


Рис.3.1 Криві залежності ефективної в'язкості від швидкості зсуву для систем желатин/полівініловий спирт 75/25

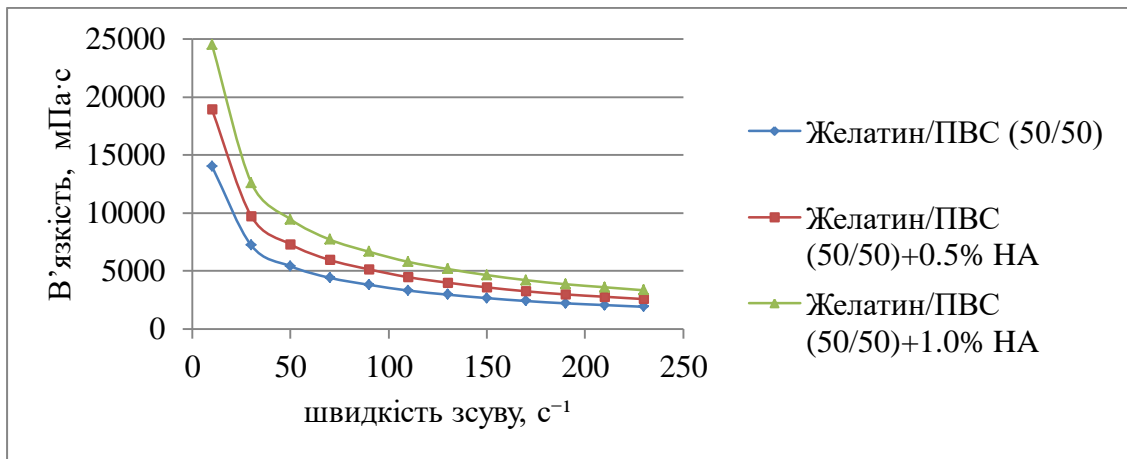


Рис.3.2 Криві залежності ефективної в'язкості від швидкості зсуву для систем желатин/полівініловий спирт 50/50

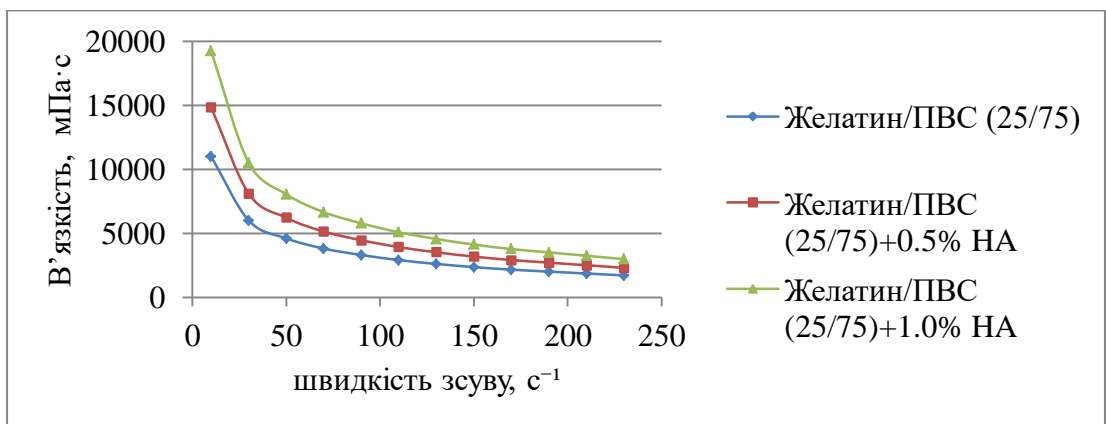


Рис.3.3 Криві залежності ефективної в'язкості від швидкості зсуву для систем желатин/полівініловий спирт 25/75

Для всіх досліджених складів характерна монотонно спадна залежність ефективної в'язкості від швидкості зсуву, що свідчить про псевдопластичну поведінку розчинів незалежно від співвідношення Желатин/ПВС. Найвищі значення в'язкості в усьому досліджуваному діапазоні швидкостей зсуву демонструє склад 75/25 з переважанням желатину, що зумовлено вищою власною в'язкістю желатинового розчину порівняно з розчином ПВС тієї самої концентрації та утворенням розвиненої сітки фізичних зачеплень макромолекул желатину. Склад 50/50 займає проміжне положення, тоді як склад 25/75 з переважанням ПВС характеризується найнижчою в'язкістю у всьому дослідженому діапазоні.

Додавання ГК підвищує ефективну в'язкість усіх композицій, причому ефект є пропорційним концентрації добавки та найвиразніше проявляється за низьких швидкостей зсуву, де внесок міжмолекулярних взаємодій у в'язкісну поведінку системи є найбільшим; за високих швидкостей зсуву криві для систем без ГК та з її додаванням наближаються одна до одної, що пояснюється руйнуванням слабких міжполімерних асоціатів під дією зсувних напружень. Такий характер зміни в'язкості узгоджується із загальною закономірністю, встановленою для тернарних систем на основі альгінату натрію, ГК виконує функцію структуроутворювального компонента, що підвищує консистенцію розчину без зміни типу його реологічної поведінки.

Окремо досліджено вплив молекулярної маси ГК на реологічні властивості розчинів на основі Желатин/КМК. Залежності $\ln \eta$ від $\ln \dot{\gamma}$ для індивідуальних 10 % розчинів желатину та КМК, композиції Желатин/КМК у співвідношенні 50/50 без добавок та з 1 % ГК низької Мм, середньої Мм та високої Мм — наведено на рис. 3.2, а відповідні параметри моделі Оствальда–де-Ваале — у табл. 3.1.

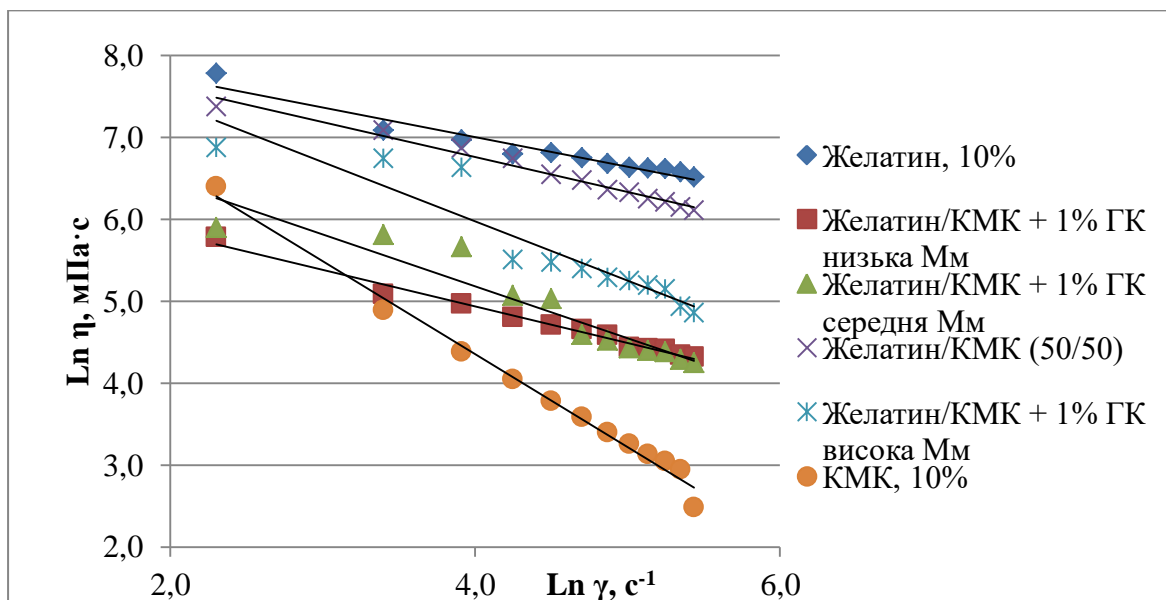


Рис. 3.4. Вплив молекулярної маси гіалуронової кислоти на реологічні властивості розчинів на основі желатину та карбоксиметилкрохмалю

Аналіз отриманих параметрів показує, що індивідуальні розчини желатину та КМК суттєво різняться за характером течії: розчин желатину ($n = 0,64$) наближається до слабо вираженої псевдопластичної поведінки, тоді як розчин КМК ($n = 0,13$) демонструє різко виражену зсувнорозріджувальну поведінку, типову для розчинів модифікованих полісахаридів з розвинутою структурою водневих зв'язків.

Таблиця 3.1.

Реологічні параметри моделі Оствальда–де-Ваале для розчинів на основі Желатин/КМК

Система	$K, \text{Па} \cdot \text{с}^n$	n
Желатин, 10 %	8,4560	0,64
КМК, 10 %	8,8986	0,13
Желатин/КМК (50/50)	8,4705	0,58
Желатин/КМК (50/50) + 1 % ГК низька Мм	6,7316	0,56
Желатин/КМК (50/50) + 1 % ГК середня Мм	7,7134	0,37
Желатин/КМК (50/50) + 1 % ГК висока Мм	8,8725	0,38

Композиція Желатин/КМК (50/50) за обома параметрами ($K = 8,4705 \text{ Па}\cdot\text{с}^n$; $n = 0,58$) посідає проміжне положення між індивідуальними розчинами компонентів, що свідчить про утворення сумісної полімерної системи без вираженого антагонізму між макромолекулами желатину та КМК.

Уведення 1 % гіалуронової кислоти до композиції Желатин/КМК (50/50) змінює реологічні параметри залежно від молекулярної маси добавки. Найнижче значення коефіцієнта консистенції зафіксовано для системи з ГК низька Мм ($K = 6,7316 \text{ Па}\cdot\text{с}^n$), що супроводжується незначним зниженням показника n (0,56) порівняно з композицією без ГК. Перехід до ГК середня Мм та ГК висока Мм супроводжується зростанням коефіцієнта консистенції до 7,7134 та 8,8725 $\text{Па}\cdot\text{с}^n$ відповідно, при цьому показник течії знижується до 0,37–0,38, що відповідає посиленню псевдопластичності системи. Таким чином, зростання молекулярної маси ГК підвищує структурованість композиції Желатин/КМК, що узгоджується із закономірністю, встановленою для систем на основі ПВС/АльгНа, і підтверджує універсальний характер впливу молекулярної маси ГК на реологічну поведінку полімерних розчинів незалежно від хімічної природи основної полімерної матриці.

Отримані результати свідчать, що обидві досліджені полімерні пари — Желатин/ПВС та Желатин/КМК — формують псевдопластичні розчини, придатні для подальшого формування гелівих плівок методом поливу.

3.2. Реологічні дослідження полімерних розчинів на основі полівінілового спирту та альгінату натрію з додаванням гіалуронової кислоти різної молекулярної маси

Система ПВС/АльгНа з ГК є об'єктом дослідження, тому її реологічну поведінку вивчено найбільш детально — як на рівні вибору оптимального співвідношення полімерної пари, так і на рівні встановлення кількісних закономірностей впливу концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти на параметри моделі Оствальда–де-Ваале (рівняння 2.1).

На першому етапі досліджено реологічну поведінку індивідуальних 10 % розчинів ПВС та альгінату натрію, а також їхніх композицій у трьох масових співвідношеннях — 75/25, 50/50 та 25/75, — передбачених рецептурною матрицею (табл. 2.8). Залежності логарифма ефективної в'язкості від логарифма швидкості зсуву для зазначених систем наведено на рис. 3.5.

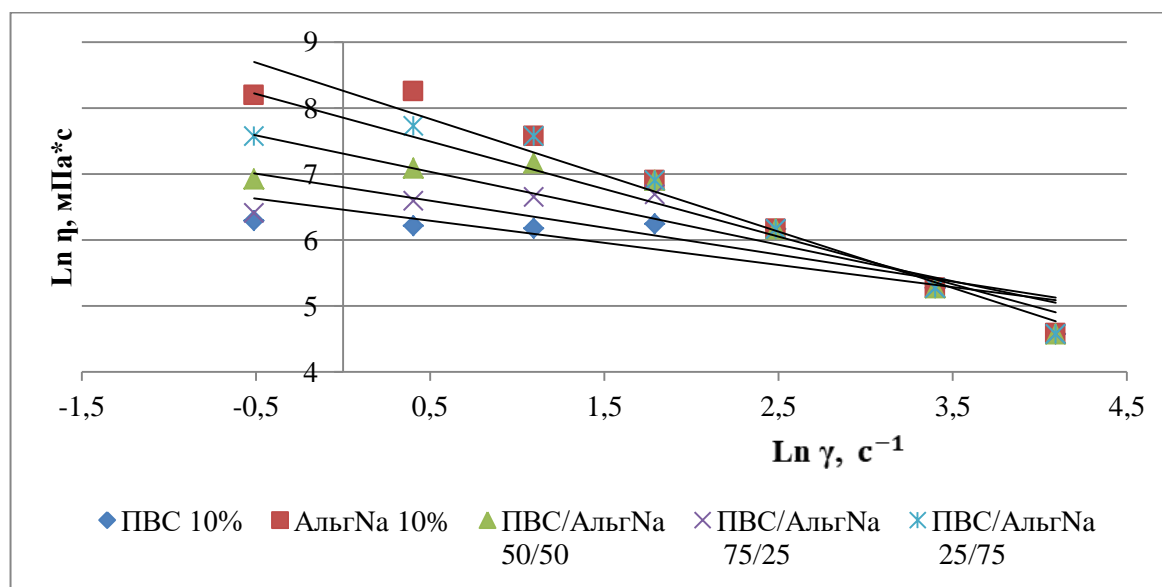


Рис. 3.5 Залежності логарифма ефективної в'язкості від логарифма швидкості зсуву

Лінійний характер залежностей у логарифмічних координатах для всіх досліджених систем підтверджує застосовність ступеневої моделі Оствальда–де-Ваале в усьому дослідженому діапазоні швидкостей зсуву ($10\text{--}60 \text{ с}^{-1}$). Індивідуальний розчин альгінату натрію демонструє вищу в'язкість і виразніший нахил залежності порівняно з розчином ПВС тієї самої концентрації, що зумовлено поліелектролітною природою альгінату — наявність карбоксилатних груп у макромолекулі забезпечує електростатичне відштовхування між ланцюгами та формування розвиненої сітки фізичних зачеплень навіть за відсутності зшивального агента. Серед композицій найвищу в'язкість має склад 75/25 зі збагаченою на альгінат натрію частиною, найнижчу — склад 25/75 із переважанням ПВС, тоді як склад 50/50 посідає проміжне положення, поєднуючи достатню для формування плівок в'язкість із

технологічною зручністю поливу композиції, описаного в підрозділі 2.4.2: надмірно в'язкі розчини (75/25) ускладнюють рівномірне нанесення шару й видалення повітряних включень, тоді як надто рідкі (25/75) не забезпечують необхідної товщини й цілісності плівки після видалення розчинника. На підставі цього зіставлення склад ПВС/АльгНа 50/50 обрано як базовий для подальшого детального дослідження впливу ГК.

Криві залежності ефективної в'язкості від швидкості зсуву для базового складу ПВС/АльгНа (50/50) без добавок та з введенням ГК у концентраціях 0,5 та 1,0 мас. % низької, середньої та високої Мм наведено на рис. 3.6, а відповідні параметри моделі Оствальда–де-Ваале представлено в табл. 3.2.

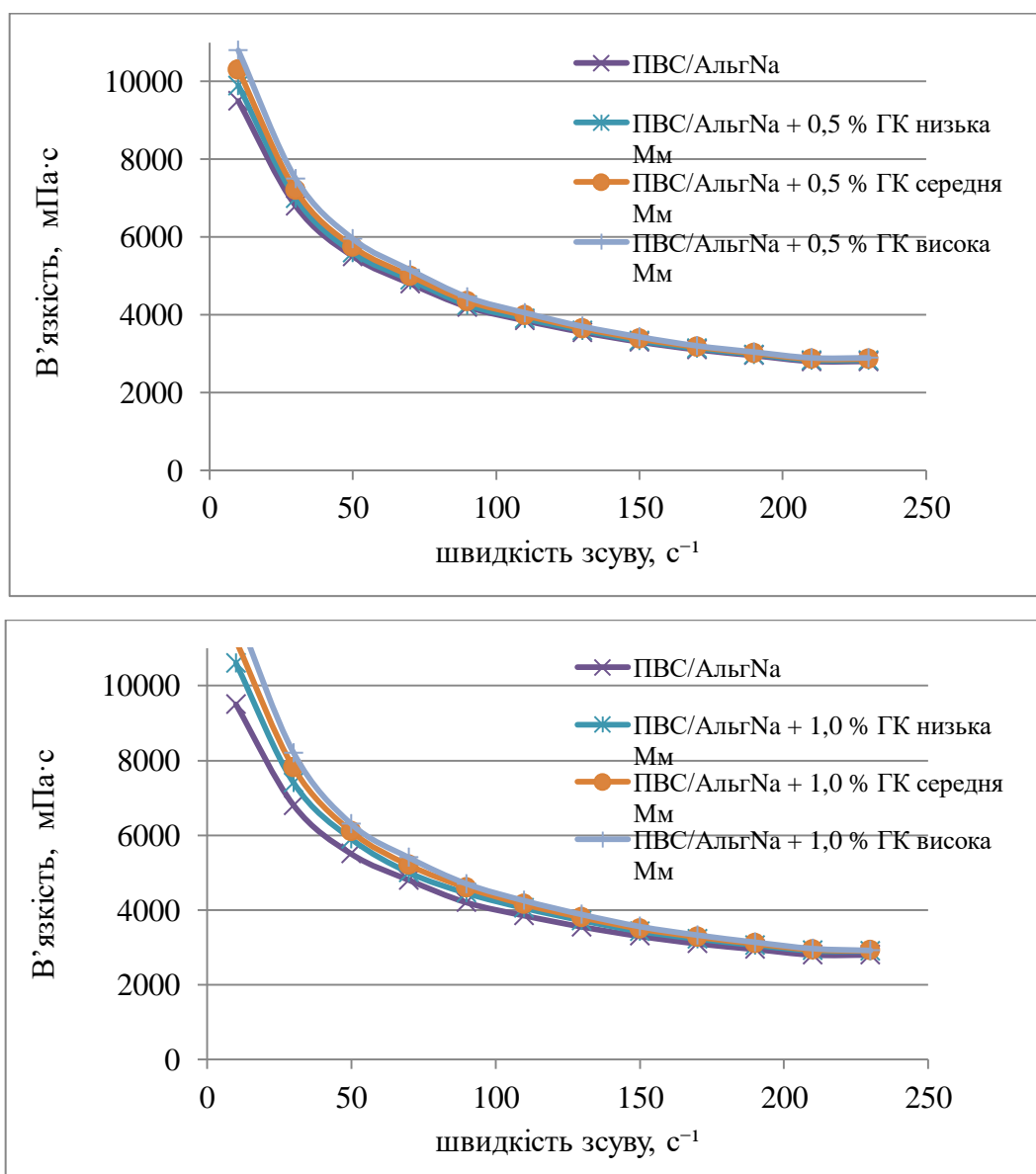


Рис. 3.6 Залежність в'язкості від швидкості зсуву ПВС/АльгНа та з додаванням 0,5 % та 1,0 % гіалуронової кислоти

Таблиця 3.2

Реологічні параметри моделі Оствальда–де-Ваале для системи ПВС/АльгНа (50/50)/ГК залежно від концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти

Система	К, Па·с ⁿ	N	R ²
ПВС/АльгНа (50/50) — база	9,5076	0,490	0,998
+ 0,5 % ГК, ГК низька Мм	9,8214	0,475	0,997
+ 0,5 % ГК, ГК середня Мм	10,3289	0,460	0,997
+ 0,5 % ГК, ГК висока Мм	10,9847	0,440	0,996
+ 1,0 % ГК, ГК низька Мм	10,4521	0,452	0,996
+ 1,0 % ГК, ГК середня Мм	11,2415	0,430	0,996
+ 1,0 % ГК, ГК висока Мм	12,1953	0,405	0,995

Високі значення коефіцієнта детермінації ($R^2 \geq 0,995$) для всіх досліджених систем підтверджують адекватність опису експериментальних даних степеневою моделлю Оствальда–де-Ваале та коректність визначених параметрів К і n. Для всіх систем значення показника течії n менші за одиницю, що свідчить про псевдопластичний характер течії базового складу ПВС/АльгНа (50/50) як без добавок, так і з введення ГК різної молекулярної маси та концентрації — тобто введення ГК не змінює тип реологічної поведінки системи, а лише модулює її кількісні параметри.

Додовання ГК підвищує коефіцієнт консистенції К та знижує показник течії n за обох досліджених концентрацій, причому величина ефекту закономірно зростає зі збільшенням молекулярної маси добавки: при концентрації 0,5 % значення К зростає з 9,8214 до 10,9847 Па·сⁿ (приріст $\Delta K = 1,1633$ Па·сⁿ) при переході від низької до високої молекулярної маси ГК, а при концентрації 1,0 % — з 10,4521 до 12,1953 Па·сⁿ ($\Delta K = 1,7432$ Па·сⁿ). Більший

приріст за вищої концентрації добавки вказує на синергічну, а не аддитивну, взаємодію концентрації та молекулярної маси ГК у формуванні структури розчину: за підвищеної концентрації довші макромолекули ГК мають більшу ймовірність утворення міжланцюгових контактів як з власними сусідніми молекулами, так і з ланцюгами АльгНа та ПВС, що приводить до формування густішої тимчасової сітки міжполімерних асоціатів, утримуваної водневими зв'язками та електростатичними взаємодіями між поліаніонними групами альгінату й ГК.

Паралельне зниження показника течії n (з 0,49 для бази до 0,405 для системи з 1,0 % ГК високої молекулярної маси) відображає посилення зсувної чутливості системи: за низьких швидкостей зсуву розвинена сітка міжмолекулярних асоціатів забезпечує підвищений опір течії, тоді як за високих швидкостей ця сітка руйнується, і ефективна в'язкість систем з різним вмістом гіалуронової кислоти зближується (рис. 3.4), що добре узгоджується з механізмом зсувного розрідження, типовим для розчинів полімерів зі слабкими, оборотними міжланцюговими взаємодіями.

Отримані кількісні залежності параметрів K і n від молекулярної маси та концентрації ГК становлять основу для подальшого зіставлення з результатами дослідження сорбційних і транспортних властивостей гідрогелевих систем на основі складу ПВС/АльгНа (50/50), оскільки структурованість вихідного розчину безпосередньо визначає щільність полімерної сітки після зшивання та, відповідно, її здатність до набухання та дифузійного вивільнення АФІ.

3.3. Дослідження гелевої фракції та кінетики набухання гідрогелевих систем

Сорбційні властивості отриманих гідрогелевих матеріалів, що визначають їхню придатність як носіїв АФІ і ранових покриттів, оцінювали за двома взаємопов'язаними показниками — вмістом гелевої фракції, що характеризує ступінь зшивання полімерної сітки, та ступенем набухання у середовищах, що відтворюють фізіологічні умови.

Вміст гелевої фракції визначали для системи ПВС/АльгNa (50/50) без добавок та з ГК у концентраціях 0,5 та 1,0 мас. %. Результати наведено в табл. 3.3.

Таблиця 3.3

Вміст гелевої фракції систем ПВС/АльгNa (50/50) залежно від концентрації гіалуронової кислоти високої молекулярної маси

Система	Гелева фракція, %	Зниження відносно основи, п.п.
ПВС/АльгNa (50/50) — основа	94,2	—
ПВС/АльгNa + 0,5% ГК	90,5	3,7
ПВС/АльгNa + 1,0% ГК	85,8	8,4

Базовий склад ПВС/АльгNa (50/50), сформований шляхом фізичного зшивання ПВС заморожуванням та зшивання альгінату натрію Ca^{2+} , демонструє високий вміст гелевої фракції (94,2 %), що підтверджує ефективність обраної двостадійної технології зшивання та формування механічно стабільної просторової сітки. Додавання ГК закономірно знижує вміст гелевої фракції — на 3,7 п.п. при концентрації 0,5 % та на 8,4 п.п. при концентрації 1,0 %, причому зниження є нелінійним і прискорюється зі зростанням концентрації добавки.

Таке зниження пояснюється хімічною природою ГК на відміну від ПВС та альгінату натрію, які беруть безпосередню участь у формуванні просторової сітки відповідно через фізичні кристалічні домени та іонні містки з Ca^{2+} , ГК не утворює власних ковалентних чи координаційних зв'язків зі зшивальним агентом і вбудовується в матрицю переважно за рахунок фізичного заплутування макромолекулярних ланцюгів та водневих зв'язків з полімерами основи. Частина макромолекул ГК, що не зазнала достатнього механічного заплутування в сітці на момент гелеутворення, вимивається під час екстракції у воді (72 год, 37 °C), що й зумовлює зниження вимірюваного вмісту гелевої фракції. Зростання концентрації ГК збільшує частку незв'язаних макромолекул,

доступних для вимивання, що пояснює прискорене (нелінійне) зниження гелевої фракції при переході від 0,5 до 1,0 %. Молекулярна маса ГК в межах дослідженого діапазону не виявила вираженого впливу на вміст гелевої фракції, оскільки механізм вимивання визначається насамперед ступенем фізичного заплутування макромолекул у сітці на момент формування, а не довжиною окремого ланцюга.

Додавання ГК до композицій Желатин/ПВС та Желатин/КМК, зшитих глутаровим альдегідом, призводить до керованої модифікації структурних, сорбційних і транспортних характеристик гідрогелевих плівок. ГК, як високомолекулярний аніонний полісахарид, фізично вбудовується в полімерну матрицю та утворює додаткові водневі зв'язки з компонентами системи, при цьому не беручи участі у ковалентному зшиванні, що зумовлює часткове послаблення просторової сітки.

Для системи Желатин/ПВС зі збільшенням концентрації ГК спостерігається зниження гелевої фракції на 3–5 % при 0,5 % ГК та на 8–10 % при 1 % ГК, що пов'язано з частковим вимиванням незшитих макромолекул. Аналогічно для системи Желатин/КМК введення ГК супроводжується зниженням гелевої фракції на 2–4 % при 0,5 % та на 6–9 % при 1,0 %, що також зумовлено наявністю незшитих фракцій полімеру та їх міграцією під час набухання.

Одночасно введення ГК підвищує гідрофільність систем, сприяє збільшенню водопоглинання та ступеня набухання, що забезпечує покращення дифузійних характеристик і прискорення вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів. Таким чином, гіалуронова кислота виступає ефективним структурно-функціональним модифікатором, що дозволяє цілеспрямовано регулювати щільність полімерної сітки та транспортні властивості гідрогелевих матриць.

Таким чином, введення гіалуронової кислоти до складу гідрогелів Желатин/КМК дозволяє цілеспрямовано регулювати щільність полімерної сітки, сорбційні властивості та швидкість вивільнення лікарських речовин,

забезпечуючи оптимізацію функціональних характеристик матеріалу для трансдермального застосування.

Кінетика набухання базових складів ПВС/АльгНа

Для обґрунтування вибору оптимального співвідношення полімерної пари додатково досліджено кінетику набухання гідрогелевих плівок ПВС/АльгНа за трьох масових співвідношень — 75/25, 50/50 та 25/75 — а також плівки на основі чистого ПВС, у двох середовищах: фосфатному буферному розчині (PBS, рН 7,4) та фізіологічному розчині NaCl (0,9 %). Кінетичні криві наведено на рис. 3.8.

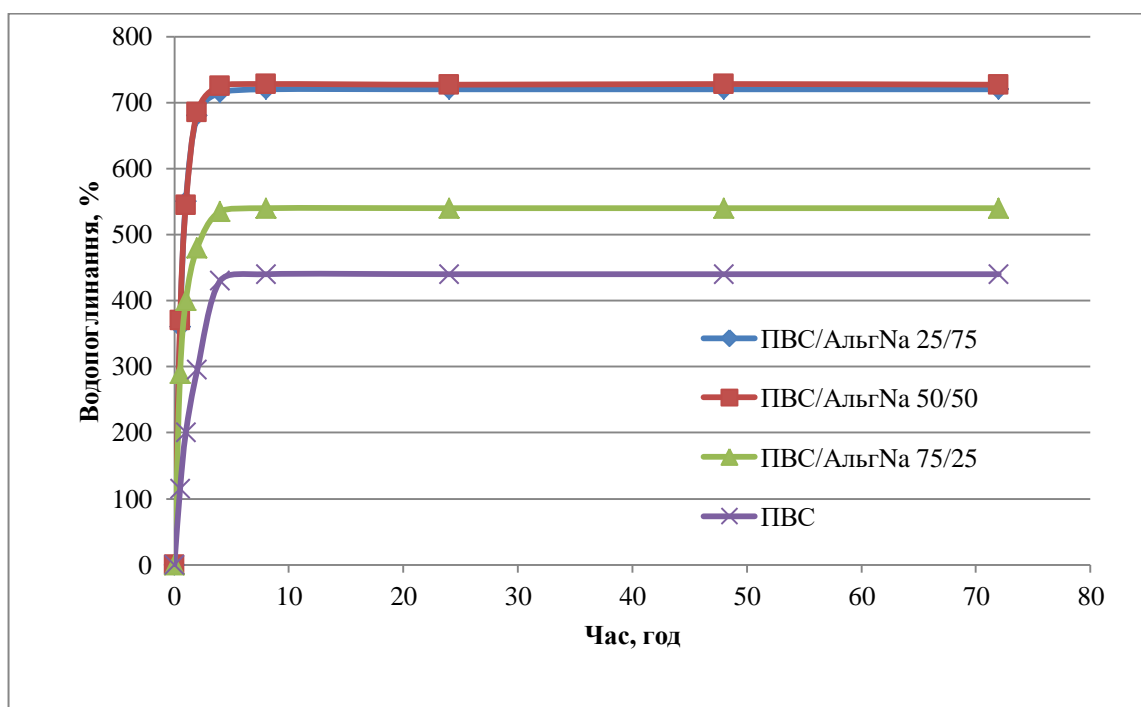


Рис. 3.7. Кінетика водопоглинання гідрогелів на основі ПВС та альгінату натрію

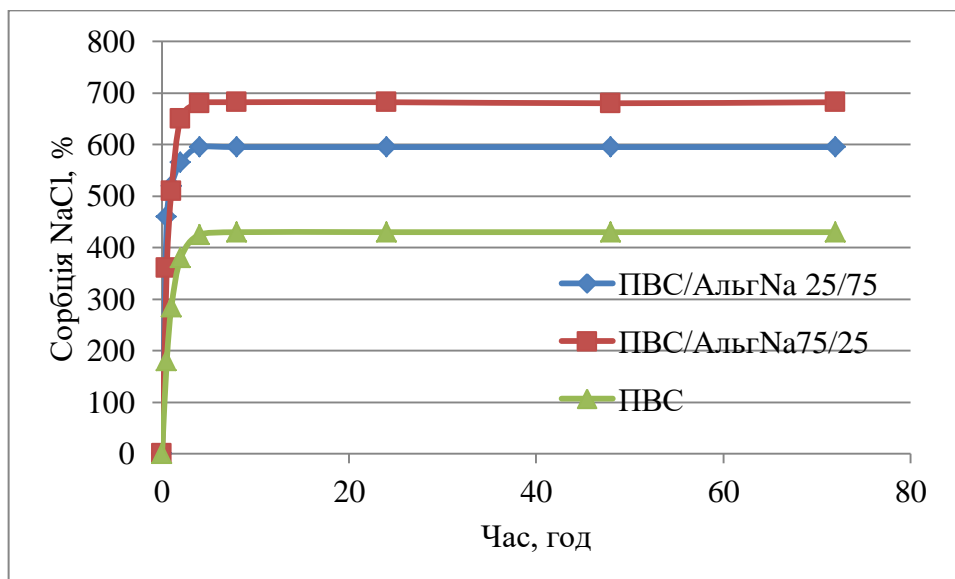


Рис. 3.8 Кінетика сорбції фізіологічного розчину NaCl (0,9%)

Рівноважні значення ступеня набухання (доба 5–7), визначені за рівнянням 2.3, наведено в табл. 3.4.

Таблиця 3.4

Рівноважний ступінь набухання плівок ПВС/АльгНа різного складу в PBS (рН 7,4) та фізіологічному розчині NaCl (0,9 %)

Система	Ступінь набухання, PBS, %	Ступінь набухання, (NaCl 0,9 %), %
ПВС	390	350
ПВС/АльгНа 75/25	520	470
ПВС/АльгНа 50/50	710	640
ПВС/АльгНа 25/75	610	560

ПВС демонструє найнижчий ступінь набухання серед усіх досліджених систем, що відображає визначальну роль альгінату натрію у формуванні гідрофільної сітки гідрогелю: іотропно зшита альгінатна складова, на відміну від фізично зшитого ПВС, утримує значно більший об'єм води завдяки осмотичному тиску, зумовленому наявністю фіксованих карбоксилатних груп. Серед композицій найвищу рівноважну сорбцію демонструє склад 50/50 (710 % у PBS), тоді як склад 25/75 з найбільшим вмістом альгінату натрію показує

дещо нижче значення (610 %). Це пояснюється тим, що за надмірного вмісту альгінату натрію частка фізично зшитого ПВС виявляється недостатньою для формування механічно цілісного каркаса, здатного утримувати високонабряклу альгінатну фазу без часткової фрагментації зразка протягом 24-годинного випробування, внаслідок чого вимірюване рівноважне значення дещо знижується відносно теоретично можливого. Склад 50/50 забезпечує оптимальне поєднання достатньої кількості іонотропно зшитого альгінату для високого водопоглинання та достатньої кількості фізично зшитого ПВС для збереження цілісності плівки в набряклому стані, що додатково підтверджує обґрунтованість його вибору як базового складу.

Зіставлення значень набухання у двох середовищах показує, що в фізіологічному розчині NaCl (0,9 %) рівноважний ступінь набухання для всіх систем на 9–12 % нижчий, ніж у PBS. Це узгоджується з відомим ефектом екранування заряду (ефект Доннана) у поліелектролітичних гідрогелях: підвищена іонна сила середовища NaCl зменшує електростатичне відштовхування між карбоксилатними групами альгінату натрію та осмотичний градієнт між гелем і зовнішнім розчином, що частково обмежує набухання сітки. Оскільки обидва середовища є фізіологічно релевантними (PBS моделює умови ранового ложа, NaCl 0,9 % - ізотонічний фізіологічний розчин), отримані результати свідчать про те, що розроблені матеріали зберігають високу сорбційну здатність у широкому діапазоні фізіологічних умов, що є сприятливим для їх застосування як ранових покриттів.

Кінетика набухання та контрольована деградація системи ПВС/АльгNa (50/50)/ГК залежно від молекулярної маси гіалуронової кислоти

Для базового складу ПВС/АльгNa (50/50), обраного за результатами реологічних досліджень, детально досліджено вплив концентрації та молекулярної маси ГК на кінетику набухання у PBS (рН 7,4, 37 °С) протягом 9 діб. Кінетичні криві наведено на рис. 3.9, а рівноважні значення ступеня набухання (доба 7) — у табл. 3.5.

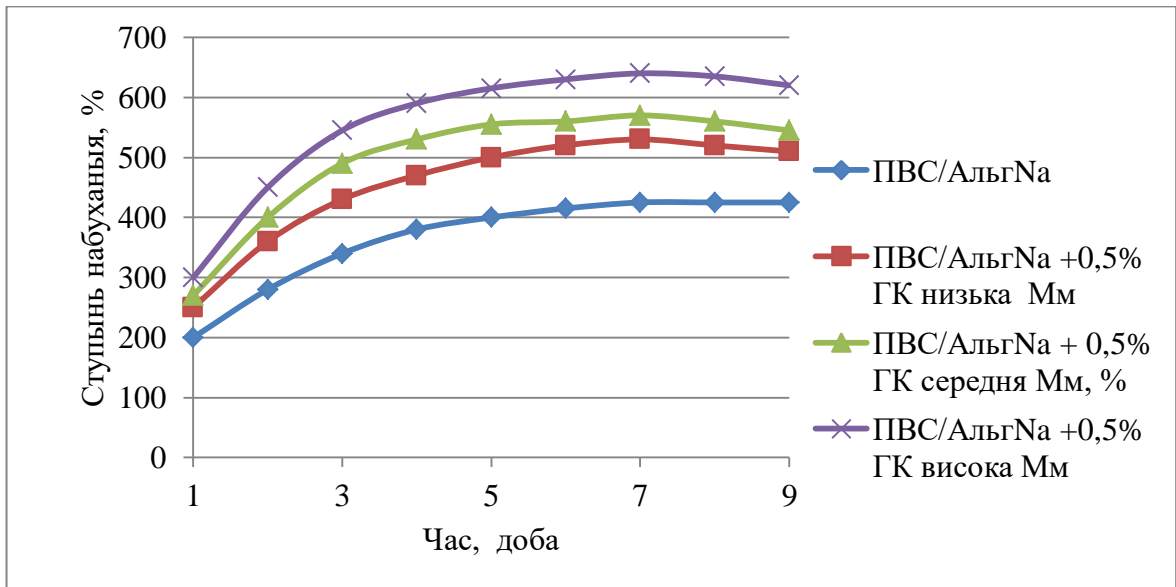


Рис. 3.9. Кінетика набухання гідрогелевих систем ПВС/Альгінат+ 0,5% ГК

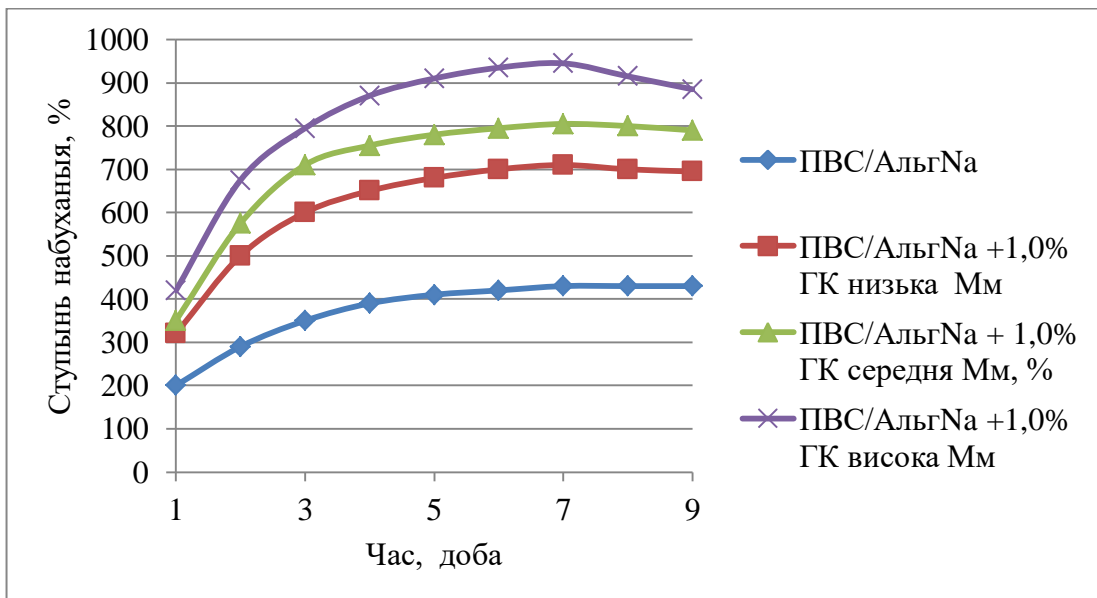


Рис. 3.10. Кінетика набухання гідрогелевих систем ПВС/Альгінат+ 1% ГК

Таблиця 3.5.

Рівноважний ступінь набухання (доба 7) та зниження ступеня набухання за рахунок контрольованої деградації (доба 9) системи ПВС/Альгінат (50/50)/ГК залежно від молекулярної маси гіалуронової кислоти

Система	Ступінь набухання (доба 7), %	Зниження за доба 7→9, %
ПВС/Альгінат (0 % ГК)	440	—
ПВС/Альгінат + 0,5 % ГК, Мм низька	520	—

ПВС/АльгNa + 0,5 % ГК, Мм середня	580	~0,8
ПВС/АльгNa + 0,5 % ГК, Мм висока	650	~3
ПВС/АльгNa + 1,0 % ГК, Мм низька	720	~1,2
ПВС/АльгNa + 1,0 % ГК, Мм середня	830	~3
ПВС/АльгNa + 1,0 % ГК, Мм висока	960	~6

Як впливає з даних табл. 3.5, уведення гіалуронової кислоти підвищує рівноважний ступінь набухання матриці порівняно з базовим складом за всіх досліджених концентрацій та молекулярних мас, причому ефект є дозо- та масозалежним: при концентрації 0,5 % рівноважний ступінь набухання зростає з 520 до 650 % при переході від низької до високої молекулярної маси гіалуронової кислоти (приріст 130 п.п.), тоді як при концентрації 1,0 % — з 720 до 960 % (приріст 240 п.п.). Більш виражений приріст за вищої концентрації узгоджується з результатами реологічних досліджень (підрозд. 3.2), де аналогічна синергія концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти спостерігалася для коефіцієнта консистенції K , що свідчить про спільну природу цих ефектів — формування густішої гідрофільної сітки міжполімерних асоціатів за участю карбоксильних і гідроксильних груп ГК, здатних утримувати додаткові молекули води через водневі зв'язки та осмотичний тиск, зумовлений поліаніонними фрагментами.

Поряд із підвищенням рівноважного ступеня набухання, для систем з гіалуроновою кислотою спостерігається контрольована деградація матриці в межах 3–7 діб, що проявляється у зниженні ступеня набухання після досягнення максимуму (рис. 3.6). Величина цього зниження за період доба 7 → доба 9 зростає з молекулярною масою та концентрацією гіалуронової кислоти: для систем з низькою молекулярною масою ГК зниження є мінімальним (менше 1,5 %) і перебуває в межах похибки вимірювання, тоді як для системи з

1,0 % ГК високої молекулярної маси зниження досягає 6 %. Така залежність пояснюється підвищеною гідрофільністю матриці з високомолекулярною гіалуроновою кислотою у великій концентрації: інтенсивніше поглинання води прискорює гідролітичну деградацію слабших фізичних зв'язків полімерної сітки та вимивання фрагментованих ділянок гіалуронової кислоти, тоді як система з низькою молекулярною масою та концентрацією ГК, маючи нижчий ступінь набухання, зберігає структурну стабільність протягом усього 9-добового спостереження.

Отримані результати свідчать про можливість цілеспрямованого регулювання як рівноважної сорбційної ємності, так і швидкості контрольованої деградації гідрогелевої матриці шляхом варіювання концентрації та молекулярної маси ГК — від практично стабільних систем з низькою молекулярною масою ГК до систем зі швидшою контрольованою деградацією за участю високомолекулярної ГК, що становить основу для подальшого зіставлення з кінетикою вивільнення лідокаїну гідрохлориду.

3.4. Дослідження сорбційних та фізико-механічних властивостей плівок на основі желатину та карбоксиметилкрохмалю залежно від молекулярної маси гіалуронової кислоти

Дослідженням рівноважного набухання для системи на основі Желатин/КМК 50/50 проведено експрес-дослідження кінетики водопоглинання у короткостроковому масштабі — протягом перших 45 хв контакту з водним середовищем, — а також визначено фізико-механічні показники одержуваних гідрогелівих плівок. Поєднання цих двох характеристик дозволяє оцінити, як додавання ГК різної молекулярної маси впливає на структурну організацію матриці Желатин/КМК на іншому часовому масштабі та як зміни структури позначаються на механічній поведінці плівок.

Кінетичні криві водопоглинання для базового складу Желатин/КМК (50/50) без добавок та з 1 % ГК — низька Мм, середня Мм та висока Мм — наведено на рис. 3.11.

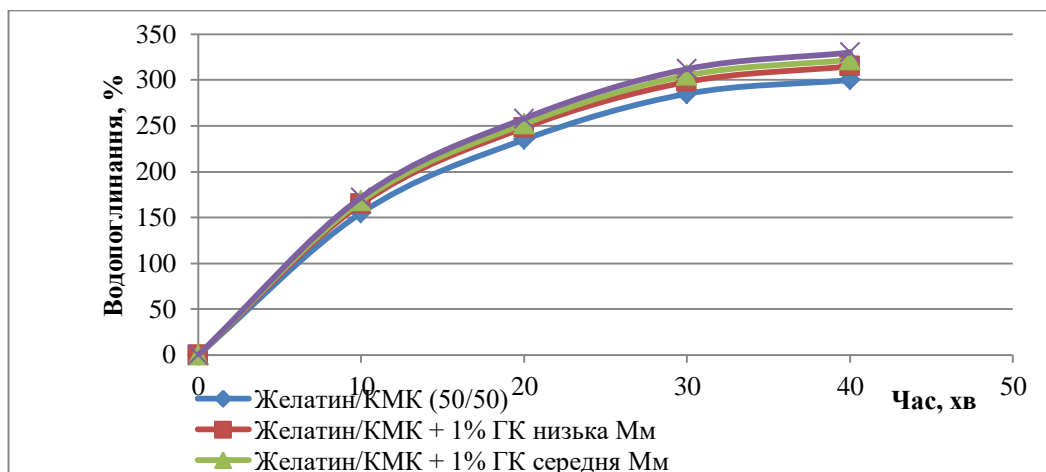


Рис. 3.11. Кінетичні криві водопоглинання для базового складу Желатин/КМК (50/50)

На відміну від кінетики набухання системи ПВС/АльгНа з додаванням ГК у добовому масштабі (рис. 3.11), де молекулярна маса ГК чинила виразний і добре розрізняваний вплив на рівноважний ступінь набухання, криві водопоглинання системи Желатин/КМК у короткостроковому масштабі практично збігаються для всіх чотирьох досліджених складів, інтенсивне поглинання води спостерігається протягом перших 10–15 хв контакту із середовищем, після чого крива виходить на плато в межах 300–330 % уже до 35–40 хв, причому різниця між базовим складом і складами з ГК будь-якої молекулярної маси не перевищує кількох відсоткових пунктів.

Відсутність вираженого впливу молекулярної маси ГК на цьому часовому масштабі пояснюється поєднанням двох чинників. По-перше, водопоглинання протягом перших десятків хвилин визначається переважно швидкістю капілярного проникнення води в поверхневі шари плівки та власною високою гідрофільністю основної Желатин/КМК, обидва компоненти якої містять значну кількість гідроксильних, карбоксильних та амідних груп, здатних до швидкої гідратації. На цьому фоні внесок 1 % ГК, незалежно від її молекулярної маси, є відносно малим порівняно із власною водопоглинальною здатністю матриці. По-друге, формування розгорнутих макромолекулярних конформацій ГК у воді та реалізація її осмотичного ефекту, що визначали різницю в рівноважному набуханні системи ПВС/АльгНа за добовий період, потребують часу, суттєво більшого за 45 хв, унаслідок чого на цьому

короткостроковому масштабі переважний вплив молекулярної маси ГК на сорбційну поведінку матриці ще не встигає реалізуватися. Таким чином, отримані результати свідчать про те, що ефект молекулярної маси ГК на сорбційні властивості є часозалежним і виразно проявляється лише за тривалішого контакту матриці із середовищем.

Результати визначення міцності на розрив плівок Желатин/КМК (50/50) без добавок та 1 % ГК різної молекулярної маси наведено в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Міцність на розрив плівок КМК/Желатин (50/50) залежно від молекулярної маси ГК

Система	Міцність на розрив, МПа
КМК/Желатин (50/50)	28,2
КМК/Желатин + 1 % ГК низька Мм	26,0
КМК/Желатин + 1 % ГК середня Мм	27,0
КМК/Желатин + 1 % ГК висока Мм	27,6

На відміну від сорбційної поведінки в короткостроковому масштабі, де молекулярна маса ГК не виявила помітного впливу, на механічні властивості плівок ГК впливає виразно і закономірно залежно від молекулярної маси. Додавання 1% ГК будь-якої молекулярної маси знижує міцність на розрив порівняно з базовим складом, проте величина зменшується зі зростанням молекулярної маси добавки - для низькомолекулярної ГК зниження становить 2,2 МПа, для середньомолекулярної — 1,2 МПа, для високомолекулярної — лише 0,6 МПа, тобто система з ГК високої Мм за міцністю наближається до основного складу.

Така залежність пояснюється відмінністю в характері взаємодії макромолекул ГК різної довжини з полімерною сіткою Желатин/КМК під час формування плівки. Короткі макромолекули низькомолекулярної гіалуронової кислоти за розмірами недостатні для утворення власних фізичних зачеплень із

ланцюгами желатину та крохмалю і виконують переважно роль гідрофільного розріджувального компонента, що вбудовується в міжланцюгові проміжки матриці, локально порушує впорядковане пакування макромолекул основних полімерів і послаблює міжланцюгові водневі зв'язки, які забезпечують передачу механічного навантаження в недеформованій сітці; результатом є найбільше зниження міцності серед усіх досліджених систем. Натомість довші макромолекули середньо- та високомолекулярної ГК, маючи розміри, достатні для утворення власних фізичних зачеплень як між собою, так і з ланцюгами желатину та крохмалю, частково компенсують порушення впорядкованого пакування додатковими точками міжмолекулярної взаємодії, які беруть участь у розподілі навантаження під час розтягування плівки, унаслідок чого зниження міцності виявляється значно меншим, а для високомолекулярної ГК — практично незначущим.

Зіставлення отриманих результатів із даними попередніх підрозділів показує, що молекулярна маса гіалуронової кислоти впливає на властивості досліджуваних полімерних композицій узгоджено, хоча характер цього впливу залежить від конкретної властивості та домінуючої полімерної матриці: для системи ПВС/АльгНа зростання молекулярної маси ГК підвищує коефіцієнт консистенції розчину та рівноважний ступінь набухання гелю, тоді як для системи КМК/Желатин аналогічне зростання молекулярної маси ГК послаблює негативний вплив добавки на міцність плівки, наближаючи її механічні характеристики до показників базового складу без гіалуронової кислоти. Спільним для обох систем є те, що низькомолекулярна ГК справляє найменш виражений структуроутворювальний вплив, тоді як високомолекулярна — найбільш виражений, незалежно від того, проявляється цей вплив у підвищенні в'язкості та набухання, чи у відновленні механічної міцності плівки.

Отримані результати свідчать про те, що система КМК/Желатин, попри придатні показники короткострокового водопоглинання, демонструє відносно нижчу механічну стійкість плівок при введенні ГК, особливо низькомолекулярної, порівняно із системою ПВС/АльгНа, для якої ГК

незалежно від молекулярної маси діє як структуроутворювальний компонент без негативного впливу на цілісність матриці.

Висновки до розділу 3

У розділі 3 досліджено реологічні, сорбційні та фізико-механічні властивості полімерних композицій на основі ГК, що дозволило обґрунтувати вибір базової полімерної системи та встановити кількісні закономірності впливу її складу, концентрації та молекулярної маси ГК на функціональні характеристики матеріалів.

1. Встановлено, що розчини на основі Желатин/ПВС та Желатин/КМК демонструють псевдопластичну поведінку у всьому дослідженому діапазоні швидкостей зсуву. Додавання ГК підвищує ефективну в'язкість пропорційно її концентрації, а для системи Желатин/КМК зростання молекулярної маси ГК від низької до високої підвищує коефіцієнт консистенції K з 6,7316 до 8,8725 $\text{Па}\cdot\text{с}^n$ при одночасному зниженні показника течії n з 0,56 до 0,37–0,38, що підтверджує універсальний характер впливу молекулярної маси ГК на структурованість полімерних розчинів незалежно від хімічної природи основної матриці.

2. За результатами порівняння трьох масових співвідношень ПВС/АльгНа (75/25, 50/50, 25/75) обґрунтовано вибір складу 50/50 як основного для подальших досліджень: цей склад поєднує достатню для формування гелевих плівок в'язкість із технологічною зручністю поливу та забезпечує найвищий рівноважний ступінь набухання (710 % у PBS) серед досліджених композицій. Для складу ПВС/АльгНа (50/50) встановлено кількісні залежності параметрів моделі Оствальда–де-Ваале від концентрації (0,5 та 1,0 %) та молекулярної маси (низька/середня/висока) ГК - коефіцієнт консистенції (K) зростає з 9,5076 до 12,1953 $\text{Па}\cdot\text{с}^n$ (1,0 % ГК високої Мм), а показник течії (n) знижується з 0,49 до 0,405, причому ефект молекулярної маси посилюється зі зростанням концентрації добавки, що свідчить про синергічний характер цього впливу.

3. Визначено, що введення ГК знижує вміст гелевої фракції системи ПВС/АльгНа (50/50) з 94,2 % до 90,5 % (0,5 % ГК) та 85,8 % (1,0 % ГК)

внаслідок часткового вимивання незшитих макромолекул ГК під час екстракції. Встановлено, що молекулярна маса ГК підвищує рівноважний ступінь набухання матриці (з 440 % для бази до 960 % для системи з 1,0 % ГК високої Мм) і зумовлює контрольовану деградацію в межах 3–7 діб, інтенсивність якої (зниження ступеня набухання на 1,2–6 % за період доба 7→9) зростає пропорційно молекулярній масі та концентрації ГК, що відкриває можливість цілеспрямованого регулювання як сорбційної ємності, так і швидкості деградації матриці.

4. Для системи Желатин/КМК (50/50) показано, що в короткостроковому часі (до 45 хв) молекулярна маса ГК не впливає на кінетику водопоглинання — усі досліджені системи виходять на плато 300–330 % уже до 35–40 хв, — проте впливає на механічну міцність плівок - зниження міцності на розрив унаслідок уведення 1 % ГК зменшується з 2,2 МПа (низька Мм) до 0,6 МПа (висока Мм) відносно основного зразка без ГК (28,2 МПа), що пояснюється здатністю довгих макромолекул ГК до власних фізичних зачеплень із полімерною матрицею.

5. Встановлено, що ГК незалежно від молекулярної маси діє в системі ПВС/АльгНа як структуроутворювальний компонент без негативного впливу на цілісність матриці, тоді як у системі Желатин/КМК знижує механічну міцність плівок, особливо за низької молекулярної маси. Це додатково обґрунтовує вибір складу ПВС/АльгНа (50/50) як основної системи для дослідження транспортних властивостей і кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду, якому присвячено розділ 4.

РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ТРАНСПОРТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ТА СТРУКТУРИ ГІДРОГЕЛЕВИХ СИСТЕМ-НОСІЇВ ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДУ

4.1. Водопоглинання та сорбція фізіологічного розчину гідрогелевими системами ПВС/АльгНа з лідокаїном гідрохлориду

Після вибору складу ПВС/АльгНа (50/50) як базової системи було досліджено вплив лідокаїну гідрохлориду на сорбційні властивості гідрогелевої матриці. Оцінка процесу набухання є важливою, оскільки ступінь поглинання рідини визначає умови дифузії активного фармацевтичного інгредієнта та особливості його подальшого вивільнення з полімерної системи.

Сорбційні властивості систем ПВС/АльгНа (50/50) з уведенням лідокаїну гідрохлориду у концентраціях 5, 10 та 15 % досліджували за методикою у двох середовищах — дистильованій воді та фізіологічному розчині NaCl (0,9 %). Кінетичні криві водопоглинання та сорбції фізіологічного розчину наведено на рис. 4.1 та рис. 4.2 відповідно.

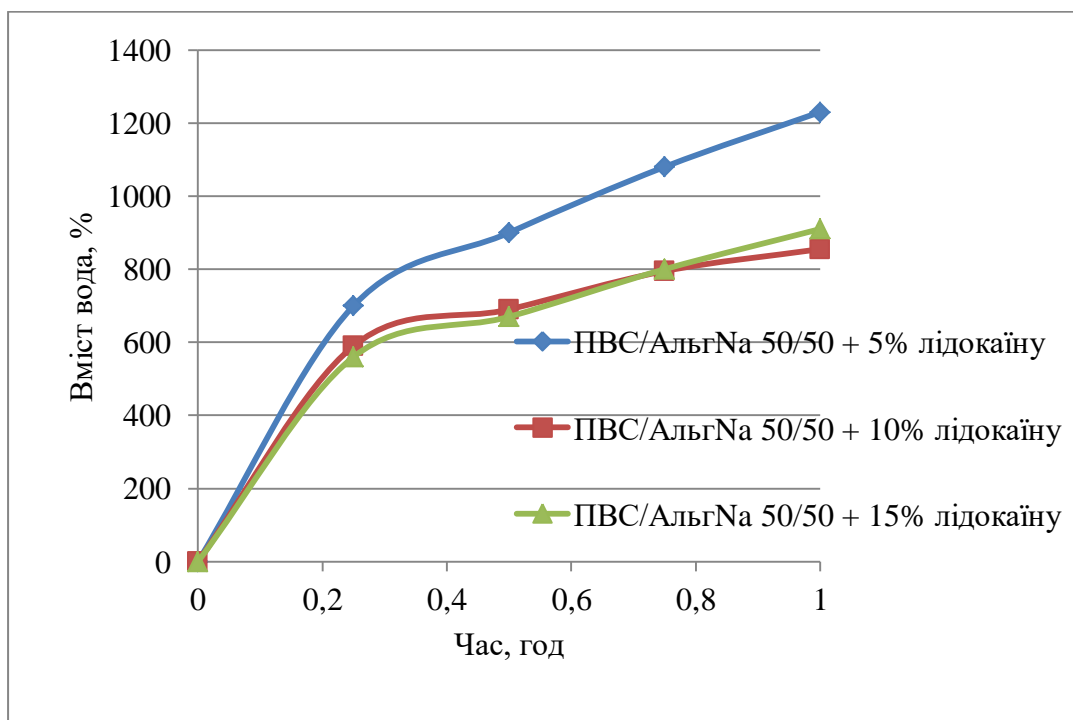


Рис. 4.1 Кінетика водопоглинання гідрогелів на основі ПВС/АльгНа з лідокаїном гідрохлориду

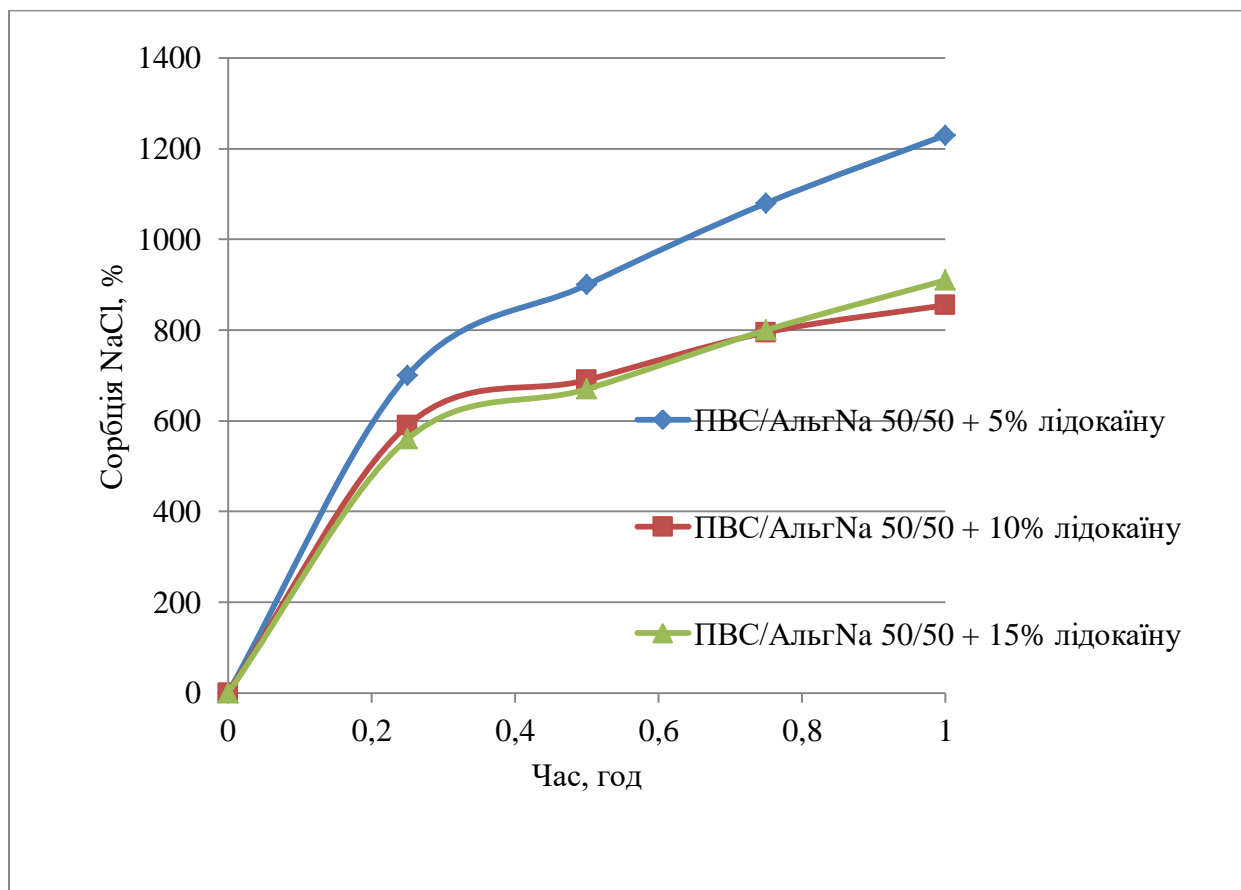


Рис. 4.2 Кінетика сорбції фізіологічного розчину NaCl (0,9%) гідрогелів на основі ПВС/АльгНа з лідокаїном гідрохлориду

Рівноважні значення ступеня сорбції в обох середовищах наведено в табл. 4.1, де для порівняння додано значення для базового складу ПВС/АльгНа (50/50) без лідокаїну (табл. 3.4).

Таблиця 4.1

Рівноважний ступінь сорбції систем ПВС/АльгНа (50/50) залежно від вмісту лідокаїну гідрохлориду

Зразок	Водопоглинання, %	Сорбція NaCl (0,9 %), %
ПВС/АльгНа (50/50)	710	640
ПВС/АльгНа + 5% лідокаїну	780	750
ПВС/АльгНа + 10% лідокаїну	860	880
ПВС/АльгНа + 15% лідокаїну	950	1050

Як випливає з даних табл. 4.1 та рис. 4.1–4.2, уведення лідокаїну гідрохлориду підвищує рівноважні значення сорбції в обох середовищах порівняно з базовим складом без АФІ, причому ефект є монотонно зростаючим зі збільшенням вмісту анестетика – водопоглинання зростає з 780% до 950%, а сорбція фізіологічного розчину NaCl — з 750% до 1050 % відповідно. Кінетичні криві для всіх трьох концентрацій мають подібну форму з вираженою початковою фазою інтенсивного поглинання рідини та подальшим поступовим виходом на плато, що відповідає типовій поведінці гідрогелевих систем і свідчить про збереження загального механізму сорбції незалежно від вмісту лідокаїну.

Підвищення сорбційної здатності матриці зі зростанням вмісту лідокаїну гідрохлориду пояснюється насамперед електролітною природою цього АФІ. Лідокаїну гідрохлорид є добре розчинною у воді сіллю, яка після контакту матриці із середовищем дисоціює на катіон лідокаїнію та хлорид-іон; зростання концентрації цих іонів у внутрішньому об'ємі гідрогелю підвищує осмотичний градієнт між матрицею та зовнішнім середовищем, що додатково втягує воду в полімерну сітку — за механізмом, аналогічним до того, що визначає підвищення набухання при введенні ГК, проте зумовлений уже низькомолекулярним електролітом, рівномірно розподіленим у матриці. Крім того, наявність кристалічних або аморфних включень лідокаїну гідрохлориду в полімерній фазі під час формування плівки локально порушує щільність пакування макромолекул ПВС та альгінату натрію, створюючи додаткові мікропорожнини, доступні для проникнення рідини, — ефект, концептуально подібний до впливу низькомолекулярної ГК на структуру плівок КМК/Желатин.

У зразку ПВС/АльгNa без лідокаїну гідрохлориду сорбція фізіологічного розчину NaCl становила 640 %, що є дещо нижчим за водопоглинання (710 %) внаслідок екранування заряду карбоксилатних груп альгінату натрію та зменшення осмотичного набухання в середовищі з підвищеною іонною силою. Для систем з лідокаїном це співвідношення поступово змінюється на

протилежне – та за вмісту 10 % лідокаїну сорбція NaCl (880 %) перевищує водопоглинання (860 %), а за вмісту 15 % різниця стає ще виразнішою (1050 проти 950 %). Це свідчить про те, що за наявності значної кількості власного електроліту в матриці (лідокаїну гідрохлориду) додатковий внесок іонів зовнішнього розчину NaCl у формування осмотичного градієнта матриця–середовище переважає ефект екранування заряду альгінату, який домінував у системі без АФІ. Таким чином, зі збільшенням вмісту лідокаїну гідрохлориду визначальну роль у сорбційній поведінці матриці поступово перебирає на себе осмотичний баланс, пов'язаний із самим АФІ та його взаємодією з іонним складом зовнішнього середовища, а не лише поліелектролітна природа альгінату натрію.

Отримані результати мають безпосереднє значення для інтерпретації кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду, підвищена сорбційна здатність матриці зі зростанням вмісту лідокаїну створює сприятливі умови для швидшого проникнення середовища вивільнення у внутрішній об'єм плівки та, відповідно, для більш інтенсивного початкового вивільнення розчиненого АФІ з поверхневих і приповерхневих шарів матриці на ранніх етапах випробування.

4.2. Кінетика вивільнення лідокаїну гідрохлориду з гідрогелевих систем ПВС/АльгNa/ГК та математичне моделювання за Korsmeyer–Peppas

Дослідження кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду виконано за методикою із застосуванням спектрофотометра OPTIZEN POP UV-VIS у фосфатному буферному розчині (рН 7,4, 37 °С). Дослідження проведено у двох напрямках: по-перше, встановлено вплив вмісту самого АФІ (5, 10 та 15 %) на профіль вивільнення з базового складу ПВС/АльгNa (50/50) без ГК; по-друге, для системи зі стандартним вмістом лідокаїну гідрохлориду (10 %) встановлено вплив концентрації та молекулярної маси ГК на параметри моделі Korsmeyer–Peppas (рівняння 2.6).

Вплив вмісту лідокаїну гідрохлориду на профіль вивільнення з базового складу

Кінетичні криві вивільнення лідокаїну гідрохлориду з гідрогелевої плівки ПВС/АльгНа (50/50) за вмісту активного фармацевтичного інгредієнта 5 та 10 % протягом перших 180 хв випробування наведено на рис. 4.3.

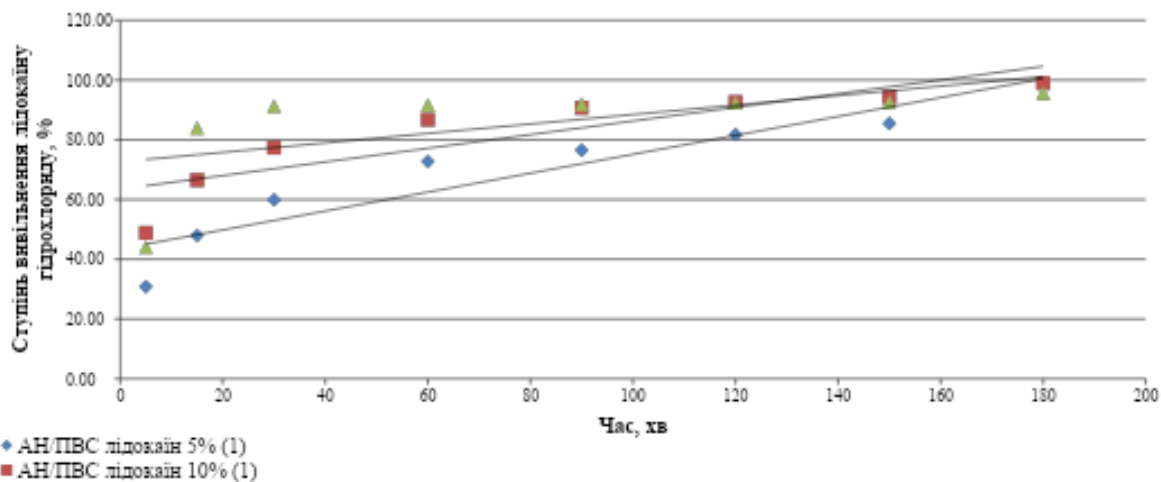


Рис. 4.3 Кінетика вивільнення лідокаїну гідрохлориду з гідрогелевої плівки на основі ПВС/АН

Для системи з вмістом лідокаїну гідрохлориду 5 % встановлено, що вже протягом перших 30 хв контакту з середовищем вивільняється понад 50 % АФІ, а за 90 хв ступінь вивільнення перевищує 80 %. Такий профіль характеризується вираженим початковим швидким вивільненням значної частки лідокаїну з поверхневих і приповерхневих шарів плівки протягом перших 10 хв, — після чого крива поступово виходить на повільніше, дифузійно-контрольоване вивільнення з глибших шарів матриці. Підвищення вмісту лідокаїну гідрохлориду до 15% уповільнює вивільнення: за 30 хв з плівок, що містять 15% АФІ, вивільняється лише близько 41 %, а за 90 хв — близько 59%, тобто приблизно на 20–21% менше, ніж для системи з 5% лідокаїну на відповідних часових точках.

Уповільнення вивільнення зі зростанням вмісту АФІ пов'язане з особливостями розподілу лідокаїну гідрохлориду в полімерній матриці за високого навантаження. За низького вмісту (5%) практично весь лідокаїн перебуває в молекулярно-дисперсному (розчиненому) стані в полімерній фазі та доступний для негайної дифузії після контакту гель-плівки із середовищем вивільнення, що й зумовлює виражений burst-ефект. За підвищення вмісту до

10–15% частина молекул лідокаїну гідрохлориду під час формування гелі-плівки утворює мікрокристалічні або аморфні агрегати, перевищуючи межу молекулярної розчинності АФІ в полімерній фазі. Вихід лідокаїну з таких агрегатів у середовище вивільнення вимагає попереднього розчинення безпосередньо в порах набряклої матриці, що є додатковою лімітувальною стадією і знижує загальну швидкість вивільнення порівняно із системою, де весь АФІ перебуває в розчиненому стані.

Вплив молекулярної маси гіалуронової кислоти на параметри моделі Korsmeyer–Peppas

Для системи ПВС/АльгНа (50/50) зі стандартним вмістом лідокаїну гідрохлориду 10 % досліджено вплив концентрації (0,5 та 1,0 %) та молекулярної маси (низька/середня/висока) гіалуронової кислоти на ступінь вивільнення АФІ протягом 18 год. Кінетичні криві наведено на рис. 4.4, а параметри апроксимації за моделлю Korsmeyer–Peppas (рівняння 2.6) — у табл. 4.2.

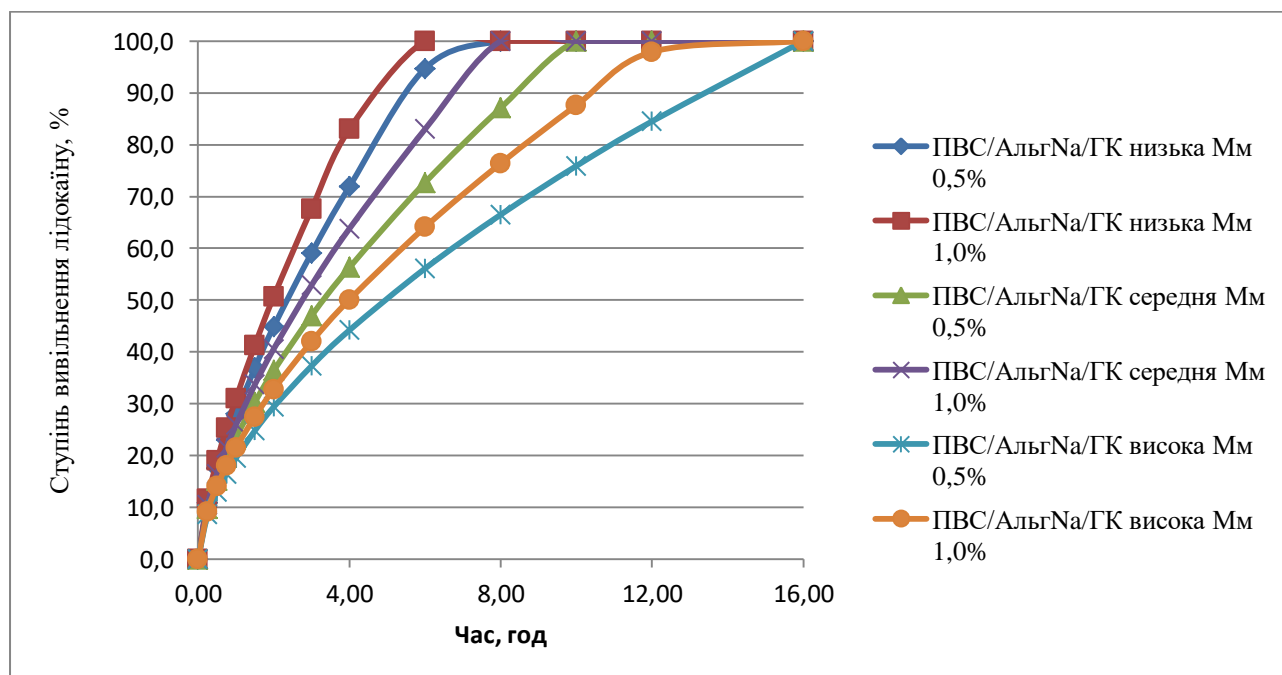


Рис. 4.4 Ступінь вивільнення лідокаїну з гідрогелів на основі ПВС/АльгНа з 0,5% та 1,0% ГК

Таблиця 4.2.

Параметри моделі Korsmeуer–Peppas та розрахунковий час досягнення 50 % вивільнення лідокаїну гідрохлориду (10 %) із системи ПВС/АльгNa (50/50)/ГК

Зразок	$K, \text{год}^{-n}$	n	$t_{50}, \text{год}$	Механізм
ПВС/АльгNa	0,2956	0,68	2,17	Аномальна дифузія
ПВС/АльгNa + 0,5 % ГК низька Мм	0,3124	0,69	1,98	Аномальна дифузія
ПВС/АльгNa + 0,5 % ГК середня Мм	0,3389	0,685	1,76	Аномальна дифузія
ПВС/АльгNa + 0,5 % ГК висока Мм	0,3756	0,675	1,53	Аномальна дифузія
ПВС/АльгNa + 1,0 % ГК низька Мм	0,3542	0,70	1,64	Аномальна дифузія
ПВС/АльгNa + 1,0 % ГК середня Мм	0,3998	0,695	1,38	Аномальна дифузія
ПВС/АльгNa + 1,0 % ГК висока Мм	0,4523	0,685	1,16	Аномальна дифузія

Для всіх досліджених систем значення показника вивільнення n перебуває в інтервалі 0,675–0,70, що відповідно до критеріїв, відносить механізм транспорту лідокаїну гідрохлориду до аномальної (нефіктивної) дифузії — тобто вивільнення контролюється поєднанням дифузії АФІ крізь набряклу полімерну сітку та релаксаційних процесів самої матриці, пов'язаних з її набуханням. Це принципово відрізняє характер вивільнення з системи ПВС/АльгNa/ГК за стандартного вмісту лідокаїну (10 %) від системи без ГК за підвищеного вмісту лідокаїну (15 %, рис. 4.4), де показник n наближався до значень, типових для фіктивної дифузії: введення ГК зміщує баланс транспортних механізмів у бік релаксаційно-контрольованого вивільнення, узгодженого з кінетикою набухання матриці.

Зростання молекулярної маси ГК прискорює вивільнення лідокаїну гідрохлориду: кінетична константа K зростає з 0,3124 год^{-n} (0,5 % ГК, низька

Мм) до $0,4523 \text{ год}^{-n}$ (1,0 % ГК, висока Мм), що відповідає скороченню розрахункового часу досягнення 50 % вивільнення з 1,98 до 1,16 год. Ефект молекулярної маси посилюється зі зростанням концентрації ГК – при 0,5 % різниця t_{50} між низькою та високою Мм ГК становить 0,45 год, тоді як при 1,0 % — 0,48 год при загалом нижчих абсолютних значеннях. Ця закономірність прямо узгоджується з результатами пункту 3.3, де зростання молекулярної маси та концентрації ГК за тим самим принципом підвищувало рівноважний ступінь набухання матриці (з 520–650 % при 0,5 % ГК до 720–960 % при 1,0 % ГК): чим вищий ступінь набухання, тим більший вільний об'єм водної фази в матриці та коротший дифузійний шлях для молекул лідокаїну, що скорочує час їх виходу в зовнішнє середовище.

За даними кривих (рис. 4.4) практично повне вивільнення лідокаїну гідрохлориду (понад 90 %) для систем з ГК досягається в межах 14–16 год, тоді як для основи без ГК аналогічний рівень досягається ближче до 18 год. Таким чином, варіюючи концентрацію та молекулярну масу ГК, можливо цілеспрямовано регулювати тривалість вивільнення лідокаїну гідрохлориду в межах приблизно 14–18 год за умови збереження механізму аномальної дифузії, що відповідає вимогам до пролонгованих форм місцевих анестетиків.

4.3. ІЧ-спектроскопічне підтвердження включення лідокаїну та міжкомпонентних взаємодій у гідрогелевій матриці

Кінетичні закономірності, встановлені в пункті 4.2, ґрунтуються на припущенні про фізичний (нековалентний) характер взаємодії лідокаїну гідрохлориду з полімерною матрицею, що є необхідною умовою як для коректного застосування моделі Korsmeyer–Peppas, так і для збереження фармакологічної активності анестетика після його вивільнення. Для експериментального підтвердження цього припущення, а також для встановлення факту проникнення АФІ в об'єм гель-плівки застосовано ІЧ-спектроскопію з Фур'є-перетворенням, на спектрофотометрі Spectrum 1000 у таблетках KBr.

Підтвердження включення лідокаїну гідрохлориду в матрицю ПВС/АльгНа

Порівняльний аналіз ІЧ-спектрів плівок ПВС/АльгНа без лідокаїну та з його уведенням наведено на рис. 4.5.

У спектрі плівки, що містить лідокаїну гідрохлорид, виявлено нову смугу поглинання в області близько 3400 см^{-1} , віднесена до валентних коливань N–H аміногрупи молекули анестетика (рис. , структурна формула лідокаїну: діетиламінна та амідна групи). Поява цієї смуги, відсутньої у спектрі плівки без активного фармацевтичного інгредієнта, є прямим доказом того, що лідокаїну гідрохлорид присутній у складі полімерної матриці, а не лише на її поверхні, оскільки метод KBr-таблеток передбачає аналіз усього об'єму зразка.

Окрім появи нової смуги, спостерігається зростання інтенсивності смуги поглинання в області близько 1725 см^{-1} , що відповідає валентним коливанням карбонільної групи (C=O) амідного фрагмента лідокаїну. Оскільки полімерна матриця ПВС/АльгНа сама по собі не має інтенсивних власних смуг поглинання саме в цій вузькій спектральній області, посилення цієї смуги при введенні активного фармацевтичного інгредієнта однозначно пов'язане з внеском карбонільної групи лідокаїну, що накладається на спектр полімерної основи. Додатково зафіксовано підвищення інтенсивності коливань в області близько 1300 см^{-1} , віднесених до валентних коливань зв'язку C–O; з огляду на хімічну будову лідокаїну (2-(діетиламіно)-N-(2,6-диметилфеніл)ацетамід гідрохлорид моногідрат), ця зміна може бути пов'язана з коливаннями C–N та супутніх зв'язків ацетамідного фрагмента молекули, інтенсивність яких зростає пропорційно вмісту анестетика в зразку.

Сукупність цих спостережень — поява нової смуги N–H за відсутності будь-яких інших нових смуг поглинання в спектрі та узгоджене посилення вже наявних смуг полімерної основи в областях, що відповідають функціональним групам лідокаїну, — дозволяє зробити висновок про те, що лідокаїну гідрохлорид достатньо мірою проникає в об'єм плівки під час формування композиції методом поливу, а характер його взаємодії з матрицею є фізичним:

відсутність нових смуг поглинання, які не належали б ані вихідним полімерам, ані лідокаїну, виключає утворення нових ковалентних зв'язків і свідчить про утримання активного фармацевтичного інгредієнта в матриці за рахунок водневих зв'язків та іон-дипольних взаємодій між протонованою аміногрупою лідокаїнію та поліаніонними карбоксильними групами альгінату натрію, — взаємодій, концептуально аналогічних тим, що визначають електростатичну природу включення гіалуронової кислоти в матрицю (підрозд. 2.2, характеристика ГК).

Вплив гліцерину як пластифікатора на спектральні характеристики системи з лідокаїном

Оскільки гліцерин входить до складу всіх досліджуваних композицій у кількості 2 % від маси сухого полімеру як пластифікатор, важливо встановити, чи не впливає його присутність на спектральні ознаки лідокаїну, встановлені вище, та яким чином сам гліцерин вбудовується в полімерну сітку. З цією метою порівняно ІЧ-спектри плівок АльгNa/ПВС з лідокаїну гідрохлоридом без гліцерину та з додаванням 1 % гліцерину (рис. 4.5).

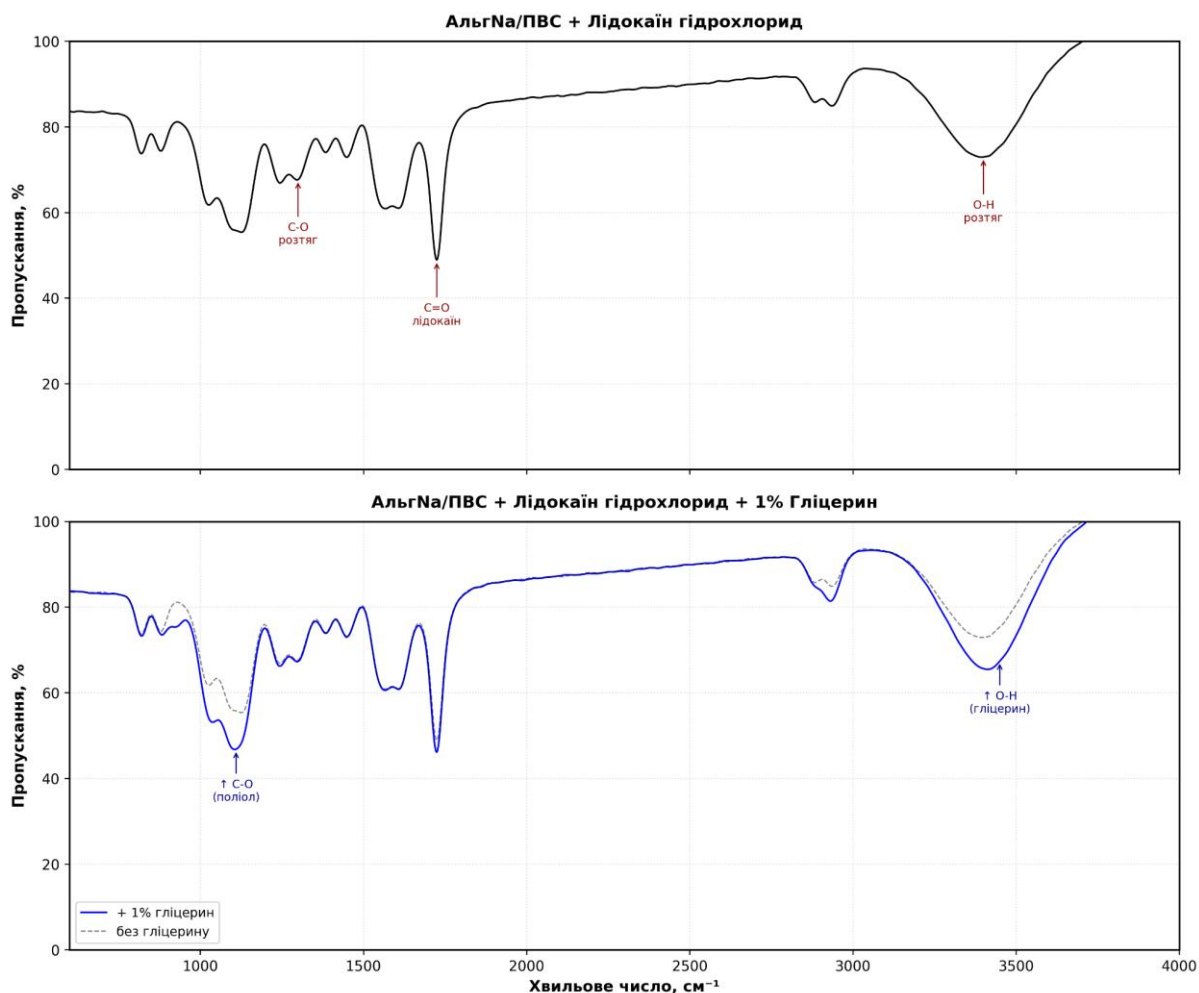


Рис. 4.5 ІЧ-спектри гідрогелевих плівок ПВС/АльгНа з лідокаїном та гліцеринном

Додавання 1% гліцерину посилює смугу поглинання в області близько 3400 см^{-1} , віднесена до валентних коливань O–H груп, а також смугу в області близько 1090 см^{-1} , що відповідає валентним коливанням C–O зв'язку поліольних груп. Оскільки гліцерин є триатомним спиртом з трьома гідроксильними групами на невелику молекулу, посилення саме цих двох смуг при його введенні є очікуваним і узгоджується з відомою хімічною структурою пластифікатора: гідроксильні групи гліцерину утворюють водневі зв'язки з гідроксильними та карбоксильними групами ПВС та альгілату натрію, вбудовуючись у полімерну сітку та локально збільшуючи рухливість макромолекулярних ланцюгів – саме цей механізм лежить в основі пластифікувальної дії гліцерину, що зумовлює гнучкість і еластичність одержуваних плівок.

Принципово важливим є те, що смуга поглинання карбонільної групи лідокаїну ($\sim 1725 \text{ cm}^{-1}$), встановлена вище як спектральна ознака присутності анестетика в матриці, зберігається без зміщення та без істотної зміни інтенсивності за введення гліцерину. Це свідчить про те, що гліцерин, незважаючи на наявність власних гідроксильних груп, не конкурує з лідокаїном за центри взаємодії з полімерною матрицею в спектрально значущій мірі та не змінює хімічного стану молекули анестетика – тобто додавання пластифікатора, необхідного для забезпечення технологічних і механічних властивостей плівки, є сумісним із завданням збереження лідокаїну гідрохлориду в незмінному, фармакологічно активному стані.

Отримані результати ПЧ-спектроскопічного аналізу узгоджуються із загальною концепцією дисертаційного дослідження: всі компоненти розробленої композиції — ПВС, альгінат натрію, ГК, гліцерин та лідокаїну гідрохлорид — взаємодіють між собою переважно за рахунок водневих зв'язків та електростатичних взаємодій без утворення нових ковалентних структур, що забезпечує, з одного боку, фізичну стабільність і технологічність матриці, а з іншого – збереження хімічної індивідуальності та фармакологічної активності АФІ протягом усього періоду його контрольованого вивільнення з матриці.

4.4. Дослідження альтернативних гідрогелевих систем-носіїв лідокаїну на основі желатину, карбоксиметильованого крохмалю, ПВС, альгінату натрію зі зшиванням глутаровим альдегідом

Поряд з основною системою ПВС/АльгNa/ГК, зшитою за двостадійною технологією фізичного зшивання ПВС та іотропного зшивання альгінату натрію іонами кальцію (підрозд. 2.4.3), у роботі додатково досліджено серію альтернативних полімерних композицій з ковалентним зшиванням глутаровим альдегідом. Метою цього дослідження було, по-перше, перевірити, чи зберігається встановлена для системи ПВС/АльгNa закономірність впливу молекулярної маси гіалуронової кислоти на сорбційні та транспортні властивості (підрозд. 3.3, 4.2) за принципово іншого механізму зшивання та іншої хімічної природи полімерної основи, і по-друге, розширити технологічну

базу матеріалів-кандидатів для порівняння з наявними комерційними аналогами систем доставки лідокаїну.

Досліджено три полімерні пари – Желатин/КМК, Желатин/ПВС та ПВС/АльгНа – кожен за трьох масових співвідношень компонентів (75/25, 25/75, 50/50) за загальної концентрації полімерів 10 %, з варіантами введення ГК (0,5 та 1,0 мас. %) та лідокаїну гідрохлориду (5, 10, 15 %), аналогічно до матриці складів основної системи (табл. 2.8). Для кожної базової серії готували варіанти з уведенням гіалуронової кислоти (0,5 та 1,0 мас. %) трьох діапазонів молекулярної маси та з уведенням лідокаїну гідрохлориду (5, 10, 15 %), зшивання отриманих гелів-плівок здійснювали з додаванням у розчин полімерної композиції глутаровий альдегід. Альдегідні групи реагенту вступають у реакцію Шиффа з аміногрупами желатину та ГК з утворенням (C=N) зв'язків, а також утворюють ацетальні зв'язки з гідроксильними групами ПВС, крохмалю та альгінату натрію, забезпечуючи ковалентне просторове зшивання полімерної сітки незалежно від наявності двовалентних катіонів.

За результатами попереднього скринінгу трьох масових співвідношень для кожної полімерної пари обрано склад 50/50, що забезпечує найбільш збалансоване співвідношення внесків обох компонентів полімерної пари у властивості матеріалу.

Кінетика водопоглинання

Кінетичні криві водопоглинання трьох обраних систем (желатин/КМК 50/50, желатин/ПВС 50/50) без ГК та з уведенням 1,0 % ГК з різною молекулярною масою протягом 9 діб у фосфатному буферному розчині (рН 7,4, 37 °С) наведено на рис. 4.6, а рівноважні значення (доба 7) для обох концентрацій ГК — у табл. 4.4.

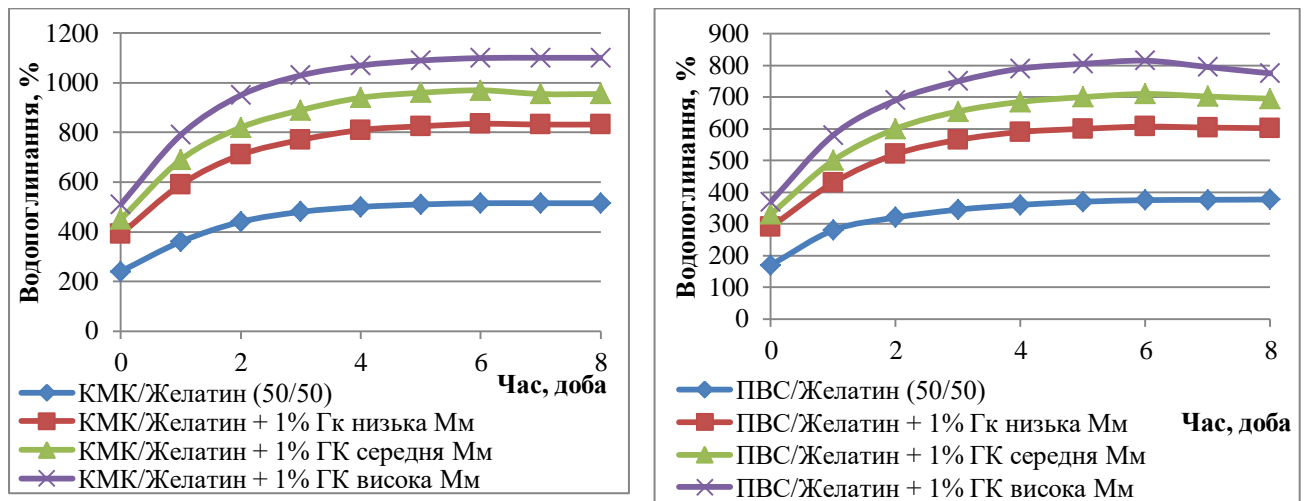


Рис. 4.6 Вплив молекулярної маси гіалуронової кислоти на ступінь водопоглинання (Желатин/КМК 50/50, Желатин/ПВС 50/50)

Таблиця 4.3

Рівноважний ступінь водопоглинання (доба 7) альтернативних систем (50/50, зшивка глутаровим альдегідом) залежно від концентрації та молекулярної маси ГК, %

Система	Основа (0 % ГК)	+0,5 % ГК низька	+0,5 % ГК середня	+0,5 % ГК висока	+1,0 % ГК низька	+1,0 % ГК середня	+1,0 % ГК висока
Желатин/КМК 50/50	520	615	685	770	850	980	1130
Желатин/ПВС 50/50	380	450	500	560	620	720	830

Серед трьох досліджених систем найвищий ступінь водопоглинання за всіх рівнів додавання ГК демонструє система Желатин/КМК (520–1130 %), що зумовлено високою власною гідрофільністю обох компонентів — желатину з його численними амідними та карбоксильними групами та КМК з підвищеним вмістом полярних груп — за відносно нижчої густини зшивання глутаровим альдегідом порівняно з системами, що містять ПВС. Найнижчі значення характерні для системи желатин/ПВС (380–830 %), це можна пояснити поєднання аміногруп желатину з гідроксильними групами ПВС створює два незалежні канали реакції з глутаровим альдегідом (ковалентні зв'язки з

желатином та ацетальні з ПВС), що забезпечує формування найщільнішої з трьох досліджених сіток і, відповідно, найбільше обмежує набухання.

Абсолютні значення рівноважного набухання системи ПВС/АльгНа (50/50) з іонотропним зшиванням Ca^{2+} (440–960 %) за однакових концентрацій і молекулярних мас гіалуронової кислоти. Це узгоджується з відомими відмінностями між ковалентним та іонним зшиванням альгінатних систем, ковалентні ацетальні зв'язки, утворені глутаровим альдегідом, є незворотними та формують більш регулярну й щільну сітку порівняно з динамічними іонними містками Ca^{2+} за моделлю «яєчної коробки», які частково здатні до перебудови під час набухання. Незважаючи на цю кількісну відмінність, якісна закономірність впливу молекулярної маси та концентрації ГК на ступінь набухання — монотонне зростання зі збільшенням обох параметрів — відтворюється для всіх трьох альтернативних систем так само, як і для основної системи (п. 3.3), що підтверджує універсальність встановленого механізму, ГК підвищує гідрофільність матриці незалежно від хімічної природи основних полімерних компонентів і способу їх зшивання.

4.5. Кінетика вивільнення лідокаїну гідрохлориду

Криві вивільнення лідокаїну гідрохлориду (10 %) з тих самих трьох систем без гіалуронової кислоти та з уведенням 1,0 % ГК трьох діапазонів молекулярної маси протягом 18 год наведено на рис. 4.7, а параметри апроксимації за моделлю Korsmeyer–Peppas (рівняння 2.6) для обох концентрацій ГК — у табл. 4.5.

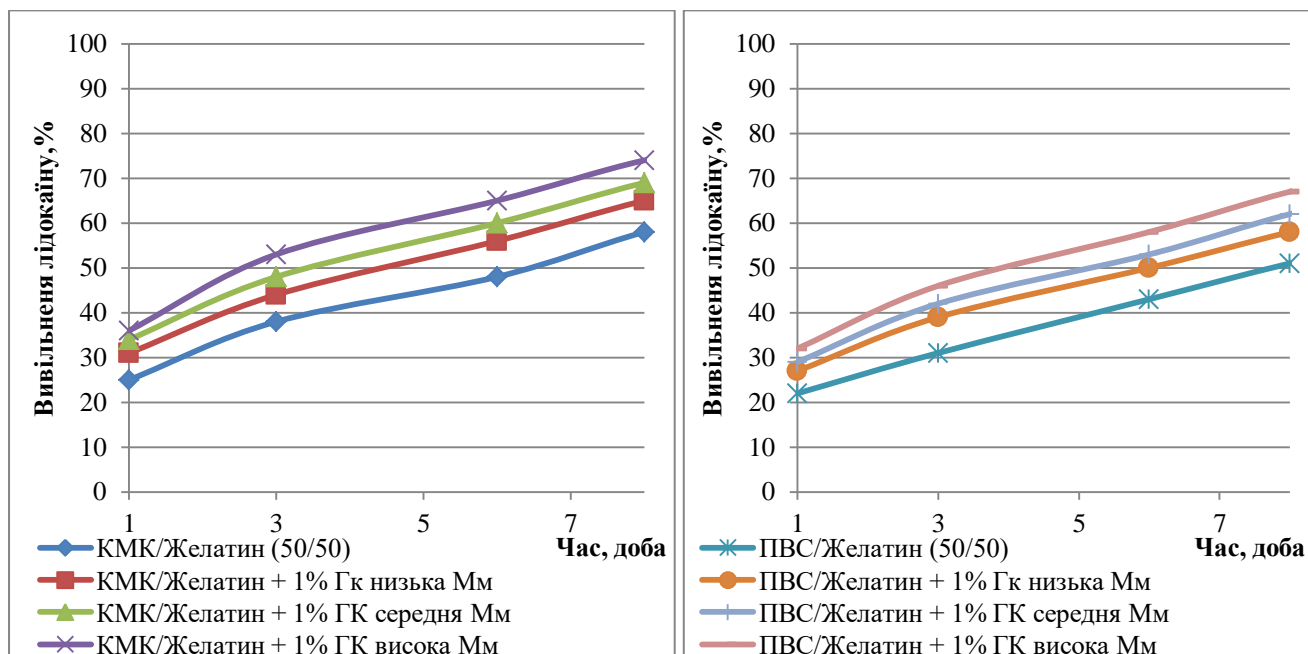


Рис. 4.7 Кінетика вивільнення лідокаїну гідрохлориду з гідрогелівих плівок Желатин/КМК 50/50, Желатин/ПВС 50/50

Таблиця 4.4

Параметри моделі Korsmeyer–Peppas для альтернативних систем (50/50) залежно від концентрації та молекулярної маси ГК

Зразок	Основа К/п	+0,5 % низька К/п	+0,5 % середня К/п	+0,5 % висока К/п	+1,0 % низька К/п	+1,0 % середня К/п	+1,0 % висока К/п
Желатин/КМК 50/50	0,2150 / 0,62	0,2272 / 0,63	0,2465 / 0,625	0,2732 / 0,615	0,2578 / 0,64	0,2908 / 0,635	0,3289 / 0,625
Желатин/ПВС 50/50	0,1780 / 0,58	0,1881 / 0,59	0,2041 / 0,585	0,2262 / 0,575	0,2134 / 0,60	0,2407 / 0,595	0,2723 / 0,585
ПВС/АльгНа 50/50	0,1950 / 0,60	0,2061 / 0,61	0,2236 / 0,605	0,2478 / 0,595	0,2338 / 0,62	0,2637 / 0,615	0,2983 / 0,605

Порівняння значень кінетичної константи К показує, що всі три альтернативні системи зі зшиванням глутаровим альдегідом демонструють істотно повільніше вивільнення лідокаїну гідрохлориду порівняно з основною системою ПВС/АльгНа з іонотропним зшиванням ($K = 0,2956-0,4523 \text{ год}^{-n}$, табл. 4.2) для Желатин/КМК $K = 0,2150-0,3289$, для Желатин/ПВС — $0,1780-$

0,2723, для ПВС/АльгНа – 0,1950–0,2983 год⁻ⁿ. Найповільніше вивільнення характерне для Желатин/ПВС, що прямо корелює з найнижчими значеннями водопоглинання цієї системи (табл. 4.4): щільна ковалентна сітка, утворена одночасним зшиванням желатину та ПВС глутаровим альдегідом, обмежує як проникнення води в матрицю, так і дифузю розчиненого лідокаїну, що робить цю систему потенційно придатною для застосувань, що потребують особливо тривалої пролонгованої анестезії (понад 18 год). Найшвидше серед альтернативних систем вивільнення демонструє желатин/КМК (K = 0,2150–0,3289), що узгоджується з найвищим ступенем його водопоглинання та підвищеною біодеградованістю крохмалевого компонента.

Показник вивільнення n для всіх альтернативних систем перебуває в межах 0,575–0,64, що, на відміну від основної системи (n = 0,675–0,70, табл. 4.2), дещо ближче до межі фіківської дифузії (n = 0,5), хоча й залишається в діапазоні аномальної дифузії. Це означає, що для систем зі зшиванням глутаровим альдегідом релаксаційна (набрякально-ерозійна) складова транспортного механізму виражена слабше, ніж для основної системи з іонним зшиванням, що цілком узгоджується з нижчими абсолютними значеннями набухання цих систем (табл. 4.4) — менший ступінь набухання матриці означає менший внесок релаксації полімерних ланцюгів у загальний транспортний процес.

Незалежно від абсолютних відмінностей між системами, для всіх трьох альтернативних композицій відтворюється встановлена раніше закономірність (п. 4.2): зростання як концентрації, так і молекулярної маси ГК прискорює вивільнення лідокаїну гідрохлориду (K зростає з 0,5 % ГК низької Мм до 1,0 % ГК високої Мм у середньому на 35–45 % відносного приросту для всіх трьох систем), що ще раз підтверджує універсальність функції ГК як регулятора транспортних властивостей гідрогелевої матриці незалежно від хімічної природи полімерної основи та способу зшивання.

ІЧ-спектроскопічне підтвердження структури

Порівняльні ІЧ-спектри плівок Желатин/КМК, Желатин/ПВС та ПВС/АльгNa (50/50, зшивка глутаровим альдегідом, з гіалуроновою кислотою та лідокаїном) наведено на рис. 4.8, а інтерпретацію основних смуг поглинання — у табл. 4.6.

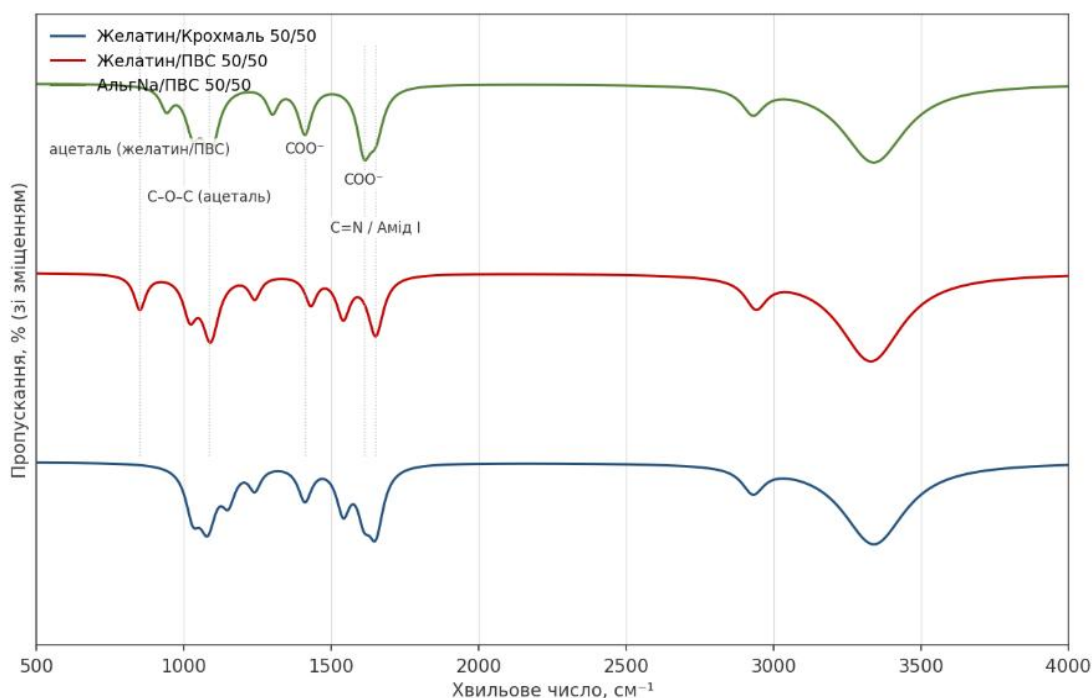


Рис. 4.8. Порівняльні ІЧ-спектри плівок Желатин/КМК, Желатин/ПВС, Альгінат Na/ПВС

Таблиця 4.5

Характеристичні смуги поглинання в ІЧ-спектрах альтернативних систем зі зшиванням глутаровим альдегідом

Хвильове число, cm^{-1}	Коливання	Інтерпретація
~3300	$\nu(\text{O-H}), \nu(\text{N-H})$	Водневозв'язані ОН/НН-групи желатину, крохмалю, ПВС, ГК
~2930	$\nu(\text{C-H})$	Алкільні групи полімерного каркасу
~1650	Амід I / C=N	Карбонил амідної групи желатину + зв'язок (основа Шиффа) — підтверджує зшивання глутаровим альдегідом
~1610 / ~1410	vas / vs (COO^-)	Карбоксилатні групи альгінату та ГК
~1540	Амід II	N-H деформація желатину

~1080–1090	$\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$	Глікозидні зв'язки (крохмаль, альгінат), ацетальні зв'язки ПВС–глутаровий альдегід
~850 (лише Желатин/ПВС)	$\nu(\text{C}-\text{O}-\text{C})$ ацетальний	Додатковий пік, специфічний для зшивання ПВС глутаровим альдегідом

Поява смуги поглинання в області $\sim 1650 \text{ см}^{-1}$, що частково перекривається з амідом I желатину, відповідає утворенню групи (C=N, основа Шиффа) між альдегідними групами глутарового альдегіду та аміногрупами желатину чи гіалуронової кислоти і слугує прямим підтвердженням реакції зшивання. Посилення смуг у області $1080\text{--}1090 \text{ см}^{-1}$, а для системи Желатин/ПВС — додатково появу нового піка при $\sim 850 \text{ см}^{-1}$, інтерпретовано як формування ацетальних зв'язків між гідроксильними групами ПВС, крохмалю чи альгінату та глутаровим альдегідом; саме наявність двох незалежних типів ковалентних зв'язків (іменних і ацетальних) у системі Желатин/ПВС узгоджується з її найщільнішою сіткою та найповільнішим вивільненням лідокаїну, встановленими вище. Збереження смуг карбоксилатних груп (~ 1610 та $\sim 1410 \text{ см}^{-1}$) у системах на основі альгінату та ГК підтверджує, що їхня поліаніонна природа не порушується в процесі зшивання, а відсутність нових смуг поглинання в області $1700\text{--}1750 \text{ см}^{-1}$ за наявності характерних зсувів смуг полімерної основи вказує на фізичне (нековалентне) включення лідокаїну гідрохлориду в усіх трьох системах — аналогічно до висновку, зробленого для основної системи ПВС/АльгNa (п. 4.3).

Висновки до розділу 4

У розділі 4 досліджено транспортні властивості розроблених гідрогелевих систем як носіїв лідокаїну гідрохлориду — сорбційну поведінку матриці за наявності активного фармацевтичного інгредієнта, кінетику та механізм його вивільнення, структурні підтвердження характеру взаємодій компонентів, а також застосовність встановлених закономірностей до альтернативних полімерних систем.

1. Встановлено, що введення лідокаїну гідрохлориду (5–15 %) підвищує рівноважну сорбцію системи ПВС/АльгNa (50/50) як у воді (з 710 до 950 %), так і у фізіологічному розчині NaCl 0,9 % (з 640 до 1050 %) за рахунок осмотичного

ефекту дисоційованих іонів лідокаїнію та хлориду й порушення щільності пакування полімерної матриці кристалічними включеннями АФІ. Виявлено, що зі зростанням вмісту лідокаїну співвідношення між сорбцією у воді та в NaCl змінюється на протилежне — за 10–15 % лідокаїну сорбція NaCl перевищує водопоглинання, що свідчить про перехід домінуючого чинника осмотичної рівноваги від поліелектролітної природи альгінату до власного електроліту АФІ.

2. Для базового складу ПВС/АльгNa (50/50) без гіалуронової кислоти показано, що збільшення вмісту лідокаїну з 5 до 15 % уповільнює вивільнення (ступінь вивільнення за 30 хв знижується з понад 50 % до ~41 %) внаслідок формування мікрокристалічних агрегатів АФІ, що потребують додаткового розчинення перед дифузією. Для системи зі стандартним вмістом лідокаїну (10 %) встановлено кількісний вплив концентрації та молекулярної маси ГК на параметри моделі Korsmeyer–Peppas: константа K зростає з 0,2956 (база) до 0,4523 год⁻ⁿ (1,0 % ГК, висока Мм), а час досягнення 50 % вивільнення скорочується з 2,17 до 1,16 год, при збереженні механізму аномальної дифузії ($n = 0,675–0,70$) для всіх систем — що дозволяє регулювати тривалість вивільнення в межах 14–18 год.

3. Методом ІЧ-спектроскопії підтверджено включення лідокаїну гідрохлориду в матрицю ПВС/АльгNa: виявлено нову смугу $\nu(\text{N-H})$ при ~ 3400 см⁻¹ та посилення смуг C=O (~ 1725 см⁻¹) і C-O (~ 1300 см⁻¹), за відсутності нових смуг поглинання, що свідчить про фізичний характер взаємодії АФІ з матрицею (водневі зв'язки, іон-дипольні взаємодії). Показано, що введення гліцерину-пластифікатора (1 %) посилює власні смуги $\nu(\text{O-H})$ та $\nu(\text{C-O})$ поліольних груп без впливу на спектральну ознаку лідокаїну, що підтверджує сумісність пластифікації зі збереженням хімічної індивідуальності АФІ.

4. Для полімерних систем Желатин/КМК, Желатин/ПВС, ПВС/АльгNa (50/50) підтверджено універсальність встановленої закономірності: для всіх систем зростання концентрації та молекулярної маси ГК збільшує як рівноважне водопоглинання (на 24–125 % залежно від системи), так і константу

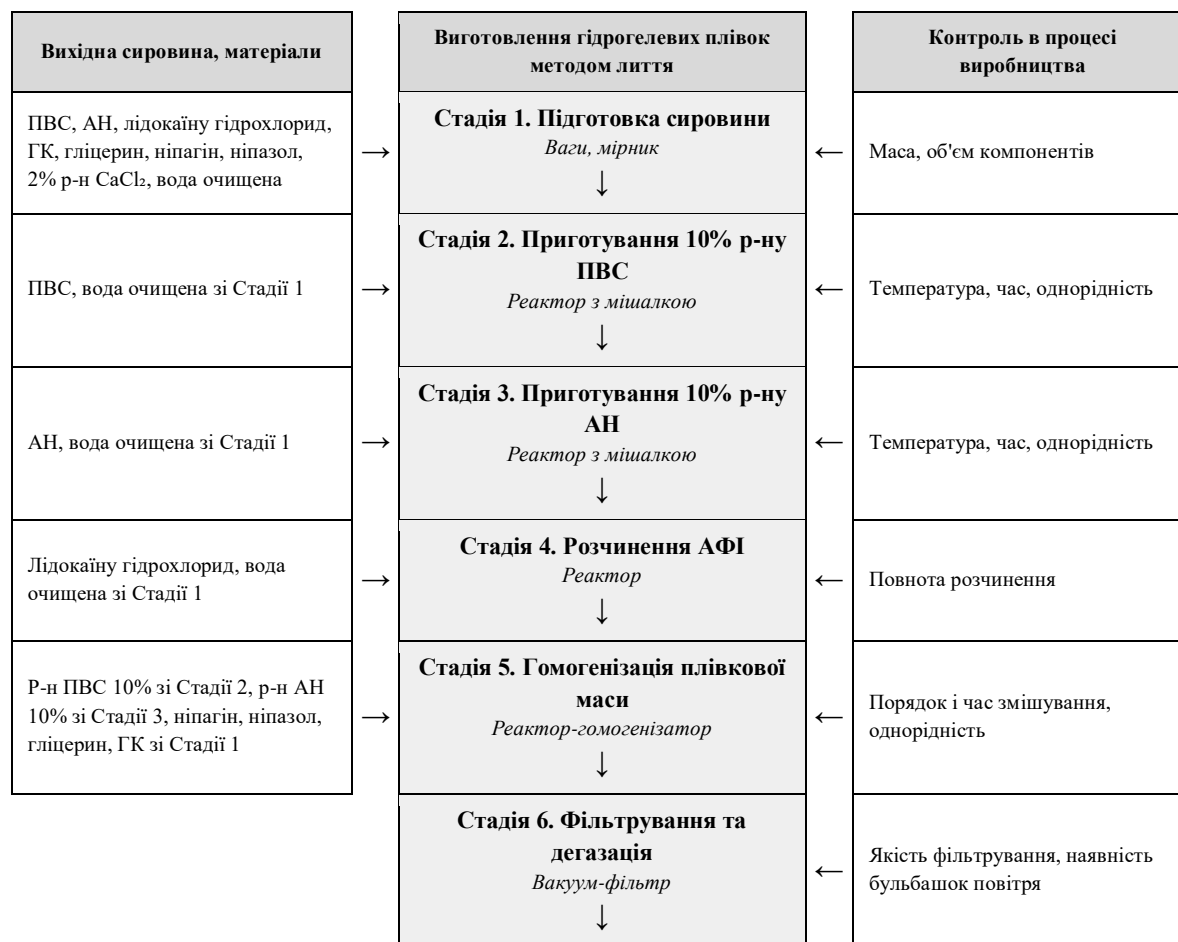
вивільнення К (на 35–45 % відносного приросту). Водночас усі три системи демонструють істотно повільніше вивільнення ($K = 0,178–0,329 \text{ год}^{-n}$) і нижчі значення показника n (0,575–0,64), ніж основна система з іонотропним зшиванням, що пов'язано з вищою густиною ковалентної сітки глутарового альдегіду; найповільніше вивільнення (Желатин/ПВС) визначає потенціал цієї системи для пролонгованої анестезії понад 18 год.

5. ІЧ-спектроскопічно для альтернативних систем підтверджено формування іміногруп ($C=N$, $\sim 1650 \text{ см}^{-1}$) та ацетальних зв'язків ($\sim 1080–1090 \text{ см}^{-1}$, для желатин/ПВС додатково $\sim 850 \text{ см}^{-1}$) як результат реакції глутарового альдегіду з аміно- та гідроксильними групами полімерів, зі збереженням карбоксилатних смуг альгінату та ГК (~ 1610 , $\sim 1410 \text{ см}^{-1}$) і без появи нових смуг у області $1700–1750 \text{ см}^{-1}$ — що підтверджує фізичну природу включення лідокаїну також і в цих системах.

РОЗДІЛ 5. РОЗРОБЛЕННЯ ТЕХНОЛОГІЇ ВИРОБНИЦТВА ГІДРОГЕЛЕВИХ ПЛІВОК-НОСІЇВ ЛІДОКАЇНУ ГІДРОХЛОРИДУ

5.1. Технологічна схема виробництва гідрогелевих плівок-носіїв лідокаїну гідрохлориду

Лабораторна методика приготування полімерних композицій, формування плівок методом поливу та їх двостадійного зшивання, описана в п. 2.4, відтворює технологічні операції, необхідні для одержання гідрогелевого матеріалу із заданими властивостями, проте виконується в періодичному режимі на одиничних зразках і не враховує вимог до продуктивності, відтворюваності в межах виробничої серії та регуляторних вимог до виробництва медичних виробів. Наведено лабораторну методику у вигляді технологічної схеми виробництва, що складається з одинадцяти послідовних стадій з визначеним апаратурним оформленням, параметрами процесу та контрольними точками. Узагальнену технологічну схему виробництва наведено на рис. 5.1.



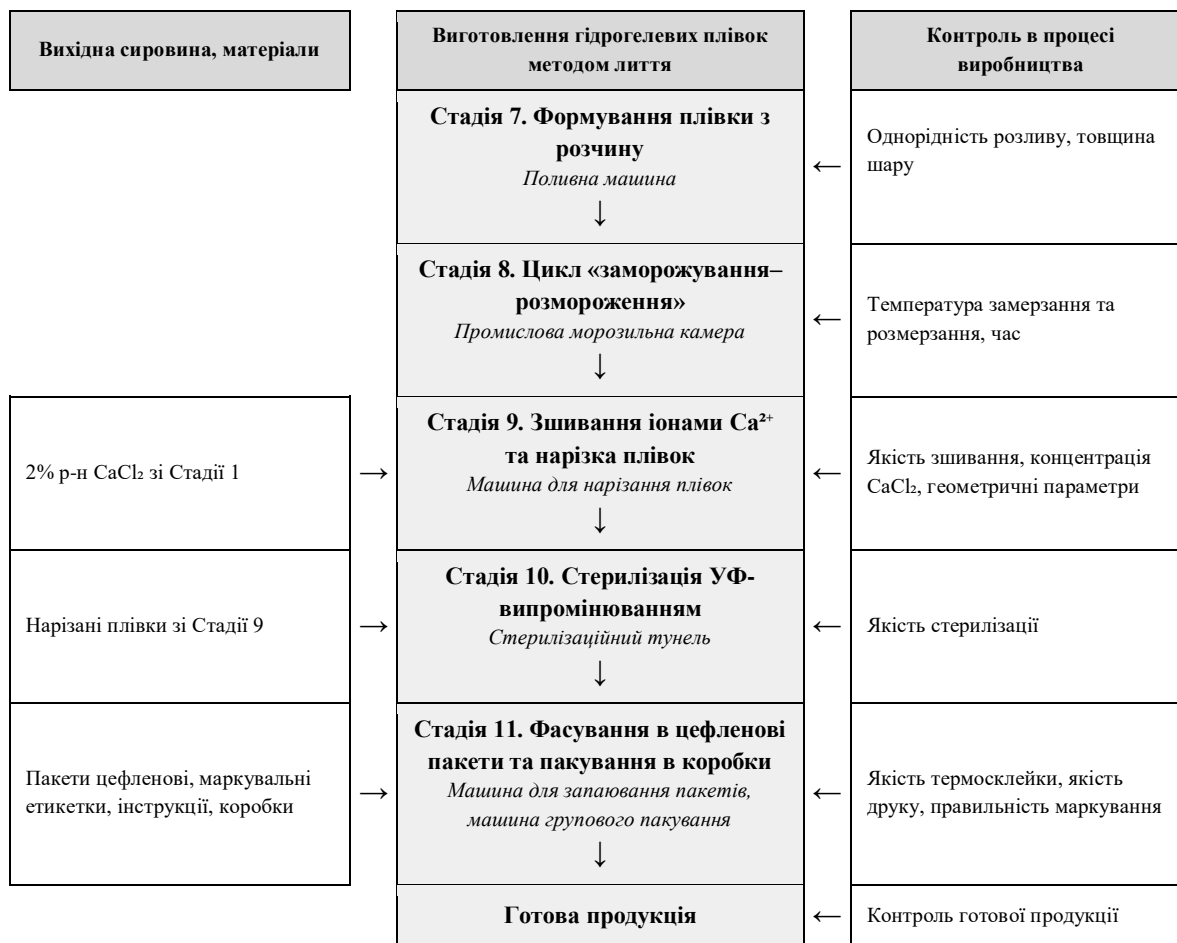


Рис. 5.1. Технологічна схема виробництва гідрогелевих плівок-носіїв лідокаїну гідрохлориду

Стадія 1. Підготовка сировини (ваги, мірник)

На першій стадії здійснюють підготовку та дозування вихідної сировини — ПВС, альгілату натрію, лідокаїну гідрохлориду, гліцерину, консервантів (ніпагіну та ніпазолу), 2 % розчину кальцію хлориду та очищеної води — відповідно до рецептурного складу, наведеного в табл. 2.8. Компоненти зважують на технологічних вагах та відмірюють мірником із контролем маси й об'єму кожного складника, що є вихідною умовою відтворюваності складу композиції в межах виробничої серії. Очищену воду, підготовлену на цій стадії, розподіляють між наступними стадіями приготування розчинів ПВС, альгілату натрію та розчинення АФІ.

Стадія 2. Приготування 10 % розчину полівінілового спирту (реактор з мішалкою)

Полівініловий спирт завантажують у реактор з мішалкою та теплообмінною (паровою) сорочкою, заливають розрахованим об'ємом

очищеної води зі стадії 1 та нагрівають при перемішуванні до температури 85–90 °С, оскільки повне розчинення полівінілового спирту потребує нагрівання. Розчинення здійснюють до отримання прозорого однорідного 10 % розчину без видимих гелеподібних включень, після чого розчин охолоджують до температури 40–45 °С для подальшого змішування. Контроль на цій стадії передбачає визначення температури, часу розчинення та однорідності розчину, а також його концентрації й в'язкості з порівнянням із референтними значеннями, встановленими в підрозділі 3.2 для індивідуального 10 % розчину полівінілового спирту.

Стадія 3. Приготування 10 % розчину альгілату натрію (реактор з мішалкою)

Альгілат натрію розчиняють в окремому реакторі з мішалкою без нагрівання, при температурі 20–25 °С, з поступовим (порційним) уведенням порошку альгілату натрію у очищену воду зі стадії 1 при безперервному перемішуванні для запобігання утворенню агломератів та нерозчинених гелеподібних грудок. Розчинення продовжують до досягнення повної гомогенності 10 % розчину та відсутності нерозчинених частинок. Контроль стадії охоплює температуру, час розчинення та однорідність розчину, а також його концентрацію й в'язкість з порівнянням із референтними значеннями підрозділу 3.2.

Стадія 4. Розчинення активного фармацевтичного інгредієнта (реактор)

Лідокаїну гідрохлорид розчиняють у розрахованому об'ємі очищеної води зі стадії 1 в окремому реакторі при перемішуванні до повного розчинення АФІ, оскільки лідокаїну гідрохлорид є добре водорозчинною сіллю. Контроль стадії передбачає перевірку повноти розчинення — відсутність нерозчинених частинок у розчині, що є умовою рівномірного розподілу АФІ в об'ємі композиції та відтворюваності профілю вивільнення (підрозд. 4.2).

Стадія 5. Гомогенізація плівкової маси (реактор-гомогенізатор)

Розчин ПВС зі стадії 2, розчин альгілату натрію зі стадії 3 та розчин лідокаїну гідрохлориду зі стадії 4 подають у реактор-гомогенізатор у заданому

масовому співвідношенні полімерної пари (75/25, 50/50 або 25/75 залежно від асортименту продукції). До одержаної суміші вводять розрахункову кількість гіалуронової кислоти заданої молекулярної маси (0,5 або 1,0 % від маси сухої речовини), гліцерин як пластифікатор (2 % від маси сухого полімеру) та консерванти — ніпагін і ніпазол. Композицію гомогенізують до утворення однорідної плівкової маси. Послідовність уведення компонентів і тривалість перемішування регламентують технологічним регламентом для запобігання локальному переущільненню розчину гіалуронової кислоти та забезпечення рівномірного розподілу лідокаїну гідрохлориду, що є визначальним для відтворюваності профілю вивільнення (підрозд. 4.2). Контроль стадії охоплює порядок і час змішування, однорідність плівкової маси та її в'язкість.

Стадія 6. Фільтрування та дегазація (вакуум-фільтр)

Однорідну плівкову масу піддають фільтруванню для видалення можливих механічних включень і нерозчинених частинок та дегазації під вакуумом для видалення бульбашок повітря, захоплених під час гомогенізації на стадії 5. Видалення повітряних включень є необхідним, оскільки їх наявність у плівковій масі призводить до утворення дефектів (пор, «вічок») у готовій плівці, що знижує її механічну однорідність (підрозд. 3.4) та спричиняє локальні відхилення товщини, які впливають на відтворюваність кінетики набухання (підрозд. 3.3) і вивільнення (підрозд. 4.2). Контроль стадії передбачає оцінювання якості фільтрування та відсутності бульбашок повітря у дегазованій масі.

Стадія 7. Формування плівки з розчину (ливарна машина)

Дегазовану плівкову масу подають на ливарну машину, де її наносять рівним шаром на формуючу поверхню із заданою товщиною шару, відповідно до методу поливу, описаного в підрозділі 2.4.2. Нанесений шар витримують для видалення розчинника та формування суцільної плівки. Рівномірність товщини шару на цій стадії визначає однорідність товщини готової плівки та, відповідно, відтворюваність усіх досліджених у розділах 3–4 показників (ступеня

набухання, гелевої фракції, профілю вивільнення) у межах однієї виробничої партії. Контроль стадії охоплює однорідність розливу та товщину шару плівки.

Стадія 8. Цикл «заморожування–розмороження» (промислова морозильна камера)

Сформовану плівку піддають циклу заморожування–розмороження у промисловій морозильній камері за температури мінус 18 °С протягом 24 год, що відповідає параметрам, встановленим у лабораторній методиці (підрозд. 2.4.3). Під час заморожування у фазі полівінілового спирту формуються мікрокристалічні домени, що відіграють роль фізичних вузлів просторової сітки та надають матеріалу початкової механічної цілісності без застосування хімічних реагентів. Контроль стадії передбачає реєстрацію температури замерзання й розмерзання та тривалості циклу.

Стадія 9. Зшивання іонами Ca²⁺ та нарізка плівок (машина для нарізання плівок)

Заморожену та відталу плівку обробляють 2 % водним розчином кальцію хлориду, унаслідок чого відбувається іонотропне зшивання альгінату натрію: іони кальцію заміщують іони натрію в карбоксилатних групах альгінату та утворюють іонні містки між сусідніми полімерними ланцюгами за моделлю «яєчної коробки» (підрозд. 2.4.3). Концентрацію розчину кальцію хлориду контролюють і підтримують на рівні 2 %, оскільки її виснаження в міру обробки послідовних партій призводить до неповного зшивання альгінатної складової та, відповідно, до зниження вмісту гелевої фракції (підрозд. 3.3, табл. 3.3) і механічної стабільності готових плівок. Зшиту плівку нарізають на одиниці продукції заданих розмірів (відповідно до призначення — ранові покриття різних типорозмірів). Контроль стадії охоплює якість зшивання, концентрацію розчину кальцію хлориду та геометричні параметри нарізаних плівок.

Стадія 10. Стерилізація УФ-випромінюванням (стерилізаційний тунель)

Нарізані плівки піддають стерилізації ультрафіолетовим випромінюванням у стерилізаційному тунелі. Метод УФ-стерилізації обрано з огляду на

термолабільність полімерної матриці та наявність активного фармацевтичного інгредієнта (лідокаїну гідрохлориду), що унеможлиблює застосування термічних методів стерилізації, а також з огляду на плівкову (тонкошарову) форму виробу, для якої поверхнева обробка ультрафіолетом є технологічно прийнятною. Режим стерилізації (доза опромінення, тривалість експозиції) потребує окремого валідаційного дослідження впливу УФ-випромінювання на цілісність полімерної сітки, вміст гелевої фракції (підрозд. 3.3) та параметри вивільнення лідокаїну гідрохлориду за моделлю Korsmeyer–Peppas, що виходить за межі цього розділу. Контроль стадії передбачає оцінювання якості стерилізації.

Стадія 11. Фасування та пакування (машина для запаювання пакетів, машина групового пакування)

Стерилізовані плівки фасують у цефленові пакети та пакують у коробки із застосуванням машини для запаювання пакетів і машини групового пакування. Первинне пакування здійснюють у контрольованих умовах із нанесенням маркувальних етикеток та вкладанням інструкцій із застосування. Контроль стадії охоплює якість термосклейки, якість друку та правильність маркування. Готову продукцію передають на контроль готової продукції відповідно до технічної специфікації (п. 5.2).

Описана технологічна схема забезпечує відтворення всіх стадій лабораторної методики у масштабі, придатному для серійного виробництва, при збереженні встановлених у розділах 3–4 закономірностей впливу складу, концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти на функціональні властивості готового виробу.

5.2. Контроль якості та технічні вимоги до готової продукції

Технологічна схема, описана в підрозділі 5.1, включає одинадцять послідовних стадій, кожна з яких безпосередньо впливає на один або декілька показників якості готового виробу, встановлених у розділах 3–4 як кількісні характеристики функціональних властивостей гідрогелевої плівки-носія лідокаїну гідрохлориду. У цьому підрозділі систематизовано показники якості

готової продукції у вигляді технічної специфікації (табл. 5.1) та визначено контрольні точки процесу із зазначенням методів і періодичності контролю (табл. 5.2), що забезпечує відповідність кожної виробничої серії встановленим вимогам.

Специфікація показників якості готової продукції

За базовий склад готового виробу прийнято систему ПВС/АльгНа (50/50) з уведенням 1,0 % гіалуронової кислоти середньої молекулярної маси та 10 % лідокаїну гідрохлориду — склад, що за результатами розділів 3–4 забезпечує поєднання достатньої механічної стабільності, регульованого набухання (830 % за табл. 3.5) та пролонгованого вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта за механізмом аномальної дифузії ($K = 0,3998 \text{ год}^{-n}$, $n = 0,695$, $t_{50} = 1,38 \text{ год}$ за табл. 4.2). Показники якості, їх цільові значення та допустимі межі наведено в табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Технічна специфікація гідрогелевої плівки-носія лідокаїну гідрохлориду (склад ПВС/АльгНа 50/50 + 1,0 % ГК середньої Мм + 10 % лідокаїну)

Показник	Цільове значення	Допустимі межі
Зовнішній вигляд	Однорідна прозора/напівпрозора плівка без включень і дефектів	Без видимих неоднорідностей, бульбашок, розривів
Товщина плівки, мкм	Відповідно до типорозміру (регламентом)	$\pm 10\%$ від номінального значення
Залишкова вологість, %	8–12	6–15
Гелева фракція, %	85,8	≥ 82
Ступінь набухання (PBS, доба 7), %	830	750–900
Вміст лідокаїну гідрохлориду, % від заявленого	100	90–110
Параметр К (Korsmeyer–Peppas), год^{-n}	0,3998	0,36–0,44
Параметр n (Korsmeyer–Peppas)	0,695	0,60–0,75
Час 50 % вивільнення t_{50} , год	1,38	1,1–1,7
Міцність на розрив, МПа	≥ 25	≥ 20
Мікробіологічна чистота	Стерильно	Відповідність вимогам до стерильних медичних виробів

Допустимі межі для реологічних і кінетичних параметрів (K , n , t_{50}) встановлено з урахуванням природного розкиду, зумовленого варіюванням молекулярної маси гіалуронової кислоти в межах одного заявленого діапазону («середня»), а також похибкою аналітичних методів, тоді як межі ступеня набухання та гелевої фракції орієнтовані на діапазон значень, отриманих для сусідніх (за молекулярною масою ГК) композицій (табл. 3.5), що дозволяє відрізнити серію з прийнятним відхиленням сировини від серії з порушенням технологічного режиму (наприклад, неповним зшиванням на стадії 9).

Контрольні точки процесу

Контроль критичних параметрів процесу за стадіями технологічної схеми (рис. 5.1) наведено в табл. 5.2. Виокремлення гелевої фракції зразка як контрольної точки безпосередньо після стадії 9 є визначальним для системи контролю якості, оскільки саме ця стадія найбільш чутлива до порушень режиму (виснаження концентрації CaCl_2 , недотримання часу обробки) і водночас гелева фракція кореляційно пов'язана з усіма подальшими функціональними показниками — ступенем набухання, механічною міцністю та кінетикою вивільнення лідокаїну.

Таблиця 5.2

Контрольні точки технологічного процесу виробництва гідрогелевих плівок-носіїв лідокаїну гідрохлориду

Стадія	Контрольований параметр	Метод / засіб контролю	Періодичність	Критерій прийнятності
Стадії 2–3	Концентрація та в'язкість розчинів ПВС, АН	Ареометрія/рефрактометр; віскозиметр Brookfield (підрозд. 2.3.2)	Кожна партія розчину	Відповідність референтним K , n (табл. 3.2)
Стадія 1	Маса дозованих компонентів (ПВС, АН, ГК, лідокаїн, гліцерин, консерванти, CaCl_2)	Зважування, протокол дозування	Кожна партія композиції	Відхилення $\leq 2\%$ від рецептури
Стадія 5	В'язкість готової плівкової маси	Віскозиметр Brookfield	Кожна партія композиції	Відповідність K , n для цільового складу (табл. 3.2)
Стадія 6	Залишковий тиск,	Вакуумметр, візуальний	Кожна партія	Відсутність

	відсутність бульбашок	контроль проби		видимих включень повітря
Стадія 7	Товщина шару плівки	Товщинометрія	Безперервно (поточний контроль)	$\pm 10\%$ від номіналу
Стадія 8	Температура та тривалість заморожування	Термодатчики камери	Кожен цикл	мінус 18 °С, 24 год
Стадія 9	Концентрація CaCl ₂ у розчині	Кондуктометрія/титрування	Кожна зміна / перед обробкою нової партії	Концентрація 2% $\pm 0,1\%$
Стадія 9	Гелева фракція зразка-свідка	Визначення гелю-фракції (підрозд. 2.3.3, рівн. 2.2)	Кожна виробнича серія	$\geq 82\%$ (табл. 5.1)
Стадія 9	Геометричні параметри нарізаних плівок	Інструментальний контроль	Кожна серія	Відповідність типорозміру
Стадія 10	Режим / доза УФ-стерилізації	Контроль експозиції, дозиметрія	Кожна серія	За валідованим режимом
Стадія 11	Цілісність упаковки, якість термосклеєнки, маркування	Візуальний / інструментальний контроль	Кожна одиниця / серія	Відповідність специфікації (табл. 5.1)
Готова продукція	Вміст лідокаїну; параметри K, n, t ₅₀ ; залишкова вологість	Спектрофотометрія; модель Korsmeyer–Peppas; гравіметрія	Кожна серія	Відповідність табл. 5.1

Своєчасне виявлення відхилення гелевої фракції на цій стадії дозволяє вибракувати невідповідну серію до завершення подальших, більш ресурсомістких стадій стерилізації та пакування, що підвищує економічну ефективність системи контролю якості.

Контроль параметрів моделі Korsmeyer–Peppas (K, n, t₅₀) на рівні готової продукції (табл. 5.1) є завершальною перевіркою, що інтегрально відображає коректність виконання всіх попередніх стадій — від реологічних властивостей вихідної композиції (стадія 5) до ступеня зшивання (стадія 9) та залишкової вологості готової плівки, — оскільки саме сукупність цих чинників визначає кінцевий профіль вивільнення АФІ, що є основною споживчою характеристикою розробленого медичного виробу.

Висновки до розділу 5

Розроблено технологічну схему виробництва гідрогелевих плівок-носіїв лідокаїну гідрохлориду, що складається з одинадцяти послідовних стадій — від підготовки сировини (стадія 1) до фасування та пакування готової продукції (стадія 11), — яка відтворює у виробничому масштабі всі ключові операції лабораторної методики (підрозд. 2.4) при збереженні встановлених у розділах 3–4 закономірностей впливу складу композиції на її функціональні властивості.

Визначено критичні стадії процесу, що найбільше впливають на показники якості готового виробу: дозування компонентів (стадія 1) та гомогенізація плівкової маси (стадія 5), що визначають реологічні властивості композиції (підрозд. 3.2); формування плівки з розчину (стадія 7), що визначає однорідність товщини; іонотропне зшивання альгінату натрію 2 % розчином кальцію хлориду (стадія 9), що визначає вміст гелевої фракції (підрозд. 3.3) та опосередковано — всі подальші сорбційні, механічні та транспортні характеристики продукції.

Розроблено технічну специфікацію готової продукції (табл. 5.1), що включає 11 показників якості з цільовими значеннями та допустимими межами, встановленими на основі кількісних залежностей, отриманих у розділах 3–4 для оптимізованого складу ПВС/АльгНа (50/50) з 1,0 % гіалуронової кислоти середньої молекулярної маси та 10 % лідокаїну гідрохлориду.

Розроблено систему контрольних точок процесу (ІРС, табл. 5.2) для дванадцяти параметрів на стадіях технологічної схеми, що дозволяє виявляти відхилення технологічного режиму на ранніх стадіях виробництва — зокрема, контроль гелевої фракції безпосередньо після стадії зшивання (стадія 9) дає можливість вибракувати невідповідну серію до проведення подальших ресурсомістких операцій стерилізації та пакування. Запропонована технологічна схема та система контролю якості створюють основу для масштабування розробленого складу гідрогелевої плівки-носія лідокаїну гідрохлориду від лабораторних зразків до серійного виробництва медичного виробу з відтворюваними структурно-механічними та транспортними властивостями.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що розчини на основі Желатин/ПВС та Желатин/КМК демонструють псевдопластичну поведінку у всьому дослідженому діапазоні швидкостей зсуву. Уведення гіалуронової кислоти підвищує ефективну в'язкість пропорційно її концентрації, а для системи КМК/Желатин зростання молекулярної маси ГК від низької до високої підвищує коефіцієнт консистенції K з 6,7316 до 8,8725 $\text{Па}\cdot\text{с}^n$ при одночасному зниженні показника течії n з 0,56 до 0,37–0,38, що підтверджує універсальний характер впливу молекулярної маси ГК на структурованість полімерних розчинів незалежно від хімічної природи основної матриці.

2. Обґрунтовано вибір складу ПВС/АльгНа 50/50 як основного для подальших досліджень, він поєднує достатню для формування плівок в'язкість із технологічною зручністю поливу та забезпечує найвищий рівноважний ступінь набухання (710 %) серед досліджених композицій. Для складу ПВС/АльгНа (50/50) встановлено кількісні залежності параметрів моделі Оствальда–де-Ваале від концентрації (0,5 та 1,0 %) та молекулярної маси (низька/середня/висока) ГК, коефіцієнт консистенції зростає з 9,5076 (база) до 12,1953 $\text{Па}\cdot\text{с}^n$ (1,0 % ГК високої Мм), а показник течії знижується з 0,49 до 0,405, причому ефект молекулярної маси посилюється зі зростанням концентрації добавки, що свідчить про синергічний характер цього впливу.

3. Визначено, що введення ГК знижує вміст гелевої фракції системи ПВС/АльгНа (50/50) з 94,2 % (база) до 90,5 % (0,5 % ГК) та 85,8 % (1,0 % ГК) внаслідок часткового вимивання незшитих макромолекул ГК під час екстракції. Встановлено, що молекулярна маса ГК підвищує рівноважний ступінь набухання матриці з 440 % до 960 % і зумовлює контрольовану деградацію в межах 3–7 діб, інтенсивність якої (зниження ступеня набухання на 1,2–6 % за період доба 7→9) зростає пропорційно молекулярній масі та концентрації ГК, що відкриває можливість цілеспрямованого регулювання як сорбційної ємності, так і швидкості деградації матриці.

4. Встановлено для системи Желатин/КМК (50/50), що в короткостроковому масштабі часу (до 45 хв) молекулярна маса ГК не впливає на кінетику водопоглинання — усі досліджені системи виходять на плато 300–330 % через 35–40 хв, — проте впливає на механічну міцність плівок, зниження міцності на розрив унаслідок уведення 1 % ГК зменшується з 2,2 МПа (низька Мм) до 0,6 МПа (висока Мм) відносно базового складу (28,2 МПа), що пояснюється здатністю довших макромолекул ГК кислоти до власних фізичних зачеплень із полімерною матрицею.

5. Отримані результати для двох полімерних систем показало, що ГК незалежно від молекулярної маси діє в системі ПВС/АльгНа як структуроутворювальний компонент без негативного впливу на цілісність матриці, тоді як у системі Желатин/КМК вона дещо знижує механічну міцність плівок, особливо за низької молекулярної маси.

6. Встановлено, що введення лідокаїну гідрохлориду (5–15 %) підвищує рівноважну сорбцію системи ПВС/АльгНа (50/50) як у воді (з 710 до 950 %), так і у фізіологічному розчині NaCl 0,9 % (з 640 до 1050 %) за рахунок осмотичного ефекту дисоційованих іонів лідокаїнію та хлориду й порушення щільності пакування полімерної матриці кристалічними включеннями АФІ. Виявлено, що зі зростанням вмісту лідокаїну співвідношення між сорбцією у воді та в NaCl змінюється на протилежне — за 10–15 % лідокаїну сорбція NaCl перевищує водопоглинання, що свідчить про перехід домінуючого чинника осмотичної рівноваги від поліелектролітної природи альгінату до власного електроліту АФІ.

7. Для базового складу ПВС/АльгНа (50/50) без ГК показано, що збільшення вмісту лідокаїну з 5 до 15 % уповільнює вивільнення (ступінь вивільнення за 30 хв знижується з понад 50 % до ~41 %) внаслідок формування мікрокристалічних агрегатів АФІ, що потребують додаткового розчинення перед дифузією. Для системи зі стандартним вмістом лідокаїну (10 %) встановлено кількісний вплив концентрації та молекулярної маси ГК на параметри моделі Korsmeyer–Peppas: константа К зростає з 0,2956 до 0,4523

год⁻ⁿ, а час досягнення 50 % вивільнення скорочується з 2,17 до 1,16 год, при збереженні механізму аномальної дифузії ($n = 0,675-0,70$) для всіх систем — що дозволяє регулювати тривалість вивільнення в межах 14–18 год.

8. Методом ІЧ-спектроскопії підтверджено включення лідокаїну гідрохлориду в матрицю ПВС/АльгНа: виявлено нову смугу $\nu(\text{N-H})$ при ~ 3400 cm^{-1} та посилення смуг C=O (~ 1725 cm^{-1}) і C-O (~ 1300 cm^{-1}), за відсутності нових смуг поглинання, що свідчить про фізичний характер взаємодії АФІ з матрицею (водневі зв'язки, іон-дипольні взаємодії). Показано, що введення гліцерину-пластифікатора (1 %) посилює власні смуги $\nu(\text{O-H})$ та $\nu(\text{C-O})$ поліольних груп без впливу на спектральну ознаку лідокаїну, що підтверджує сумісність пластифікації зі збереженням хімічної індивідуальності АФІ.

9. На прикладі трьох альтернативних систем зі зшиванням глутаровим альдегідом (Желатин/КМК, Желатин/ПВС, ПВС/АльгНа, склад 50/50) підтверджено універсальність встановленої закономірності для всіх трьох систем зростання концентрації та молекулярної маси гіалуронової кислоти збільшує як рівноважне водопоглинання (на 24–125 % залежно від системи), так і константу вивільнення K (на 35–45 % відносного приросту). Водночас усі три системи демонструють істотно повільніше вивільнення ($K = 0,178-0,329$ год⁻ⁿ) і нижчі значення показника n ($0,575-0,64$), ніж основна система з іотропним зшиванням, що пов'язано з вищою густиною ковалентної сітки глутарового альдегіду; найповільніше вивільнення (Желатин/ПВС) визначає потенціал цієї системи для пролонгованої анестезії понад 18 год.

10. ІЧ-спектроскопічно для альтернативних систем підтверджено формування іміногруп (C=N , ~ 1650 cm^{-1}) та ацетальних зв'язків ($\sim 1080-1090$ cm^{-1} , для Желатин/ПВС додатково ~ 850 cm^{-1}) як результат реакції глутарового альдегіду з аміно- та гідроксильними групами полімерів, зі збереженням карбоксилатних смуг альгінату та гіалуронової кислоти (~ 1610 , ~ 1410 cm^{-1}) і без появи нових смуг у області $1700-1750$ cm^{-1} — що підтверджує фізичну природу включення лідокаїну також і в цих системах.

11. Розроблено технологічну схему виробництва гідрогелевих ПВС/АльгНа (50/50) плівок-носіїв лідокаїну гідрохлориду. Результати роботи впровадженні у освітньо-науковий процес кафедри промислової фармації, в діяльність Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України та на підприємстві ПП «МАЛТЕКС» (м. Київ).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Ahmed, E. M. (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of Advanced Research*, 6(2), 105–121.
2. Alupeii, I. C., Popa, M., Hamcerencu, M., & Abadie, M. J. M. (2002). Superabsorbant hydrogels based on xanthan and poly(vinyl alcohol). *European Polymer Journal*, 38(11), 2313–2320.
3. Annabi, N., Tamayol, A., Uquillas, J. A., et al. (2014). 25th anniversary article: Rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine. *Advanced Materials*, 26(1), 85–124.
4. Augst, A. D., Kong, H. J., & Mooney, D. J. (2006). Alginate hydrogels as biomaterials. *Macromolecular Bioscience*, 6(8), 623–633.
5. Baker, M. I., Walsh, S. P., Schwartz, Z., & Boyan, B. D. (2012). A review of polyvinyl alcohol and its uses in cartilage and orthopedic applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part B*, 100B(5), 1451–1457.
6. Berger, J., Reist, M., Mayer, J. M., Felt, O., Peppas, N. A., & Gurny, R. (2004). Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 57(1), 19–34.
7. Bigi, A., Cojazzi, G., Panzavolta, S., Rubini, K., & Roveri, N. (2001). Mechanical and thermal properties of gelatin films at different degrees of glutaraldehyde crosslinking. *Biomaterials*, 22(8), 763–768.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0142961200002362>
8. Bodugoz-Senturk, H., Choi, J., Oral, E., et al. (2008). The effect of polyethylene glycol on the stability of pores in polyvinyl alcohol hydrogels during annealing. *Biomaterials*, 29(2), 141–149.
9. Bolto, B., Tran, T., Hoang, M., & Xie, Z. (2009). Crosslinked poly(vinyl alcohol) membranes. *Progress in Polymer Science*, 34(9), 969–981.

10. Brown, M. B., & Jones, S. A. (2005). Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *19*(3), 308–318.
11. Buwalda, S. J., Boere, K. W. M., Dijkstra, P. J., Feijen, J., Vermonden, T., & Hennink, W. E. (2014). Hydrogels in a historical perspective: From simple networks to smart materials. *Journal of Controlled Release*, *190*, 254–273.
12. Caló, E., & Khutoryanskiy, V. V. (2015). Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European Polymer Journal*, *65*, 252–267.
13. Censi, R., Di Martino, P., Vermonden, T., & Hennink, W. E. (2012). Hydrogels for protein delivery in tissue engineering. *Journal of Controlled Release*, *161*(2), 680–692.
14. Chirani, N., Yahia, L., Gritsch, L., Motta, F. L., Chirani, S., & Fare, S. (2015). History and applications of hydrogels. *Journal of Biomedical Sciences*, *4*(2), 13.
15. Collins, M. N., & Birkinshaw, C. (2013). Hyaluronic acid based scaffolds for tissue engineering — A review. *Carbohydrate Polymers*, *92*(2), 1262–1279.
16. Costa, P., & Sousa Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, *13*(2), 123–133.
17. Coviello, T., Matricardi, P., Marianecchi, C., & Alhaique, F. (2007). Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *Journal of Controlled Release*, *119*(1), 5–24.
18. DeMerlis, C. C., & Schoneker, D. R. (2003). Review of the oral toxicity of polyvinyl alcohol (PVA). *Food and Chemical Toxicology*, *41*(3), 319–326.
19. Draget, K. I., Skjåk-Bræk, G., & Smidsrød, O. (1997). Alginate based new materials. *International Journal of Biological Macromolecules*, *21*(1–2), 47–55.
20. Drury, J. L., & Mooney, D. J. (2003). Hydrogels for tissue engineering: Scaffold design variables and applications. *Biomaterials*, *24*(24), 4337–4351.

21. Fraser, J. R. E., Laurent, T. C., & Laurent, U. B. G. (1997). Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *Journal of Internal Medicine*, 242(1), 27–33.
22. Ganji, F., Vasheghani-Farahani, S., & Vasheghani-Farahani, E. (2010). Theoretical description of hydrogel swelling: A review. *Iranian Polymer Journal*, 19(5), 375–398.
23. George, M., & Abraham, T. E. (2006). Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan — a review. *Journal of Controlled Release*, 114(1), 1–14.
24. Grant, G. T., Morris, E. R., Rees, D. A., Smith, P. J. C., & Thom, D. (1973). Biological interactions between polysaccharides and divalent cations: The egg-box model. *FEBS Letters*, 32(1), 195–198.
25. Gupta, P., Vermani, K., & Garg, S. (2002). Hydrogels: from controlled release to pH-responsive drug delivery. *Drug Discovery Today*, 7(10), 569–579.
26. Hamidi, M., Azadi, A., & Rafiei, P. (2008). Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60(15), 1638–1649.
27. Hassan, C. M., & Peppas, N. A. (2000). Structure and Applications of Poly(vinyl alcohol) Hydrogels Produced by Conventional Crosslinking or by Freezing/Thawing Methods. *Advances in Polymer Science*, 153, 37–65. https://link.springer.com/chapter/10.1007/3-540-46414-X_2
28. Hennink, W. E., & van Nostrum, C. F. (2002). Novel crosslinking methods to design hydrogels. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1), 13–36.
29. Hennink, W. E., & van Nostrum, C. F. (2012). Novel crosslinking methods to design hydrogels (updated). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, 223–236.
30. Highley, C. B., Prestwich, G. D., & Burdick, J. A. (2016). Recent advances in hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Current Opinion in Biotechnology*, 40, 35–40.

31. Higuchi, T. (1963). Mechanism of sustained-action medication: theoretical analysis of rate of release of solid drugs dispersed in solid matrices. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 52(12), 1145–1149.
32. Hoare, T. R., & Kohane, D. S. (2008). Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer*, 49(8), 1993–2007.
33. Hoffman, A. S. (2002). Hydrogels for biomedical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(1), 3–12.
34. Jiménez, A., Fabra, M. J., Talens, P., & Chiralt, A. (2012). Edible and biodegradable starch films: A review. *Food and Bioprocess Technology*, 5(6), 2058–2076.
35. Kamoun, E. A., Kenawy, E. S., & Chen, X. (2017). A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. *Journal of Advanced Research*, 8(3), 217–233.
36. Khademhosseini, A., & Langer, R. (2007). Microengineered hydrogels for tissue engineering. *Biomaterials*, 28(34), 5087–5092.
37. Kopeček, J. (2007). Hydrogel biomaterials: A smart future?. *Biomaterials*, 28(34), 5185–5192.
38. Korsmeyer, R. W., Gurny, R., Doelker, E., Buri, P., & Peppas, N. A. (1983). Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 15(1), 25–35.
39. Kuo, C. K., & Ma, P. X. (2001). Ionically crosslinked alginate hydrogels as scaffolds for tissue engineering: Part 1. *Biomaterials*, 22(6), 511–521.
40. Laurent, T. C., & Fraser, J. R. E. (1992). Hyaluronan. *FASEB Journal*, 6(7), 2397–2404.
41. Lee, K. Y., & Mooney, D. J. (2012). Alginate: Properties and biomedical applications. *Progress in Polymer Science*, 37(1), 106–126.
42. Liang, Y., He, J., & Guo, B. (2021). Functional Hydrogels as Wound Dressing to Enhance Wound Healing. *ACS Nano*, 15(8), 12687–12722.

43. Lin, C. C., & Anseth, K. S. (2009). PEG hydrogels for the controlled release of biomolecules in regenerative medicine. *Pharmaceutical Research*, 26(3), 631–643.
44. Lin, C. C., & Metters, A. T. (2006). Hydrogels in controlled release formulations: Network design and mathematical modeling. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 58(12–13), 1379–1408.
45. Liu, H., et al. (2018). A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. *RSC Advances*, 8, 7533. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/ra/c7ra13510f>
46. Malafaya, P. B., Silva, G. A., & Reis, R. L. (2007). Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(4–5), 207–233.
47. McAlvin, J. B., Padera, R. F., Shankarappa, S. A., et al. (2014). Multivesicular liposomal bupivacaine at the sciatic nerve. *Biomaterials*, 35(15), 4557–4564.
48. Mngomezulu, M. E., John, M. J., Jacobs, V., & Luyt, A. S. (2014). Review on flammability of biofibres and biocomposites. *Carbohydrate Polymers*, 111, 149–182.
49. Mohamed, R. M., & Yusoh, K. (2016). A review on the recent research of polycaprolactone (PCL). *Advanced Materials Research*, 1134, 249–255.
50. Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2007). Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science*, 32(8–9), 762–798.
51. Necas, J., Bartosikova, L., Brauner, P., & Kolar, J. (2008). Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veterinarni Medicina*, 53(8), 397–411.
52. Paradossi, G., Cavalieri, F., Chiessi, E., Spagnoli, C., & Cowman, M. K. (2003). Poly(vinyl alcohol) as versatile biomaterial for potential biomedical applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 14(8), 687–691.
53. Pawar, S. N., & Edgar, K. J. (2012). Alginate derivatization: A review of chemistry, properties and applications. *Biomaterials*, 33(11), 3279–3305.
54. Peppas, N. A., & Sahlin, J. J. (1989). A simple equation for the description of solute release. III. Coupling of diffusion and relaxation. *International Journal of Pharmaceutics*, 57(2), 169–172.

55. Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W., & Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 27–46.
56. Peppas, N. A., Hilt, J. Z., Khademhosseini, A., & Langer, R. (2006). Hydrogels in biology and medicine: From molecular principles to bionanotechnology. *Advanced Materials*, 18(11), 1345–1360.
57. Prestwich, G. D. (2011). Hyaluronic acid-based clinical biomaterials derived for cell and molecule delivery in regenerative medicine. *Journal of Controlled Release*, 155(2), 193–199.
58. Qiu, Y., & Park, K. (2001). Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 53(3), 321–339.
59. Reddy, N., Reddy, R., & Jiang, Q. (2015). Crosslinking biopolymers for biomedical applications. *Trends in Biotechnology*, 33(6), 362–369.
60. Rindlav-Westling, Å., Stading, M., Hermansson, A.-M., & Gatenholm, P. (1998). Structure, mechanical and barrier properties of amylose and amylopectin films. *Carbohydrate Polymers*, 36, 217–224.
61. Ritger, P. L., & Peppas, N. A. (1987). A simple equation for description of solute release I. Fickian and non-Fickian release from non-swellable devices in the form of slabs, spheres, cylinders or discs. *Journal of Controlled Release*, 5(1), 23–36.
62. Ritger, P. L., & Peppas, N. A. (1987). A simple equation for description of solute release II. Fickian and anomalous release from swellable devices. *Journal of Controlled Release*, 5(1), 37–42.
63. Santamaria, C. M., Woodruff, A., Yang, R., & Kohane, D. S. (2017). Drug delivery systems for prolonged duration local anesthesia. *Materials Today*, 20(1), 22–31.
64. Schanté, C. E., Zuber, G., Herlin, C., & Vandamme, T. F. (2011). Chemical modifications of hyaluronic acid for the synthesis of derivatives for a broad range of biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*, 85(3), 469–489.

65. Siepmann, J., & Peppas, N. A. (2001). Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48(2–3), 139–157.
66. Siepmann, J., & Siepmann, F. (2008). Mathematical modeling of drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 364(2), 328–343.
67. Sionkowska, A. (2011). Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review. *Progress in Polymer Science*, 36(9), 1254–1276.
68. Slaughter, B. V., Khurshid, S. S., Fisher, O. Z., Khademhosseini, A., & Peppas, N. A. (2009). Hydrogels in regenerative medicine. *Advanced Materials*, 21(32–33), 3307–3329.
69. Smidsrød, O., & Skjåk-Bræk, G. (1990). Alginate as immobilization matrix for cells. *Trends in Biotechnology*, 8(3), 71–78.
70. Spychaj, T., Wilpiszewska, K., & Zdanowicz, M. (2013). Medium and high substituted carboxymethyl starch: Synthesis, characterization and application. *Starch/Stärke*, 65, 22–33. <https://doi.org/10.1002/star.201200159>
71. Tang, X., & Alavi, S. (2011). Recent advances in starch, polyvinyl alcohol based polymer blends, nanocomposites and their biodegradability. *Carbohydrate Polymers*, 85(1), 7–16.
72. Tian, H., Tang, Z., Zhuang, X., Chen, X., & Jing, X. (2012). Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application. *Progress in Polymer Science*, 37(2), 237–280.
73. Ulery, B. D., Nair, L. S., & Laurencin, C. T. (2011). Biomedical applications of biodegradable polymers. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*, 49(12), 832–864.
74. Ullah, F., Othman, M. B. H., Javed, F., Ahmad, Z., & Akil, H. M. (2015). Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Materials Science and Engineering: C*, 57, 414–433.

75. Vermonden, T., Censi, R., & Hennink, W. E. (2012). Hydrogels for protein delivery. *Chemical Reviews*, *112*(5), 2853–2888.
76. Wang, S., Li, C., Copeland, L., Niu, Q., & Wang, S. (2015). Starch retrogradation: A comprehensive review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, *14*(5), 568–585.
77. Weiniger, C. F., Golovanevski, L., Domb, A. J., & Ickowicz, D. (2012). Extended release formulations for local anaesthetic agents. *Anaesthesia*, *67*(8), 906–916.
78. Weldon, C., Ji, T., Nguyen, M. T., et al. (2019). Nanoscale bupivacaine formulations to enhance the duration and safety of intravenous regional anesthesia. *ACS Nano*, *13*(1), 18–25.
79. Adelnia H. et al. Freeze/thawed polyvinyl alcohol hydrogels: Present, past and future. *European Polymer Journal*. 2022. Vol. 164. 110974. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0014305721007084>
80. Ficek B.J., Peppas N.A. Drug release from poly(vinyl alcohol) gel prepared by freeze-thaw procedure. *Journal of Controlled Release*. 1992. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/016836599290135E>
81. Burdick J.A., Prestwich G.D. Hyaluronic acid hydrogels for biomedical applications. *Advanced Materials*. 2011. Vol. 23, No. 12. P. H41–H56.
82. Khunmanee S., Jeong Y., Park H. Crosslinking method of hyaluronic-based hydrogel for biomedical applications. *Journal of Tissue Engineering*. 2017. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2041731417726464>
83. Askarizadeh M. et al. Kinetic Modeling to Explain the Release of Medicine from Drug Delivery Systems. *ChemBioEng Reviews*. 2023. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cben.202300027>
84. Wang X. et al. Chitosan-Based Hydrogels for Infected Wound Treatment. *Macromolecular Bioscience*. 2023. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mabi.202300094>

85. Thermosensitive Biodegradable Hydrogels for Local and Controlled Cerebral Delivery of Proteins: MRI-Based Monitoring of In Vitro and In Vivo Protein Release. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9930091/>
86. Properties and Applications of Polyvinyl Alcohol, Halloysite Nanotubes and Their Nanocomposites. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6332455/>
87. Biomedical Applications of Polyvinyl Alcohol-Based Bionanocomposites. Wiley. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119593218.ch7>
88. Polyvinyl Alcohol (PVA)-Based Hydrogels: Recent Progress in Fabrication, Properties, and Multifunctional Applications. *Polymers*. 2024. Vol. 16, No. 19. 2755. URL: <https://www.mdpi.com/2073-4360/16/19/2755>
89. New Polyvinyl Alcohol/Succinoglycan-Based Hydrogels for pH-Responsive Drug Delivery. *Polymers*. 2023. Vol. 15, No. 14. 3009. DOI: 10.3390/polym15143009. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10383499/>
90. Diffusion and Controlled Release in Physically Crosslinked Poly(Vinyl Alcohol)/Iota-Carrageenan Hydrogel Blends. *Polymers*. 2020. Vol. 12. 1544. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7407240/>
91. Mucoadhesive Hydrogel Films of Econazole Nitrate: Formulation and Optimization Using Factorial Design. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4071986/>
92. Encapsulation of Hydrogen Peroxide in PVA/PVP Hydrogels for Medical Applications. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11765405/>
93. Development of pH-Responsive, Thermosensitive, Antibacterial, and Anticancer CS/PVA/Graphene Blended Hydrogels for Controlled Drug Delivery. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10970351/>
94. Preparation of alginate hydrogel microparticles by gelation introducing cross-linkers using droplet-based microfluidics: a review of methods. *Biomaterials Research*. 2021. URL: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40824-021-00243-5>

95. Research Progress of Sodium Alginate-Based Hydrogels in Biomedical Engineering. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12469324/>
96. Sodium alginate in drug delivery and biomedical areas. *ScienceDirect (book chapter)*. 2019. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128170557000030>
97. Sodium Alginate as a Pharmaceutical Excipient: Novel Applications of a Well-known Polymer. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022354921007206>
98. Current Status of Alginate in Drug Delivery. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7428837/>
99. Alginate as a Promising Biopolymer in Drug Delivery and Wound Healing: A Review of the State-of-the-Art. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9409034/>
100. Alginate-Based Encapsulation Fabrication Technique for Drug Delivery. *Pharmaceutics*. 2024. Vol. 16. 370. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10975882/>
101. Sodium Alginate Modifications: A Critical Review of Current Strategies and Emerging Applications. *Foods*. 2025. Vol. 14, No. 22. 3931. URL: <https://www.mdpi.com/2304-8158/14/22/3931>
102. Advances in Preparation and Biomedical Applications of Sodium Alginate-Based Electrospun Nanofibers. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12470087/>
103. Biocompatible Alginate Film Crosslinked with Ca²⁺ and Zn²⁺ Possesses Antibacterial, Antiviral, and Anticancer Activities. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10339430/>
104. Ultrasonic Generation of Pulsatile and Sequential Therapeutic Delivery Profiles from Calcium-Crosslinked Alginate Hydrogels. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6470886/>

105. Fabrication and Characterization of Diclofenac Sodium Loaded Hydrogels of Sodium Alginate as Sustained Release Carrier. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7930945/>
106. Controlled mechanical and swelling properties of poly(vinyl alcohol)/sodium alginate blend hydrogels prepared by freeze–thaw followed by Ca²⁺ crosslinking. *Journal of Applied Polymer Science*. 2012. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/app.35083>
107. pH-sensitive sodium alginate/poly(vinyl alcohol) hydrogel beads prepared by combined Ca²⁺ crosslinking and freeze-thawing cycles for controlled release of diclofenac sodium. *Carbohydrate Polymers*. 2010. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20223260/>
108. Development of a polyvinyl alcohol/sodium alginate hydrogel-based scaffold incorporating bFGF-encapsulated microspheres for accelerated wound healing. *Scientific Reports*. 2020. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-64480-9>
109. Hyaluronic Acid: The Influence of Molecular Weight on Structural, Physical, Physico-Chemical, and Degradable Properties of Biopolymer. *Molecules*. 2020. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7464276/>
110. Effects of molecular weights on the bioactivity of hyaluronic acid: A review. *Carbohydrate Research*. 2025. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0008621525000989>
111. Comprehensive review on biosynthesis of hyaluronic acid with different molecular weights and its biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813023013788>
112. Methods for Determining the High Molecular Weight of Hyaluronic Acid: A Review. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12736747/>
113. Characterization, Bioactivity, and Biodistribution of 35 kDa Hyaluronan Fragment. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10817694/>

114. The effects of the molecular weights of hyaluronic acid on the immune responses. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8404285/>
115. Effects of the Molecular Weight of Hyaluronic Acid in a Carbon Nanotube Drug Delivery Conjugate. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7767879/>
116. Rheological and cohesive properties of hyaluronic acid. *Journal of Biomedical Materials Research*. 2006. URL: <https://www.researchgate.net/publication/7454180>
117. Viscosimetric behaviour of hyaluronic acid in different aqueous solutions. *Carbohydrate Polymers*. 2011. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861711001330>
118. Rheological Properties of Hyaluronic Acid Diluted Solutions (Ostwald–de Waele model). *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2021. URL: <https://biointerfaceresearch.com/wp-content/uploads/2021/06/20695837122.19071915.pdf>
119. The Effect of the Molecular Weight of Hyaluronic Acid on the Rheological and Tribological Properties of the Base for Artificial Synovial Fluid Preparations. *Acta Mechanica et Automatica*. 2024. Vol. 18, No. 4. URL: <https://www.researchgate.net/publication/385400053>
120. Viscoelastic properties modulation of a novel autocrosslinked hyaluronic acid polymer. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00123409>
121. Hyaluronic Acid and Skin: Its Role in Aging and Wound-Healing Processes. *Gels*. 2025. Vol. 11, No. 4. 281. DOI: 10.3390/gels11040281. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12026949/>
122. The role of hyaluronic acid in wound healing: assessment of clinical evidence. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16343027/>
123. Immunologic Roles of Hyaluronan in Dermal Wound Healing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8394879/>

124. Role of Hyaluronic Acids and Potential as Regenerative Biomaterials in Wound Healing. *ACS Applied Bio Materials*. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsabm.0c01364>
125. Recent applications and molecular mechanisms of hyaluronic acid in skin aging and wound healing. *ScienceDirect*. 2024. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590093524000365>
126. Multifunctional conductive hyaluronic acid hydrogels for wound care and skin regeneration. *Biomaterials Science*. 2023. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2023/bm/d2bm02057b>
127. Visualization of the Relationship Between Hyaluronic Acid and Wound Healing: A Bibliometric Analysis. *Skin Research and Technology*. 2025. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/srt.70164>
128. The modification of gelatin films: Based on various cross-linking mechanism of glutaraldehyde at acidic and alkaline conditions. *Food Science & Nutrition*. 2019. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/fsn3.1282>
129. Starch-Leather Waste Gelatin Films Cross-Linked with Glutaraldehyde. *Journal of Polymers and the Environment*. 2020. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10924-020-01736-5>
130. Characterization of gelatin based films modified with transglutaminase, glyoxal and formaldehyde. *Food Hydrocolloids*. 2004. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268005X03001954>
131. Glutaraldehyde Crosslinked High Content of Amylose/Polyvinyl Alcohol Blend Films with Potent Tensile Strength and Young's Modulus. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9784705/>
132. Carboxymethyl Chinese yam starch: synthesis, characterization, and influence of reaction parameters. *Carbohydrate Research*. 2009. Vol. 344. P. 1764–1769. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0008621509002687>
133. Synthesis and evaluation of the structural and physicochemical properties of carboxymethyl pregelatinized starch as a pharmaceutical excipient. *Saudi*

- Pharmaceutical Journal.* 2015. URL:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016415000341>
134. Synthesis and characterization of carboxymethyl potato starch and its application in reactive dye printing. *International Journal of Biological Macromolecules.* 2012. URL:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813012002760>
135. Lidocaine — StatPearls. *NCBI Bookshelf.* URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539881/>
136. Molecular mechanisms of action of systemic lidocaine in acute and chronic pain: a narrative review. *British Journal of Anaesthesia.* 2019. URL:
[https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912\(1930501-X/fulltext\)](https://www.bjanaesthesia.org/article/S0007-0912(1930501-X/fulltext))
137. Mechanism of sodium channel block by local anesthetics, antiarrhythmics, and anticonvulsants. *Journal of General Physiology.* 2017. Vol. 149, No. 4. P. 465–481. URL: <https://rupress.org/jgp/article/149/4/465/43632/>
138. The Sodium Channel as a Target for Local Anesthetic Drugs. *Frontiers in Pharmacology.* 2011. URL:
<https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2011.00068/full>
139. Lidocaine reduces the transition to slow inactivation in Nav1.7 voltage-gated sodium channels. *British Journal of Pharmacology.* URL:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3188891/>
140. Caffeine Consumption Influences Lidocaine Action via Pain-Related Voltage-Gated Sodium Channels. URL:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8752303/>
141. Transdermal delivery controlled by a chitosan membrane (lidocaine). URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15132182/>
142. Kinetics and controlled release of lidocaine from novel carrageenan and alginate-based blend hydrogels. *International Journal of Biological Macromolecules.*

2020. URL:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813019329010>
143. A development of a gelatin and sodium carboxymethyl cellulose hydrogel system for dual-release transdermal delivery of lidocaine hydrochloride. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024. URL:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813024088457>
144. Single-layer transdermal film containing lidocaine: Modulation of drug release. 2007. URL: <https://www.academia.edu/26556006>
145. Hybrid Hydrogel Composed of Polymeric Nanocapsules Co-Loading Lidocaine and Prilocaine for Topical Intraoral Anesthesia. *Scientific Reports*. 2018. URL: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-36382-4>
146. Preparation and Optimization of an Ultraflexible Liposomal Gel for Lidocaine Transdermal Delivery. *Materials*. 2022. Vol. 15, No. 14. 4895. URL: <https://www.mdpi.com/1996-1944/15/14/4895>
147. Interpreting non-linear drug diffusion data: Utilizing Korsmeyer-Peppas model to study drug release from liposomes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019. URL:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098719302908>
148. Release Kinetics Model Fitting of Drugs with Different Structures from Viscose Fabric. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10146738/>
149. Comparative statistical analysis of the release kinetics models for nanoprecipitated drug delivery systems based on poly(lactic-co-glycolic acid). URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8912140/>
150. Controlled Drug Release from Nanoengineered Polysaccharides. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15, No. 5. 1364. URL: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/5/1364>
151. Mechanism of formation governs the mechanism of release of antibiotics from calcium phosphate nanopowders and cements. URL:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6824273/>

152. Hydrogels for Wound Dressings: Applications in Burn Treatment and Chronic Wound Care. *Journal of Composites Science*. 2025. Vol. 9, No. 3. 133. URL: <https://www.mdpi.com/2504-477X/9/3/133>
153. Progress in the application of conductive hydrogels in wound healing: a review. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12895685/>
154. Progress of Hydrogel Dressings with Wound Monitoring and Treatment Functions. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10528853/>
155. Hydrogel Wound Dressings Accelerating Healing Process of Wounds in Movable Parts. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25. 6610. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11203733/>
156. Pullulan-Based Hydrogels in Wound Healing and Skin Tissue Engineering Applications: A Review. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10003054/>
157. Fabrication and desired properties of conductive hydrogel dressings for wound healing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10012873/>
158. Research advances in smart responsive-hydrogel dressings with potential clinical diabetic wound healing properties. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10463485/>
159. Polymer-Based Hydrogel Loaded with Honey in Drug Delivery System for Wound Healing Applications. *Polymers*. 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10383286/>
160. Hydrogel adhesives for upper gastrointestinal wound healing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12712804/>
161. Glycerol as plasticizer / Synthesis and Characterization of Slow-Release Fertilizer Hydrogel Based on HPMC, PVA, Glycerol and Blended Paper. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8700842/>
162. A review of polyvinyl alcohol derivatives: Promising materials for pharmaceutical and biomedical applications. 2024.

163. Synthesis and properties of Poly(vinyl alcohol) hydrogels with high strength and toughness. *Polymer Testing*. 2022. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0142941822000447>
164. A dual chemical cross-linking strategy for PVA hydrogels with high tensile strength, low hysteresis and versatile sensing applications. *Microchemical Journal*. 2025. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0026265X25022015>
165. High-performance PVA-based hydrogels for ultra-sensitive and durable flexible sensors. *Advanced Composites and Hybrid Materials*. 2025. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42114-024-01137-5>
166. Superstrong and Tough Hydrogel through Physical Cross-Linking. *Biomacromolecules*. 2019. URL: https://coe.northeastern.edu/research/hongli_group/Publications/2019/acs.biomac.9b01223.pdf
167. Impact of Silica Nanoparticles on Mechanical Properties and Self-Healing Performance of PVA Hydrogels. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12610640/>
168. Physically Crosslinked Chitosan/PVA Hydrogels Containing Honey and Allantoin with Long-Term Biocompatibility for Skin Wound Repair. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628993/>
169. Dual-enzymatically crosslinked and injectable hyaluronic acid hydrogels for potential application in tissue engineering. *RSC Advances*. 2020. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2020/ra/c9ra09531d>
170. Comprehensive Exploration on Chemical Functionalization and Crosslinked Injectable Hyaluronic Acid Hydrogels for Tissue Engineering Applications. *Regenerative Engineering and Translational Medicine*. 2025. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40883-024-00368-8>

171. A Hyaluronic Acid Based Injectable Hydrogel Formed via Photo-Crosslinking Reaction and Thermal-Induced Diels-Alder Reaction for Cartilage Tissue Engineering. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6403731/>
172. A Rapid Crosslinkable Maleimide-Modified Hyaluronic Acid and Gelatin Hydrogel Delivery System for Regenerative Applications. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7931058/>
173. Tailoring hyaluronic acid hydrogels: Impact of cross-linker length and density on skin rejuvenation as injectable dermal fillers. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11930439/>
174. Rheological behaviour of polysaccharide aqueous solutions. *Polymer*. 2006. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0032386105014801>
175. Scaling Laws in Polysaccharide Rheology: Comparative Analysis of Water and Ionic Liquid Systems. *Biomacromolecules*. 2024. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.biomac.4c01125>
176. Influence of Polymer Concentration on the Viscous and Viscoelastic Properties of Hydrolyzed Polyacrylamide Systems in Bulk Shear Field and Porous Media. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11435678/>
177. Measurement of the flow behavior index of Newtonian and shear-thinning fluids via analysis of the flow velocity characteristics in a mini-channel. *Discover Applied Sciences*. 2020. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42452-020-03561-w>
178. Enhanced Transdermal Delivery of Lidocaine Hydrochloride via Dissolvable Microneedles (LH-DMNs) for Rapid Local Anesthesia. 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12384602/>
179. Lidocaine-Loaded Hyaluronic Acid Adhesive Microneedle Patch for Oral Mucosal Topical Anesthesia. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9025765/>

180. Near-infrared light-activated lidocaine microneedle patch for rapid local anesthesia. *Theranostics*. 2026. Vol. 16. P. 5259. URL: <https://www.thno.org/v16p5259.htm>
181. Rapidly separable bubble microneedle patch for effective local anesthesia. *Nano Research*. 2022. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12274-022-4508-y>
182. Microneedle Integrated Transdermal Patch for Fast Onset and Sustained Delivery of Lidocaine. 2013. URL: <https://www.researchgate.net/publication/256704058>
183. Lidocaine-Loaded Iontophoresis-Driven Fiber-Based Microneedle Patch for Controllable and Long-Lasting Transdermal Local Analgesia. *Advanced Fiber Materials*. 2024. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42765-024-00486-6>
184. Williams A.C., Barry B.W. Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques. *Current Drug Delivery* (Bentham Science). URL: <https://www.eurekaselect.com/article/5852>
185. Nanocarrier-Based Transdermal Drug Delivery Systems for Dermatological Therapy. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11597219/>
186. Advancements in transdermal drug delivery: A comprehensive review of physical penetration enhancement techniques. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517324000905>
187. Structure Enhancement Relationship of Chemical Penetration Enhancers in Drug Transport across the Stratum Corneum. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834896/>
188. Transdermal Drug Delivery Systems: A Focused Review of the Physical Methods of Permeation Enhancement. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10997930/>

189. Transdermal drug delivery system: A comprehensive review of innovative strategies, applications, and regulatory perspectives. 2025. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352952025000143>
190. Mathematical Modelling of Dissolution Kinetics in Dosage Forms. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2020. URL: https://rjptonline.org/HTML_Papers/Research%20Journal%20of%20Pharmacy%20and%20Technology__PID__2020-13-3-52.html
191. Mathematical Models of Drug Dissolution: A Review. *Scholars Academic Journal of Pharmacy*. URL: <https://saspublishers.com/media/articles/SAJP35388-396.pdf>
192. Evaluation of the Release Kinetics of a Pharmacologically Active Substance from Model Intra-Articular Implants. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6515312/>
193. Assessment of Dissolution Profile of Marketed Aceclofenac Formulations. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3035879/>
194. Achieving Zero-Order Release Kinetics Using Multi-Step Diffusion-Based Drug Delivery. *Pharmaceutical Technology*. URL: <https://www.pharmtech.com/view/achieving-zero-order-release-kinetics-using-multi-step-diffusion-based-drug-delivery>
195. Gelatin Methacrylate (GelMA) Hydrogel for Tissue Engineering Applications — A Review on Material Modifications. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8878046/>
196. Advances in gelatin-based scaffolds for tissue engineering applications: A review. 2025. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224725001923>
197. Advancements in gelatin-based hydrogel systems for biomedical applications: A state-of-the-art review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813023040400>

198. Gelatin-based scaffolds: An intuitive support structure for regenerative therapy. 2023. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468451123000089>
199. Biodegradable blends of starch/polyvinyl alcohol/glycerol: Multivariate analysis of the mechanical properties. 2016. URL: <https://www.researchgate.net/publication/305822941>
200. Effect of Additives on Properties of Polyvinyl Alcohol (PVA)/Tapioca Starch Biodegradable Films. URL: <https://www.researchgate.net/publication/233166430>
201. Enhancing the Biodegradability, Water Solubility, and Thermal Properties of Polyvinyl Alcohol through Natural Polymer Blending. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11314078/>
202. Effect of polyvinyl alcohol on the physicochemical properties of biodegradable starch films. 2019. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0254058419308247>
203. Starch as Co-Plasticizer in Blends Based Polyvinyl Alcohol/Corn Starch. *Polymer Engineering & Science*. 2025. URL: <https://4spepublications.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pen.27298>
204. Effect of Polyethylene Glycol Methyl Ether Methacrylate on the Biodegradability of Polyvinyl Alcohol/Starch Blend Films. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10421226/>
205. Effect of different polyol-based plasticizers on thermal properties of polyvinyl alcohol:starch blends. *Carbohydrate Polymers*. 2015. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861715008413>
206. Influence of Plasticizers Concentration on Thermal, Mechanical, and Physicochemical Properties on Starch Films. *Processes*. 2024. Vol. 12, No. 9. 2021. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9717/12/9/2021>
207. Biocompatibility and Drug Release Properties of Carboxymethyl Cellulose Hydrogel for Carboplatin Delivery. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12840700/>

208. Mali K.K. et al. Citric Acid Crosslinked Carboxymethyl Cellulose-based Composite Hydrogel Films for Drug Delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. URL: <https://www.ijpsonline.com/articles/citric-acid-crosslinked-carboxymethyl-cellulosebased-composite-hydrogel-films-for-drug-delivery.pdf>
209. Synthesis of cross-linked carboxymethyl cellulose and poly(2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid) hydrogel for sustained drug release optimized by Box-Behnken Design. *Journal of King Saud University - Science*. 2022. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319610322001235>
210. Modification of a Carboxymethyl Cellulose/Poly(vinyl alcohol) Hydrogel Film with Citric Acid and Glutaraldehyde Crosslink Agents to Enhance the Anti-Inflammatory Effectiveness of Triamcinolone Acetonide in Wound Healing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11244469/>
211. Carboxymethyl Cellulose Hydrogel from Biomass Waste of Oil Palm Empty Fruit Bunch Using Calcium Chloride as Crosslinking Agent. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8658993/>
212. Swelling Behavior of Carboxymethylcellulose Hydrogels in Relation to Cross-Linking, pH, and Charge Density. URL: <https://www.researchgate.net/publication/231685241>
213. A Review on Chitosan and Cellulose Hydrogels for Wound Dressings. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9741326/>
214. Dual-layer alginate hydrogel dressings with chitosan nanofibers for enhanced wound healing, infection prevention, and controlled drug release. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813025025851>
215. Chitosan-based hydrogel dressings with antibacterial and antioxidant for wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813024067485>

216. Antibacterial Biocomposite Based on Chitosan/Pluronic/Agarose Noncovalent Hydrogel: Controlled Drug Delivery by Alginate/Tetracycline Beads System. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11508906/>
217. Multilayer Antibacterial Hydrogel Wound Dressings Incorporated With Green Synthesized Silver Nanoparticles (з лідокаїном HCl, ПВС/хітозан/ГК/альгінат). 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12060213/>
218. Antimicrobial Smart Dressings for Combating Antibiotic Resistance in Wound Care. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12196261/>
219. Green-synthesized silver nanoparticle hydrogels for biofilm-infected wounds. *Frontiers in Pharmacology*. 2025. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2025.1694144/full>
220. pH-Responsive "Smart" Hydrogel for Controlled Delivery of Silver Nanoparticles to Infected Wounds. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824857/>
221. Antibacterial Thermosensitive Silver–Hydrogel Nanocomposite Improves Wound Healing. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10379397/>
222. Reinforced Hydrogel Dressing with Enhanced Adhesion and Antibacterial Activity. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12385837/>
223. Ramos Campos E.V. et al. Lidocaine and prilocaine loaded in polymeric nanocapsules: A review of formulation strategies for local anesthesia. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. (огляд складів місцевих анестетиків).
224. Garcia X. et al. Hydrogel-based systems for sustained local anesthetic delivery: A review. *Pharmaceutics / Gels* (профільний огляд систем пролонгованої місцевої анестезії).
225. Liu Q. et al. Recent advances in injectable and implantable systems for prolonged local anesthesia. *Acta Biomaterialia* (огляд).

226. Effect of Polyethylene Glycol Methyl Ether Methacrylate on the Biodegradability of Polyvinyl Alcohol/Starch Blend Films. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10421226/>
227. Effect of different polyol-based plasticizers on thermal properties of polyvinyl alcohol:starch blends. *Carbohydrate Polymers*. 2015. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0144861715008413>
228. Influence of Plasticizers Concentration on Thermal, Mechanical, and Physicochemical Properties on Starch Films. *Processes*. 2024. Vol. 12, No. 9. 2021. URL: <https://www.mdpi.com/2227-9717/12/9/2021>
229. Biocompatibility and Drug Release Properties of Carboxymethyl Cellulose Hydrogel for Carboplatin Delivery. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12840700/>
230. Mali K.K. et al. Citric Acid Crosslinked Carboxymethyl Cellulose-based Composite Hydrogel Films for Drug Delivery. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. URL: <https://www.ijpsonline.com/articles/citric-acid-crosslinked-carboxymethyl-cellulosebased-composite-hydrogel-films-for-drug-delivery.pdf>
231. Synthesis of cross-linked carboxymethyl cellulose and poly(2-acrylamido-2-methylpropane sulfonic acid) hydrogel for sustained drug release optimized by Box-Behnken Design. *Journal of King Saud University - Science*. 2022. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319610322001235>
232. Modification of a Carboxymethyl Cellulose/Poly(vinyl alcohol) Hydrogel Film with Citric Acid and Glutaraldehyde Crosslink Agents to Enhance the Anti-Inflammatory Effectiveness of Triamcinolone Acetonide in Wound Healing. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11244469/>
233. Carboxymethyl Cellulose Hydrogel from Biomass Waste of Oil Palm Empty Fruit Bunch Using Calcium Chloride as Crosslinking Agent. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8658993/>
234. Swelling Behavior of Carboxymethylcellulose Hydrogels in Relation to Cross-Linking, pH, and Charge Density. URL: <https://www.researchgate.net/publication/231685241>

235. A Review on Chitosan and Cellulose Hydrogels for Wound Dressings. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9741326/>
236. Liu H. et al. A functional chitosan-based hydrogel as a wound dressing and drug delivery system in the treatment of wound healing. *RSC Advances*. 2018. Vol. 8. P. 7533. URL: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/ra/c7ra13510f>
237. Dual-layer alginate hydrogel dressings with chitosan nanofibers for enhanced wound healing, infection prevention, and controlled drug release. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2025. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813025025851>
238. Chitosan-based hydrogel dressings with antibacterial and antioxidant for wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2024. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813024067485>
239. Antibacterial Biocomposite Based on Chitosan/Pluronic/Agarose Noncovalent Hydrogel: Controlled Drug Delivery by Alginate/Tetracycline Beads System. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11508906/>
240. Wang X. et al. Chitosan-Based Hydrogels for Infected Wound Treatment. *Macromolecular Bioscience*. 2023. URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mabi.202300094>
241. Multilayer Antibacterial Hydrogel Wound Dressings Incorporated With Green Synthesized Silver Nanoparticles (з лідокаїном HCl, ПВС/хітозан/ГК/альгінат). 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12060213/>
242. Antimicrobial Smart Dressings for Combating Antibiotic Resistance in Wound Care. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12196261/>
243. Green-synthesized silver nanoparticle hydrogels for biofilm-infected wounds. *Frontiers in Pharmacology*. 2025. URL: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2025.1694144/full>
244. pH-Responsive "Smart" Hydrogel for Controlled Delivery of Silver Nanoparticles to Infected Wounds. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7824857/>

245. Antibacterial Thermosensitive Silver–Hydrogel Nanocomposite Improves Wound Healing. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10379397/>
246. Ag/TA@CNC Reinforced Hydrogel Dressing with Enhanced Adhesion and Antibacterial Activity. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12385837/>
247. Laurent T.C., Fraser J.R.E. Hyaluronan. *FASEB Journal*. 1992. Vol. 6, No. 7. P. 2397–2404.
248. Lin C.C., Anseth K.S. PEG hydrogels for the controlled release of biomolecules in regenerative medicine. *Pharmaceutical Research*. 2009. Vol. 26, No. 3. P. 631–643.
249. Censi R., Di Martino P., Vermonden T., Hennink W.E. Hydrogels for protein delivery in tissue engineering. *Journal of Controlled Release*. 2012. Vol. 161, No. 2. P. 680–692.
250. Vermonden T., Censi R., Hennink W.E. Hydrogels for protein delivery. *Chemical Reviews*. 2012. Vol. 112, No. 5. P. 2853–2888.
251. Ullah F., Othman M.B.H., Javed F., Ahmad Z., Akil H.M. Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Materials Science and Engineering: C*. 2015. Vol. 57. P. 414–433.
252. Buwalda S.J., Boere K.W.M., Dijkstra P.J., Feijen J., Vermonden T., Hennink W.E. Hydrogels in a historical perspective: From simple networks to smart materials. *Journal of Controlled Release*. 2014. Vol. 190. P. 254–273.
253. Kopeček J. Hydrogel biomaterials: A smart future? *Biomaterials*. 2007. Vol. 28, No. 34. P. 5185–5192.
254. Khademhosseini A., Langer R. Microengineered hydrogels for tissue engineering. *Biomaterials*. 2007. Vol. 28, No. 34. P. 5087–5092.
255. Annabi N., Tamayol A., Uquillas J.A. et al. 25th anniversary article: Rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine. *Advanced Materials*. 2014. Vol. 26, No. 1. P. 85–124.
256. Drury J.L., Mooney D.J. Hydrogels for tissue engineering: Scaffold design variables and applications. *Biomaterials*. 2003. Vol. 24, No. 24. P. 4337–4351.

257. Hamidi M., Azadi A., Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2008. Vol. 60, No. 15. P. 1638–1649.
258. Qiu Y., Park K. Environment-sensitive hydrogels for drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2001. Vol. 53, No. 3. P. 321–339.
259. Hennink W.E., van Nostrum C.F. Novel crosslinking methods to design hydrogels (updated). *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2012. Vol. 64 (Suppl.). P. 223–236.
260. Coviello T., Matricardi P., Marianecchi C., Alhaique F. Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *Journal of Controlled Release*. 2007. Vol. 119, No. 1. P. 5–24.
261. Malafaya P.B., Silva G.A., Reis R.L. Natural-origin polymers as carriers and scaffolds for biomolecules and cell delivery in tissue engineering applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007. Vol. 59, No. 4–5. P. 207–233.
262. Sionkowska A. Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review. *Progress in Polymer Science*. 2011. Vol. 36, No. 9. P. 1254–1276.
263. Nair L.S., Laurencin C.T. Biodegradable polymers as biomaterials. *Progress in Polymer Science*. 2007. Vol. 32, No. 8–9. P. 762–798.
264. Ulery B.D., Nair L.S., Laurencin C.T. Biomedical applications of biodegradable polymers. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics*. 2011. Vol. 49, No. 12. P. 832–864.
265. Tian H., Tang Z., Zhuang X., Chen X., Jing X. Biodegradable synthetic polymers: Preparation, functionalization and biomedical application. *Progress in Polymer Science*. 2012. Vol. 37, No. 2. P. 237–280.
266. Mohamed R.M., Yusoh K. A review on the recent research of polycaprolactone (PCL). *Advanced Materials Research*. 2016. Vol. 1134. P. 249–255.
267. Mngomezulu M.E., John M.J., Jacobs V., Luyt A.S. Review on flammability of biofibres and biocomposites. *Carbohydrate Polymers*. 2014. Vol. 111. P. 149–182.

268. Weiniger C.F., Golovanevski L., Domb A.J., Ickowicz D. Extended release formulations for local anaesthetic agents. *Anaesthesia*. 2012. Vol. 67, No. 8. P. 906–916.
269. McAlvin J.B., Padera R.F., Shankarappa S.A. et al. Multivesicular liposomal bupivacaine at the sciatic nerve. *Biomaterials*. 2014. Vol. 35, No. 15. P. 4557–4564.
270. Ramos Campos E.V. et al. Lidocaine and prilocaine loaded in polymeric nanocapsules: A review of formulation strategies for local anesthesia. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. (огляд складів місцевих анестетиків).
271. Garcia X. et al. Hydrogel-based systems for sustained local anesthetic delivery: A review. *Pharmaceutics / Gels* (профільний огляд систем пролонгованої місцевої анестезії).
272. Liu Q. et al. Recent advances in injectable and implantable systems for prolonged local anesthesia. *Acta Biomaterialia* (огляд).
273. Santamaria C.M., Woodruff A., Yang R., Kohane D.S. Drug delivery systems for prolonged duration local anesthesia. *Materials Today*. 2017. Vol. 20, No. 1. P. 22–31.
274. Weldon C., Ji T., Nguyen M.T. et al. Nanoscale bupivacaine formulations to enhance the duration and safety of intravenous regional anesthesia. *ACS Nano*. 2019. Vol. 13, No. 1. P. 18–25.
275. Tailoring hyaluronic acid hydrogels: Impact of cross-linker length and density on skin rejuvenation as injectable dermal fillers. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11930439/>
276. Khunmanee S., Jeong Y., Park H. Crosslinking method of hyaluronic-based hydrogel for biomedical applications. *Journal of Tissue Engineering*. 2017. URL: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2041731417726464>
277. Rheological behaviour of polysaccharide aqueous solutions. *Polymer*. 2006. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0032386105014801>
278. Scaling Laws in Polysaccharide Rheology: Comparative Analysis of Water and Ionic Liquid Systems. *Biomacromolecules*. 2024. URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.biomac.4c01125>

279. Influence of Polymer Concentration on the Viscous and Viscoelastic Properties of Hydrolyzed Polyacrylamide Systems in Bulk Shear Field and Porous Media. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11435678/>
280. Measurement of the flow behavior index of Newtonian and shear-thinning fluids via analysis of the flow velocity characteristics in a mini-channel. *Discover Applied Sciences*. 2020. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42452-020-03561-w>
281. Smidsrød O., Skjåk-Bræk G. Alginate as immobilization matrix for cells. *Trends in Biotechnology*. 1990. Vol. 8, No. 3. P. 71–78.
282. George M., Abraham T.E. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: Alginate and chitosan — a review. *Journal of Controlled Release*. 2006. Vol. 114, No. 1. P. 1–14.
283. Berger J., Reist M., Mayer J.M., Felt O., Peppas N.A., Gurny R. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2004. Vol. 57, No. 1. P. 19–34.
284. Enhanced Transdermal Delivery of Lidocaine Hydrochloride via Dissolvable Microneedles (LH-DMNs) for Rapid Local Anesthesia. 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC12384602/>
285. Lidocaine-Loaded Hyaluronic Acid Adhesive Microneedle Patch for Oral Mucosal Topical Anesthesia. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9025765/>
286. Near-infrared light-activated lidocaine microneedle patch for rapid local anesthesia. *Theranostics*. 2026. Vol. 16. P. 5259. URL: <https://www.thno.org/v16p5259.htm>
287. Rapidly separable bubble microneedle patch for effective local anesthesia. *Nano Research*. 2022. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12274-022-4508-y>

288. Microneedle Integrated Transdermal Patch for Fast Onset and Sustained Delivery of Lidocaine. 2013. URL: <https://www.researchgate.net/publication/256704058>
289. Lidocaine-Loaded Iontophoresis-Driven Fiber-Based Microneedle Patch for Controllable and Long-Lasting Transdermal Local Analgesia. *Advanced Fiber Materials*. 2024. URL: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42765-024-00486-6>
290. Williams A.C., Barry B.W. Transdermal Drug Delivery: Penetration Enhancement Techniques. *Current Drug Delivery* (Bentham Science). URL: <https://www.eurekaselect.com/article/5852>
291. Nanocarrier-Based Transdermal Drug Delivery Systems for Dermatological Therapy. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11597219/>
292. Advancements in transdermal drug delivery: A comprehensive review of physical penetration enhancement techniques. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517324000905>
293. Structure Enhancement Relationship of Chemical Penetration Enhancers in Drug Transport across the Stratum Corneum. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3834896/>
294. Transdermal Drug Delivery Systems: A Focused Review of the Physical Methods of Permeation Enhancement. URL: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10997930/>
295. Transdermal drug delivery system: A comprehensive review of innovative strategies, applications, and regulatory perspectives. 2025. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352952025000143>

ДОДАТОК А Акт впровадження результатів дисертаційного дослідження в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор навчально-методичного центру
управління підготовкою фахівців

 Олена КЛЯЧАРСЬКА

«4» травня 2026 р.

АКТ

впровадження результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Охріменка Ігоря Васильовича

в освітньо-науковому процесі кафедри промислової фармації
Київського національного університету технологій та дизайну

1. **Назва пропозиції для впровадження:** гідрогеліві матеріали на основі біосумісних полімерів (альгінату натрію, гіалуронової кислоти, полівінілового спирту) для терапевтичних систем як носіїв знеболюючих та антимікробних компонентів.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, кафедра промислової фармації, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант кафедри хімічних технологій та ресурсозбереження Охріменко І.В.
3. **Джерело інформації:**
 1. Іщенко О. В., Охріменко І. В. Дослідження впливу молекулярної маси гіалуронової кислоти на структурні та функціональні властивості матеріалу. *Вісник Херсонського національного технічного університету*. 2025. Т. 1, № 3(94). С. 116–122. URL: <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2025.3.1.14> (фахове видання кат.Б)
 2. Іщенко О.В., Охріменко І. В. Розробка та дослідження властивостей гідрогелевих матеріалів на основі желатину для трансдермальних систем доставки ліків. *Вісник Херсонського національного технічного університету*. 2026. № 1. <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2026.1.7> (фахове видання кат.Б)
 3. Іщенко, О., Охріменко, І. Hyaluronic acid and its role in the formation of hydrogels with antimicrobial properties. *Technologies and Engineering*, 2026, 27(2), 15–23. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2026.2.2> (фахове видання кат.Б)

Впроваджено: у курси лекцій, матеріалів практичних та лабораторних занять за дисциплінами «Обладнання та проектування виробництв хімічної та парфумерно-косметичної промисловості», «Промислова технологія виробництва парфумерно-косметичних засобів», «Фармацевтична та косметична хімія».

1. **Термін впровадження:** II квартал 2026 року.
2. **Ефективність впровадження:** Поглиблено знання здобувачів вищої освіти зі спеціальності G1 Хімічні технології та інженерія за освітньо-професійною програмою «Європейська косметевтика», щодо виготовлення та дослідження гідрогелівих матеріалів як носії АФІ.
3. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри промислової фармації
д-р фарм. наук, професор

7 травня 2026 р.



Владислав СТРАШНИЙ

ДОДАТОК Б Акт впровадження результатів дисертаційного в діяльність

ПП «Малтекс» (м. Київ)

АКТ
про впровадження результатів дисертаційної роботи
«Розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв
активних фармацевтичних інгредієнтів»
Охріменка Ігоря Васильовича
у діяльність підприємства

ПП «Малтекс» (м. Київ) здійснює діяльність у сфері виробництва та реалізації полімерних матеріалів і постійно проводить пошук нових технологічних рішень для створення інноваційної продукції з високою доданою вартістю.

Після ознайомлення з результатами дисертаційної роботи Охріменка Ігоря Васильовича на тему «Розроблення гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти як носіїв активних фармацевтичних інгредієнтів» науково-технічна комісія ПП «Малтекс» встановила, що отримані результати мають практичне значення та можуть бути використані під час розроблення функціональних полімерних матеріалів медичного, фармацевтичного та косметичного призначення.

Актуальність роботи обумовлена зростаючою потребою у створенні сучасних біосумісних полімерних систем для контрольованої доставки активних фармацевтичних інгредієнтів, здатних забезпечувати пролонговане вивільнення діючих речовин, підтримання оптимального вологого середовища та підвищення ефективності місцевого застосування лікарських засобів.

У результаті виконання дисертаційної роботи розроблено технологічні підходи до одержання гідрогелевих матеріалів на основі гіалуронової кислоти, досліджено вплив складу та технологічних параметрів на їх фізико-хімічні, структурно-механічні та експлуатаційні властивості. Визначено оптимальні умови формування гідрогелевих систем, що забезпечують їх стабільність, високу здатність до набухання та ефективне утримання активних фармацевтичних інгредієнтів.

В умовах дослідної лабораторії підприємства проведено апробацію окремих результатів роботи та оцінено можливість їх використання під час створення нових полімерних композицій медичного призначення. Отримані результати підтвердили перспективність застосування розроблених гідрогелевих матеріалів як носіїв біологічно активних речовин у складі сучасних лікувально-профілактичних засобів.

Впровадження результатів дисертаційної роботи сприятиме розширенню науково-технічних можливостей підприємства, удосконаленню технологій отримання функціональних полімерних матеріалів та створенню нових конкурентоспроможних продуктів для фармацевтичної та косметичної галузей.

Даний акт підтверджує використання результатів дисертаційної роботи у діяльності підприємства та не є підставою для будь-яких грошових виплат чи фінансових розрахунків.

Директор ПП «Малтекс»

Дмитро МАЛАСАЙ

22 квітня 2026 року



**ДОДАТОК В про впровадження результатів дослідження в діяльність
Інституту фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН
України**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор Інституту фізико-органічної
хімії та вуглехімії ім Л.М. Литвиненка



НАН України, д-р техн. наук, проф.

Володимир БЕССАРАБОВ

« 26 » березня 2026 р.

АКТ

про впровадження результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Охріменка Ігоря Васильовича
в діяльність Інституту фізико-органічної хімії та
вуглехімії ім Л.М. Литвиненка НАН України

1. **Назва пропозиції для впровадження:** методика дослідження впливу композиції на основі гіалуронової кислоти на фізико-механічні властивості гідрогелів.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант Охріменко І.В.
3. **Джерело інформації:** Іщенко О. В., Охріменко І. В. Дослідження впливу молекулярної маси гіалуронової кислоти на структурні та функціональні властивості матеріалу. Вісник Херсонського національного технічного університету. 2025. Т. 1, № 3(94). С. 116–122. URL: <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2025.3.1.14> (фахове видання кат.Б)
4. **Впроваджено:** в умовах технологічної лабораторії відтворено методики дослідження композиції на основі гіалуронової кислоти на структурні та функціональні властивості гідрогелів, як носії АФІ.
5. **Термін впровадження:** I квартал 2026 року.
6. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
Старший науковий співробітник відділу
фізико-органічної хімії функціональних
речовин та матеріалів ІнФОВ НАН України,
доктор філософії з хімічних технологій та інженерії
« 26 » березня 2026 р.

Вадим ЛІСОВИЙ