

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ
ТА ДИЗАЙНУ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КУЧИНСЬКА ДАР'Я АНДРІЇВНА

УДК 678.067.7:619:615

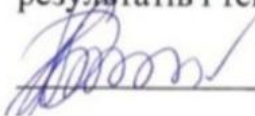
ДИСЕРТАЦІЯ

**ТЕХНОЛОГІЇ ОДЕРЖАННЯ КОМПОЗИЦІЙНИХ
МАТЕРІАЛІВ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ НА
ОСНОВІ БІОСУМІСНИХ ПОЛІМЕРІВ**

161 – Хімічні технології та інженерія
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

 Д.А.Кучинська

Науковий керівник: Іщенко Олена Володимирівна, доктор технічних наук, доцент

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Кучинська Д.А. Технології одержання композиційних матеріалів ветеринарного призначення на основі біосумісних полімерів

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 161 - Хімічні технології та інженерія. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2025.

Актуальність роботи обумовлена необхідністю створення нових полімерних композиційних матеріалів для ветеринарії. Ці матеріали, у формі плівок, мають виступати у ролі носіїв носіями антимікробних речовин у складі трансдермальних терапевтичних систем (ТТС), зберігаючи при цьому активність фармацевтичного компонента. Сучасні вимоги до ветеринарних лікарських засобів передбачають підвищену ефективність, безпечність і зручність застосування.

Одним із перспективних напрямків є використання біосумісних полімерів, зокрема модифікованого крохмалю, який поєднує біодеградованість, нетоксичність, оптимальні механічні характеристики та контрольовану розчинність.

Всі використані реагенти є органічними, безпечними та біодеградабельними, що відповідає концепції "зеленої хімії". Це є особливо значущим для ветеринарної практики, оскільки при випадковому проковтуванні тваринами таких плівкових матеріалів мінімізується ризик токсичного впливу, що додатково підвищує рівень безпечності та ефективності терапії. Ці властивості роблять перспективним для створення інноваційних ветеринарних полімерних композиційних матеріалів, здатних підвищувати ефективність терапії.

Об'єкт досліджень - процеси формування властивостей полімерних композиційних матеріалів ветеринарного призначення на основі біосумісних полімерів.

Предмет досліджень - технології полімерних композиційних матеріалів ветеринарного призначення на основі біосумісних полімерів.

Метою дослідження є розробка технології одержання композиційних матеріалів ветеринарного призначення на основі біосумісних полімерів, яка забезпечує розробку нових антимікробних плівок-носіїв для трансдермальних терапевтичних систем.

У дисертаційній роботі вирішено важливу науково-технічну проблему, пов'язану з розробкою нових полімерних композиційних матеріалів на основі біосумісних полімерів для розширення асортименту вітчизняних медичних виробів ветеринарного призначення. Зокрема, розроблено плівкові матеріали як носії антимікробних речовин для трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) з фармацевтичним компонентом зі збереженням їх функціональних та терапевтичних властивостей. Це дозволить використовувати ці матеріали у комплексній терапії при інфекційних та бактеріологічних шкірних захворювань.

При цьому вперше:

Розроблено технологічний процес модифікації нативного крохмалю з використанням харчових кислот. Розроблено склад і технологічний процес одержання полімерних композицій на основі модифікованого крохмалю для застосування у плівках як носіїв антисептичних, регенеративних речовин зі збереженням їх терапевтичних властивостей. Запропонована технологія є соціально спрямованою та екологічно безпечною. Надано увагу до необхідності зниження токсичності композиції як цільової вимоги для використання у ветеринарії.

Теоретично обґрунтовано доцільність і можливість використання розроблених полімерних композиційних матеріалів у вигляді плівок як носіїв антисептичних, регенеративних речовин для використання у складі трансдермальних терапевтичних систем для комплексної терапії.

Досліджено, вплив концентрації (0,5 моль/л, 1,0 моль/л) лимонної та молочної кислот, часу обробки (1,5; 2,0; 2,5 години) на ступінь полімеризації модифікованого картопляного крохмалю.

Встановлено, що з часом обробки та збільшенням концентрації кислот зменшується ступінь полімеризації для лимонної - з 127 до 51, для молочної - з 127 до 78.

Отримано математичну залежність ступеня полімеризації від часу обробки крохмалю та концентрації розчину молочної та лимонної кислот, що надає можливості отримання модифікованого крохмалю з прогнозованими властивостями.

Досліджено залежність в'язкості розчинів МК/ПВС від концентрації та наведено математичний опис універсальної кривої зміни ефективної в'язкості у широкому діапазоні швидкостей зсуву, які необхідні для технологічного процесу одержання полімерних плівок.

Встановлено, що збільшення вмісту ПВС збільшує показники фізико-механічних властивостей плівки (від 4,5 до 24,7%), а додавання антибактеріальної, регенеруючої речовини Ксероформ збільшує показники розривного навантаження (від 2,6 до 8,1 МПа) та відносного подовження (від 3,1 до 18,9%) під час розривання зразків та збільшує показники водопоглинання до 64,6%.

Розроблено антимікробні плівки на основі полівінілового спирту та крохмалю модифікованого лимонною та молочною кислотами, з Ксероформом, в якості антимікробного компонент, для трансдермальних систем. Вибір модифікованого крохмалю як плівкоутворювача забезпечує оптимальні фізико-механічні властивості та екологічність отриманих плівок.

Розроблено та впроваджено в дослідно-виробничих умовах технологію одержання полімерного композиційного матеріалу у вигляді плівки методом поливу.

Розширено асортимент полімерних композиційних матеріалів з антимікробними властивостями для підвищення ефективності у лікуванні шкірних уражень та вторинних нашкодливих інфекцій у тварин.

Встановлено бактерицидний і бактериостатичний вплив зразків на основі МК і ПВС на грампозитивні (*Staphylococcus aureus*) бактерії і на грамнегативні (*Escherichia coli*) бактерії та протигрибкові властивості до *Candida albicans*, *Aspergillus niger*.

Розроблено та впроваджено в дослідно-виробничих умовах технологічну схему одержання полімерного композиційного матеріалу у вигляді плівок на основі МК/ПВС з ксероформом, антисептичного призначення, методом поливу. Дослідно-виробнича перевірка результатів дисертаційної роботи виконана на підприємстві ТОВ «Ковлар-груп» (м. Київ) і лабораторії Інститута фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України. Результати та методики досліджень впроваджено в науковий та навчальний процес кафедри промислової фармації КНУТД.

Ключові слова: полімерна композиція, активний фармацевтичний інгредієнт, ксероформ, модифікований крохмаль, полівініловий спирт, текстильний матеріал, плівки, водопоглинання, реологія, біорозкладні матеріали, антимікробні властивості, міцність на розрив та видовження.

SUMMARY

Kuchynska D.A. Technologies for Obtaining Composite Materials for Veterinary Use Based on Biocompatible Polymers Dissertation for the Degree of Doctor of Philosophy in Specialty 161 - Chemical Technologies and Engineering. – Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, 2025.

The actuality of this work stems from the imperative to create novel polymeric composite materials for veterinary applications. These materials, in the form of films, are intended to serve as carriers for antimicrobial substances

within transdermal therapeutic systems (TTS), while preserving the activity of the pharmaceutical component. Current requirements for veterinary medicinal products emphasize enhanced efficacy, safety, and ease of administration.

One promising direction involves the utilization of biocompatible polymers, particularly modified starch, which combines biodegradability, non-toxicity, optimal mechanical characteristics, and controlled solubility.

All reagents used are organic, safe, and biodegradable, aligning with the principles of "green chemistry." This is especially significant for veterinary practice, as the risk of toxic effects is minimized if animals accidentally ingest these film materials, further increasing the safety and efficacy of therapy. These properties make them promising for the creation of innovative veterinary polymeric composite materials capable of enhancing therapeutic efficacy.

The object of research is the processes of forming properties in polymeric composite materials for veterinary use based on biocompatible polymers.

The subject of research is the technologies of polymeric composite materials for veterinary use based on biocompatible polymers.

The aim of the research is to develop a technology for obtaining composite materials for veterinary use based on biocompatible polymers, which ensures the development of new antimicrobial film carriers for transdermal therapeutic systems.

This dissertation addresses a significant scientific and technical problem related to the development of new polymeric composite materials based on biocompatible polymers to expand the range of domestic medical products for veterinary use. Specifically, film materials have been developed as carriers for antimicrobial substances for transdermal therapeutic systems (TTS) with a pharmaceutical component, while preserving their functional and therapeutic properties. This will enable the use of these materials in complex therapy for infectious and bacteriological skin diseases.

For the first time:

- A technological process for modifying native starch using food acids has been developed. The composition and technological process for obtaining polymer composites based on modified starch for use in films as carriers of antiseptic and regenerative substances have been developed, preserving their therapeutic properties. The proposed technology is socially oriented and environmentally safe. Attention has been given to the necessity of reducing the toxicity of the composition as a target requirement for veterinary use.

- The feasibility and possibility of using the developed polymeric composite materials in the form of films as carriers for antiseptic and regenerative substances for use within transdermal therapeutic systems for complex therapy have been theoretically substantiated.

- The influence of citric and lactic acid concentrations (0.5 mol/L, 1.0 mol/L) and treatment time (1.5; 2.0; 2.5 hours) on the degree of polymerization of modified potato starch has been investigated.

- It has been established that with increasing treatment time and acid concentration, the degree of polymerization decreases for citric acid (from 127 to 51) and for lactic acid (from 127 to 78).

- A mathematical relationship between the degree of polymerization, starch treatment time, and the concentration of lactic and citric acid solutions has been obtained, which allows for the production of modified starch with predictable properties.

- The dependence of the viscosity of modified starch/polyvinyl alcohol (MS/PVA) solutions on concentration has been investigated, and a mathematical description of a universal curve for the change in effective viscosity over a wide range of shear rates, necessary for the technological process of obtaining polymer films, has been provided.

- It has been established that increasing the PVA content increases the physical and mechanical properties of the film (from 4.5 to 24.7%), and the addition of the antibacterial and regenerative substance Xeroform increases the

tensile strength (from 2,6 to 8,1 MPa) and relative elongation at break of samples (from 3,1 to 18,9%), and increases water absorption to 230%.

- Antimicrobial films based on polyvinyl alcohol and starch modified with citric and lactic acids, with Xeroform as an antimicrobial component, have been developed for transdermal systems. The choice of modified starch as a film-forming agent ensures optimal physical and mechanical properties and environmental friendliness of the obtained films.

A technology for obtaining a polymeric composite material in the form of a film by casting method has been developed and implemented under experimental production conditions.

The assortment of polymeric composite materials with antimicrobial properties has been expanded to increase effectiveness in treating skin lesions and secondary skin infections in animals.

Bactericidal and bacteriostatic effects of MS/PVA-based samples on Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*) and Gram-negative bacteria (*Escherichia coli*), as well as antifungal properties against *Candida albicans* and *Aspergillus niger*, have been established.

A technological scheme for obtaining a polymeric composite material in the form of films based on MS/PVA with Xeroform, for antiseptic purposes, by the casting method, has been developed and implemented under experimental production conditions. Experimental and production testing of the dissertation results was carried out at "Kovlar-Group" LLC (Kyiv) and in the laboratory of the L.M. Litvinenko Institute of Physical Organic Chemistry and Coal Chemistry of the National Academy of Sciences of Ukraine. The research results and methodologies have been implemented in the scientific and educational process of the Department of Industrial Pharmacy at Kyiv National University of Technologies and Design.

Keywords: *polymer composition, active pharmaceutical ingredient, Xeroform, modified starch, polyvinyl alcohol, textile material, films, water*

absorption, rheology, biodegradable materials, antimicrobial properties, tensile strength and elongation.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати
дисертації

Публікації у фахових виданнях України

1. **Кучинська, Д., Іщенко, О.** Дослідження реологічних властивостей розчинів на основі крохмалю модифікованого молочною кислотою. *Вчені записки ТНУ імені В.І. Вернадського. Серія: Технічні науки.*, 2025, Том 36 (75) № 2, С. 270–275. [DOI:10.32782/2663-5941/2025.2.2/37](https://doi.org/10.32782/2663-5941/2025.2.2/37) - **Фахове видання.**
2. **Кучинська, Д., Іщенко, О., Качан, Р., Роїк О.М.** Дослідження антимікробних властивостей полімерних плівок з ксероформом. *Herald of Khmelnytskyi National University. Technical Sciences*, 2025, Том 35 1, № 3.2, С. 135-139. [DOI: 10.31891/2307-5732-2025-353-17](https://doi.org/10.31891/2307-5732-2025-353-17)– **Фахове видання.**
3. **Кучинська, Д., Іщенко, О., Ящук, С.** Дослідження впливу модифікації крохмалю молочною кислотою на властивості отриманих полімерних плівок. *Herald of Khmelnytskyi National University. Technical Sciences*, 2024, Том 345, № 6(2), Р. 28-33. [DOI: 10.31891/2307-5732-2024-345-6-3](https://doi.org/10.31891/2307-5732-2024-345-6-3) – **Фахове видання.**
4. **Ishchenko, O., Sumska, O., Smykalo, K., Feshchuk, Yu., Kuchynska, D.** Antimicrobial approaches for textiles. *Technical sciences and technologies*, 2023, № 4(34), Р. 115-128. [DOI: 10.25140/2411-5363-2023-4\(34\)-115-128](https://doi.org/10.25140/2411-5363-2023-4(34)-115-128) - **Фахове видання.**
5. **Plavan V., Ishchenko O., Resnytskyi I., Liashok I., Kuchynska D.** Modified polysaccharides application for antiseptic treatment of leather. *Технічні науки та технології*. 2019. № 4 (18). С. 208 – 214. [DOI:10.25140/2411-5363-2019-4\(18\)-209-214](https://doi.org/10.25140/2411-5363-2019-4(18)-209-214) – **Фахове видання.**
6. Суміш для отримання антимікробної захисної пов'язки : пат. № 132433 UA : МПК (2006.01) A61L 15\07. № u201809715; заявл. 25.02.2019; опубл. 25.02.2019; Бюл. № 4. – **Патент на корисну модель.**

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

Особистий внесок здобувача: [7-14, 16-20] – інформаційний пошук, [7-20] – планування та проведення експериментальних досліджень, [7-12, 15-20] – узагальнення отриманих результатів та підготовка тез доповіді до публікації

7. Ishchenko, O., **Kuchynska, D.**, Plavan, V. Ostrauskaitė, J. Wound Dressings Films Based on the Citric Acid Modified Starch. Proceedings of the 10th International Conference on Advanced Materials and Systems (Bucharest, Romania, 30-31 October 2024) (ICAMS 2024), 2024, Sciendo, pp. 101-106. DOI: [10.2478/9788367405805-014](https://doi.org/10.2478/9788367405805-014) - Scopus.

8. **Kuchynska D.**, Ishchenko O., Kachan R. Determination of the degree of polymerization of starch modified with citric and lactic acids. Book of abstracts 68th International Conference for Students of Physics and Natural Sciences Open Readings 2025 (May 13th–16th, 2025 · Vilnius, Lithuania) - 2025. p. 123

9. Ishchenko O., **Kuchynska D.**, Liashok I., Kuchynska M. Analysis of Water Sorption of Films Based on Modified Starch. Book of abstracts 67th International Conference for Students of Physics and Natural Sciences ‘Open Readings 2024 (Open Readings 2024, April 23rd-26th, Vilnius, Lithuania). 2024. p. 233.

10. **Кучинська Д.**, Лижнюк В., Іщенко О. Розробка лікарського засобу для застосування у ветеринарній практиці // Сучасний стан та перспективи розвитку тваринництва України в умовах євроінтеграції: тези доповідей Всеукраїнської науково-практичної конференції, присвяченої дню пам'яті доктора сільськогосподарських наук, професора, академіка Коваленка Віталія Петровича. (19 вересня 2024 року м. Кропивницький). Кропивницький: ХДАЕУ, 2024, с. 29–30.

11. **Kuchynska D.**, Ishchenko O., Plavan, V., Kuchynska, M., Liashok, I. (2022). Electrospinning nonwoven materials with antiseptic properties. Book of abstracts 65th International Conference for Students of Physics and Natural Sciences Open Readings 2022 (March 15-18, 2022, Vilnius, Lithuania). 2022, p. 115.
12. **Kuchynska D.**, Ishchenko O., Lyashok I. Development of active films based on modified starches. 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. 34-36.
13. **Кучинська Д.А.**, Калінчук О.О., Іщенко О.В. Полісахариди у лікуванні пошкоджень шкіри. Матеріали III Міжнародної (XIII Української) наукової конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (20-22 травня 2020 р., Київ, Україна). Київ, 2020. С. 171.
14. Іщенко О. В., **Кучинська Д. А.**, Ляшок І. О., Калінчук О. О., Давидов Д. Вплив кислотного гідролізу крохмалю на фізико-механічні властивості плівок. Advanced Polymer Materials and Technologies : зб. наук. пр. за мат. III (дистанційної) Міжнар. наук.конф. (м. Київ, КНУТД, 14 – 15 квітня 2020 р.). / уклад.: В. П. Плаван, І. О. Ляшок, М. К. Коляда; за ред. В. П. Плаван. К.: КНУТД, 2020. с. 62 – 66.
15. Ishchenko O. V., Plavan V. P., Budash Yu.O., Liashok I. O., **Kuchynska D. A.** Electrospinning of nonwoven materials based of polysaccharides. *Polymers of special applications* :theses of the reports X Ukrainian-Polish scientific conference (21 – 24 September 2020, Lviv Polytechnic National University, Lviv). Lviv, 2020. P. 26 – 27.
16. **Kuchynska D.**, Horlatova O. M. Mechanical properties of films based on modified starches. Інноваційні тенденції підготовки фахівців в умовах полікультурного та мультилінгвального глобалізованого світу : збірник тез

доповідей IV Всеукр. наук.-практ. конф. (9 квітня 2019 р., м. Київ) / за заг. ред. М. О. Чернець. Київ : КНУТД, 2019. С. 183-186.

17. **Кучинська Д. А.** Іщенко О. В. Модифікація крохмалю лимонною кислотою. Наукові розробки молоді на сучасному етапі : тези доповідей XVIII Всеукраїнської наукової конференції молодих вчених та студентів (18-19 квітня 2019 р., Київ). Київ : КНУТД, 2019. Т. 2 : Мехатронні системи і комп'ютерні технології. Ресурсозбереження та охорона навколишнього середовища. С. 483-484.

18. **Кучинська Д. А.** Механічні властивості плівок на основі модифікованого крохмалю / Д. А. Кучинська, І. В. Ресницький; О. В. Іщенко // Наукові розробки молоді на сучасному етапі : тези доповідей XVII Всеукраїнської наукової конференції молодих вчених та студентів (26-27 квітня 2018 р., Київ). - Київ : КНУТД, 2018. - Т. 2 : Мехатронні системи і комп'ютерні технології. Ресурсозбереження та охорона навколишнього середовища. - С. 599-600.

19. Іщенко О. В., Плавач В. П., Ляшок І. О., **Кучинська Д. А.**, Ресницький І. В. Модифіковані полісахариди у фармації. KyivPharma-2017. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття: зб. наук. пр. III Міжнар. наук.-практ. конф. К.: КНУТД, 2017. С. 61 – 70.

20. Ishchenko O.V., Plavan V.P., Liashok I.O., Kuchynska D.A. Application of polysaccharides for filtered materials. *Membrane and Sorption processes and technologies* : III Ukrainian-Polish scientific conference (Kyiv, December 12 – 14, 2017). Ed: Vakuliuk P. Kyiv: NaUKMA, 2017. P. 105.

ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ТЕХНОЛОГІЙ ОТРИМАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ НА ОСНОВІ ПОЛІСАХАРИДІВ	24
1.1 Трансдермальні системи у ветеринарній практиці.....	24
1.2 Сучасні тенденції застосування функціональних матеріалів на основі біополімерів у ветеринарній медицині.....	33
1.3 Біополімери ветеринарного призначення, та їх властивості.....	39
1.4 Модифіковані полісахариди: основні способи модифікацій та властивості.....	42
1.5 Антимікробні препарати та їх властивості.....	44
1.6 Особливості одержання функціональних матеріалів на основі полісахаридів.....	57
1.7 Антибактеріальні матеріали на основі крохмалю та полівінілового спирту для використання як пов'язки для ран.....	66
Висновки до розділу 1.....	68
РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ, ПРЕДМЕТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	69
2.1. Характеристика полімерів та їх похідних.....	69
2.1.1. Характеристика полівінілового спирту.....	69
2.1.2. Характеристика крохмалю.....	71
2.2. Характеристика допоміжних речовин.....	72
2.2.1. Характеристика гліцерину.....	72
2.2.2. Характеристика лимонної кислоти.....	73
2.2.3. Характеристика молочної кислоти.....	75
2.3. Характеристика антимікробного компонента.....	77
2.4. Методи дослідження властивостей композиційних матеріалів.....	78
2.4.1. Модифікація крохмалю лимонною та молочною кислотами... 78	
2.4.2. Визначення ступеню полімеризації модифікованого крохмалю.. 78	
2.4.3. Дослідження водопоглинання зразків.....	80
2.4.4. Методика колориметричного визначення концентрації метиленового синього.....	81
2.4.5. Дослідження фізико-механічних показників плівки.....	83
2.4.6 Методика визначення антимікробної активності зразків на	

стійкість до бактерій <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	85
2.4.7 Методика визначення грибостійкості зразків до <i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus niger</i>	86
2.4.8. Спектрофотометричні методи дослідження.....	87
2.4.9. Дослідження реологічних властивостей в'язких розчинів.....	88
2.5. Виготовлення плівок методом поливу в лабораторних умовах.....	90
2.5.1. Приготування розчинів полімерних композицій.....	92
2.6. Статистичний аналіз даних.....	94
Висновки до розділу 2.....	94
РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОТРИМАННЯ ПОЛІМЕРНИХ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ МОДИФІКОВАНОГО КРОХМАЛЮ З НЕОБХІДНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ.....	96
3.1. Дослідження механізму модифікації крохмалю.....	96
3.2 Дослідження реологічних властивостей полімерних композицій на основі модифікованого крохмалю та полівінілового спирту.....	103
3.3 Дослідження водопоглинання полімерних композицій на основі модифікованого крохмалю та ПВС з додаванням антимікробного компонента.....	116
3.4 Дослідження фізико-механічних властивостей плівок на основі модифікованого крохмалю та полівінілового спирту.....	123
3.5. Дослідження плівок ветеринарного призначення на основі модифікованого крохмалю та ПВС методом ІЧ-спектроскопії.....	128
Висновки до розділу 3.....	133
РОЗДІЛ 4. ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКРОБНИХ КОМПОНЕНТІВ ДЛЯ НАДАННЯ ПОЛІМЕРНИМ МАТЕРІАЛАМ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ.....	136
4.1. ІЧ-спектроскопічні дослідження плівок з Ксероформом.....	136
4.2 Дослідження сорбційних властивостей плівок на основі модифікованого крохмалю, полівінілового спирту та ксероформу.....	138
4.2.1. Кінетика водопоглинання плівок на основі модифікованого крохмалю та полівінілового спирту та ксероформу.....	139
4.2.2 Колориметричне визначення концентрації метиленового синього.....	141
4.3 Результати визначення антимікробних властивостей полімерних композиційних матеріалів з антимікробним компонентом.....	143
Висновки до розділу 4.....	146
РОЗДІЛ 5. РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ	

ОДЕРЖАННЯ ПЛІВКИ МЕТОДОМ ПОЛИВУ.....	149
Висновки до розділу 5.....	157
ВИСНОВКИ.....	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	161
ДОДАТКИ.....	192

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

МК – модифікований крохмаль

ПВС – полівініловий спирт

ТС – терапевтична система

ТТС – трансдермальна терапевтична система

ПАР – поверхнево–активна речовина

ДСТУ – Державний стандарт України

ФЕК – фотоелектроколориметр

СП – ступінь полімеризації

ВС – бактерицидна активність

BS – бактеріостатична активність

ВСТУП

Актуальність роботи обумовлена необхідністю створення нових полімерних композиційних матеріалів для ветеринарії. Ці матеріали, у формі плівок та використовуються в якості носіїв антимікробних речовин у складі трансдермальних терапевтичних систем (ТТС), зберігаючи при цьому активність фармацевтичного компонента. Сучасні вимоги до ветеринарних лікарських засобів передбачають підвищену ефективність, безпеку і зручність застосування.

Одним із перспективних напрямків є використання біосумісних полімерів, зокрема модифікованого крохмалю, який поєднує біодеградуваність, нетоксичність, оптимальні механічні характеристики та контрольовану розчинність.

Всі використані реагенти є органічними, безпечними та біодеградабельними, що відповідає концепції "зеленої хімії". Це є особливо значущим для ветеринарної практики, оскільки при випадковому проковтуванні тваринами таких плівкових матеріалів мінімізується ризик токсичного впливу, що додатково підвищує рівень безпеки та ефективності терапії. Ці властивості роблять перспективним для створення інноваційних ветеринарних полімерних композиційних матеріалів, здатних підвищувати ефективність терапії.

Зв'язок теми дослідження з планами науково-дослідних робіт.

Дисертаційна робота відповідає плану розвитку наукового напрямку «Технічні науки» Київського національного університету технологій та дизайну у 2021-2025 роках, планам науково-дослідних робіт КНУТД: за науковим напрямом №39/24 «Створення волокнистих композиційних матеріалів на основі природних полімерів та дослідження їх властивостей», 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 і завдання дослідження.

Метою дисертаційної роботи є розробка технології одержання композиційних матеріалів ветеринарного призначення на основі біосумісних полімерів, яка забезпечує розробку нових антимікробних плівок-носіїв для трансдермальних терапевтичних систем.

Для досягнення поставленої мети вирішувались наступні завдання:

- розробка складу та технологічного процесу одержання полімерного композиційного матеріалу на основі модифікованого крохмалю, який забезпечить активність антимікробної речовини;
- дослідження взаємозв'язку між реологічними характеристиками розчинів полімерних композицій на основі модифікованих крохмалів та фізико-хімічними властивостями плівок на їх основі;
- дослідження міжмолекулярних взаємодій при утворенні полімерного композиційного матеріалу з антимікробною речовиною;
- дослідження фізико-хімічних, механічних та антимікробних властивостей розробленого полімерного композиційного матеріалу;
- розробка технологічної схеми одержання плівки на основі полімерної композиції з антимікробною речовиною.

Об'єкт досліджень - процеси формування властивостей полімерних композиційних матеріалів ветеринарного призначення на основі біосумісних полімерів.

Предмет досліджень - технології полімерних композиційних матеріалів ветеринарного призначення на основі біосумісних полімерів.

Методи досліджень. При вирішенні поставлених завдань використовували:

- експериментально-розрахункові стандартизовані методи дослідження фізико-механічних властивостей полімерних композиційних матеріалів;

- віскозиметричні методи (віскозиметр «Vevor NDJ-5D») для оцінки реологічних властивостей полімерних композиційних складів;

- спектрофотометричні методи: ІЧ-спектрометр з Фур'є перетворенням PerkinElmer Spectrum Version 10.03.06. (Perkin Elmer, США), (Фотоколориметр КФК-2МП) - для дослідження міжмолекулярних зв'язків у складі композицій;

- методи оцінки та аналізу фізико-хімічних та фізико-механічних характеристик полімерних плівок (Zwick Roell Z2.5TH1);

- мікробіологічні методи для визначення антимікробної активності полімерних плівок;

- математичні методи обробки результатів експериментів відповідно до методів математичної статистики з використанням прикладних програм (Excel з пакету програм Microsoft Office).

Наукова новизна одержаних результатів.

У дисертаційній роботі вирішено важливу науково-технічну проблему, пов'язану з розробкою нових полімерних композиційних матеріалів на основі біосумісних полімерів для розширення асортименту вітчизняних медичних виробів ветеринарного призначення. Зокрема, розроблено плівкові матеріали як носії антимікробних речовин для трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) з фармацевтичним компонентом зі збереженням їх функціональних та терапевтичних властивостей. Це дозволить використовувати ці матеріали у комплексній терапії при інфекційних та бактеріологічних шкірних захворювань.

При цьому вперше:

- встановлено, вплив концентрації (0,5 моль/л, 1,0 моль/л) лимонної та молочної кислот та часу модифікації (1,5; 2,0; 2,5 години) на ступінь полімеризації модифікованого картопляного крохмалю, яка змінюється для лимонної кислоти з 127 до 51, для молочної кислоти з 127 до 78;

- отримано математичну залежність ступеня полімеризації від часу обробки крохмалю та концентрації розчину молочної та лимонної кислот, це надає можливості отримання модифікованого крохмалю з прогнозованими властивостями;

- встановлено залежність в'язкості розчинів МК/ПВС від концентрації та наведений математичний опис універсальної кривої зміни ефективної в'язкості у широкому діапазоні швидкостей зсуву, які необхідні для технологічного процесу одержання полімерних плівок;

- встановлено, що збільшення вмісту ПВС збільшує показники фізико-механічних властивостей плівки (від 4,5 до 24,7%), а додавання антибактеріальної, регенеруючої речовини Ксероформ збільшує показники розривного навантаження (від 2,6 до 8,1 МПа) та відносного подовження під час розривання зразків (від 3,1 до 18,9%) та збільшує показники водопоглинання до 230%.

Практичне значення роботи:

- розроблено технологію модифікації картопляного крохмалю лимонною та молочною кислотою;

- розширення асортименту полімерних композиційних матеріалів з антимікробними властивостями для підвищення ефективності у лікуванні шкірних уражень та вторинних нашкодливих інфекцій у тварин;

- розроблено антимікробні плівки на основі полівінілового спирту та крохмалю модифікованого лимонною та молочною кислотами, з ксероформом, в якості антимікробного компонент, для трансдермальних систем. Вибір модифікованого крохмалю як плівкоутворювача забезпечує оптимальні фізико-механічні властивості та екологічність отриманих

плівок;

- розроблено та впроваджено в дослідно-виробничих умовах технологію одержання полімерного композиційного матеріалу у вигляді плівки методом поливу.

Дослідно-виробнича перевірка результатів дисертаційної роботи виконана на підприємстві ТОВ «Ковлар-груп» (м. Київ) і лабораторії Інститута фізико-органічної хімії та вуглехімії ім Л.М. Литвиненка НАН України. Впроваджено в навчальний процес кафедри промислової фармації.

Результати проведених досліджень впроваджено в освітній процес підготовки фахівців за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія, за спеціальністю 226 Фармація, промислова фармація за освітньо-професійною програмою «Промислова фармація» на кафедрі промислової фармації КНУТД; використовуються при підготовці курсових, кваліфікаційних робіт магістрів.

Особистий внесок здобувача включає самостійний аналіз науково-технічної та патентної літератури за тематикою дослідження, виконання експериментальних робіт, обробку та математичний аналіз отриманих результатів, а також формулювання мети, завдань, основних теоретичних положень і висновків дисертаційної роботи. Здобувач безпосередньо брав участь у створенні дослідних зразків, їх випробуваннях та оцінці характеристик. У наукових публікаціях, підготовлених у співавторстві, здобувач відповідав за отримання та аналіз експериментальних даних, формулювання ключових наукових положень і висновків. Постановка завдань дослідження та обговорення результатів здійснювалися спільно з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи доповідались, обговорювались на: міжнародних наукових конференціях 10th International Conference on Advanced Materials

and Systems (Bucharest, Romania, 2024) (ICAMS 2024); International Conference for Students of Physics and Natural Sciences Open Readings (Lithuania, 2022, 2024, 2025); III Міжнародній (XIII Української) науковій конференції студентів, аспірантів і молодих учених «Хімічні проблеми сьогодення» (Київ, 2020); IV Міжнародній конференції «Перспективні полімерні матеріали і технології» (Київ, 2020); X Ukrainian-Polish scientific conference (Lviv, 2020); Всеукраїнській науковій конференції молодих вчених та студентів (Київ 2019, 2018); Всеукраїнській науково-практичній конференції Сучасний стан та перспективи розвитку тваринництва України в умовах євроінтеграції (Кропивницький, 2024); III Міжнародній науково-практичній конференції KyivPharma-2017. Фармакологія та фармацевтична технологія в забезпеченні активного довголіття (м. Київ, 2017 р.); III Ukrainian-Polish scientific conference (Kyiv, 2017).

Публікації. За темою роботи опубліковано 20 наукових праць, у тому числі: 5 статей у наукових фахових виданнях, 1 патент на корисну модель, 1 стаття зі збірки наукових праць конференції (Scopus), 13 тез доповідей в збірниках матеріалів конференцій.

Структура та обсяг роботи. Дисертаційна робота складається із вступу, 5 розділів, висновків, списку використаних джерел (235 найменування на 31 сторінках), 3 додатків (на 3 сторінках), містить 24 таблиці та 20 рисунків. Основний текст роботи викладено на 137 сторінках. Загальний обсяг роботи становить 194 сторінки.

РОЗДІЛ 1. СУЧАСНИЙ СТАН ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ТЕХНОЛОГІЙ ОТРИМАННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ МАТЕРІАЛІВ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ НА ОСНОВІ ПОЛІСАХАРИДІВ

1.1 Трансдермальні системи у ветеринарній практиці

У ветеринарній практиці розробка оптимальних стратегій доставки лікарських засобів часто стикається зі значними складнощами, зумовленими величезною видовою різноманітністю, суттєвими варіаціями розмірів тіла, обмеженнями економічної ефективності та необхідністю забезпечення зручності застосування для власників тварин [1]. Трансдермальні системи доставки лікарських засобів є перспективним напрямком у терапевтичному менеджменті ветеринарних пацієнтів. Цей підхід передбачає місцеве застосування фармацевтичного препарату з метою досягнення системних фармакологічних ефектів. Ефективність таких систем принципово залежить від бар'єрних властивостей шкіри цільового виду, а також від оптимального співвідношення площі трансдермального пластиру до загальної маси тіла тварини, що є критичним для досягнення бажаних терапевтичних концентрацій препарату в плазмі крові [2]. Для розгляду можливості трансдермальної доставки, лікарський засіб повинен демонструвати достатню ліпідну розчинність [3]. Ключовим аспектом безпечності, ефективності та якості продукту є адгезивний склад, використаний у трансдермальних пластирах [4]. Ця інноваційна система доставки ліків пропонує численні переваги порівняно з традиційними пероральними та інвазивними методами, включаючи мінімізацію метаболізму першого проходження в печінці, підвищення терапевтичної ефективності, підтримку стабільних рівнів препарату в плазмі та значне покращення комплаєнсу власників тварин [5]. Завдяки успішним експериментальним розробкам та доступним технологіям виготовлення трансдермальних пластирів, відсутні очевидні

перешкоди для створення високоефективних терапевтичних засобів для широкого застосування у ветеринарній медицині [6].

Шкіра, будучи найбільшим органом тіла, виконує складний комплекс біологічних функцій, головною з яких є формування ефективного фізичного бар'єру, що запобігає проникненню та, відповідно, системній абсорбції більшості гідрофільних та іонних сполук [7]. При розробці трансдермальних терапевтичних систем необхідно враховувати значні міжвидові відмінності у структурі шкіри. Ці відмінності можуть спостерігатися навіть між різними анатомічними ділянками тіла одного виду, що зумовлено варіаціями товщини епідермісу, густоти волосяних фолікулів, особливостями структури та розташування шкірних придатків, а також регіональним кровотоком шкіри [8].

Спостерігаються відмінності у швидкості трансдермального проникнення, що пояснюються помітними міжвидовими розбіжностями у морфології шкіри [9]. Наприклад, у людини швидкість проникнення для більшості неіонізованих сполук демонструє таку ієрархію: передпліччя > пахви/волосиста частина голови > спина/живіт > долоні та підошви [10].

У ветеринарній медицині, основним анатомічним місцем для аплікації трансдермальних пластирів традиційно є дорсальна поверхня тулуба, оскільки ця ділянка мінімізує можливість самотравматизації твариною (лизання, жування або чухання) [11]. Однак, у випадках ослаблених або хворих пацієнтів, можуть використовуватися альтернативні ділянки, такі як латеральні ділянки грудної клітки або пахові області [12].

Функціональні особливості шкіри у свійських тварин (наприклад, великої рогатої худоби, овець, кіз) залежать від численних факторів, таких як температура поверхні шкіри, секреція шкірного сала, варіабельність товщини шкіри, сезонні коливання, породні відмінності, густина волосяних фолікулів, маса тіла, вік та стать [13-16]. Дослідження показали, що проникнення левамізолу з органічними розчинниками є вищим через

шкіру великої рогатої худоби порівняно зі шкірою людини [17]. Проте, протилежна закономірність спостерігається для водних розчинів [18]. Це може бути пов'язано з роллю шкірних придатків та емульгованого шкірного сала у процесах проникнення через шкіру великої рогатої худоби [19].

Дифузія лікарських засобів через інтегумент, зокрема через роговий шар (*stratum corneum*), є складним процесом, що обмежується низкою фізіологічних та фізико-хімічних факторів. До цих факторів належать специфічне зв'язування препарату з кератиноцитами, в'язкість міжклітинного середовища та звивистість шляху дифузії [20]. Трансклітинний шлях транспорту вважається малоімовірним для більшості розчинених речовин, оскільки він вимагав би багаторазового перерозподілу між ліпофільними та гідрофільними компартментами, включаючи майже непроникну внутрішньоклітинну матрицю кератиноцитів [21]. Натомість, переважний транспорт усіх розчинених речовин відбувається через міжклітинний ліпідний шлях [22]. При цьому опір для ліпофільних розчинених речовин виникає переважно з боку дерми, а не з боку кератиноцитів [23]. Проникність дуже полярних розчинених речовин через роговий шар є відносно постійною, тоді як проникність для ліпофільних сполук прямо пропорційно залежить від їхнього ступеня ліпофільності [24]. Для полярних розчинених речовин міжклітинний шлях може бути переважно водними ділянками, що оточують полярні міжклітинні ліпіди [25]. Ідеальні розчинені речовини для місцевої доставки повинні бути неіонними, помірно ліпофільними та, що особливо важливо, мати низьку молекулярну масу [26].

У контексті трансдермальних систем доставки лікарських засобів (ТСДЛ), роль апендикулярного транспорту (через волосяні фолікули та потові залози) є предметом дискусій. Це пов'язано з відносно рідким волосяним покривом у деяких модельних тварин (наприклад, свиней) та

меншим внеском цих структур у загальну площу поверхні шкіри [27]. Однак, зі збільшенням густоти волосяних фолікулів, фолікулярний шлях проникнення лікарських засобів стає більш значущим [28].

Оптимальні характеристики фармакологічних агентів для ефективної трансдермальної доставки включають низьку молекулярну масу (<500 Да), мінімальну кількість атомів, доступних для водневого зв'язку, ліпофільність у діапазоні $\log P$ від 1 до 3, та низьку температуру плавлення [29]. Носії для таких систем повинні забезпечувати достатню розчинність активного препарату для його інкорпорації в естетично прийнятній формі (тобто без видимих гранул), а сам препарат повинен бути достатньо розчинним у ліпідах рогового шару, щоб ефективно дифундувати через ці міжклітинні ліпіди та досягти місця передбачуваної дії [30].

Цілісна функція рогового шару як бар'єру значно порушується при його прогресуючій втраті [31]. Екстракція міжклітинних ліпідів різними органічними розчинниками також призводить до зниження бар'єрної функції рогового шару [32-33]. Зміна вмісту та плинності ліпідів є однією з ключових стратегій для підвищення трансдермальної проникності [34]. Аналогічно, ліпідний склад шкіри, що змінюється при різних захворюваннях епідермісу, різко впливає на рух лікарських засобів через роговий шар [35-36].

Фундаментальний механізм доставки лікарських засобів у трансдермальних системах базується на повільному процесі дифузії, що відбувається за градієнтом концентрації – від високої концентрації у системі доставки до майже нульової концентрації, що переважає у шкірі [37-39].

На трансдермальний потік препарату можуть впливати численні фактори, що відрізняються між видами, такі як товщина шкіри, густота волосяного покриву (і, як наслідок, міжфолікулярна товщина епідермісу), а також відмінності у ліпідному складі шкірного бар'єру [40]. Додатково,

такі чинники, як різні швидкості шкірного кровотоку, здатність механізмів біотрансформації шкіри до "першого проходження" препарату, ефект оклюзії, висока відносна вологість, температура, а також зміни у структурі або функції шкіри, спричинені захворюваннями та/або саднами, також можуть модулювати трансдермальний потік [41].

Трансдермальні системи доставки лікарських засобів поділяються на дві основні категорії: пасивні та активні системи. Перші повністю покладаються на принцип дифузії для транспортування препарату через шкірний бар'єр. Натомість, активні системи, хоча й також базуються на дифузійному принципі, інтегрують різноманітні технології посилення проникності. До цих технологій належать застосування електричного струму (зокрема, іонофорез та електропорація), мікропорація, лазерна абляція, механічні масиви (мікроголки), радіочастотне випромінювання, термічний/тепловий вплив та ультразвук [42]. Обидва ці типи систем можуть бути додатково класифіковані за їхньою структурною організацією.

Розглядаючи структурну організацію, виділяють кілька основних архітектур ТСДЛ. У одношаровій системі з препаратом у клейовому шарі, клейовий шар, оточений тимчасовим лайнером та підкладкою, не лише забезпечує адгезію різних шарів між собою, але й містить лікарський засіб, відповідаючи за його вивільнення на шкіру [43]. Багат шарова система з препаратом у клейовому шарі подібна до одношарової, але вона додатково включає шар для негайного вивільнення препарату, крім іншого шару, який забезпечує контрольоване вивільнення. Цей пластир також містить тимчасовий лайнер та постійну підкладку [44]. Паровий пластир, який зазвичай використовується для вивільнення летких речовин передбачає, що клейовий шар відіграє роль не тільки у склеюванні компонентів [45].

У резервуарній системі препарат міститься у спеціальному резервуарі, вбудованому між непроникним шаром підкладки та

мембраною, що контролює швидкість вивільнення [46]. Вивільнення препарату відбувається виключно через цю контролюючу швидкість мембрану, яка може бути мікропористою або непористою. У відсіку резервуара лікарський засіб може бути представлений у формі розчину, суспензії, гелю або диспергованим у твердій полімерній матриці. Гіпоалергенний клейовий полімер може бути нанесений як зовнішня поверхнева полімерна мембрана, сумісна з препаратом, для забезпечення фіксації до шкіри [47].

Матричні системи являють собою ще один тип ТСДЛ. У системі "препарат у клеї" резервуар для препарату формується шляхом диспергування лікарського засобу в клейовому полімері, який потім розподіляється на непроникний шар підкладки методом лиття з розчинника або плавлення. Поверх резервуару наносяться шари клейового полімеру для захисту [48]. У системі матричної дисперсії препарат гомогенно диспергований у гідрофільній або ліпофільній полімерній матриці. Цей полімерний диск, що містить препарат, закріплений на оклюзійній основній пластині у відсіку, виготовленому з непроникного для препарату шару підкладки. Замість суцільного нанесення клею на поверхню резервуару з препаратом, його розподіляють по колу, утворюючи смужку клейового обода [49].

Система мікрорезервуарів є гібридним підходом, що поєднує елементи резервуарної та матрично-дисперсійної систем. У ній резервуар для препарату формується шляхом попереднього суспендування лікарського засобу у водному розчині водорозчинного полімеру, а потім гомогенного диспергування цього розчину в ліпофільному полімері. Це призводить до утворення тисяч мікроскопічних резервуарних сфер, що містять препарат [50].

Загалом, трансдермальні системи доставки лікарських засобів досягаються шляхом інкорпорації препарату в полімерний матеріал з

подальшим контрольованим вивільненням у системний кровообіг [51]. Полімери можуть виконувати різноманітні функції: бути клеями, формувати підкладковий шар для трансдермального пластиру або створювати гель, який допомагає вбудувати препарат для його контрольованої доставки. Вибір полімеру для кожного шару в трансдермальній системі доставки лікарських засобів залежить від властивостей, специфічних для цього конкретного шару [52].

У сучасній фармацевтичній технології розрізняють кілька передових систем доставки лікарських засобів із контрольованим вивільненням, які активно досліджуються та застосовуються. Система доставки ліків з контрольованим вивільненням шляхом дифузії через полімерну матрицю розробляється шляхом однорідного диспергування частинок препарату в полімерній матриці, яка визначає та контролює швидкість вивільнення активної речовини. Прикладом такої системи є NitroDur, призначений для послідовної трансдермальної інфузії нітрогліцерину [53]. Іншим типом є система доставки ліків з контрольованим вивільненням шляхом розподілу мікрорезервуарів. Вона передбачає дисперсію мікрочастинок суспензії препарату у ліпофільному полімері з використанням високоенергетичної дисперсії. Прикладом є імплантат Syncromate, розроблений для підшкірного введення норгестомету [54].

Полімери, що використовуються у формулюванні трансдермальних пластирів поділяються на гідрофільні та гідрофобні [55].

Розробка трансдермальних пластирів у ветеринарній медицині є комплексним завданням, оскільки ряд змінних можуть модулювати вивільнення препарату з пластиру, його проникнення через роговий шар та/або абсорбцію в системний кровообіг. До цих змінних належать: знижена проникність через роговий шар, що призводить до обмеження швидкості дифузії [56]. Інші важливі чинники включають неналежну адгезію пластиру на шкірі тварини та його взаємодію з поверхневими

ліпідами, а також різну густоту та структуру волосяного покриву, сальних та потових залоз [57]. Варіації pH на поверхні шкіри, диференціальне утворення депо в роговому шарі та/або дермі, різна температура шкіри та тіла, анатомічні відмінності шкіри, різні швидкості шкірного кровотоку та/або схеми дермальної перфузії також суттєво впливають на процес [58-60].

Для розробки ефективного трансдермального пластиру для ветеринарних видів необхідний систематичний підхід, що включає декілька етапів експериментальних досліджень. Це передбачає оцінку препарату-кандидата на валідованій *in vitro* моделі для встановлення його здатності проникати через шкіру [61]. Далі проводяться *in vitro* дослідження рецептури для оптимізації потоку препарату в контрольованому середовищі [62]. Критичним етапом є визначення параметрів внутрішньовенної фармакокінетики, що дозволяє моделювати концентрації у крові, досяжні з препаратом, та порівняти їх з концентраціями, необхідними для терапевтичної ефективності [63]. Після цього здійснюються *in vivo* дослідження абсорбції для валідації *in vitro* системи [64]. На основі отриманих даних формулюється трансдермальний пластр [65]. Необхідно також оцінити доставку препарату між різними ділянками шкіри та між видами [66]. Завершальним етапом є оцінка ефективності пластиру в різних умовах навколишнього середовища та при різних техніках застосування, що забезпечує його практичну придатність [67].

Трансдермальні пластри відкривають значні перспективи у ветеринарній медицині, особливо завдяки зручності дозування для дрібних тварин та тих видів, які чинять опір традиційним методам введення ліків, зокрема котів [68]. Ідеальними кандидатами для такої форми доставки є препарати, що за інших обставин потребували б внутрішньовенних

інфузій, частого введення або характеризуються низькою пероральною системною доступністю (табл 1.1.) [69-71].

*Таблиця 1.1. Трансдермальні препарати у ветеринарній медицині:
стадія розробки та застосування*

Препарат	Цільовий вид	Захворювання/Стан	Стадія розробки
Фентаніл	Собаки, коти	Біль	Комерційно доступний
Метилфеніда т	Собаки	Синдром гіперактивності та дефіциту уваги	<i>Експериментальна</i>
Гранісетрон	Собаки, коти	Нудота та блювота	<i>Експериментальна</i>
Лідокаїн	Собаки, коти, коні	Місцева анестезія	<i>Експериментальна</i>
Окситоцин	Собаки	Стимуляція пологів	<i>Експериментальна</i>
Прогестерон	Собаки, коти	Контроль репродуктивного циклу	<i>Експериментальна</i>
Інсулін	Собаки, коти	Діабет	<i>Експериментальна</i>
Вакцини	Різні види	Імунізація	<i>Експериментальна</i>

Водночас, існують певні фармакологічні агенти, які є абсолютно непридатними для ТДСЛ. До них належать сполуки з надто великою молекулярною масою, надмірним зарядом, недостатньою ліпідною розчинністю, а також ті, що схильні викликати пряме подразнення шкіри [72-73].

Конструкція ветеринарних трансдермальних пластирів повинна враховувати специфічні поведінкові особливості тварин: вони мають бути стійкими до знімання шляхом дряпання, кусання або лизання [74]. Для ТДСЛ, призначених для сільськогосподарських тварин, є критично

важливим включення перманентного барвника до складу пластиру. Це дозволить ідентифікувати та видалити депо лікарського засобу в разі забою тварини, забезпечуючи безпечність харчових продуктів [75].

Використання трансдермальних препаратів становить важливу віху у ветеринарній практиці, оскільки вони можуть бути життєво важливими терапевтичними засобами для пацієнтів, які не переносять введення традиційних лікарських форм [76]. У ветеринарній медицині ТДСЛ володіють значним потенціалом, оскільки можуть бути застосовані як для гідрофобних, так і для гідрофільних активних речовин у перспективних лікарських препаратах [77]. Цей підхід є реалістичним та практичним застосуванням як система доставки ліків наступного покоління [77]. Ретельний моніторинг, ефективна комунікація між ветеринарним фахівцем та власником тварини, а також адекватне документування всіх аспектів застосування підвищують успіх будь-якої трансдермальної терапії [78]. Незалежно від ймовірності клінічного успіху, безпека медичного персоналу, що працює з такими препаратами, завжди повинна залишатися найвищим пріоритетом [79].

1.2 Сучасні тенденції застосування функціональних матеріалів на основі біополімерів у ветеринарній медицині

Прогрес сучасної науки про полімери та суміжних технологій значною мірою детермінується розробкою інноваційних матеріалів із заданими експлуатаційними характеристиками та оптимізацією високоефективних методів їх синтезу і переробки. Серед таких матеріалів особливе місце посідають функціональні полімерні матеріали – гетерогенна група високомолекулярних сполук, що характеризуються специфічним комплексом фізико-хімічних, механіко-технологічних та біологічних властивостей, які зумовлюють їхню виняткову цінність для різноманітних галузей, зокрема для потреб фармакотерапії, включно з ветеринарною медициною [80].

У більш вузькому сенсі, під "функціональними полімерами" розуміють високомолекулярні сполуки, макромолекули яких містять специфічні реакційноздатні групи. Поняття "функціональності" для таких систем, аналогічно до молекулярної маси, має статистичний характер і кількісно оцінюється середньочисловою функціональністю – відношенням загальної кількості функціональних груп до сумарної кількості макромолекул у полімерній системі [81].

Введення різноманітних реакційноздатних функціональних груп у структуру синтетичних полімерів є поширеною стратегією їхньої цілеспрямованої модифікації. Водночас, природні полімери (біополімери), такі як полісахариди, протеїни та нуклеїнові кислоти, апріорі містять зазначені або інші функціональні групи, що зумовлено їхнім біогенним походженням [82].

Саме наявність, природа та концентрація цих функціональних груп детермінують реакційну здатність полімерів, їхню схильність до комплексоутворення та адсорбційних процесів, розчинність, гідрофільність/гідрофобність, а також ключові реологічні, фізико-хімічні та фізико-механічні властивості. Ці характеристики, у свою чергу, визначають потенціал полімерних матеріалів для конкретних практичних застосувань [83].

Комплекс зазначених властивостей зумовлює широке використання полімерних матеріалів у численних галузях, зокрема у фармацевтичній промисловості та ветеринарній медицині. У ветеринарній практиці вони виступають основою для створення систем пролонгованої та контрольованої доставки лікарських засобів (антимікробних, протипаразитарних, гормональних препаратів), розробки імплантатів, шовних та перев'язувальних матеріалів, діагностичних тест-систем та інших засобів терапевтичного й профілактичного призначення [84].

Це пов'язано з їхньою іманентною біосумісністю, здатністю до біодеградації під дією фізіологічних середовищ організму тварин, нетоксичністю або низькою токсичністю, відносною економічною доступністю та структурно-функціональною універсальністю. Подальша функціоналізація біополімерів, спрямована на цілеспрямовану модуляцію їхніх фізико-хімічних, механічних та біологічних характеристик, значно розширює перспективи створення на їх основі високоефективних та безпечних ветеринарних препаратів, зокрема інноваційних лікарських форм для різних видів тварин з покращеними фармакокінетичними та фармакодинамічними профілями [85].

Будь-яке порушення цілісності шкірних покривів, особливо у випадку опікової травми з її характерною значною площею ураження, неминуче супроводжується підвищеним ризиком контамінації та подальшого розвитку інфекційного процесу в рані. Бактеріальна колонізація ран та опікових поверхонь суттєво обтяжує перебіг патологічного стану, особливо на тлі імуносупресії, що часто розвивається у тварин внаслідок травматичного шоку та системної запальної відповіді. Відтак, контроль інфекційного процесу, мінімізація ендогенної інтоксикації та стимуляція репаративної регенерації, зокрема епітелізації, є пріоритетними завданнями в терапії ушкоджень шкірного покриву у ветеринарній медицині [86].

Розробка та впровадження композиційних матеріалів ветеринарного призначення на основі біосумісних полімерів визначено як один із пріоритетних напрямків розвитку сучасної фармацевтичної науки та хіміко-фармацевтичної промисловості. Актуальність цього напрямку зумовлена тим, що застосування таких інноваційних матеріалів дозволяє оптимізувати терапевтичні протоколи для тварин, мінімізувати ризик побічних реакцій та спростити процедури догляду. Композиційні матеріали на основі біосумісних полімерів відкривають значні перспективи для

створення спеціалізованих ветеринарних лікарських форм, таких як ранові покриття, плівки та імпланти, здатні забезпечувати пролонговане контрольоване вивільнення лікарських субстанцій, прискорювати процеси загоєння тканин та ефективно запобігати інфекційним ускладненням [87].

Шкіра, будучи найбільшим за площею органом тіла тварин, залишається об'єктом, функціональні аспекти якого, порівняно з іншими системами організму, вивчені менш глибоко, а їх оцінка часто характеризується схематичністю підходів. Хронічні ранові процеси у ветеринарній практиці становлять серйозну клінічну проблему, що детермінує необхідність пошуку та імплементації інноваційних терапевтичних стратегій. У цьому контексті, розробка новітніх фармацевтичних лікарських форм, спрямованих на забезпечення фізіологічного комфорту та безпеки тварин у поєднанні з оптимізацією терапевтичної ефективності, є однією з ключових сфер наукових досліджень на перетині біомедицини, фармацевтичної науки та біоматеріалознавства [88].

Згідно з даними авторитетних міжнародних організацій, зокрема Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), захворювання шкіри у тварин є однією з вагомих причин зниження їх продуктивності та загальної якості життя. Особливої гостроти набуває проблема своєчасної діагностики та адекватної терапії таких патологічних станів з метою запобігання розвитку ускладнень, передусім вторинного інфікування ранових поверхонь.

Обмеження рухової активності, персистентний больовий синдром та психоемоційний стрес є типовими наслідками хронічних ранових процесів у тварин. Ці фактори кумулятивно спричиняють погіршення загального фізіологічного статусу організму, що, в свою чергу, може призводити до зростання показників морбідності та летальності в умовах ветеринарної клінічної практики.

У зв'язку з вищезазначеним, створення композиційних матеріалів на основі біосумісних полімерів для ветеринарного застосування набуває особливої актуальності. Такі матеріали покликані забезпечувати ефективну бар'єрну функцію, стимулювати репаративні процеси в уражених тканинах та запобігання розвитку вторинної інфекції, що є ключовим завданням сучасної ветеринарної дерматології та хірургії. Процес загоєння рани є багатостадійним і класично включає чотири основні фази: гемостаз, запалення, проліферацію та ремоделювання тканин [89]. Науково обґрунтовано, що для оптимального перебігу репаративних процесів у рані необхідне підтримання фізіологічно вологого середовища, яке максимально імітує природні бар'єрні та регуляторні функції інтактної шкіри [90]. Тривалість лікування та вибір типу раневого покриття є варіативними факторами, які суттєво впливають на динаміку загоєння, особливо при терапії хронічних виразкових уражень шкіри. Традиційні методи лікування часто передбачають багаторазові маніпуляції, що включають видалення пов'язки, санацію рани, аплікацію лікарських засобів та накладання нового перев'язувального матеріалу. Такі процедури, іноді повторювані декілька разів на добу, завдають тварині-пацієнту значного болю та дискомфорту, можуть призводити до ятрогенної травматизації грануляційної тканини та, як наслідок, пролонгувати загальний термін загоєння рани [91].

Розробка інноваційних прозорих пов'язок на основі природних полімерів для лікування ран у тварин характеризується низкою суттєвих переваг порівняно з традиційними перев'язувальними матеріалами. До таких переваг належать: можливість створення систем контрольованої доставки лікарських речовин, біодеградабельність, економічна доцільність, забезпечення ефективного фізичного бар'єру та створення антимікробного середовища в ділянці рани [92]. Важливими експлуатаційними характеристиками таких пов'язок є оптимальна швидкість втрати вологи,

здатність до абсорбції надлишкового ранового ексудату, а також належні механічні властивості, зокрема висока міцність на розрив та еластичність [93]. Окрім того, сучасні екологічні виклики, зокрема проблема глобального потепління, стимулюють наукові дослідження, спрямовані на створення нових матеріалів на основі як природних, так і синтетичних біосумісних полімерів [94].

Інтенсифікація виробництва виробів медико-ветеринарного призначення на основі біополімерів та поява нових суб'єктів ринку актуалізують необхідність посиленого контролю в цій галузі. Це, у свою чергу, формує нові, більш жорсткі вимоги до показників якості, технологічних параметрів та методології контролю якості готової продукції [95-97].

Такі плівки можуть іммобілізувати різноманітні активні фармацевтичні інгредієнти (АФІ), що широко застосовуються у ветеринарії, зокрема: солкосерил, антибіотики (лінкоміцин, метронідазол, гентаміцин, кліндаміцин), антисептики (хлоргексидин, перекис водню), місцеві анестетики (лідокаїн), протизапальні засоби (дексаметазон). Ці композиції використовуються також для забезпечення місцевої аналгезії у тварин [98].

Ключовою вимогою до створення ефективних лікарських засобів на плівковій основі є контрольована, переважно нековалентна, взаємодія між активними фармацевтичними інгредієнтами та макромолекулою полімерної матриці, що реалізується за рахунок водневих, іонних або координаційних зв'язків. Біосумісні полімерні плівки демонструють високу ефективність як системи доставки лікарських речовин для терапії різноманітних уражень шкірних покривів у ветеринарній практиці.

Фундаментальною метою застосування лікарських плівок є не лише забезпечення контрольованої доставки АФІ (оптимізація часу та швидкості вивільнення), але й підтримання їх концентрації в організмі тварини в

межах терапевтичного діапазону протягом необхідного періоду. Реалізація цієї мети забезпечується шляхом інкорпорації АФІ в полімерні матриці, фізико-хімічні властивості яких піддаються цілеспрямованій модифікації для оптимізації профілю вивільнення та підвищення загальної терапевтичної ефективності лікарських плівок.

1.3 Біополімери ветеринарного призначення, та їх властивості

З точки зору ветеринарної медицини, біоматеріали можуть бути визначені як речовини, що володіють специфічними властивостями, які дозволяють їм безпосередньо контактувати з живими тканинами організму тварин без індукції несприятливих імунних реакцій чи значних патологічних змін [99]. Ці матеріали класифікуються на синтетичні, природного походження та напівсинтетичні або гібридні аналоги.

Прогрес у розробці та модифікації біоматеріалів сприяв суттєвому розширенню їх застосування у ветеринарній охороні здоров'я. Зокрема, природні полімери активно використовуються у ветеринарній фармакології для розробки передових систем доставки ветеринарних лікарських засобів та біологічно активних молекул [100]. Однак, природні біоматеріали, як правило, характеризуються недостатньою механічною міцністю, що може унеможливити їх пряме застосування як носіїв лікарських препаратів. Для подолання цих недоліків, такі матеріали піддаються цілеспрямованій хімічній модифікації з метою покращення їх фізико-механічних властивостей та функціональності [101]. При розробці біоматеріалів для доставки лікарських засобів або біологічно активних молекул надзвичайно важливо підтримувати оптимальний баланс між фізичними та механічними характеристиками, забезпечуючи при цьому мінімальну цитотоксичність та тканинну реактивність [102].

На додаток до синтетичних полімерів, природні біополімери набувають все більшого значення у ветеринарній медицині. Проте, критичною вимогою є отримання цих біоматеріалів з достатньою та

відтворюваною чистотою і якістю для забезпечення їх безпечності та ефективності [103]. Для задоволення клінічних потреб, що стосуються контрольованої біодеградації, оптимального завантаження та регульованого вивільнення ветеринарних препаратів, природні біополімери можуть бути функціоналізовані шляхом введення додаткових хімічних груп [104]. Завдяки їхній винятковій біосумісності, біорозкладаності та утворенню нетоксичних продуктів розпаду, матеріали, отримані з природних полімерів, широко досліджуються в біомедичній інженерії та ветеринарній регенеративній медицині [105].

Гідрогелі на основі біополімерів викликали значний інтерес у тканинній інженерії та ветеринарній фармакології [106]. Незважаючи на відомі переваги та широке застосування біоматеріалів, існують певні обмеження, такі як субоптимальні механічні властивості та низька стабільність у водному середовищі, що може обмежувати їх використання у ветеринарних біомедичних застосуваннях [107]. Однак, гідрогелі володіють широким спектром функціональних груп, включаючи гідроксильні, аміно- та карбоксильні групи, які можуть бути додатково зшиті та кон'юговані з лігандами, що специфічно націлені на певні клітини або тканини [108]. Типовими прикладами природних біополімерів, що використовуються для цих цілей, є полісахариди, такі як хітозан, гіалуронова кислота, декстран, пуллулан та альгінат [109]. Міцність міжфазного зв'язку між компонентами біоматеріалу залежить від багатьох факторів, включаючи природу використовуваних матеріалів, площу поверхні розділу фаз, чистоту поверхні, а також методи змішування та умови обробки. Для покращення адгезії між двома різнорідними матеріалами можуть бути застосовані різні методи, такі як фізична адсорбція, хімічна реакція або введення зв'язуючого агента [110].

Ролі біополімерів разом з їх застосуванням узагальнено на рис. 1.1.



Рисунок 1.1. Ілюстрація нових методів покращення доставки ліків через шкіру.

Застосування біополімерів у сфері трансдермальної доставки лікарських засобів у ветеринарній медицині призводить до нової парадигми шляхом маніпулювання фізичними, хімічними та біологічними властивостями молекул ліків. Це дозволяє їм долати шкірні бар'єри та розширювати місцевий або системний терапевтичний ефект для покращення клінічних результатів у тварин [111]. Біополімери також відіграють ключову роль у контролі розміру частинок, поверхневого заряду, морфології та швидкості вивільнення інкапсульованого препарату [112]. Виготовлення біосумісних наноматеріалів з використанням різних біополімерів, включаючи білки залежить від характеристик матеріалу та застосовуваної технології виготовлення [113].

Незважаючи на значний прогрес, лише обмежена кількість продуктів, заснованих на трансдермальній доставці, є комерційно доступними у ветеринарній практиці. Це може бути пов'язано з існуючими бар'єрами, що створюються переважно роговим шаром шкіри тварин, а також фізико-хімічними властивостями деяких молекул лікарських засобів,

які роблять їх непридатними для ефективної трансдермальної доставки [114]. Хоча було застосовано кілька стратегій для подолання бар'єру рогового шару, включаючи використання ультразвуку, мікроголок та хімічних підсилювачів проникності, які широко досліджуються в цьому відношенні [115].

1.4 Модифіковані полісахариди: основні способи модифікацій та властивості

Полісахариди відіграють ключову роль у всіх живих організмах, оскільки базові метаболічні процеси ґрунтуються на трансформації вуглецю та енергії. Цей процес є критично важливим як для автотрофного, так і для гетеротрофного живлення, де вуглеводи залишаються центральним елементом. Таким чином, їхня широка поширеність у біосфері як на Крохмаль, як один із найважливіших полісахаридів, природно синтезується у великих кількостях у сільськогосподарських культурах, таких як кукурудза та картопля. У своєму первинному вигляді, безпосередньо видобутий з рослинних джерел, він відомий як нативний крохмаль. Проте, після біологічної, хімічної або фізичної модифікації, його класифікують як модифікований крохмаль [117-119]. Основу структури крохмалю становлять дві макромолекули: амілоза та амілопектин [120-122].

Завдяки своїм унікальним функціональним властивостям, біорозкладаності, відновлюваності та доступності [123], крохмаль знаходить широке застосування в різноманітних галузях. У харчовій промисловості, зокрема у виробництві кормів для тварин, він виконує функції гелеутворювача, загусника, стабілізатора емульсій та замінника жиру. Окрім цього, крохмаль використовується у фармацевтичній промисловості, виробництві паперу, розробці пакувальних матеріалів, формулюванні адгезивів та текстильній промисловості. Важливо

зазначити, що нативні крохмалі мають виражені гідрофільні властивості [124].

Незважаючи на численні переваги, нативний крохмаль має певні недоліки, які обмежують його широке використання. До них належать висока гаряча в'язкість, чутливість до термічного впливу та зсувних навантажень, схильність до швидкої ретроградації, недостатня стабільність при низьких температурах зберігання та низька стійкість до кислот, зсуву та високих температур. Ці властивості можуть призводити до погіршення якості продуктів і, як наслідок, перешкоджати оптимальному використанню крохмалю у виробництві кормів [125].

Модифікація крохмалю за допомогою таких хімічних агентів, як ангідриди, окисники та бензильні сполуки, спрямована на цілеспрямовану зміну його фізико-хімічних та функціональних властивостей. Цей процес дозволяє підвищити хімічну реакційну здатність крохмалю, що сприяє утворенню нових функціональних груп. Важливо, що такі модифікації можуть регулювати розчинність крохмалю в різних розчинниках, що є важливим для його інтеграції у різноманітні ветеринарні препарати, такі як носії для лікарських засобів та компоненти кормів. Зокрема, модифікація крохмалю, наприклад, за допомогою бензилброміду, може змінювати його в'язкість та гідрофобність, що є перевагою у створенні загусників, зв'язуючих речовин та текстуруючих агентів, які використовуються у ветеринарних фармацевтичних препаратах та спеціалізованих кормах для тварин [126-127]. Дослідження відповідних методик модифікації крохмалю є необхідним для покращення його характеристик та розширення потенційних застосувань у ветеринарній галузі.

Хімічні модифікації дозволяють вводити нові функціональні групи без суттєвої зміни морфології гранул або розподілу їх розмірів. Ці структурні зміни впливають на фізико-хімічні властивості крохмалю,

роблячи його придатним для широкого спектра промислових та, зокрема, ветеринарних застосувань.

Для зміни молекулярної конфігурації та функціональних характеристик крохмалів застосовуються різноманітні хімічні модифікації, включаючи зшивання, естерифікацію, етерифікацію, окислення та кислотний гідроліз [128]. Ці методи хімічної модифікації є ефективним засобом для покращення специфічних аспектів функціональності крохмалю, таких як здатність до набухання, желатинізація та ретроградація [129-130].

1.5 Антимікробні препарати та їх властивості

У зв'язку зі стрімким поширенням мультирезистентних патогенних мікроорганізмів, які часто називають "супербактеріями", сучасна медицина, зокрема ветеринарна, активно шукає нові стратегії боротьби з інфекційними агентами [131]. Одним із найбільш перспективних напрямків є розробка полімерних матеріалів з притаманними антимікробними властивостями [132].

Існує два основні методологічні підходи до створення таких матеріалів: просочення полімерної матриці розчином антисептика або хімічне закріплення антимікробних функціональних груп на полімерній основі. Перший підхід є відносно простим у реалізації, проте має суттєвий недолік, що полягає у потенційній втраті антисептика шляхом випаровування або вимивання з часом. Натомість, другий метод забезпечує більш міцний ковалентний зв'язок функціональних груп з полімером, що гарантує пролонгований антисептичний ефект, критично важливий для довготривалої ефективності у ветеринарних аплікаціях.

Ці два типи матеріалів також відрізняються за механізмом дії: матеріали, отримані шляхом просочення, здебільшого утримують та нейтралізують мікроорганізми безпосередньо на своїй поверхні. Натомість, матеріали з хімічно іммобілізованими групами можуть

вивільняти антимікробний агент у навколишнє середовище за певних умов, забезпечуючи динамічну антимікробну активність [133].

Антисептики є найбільш поширеним та доступним засобом профілактики та боротьби з інфекційними захворюваннями та їх ускладненнями у ветеринарній практиці. Їх використання стрімко зростає, стаючи невід'ємною частиною щоденних заходів з підтримання здоров'я тварин та контролю інфекцій [134].

Антимікробні засоби - це речовини, здатні знищувати або пригнічувати ріст мікроорганізмів [135]. Терміни "протимікробні препарати" та "антисептичні препарати" використовуються для опису властивостей різних хімічних речовин. Антисептичні засоби - це готові лікарські форми, що містять антисептичний препарат та дозволені до застосування у ветеринарній медичній практиці згідно з чинним законодавством. Антисептичний лікарський препарат має певну фізичну форму, відрізняється від природного стану хімічної сполуки та містить її у необхідній дозі.

Протимікробні речовини - це хімічні сполуки, що демонструють високу протимікробну активність і при цьому є безпечними для організму тварини у дозованих дозах. Їхнє застосування у ветеринарній медицині спрямоване на лікування та профілактику інфекційних захворювань після ретельних доклінічних та клінічних досліджень [136].

Антимікробні полімерні матеріали - це категорія біологічно активних матеріалів ветеринарного призначення, що містять протимікробні препарати або сполуки, які знищують бактерії, гриби та іншу патогенну мікрофлору. Завдяки хімічному зв'язку АФІ з полімерною основою, ці матеріали демонструють стабільну та пролонговану протимікробну активність, що є особливо цінним для створення ветеринарних пов'язок, імплантатів та інших виробів медичного призначення [137].

Однак, вибір АФІ для надання полімерним матеріалам антимікробних властивостей є обмеженим. Не всі лікарські речовини мають необхідні характеристики, такі як висока термостабільність, максимальна протимікробна активність, низька токсичність для макроорганізму та широкий спектр дії проти різних патогенних мікроорганізмів.

Крім того, оскільки АФІ хімічно закріплюються на полімері, надзвичайно важливо враховувати природу їхніх активних груп, які вступають у реакцію з функціональними групами полімеру. Ці групи повинні бути сумісними з полімером і не впливати на антимікробні властивості АФІ, інакше їхня активність може бути значно знижена або повністю втрачена після взаємодії [138].

Проблема іммобілізації антимікробної речовини на полімері шляхом ковалентного зв'язування полягає у необхідності досягнення балансу між двома суперечливими вимогами: запобігти передчасному видаленню активних груп, відповідальних за антимікробний ефект, під час експлуатації виробу, та одночасно забезпечити їхню доступність для дифузії до мікробних клітин з метою ефективної елімінації патогенів [139].

Стратегічним підходом у створенні антимікробних матеріалів для ветеринарної медицини є інкорпорація активних речовин у полімерну матрицю за допомогою хімічних зв'язків. Навіть міцні ковалентні зв'язки можуть бути розроблені таким чином, щоб забезпечувати контрольоване та пролонговане вивільнення антимікробної речовини у малих, терапевтично ефективних дозах. Загалом, закріплення антимікробних сполук на полімерних носіях може здійснюватися за допомогою трьох основних типів хімічних зв'язків: координаційних, іонних та ковалентних [140].

В останні роки поверхнево-активні речовини (ПАР), зокрема детергенти, набувають все більшої популярності як дезінфікуючі засоби. Для ветеринарної дезінфекції та профілактики інфекцій особливий інтерес

становлять катіонні та амфолітні ПАР, які часто використовуються як самостійні антимікробні агенти. Четвертинні амонієві сполуки (ЧАС), як представники катіонних ПАР, широко застосовуються для дезінфекції ветеринарних приміщень, обладнання, інструментів, а також у тваринницькій та харчовій промисловості завдяки їх відносно низькій токсичності для тварин, широкому антимікробному спектру, нелеткості та високій хімічній стабільності [141].

У сучасній ветеринарній практиці дезінфекції зростає значення катіонних поверхнево-активних речовин, зокрема четвертинних солей амонію та четвертинних солей піридину. Ці сполуки зазвичай застосовуються у формі водних розчинів для гігієни рук персоналу, обробки посуду для тварин, дезінфекції обладнання на підприємствах з виробництва кормів. Дослідження бактерицидних властивостей четвертинних амонієвих і піридинових сполук є актуальним, оскільки ці речовини значною мірою відповідають вимогам, що застосовуються до ефективних бактерицидів, здатних бути використаними для антимікробної обробки полімерних матеріалів, призначених для контакту з тваринами або біологічними субстратами [142].

Сучасний арсенал антисептичних ветеринарних препаратів для місцевого застосування включає як давно відомі засоби (наприклад, перекис водню, хлоргексидину біглюконат, нітрофуранові сполуки, повідон-йод), так і новітні розробки, такі як українські препарати мірамістин та декаметоксин, що належать до групи четвертинних амонієвих сполук. Ці поверхнево-активні катіонні сполуки характеризуються широким спектром бактерицидної, віруліцидної та фунгіцидної дії, а також здатністю знижувати адгезивні властивості бактерій та руйнувати мікробні токсини [143]. Їх місцеве застосування у ветеринарії забезпечує виражений антисептичний ефект, сприяючи усуненню запалення та прискоренню загоєння ран у тварин.

Останні дослідження, зокрема експерименти *in vitro* та *in vivo*, підтверджують ефективність застосування модифікованих полісахаридів у поєднанні з четвертинними амонієвими сполуками для створення перспективних антисептичних композицій. Зокрема, у дослідженнях, присвячених модифікації полімерів, було показано, що обробка зразків композицією на основі модифікованого крохмалю, полівінілового спирту та ЧАС призводила до затримки росту мікроорганізмів на відстані 3–4 мм від краю зразка. Крім того, спостерігалось зменшення відносної повітропроникності (з $1,18 \cdot 10^3$ до $0,54 \cdot 10^3$ $\text{см}^3/\text{см}^2 \cdot \text{год}$) та пористості (з 61,2 % до 55,3 %), при одночасному збільшенні жорсткості матеріалу (з 2,2 Н до 3,1 Н). Незважаючи на певне зниження межі міцності на розрив, оброблений матеріал за фізико-механічними показниками відповідав вимогам, наприклад, до підкладкової шкіри, що дозволяє використовувати його для виготовлення елементів взуття або спеціального спорядження для тварин. Цей досвід став основою для подальших досліджень антимікробної активності плівкоутворювальних композицій з аналогічним складом, які мають значний потенціал для розробки нових матеріалів у ветеринарній медицині [144].

Дослідження медичних та фізико-хімічних властивостей вітчизняного антисептичного препарату Ксероформ (2,4,6-трибромфенолят вісмуту) зберігає свою актуальність, особливо у ветеринарній медицині, оскільки критично важливо забезпечити оптимальну біодоступність цього протимікробного засобу в різних лікарських формах для тварин. Терапевтична, профілактична та протимікробна активність Ксероформу визначається його унікальними медико-біологічними, мікробіологічними, фізичними та хімічними властивостями.

Механізм дії препарату є багатоаспектним і тісно пов'язаний з його взаємодією з білками тканин та мікроорганізмів. На тканинному рівні Ксероформ утворює нерозчинні сполуки – альбумінати вісмуту – при

контакті з білками біологічних рідин (ексудату) та пошкоджених клітин. Ці альбумінати формують тонкий захисний бар'єр на поверхні ураженої ділянки, який ізолює чутливі нервові закінчення від зовнішніх подразників, сприяючи зниженню больових відчуттів та відчуття свербіжу. Крім того, взаємодія з білками стінок кровоносних судин зумовлює їх локальне звуження, що призводить до зменшення їх проникності та, як наслідок, до зниження інтенсивності ексудації (виходу рідкої частини крові у тканини при запаленні). Десенсибілізуючий ефект також пов'язаний зі зниженням чутливості рецепторів. Протизапальна дія додатково опосередковується інгібуванням активності певних ферментів, залучених у запальний процес [145].

Антисептична дія Ксероформу реалізується шляхом його безпосередньої взаємодії з білками клітинних мембран та внутрішньоклітинними білками різноманітних патогенних мікроорганізмів. Ця взаємодія спричиняє денатурацію білків та порушення ключових метаболічних процесів, що призводить до пригнічення життєдіяльності або повної елімінації мікробних клітин.

У медичній та фармацевтичній практиці Ксероформ класифікується як дерматотропний та дезінфікуючий засіб і широко застосовується зовнішньо. Його терапевтичне використання показане при лікуванні різноманітних уражень шкіри та слизових оболонок, включаючи рани, виразки, дерматити та інші запальні стани, що супроводжуються ексудацією та потребують антимікробного захисту. Завдяки своїм інтегрованим властивостям, препарат сприяє підсушуванню мокнучих поверхонь, зменшенню запалення, прискоренню процесів регенерації тканин, зокрема ефективної реепітелізації, покращенню приживлення шкірних трансплантатів та загальному прискоренню ранозагоювання [146].

Препарат доступний у вигляді монокомпонентного порошку для зовнішнього застосування, як присипок або в якості активного компоненту

у складі комбінованих лікарських форм, наприклад, мазей чи одноразових перев'язувальних матеріалів, де його вміст може бути фіксованим (наприклад, 3% у вазеліновій основі).

Терапевтична дія Ксероформу, що проявляється вираженими антисептичним та в'яжучим ефектами, детермінована здатністю його активних компонентів, зокрема органічних сполук вісмуту, формувати стійкі комплекси з білками мікробних клітин та білками тканинного ексудату. Ця взаємодія ініціює процес коагуляції білків. Наслідком коагуляції є формування захисної альбумінатної плівки на ураженій поверхні. Ця плівка не лише створює фізичний бар'єр, але й забезпечує протекцію сенсорних нервових закінчень, тим самим зменшуючи больові відчуття, та спричиняє порушення метаболічних процесів, критично важливих для життєдіяльності патогенної мікрофлори. Паралельно з цим механізмом відзначається вазоконстрикція капілярів та зниження їхньої проникності, що сукупно призводить до зменшення ексудації та локального набряку [147].

Дослідження демонструють виражену протимікробну активність органічних сполук вісмуту, що входять до складу Ксероформу, стосовно широкого спектру мікроорганізмів. Цей спектр включає, зокрема, такі бактеріальні види як *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecalis*, *Salmonella typhimurium*, а також *Candida albicans* (дріжджоподібний гриб) та *Bacillus cereus* [148].

Окрім прямої антимікробної дії та в'яжучого ефекту, сполуки вісмуту також проявляють здатність інгібувати активність β -лактамаз – ферментів, продукованих багатьма бактеріями, що є одним з ключових механізмів їхньої стійкості до β -лактамних антибіотиків. Таким чином, вісмут сприяє подоланню антибіотикорезистентності. Встановлено, що сполуки вісмуту,

що входять до складу Ксероформу, потенціюють антисептичну активність трибромфенолу, забезпечуючи синергічний ефект комбінованого препарату [148].

Вісмут, який є активним елементом у складі Ксероформу, класифікується як рідкісний елемент. Історичні відомості свідчать про його медичне застосування, починаючи з другої половини XVIII століття. На молекулярному рівні сполуки вісмуту здатні взаємодіяти з різноманітними біомолекулами, включаючи нуклеозиди/нуклеотиди та амінокислоти/пептиди. Особливий інтерес становить їхня взаємодія з білками, зокрема з плазмовими білками та ферментами, такими як сироватковий трансферин, металотіонеїн, уреаза, білки теплового шоку (HSPs) та інші. Ця здатність до взаємодії з біологічними макромолекулами лежить в основі багатьох терапевтичних та токсикологічних ефектів сполук вісмуту [150].

В'яжуча та антисептична дія вісмуту трибромфеноляту зумовлена низкою взаємопов'язаних механізмів. Ключовим аспектом є його здатність взаємодіяти з білками тканинного ексудату та протеїновими компонентами мікробних клітин. Внаслідок цієї взаємодії відбувається преципітація (осадження) білків та формування альбумінатів – стійких плівкових структур з коагульованого білка на поверхні ранової ділянки. Ця білкова плівка виконує захисну функцію, механічно оберігаючи ушкоджену тканину від подальших екзогенних впливів та інфікування. Крім того, обмежуючи доступ поживних речовин до бактерій, вона проявляє бактеріостатичний ефект [151].

Аналогічний механізм преципітації білків лежить в основі підсушувального (дегідратуючого) ефекту препарату. У міру утворення альбумінатної плівки відбувається локальне звуження прилеглих до ранової поверхні капілярів та зниження їх проникності, що призводить до зменшення об'єму ексудації. В'яжуча дія безпосередньо на білки клітинної

стілки збудників також спричиняє їх коагуляцію, що забезпечує додатковий бактерицидний ефект Ксероформу.

Окрім зазначених властивостей, сполуки вісмуту відомі своєю активністю щодо певних специфічних патогенів. Зокрема, вони проявляють антитрипаносомну активність, порівняно з ефективністю амфотерицину В, що обумовлює їх потенційне застосування у схемах комплексного лікування лейшманіозу. Історично, до широкого впровадження антибіотикотерапії, препарати вісмуту вважалися основним засобом для терапії сифілісу завдяки їхнім вираженим антиспірохетозним властивостям [152].

Антисептичні властивості препарату також посилюються за рахунок присутності трибромфенолу. Трибромфенол є більш потужним антисептиком порівняно з іншими похідними фенолу та активно застосовується з моменту становлення ери антисептики у хірургії.

Застосування Ксероформу характеризується зручністю нанесення. Порошок може бути нанесений безпосередньо на ранову поверхню шляхом присипання щільним шаром з подальшим накладенням стерильної пов'язки. Цей метод є мінімально травматичним та менш болісним для пацієнта. Крім того, препарат може бути використаний у складі мазей: його змішують з відповідною мазевою основою (наприклад, медичним вазеліном) до досягнення необхідної терапевтичної концентрації вісмуту трибромфеноляту, яка зазвичай становить 3 % [153].

Важливо враховувати, що, подібно до інших препаратів з вираженою підсушувальною дією, Ксероформ більш доцільно застосовувати при відкритому способі ведення ран або з використанням атравматичних пов'язок. Це пов'язано з тим, що підсушувальний ефект вісмуту трибромфеноляту може призвести до значного підвищення в'язкості ранового ексудату. Згущений ексудат може діяти як адгезив, спричиняючи

щільне прилипання стандартних марлевих пов'язок до поверхні рани, що суттєво ускладнює та робить болісним процес перев'язок.

Застосування Ксероформу повністю відповідає сучасним принципам та стратегіям Wound Bed Preparation (підготовки ранового ложа), зокрема, у контексті ведення хронічних ран. Слід зазначити, що ексудат хронічних ран характеризується підвищеною активністю та високою концентрацією протеолітичних ферментів, які істотно інгібують нормальні процеси репаративної регенерації та спричиняють деградацію (корозію) тканин країв і дна ранового дефекту. Ксероформ, завдяки своїм біохімічним властивостям, здатний ефективно інактивувати ці ферменти, тим самим створюючи сприятливі умови для розвитку грануляційної тканини та стимулюючи епітелізацію пошкодженої ділянки [154-159].

Актуальність препаратів вісмуту у оториноларингології (ЛОР-практиці) сьогодні підтверджується низкою клінічних даних [160-162]. Зокрема, описано успішний досвід застосування ксероформу в ЛОР-практиці для локальної обробки післяопераційних ран після хірургічних втручань на зовнішньому слуховому проході [163] або після трепанації соскоподібного відростка [164]. Препарат також активно використовується в ЛОР-онкології для заповнення порожнин шляхом тампонади, зокрема порожнини верхньощелепної пазухи, після її резекції, а також після проведення складних реконструктивних операцій з використанням кісткових імплантів.

За наявними даними, успішно застосовується оклюзійна пов'язка, імпрегнована ксероформом, для консервативного усунення бронхоплевральної нориці, що супроводжується пневмотораксом [165].

Тампони, імпрегновані ксероформом, ефективно застосовуються для купірування носової кровотечі (епістаксису) [166]. Механізм гемостатичної дії обумовлений тим, що вісмуту трибромфенолят при взаємодії з білками тканин і крові індукує їхню коагуляцію. При безпосередньому контакті з

кров'ю це сприяє її швидкій коагуляції та формуванню щільного, стабільного тромбу в місці кровотечі, що забезпечує ефективний гемостатичний ефект.

Порошкоподібний вісмуту трибромфенолят, відомий як ксероформ, розглядається як оптимальний топічний засіб для обробки ранових дефектів періанальної ділянки в післяопераційному періоді після реконструктивних колопроктологічних втручань. Ця перевага зумовлена його вираженими адсорбуючими та терпкими властивостями, які сприяють формуванню недеформуючих рубців та ефективно запобігають передчасному розходженню хірургічних швів.

Завдяки своїм в'язучим та ранозагоювальним властивостям, вісмуту трибромфенолят також знаходить широке застосування у загальній медичній та дерматологічній практиці для лікування різноманітних уражень шкірних покривів та ранових поверхонь, а саме:

1. Ексудативні дерматити різної етіології (включаючи інтертригінозні форми, пелюшковий дерматит, мокнуча екзема).
2. Ерозивно-виразкові ураження шкіри.
3. Опіки II ступеня (з утворенням везикул), зокрема сонячні опіки, що потребують місцевої обробки, особливо у випадках спонтанного чи ятрогенного розкриття бульбашок.
4. Гнійно-запальні ураження шкіри (після відповідної хірургічної обробки), такі як фурункули та абсцеси.
5. Інтертригінозні дерматити, що локалізуються у складках шкіри, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла в умовах підвищеної температури та вологості.
6. Множинні поверхневі ушкодження шкіри (садна, подряпини) після виконання адекватної первинної хірургічної обробки.

7. Відмороження різного ступеня та ранові дефекти, що утворилися після кріодеструктивних процедур (наприклад, при видаленні доброякісних новоутворень шкіри).
8. Низький рівень системної абсорбції та, як наслідок, низька токсичність препарату дають можливість його безпечного застосування для обробки пупкової ранки у новонароджених, а також при омфаліті у дорослих пацієнтів.

Перспективним напрямком досліджень та клінічного застосування є використання солей вісмуту, зокрема вісмуту трибромфеноляту, як ад'юванта (допоміжного засобу) до стандартної антибіотикотерапії. Ця комбінація демонструє ефективність, особливо щодо штамів мікроорганізмів, які продукують набуті ензими резистентності, такі як метало- β -лактамази (наприклад, VIM, NDM-1 – найбільш клінічно значущі на сьогодні плазмідні метало- β -лактамази). Експериментальні дані свідчать, що солі вісмуту не тільки інгібують активність β -лактамаз, але й суттєво гальмують подальшу еволюцію резистентності, зокрема у штамів, що продукують NDM-1. Ця властивість дозволяє розглядати вісмуту трибромфенолят як потенційний засіб для ерадикації або контролю колонізації шкірних покривів та ранових поверхонь мультирезистентною мікрофлорою, що є особливо актуальним для пацієнтів у тяжкому стані або з обмеженою рухливістю [167].

Підсумовуючи, слід констатувати, що попри тривалу історію клінічного застосування, яка налічує майже століття, вісмуту трибромфенолят (ксероформ) зберігає свою клінічну актуальність у хірургічній, педіатричній та геріатричній практиці. Більше того, його здатність синергічно взаємодіяти з антибіотиками набуває особливої значущості в сучасних умовах зростаючої поширеності мультирезистентних форм патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, відкриваючи нові перспективи для його застосування.

Моно- та біс-четвертинні амонієві та фосфонієві солі (наприклад, препарати етоній, декамін, декаметоксин, N-цетилпіридиній хлорид) також демонструють виражену антимікробну активність [168]. Ці сполуки, доступні у різних фармацевтичних формах, широко застосовуються як антисептичні та дезінфікуючі засоби у всіх галузях медицини, включаючи ветеринарну практику. Їх ефективність у боротьбі з патогенними мікроорганізмами робить їх незамінними у профілактиці та лікуванні інфекційних захворювань у тварин.

Тканинна інженерія, спрямована на відновлення пошкоджених та уражених тканин за допомогою комбінації клітин, біоматеріалів та біоактивних молекул, активно інтегрує антимікробні речовини. Неорганічні сполуки, такі як цеоліти, глини, метали та оксиди металів, є перспективними матеріалами для досліджень у галузі загоєння ран у ветеринарії. Ці матеріали здатні покращувати структурну стабільність та біоактивність біополімерних основ, а також є ефективними носіями для адресної доставки АФІ, що сприяє прискоренню регенерації шкіри. Наприклад, введення цеолітів у полімерну композицію сприяє посиленню гемостатичних властивостей, підвищує антибактеріальний ефект, покращує повітропроникність пов'язки та прискорює процес загоєння ран у тварин [169].

Аналіз сучасних літературних джерел свідчить про значний інтерес до антимікробних полімерів, що містять у своєму складі аніонні, катіонні та гідрофобні функціональні групи. Ці полімери є предметом широких досліджень як матеріали для різноманітного фармакотерапевтичного застосування, включаючи розробку нових препаратів для ветеринарної медицини.

1.6 Особливості одержання функціональних матеріалів на основі полісахаридів

Трансдермальні терапевтичні системи (ТТС) являють собою передову дозовану лікарську форму для зовнішнього застосування у вигляді пластрів або плівок, що забезпечує контрольовану та пролонговану доставку діючих фармацевтичних субстанцій через шкірний покрив. Історія розвитку ТТС бере свій початок у 1979 році в США з впровадженням першого трансдермального пластиру зі скополаміном для лікування кінетозів, а згодом – нікотинового пластиру. На сучасному світовому ринку представлено понад 100 найменувань ТТС, тоді як в Україні їхня кількість значно менша [170]. Це вказує на значний потенціал для розширення та впровадження ТТС у ветеринарній фармакології.

Полімери становлять основу архітектури трансдермальних систем доставки лікарських засобів. Такі системи конструюються у вигляді багатошарових полімерних ламінатів. У їх структурі резервуар з діючою речовиною або полімерна матриця з лікарським засобом розміщуються між двома основними полімерними шарами. Зовнішній, непроникний шар, запобігає втраті лікарського засобу через задню поверхню, тоді як внутрішній полімерний шар виконує функції клею та/або мембрани, що контролює швидкість вивільнення (рис 1.2).

У ТТС розрізняють кілька типів систем за їх конструкцією:

Резервуарні системи. У цих системах резервуар з лікарським засобом розташований між непроникним шаром та мембраною, що контролює швидкість вивільнення. Вивільнення діючої речовини відбувається виключно через цю мембрану, яка може бути як мікропористою, так і непористою. Лікарський засіб у резервуарі може бути представлений у вигляді розчину, суспензії, гелю або диспергований у твердій полімерній матриці. На зовнішню поверхню полімерної мембрани

може бути нанесений тонкий шар гіпоалергенного клейового полімеру, сумісного з діючою речовиною.

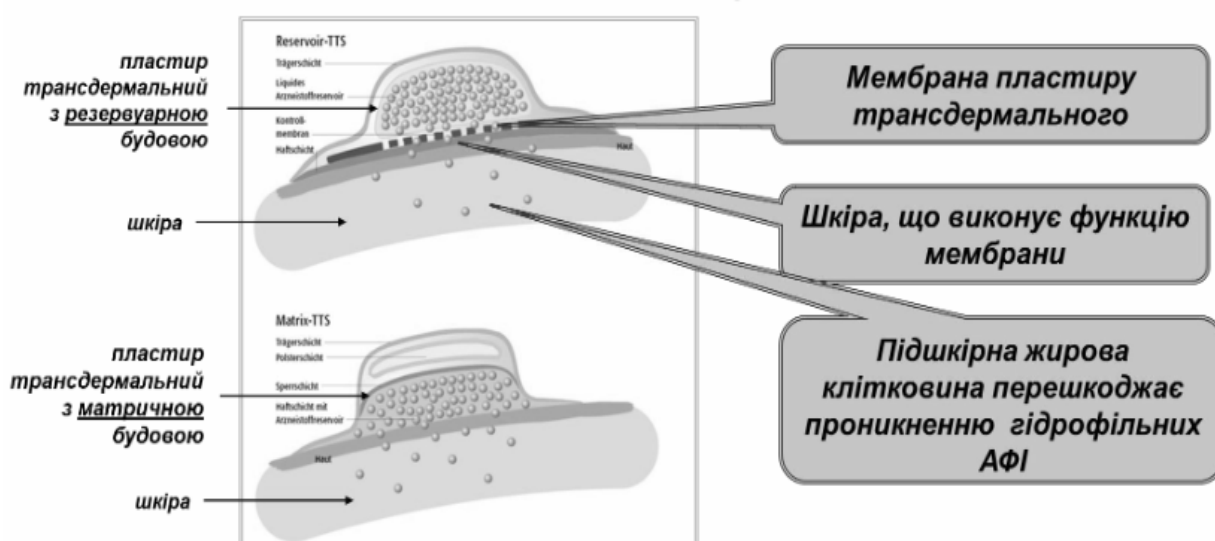


Рисунок 1.2. Принципові схеми будови трансдермальних терапевтичних систем резервуарного та матричного типів та їх взаємодія зі шкірою.

Технологія трансдермальної доставки лікарських засобів є однією з найбільш динамічно розвиваючихся галузей фармації, і цей ріст значною мірою стимулюється прогресом у полімерній науці. Полімери відіграють ключову роль у трансдермальних системах доставки ліків, виконуючи різноманітні функції: вони формують матрицю, з якої вивільняється діюча речовина; слугують мембранами, що контролюють швидкість вивільнення; а також утворюють захисні шари та захисні плівки. Полімери, що застосовуються у трансдермальних системах доставки ліків, повинні відповідати суворим критеріям: бути біосумісними та хімічно сумісними з лікарським засобом та іншими компонентами системи, такими як підсилювачі проникнення та PSA. Вони також повинні забезпечувати стабільну та ефективну доставку лікарських засобів протягом усього передбаченого терміну зберігання або періоду застосування продукту, а

також мати статус "загальновизнаних як безпечні" (GRAS). З економічної точки зору, найбільш ефективним є використання комплексного набору інструментів доставки, а не обмеження лише одним методом. Це особливо актуально у ветеринарній медицині, де різноманіття видів тварин та їхніх фізіологічних особливостей вимагає гнучких та адаптивних підходів до фармакотерапії [171].

Розробка трансдермальних систем доставки лікарських засобів у ветеринарії значною мірою залежить від ретельного вибору та оптимізації полімерних носіїв. Провідні фармацевтичні компанії, що спеціалізуються на трансдермальних технологіях, демонструють сфокусований підхід до використання певних полімерних систем. Наприклад, такі компанії, як Alza Corporation, переважно використовують кополімери етиленвінілацетату (EVA) або мікропористий поліпропілен, тоді як Searle Pharmacia зосереджується на силіконових каучуках [172]. Аналіз доступних на ринку трансдермальних ветеринарних препаратів та формул, описаних у наукових публікаціях, свідчить про використання широкого спектра полімерів на етапах розробки, виробництва та застосування лікарських засобів [173].

Вибір і конструювання полімерної матриці є вирішальними для створення ефективних трансдермальних систем доставки лікарських засобів у ветеринарній медицині. Основне завдання полягає в розробці полімерної матриці, а потім в її оптимізації у поєднанні з активною фармацевтичною речовиною. Ця оптимізація повинна враховувати не лише характеристики вивільнення, а й баланс між адгезією та когезією, фізико-хімічні властивості, а також сумісність та стабільність з іншими компонентами системи та шкірою тварини [174].

Для пасивних трансдермальних систем доставки, що є поширеними у ветеринарній практиці, часто надають перевагу монолітному дизайну через його виробничу ефективність та естетичну привабливість. Хоча

полімерні матриці можуть використовуватися для контролю швидкості вивільнення лікарського засобу, забезпечення адгезії (наприклад, за допомогою чутливих до тиску адгезивів, PSA) або інкапсуляції резервуара з лікарським засобом, у цьому розділі зосереджено увагу виключно на полімерах, які застосовуються для створення матриць з контрольованим і неконтрольованим профілем вивільнення активних речовин [175].

Ефективність трансдермальної доставки лікарських засобів значною мірою залежить від ретельного вибору та оптимізації полімерної матриці, яка визначає кінетику вивільнення активної речовини та її взаємодію з біологічними тканинами. Нижче розглянуто ключові полімерні системи, що використовуються у розробці трансдермальних терапевтичних систем.

Одним з перспективних класів полімерів є зшиті поліетиленгліколеві (ПЕГ) системи. Завдяки високій біосумісності ПЕГ, їх використовують для формування матриць, здатних до набухання у фізіологічних буферних розчинах або органічних розчинниках, утворюючи стабільні гелі. Ці системи, що можуть інкапсулювати білки, демонструють двофазний профіль вивільнення розчинених речовин, що є важливою характеристикою для пролонгованої дії.

Наступним типом полімерів є акрилові матриці, які, будучи модифікованими пластифікаторами, широко застосовуються для створення плівок, що містять лікарський засіб та полімерну основу для трансдермальних систем доставки. Серед поширених акрилових полімерів варто виділити Eudragit RL PM, Eudragit S-100, Eudragit RS PM та Eudragit E-100. Крім того, Eudragit NE-40D, кополімер етилакрилату та метилметакрилату, застосовується як неадгезивний гідрофобний матрицетвірний агент.

Також активно досліджуються матричні системи, що поєднують етилцелюлозу (ЕЦ) та полівінілпіролідон (ПВП). Плівки, виготовлені з ЕЦ та ПВП з додаванням пластифікатора, наприклад, дибутилфталату, були

успішно застосовані для трансдермальної доставки дилтіазему гідрохлориду та індометацину. Введення гідрофільних компонентів, таких як ПВП, до нерозчинних плівкоутворювачів, наприклад, ЕЦ, призводить до збільшення констант швидкості вивільнення. Це явище пояснюється вилуговуванням розчинного компонента полівінілпропілену (ПВП), що створює пористі структури в матриці. Ця пористість зменшує середню довжину дифузійного шляху для молекул лікарського засобу, полегшуючи їх вивільнення у середовище розчинення та, відповідно, прискорюючи швидкість розчинення. Крім того, ПВП діє як антинуклеант, що інгібує кристалізацію лікарського засобу в матриці, підтримуючи його в аморфній формі, що забезпечує швидке розчинення при гідратації матриці [176-177].

Гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ), будучи гідрофільним полімером, що набухає, широко використовується в контрольованій пероральній доставці лікарських засобів. ГПМЦ дозволяє отримувати прозорі плівки, що свідчить про достатню розчинність лікарського засобу в полімері. Однак, матриці з ГПМЦ без додаткових мембран, що контролюють швидкість вивільнення, можуть демонструвати ефект "вибухового" вивільнення під час тестів на розчинення. Це обумовлено швидкою гідратацією та набуханням полімеру, що призводить до негайного вивільнення лікарського засобу [178].

Особливий інтерес становлять органогелі, які представляють собою унікальний клас систем для трансдермальної доставки лікарських засобів. Вони формуються на основі асоціації певних неіоногенних поверхнево-активних речовин, таких як сорбітан моностеарат, лецитин та твіни, у зворотні міцели. Ці міцели в органічному розчиннику при додаванні води зазнають асоціативної переорієнтації, що призводить до утворення гелеподібних структур. Органогелі здатні забезпечувати підвищений потік лікарських засобів через шкіру. Наприклад, мікроемульсія на основі зворотних міцел соєвого лецитину в ізооктані,

желатинована водою, показала 10-кратне збільшення потоку пропранололу порівняно з вазеліновою основою [178]. Ці гелі є ізотропними та термооборотними (розріджуються при температурі близько 40 °C), здатні розчиняти ліпофільні, гідрофільні та амфотерні речовини, включаючи ферменти. Вони характеризуються біосумісністю та довготривалою стабільністю. Важливо зазначити, що органогелі можуть викликати незначну дезорганізацію шкірного бар'єру, ймовірно, пов'язану з органічним розчинником, що використовується для їхнього формування. Ця властивість дозволяє органогелям покращувати проникнення різноманітних активних речовин. Органогелі на основі пліуронічного лецитину також знаходять застосування як трансдермальні системи доставки, оскільки вони можуть інкапсулювати як гідрофобні, так і гідрофільні лікарські засоби: ліпофільні сполуки інтегруються у лецитинову фазу, тоді як водорозчинні речовини розподіляються у водній фазі органогелю [179].

Резервуарні трансдермальні системи доставки лікарських засобів характеризуються наявністю інертної мембрани, яка оточує активну фармацевтичну речовину, забезпечуючи її дифузію з контрольованою та кінцевою швидкістю. Ця мембрана може бути як непористою, де лікарський засіб дифундує безпосередньо через матеріал полімеру, так і містити рідиною заповнені мікропори, що дозволяє додаткову дифузію через рідке середовище в порах. У випадку непористих мембран, швидкість проникнення молекул лікарського засобу залежить від його розчинності в мембрані та товщини останньої. Тому вибір матеріалу мембрани є критичним і повинен відповідати фізико-хімічним властивостям лікарського засобу. Шляхом регулювання складу та товщини мембрани можна точно контролювати швидкість дозування на одиницю площі пристрою [180].

Серед полімерів, що використовуються у резервуарних системах, кополімери етиленвінілацетату (EVA) часто застосовуються для виготовлення мембран, що контролюють швидкість вивільнення. Ця популярність обумовлена можливістю регулювання проникності мембрани шляхом зміни вмісту вінілацетату в полімері. Кополімеризація етилену з вінілацетатом, який не є ізоморфним з етиленом, призводить до зниження ступеня кристалічності та температури плавлення кристалічних областей, одночасно збільшуючи аморфність. Оскільки розчинені речовини легше проникають через аморфні області, проникність матеріалу зростає. Кополімеризація також збільшує полярність полімеру. Отже, зростання вмісту вінілацетату в кополімері призводить до збільшення розчинності полярних сполук у полімері і, як наслідок, до посилення їх дифузії. Однак, при вмісті вінілацетату близько 60% за вагою свідчить про зменшення рухливості полімерного ланцюга, що, в свою чергу, обмежує дифузію розчиненої речовини. Вплив цих структурних змін на проникність мембрани ілюструється на прикладі проникнення камфори через ряд полі(етиленвінілацетатних) кополімерів, де максимальний граничний потік спостерігався при вмісті вінілацетату 60% [181].

Полімери силіконової гуми також широко застосовуються у численних пристроях з контрольованим вивільненням. Ці полімери демонструють виняткову комбінацію біосумісності, простоти виготовлення та високої проникності для багатьох важливих класів лікарських засобів, зокрема стероїдів. Висока проникність цих матеріалів пояснюється вільним обертанням навколо основного ланцюга силіконової гуми, що забезпечує дуже низьку мікроскопічну в'язкість всередині полімерної мережі [182].

Більшість поліуретанів, що використовуються в даний час, є поліефірного типу через їх високу стійкість до гідролізу, поліефіруретани останнім часом привертають увагу завдяки їхній біорозкладності. Ці

поліефірні або поліефіруретани характеризуються гумоподібною структурою та відносно високою проникністю. Співвідношення гідрофільності до гідрофобності в цих полімерах може бути збалансоване для досягнення оптимальних властивостей проникності. Поліуретанові мембрани особливо підходять для гідрофільних полярних сполук, які демонструють низьку проникність через гідрофобні полімери, такі як силіконова гума або EVA-мембрани [183].

У розробці трансдермальних пластирів найчастіше використовуються акрилові, поліізобутиленові та силіконові клеї. Вибір конкретного клею залежить від ряду факторів, включаючи загальну конструкцію пластиру та рецептуру лікарського засобу. Для резервуарних систем з периферійним клеєм важливо, щоб випадковий контакт між клеєм та лікарським засобом або підсилювачами проникнення не призводить до дестабілізації будь-якого з компонентів. У випадку резервуарних систем, що включають лицьовий клей, лікарський засіб, що дифундує, не повинен негативно впливати на адгезійні властивості клею.

Крім того, вибір клею може базуватися на його адгезійних властивостях та сумісності зі шкірою пацієнта. Для матричних конструкцій, де клей, лікарський засіб та підсилювачі проникнення мають бути змішані, процес вибору стає більш складним. Після встановлення основного критерію хімічної сумісності між усіма інгредієнтами, подальший вибір буде ґрунтуватися на швидкості дифузії лікарського засобу та підсилювача проникнення через клейову матрицю [184].

Фізико-хімічні характеристики комбінації лікарський засіб-клей, такі як розчинність та коефіцієнт розподілу, а також властивості самого клею, зокрема ступінь зшивання, є визначальними для оптимального вибору клею для конкретного лікарського засобу. У випадку незшитих клеїв, підсилювачі або інші інгредієнти рецептури, що мають параметри розчинності, подібні до параметрів клею, можуть призвести до зниження

когезійної міцності та пластифікації клею. Значна втрата когезійної міцності може проявлятися у вигляді підвищеної липкості, "холодного потоку" клею за межі пластиру та перенесення клейового шару на захисну плівку або шкіру при видаленні. З іншого боку, взаємодія компонентів може призвести до збільшення когезійних властивостей шляхом дії як подовжувачів, зміцнюючих наповнювачів або індукуювання зшивання [185].

Типова формула PSA включає еластомерний полімер, клейову смолу, необхідний наповнювач, різноманітні антиоксиданти та стабілізатори (за потреби), а також зшиваючі агенти. При розробці PSA необхідно досягти балансу чотирьох ключових властивостей: липкості, адгезії при відшаровуванні, адгезії до шкіри та когезійної міцності [186].

У новій модифікації традиційної конструкції трансдермальних систем був розроблений пластр, де сам захисний шар виконував роль резервуару для лікарського засобу. Верхня внутрішня частина резервуару з лікарським засобом проникала у пористий захисний шар і застигала в ньому після нанесення, таким чином об'єднуючи резервуар та захисний шар. Ця інновація дозволила захисному шару функціонувати як місце зберігання лікарського резервуару.

Під час зберігання трансдермальний пластр покритий захисною плівкою, яка знімається безпосередньо перед його нанесенням на шкіру. Таким чином, вона розглядається як частина первинної упаковки, а не як складова лікарської форми, що доставляє активний компонент. Проте, оскільки захисна плівка знаходиться в тісному контакті з системою доставки, вона повинна відповідати певним вимогам щодо хімічної інертності та мати низьку проникність для лікарського засобу, підсилювача проникнення та води [187].

Таким чином, вибір та оптимізація полімерних компонентів, включаючи матеріали мембран резервуарних систем, чутливі до тиску клеї, захисні шари та плівки, є критично важливими для успішної розробки

ефективних та безпечних трансдермальних систем доставки лікарських засобів у ветеринарній медицині. Кожен із цих елементів відіграє унікальну роль у забезпеченні контрольованого вивільнення активних речовин, надійної фіксації на шкірі та стабільності препарату протягом усього терміну його використання, що зрештою визначає терапевтичну ефективність та комфорт для тварини [188].

1.7 Антибактеріальні матеріали на основі крохмалю та полівінілового спирту для використання як пов'язки для ран

Традиційно, у біомедичній, пакувальній та сільськогосподарській галузях широко використовувалися нафтохімічні матеріали, такі як полістирол, полівінілхлорид та нейлон, завдяки їхнім відмінним механічним властивостям та простоті виробництва [189]. У цьому контексті біорозкладні полімери, зокрема крохмаль та полівініловий спирт (ПВС), демонструють значний потенціал. Нещодавні дослідження успішно застосували матеріали на основі крохмалю та ПВС у різних функціональних сферах, включаючи харчову упаковку, пов'язки для ран, прискорення загоєння ран та системи доставки лікарських засобів [190]. Це відкриває перспективні шляхи для їх впровадження у ветеринарну практику.

Полівініловий спирт (ПВС) що виробляється шляхом гідролізу полівінілацетату [191]. Він широко використовується як у промисловості, так і в біомедицині. Завдяки своїй біорозкладності та видатним механічним властивостям ПВС визнаний життєздатною альтернативою синтетичним полімерам [192]. Додатково, функціональні властивості ПВС, такі як емульгування, адгезія та плівкоутворення, роблять його перспективним кандидатом для використання у розробці ветеринарних пов'язок для ран [193]. Ці сприятливі характеристики значною мірою зумовлені наявністю гідроксильних (-ОН) груп та їх здатністю утворювати водневі зв'язки за рахунок електростатичних взаємодій [193]. Однак,

відносно висока вартість ПВС та його бар'єрні властивості щодо кисню обмежують його застосування. Для подолання цих недоліків чистий ПВС може бути ефективно змішаний з крохмалем, відомим як природний та економічно вигідний полімер [194]. Багато дослідницьких груп успішно використовують відновлювані та доступні природні матеріали, такі як крохмаль, для створення біорозкладних сумішей крохмалю з ПВС [195]. Плівки на основі крохмалю характеризуються прозорістю, біосумісністю, нетоксичністю та, що найважливіше, здатністю до природної біодеградації у водному або ґрунтовому середовищі за короткий період часу [196]. Крохмаль відіграє ключову роль у формуванні безперервної матриці в розчині полімерного матеріалу [197].

Незважаючи на значні переваги, крохмаль і ПВС демонструють певну несумісність, що вимагає розробки спеціальних методів для покращення характеристик їхніх сумішей [198]. Особлива увага приділяється підвищенню сумісності між крохмалем та ПВС. Лимонна кислота (ЛК) може бути використана як ефективний зшиваючий агент, що вважається нетоксичним у розчинах [199]. Було показано, що додавання лимонної кислоти покращує гнучкість плівок та створює антибактеріальне середовище на плівці крохмалю/ПВС та навколо неї зі збільшенням концентрації ЛК [200]. Крім того, завдяки своїй відповідній кислотності та схваленню Управлінням з контролю за продуктами та ліками США (FDA) як безпечної органічної кислоти, лимонна кислота в оптимальних пропорціях має потенціал значно покращити антибактеріальні властивості плівок для загоєння ран, підвищуючи таким чином ефективність цих нових матеріалів у процесі лікування ран у ветеринарній практиці [201].

Висновки до розділу 1

Виходячи з проведеного теоретичного аналізу сучасних методів регулювання та стабілізації фізико-хімічних і експлуатаційних властивостей модифікованих полісахаридів, було визначено ключові напрямки їх застосування у біомедицині. Проведені дослідження зосереджені на розробці полімерних композиційних матеріалів з терапевтичним потенціалом на основі біополімерів, вивчаючи їхні властивості та можливості застосування у ветеринарній медицині для лікування опіків, ран і трофічних виразок. Детально проаналізовано технологічні принципи та особливості отримання нових поліфункціональних перев'язувальних матеріалів з покращеними характеристиками, а також оцінено можливості ефективної дії АФІ на уражених ділянках шкіри за їхньою допомогою. На основі комплексного підходу до вивчення різних аспектів формування цільових матеріалів ідентифіковано основні фактори, що чинять найбільший вплив на фізико-хімічні процеси їх отримання.

Незважаючи на очевидні переваги, на українському ринку спостерігається майже повна відсутність вітчизняних матеріалів для адресної доставки ліків ветеринарного призначення, що базуються на біополімерах, модифікованих полісахаридах та їхніх композиціях. Саме вирішенню цієї актуальної науково-практичної проблеми і присвячено дану дисертаційну роботу.

РОЗДІЛ 2. ОБ'ЄКТ, ПРЕДМЕТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Об'єкт дослідження. Процеси формування властивостей полімерних композиційних матеріалів ветеринарного призначення на основі біосумісних полімерів

Предмет дослідження. Технології полімерних композиційних матеріалів ветеринарного призначення на основі біосумісних полімерів

Характеристика матеріалів використаних в роботі наведена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1. Фізико-хімічні властивості та призначення полімерів, та допоміжних речовин, які були використані у дослідженнях

№	Повна назва	М.м., D	T _{плав.} , °C	Застосування в дослідженні
1	Крохмаль картопляний <i>ДСТУ 4286:2004</i>	162,00 x n	410	Основа полімерної плівки, плівкоутворювач
2	Полівініловий спирт (ПВС) <i>TU 2215-088-00203766-2007</i>	(5-200)·10 ³	200	Полімер-модифікатор полімерної плівки
3	Лимонна кислота <i>ДСТУ 908:2006</i>	192,1	153	Модифікатор плівкоутворювача
4	Молочна кислота <i>ДСТУ 4621:2006</i>	90	16,8	Модифікатор плівкоутворювача
5	Ксероформ <i>UA/12732/01/01</i>	1 198,35	-	Антимікробний компонент
6	Гліцерин <i>UA/17198/01/02</i>	92,09	20	Пластифікатор

2.1. Характеристика полімерів та їх похідних

2.1.1. Характеристика полівінілового спирту

Полівініловий спирт (ПВС) – це водорозчинний синтетичний полімер, який характеризується високою полярністю завдяки наявності численних гідроксильних груп у його молекулярній структурі. Ці групи

забезпечують видатну здатність ПВС до утворення міжмолекулярних водневих зв'язків з молекулами води, що зумовлює його високу розчинність, особливо за підвищених температур, з утворенням в'язких колоїдних розчинів [202]. ПВС постачається у вигляді гранульованого порошку білого або злегка жовтуватого кольору і нерозчинний у більшості органічних розчинників, проте гігроскопічний. Його унікальні властивості роблять ПВС цінним компонентом для широкого спектру біомедичних застосувань, зокрема як полімер-модифікатор для полімерних плівок.

Об'єктом даної наукової роботи є ПВС 16/1. Характеристики його наведені у табл. 2.2.

Таблиця 2.2. Технологічні і експлуатаційні властивості ПВС

Назва показника	Норма
Марка	16/1
Гатунок	в/г
Молекулярна маса	5000 -20000
Ступінь кристалічності, %	30-70
Густина, кг/м ³	1270-1300
Температура плавлення, °С	225-230
Температура склування, °С	85-90
Температура розкладу, °С	170-230
Міцність при розриві, МПа, не менше	60-120
Відносне подовження при розриві, %, не менше	10-30
Теплоємність, Дж/г·К	1,68
Динамічна в'язкість 4%-го розчину, Па·с *10 ³	14-17
Масова частка ацетатних груп, %, не більше	0,9-1,7
Теплостійкість по Маркенсу, °С	135-145
Розчинність у воді, %, не менше	99,8

2.1.2. Характеристика крохмалю

Крохмаль ($C_6H_{10}O_5$)_n є високомолекулярним полісахаридом рослинного походження, що складається з лінійної амілози та розгалуженого амілопектину, і виконує функцію основного резервного гомополісахариду [203]. Він представлений різноманітними типами (картопляний, кукурудзяний тощо), що класифікуються за ботанічним походженням або ступенем модифікації [204]. Як аморфний, гігроскопічний порошок, нерозчинний у холодній воді, крохмаль при нагріванні утворює в'язкий клейстер [205]. Його характерною властивістю є взаємодія з йодом, що призводить до інтенсивного синього забарвлення амілози [206]. У медицині та фармації крохмаль широко використовується як допоміжна речовина: наповнювач у таблетках, компонент зовнішніх препаратів (мазей, присипок) та обволікаючий засіб при пероральному застосуванні. Відповідно до мікробіологічних показників, картопляний крохмаль, призначений для використання у виробництві хіміко-фармацевтичної продукції, має відповідати вимогам, наведеним у таблиці 2.3.

Таблиця 2.3. Мікробіологічні критерії відповідності для картопляного крохмалю (фармацевтичне застосування)

Назва показника	Норма
Кількість мезофільних аеробних і факультативно-анаеробних мікроорганізмів, КТО в 1 г, не більше ніж	$1,0 \times 10^4$
Плісеневі гриби, КТО в 1 г, не більше ніж	5,0-10
Дріжджі, КТО в 1 г, не більше ніж	1,0-10
Бактерії фупи кишкових паличок (каліформи), в 1 г	-
Патогенні мікроорганізми, зокрема бактерії роду Сальмонелла, в 25 г	-

За фізико-хімічними показниками картопляний крохмаль повинен відповідати вимогам, наведеним в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4. Фізико-хімічні показники картопляного крохмалю

Назва показника	Норма для картопляного крохмалю			
	«Екстра» сорту	вищого сорту	I сорту	II сорту
Масова частка вологи, %	17-20	17-20	17-20	17-20
Масова частка загальної золи(в перерахунку на суху речовину), не більше ніж	0,30	0,35	0,50	1,0
Кислотність — витрата розчину гідроксиду натрію молярною концентрацією 0,1 моль/дм ³ на нейтралізацію г сухої речовини, см ³ , не більше ніж	7,5	10,0	14,0	20,0
Кількість вкраплень на 1 дм ² рівної поверхні картопляного крохмалю під час розглядання неозброєним оком, шт, не більше ніж	60,0	280,0	700,0	-
Масова частка сірчастого ангідриду, %, не більше ніж	0,005	0,005	0,005	0,005
Наявність металомангнітних домішок	Не дозволено			

2.2. Характеристика допоміжних речовин

2.2.1. Характеристика гліцерину

Гліцерин – Марка ПК-94. Технічний продукт, властивості якого відповідають ДСТУ ISO 1614:2003.

Гліцерин (гліцерол), C₃H₈O₃, є прозорим, безбарвним, високов'язким триатомним спиртом з солодкуватим смаком [207]. Наявність трьох

гідроксильних груп зумовлює його високу реакційну здатність та різнобічне застосування. У парфумерній та фармацевтичній промисловості гліцерин широко використовується як зволожувач, пом'якшувальний компонент, основа для мазей та стабілізатор косметичних засобів. Також він є ключовим вихідним реагентом в органічному синтезі, зокрема для отримання метіоніну, що застосовується в медичній практиці [208].

За фізико-хімічними показниками гліцерин повинен відповідати вимогам, наведеним в таблиці 2.5

Таблиця 2.5. Фізико-хімічні показники дистильованого гліцерину

Найменування показника	Норма
Прозорість	Прозорий
Запах	Відсутність запаху не притаманний гліцерину, при температурі 15-20°C
Густина при 20°C, г/см ³ , не менше	1,244
Реакція гліцерину 0,1 моль/дм ³ розчину HCl або KOH, см ³ , не більше	1,5
Масова частка чистого гліцерину, %, не менше	94
Масова частка золи, %, не менше	0,02
Хлориди	сліди
Вуглеводи	відсутні

2.2.2. Характеристика лимонної кислоти

Лимонна кислота (2-гідрокси-1,2,3-пропантрикарбонова кислота, $C_6H_8O_7$) є типовою трикарбоновою кислотою [209] .

Сучасне промислове виробництво лимонної кислоти базується переважно на методі біосинтезу, що здійснюється з використанням цукровмісної сировини та промислових штамів пліснявого гриба *Aspergillus niger*.

Об'єктом даної НДР є лимонна кислота вищого сорту. Її характеристики наведені в табл. 2.6

Таблиця 2.6. Органолептичні і хімічні показники лимонної кислоти

Найменування показника	Норма для марки
	Вищий сорт
Зовнішній вигляд і колір	Кристали без кольору або білий порошок без грудочок; для кислоти першого сорту допускається жовтуватий відтінок.
Смак	Кислий
Запах	Розчин кислоти концентрації 20 г/дм ³ у дистильованій воді не повинен мати запаху
Структура	Сипуча, суха, на дотик не липка
Масова доля лимонної кислоти у перерахунку на моногідрат, % Не менше	99,5
Колір, одиниці показника зафарбованості розчину йодною шкали, не більше	6
Масова доля золи, % не більше	0,10
Масова доля миш'яку, % не більше	0,00007
Масова доля вільної сірчаної кислоти, % не більше	0,01
Масова доля сульфатної золи, % не менше	-

У полімерних композиціях лимонна кислота, завдяки своїй трикарбоксильній структурі, функціонує як ефективний зшиваючий агент. Вона взаємодіє з гідроксильними групами полівінілового спирту (ПВС) та гліцерину шляхом естерифікації, а також може утворювати зв'язки в межах полісахаридних ланцюгів, формуючи просторово зшиту полімерну сітку. Цей механізм зшивання зумовлює суттєве покращення фізико-механічних властивостей отриманих плівок, підвищуючи їхню міцність та жорсткість [210].

Лимонна кислота, як біосумісний та багатofункціональний реагент, проявляє подвійну роль у модифікації крохмалю: каталізатора гідролізу та зшиваючого агента [211]. Залежно від умов, вона може індукувати гідролітичну деструкцію глікозидних зв'язків, знижуючи молекулярну масу крохмалю та покращуючи розчинність. Паралельно відбувається естерифікація з гідроксильними групами крохмалю, що призводить до формування тривимірної мережі [212]. Контрольований ступінь зшивання дозволяє оптимізувати водопоглинання та забезпечити стабільність матеріалу у водному середовищі, що є критично важливим для фармацевтичних та медичних застосувань [213].

2.2.3. Характеристика молочної кислоти

Молочна кислота (2-гідроксипропанова кислота, $C_3H_6O_3$) є альфа-гідроксикислотою, що характеризується високою розчинністю у воді та органічних розчинниках. У чистому вигляді вона є безбарвною сироподібною рідиною [214]. Промислово молочна кислота виробляється переважно методом ферментації цукровмісної сировини за допомогою бактерій [215]. Завдяки своїм фізико-хімічним властивостям та біосумісності, молочна кислота широко застосовується у харчовій, фармацевтичній та інших галузях.

Молочна кислота (МК) є біосумісною та нетоксичною монокарбоновою кислотою, що широко застосовується в полімерних композиціях завдяки своїй амфіфільній природі та здатності виступати як пластифікатор, каталізатор та модифікатор [216]. У процесах модифікації крохмалю МК проявляє подвійну роль: каталізатора гідролізу, що призводить до деполімеризації та зниження в'язкості [217], а також реагента естерифікації з гідроксильними групами крохмалю, що може покращувати гідрофобність матеріалу [218]. Крім того, МК є ефективним пластифікатором, що підвищує гнучкість та еластичність крохмальних плівок [219].

Об'єктом даної НДР є молочна кислота вищого сорту. За фізико-хімічними показниками молочна кислота повинна відповідати вимогам, зазначеним у таблиці 2.7

Таблиця 2.7. Фізико-хімічні показники кислоти молочної харчової

Назва показника	Значення показників для сортів		
	вищого	першого	
Масова частка загальної молочної кислоти, %, не менше ніж	40,0 ± 1,0	40,0 ± 1,0	60,0 ± 1,0
Масова частка молочної кислоти, що прямо титрується, %, не менше ніж	37,5	37,5	53,0
Масова частка ангідридів, %, не більше ніж	2,5	2,5	7,0
Колірність, градуси, не більше ніж	6,5	10,0	15,0
Масова частка золи, %, не більше ніж	0,6	1,0	1,2
Масова частка заліза (Fe), %, не більше ніж	0,007	0,014	0,020
Масова частка сульфатів (SO ₄), %, не більше ніж	0,3	не нормується	
Масова частка хлоридів (CL), %, не більше ніж	0,1	не нормується	
Масова частка редукувальних речовин, %, не більше ніж	1,0	не нормується	
Визначення наявності барію	не допускається	не нормується	

Модифікація крохмалю молочною кислотою суттєво покращує його фізико-механічні властивості, зменшує водопоглинання та підвищує стабільність у водному середовищі, що є важливим для розробки функціональних біополімерних композиційних матеріалів для фармацевтичних та інших застосувань [220-221].

2.3. Характеристика антимікробного компонента

У контексті даного дисертаційного дослідження, під антимікробним компонентом розуміється хімічна сполука або речовина, що здатна пригнічувати ріст або спричиняти загибель мікроорганізмів, надаючи кінцевому полімерному матеріалу антимікробні властивості. Ці компоненти є ключовими для створення функціональних матеріалів, призначених для медичного, фармацевтичного чи санітарно-гігієнічного застосування, де необхідний захист від мікробної контамінації. Такі речовини повинні відповідати встановленим стандартам якості та безпеки, зокрема вимогам Державної фармакопеї України (ДФУ) [222].

Ксероформ - вісмуту трибромфенолят (2,4,6-трибромфенолят вісмуту основний). Молярна маса - 1198,35 г/моль. Аморфний порошок жовтого кольору зі слабким специфічним запахом.

Реєстраційне посвідчення UA/12732/01/01.

Вісмуту трибромфенолят, широко відомий під торговою назвою Ксероформ, є хімічною сполукою, що належить до похідних фенолів та вісмуту. У чистому вигляді він являє собою дрібнокристалічний порошок, який є практично нерозчинним в органічних розчинниках (ефір, етанол, хлороформ) та воді. У його складі детерміновано міститься від 50 до 55 % оксиду вісмуту (Bi_2O_3) [223].

Ксероформ характеризується комплексом фармакологічних властивостей, включаючи виражену антисептичну, в'язучу, підсушуючу, протизапальну та десенсибілізуючу (зменшує чутливість) дію [224-225].

2.4. Методи дослідження властивостей композиційних матеріалів

2.4.1. Модифікація крохмалю лимонною та молочною кислотами

У рамках даної роботи було проведено дослідження кислотної модифікації картопляного крохмалю з використанням органічних кислот – лимонної та молочної. Модифікацію здійснювали шляхом створення специфічних умов, що сприяють ефективному кислотно-каталітичному гідролізу крохмалю цими реагентами. Досліджувався вплив концентрації лимонної та молочної кислот (0,5 моль/л та 1,0 моль/л) та тривалості обробки (1,5 години, 2,0 години та 2,5 години) на ефективність процесу.

Експериментальна процедура включала обробку зразків нативного картопляного крохмалю водними розчинами відповідної кислоти заданої концентрації з подальшою термостабілізацією отриманих суспензій у сушильній шафі при контрольованій температурі 50 °С протягом визначеного часу. Завершальними етапами були промивка модифікованого крохмалю для видалення залишків непрореагованих реагентів та його подальша сушка до постійної маси.

2.4.2. Визначення ступеню полімеризації модифікованого крохмалю

Ступінь полімеризації (СП) визначається як середнє число мономерних ланок у макромолекулі полімеру, і для модифікованого крохмалю його визначення дозволяє кількісно оцінити ефективність процесу деполімеризації, що безпосередньо впливає на фізико-хімічні та функціональні властивості кінцевого продукту.

Після завершення термічної обробки та подальшого відстоювання протягом 24 годин, аліквотні об'єми (5 мл) кожного зразка піддавали титруванню. Титрування проводили 0,1 Н розчином гідроксиду натрію (NaOH) з використанням фенолфталеїну як індикатора. Отримані титраційні дані слугували для кількісної оцінки ступеня модифікації крохмалю.

Визначення СП модифікованого крохмалю здійснювали віскозиметричним методом шляхом вимірювання відносної в'язкості його розчинів. Для цього готували розчини крохмалю у кадоксені. Точну наважку очищеного модифікованого крохмалю масою в діапазоні 0,025-0,050 г поміщали у конічну колбу ємністю 50 см³. До наважки додавали необхідний об'єм розчину кадоксену для досягнення концентрації крохмалю 2 г/дм³ (або 2 г/л).

Колбу поміщали на механічний струшувач (шейкер) та інтенсивно збовтували протягом 3 годин для повного розчинення або гомогенного диспергування зразка. Масу нерозчиненого залишку визначали після відмивання його від кадоксену дистильованою водою та висушування до постійної маси; цю масу віднімали від початкової наважки для розрахунку точної концентрації розчиненого полісахариду.

Вимірювання часу витікання розчину проводять за допомогою капілярного віскозиметра. Віскозиметр заповнюють приготівленим розчином, термостатують у водяній бані протягом 10-15 хвилин для досягнення заданої робочої температури (20±0,1)°C та вимірюють час витікання рідини через капіляр.

Ступінь полімеризації, СП, обчислюють за формулою (1):

$$\text{СП} = [\eta] / K, \quad (1)$$

де K - константа Хагінса, $K = 6,6 \cdot 10^{-4}$;

$[\eta]$ - характеристична в'язкість.

Її розраховують за формулою (2):

$$[\eta] = \frac{8}{C} \left(\sqrt{\eta_{\text{відн}} - 1} \right), \quad (2)$$

де: C - масова концентрація модифікованого крохмалю за вирахуванням осаду, що не розчинився, г/дм³;

$\eta_{\text{отн}}$ - відносна в'язкість, яка вираховується за формулою (3):

$$\eta_{\text{відн}} = \tau_1 / \tau_2 \quad (3)$$

де: τ_1 - час витікання розчину (с), а τ_2 – час витікання розчинника (с)

2.4.3. Дослідження водопоглинання зразків

У рамках даної роботи для визначення сорбційних характеристик плівок на основі крохмалю, модифікованого молочною кислотою, а також композицій цього модифікованого крохмалю з полівініловим спиртом (ПВС), було застосовано гравіметричний метод дослідження сорбції водяної пари за умов ізотермічного контролю та підтримки сталої відносної вологості.

Дослідження проводили з використанням ексикаторів, що містили насичені водні розчини неорганічних солей, які створюють сталу рівноважну відносну вологість над поверхнею розчину при певній температурі. Випробування сорбційних властивостей плівкових зразків проводили при стандартній температурі 25 ± 1 °C та наступних фіксованих значеннях відносної вологості повітря: 45 % (досягається використанням насиченого розчину K_2CO_3), 60 % (насичений розчин $NaNO_2$) та 80 % (насичений розчин KCl).

Методика експерименту полягає у наступному: підготовлені плівкові зразки, попередньо висушені до постійної маси в сушильній шафі при температурі 90 °C (m_{dry}), зважували перед початком випробування. Після початкового зважування (m_{dry}), зразки негайно поміщали в ексикатори з контрольованою відотною вологістю. Зважування зразків (m_t) проводили періодично через фіксовані проміжки часу (кожні 24 години) до моменту досягнення ними постійної маси (m_{eq}), що свідчило про встановлення сорбційної рівноваги між плівковим матеріалом та водяною парою в атмосфері ексикатора.

Рівноважний вміст води (λ), що відповідає даному значенню відносної вологості та температурі, розраховували для кожного зразка за

формулою, що виражає масу поглиненої води на одиницю маси абсолютно сухого матеріалу (4):

$$\lambda = \frac{m_{eq} - m_{dry}}{m_{dry}}, \quad (4)$$

m_{eq} – рівноважна маса зразка після витримки в умовах контрольованої вологості та досягнення постійної маси, г;

m_{dry} – маса абсолютно сухого зразка, визначена попереднім висушуванням до постійної маси, г.

2.4.4. Методика колориметричного визначення концентрації метиленового синього

З метою оцінки потенціалу розроблених плівок щодо адсорбції розчинних речовин з раневого середовища, було досліджено кінетику адсорбції метиленового синього (МС), що є модельним катіонним барвником. Концентрацію барвника метиленового синього (МС) кількісно визначали за допомогою фотоелектроколориметра КФК-2. Вимірювання оптичної густини (абсорбції) проводили при довжині хвилі 670 нм, використовуючи кювети з оптичним шляхом 10 мм. Дистильована вода слугувала розчином порівняння (контролем) для всіх вимірювань. Для побудови калібрувального графіку виміряні значення оптичної густини наносили на графік залежності від відомих масових концентрацій попередньо приготовлених стандартних розчинів МС. Цей калібрувальний графік згодом використовувався для визначення концентрації МС в експериментальних зразках.

Сорбційну ефективність матеріалів оцінювали за ступенем поглинання барвника МС, який розраховували за формулою (5):

$$\eta = \frac{C_i - C_f}{C_i} \cdot 100\% \quad (5)$$

де C_i - початкова концентрація досліджуваної речовини; C_f - кінцева концентрація досліджуваної речовини через певний проміжок часу.

Для точного визначення концентрації метиленового синього (МС) в експериментальних зразках під час адсорбційних досліджень було побудовано калібрувальний графік.

Серію стандартних розчинів МС різної концентрації готували методом серійних розведень (табл. 2.8), після чого їхню оптичну густину вимірювали при попередньо визначеній довжині хвилі 670 нм.

Таблиця 2.8. Метод послідовних розведень

№ колби	Об'єм 0,0073% розчину МС (V _{мс}), мл	Концентрація МС, %	Оптична густина (D) при $\lambda=670$ нм
1	1	0,292	0,012
2	2	0,584	0,019
3	3	0,872	0,034
4	4	1,168	0,041
5	5	1,46	0,048
6	6	1,752	0,06

Отримані експериментальні точки наносили на графік для побудови калібрувальної кривої, яка продемонструвала сильну лінійну кореляцію між оптичною густиною та концентрацією МС (рис.2.1). Рівняння цієї лінійної залежності, а також коефіцієнт детермінації (R^2), отримані з калібрувальної кривої, згодом використовувалися для розрахунку залишкової концентрації МС у надосадових розчинах, одержаних під час адсорбційних експериментів.

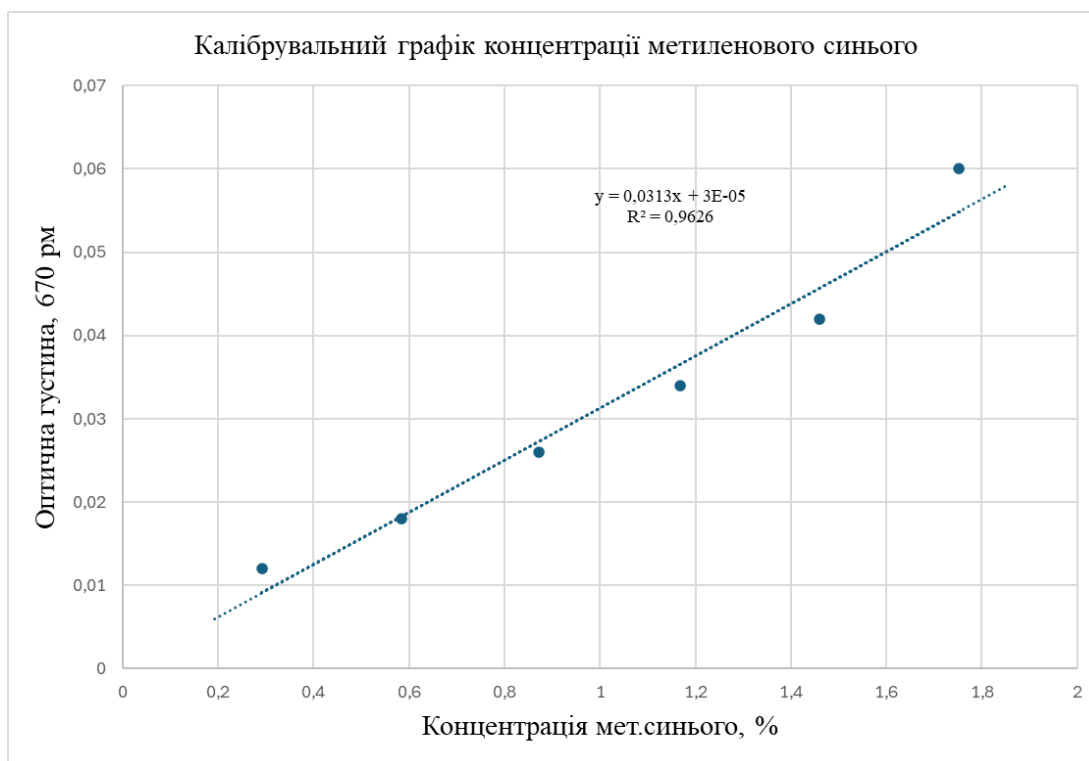
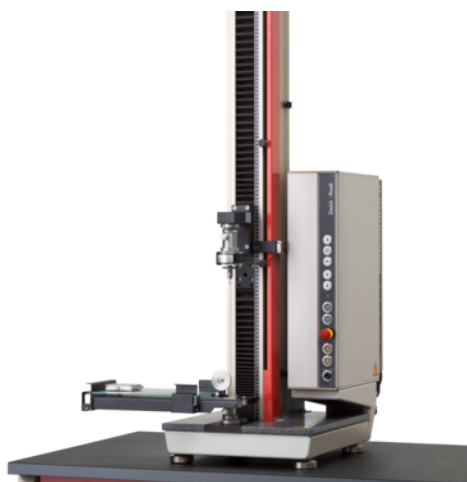


Рис 2.1. Калібрувальний графік визначення залишкової концентрації.

Експерименти проводилися шляхом занурення зразків плівок у розчин метиленового синього (МС) та подальшого моніторингу зниження концентрації МС з часом за допомогою фотоелектроколориметрії. Адсорбційна ємність матеріалів виражається у відсотках поглиненого МС зразками плівок відносно початкової кількості барвника у розчині.

2.4.5. Дослідження фізико-механічних показників плівки

Механічні властивості плівок, такі як міцність на розрив і відносне подовження при розриві плівок досліджували за допомогою автоматизованої машини для випробування на розтяг Zwick Roell Z2.5TH1 (рис 2.2). Для кожного зразка плівки було виготовлено п'ять повторних зразків відповідно до стандартних методів тестування (ASTM D882)



*Рисунок 2.2. Автоматизованої машина для випробування на розтяг
Zwick Roell Z2.5TH1*

Для випробувань готували зразки плівок типу "лопатка", що відповідає вимогам зазначеним в таблиці 2.9.

Таблиця 2.9. Параметри зразків

Параметр	Позначення	Одиниці вимірювання
Загальна довжина	L	не менше 150 мм
Довжина робочої частини	l	60 мм
Розрахункова довжина	l_0	50 мм
Ширина робочої частини	b	10 мм
Товщина робочої частини	h	не більше 10 мм

Вимірювання критичних розмірів зразків – товщини та ширини робочої частини – проводили щонайменше у трьох точках (у центральній частині та на відстані приблизно 5 мм від маркувальних міток, що обмежують базову довжину) з використанням мікрометра або штангенциркуля з точністю до 0,01 мм. На основі отриманих вимірів розраховували середнє арифметичне значення товщини та ширини для кожного зразка та обчислювали площу його початкового поперечного

перерізу (A_0). Зразки, у яких максимальне та мінімальне значення будь-якого з критичних розмірів (товщини чи ширини) відрізнялося більш ніж на 0,2 мм, відбраковувалися та не допускалися до подальших випробувань, щоб забезпечити достовірність результатів.

Значення відносного видовження розраховувалося за формулою

Значення межі міцності σ при розтягу (σ_{pm}) розраховують за наступною формулою (6):

$$\sigma_{pm} = F_{pm} / A_0, \quad (6)$$

де F_{pm} – максимальне напруження при розриві;

A_0 - площа початкового поперечного перерізу зразка, мм^2 ;

Значення відносного подовження при розриві (ϵ_p) розраховують за наступною формулою (7):

$$\epsilon_p = \Delta l_p \cdot 100\% / l_0, \quad (7)$$

де Δl_p – збільшення розрахованої довжини зразка в момент розриву, мм;

l_0 - початкова розрахункова довжина зразка, мм.

2.4.6 Методика визначення антимікробної активності зразків на стійкість до бактерій *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*

Ефективність антимікробної активності розроблених плівкових матеріалів оцінювали із застосуванням модифікованого методу дифузії в агар. Метод базується на дифузії антимікробних компонентів з досліджуваного зразка в інокульоване тест-культурою поживне середовище, що дозволяє візуалізувати зону пригнічення мікробного росту. Як тест-культури використовували колекційні штами грамнегативної *Escherichia coli* та грампозитивних *Staphylococcus aureus* [224].

Для активації метаболізму та стандартизації фізіологічного стану, культури двічі пересівали на м'ясо-пептонний агар (МПА) та інкубували в термостаті при 30-35 °C протягом 18-24 годин. З активованих добових культур готували стандартизовані бактеріальні суспензії з оптичною

щільністю, що відповідає титру близько 10^9 колонієутворюючих одиниць (КУО) в 1 мл [225].

Процедура посіву полягала у внесенні 1 мл підготовленої суспензії тест-культури в стерильну чашку Петрі, до якої негайно додавали 15-20 мл розплавленого та охолодженого до 40-45 °С МПА. Суміш ретельно перемішували для гомогенного розподілу інокулюму. Одразу після заливки, до застигання агару, на його поверхню розміщували круглі зразки досліджуваних плівкових матеріалів стандартизованого діаметра. Як негативний контроль використовували ідентичний зразок без антимікробної речовини. Інкубацію посіяних чашок проводили в термостаті при 30-35 °С.

Оцінку антимікробної активності здійснювали візуально та шляхом вимірювання діаметра зони пригнічення росту мікроорганізмів навколо зразків плівки для бактеріальних культур через 24, 48 та 72 години інкубації. Наявність зони затримки росту свідчить про здатність компонентів плівки дифундувати в агар та виявляти антимікробну дію [226-227].

2.4.7 Методика визначення грибостійкості зразків до *Candida albicans*, *Aspergillus niger*

Для визначення антимікробної активності досліджуваних матеріалів (плівкових та оброблених текстильних матеріалів), тобто їх здатності пригнічувати ріст патогенних та умовно-патогенних грибів, використовували адаптований метод дифузії в агар. Як тест-культури було обрано дріжджовий гриб *Candida albicans* та пліснявий гриб *Aspergillus niger*, які є типовими представниками грибової мікрофлори, що можуть викликати інфекційні ускладнення або біодеградацію матеріалів.

Культивування та визначення чутливості тест-культур здійснювали на агарі Сабуро. Для приготування стандартизованого інокулюму гриба *Candida albicans* використовували нефелометр Densi-La-Meter-2, тоді як

для *Aspergillus niger* суспензію спор підраховували в камері Горяєва. Кінцева концентрація інокулюму становила 0.5×10^5 до 2.5×10^5 колонієутворюючих одиниць (КУО) або спор на 1 мл поживного середовища.

Визначення антимікробної активності проводили у стерильних чашках Петрі. Розплавлений агар Сабуро інокулювали відповідною тест-культурою та заливали в чашки. Після затвердіння агару на його поверхню асептично розміщували зразки досліджуваних матеріалів, а також зразки негативного контролю [228]. Інкубування здійснювали в термостаті моделі ТС80м-2 при оптимальних температурах для росту культур 37 °С; для *Aspergillus niger* – при температурі 32 °С. Тривалість інкубації для фінальної оцінки результатів становила 72 години.

Оцінку антимікробної активності проводили шляхом вимірювання діаметра зони затримки росту тест-культури навколо зразка матеріалу штангенциркулем з точністю до 1,0 мм. Наявність та розмір зони інгібування свідчать про антифунгальну активність матеріалу.

2.4.8. Спектрофотометричні методи дослідження

Для підтвердження факту та аналізу характеру хімічної модифікації крохмалю лимонною та молочною кислотами, а також для дослідження структурних змін у розроблених плівкових матеріалах, застосовували метод інфрачервоної спектроскопії з Фур'є-перетворенням (ІЧ-Фур'є спектроскопія). Вимірювання спектрів здійснювали за допомогою ІЧ-спектрометра PerkinElmer Spectrum, керованого програмним забезпеченням Spectrum Version 10.03.06.

Дослідження проводили виключно методом порушеного повного внутрішнього відбиття (ППВВ, ATR - Attenuated Total Reflectance), що є оптимальним для аналізу твердих плівкових зразків без складної пробопідготовки. Використовували спеціалізований аксесуар ППВВ, оснащений кристалом з матеріалу ZnSe. Плівкові зразки досліджуваних

матеріалів розміщували безпосередньо на поверхні кристала ZnSe, забезпечуючи щільний контакт за допомогою притискного пристрою для досягнення ефективної взаємодії інфрачервоного випромінювання з поверхневим шаром зразка через еванесцентну хвилю.

ІЧ-Фур'є спектри реєстрували у середньому інфрачервоному діапазоні від 400 до 4000 cm^{-1} з роздільною здатністю 4 cm^{-1} та достатньою кількістю сканів для покращення співвідношення сигнал/шум. Обробка спектрів, включаючи корекцію базової лінії, згладжування та нормалізацію, проводилась за допомогою програмного забезпечення Spectrum Version 10.03.06. Аналіз спектрів здійснювали шляхом ідентифікації характеристичних смуг поглинання, що відповідають валентним та деформаційним коливанням хімічних зв'язків та функціональних груп. Порівняння ІЧ-спектрів модифікованих матеріалів зі спектрами вихідних компонентів дозволяє підтвердити проходження реакції модифікації, виявити появу нових функціональних груп та зафіксувати зміни у структурі чи взаємодію компонентів у плівці.

2.4.9. Дослідження реологічних властивостей в'язких розчинів

Вивчення реологічних характеристик полімерних розчинів є критично важливим для оптимізації процесу виробництва медичних плівок, забезпечення їх однорідності, необхідної міцності, гнучкості та адгезії, а також для регулювання швидкості вивільнення лікарських речовин [229]. Реологічні параметри, такі як в'язкість, псевдопластичність та тиксотропія, безпосередньо впливають на товщину, однорідність та пористість кінцевої плівки, а також на рівномірний розподіл активних компонентів [230]. Вимірювання цих параметрів дозволяє підібрати оптимальні умови виробництва та прогнозувати поведінку матеріалу під час обробки та експлуатації.

Визначення в'язкості дослідних зразків (дисперсій, розчинів або композицій) проводили за допомогою цифрового ротаційного віскозиметра

«Vevor NDJ-5D» (рис 2.3). Вимірювання здійснювали в контрольованому температурному діапазоні 23–25 °С, що підтримувався протягом усього експерименту.

Визначення реологічних характеристик проводили за допомогою ротаційного віскозиметра «Vevor NDJ-5D». Принцип дії приладу базується на вимірюванні крутного моменту, необхідного для обертання зануреного шпинделя, що дозволяє визначити уявну в'язкість. Процедура вимірювання включала термостатування зразків при 23-25°C та їх поміщення у вимірювальну ємність, після чого відповідний шпиндель занурювали у зразок до мітки та закріплювали на осі приладу.



Рисунок 2.3. Віскозиметр «Vevor NDJ-5D»

Вимірювання проводили при декількох швидкостях обертання шпинделя, реєструючи значення в'язкості після стабілізації показників. Отримані дані явної в'язкості при різних швидкостях зсуву

використовували для побудови кривих течії та оцінки реологічної поведінки дослідних зразків.

2.5. Виготовлення плівок методом поливу в лабораторних умовах

Виготовлення дослідних зразків плівкових матеріалів здійснювали в лабораторних умовах із застосуванням методу поливу на спеціалізованій лабораторній установці, конструкція якої представлена на рисунку 2.4.

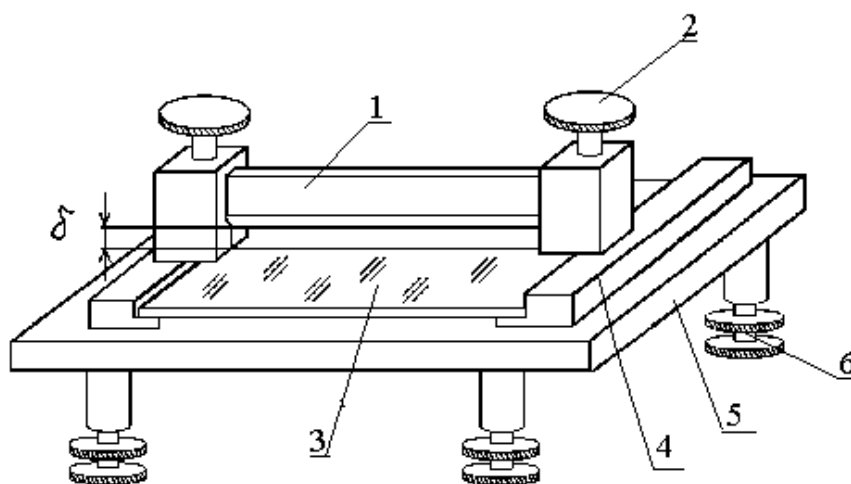


Рисунок 2.4. Лабораторний пристрій для отримання плівок на основі МК методом поливу:

1 – ракля; 2 – регулювальний гвинт; 3 - дзеркальне скло; 4 - каркас;
5 - предметний столик; 6 - установчі гвинти

Лабораторна установка для отримання плівок складається з предметного столика (5), на якому за допомогою спеціального каркаса (4) закріплюється дзеркальне скло (3), що слугує підкладкою для формування плівки. Стіл оснащений установчими гвинтами (6) для точного вирівнювання його поверхні в горизонтальне положення, контроль якого здійснюється за допомогою високоточного рівнеміра. Ключовим елементом установки є ракля (ливарний ніж) (1), висота нижньої кромки якої над поверхнею підкладки регулюється за допомогою мікрометричних

гвинтів (2). Цей регульований зазор ("б", мм) між раклею та склом визначає товщину мокрого шару полімерної композиції, що наноситься. Рівномірність встановленого зазору по всій ширині раклі контролюється за допомогою набору каліброваних пластин (щупів).

Процес формування плівки методом поливу включав наступні етапи:

Підготовка підкладки: Поверхня дзеркального скла (3) ретельно очищалася та знежирювалася для забезпечення адгезії плівкоутворюючої композиції та отримання гладкої поверхні плівки.

Налаштування установки: Предметний столик (5) за допомогою установчих гвинтів (6) точно вирівнювався в горизонтальне положення, що забезпечувало рівномірну товщину плівки по всій площі. Контроль горизонтальності здійснювався рівнеміром.

Встановлення зазору раклі: За допомогою регульовальних гвинтів (2) встановлювався необхідний зазор ("б", мм) між нижньою кромкою раклі (1) та поверхнею скла (3). Величина зазору прямо корелює з бажаною товщиною сирої (мокрої) плівки. Рівномірність цього зазору по всій ширині раклі перевірялася за допомогою набору каліброваних щупів.

Нанесення плівкоутворюючої композиції: Плівкоутворююча композиція (дисперсія або високов'язкий розчин на основі модифікованого крохмалю та інших компонентів), що пройшла попередню підготовку (дегазація, термостатування), обережно наливалася на поверхню скла (3) перед раклею (1) по всій її ширині.

Формування сирої плівки: Шляхом плавного та рівномірного переміщення раклі вздовж поверхні скла, або переміщення скла під раклею (залежно від конструкції), полімерна композиція розподілялася тонким шаром через встановлений зазор. Це забезпечувало формування сирої (мокрої) плівки заданої товщини та високої однорідності.

Передача на сушку: Після нанесення шару полімерної композиції, скло з нанесеною сирою плівкою акуратно знімалося з предметного

столика та одразу переноситься до сушильної камери або на іншу плоску горизонтальну поверхню для проведення процесів сушки та, за необхідності, термофіксації.

Метод поливу дозволяє отримувати плівкові матеріали з контрольованою товщиною та високою якістю поверхні, що є важливим для подальшого дослідження їхніх фізико-хімічних, механічних та функціональних властивостей.

2.5.1. Приготування розчинів полімерних композицій

Процес підготовки композицій включав наступні етапи:

Приготування розчину полівінілового спирту: Готували 10 % водний розчин ПВС. Для цього навіску полімеру повільно додавали до дистильованої води 3-го класу чистоти при постійному перемішуванні. Диспергування та розчинення ПВС здійснювали на водяній бані при температурі 85-90 °C протягом 60 хвилин до отримання гомогенного прозорого розчину.

Приготування дисперсії модифікованого крохмалю: Окремо готували 10 % водну колоїдну дисперсію модифікованого крохмалю (МК), отриманого шляхом кислотної модифікації (як описано у Розділі 2.4.1). Наважку порошкоподібного МК диспергували у дистильованій воді 3-го класу та заварювали на водяній бані чистоти при температурі 85-90 °C при постійному помішуванні.

Введення пластифікатора та активного компонента: До однієї з підготовлених систем (розчину ПВС або дисперсії МК, або на етапі їх змішування) вводили гліцерин як пластифікатор у кількості 2 % від загальної маси сухих речовин композиції. Гліцерин забезпечує гнучкість та еластичність кінцевих плівок. Як активний антимікробний компонент додавали Ксероформ (вісмуту трибромфенолят) у кількості 10 % від загальної маси сухих речовин композиції.

Приготування полімерної композиції (змішування компонентів):

Підготовлені розчини ПВС та МК змішували у різних співвідношеннях, що базувалися на масовій частці сухих речовин компонентів (МК/ПВС у співвідношеннях 25/75, 50/50, 75/25). До суміші на цьому етапі (або раніше, як зазначено вище) додавали пластифікатор та активний компонент. Після досягнення повної гомогенності композиції, її використовували для формування плівкових зразків методом поливу. Плівкоутворюючу композицію рівномірним шаром наносили на підготовлену горизонтальну підкладку (дзеркальне скло) за допомогою раклі, зазор якої визначав товщину сирої плівки.

Після нанесення проводили процеси сушки та термообробки плівок для видалення розчинника (води) та формування кінцевої структури матеріалу. Сушку свіжосформованих плівок здійснювали в сушильній шафі при температурі 45-50 °C протягом 90-120 хвилин.

Завершальним етапом технологічного процесу була термостабілізація (термофіксація) готових плівок, яку проводили при температурі 100-110 °C.

Концепція розробки даних композицій та методики отримання плівок базується на попередньому практичному досвіді та результатах досліджень запатентованої антимікробної композиції. Ця композиція, що містила полівініловий спирт, гліцерин, лимонну кислоту, четвертинну амонієву сіль (етоній) та плівкоутворювач на основі натрієвої солі карбоксиметилкромалю, продемонструвала ефективні антисептичні властивості пролонгованої дії (до 7–10 діб) і успішно застосовувалася як захисне покриття [231]. Саме цей фундаментальний підхід до створення полімерних матеріалів з пролонгованою антимікробною активністю шляхом поєднання плівкоутворюючої матриці, пластифікатора, активного компонента та потенційних зшиваючих агентів був взятий за основу в даній роботі для вдосконалення технології виготовлення антимікробних

плівок у лабораторних умовах із застосуванням модифікованого крохмалю як одного з ключових полімерних компонентів.

2.6. Статистичний аналіз даних

Результати експериментів були представлені як середнє арифметичне $\pm$ стандартне відхилення, отримані на основі трьох незалежних повторів. Статистичну значущість даних оцінювали за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу. Відмінності вважалися статистично достовірними при значенні $p \leq 0,05$.

Висновки до розділу 2

У Розділі 2 було визначено об'єкт та предмет дисертаційного дослідження, а також сформовано його методологічну та експериментальну базу. Наведено характеристику компонентів, що формують полімерну матрицю та функціональні властивості розроблених матеріалів.

Описано методики експериментальних досліджень, що охоплюють як процеси отримання та модифікації матеріалів, так і оцінку їхніх фізико-хімічних, структурних, механічних, реологічних та біологічних властивостей. Зокрема, представлено методику кислотної модифікації крохмалю, визначення ступеня полімеризації модифікованих продуктів, дослідження водопоглинання зразків, оцінки фізико-механічних показників плівок. Описано методики визначення антимікробної активності методом дифузії в агар. Описано методики спектроскопічних досліджень (ІЧ-Фур'є спектроскопія методом) для структурного аналізу, а також методику визначення в'язкості композицій.

Охарактеризовано технологічні аспекти виготовлення плівкових матеріалів методом поливу в лабораторних умовах, включаючи підготовку плівкоутворюючих полімерних композицій з визначеним складом та концентрацією компонентів, а також режими формування, сушки та термообробки плівок. Розроблений у Розділі 2 комплекс методів

дослідження та методика отримання композиційних матеріалів становлять необхідну експериментальну основу. Це дозволяє всебічно дослідити взаємозв'язок між складом, умовами отримання та технологією формування плівок, а також їхніми кінцевими структурно-механічними, фізико-хімічними та антимікробними властивостями, що є критично важливим для вирішення поставлених у дисертації наукових задач.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОТРИМАННЯ ПОЛІМЕРНИХ КОМПОЗИЦІЙНИХ МАТЕРІАЛІВ НА ОСНОВІ МОДИФІКОВАНОГО КРОХМАЛЮ З НЕОБХІДНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

3.1. Дослідження механізму модифікації крохмалю

Модифікація крохмалів може здійснюватися хімічними, фізичними методами, або ж їхньою комбінацією. Хімічна модифікація, що охоплює такі процеси, як етерифікація, окиснення, попереднє желатинування та прищеплення синтетичних полімерів, переважно виконується централізовано на хімічних підприємствах. Ці процеси, як правило, є тривалими, займаючи багато годин, після чого слідує стадія виділення та сушіння кінцевого продукту.

Для забезпечення максимальної ефективності використання крохмалю, необхідно глибоко вивчати особливості його модифікації в залежності від реагентів та їх концентрації. Адже більшість технологічних процесів, де задіяні крохмалепродукти, вимагають цілеспрямованої зміни властивостей крохмалю шляхом модифікації, що, у свою чергу, зумовлює необхідність розробки науково обґрунтованих технологій.

Слід звернути увагу на деякі фундаментальні характеристики крохмалю. Завдяки його здатності до значного набухання у воді, тривалий час існувала думка, що крохмаль є ліофільним полімером з неупорядкованою (аморфною) структурою, де всі гідроксильні групи повністю доступні для хімічних взаємодій.

Метою даного дослідження було вивчення впливу концентрації лимонної та молочної кислот, а також тривалості обробки, на процес модифікації картопляного крохмалю.

Визначення ступеня полімеризації крохмалю. Визначення ступеня полімеризації (СП) є критично важливим етапом у вивченні модифікованих полісахаридів, оскільки цей параметр безпосередньо відображає ступінь деструкції макромолекул крохмалю під впливом хімічної модифікації. Розуміння зміни СП дозволяє не тільки кількісно оцінити ефективність застосовуваних методів обробки, а й прогнозувати ключові фізико-хімічні та функціональні властивості кінцевого продукту, що є необхідним для подальшого цільового застосування розроблених матеріалів.

В роботі досліджували відпрацьовані, після модифікації крохмалю, розчини лимонної та молочної кислот. Методом титрування визначали карбоксильні групи, як експрес-метод для прогнозування, що відбувається процес модифікації крохмалю.

Об'єми розчину NaOH, витраченого на титрування зразків у відпрацьованих розчинах лимонної кислоти, представлено в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1. Об'єм витраченого NaOH на зразки у відпрацьованому розчині лимонної кислоти

№ зразка	0,5 моль	1,0 моль	Час обробки, год
1	43,8	62,3	1,5
2	41	61,1	2,0
3	40,2	58,3	2,5

За об'ємом розчину NaOH визначали кількість карбоксильних груп, у розчинах відпрацьованих розчинах лимонної кислоти, наведено в таблиці 3.2.

Таблиця 3.2. Кількість карбоксильних груп у відпрацьованому розчині лимонної кислоти

№ зразка	0,5 моль	1,0 моль	Час обробки, год
1	0,108	0,168	1,5
2	0,106	0,167	2,0
3	0,104	0,165	2,5

Для встановлення ступеню деструкції крохмалю, досліджували ступінь полімеризації модифікованого крохмалю. Визначали методом капілярної віскозиметрії, з попереднім розчиненням модифікованого крохмалю в кадоксені.

У таблиці 3.3 узагальнено отриманих результатів досліджень кількість карбоксильних груп в розчині та ступінь полімеризації (СП) зразків модифікованого крохмалю, які оброблені лимонною кислотою.

Таблиця 3.3 Ступінь полімеризації зразків модифікованого крохмалю та кількість карбоксильних груп у відпрацьованому розчині лимонної кислоти

№ зразка	Час обробки, год	0,5 моль/л		1,0 моль/л	
		Кількість -COOH груп	СП розчину крохмалю обробленого лимонною кислотою	Кількість -COOH груп	СП розчину крохмалю обробленого лимонною кислотою
1	1,5	0,108	109	0,168	85
2	2,0	0,106	90	0,167	75
3	2,5	0,104	86	0,165	51

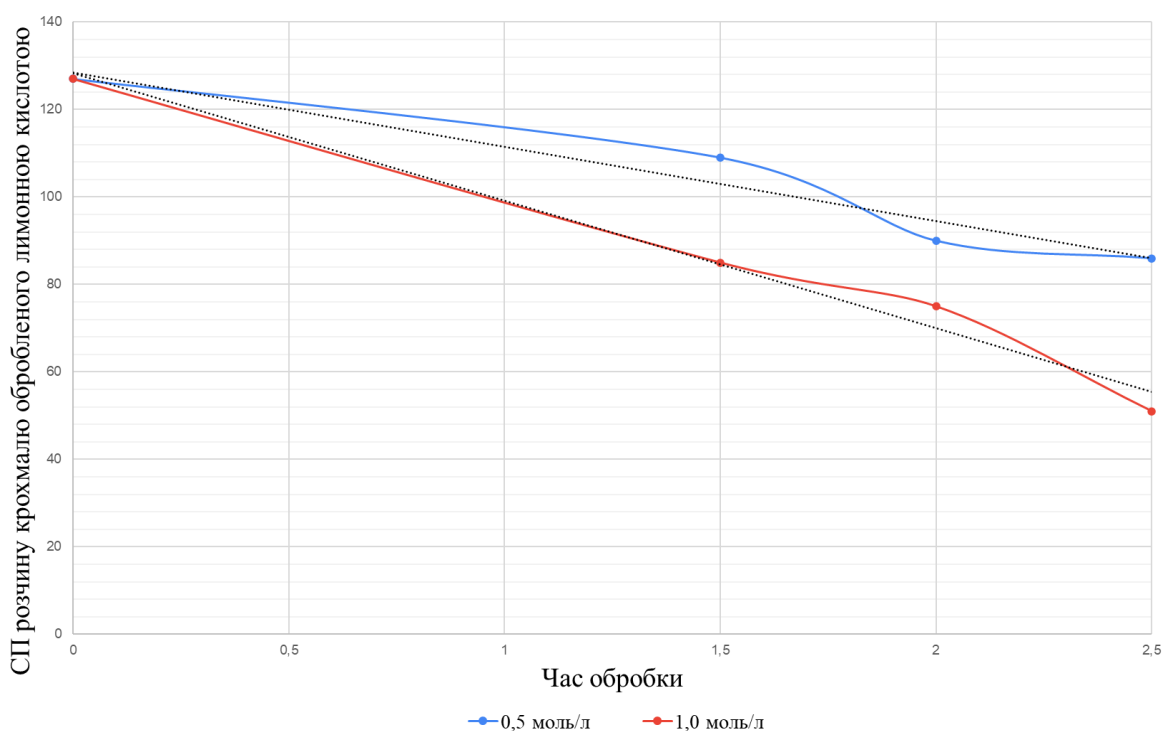


Рисунок.3.1. Графік залежності ступеня полімеризації модифікованого крохмалю від часу обробки лимонною кислотою

В результаті математичної обробки одержаних експериментальних даних представлено рівняння для прогнозування ступеня полімеризації від часу обробки (τ , год) крохмалю та концентрації розчину лимонної кислоти (C , моль/л)

$$СП = 149,86 - 20,07 \cdot \tau - 37 \cdot C$$

Аналіз експериментальних даних свідчить, що ступінь полімеризації (СП) модифікованого крохмалю, визначений віскозиметричним методом у розчині кадмійетилендіаміну (кадоксену), значно знижується – від 127 до 51 – зі збільшенням концентрації лимонної кислоти та тривалості обробки.

Це явище пояснюється взаємодією карбоксильних груп лимонної кислоти з полісахаридною матрицею крохмалю в процесі модифікації. Карбоксильні групи сприяють гідролітичній деструкції глікозидних зв'язків у полімерних ланцюгах крохмалю, що призводить до їхнього розщеплення та, відповідно, до зменшення середнього ступеня полімеризації. Додатково, результати дослідження реакційних розчинів після обробки крохмалю демонструють зниження концентрації вільних карбоксильних груп, що підтверджує їхнє активне приєднання до структури крохмалю.

Лимонна кислота, завдяки наявності трьох карбоксильних груп, є багатофункціональним реагентом. Її взаємодія з крохмалем може включати як гідролітичне розщеплення, так і утворення ефірних зв'язків між молекулами крохмалю. Останній механізм потенційно сприяє формуванню зшитої структури, що за певних умов може підвищувати загальну стабільність полімеру та його стійкість до розчинення, забезпечуючи вищий ефективний ступінь полімеризації порівняно з нативним крохмалем. Однак, в умовах даного дослідження, домінуючим процесом є гідроліз, який призводить до суттєвого зменшення СП модифікованого крохмалю.

Отже, гідроліз, індукований лимонною кислотою, є ключовим фактором, що визначає ступінь полімеризації модифікованого крохмалю.

Об'єми розчину NaOH, витраченого на титрування зразків у відпрацьованих розчинах лимонної кислоти, представлено в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4 Об'єм витраченого NaOH на зразки у відпрацьованому розчині молочної кислоти

№ зразка	0,5 моль	1,0 моль	Час обробки, год
1	51,1	69,8	1,5
2	50,8	67,3	2,0
3	48,6	66,9	2,5

За об'ємом розчину NaOH визначали кількість карбоксильних груп, у розчинах відпрацьованих розчинах молочної кислоти, наведено в таблиці 3.5.

Таблиця 3.5. Кількість карбоксильних груп у відпрацьованому розчині молочної кислоти

№ зразка	0,5 моль	1,0 моль	Час обробки, год
1	0,132	0,181	1,5
2	0,131	0,174	2,0
3	0,126	0,173	2,5

У таблиці 3.6 узагальнено отриманих результатів досліджень кількість карбоксильних груп в розчині та ступінь полімеризації (СП) зразків модифікованого крохмалю, які оброблені молочною кислотою.

Таблиця 3.6 Ступінь полімеризації зразків модифікованого крохмалю та кількість карбоксильних груп у відпрацьованому розчині молочної кислоти

№ зразка	Час обробки, год	0,5 моль/л		1,0 моль/л	
		Кількість -COOH груп	СП крохмалю, обробленого молочною кислотою	Кількість -COOH груп	СП крохмалю, обробленого молочною кислотою
1	1,5	0,132	124	0,181	98
2	2,0	0,131	112	0,174	84
3	2,5	0,126	108	0,173	78

В результаті математичної обробки одержаних експериментальних даних представлено рівняння для прогнозування ступеня полімеризації від часу обробки (τ , год) крохмалю та концентрації розчину молочної кислоти (C , моль/л):

$$СП=209.33-23\cdot\tau-76.67\cdot C$$

Отримані експериментальні дані свідчать, що середній ступінь полімеризації (СП) модифікованого крохмалю, обробленого молочною кислотою, знижується в діапазоні від 127 до 78 залежно від концентрації кислоти та тривалості обробки.

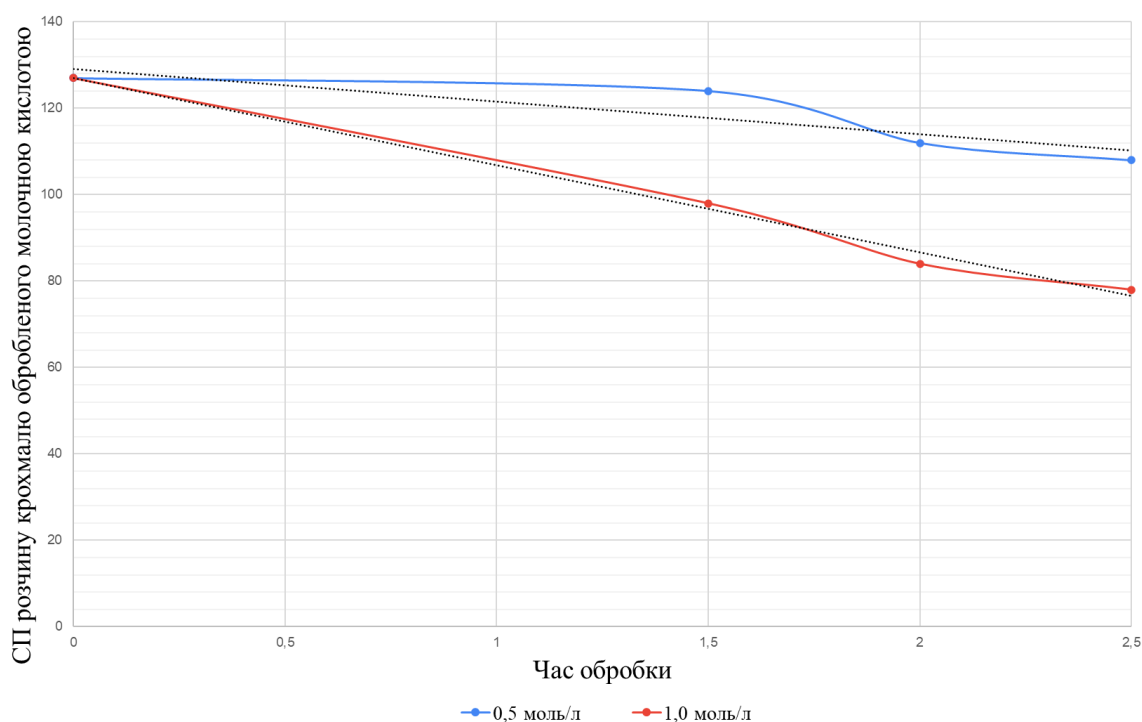


Рисунок.3.2. Графік залежності ступеня полімеризації модифікованого крохмалю від часу обробки молочною кислотою

Монокарбонова молочна кислота, характеризуючись наявністю лише однієї карбоксильної групи, менш ефективна у формуванні складних ефірних зв'язків або мережових полімерних структур у порівнянні з полікарбоновими кислотами. Більше того, при термічній обробці (нагріванні) молочна кислота здатна індукувати частковий гідроліз крохмалю, що призводить до значного скорочення середньої довжини полімерних ланцюгів.

В ІЧ-спектрах визначаються характерні смуги, що свідчать про наявність зв'язків —C—H (частота коливань близько 2900 см^{-1}), груп —OH (частота коливань у діапазоні $3200\text{—}3600\text{ см}^{-1}$), а також карбонільних груп (частота коливань у межах $1700\text{—}1750\text{ см}^{-1}$).

У низькочастотній області ($\sim 1000\text{—}1200\text{ см}^{-1}$) спостерігається інтенсивна смуга, що відповідає валентним коливанням полярного зв'язку —C—O—C у глікозидних фрагментах крохмалю (рис.3.3.).

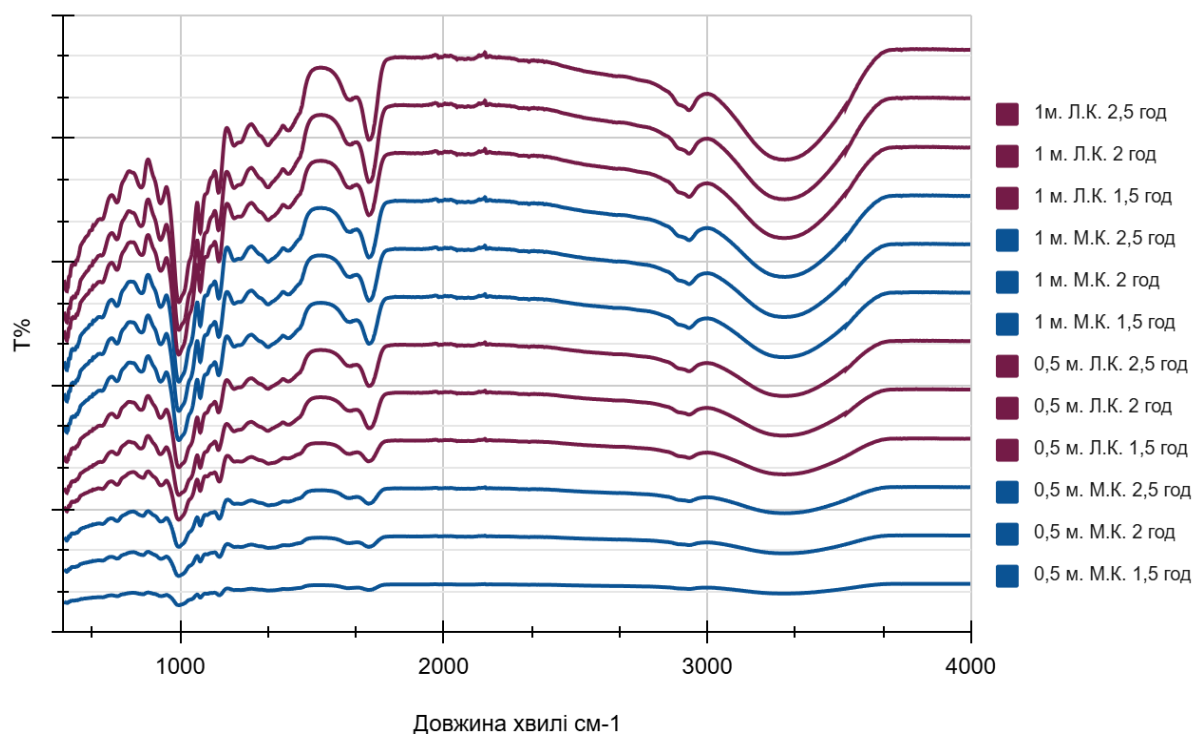


Рис. 3.3. ІК-спектри крохмалів модифікованих лимонною та молочними кислотами

Її варіація в інтенсивності при збільшенні часу модифікації зумовлена зміною полімерної структури крохмалю та додаванням функціональних груп.

Помітна відмінність між спектрами зразків, модифікованих лимонною та молочною кислотами, проявляється у зміні інтенсивності карбонільних смуг: у зразках з лимонною кислотою вони більш виражені, що свідчить про вищий ступінь хімічної модифікації.

3.2 Дослідження реологічних властивостей полімерних композицій на основі модифікованого крохмалю та полівінілового спирту

Вимірювання в'язкості полімерних розчинів проводили за допомогою цифрового ротаційного віскозиметра «Vevor NDJ-5D» при температурі в діапазоні 23–25 °С.

В'язкість розчинів на основі модифікованого крохмалю з ПВС

підпорядковується ступеневому закону та характеризується рівнянням (8) Оствальда – де Вілла:

$$\eta = K \cdot \dot{\gamma}^{n-1} \quad (8)$$

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.

В композиціях зі збільшенням кількості ПВС спостерігається зниження константи рівняння n , що вказує на збільшення структурованості K (табл.3.7.-3.10).

Встановлено, що всі досліджені розчини композицій відносяться до псевдопластичних систем (аномально в'язких структурованих систем, де $n < 1$), при цьому з ростом швидкості зсуву спостерігається зниження в'язкості.

Таблиця 3.7. Значення констант K та n для розчинів модифікованого крохмалю та ПВС

Модифікація крохмалю	0,5 моль		1,0 моль	
Склад розчинів	$K, \text{Па}\cdot\text{с}$	N	$K, \text{Па}\cdot\text{с}$	n
Лимонна кислота 1,5 год				
МК/ПВС 25/75	6,41	0,61	6,53	0,61
МК/ПВС 50/50	6,02	0,69	6,21	0,66
МК/ПВС 75/25	5,74	0,73	6,08	0,68
Лимонна кислота 2,0 год				
МК/ПВС 25/75	6,36	0,62	6,69	0,60
МК/ПВС 50/50	6,18	0,68	6,35	0,66
МК/ПВС 75/25	5,89	0,69	6,22	0,69
Лимонна кислота 2,5 год				
МК/ПВС 25/75	6,44	0,62	6,76	0,62
МК/ПВС 50/50	6,25	0,67	6,43	0,64
МК/ПВС 75/25	5,97	0,68	6,29	0,65
Молочна кислота 1,5 год				
МК/ПВС 25/75	7,69	0,37	7,69	0,38
МК/ПВС 50/50	7,58	0,39	7,85	0,34
МК/ПВС 75/25	6,72	0,61	7,61	0,37
Молочна кислота 2,0 год				
МК/ПВС 25/75	7,84	0,36	7,71	0,38
МК/ПВС 50/50	7,72	0,38	7,81	0,40
МК/ПВС 75/25	6,74	0,59	6,94	0,41
Молочна кислота 2,5 год				
МК/ПВС 25/75	7,80	0,36	7,67	0,34
МК/ПВС 50/50	7,66	0,38	6,26	0,56
МК/ПВС 75/25	6,84	0,58	5,81	0,78

В композиціях на основі полісахаридів, зі збільшення кількості ПВС спостерігається зниження константи рівняння n , що вказує на збільшення структурованості K .

Таблиця 3.8. Значення констант K та n для розчинів модифікованого крохмалю та ПВС з ксероформом

Модифікація крохмалю	0,5 моль		1,0 моль	
Склад розчинів (0,5 моль)	K , Па*с	N	K , Па*с	n
Лимонна кислота 1,5 год				
МК/ПВС 25/75	6,41	0,67	6,58	0,61
МК/ПВС 50/50	6,06	0,69	6,39	0,66
МК/ПВС 75/25	5,78	0,72	6,51	0,67
Лимонна кислота 2,0 год				
МК/ПВС 25/75	6,40	0,67	6,72	0,59
МК/ПВС 50/50	6,21	0,68	6,53	0,65
МК/ПВС 75/25	5,93	0,69	6,25	0,66
Лимонна кислота 2,5 год				
МК/ПВС 25/75	6,50	0,64	6,79	0,60
МК/ПВС 50/50	6,29	0,65	6,62	0,64
МК/ПВС 75/25	6,00	0,67	6,22	0,65
Молочна кислота 1,5 год				
МК/ПВС 25/75	11,55	0,33	7,70	0,40
МК/ПВС 50/50	7,81	0,40	7,76	0,38
МК/ПВС 75/25	7,10	0,52	7,89	0,36
Молочна кислота 2,0 год				
МК/ПВС 25/75	8,10	0,25	7,84	0,36
МК/ПВС 50/50	7,77	0,59	7,78	0,41
МК/ПВС 75/25	6,89	0,60	7,02	0,61
Молочна кислота 2,5 год				
МК/ПВС 25/75	7,82	0,33	7,72	0,34
МК/ПВС 50/50	7,71	0,37	6,62	0,53
МК/ПВС 75/25	7,14	0,49	5,86	0,76

В композиціях на основі полісахаридів, зі збільшення кількості ПВС спостерігається зниження константи рівняння n , що вказує на збільшення структурованості K .

Аналіз графічних даних підтверджує зниження початкової в'язкості дисперсій зі збільшенням вмісту модифікованого крохмалю в

досліджуваному діапазоні концентрацій (рис.3.4-3.7). При цьому тип модифікатора (лимонна чи молочна кислота) та його концентрація, використана для модифікації крохмалю, мають суттєвий вплив на абсолютні значення в'язкості та динаміку її зміни. Зокрема, можна спостерігати відмінності у в'язкісних характеристиках крохмалю, модифікованого лимонною кислотою, порівняно з модифікованим молочною кислотою за еквівалентних умов.

Окремо представлені криві для композицій, що містять Ксероформ. Додавання Ксероформу до систем на основі модифікованого крохмалю призводить до зниження початкової в'язкості порівняно з дисперсіями модифікованого крохмалю без цієї добавки при еквівалентних концентраціях модифікованого крохмалю. Це може свідчити про вплив Ксероформу на ступінь гідратації крохмальних гранул, взаємодію між компонентами композиції або інші реологічні аспекти системи.

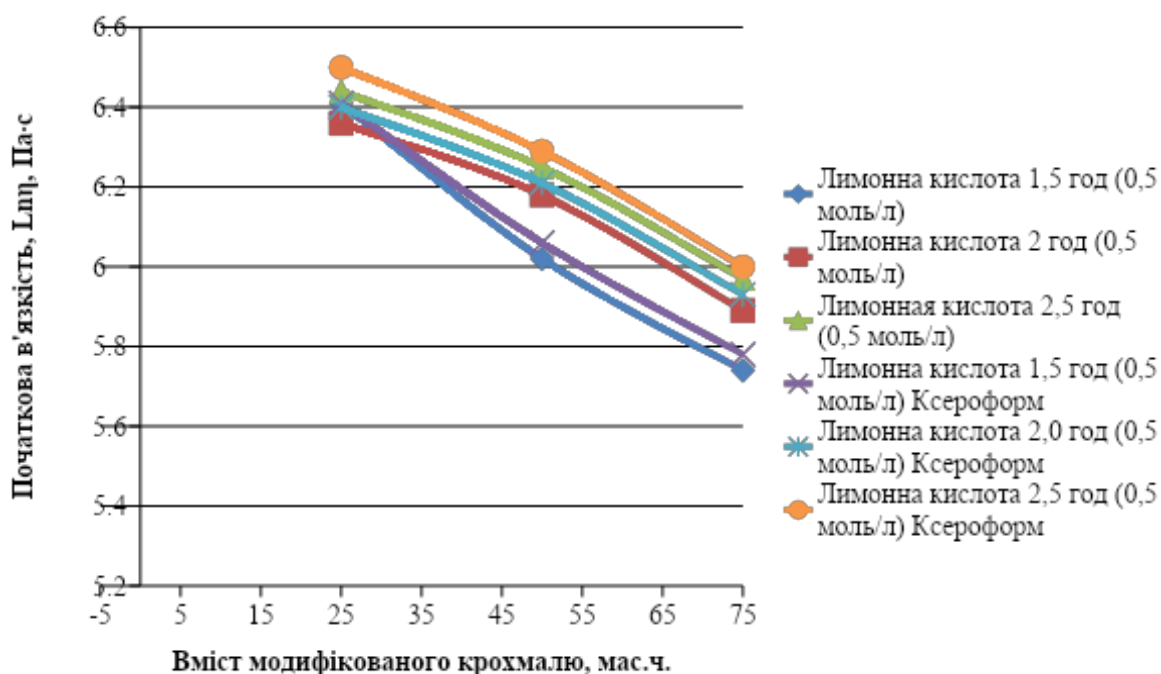


Рисунок 3.4. Зміни початкової в'язкості від вмісту крохмалю модифікованого лимонною кислотою 0,5 моль та Ксероформу

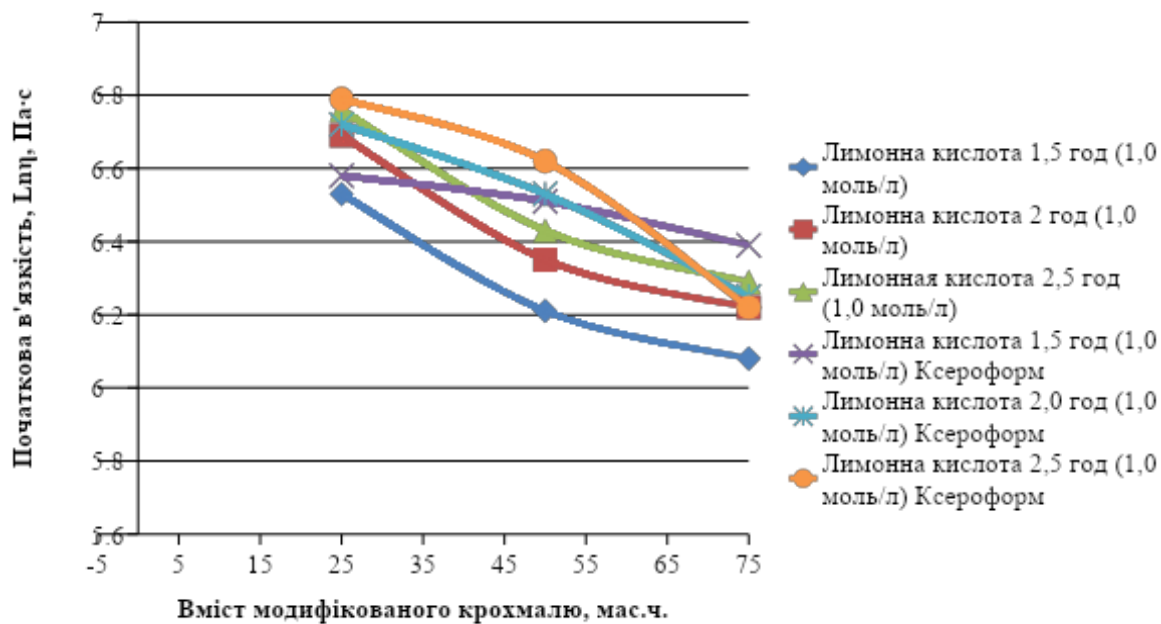


Рисунок 3.5. Зміни початкової в'язкості від вмісту крохмалю модифікованого лимонною кислотою 1,0 моль та Ксероформу

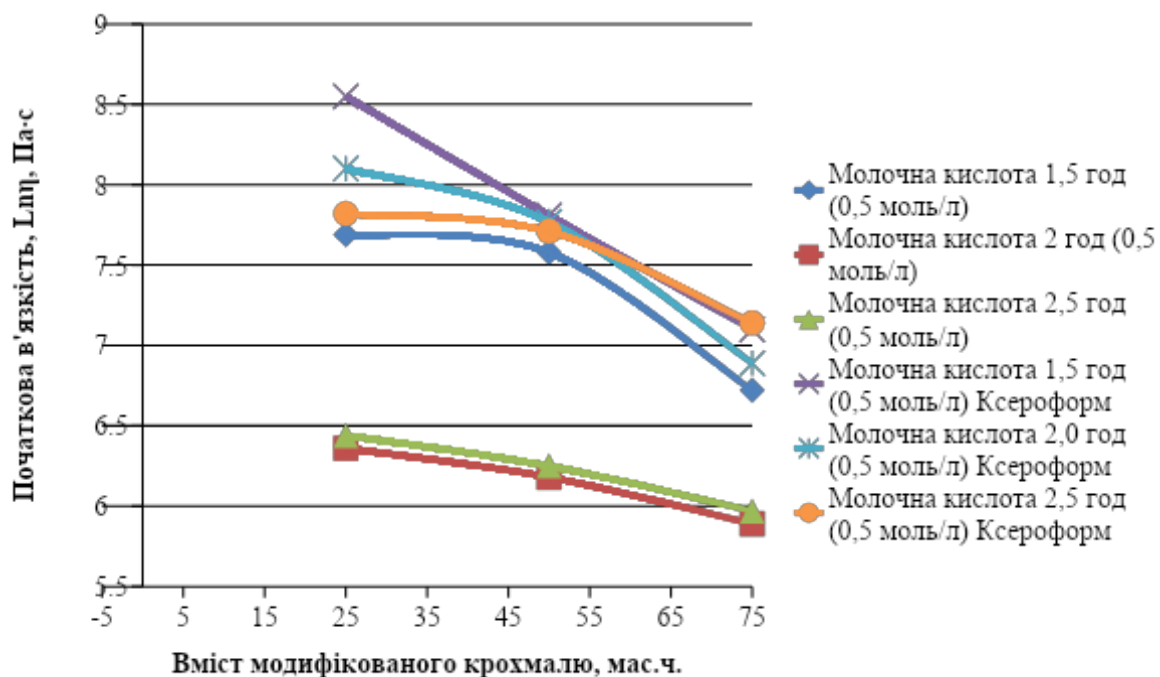


Рисунок 3.6. Зміни початкової в'язкості від вмісту крохмалю модифікованого молочною кислотою 0,5 моль та Ксероформу

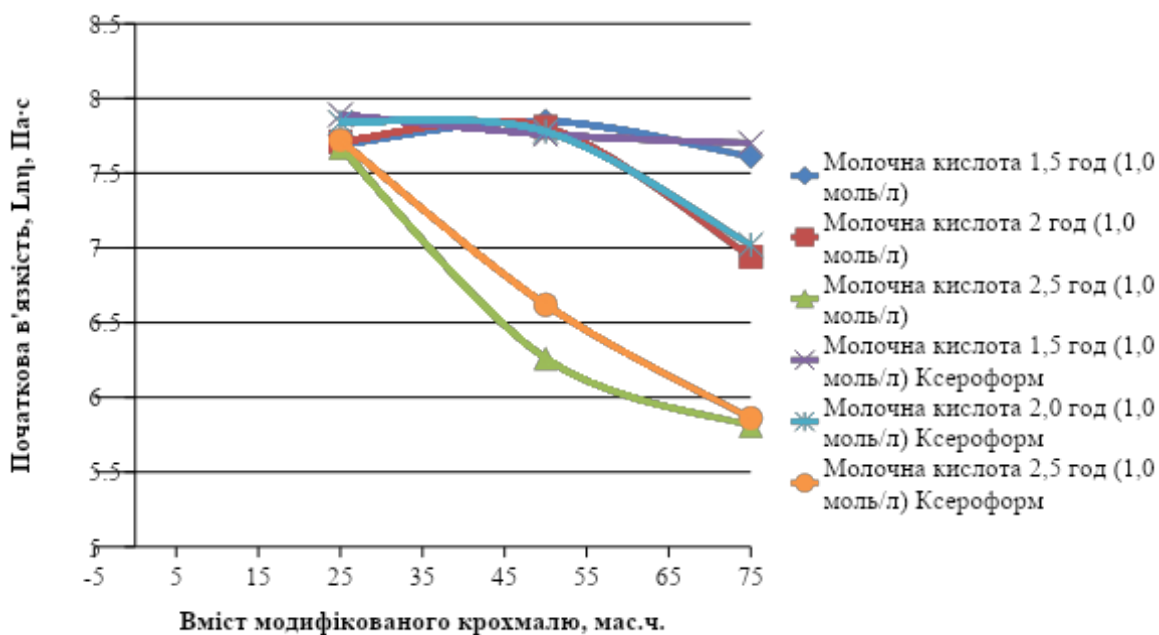


Рисунок 3.7. Зміни початкової в'язкості від вмісту крохмалю модифікованого молочною кислотою 1,0 моль та Ксероформу

Результати дослідження початкової в'язкості плівкоутворюючих композицій на основі крохмалю, модифікованого лимонною та молочною кислотами, демонструють, що реологічні характеристики цих систем значною мірою залежать від концентрації модифікованого крохмалю, типу та концентрації кислоти-модифікатора, а також від присутності добавки Ксероформу. Виявлене зниження в'язкості при додаванні Ксероформу є важливим технологічним параметром, оскільки оптимальна в'язкість композиції є критичною для забезпечення належної технологічності процесу формування плівок (наприклад, методом поливу) та може впливати на однорідність структури кінцевого плівкового матеріалу. Контролюючи умови модифікації крохмалю та склад композиції, можна цілеспрямовано регулювати в'язкість, оптимізуючи процес виробництва плівок з бажаними властивостями.

Дослідження тиксотропності розчинів полімерних композицій на основі модифікованого крохмалю та полівінілового спирту. Особливістю полімерних композицій є обмежена розчинність одного полімеру в іншому та, як наслідок, утворення гетерогенних систем. Ефективна в'язкість таких композицій значною мірою залежить від сумісності полімерних компонентів та наявності пластифікаторів. При цьому встановлено, що зі зменшенням термодинамічної спорідненості між компонентами в'язкість системи, як правило, знижується.

Однією з ключових причин зміни в'язкості є міжфазна взаємодія компонентів, яка супроводжується утворенням залишкового вільного об'єму на межі розділу фаз, що, у свою чергу, призводить до зміни релаксаційних властивостей системи.

Концентровані розчини полімерів демонструють складне поєднання пружних і в'язких властивостей, формуючи в'язкопружні системи [232]. Найбільш істотний вплив на реологічні властивості системи має міжчастинкова взаємодія, яка сприяє їх агрегації за рахунок утворення зв'язків та перешкоджає вільному переміщенню частинок у потоці рідини. Це призводить до формування структурованої дисперсної системи [233]. Ступінь структуроутворення визначається потенційною енергією взаємодії між двома частинками. Серед усіх видів взаємодії дисперсних частинок найуніверсальнішою є їхня Ван-дер-Ваальсова взаємодія [234].

Структура полімерних композицій формується під впливом інтенсивності взаємодії між полімером та розчинником, а також між самими полімерними компонентами. Як правило, спорідненість між макромолекулами одного компоненту переважає спорідненість з макромолекулами інших компонентів, що призводить до утворення двофазних систем у більшості композицій на основі високомолекулярних сполук.

Міжмолекулярні зв'язки між частинками можуть бути зруйновані під дією інтенсивного механічного перемішування, проте після припинення зовнішньої дії ці зв'язки здатні відновлюватися. Це явище відоме як тиксотропне відновлення, а композиції, що демонструють таку поведінку, називаються тиксотропними.

Тиксотропні властивості є однією з ключових характеристик полімерних композицій, оскільки в умовах виробництва та експлуатації вони багаторазово піддаються деформаційним навантаженням, що призводить до циклічних змін в'язкості системи. Величину ступеня тиксотропного відновлення в'язкості розраховували за формулою (9):

$$S = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{\eta_{1i}}{\eta_{0i}} \cdot 100\% \quad (9)$$

де S – ступінь тиксотропного відновлення в'язкості розчинів;

η_{1i} – в'язкість при i -тій швидкості зсуву, виміряна у режимі градієнту швидкості зсуву, що зменшується;

η_{0i} – в'язкість при i -тій швидкості зсуву, виміряна у режимі градієнту швидкості зсуву, що збільшується;

i – швидкість зсуву;

n – число фіксованих значень градієнту швидкості зсуву.

Визначені показники тиксотропності для розчинів полімерних композицій на основі модифікованого крохмалю з ПВС наведено в таблицях 3.9-3.12.

Встановлено високий ступінь тиксотропного відновлення в'язкості практично у всіх розчинах полімерних композицій, що, ймовірно, пов'язано з невисокою структурованістю досліджуваних розчинів.

Таблиця 3.9. Ступень тиксотропного відновлення в'язкості полімерних композицій на основі крохмалю модифікованого лимонною кислотою

Склад полімерної композиції (мас.ч.)		Ступінь тиксотропності, %
Крохмаль (10 % розчин)		54,0
ПВС (10 % розчин)		97,0
МК/ПВС (25/75) Лимонна кислота 1,5 год	0,5 моль	90,0
МК/ПВС (50/50) Лимонна кислота 1,5 год		90,9
МК/ПВС (75/25) Лимонна кислота 1,5 год		91,1
МК/ПВС (25/75) Лимонна кислота 2,0 год		92,5
МК/ПВС (50/50) Лимонна кислота 2,0 год		96
МК/ПВС (75/25) Лимонна кислота 2,0 год		96,4
МК/ПВС (25/75) Лимонна кислота 2,5 год		95,2
МК/ПВС (50/50) Лимонна кислота 2,5 год		75,4
МК/ПВС (75/25) Лимонна кислота 2,5 год		69,3
МК/ПВС (25/75) Лимонна кислота 1,5 год	1,0 моль	99,7
МК/ПВС (50/50) Лимонна кислота 1,5 год		86,1
МК/ПВС (75/25) Лимонна кислота 1,5 год		96,8
МК/ПВС (25/75) Лимонна кислота 2,0 год		85,7
МК/ПВС (50/50) Лимонна кислота 2,0 год		85,6
МК/ПВС (75/25) Лимонна кислота 2,0 год		92,2
МК/ПВС (25/75) Лимонна кислота 2,5 год		80,0
МК/ПВС (50/50) Лимонна кислота 2,5 год		86,1
МК/ПВС (75/25) Лимонна кислота 2,5 год		96,5

Аналіз отриманих даних показує, що ступінь тиксотропного відновлення в'язкості для полімерних композицій на основі крохмалю, модифікованого лимонною кислотою, коливається в діапазоні від 69,3% до 99,7%. Зокрема, для композицій з 0,5 моль лимонної кислоти, максимальний ступінь тиксотропії (99,7%) спостерігається при часі модифікації 1,5 год. Для концентрації 1,0 моль лимонної кислоти, високі показники тиксотропії (99,7%) також досягаються при часі модифікації 1,5 год. Загалом, спостерігається тенденція до високих значень ступеня тиксотропного відновлення, що свідчить про хорошу структурну стабільність розчинів після деформації.

Таблиця 3.10. Ступень тиксотропного відновлення в'язкості полімерних композицій на основі крохмалю модифікованого лимонною кислотою з додаванням ксероформу

Склад полімерної композиції (мас.ч.)		Ступінь тиксотропності, %
Крохмаль (10 % розчин)		54,0
ПВС (10 % розчин)		97,0
МК/ПВС (25/75) Лимонна кислота 1,5 год	0,5 моль	85,8
МК/ПВС (50/50) Лимонна кислота 1,5 год		90,6
МК/ПВС (75/25) Лимонна кислота 1,5 год		96,1
МК/ПВС (25/75) Лимонна кислота 2,0 год		86,1
МК/ПВС (50/50) Лимонна кислота 2,0 год		89,4
МК/ПВС (75/25) Лимонна кислота 2,0 год		90,5
МК/ПВС (25/75) Лимонна кислота 2,5 год		82,8
МК/ПВС (50/50) Лимонна кислота 2,5 год		92,6
МК/ПВС (75/25) Лимонна кислота 2,5 год		91,4
МК/ПВС (25/75) Лимонна кислота 1,5 год	1,0 моль	99,7
МК/ПВС (50/50) Лимонна кислота 1,5 год		86,2
МК/ПВС (75/25) Лимонна кислота 1,5 год		96,9
МК/ПВС (25/75) Лимонна кислота 2,0 год		85,7
МК/ПВС (50/50) Лимонна кислота 2,0 год		85,7
МК/ПВС (75/25) Лимонна кислота 2,0 год		92,2
МК/ПВС (25/75) Лимонна кислота 2,5 год		79,9
МК/ПВС (50/50) Лимонна кислота 2,5 год		86,1
МК/ПВС (75/25) Лимонна кислота 2,5 год		98,1

Отримані результати свідчать, що ступінь тиксотропного відновлення в'язкості композицій з додаванням Ксероформу коливається в діапазоні від 79,9% до 99,7%. Для композицій з 0,5 моль лимонної кислоти, максимальне значення (99,7%) досягається при часі модифікації 1,5 год. При концентрації 1,0 моль лимонної кислоти, високий ступінь тиксотропії (99,7%) також спостерігається при часі модифікації 1,5 год. Загалом, додавання Ксероформу суттєво не впливає на тиксотропні властивості полімерних композицій, підтримуючи їхню структурну стабільність після деформації.

Таблиця 3.11. Ступень тиксотропного відновлення в'язкості полімерних композицій на основі крохмалю модифікованого молочною кислотою

Склад полімерної композиції (мас.ч.)		Ступінь тиксотропності, %
Крохмаль (10 % розчин)		54,0
ПВС (10 % розчин)		97,0
МК/ПВС (25/75) Молочна кислота 1,5 год	0,5 моль	87,1
МК/ПВС (50/50) Молочна кислота 1,5 год		94,7
МК/ПВС (75/25) Молочна кислота 1,5 год		91,2
МК/ПВС (25/75) Молочна кислота 2,0 год		87,3
МК/ПВС (50/50) Молочна кислота 2,0 год		96,3
МК/ПВС (75/25) Молочна кислота 2,0 год		92,7
МК/ПВС (25/75) Молочна кислота 2,5 год		95,4
МК/ПВС (50/50) Молочна кислота 2,5 год		97,4
МК/ПВС (75/25) Молочна кислота 2,5 год		90,1
МК/ПВС (25/75) Молочна кислота 1,5 год	1,0 моль	99,9
МК/ПВС (50/50) Молочна кислота 1,5 год		94,1
МК/ПВС (75/25) Молочна кислота 1,5 год		91,0
МК/ПВС (25/75) Молочна кислота 2,0 год		92,5
МК/ПВС (50/50) Молочна кислота 2,0 год		98,8
МК/ПВС (75/25) Молочна кислота 2,0 год		96,5
МК/ПВС (25/75) Молочна кислота 2,5 год		95,2
МК/ПВС (50/50) Молочна кислота 2,5 год		83,3
МК/ПВС (75/25) Молочна кислота 2,5 год		69,2

Аналіз даних демонструє, що ступінь тиксотропного відновлення в'язкості для полімерних композицій на основі крохмалю, модифікованого молочною кислотою, варіюється в діапазоні від 69,2% до 99,9%. Зокрема, при концентрації молочної кислоти 0,5 моль найвищий ступінь тиксотропії (99,9%) досягається при 1,5 годинах модифікації, що свідчить про високу структурну стабільність отриманих розчинів. Загалом, більшість зразків демонструють високі показники тиксотропного відновлення, що є сприятливим для їх практичного застосування.

Таблиця 3.12. Ступень тиксотропного відновлення в'язкості полімерних композицій на основі крохмалю модифікованого молочною кислотою з додаванням ксероформ

Склад полімерної композиції (мас.ч.)		Ступінь тиксотропності, %
<i>Крохмаль (10 % розчин)</i>		54,0
<i>ПВС (10 % розчин)</i>		97,0
МК/ПВС (25/75) Молочна кислота 1,5 год	0,5 моль	76,9
МК/ПВС (50/50) Молочна кислота 1,5 год		88,3
МК/ПВС (75/25) Молочна кислота 1,5 год		87,9
МК/ПВС (25/75) Молочна кислота 2,0 год		86,2
МК/ПВС (50/50) Молочна кислота 2,0 год		95,2
МК/ПВС (75/25) Молочна кислота 2,0 год		99,61
МК/ПВС (25/75) Молочна кислота 2,5 год		99,2
МК/ПВС (50/50) Молочна кислота 2,5 год		99,9
МК/ПВС (75/25) Молочна кислота 2,5 год		99,8
МК/ПВС (25/75) Молочна кислота 1,5 год	1,0 моль	90,0
МК/ПВС (50/50) Молочна кислота 1,5 год		90,9
МК/ПВС (75/25) Молочна кислота 1,5 год		91,0
МК/ПВС (25/75) Молочна кислота 2,0 год		92,5
МК/ПВС (50/50) Молочна кислота 2,0 год		96,0
МК/ПВС (75/25) Молочна кислота 2,0 год		96,4
МК/ПВС (25/75) Молочна кислота 2,5 год		95,2
МК/ПВС (50/50) Молочна кислота 2,5 год		75,4
МК/ПВС (75/25) Молочна кислота 2,5 год		69,3

Отримані дані показують, що ступінь тиксотропного відновлення в'язкості полімерних композицій на основі крохмалю, модифікованого молочною кислотою з додаванням Ксероформу, знаходиться в діапазоні від 69,3% до 99,9%. Зокрема, при концентрації молочної кислоти 0,5 моль високий ступінь тиксотропії (99,9%) спостерігається при часі модифікації 2,5 год. Загалом, додавання Ксероформу не призводить до значного погіршення тиксотропних властивостей, що є важливим для збереження структурної стабільності матеріалів.

3.3 Дослідження водопоглинання полімерних композицій на основі модифікованого крохмалю та ПВС з додаванням антимікробного компонента

За результатами проведених досліджень встановлено, що зі збільшенням тривалості обробки крохмалю спостерігається інкорпорація додаткових функціональних груп. Ці групи відіграють ключову роль у процесі зшивання полівінілового спирту (ПВС), впливаючи на формування тривимірної полімерної сітки. Збільшення концентрації полімерів у формувальному розчині призводить до підвищення еластичності одержаних плівок.

Модифікація крохмалю молочною кислотою суттєво впливає на його гідрофільність та водопоглинання. Як правило, після такої модифікації плівки демонструють знижену схильність до абсорбції вологи. Це явище може бути пов'язане зі зміною поверхневої енергії плівок, а також з утворенням гідрофобних груп внаслідок естерифікації. Для кількісного визначення водопоглинання плівок на основі крохмалю, модифікованого молочною кислотою, застосовуються різноманітні стандартизовані методики.

Однією з основних причин зменшення водопоглинання після модифікації є введення гідрофобних молекул молочної кислоти. Ці гідрофобні фрагменти відштовхують молекули води, мінімізуючи можливість взаємодії з вологою. Крім того, структурні зміни, що відбуваються під час естерифікації, можуть сприяти формуванню більш кристалічних областей у плівці.

Дослідження сорбційних властивостей плівок продемонстрували значну залежність вологопоглинання від типу модифікуючої кислоти, часу обробки та відносної вологості навколишнього середовища (рис 3.9.-3.16).

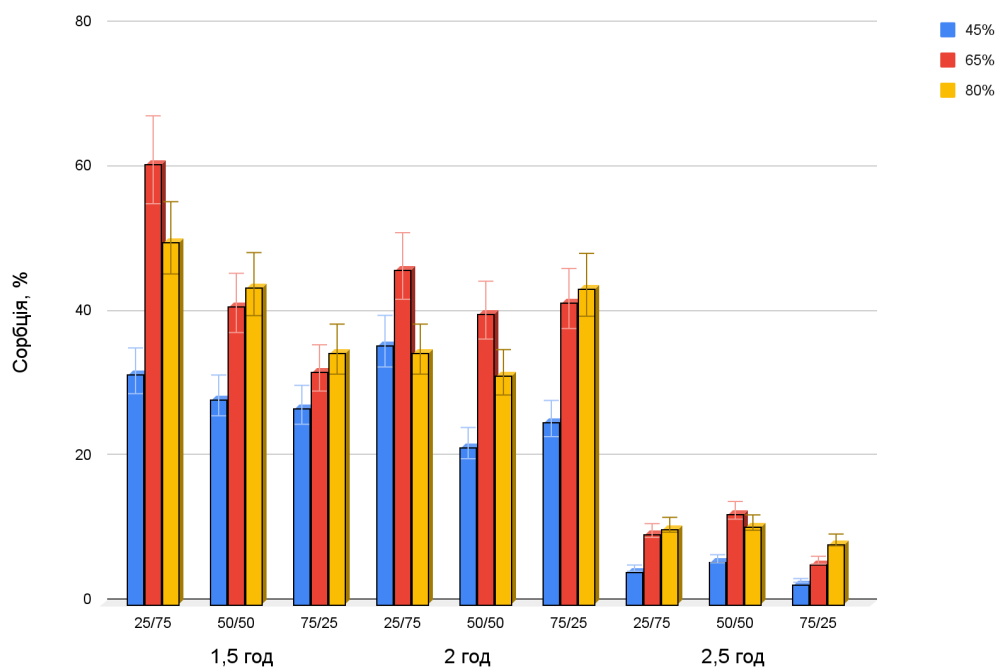


Рис 3.9. Сорбційні властивості плівок на основі модифікованого протягом 1,5, 2,0 та та 2,5 год крохмалю лимонною кислотою 0,5 моль при вологості (W) 45, 65 і 80 %

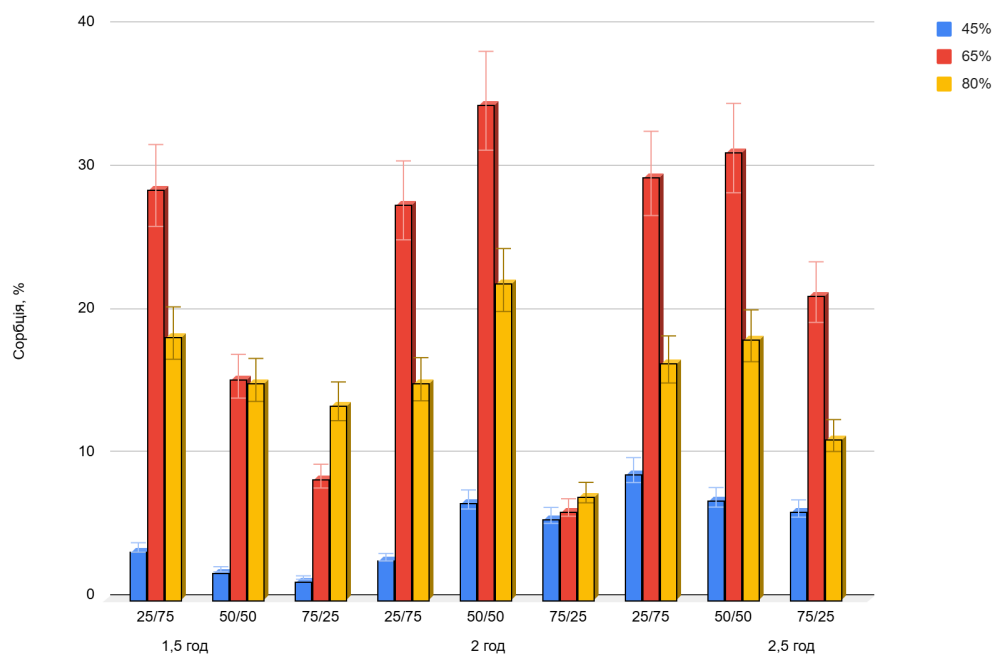


Рис 3.10. Сорбційні властивості плівок на основі модифікованого протягом 1,5, 2,0 та та 2,5 год крохмалю лимонною кислотою 0,5 моль та ксероформом при вологості (W) 45, 65 і 80 %

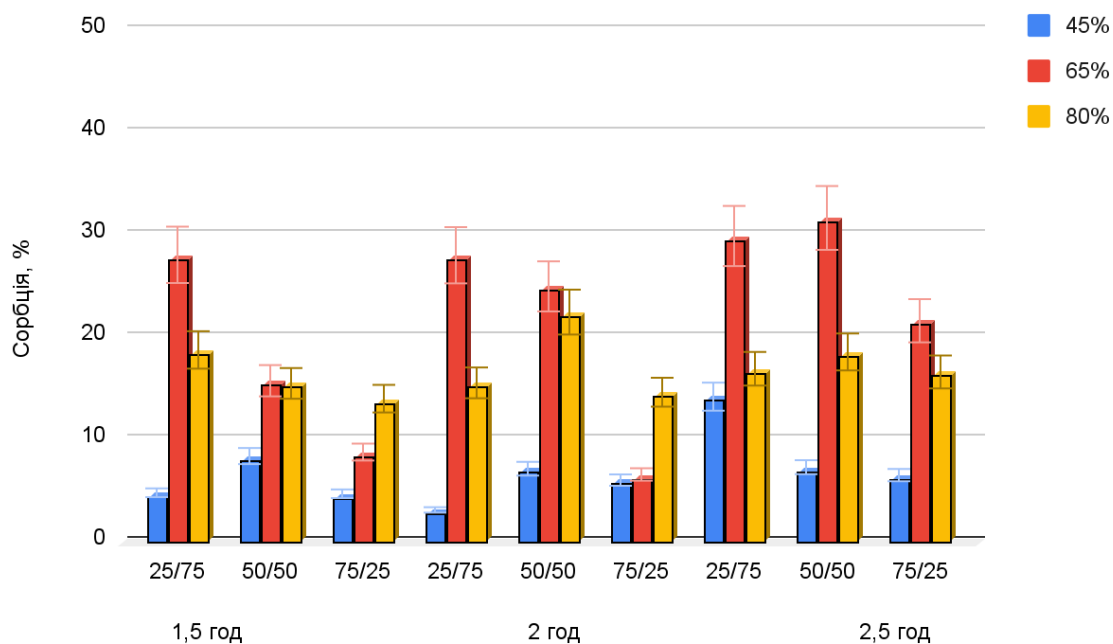


Рис 3.11. Сорбційні властивості плівок на основі модифікованого крохмалю лимонною кислотою 1,0 моль при вологості (W) 45, 65 і 80 % на протязі 1,5, 2,0 та та 2,5 год

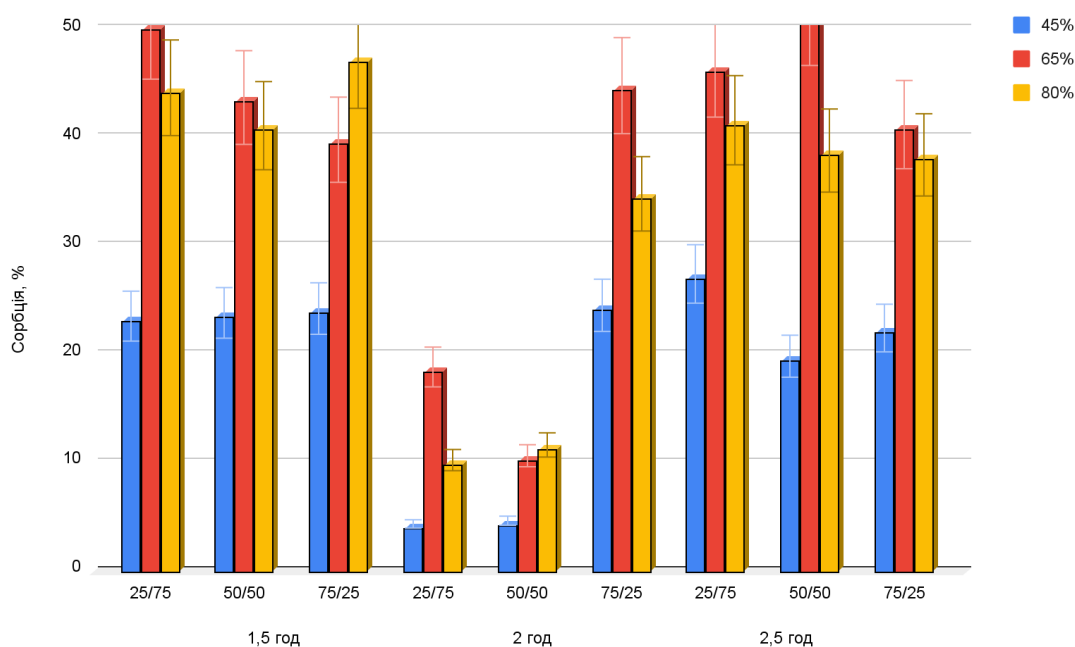


Рис 3.12. Сорбційні властивості плівок на основі модифікованого крохмалю лимонною кислотою 1,0 моль та ксероформом при вологості (W) 45, 65 і 80 % на протягом 1,5, 2,0 та та 2,5 год

Встановлено, що при 45% і 60% вологості плівок на основі крохмалю сорбція водяної пари зростає до 20%. Із збільшенням вмісту крохмалю при вологості 80% сорбція знижується. Можна припустити, що зміна фізико-механічних властивостей відбувається внаслідок утворення структурної сітки між карбоксильними групами в модифікованих макромолекулах крохмалю та ПВС. Плівки на основі модифікованого крохмалю більш однорідні та прозорі. Зі збільшенням часу модифікації (від 1,5 до 2,5 год) сорбційна здатність плівок зростає. Це свідчить про поступове накопичення гідрофільних функціональних груп у структурі крохмалю. Максимальні значення сорбції зафіксовано для зразків, що перебували в умовах 80 % вологості. Додавання ксероформу знижує сорбційні властивості плівок, що може бути пов'язано зі змінами в структурі полімерної матриці або гідрофобними характеристиками ксероформу. З огляду на результати, максимальні сорбційні показники досягаються після 2,5 год модифікації, що може бути рекомендовано для подальших розробок плівкових матеріалів із покращеними водоутримувальними властивостями.

Таким чином, дослідження підтвердило, що сорбційна здатність плівок залежить від часу модифікації, рівня вологості середовища та наявності ксероформу, що дозволяє керувати властивостями матеріалу відповідно до заданих вимог.

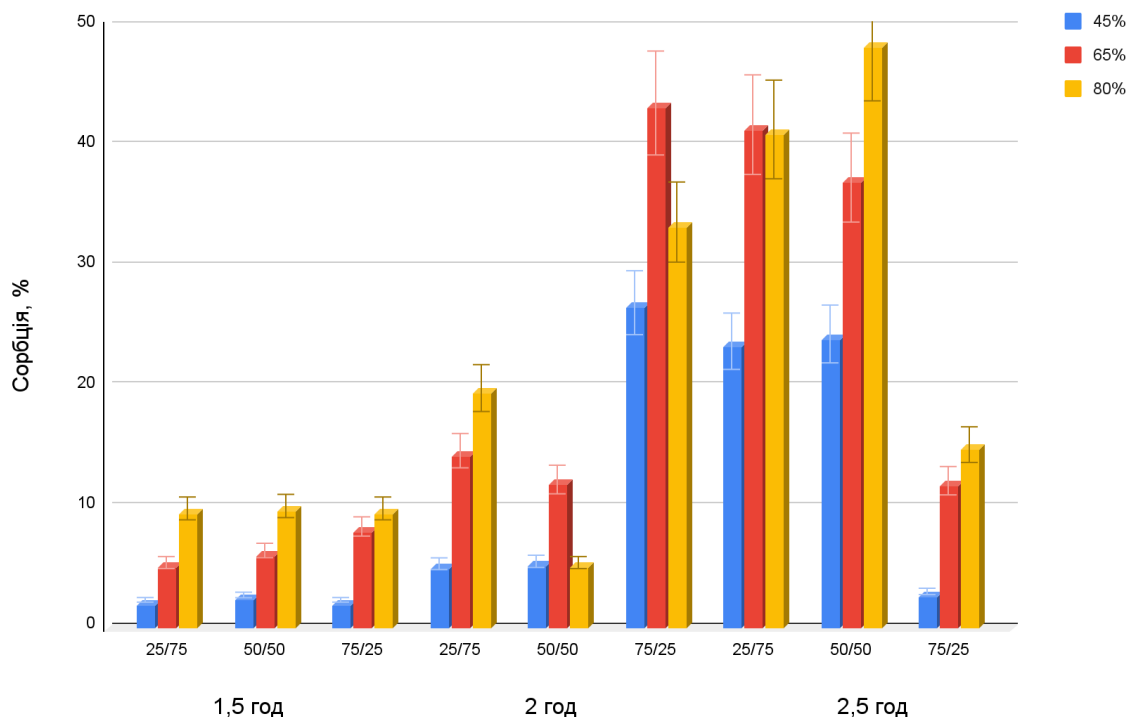


Рис 3.13. Сорбційні властивості плівок на основі модифікованого крохмалю молочною кислотою 0,5 моль при вологості (W) 45, 65 і 80 % протягом 1,5, 2,0 та та 2,5 год

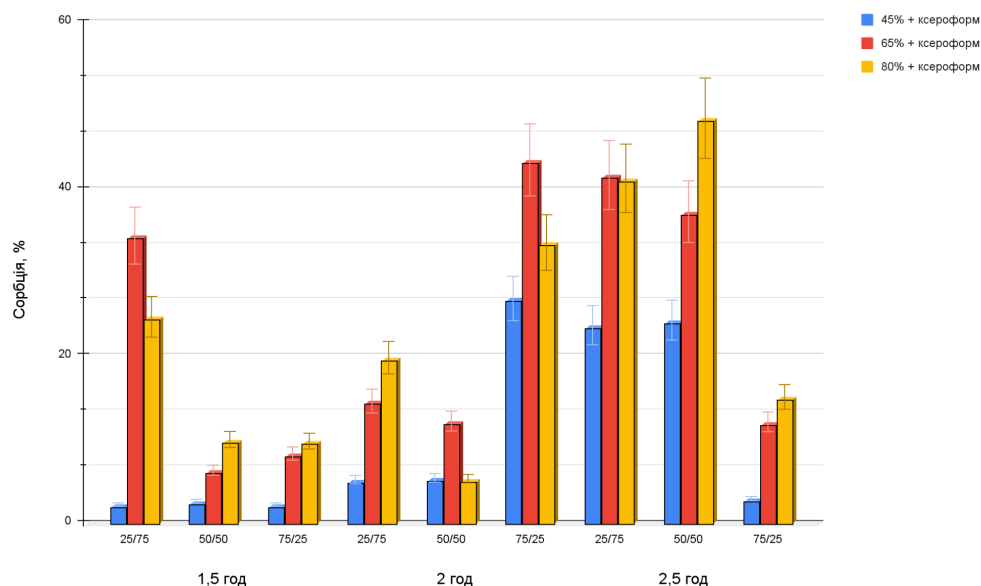


Рис 3.14. Сорбційні властивості плівок на основі модифікованого крохмалю молочною кислотою 0,5 моль та ксероформом при вологості (W) 45, 65 і 80 % на протязі 1,5, 2,0 та та 2,5 год

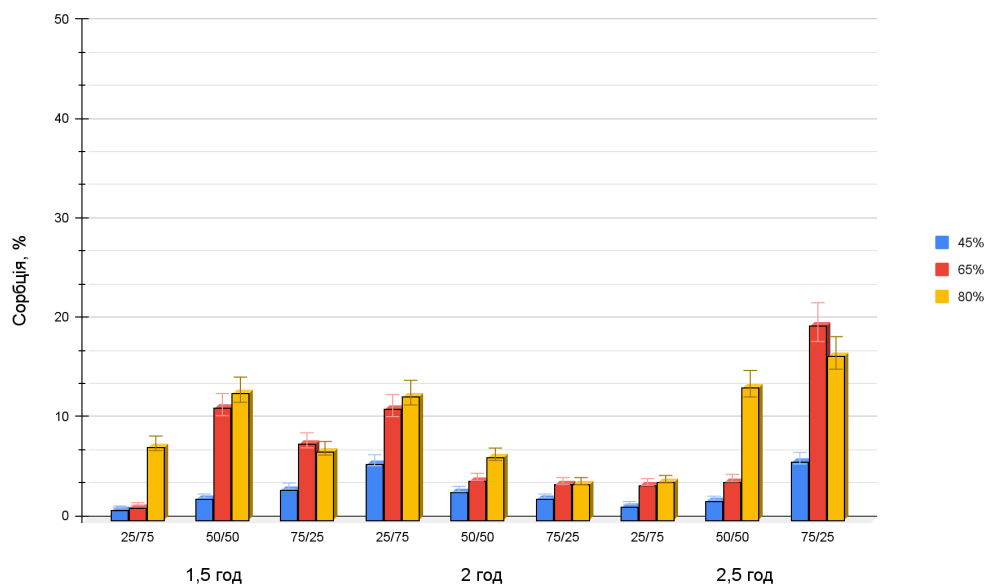


Рис 3.15. Сорбційні властивості плівок на основі модифікованого крохмалю молочною кислотою 1,0 моль при вологості (W) 45, 65 і 80 % протягом 1,5, 2 та та 2,5 год

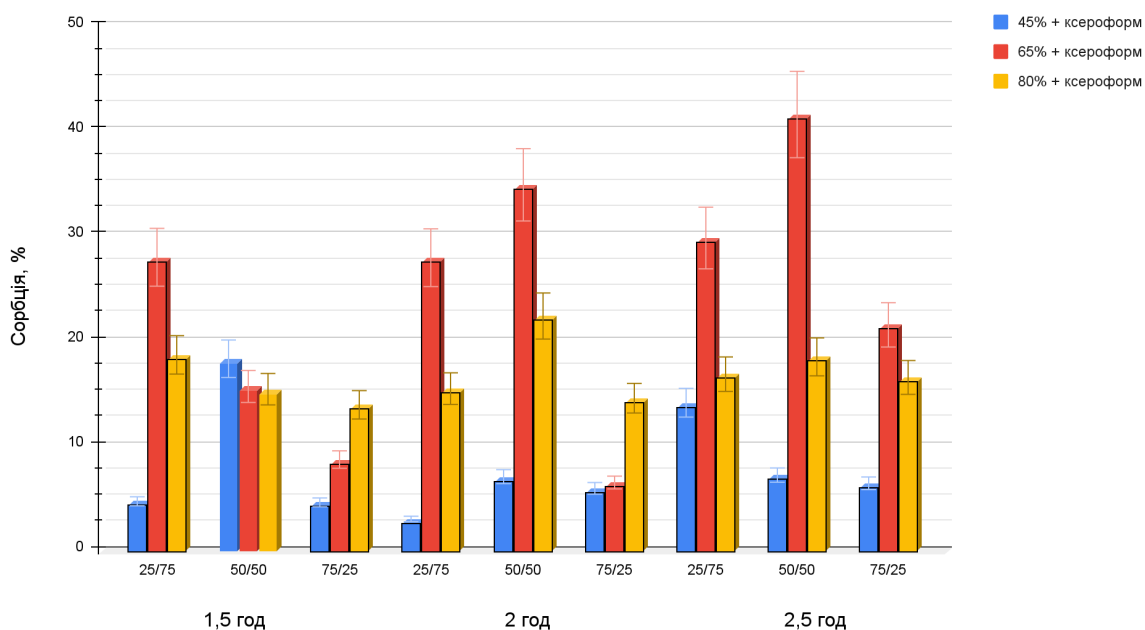


Рис 3.16. Сорбційні властивості плівок на основі модифікованого крохмалю молочною кислотою 1,0 моль та ксероформом при вологості (W) 45, 65 і 80 % протягом 1,5, 2 та та 2,5 год

В обох випадках (при модифікації лимонною та молочною кислотами) спостерігається підвищення сорбції зі зростанням вологості, причому максимальні значення були зафіксовані при 80 % відносної вологості.

Застосування лимонної кислоти як модифікатора забезпечує більш стабільний та рівномірний характер зростання сорбційної здатності плівок з часом модифікації. Високі значення сорбції, особливо при 80 % відносній вологості, свідчать про ефективну гідратацію гідрофільних функціональних груп, інтегрованих у структуру модифікованого крохмалю. Сорбційні показники для плівок, модифікованих лимонною кислотою, демонструють відносну стабільність у всьому досліджуваному часовому діапазоні. Таким чином, лимонна кислота забезпечує більш передбачувані сорбційні властивості плівок, що є критично важливим для їх стабільної експлуатації у вологих середовищах.

На противагу цьому, плівки, модифіковані молочною кислотою, на початкових етапах (1,5 год) демонструють значно нижчі показники сорбції. Однак, зі збільшенням часу модифікації до 2,5 годин, сорбційна здатність цих плівок суттєво зростає, особливо при 80 % вологості, перевищуючи навіть значення, отримані для лимонної кислоти. Стрімке зростання сорбції для плівок з молочною кислотою після 2,0 годин модифікації може вказувати на повільну кінетику формування та розвитку гідрофільних структур у крохмалі, модифікованому молочною кислотою. Цей ефект підкреслюється низькими значеннями сорбції на ранніх стадіях модифікації молочною кислотою та їх різким підвищенням після 2,5 год обробки, особливо за умов високої вологості. Відповідно, молочна кислота може бути використана для розробки матеріалів із контрольованим вологопоглинанням, що демонструють виражене зростання сорбції після 2,0 годин модифікації.

Введення ксероформу до складу композицій у всіх випадках призводить до зниження сорбційних властивостей плівок. Цей інгібуючий ефект є більш вираженим для плівок, модифікованих молочною кислотою, зокрема при коротких часових інтервалах модифікації. Таким чином, ксероформ може бути ефективно застосований для регулювання гідрофільності полімерних матеріалів.

3.4 Дослідження фізико-механічних властивостей плівок на основі модифікованого крохмалю та полівінілового спирту

Важливо відзначити, що час обробки та концентрація лимонної і молочної кислот також чинять суттєвий вплив на фізико-механічні властивості одержаних плівок. За результатами проведених досліджень встановлено, що збільшення часу обробки крохмалю призводить до формування додаткових функціональних груп, які можуть сприяти взаємодії та потенційному зшиванню з полівініловим спиртом (ПВС). Зі збільшенням концентрації ПВС у композиції, одержані плівки демонструють підвищення еластичності. У композиціях крохмаль:ПВС, введення ПВС призводить до обмеження рухомості макромолекул крохмалю та підвищення ступеня структурованості системи. Це сприяє переходу системи від пружно-крихкого до пружно-пластичного стану, оскільки ПВС ефективно виконує функцію пластифікатора, суттєво підвищуючи еластичність плівок. Результати дослідження фізико-механічних властивостей наведено на рисунках 3.17-3.20.

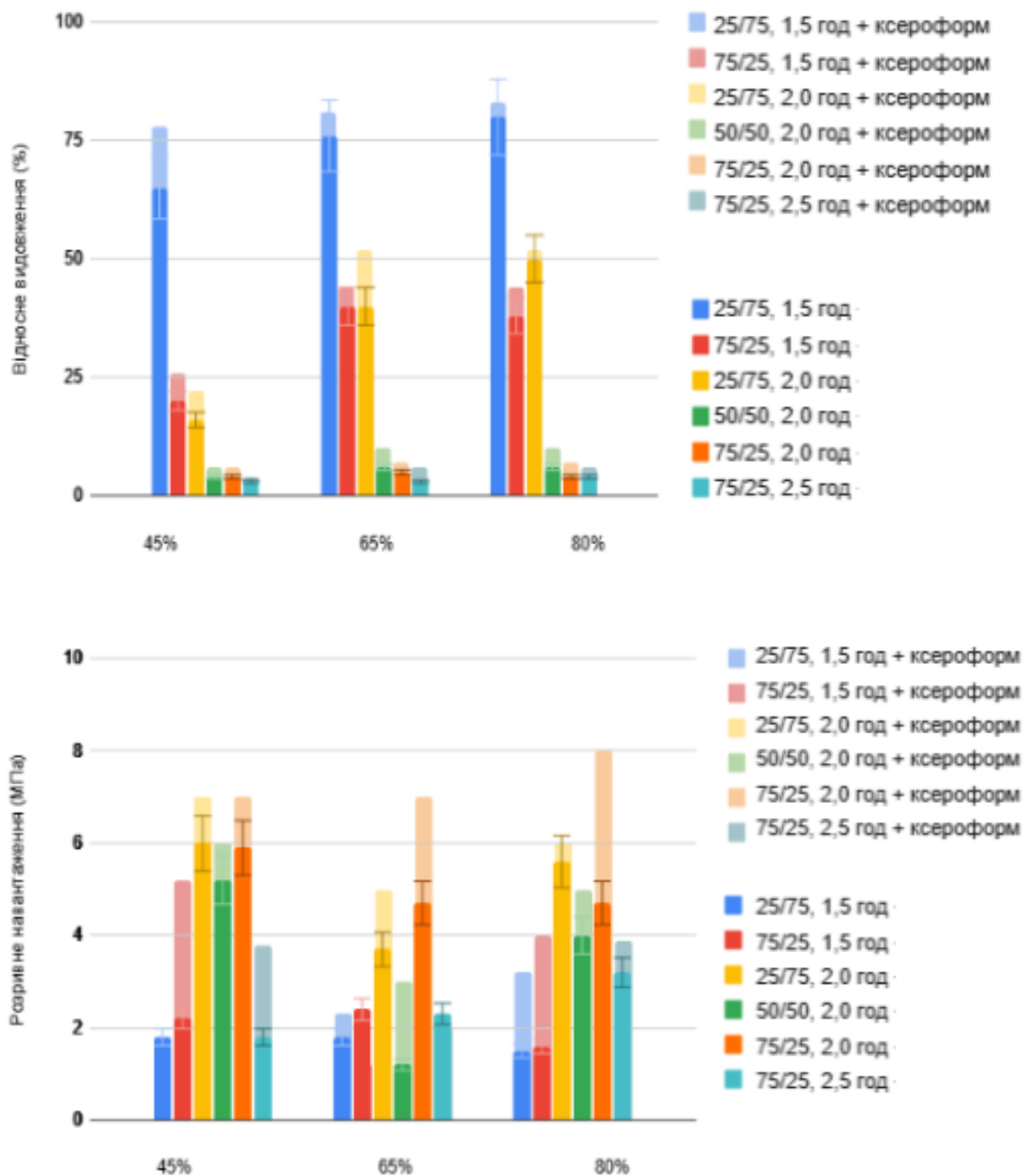


Рисунок 3.17. Залежність механічних властивостей полімерних плівок від вмісту модифікованого лимонною кислотою 0,5 крохмалю за вологості 45, 65 та 80%

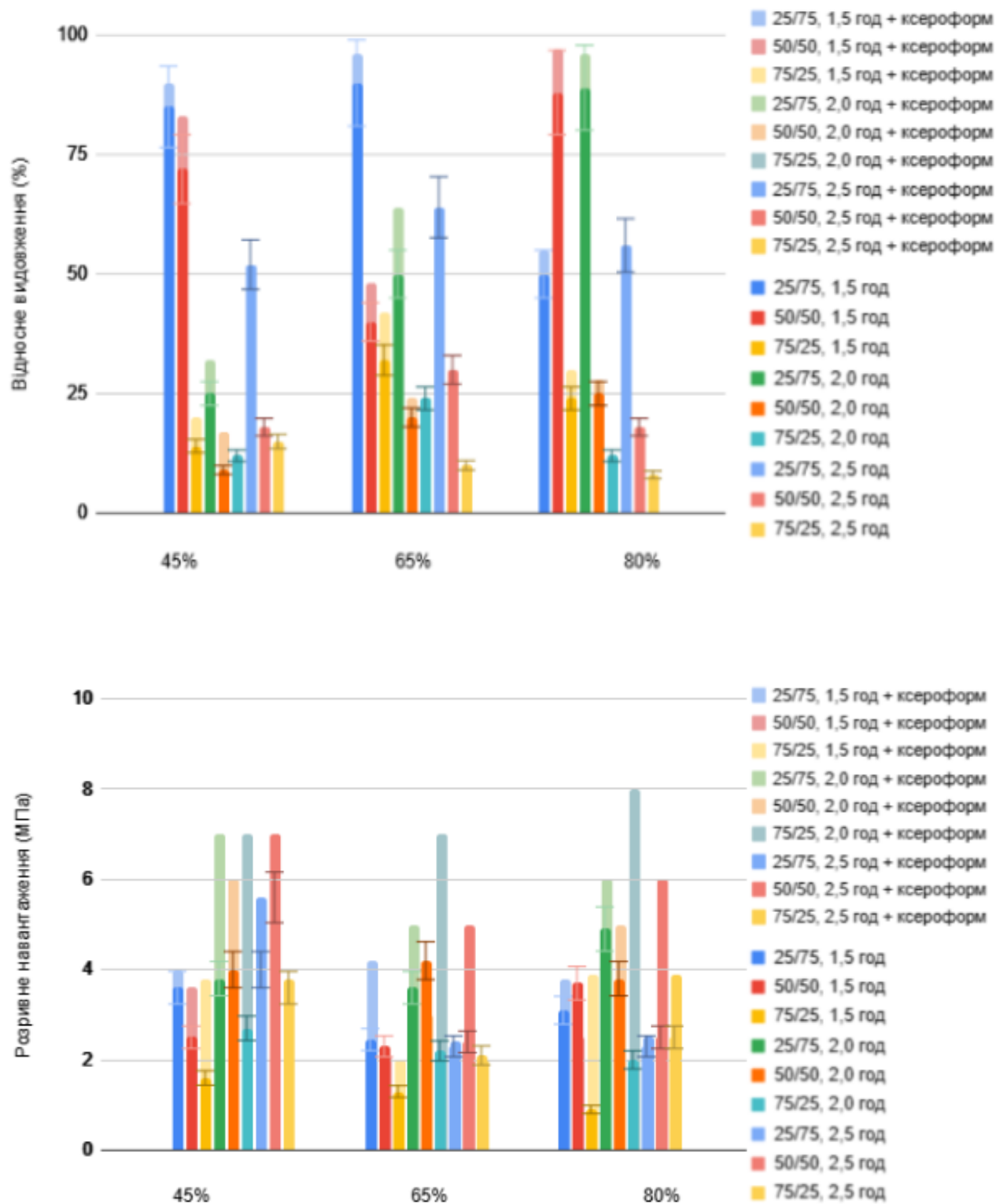


Рисунок 3.18. Залежність механічних властивостей полімерних плівок від вмісту модифікованого лимонною кислотою 1,0 крохмалю за вологості 45, 65 та 80%

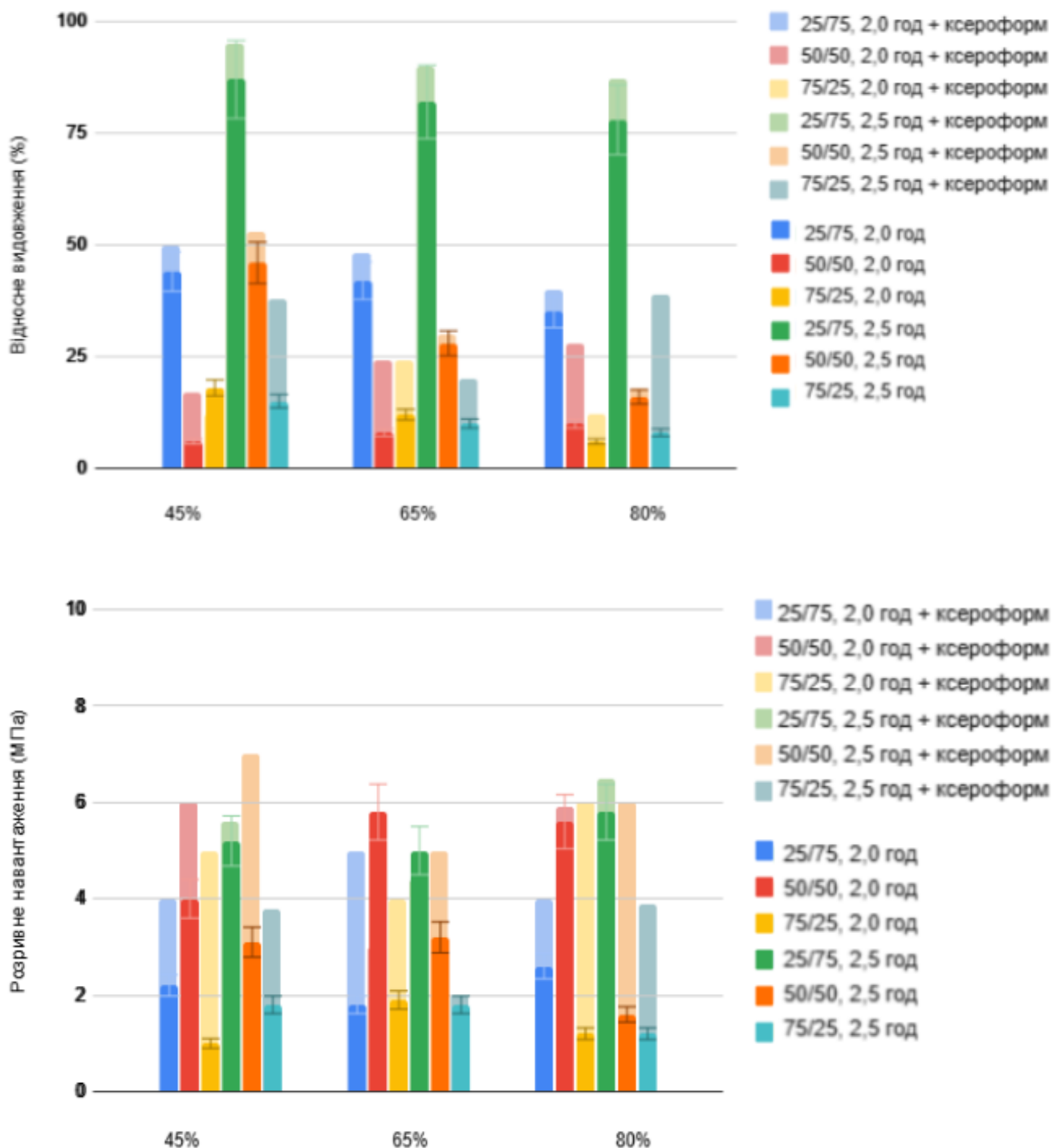


Рисунок 3.19. Залежність механічних властивостей полімерних плівок від вмісту модифікованого молочною кислотою 0,5 крохмалю за вологості 45, 65 та 80%

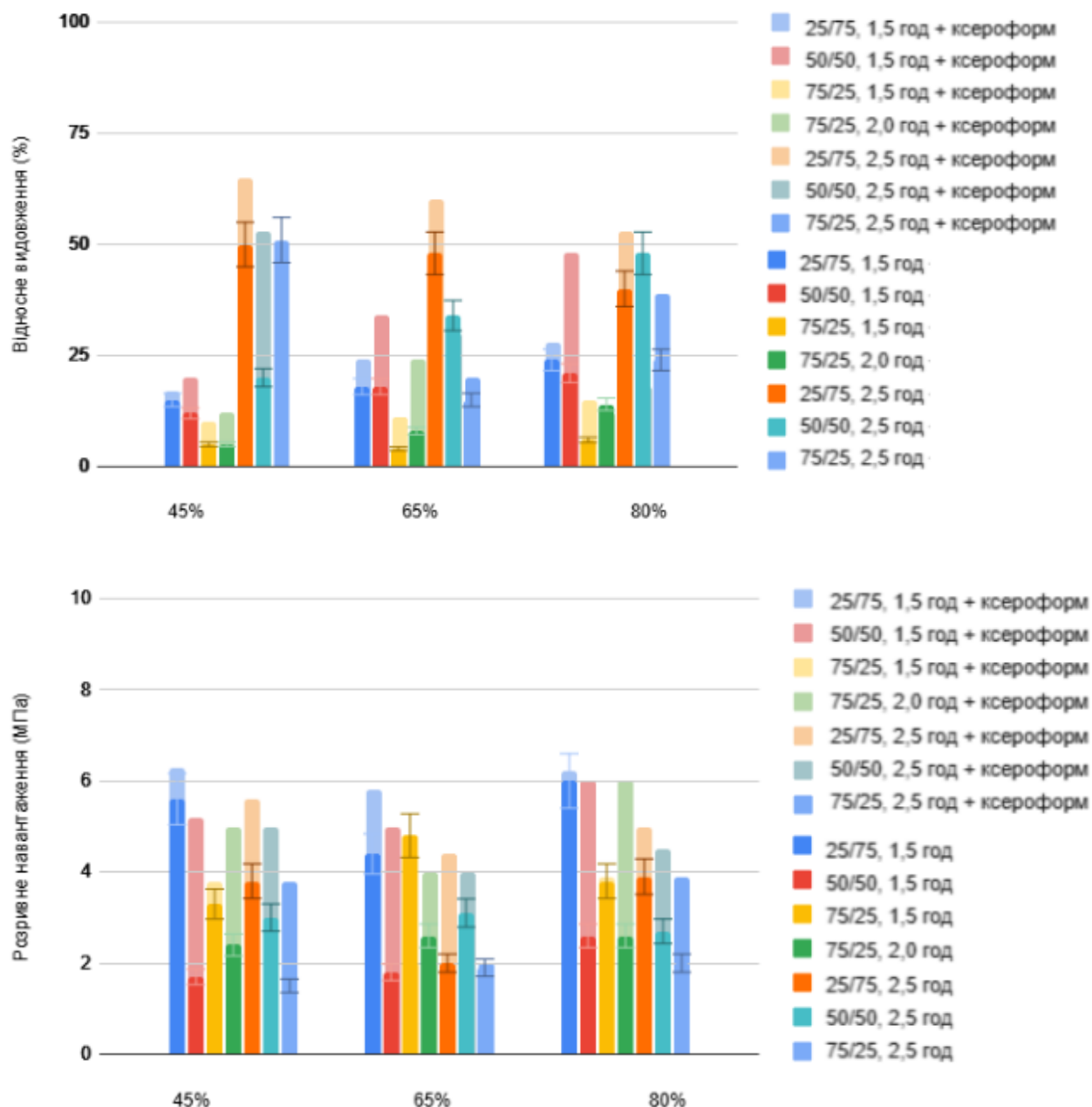


Рисунок 3.20. Залежність механічних властивостей полімерних плівок від вмісту модифікованого молочною кислотою 1,0 крохмалю за вологості 45, 65 та 80%

Встановлено, що збільшення вмісту ПВС покращує механічні властивості полімерного композиційного матеріалу у вигляді плівки, а додавання антисептичної речовини ксероформу дещо зменшує показники розривного навантаження та подовження під час розривання.

Встановлено, що зразки з концентрацією лимонної кислоти 0,5 моль/л мають міцність на розрив від 4,7 до 8,97 МПа, відносне видовження при розриві від 17,2 до 21,58 %. Для зразків, оброблених лимонною кислотою в концентрації 1 моль/л, межа міцності коливається від 4,57 до 7,97 МПа, а відносне видовження при розриві – від 33,67 до 40,8 %.

Встановлено, що зразки з концентрацією молочної кислоти 0,5 моль/л мають міцність на розрив від 4,7 до 8,97 МПа, відносне видовження при розриві від 17,2 до 21,58 %. Для зразків, оброблених молочною кислотою в концентрації 1,0 моль/л, межа міцності коливається від 4,57 до 7,97 МПа, а відносне видовження при розриві – від 33,67 до 40,8 %.

3.5. Дослідження плівок ветеринарного призначення на основі модифікованого крохмалю та ПВС методом ІЧ-спектроскопії

Порівняльний аналіз FTIR-спектрів плівок з різними співвідношеннями МК/ПВС та умовами модифікації дозволяє виявити вплив цих факторів на характер молекулярних взаємодій та, як наслідок, на кінцеві властивості отриманих полімерних плівок.

З метою поглибленого вивчення молекулярних взаємодій між модифікованим крохмалем (МК) та полівініловим спиртом (ПВС) у структурі плівок було застосовано метод інфрачервоної спектроскопії з перетворенням Фур'є (FTIR). Аналіз отриманих FTIR-спектрів проводили для ідентифікації характерних смуг поглинання, що відповідають функціональним групам МК, ПВС, а також потенційним новим хімічним зв'язкам, утвореним внаслідок процесу модифікації та взаємодії компонентів. Для ІЧ-спектроскопічного аналізу було відібрано зразки полімерних плівок різного складу, що містили модифікований крохмаль, ПВС, гліцерин (рис 3.21- рис. 3.22).

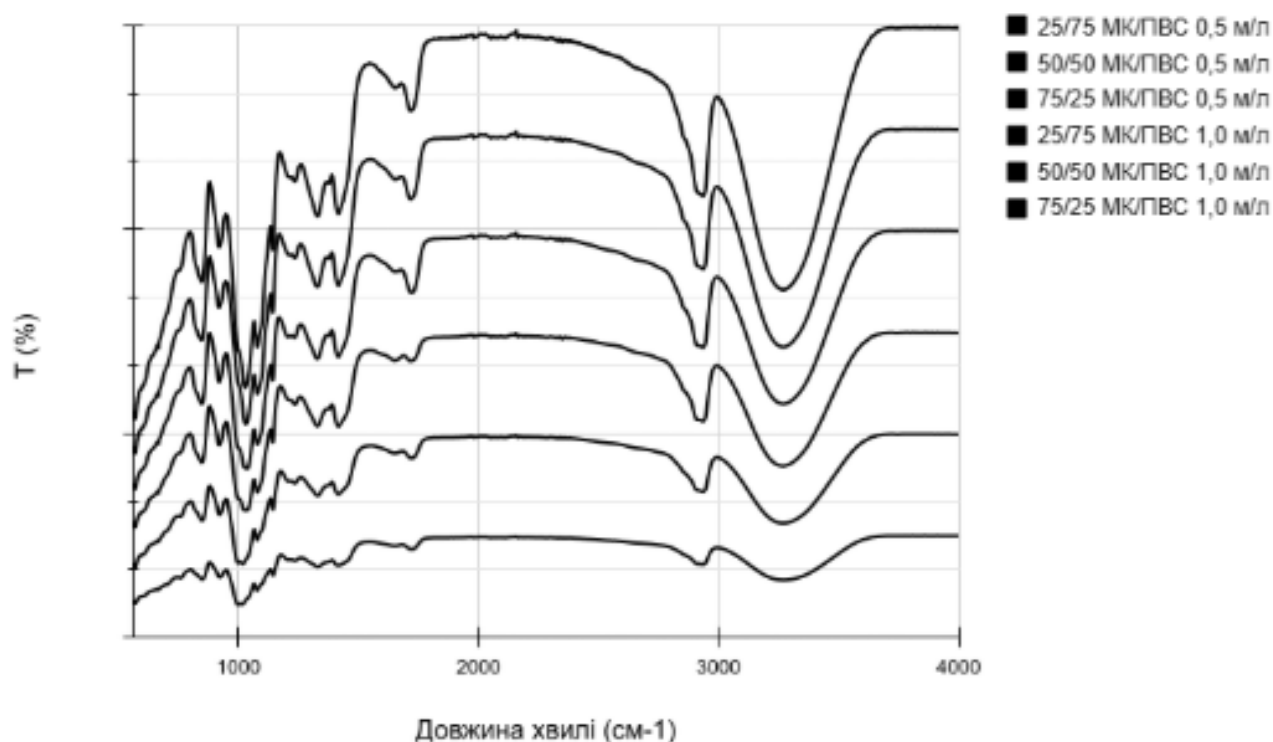


Рисунок 3.21. FTIR - спектри плівок на основі крохмалю модифікованого лимонною кислотою

Ідентифікація нових смуг поглинання у карбонільній області естерів (у спектральному діапазоні приблизно $1730\text{--}1750\text{ см}^{-1}$) є ключовим індикатором утворення естерних зв'язків. Ці зв'язки формуються між гідроксильними групами полівінілового спирту (ПВС) та карбоксильними групами лимонної кислоти, використаної для модифікації крохмалю. Динаміка зміни інтенсивності цих піків, а саме їх початкова поява та подальше поступове зникнення на спектрах, свідчить про їх активну участь у міжмолекулярних взаємодіях всередині композиції. Варто відзначити, що інтенсивність цього піка значно вища у спектрі зразка зі співвідношенням 75/25 МК/ПВС, модифікованого 1,0 моль/л кислоти, тоді як для зразка 25/75 МК/ПВС, модифікованого 0,5 моль/л кислоти, цей пік майже відсутній. Ця залежність корелює зі ступенем модифікації крохмалю та його відсотковим вмістом у плівках, підтверджуючи успішність процесу модифікації. Очікується, що реакція естерифікації

сприятиме ефективному зшиванню молекул крохмалю, що, у свою чергу, призведе до покращення механічних властивостей отриманих плівок.

Крім того, аналіз спектральних змін в інтенсивності та положенні смуг поглинання, пов'язаних з гідроксильними групами (у діапазоні приблизно $3200\text{--}3600\text{ см}^{-1}$), може надати цінну інформацію про ступінь взаємодії за допомогою водневих зв'язків між модифікованим крохмалем (МК) та полівініловим спиртом (ПВС). Ці водневі зв'язки відіграють вирішальну роль у формуванні загальної тривимірної структури, стабільності та сорбційних властивостей полімерної плівки.

Всі шість FTIR-спектрів демонструють подібний загальний профіль, характеризуючись широкою та інтенсивною смугою поглинання (що відображається як мінімум у спектрах пропускання) у діапазоні $1000\text{--}1700\text{ см}^{-1}$. Ця смуга відповідає коливанням зв'язків C-O та C-C у полімерних ланцюгах, що є індикатором успішної модифікації та формування полімерної матриці. Більш глибокий мінімум у цьому діапазоні (тобто вища інтенсивність поглинання) свідчить про більшу концентрацію або зміну конформації цих зв'язків. У спектрі зразка 75/25 МК/ПВС (1 моль/л кислоти) також спостерігається невеликий пік (смугою поглинання) в області $3300\text{--}3500\text{ см}^{-1}$, що відповідає коливанням O-H зв'язків. Його наявність може свідчити про присутність залишкових молекул води або гідроксильних груп, які не брали участі у взаємодії, у модифікованому матеріалі.

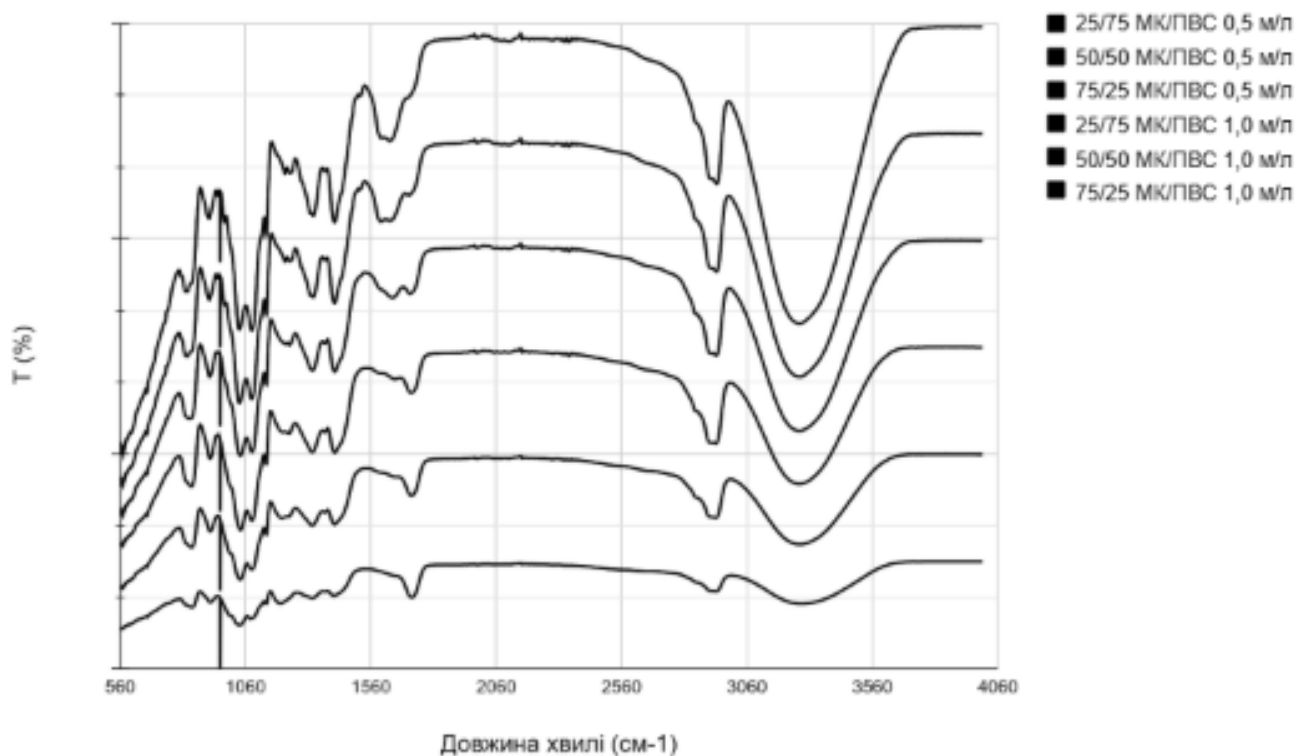


Рисунок 3.22. FTIR- спектри плівок на основі крохмалю модифікованого молочною кислотою

Аналіз отриманих FTIR-спектрів плівок чітко демонструє присутність характерних смуг поглинання, які вказують на наявність основних функціональних груп, властивих їхнім полімерним компонентам. В обох досліджуваних типах плівок (незалежно від типу модифікуючої кислоти) спостерігаються типові смуги, що відповідають валентним коливанням —C—H зв'язків (близько 2890 см^{-1}), коливанням гідроксильних груп —OH (у діапазоні $3290\text{--}3550\text{ см}^{-1}$), карбонільним групам (C=O) (близько 1600 см^{-1}) та коливанням —C—O зв'язків (близько 1000 см^{-1}). Інтенсивність та форма цих смуг варіюються залежно від співвідношення компонентів плівок (модифікований крохмаль/ПВС) та концентрації вихідних розчинів, що свідчить про прямий вплив цих факторів на формування молекулярної структури плівок.

Порівняльний аналіз FTIR-спектрів плівок, модифікованих лимонною та молочною кислотами, дозволяє виявити тонкі, хоча й не

кардинальні, відмінності. Ці відмінності особливо помітні у спектральних областях, що відповідають коливанням гідроксильних груп (—OH , $3290\text{--}3550\text{ см}^{-1}$) та карбонільних груп (C=O , 1600 см^{-1}). Такі варіації можуть відображати різний характер взаємодії кислот з крохмалем та іншими компонентами полімерної матриці. Зокрема, зміни в інтенсивності смуг —OH можуть свідчити про різницю у формуванні міжмолекулярних водневих зв'язків залежно від природи модифікуючої кислоти, тоді як зміни у карбонільних смугах можуть вказувати на відмінності у процесах естерифікації або інших хімічних реакціях модифікації крохмалю. Ці нюанси підкреслюють, що тип модифікуючої кислоти має значний вплив на формування тонких структурних характеристик полімерних плівок.

За результатами ІЧ-спектроскопічного аналізу встановлено, що зі збільшенням часу обробки крохмалю відбувається утворення нових функціональних груп та інтенсифікація міжмолекулярних взаємодій (зокрема, естерних та водневих зв'язків). Ці зміни позитивно впливають на процес зшивання полівінілового спирту (ПВС). Крім того, виявлено, що зі збільшенням концентрації модифікуючої кислоти (умова модифікації крохмалю) утворюються плівки з покращеними фізико-механічними властивостями, зокрема вони стають більш еластичними та міцними. Також відзначено, що плівки на основі модифікованого крохмалю характеризуються вищою однорідністю та прозорістю.

Отримані дані свідчать про високу перспективність використання досліджуваних полімерних композицій у створенні функціональних матеріалів із вираженими антимікробними та антигрибковими властивостями для широкого спектру медичного та інших біомедичних застосувань.

Висновки до розділу 3.

В рамках даного дослідження було вивчено процес хімічної модифікації крохмалю органічними кислотами (лимонною та молочною) та визначено ключові фізико-хімічні та експлуатаційні характеристики плівкових матеріалів, отриманих на основі модифікованого крохмалю у композиції з полівініловим спиртом та антимікробного компонента (ксероформом).

Встановлено, що хімічна модифікація крохмалю органічними кислотами індукує значне зниження його середнього ступеня полімеризації (СП), що прямо залежить від концентрації кислоти та тривалості реакційної обробки. Зокрема, СП модифікованого крохмалю знижується від 127 до 51 при обробці лимонною кислотою та від 127 до 78 при обробці молочною кислотою, залежно від концентрації кислоти та часу. Цей ефект пояснюється гідролітичною деструкцією глікозидних зв'язків під дією карбоксильних груп кислот та їхньою імплементацією у структуру крохмалю. Дослідження реологічних властивостей полімерних розчинів на основі модифікованого крохмалю та ПВС показало, що введення ПВС впливає на структурованість системи, а також визначено показники тиксотропності, що свідчать про високий ступінь тиксотропного відновлення в'язкості практично у всіх розчинах, що корелює з помірним рівнем їхньої структурованості.

Комплексний аналіз властивостей отриманих плівок виявив їхню значну залежність від умов модифікації крохмалю та складу композиції. Показано, що сорбційна здатність плівок по відношенню до водяної пари зростає зі збільшенням часу модифікації та рівня вологості середовища. Зокрема, при вологості 45% і 60% сорбція може зростати до 20%, а максимальні значення сорбції зафіксовано для зразків, що перебували в умовах 80% вологості. Сорбційна здатність також зростає зі збільшенням часу модифікації (від 1,5 до 2,5 год), досягаючи максимальних показників

після 2,5 год обробки, що свідчить про поступове накопичення гідрофільних груп. Встановлено, що додавання ксероформу знижує сорбційні властивості. При цьому, модифікація лимонною кислотою забезпечує більш стабільний та передбачуваний характер зростання сорбції, тоді як модифікація молочною кислотою демонструє повільну кінетику на початкових етапах, але може призводити до вищих значень сорбції при тривалій обробці та високій вологості. Це відкриває можливості для цілеспрямованого регулювання сорбційних властивостей матеріалу шляхом вибору модифікатора та оптимізації умов процесу.

Оцінка фізико-механічних властивостей плівок підтвердила, що збільшення вмісту ПВС покращує їхні механічні характеристики, тоді як присутність ксероформу дещо знижує показники міцності та подовження при розриві. Визначені кількісні значення межі міцності та відносного видовження при розриві для плівок, модифікованих органічними кислотами, варіюються залежно від концентрації кислоти: для зразків, оброблених кислотою в концентрації 0,5 моль/л, міцність на розрив становить від 4,7 до 8,97 МПа, а відносне видовження – від 17,2 до 21,58 %; для зразків з концентрацією кислоти 1,0 моль/л, межа міцності коливається від 4,57 до 7,97 МПа, а відносне видовження – від 33,67 до 40,8 %.

Крім того, дослідження сорбції метиленового синього продемонструвало високий адсорбційний потенціал розроблених композиційних плівок, який залежить від співвідношення МК/ПВС та специфіки модифікації крохмалю. Зафіксовано значне поглинання барвника, що зростає з часом контакту, досягаючи суттєвих рівнів вже протягом 60-хвилинного періоду спостереження. Максимальний відсоток адсорбції, зафіксований серед досліджених композицій за 60 хвилин, перевищив 50 %. Найвищий відсоток адсорбції – 50,91 % – було досягнуто для плівок зі співвідношенням МК/ПВС 25:75, модифікованих молочною

кислотою (0,5 моль/л, 2,0 год). Це підтверджує перспективність використання даних матеріалів у застосуваннях, що вимагають сорбційних властивостей.

Таким чином, проведені дослідження підтвердили принципову можливість та продемонстрували механізми управління властивостями модифікованого крохмалю та композиційних плівок на його основі шляхом варіювання умов хімічної модифікації крохмалю та складу полімерної матриці. Отримані результати, що включають кількісні дані щодо ступеня полімеризації, сорбційної здатності, механічних властивостей та адсорбції модельної речовини, створюють науково-методичну основу для подальшої розробки та оптимізації технологій отримання плівкових матеріалів із заданими фізико-хімічними, механічними та сорбційними характеристиками для потенційного використання в різних галузях, зокрема у ветеринарії.

РОЗДІЛ 4. ЗАСТОСУВАННЯ АНТИМІКРОБНИХ КОМПОНЕНТІВ ДЛЯ НАДАННЯ ПОЛІМЕРНИМ МАТЕРІАЛАМ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ

4.1. ІЧ-спектроскопічні дослідження плівок з Ксероформом

З метою поглибленого вивчення молекулярних взаємодій у структурі плівок з антимікробним компонентом, було проведено інфрачервону спектроскопію з перетворенням Фур'є (FTIR) зразків полімерних композицій, що містили модифікований крохмаль (МК), полівініловий спирт (ПВС) та Ксероформ. Опис загальних характеристик ІЧ-спектрів плівок на основі модифікованого крохмалю та ПВС без додавання Ксероформу представлено у розділі 3.5.

Аналіз отриманих FTIR-спектрів плівок з додаванням Ксероформу (Рисунки 4.1 та 4.2) чітко демонструє присутність характерних смуг поглинання, що відповідають основним функціональним групам їхніх полімерних компонентів. Зокрема, спостерігаються типові смуги, пов'язані з валентними коливаннями —C—H зв'язків (близько 2890 см^{-1}), гідроксильних груп —OH (у діапазоні $3290\text{--}3550\text{ см}^{-1}$), карбонільних груп (C=O) (близько 1600 см^{-1}) та —C—O зв'язків (близько 1000 см^{-1}). Інтенсивність та форма цих смуг варіюються залежно від співвідношення компонентів (модифікований крохмаль/ПВС) та концентрації вихідних розчинів, а також від впливу інкорпорованого Ксероформу, що свідчить про його участь у формуванні молекулярної структури плівок.

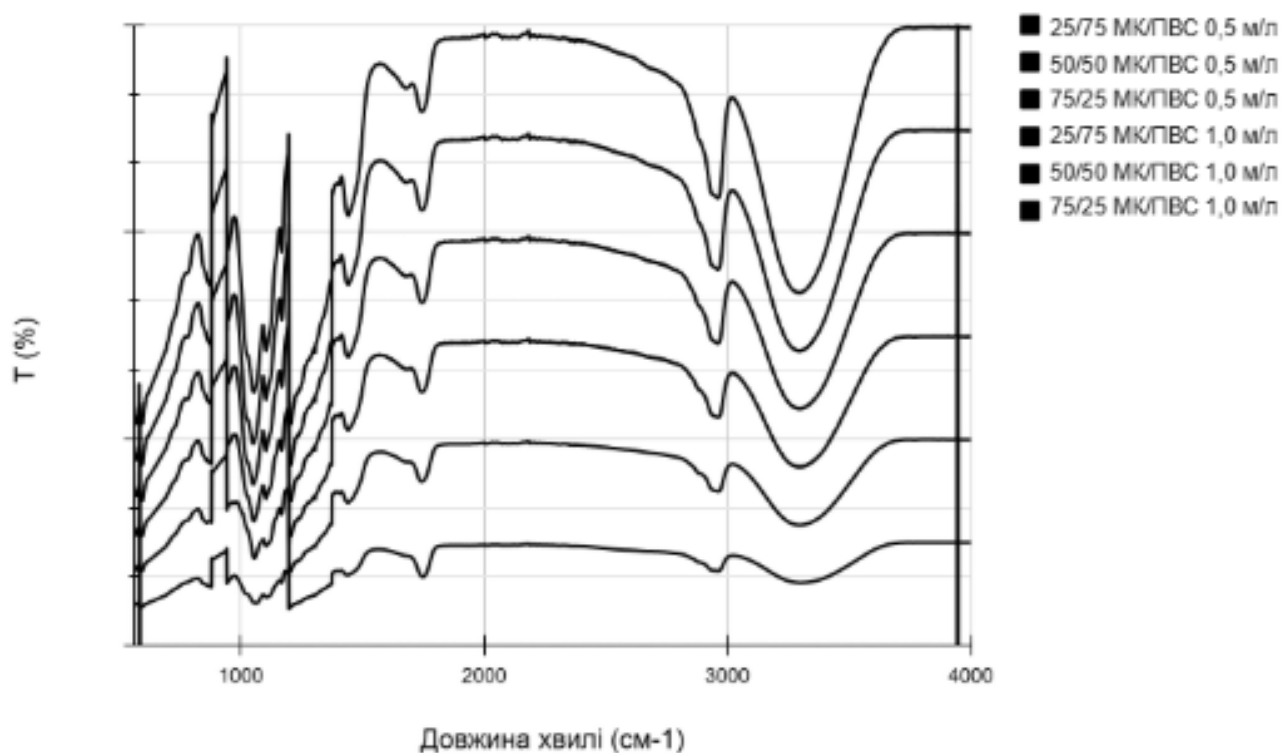


Рисунок 4.1. FTIR- спектри плівок на основі крохмалю модифікованого лимонною кислотою з ксероформом

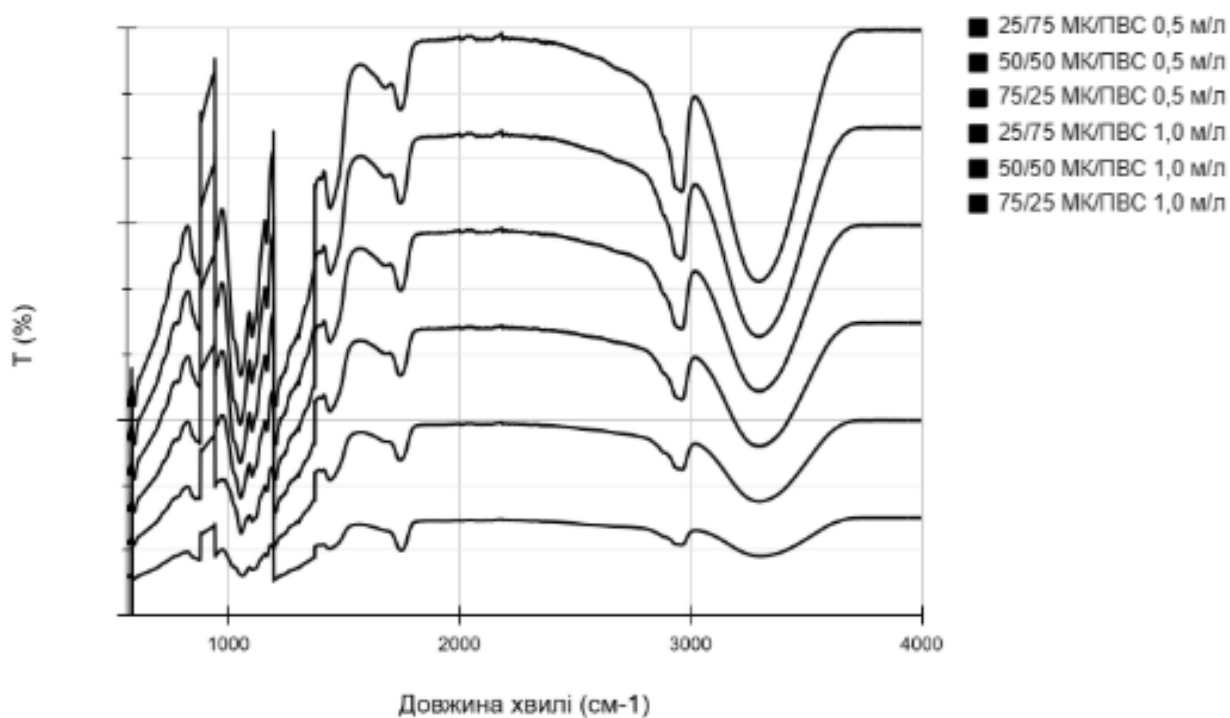


Рисунок 4.2. FTIR- спектри плівок на основі крохмалю модифікованого молочною кислотою з ксероформом

Окрім смуг, характерних для полімерної матриці, додавання Ксероформу індукує появу нових або зміну існуючих смуг поглинання, що відповідають його хімічній структурі, зокрема фенольним групам та зв'язкам із вісмутом. Ці зміни можуть перекриватися з основними піками полімерів. Порівняльний аналіз FTIR-спектрів плівок, модифікованих лимонною та молочною кислотами з додаванням Ксероформу, дозволяє виявити тонкі відмінності у спектральних областях, що відповідають коливанням гідроксильних та карбонільних груп. Ці зміни вказують на вплив типу модифікуючої кислоти та присутність Ксероформу на формування міжмолекулярних водневих зв'язків та інші хімічні взаємодії всередині композиції, що, у свою чергу, відображається на структурних характеристиках полімерних плівок.

4.2 Дослідження сорбційних властивостей плівок на основі модифікованого крохмалю, полівінілового спирту та ксероформу

Сорбційні властивості мають першочергове значення для ранозагоювальних матеріалів, оскільки вони безпосередньо впливають на їхню здатність до ефективного керування раневим ексудатом. Це є ключовим фактором у створенні оптимального вологого середовища для загоєння рани, одночасно запобігаючи мацерації навколишньої шкіри. Ефективне поглинання надлишку рідини є необхідним для прискорення процесів регенерації. Крім того, здатність матеріалу адсорбувати різні речовини з раневого ложа, такі як токсини, запальні медіатори, протеази або навіть компоненти бактеріальних клітин, може сприяти очищенню рани, зниженню бактеріального навантаження та модуляції запальної відповіді, тим самим прискорюючи процес загоєння.

Для оцінки цих критично важливих функціональних характеристик розроблених плівок було проведено дослідження кінетики водопоглинання та адсорбційних властивостей щодо метиленового синього. Вимірювання

водопоглинання надають інформацію про здатність матеріалу абсорбувати водні розчини, що симулює керування ексудатом, а також дозволяють оцінити його поведінку набухання. Остання може впливати на механічну цілісність матеріалу, його конформність до поверхні рани та потенціал для пролонгованого вивільнення інкорпорованих речовин.

4.2.1. Кінетика водопоглинання плівок на основі модифікованого крохмалю та полівінілового спирту та ксероформу

Отримані дані демонструють швидке початкове поглинання води всіма зразками плівок протягом перших 15 хвилин занурення, після чого спостерігається уповільнення темпу водопоглинання при наближенні до стану рівноважного набухання впродовж 120-хвилин (рис.4.3).

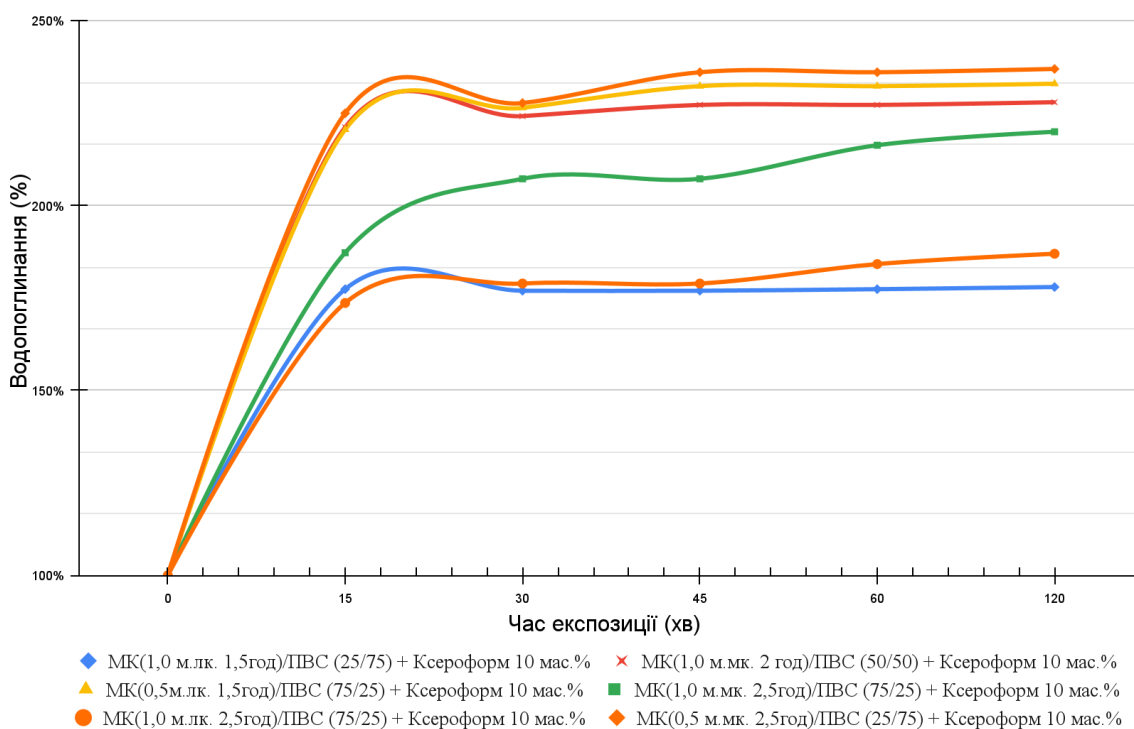


Рис 4.3. Кінетика водопоглинання плівок на основі МК/ПВС з ксероформом

Важливо відзначити, що всі розроблені плівкові композиції продемонстрували дуже високу водопоглинальну здатність, при цьому відсоток набухання становив від приблизно 180 % до понад 230 % в

умовах, близьких до рівноваги. Ці значення значно підкреслюють потенціал матеріалів для ефективного керування раневим ексудатом.

Кінетика та максимальна водопоглинальна ємність виявилися високо залежними від специфіки рецептури, на що впливало як співвідношення модифікованого крохмалю (МК) до полівінілового спирту (ПВС) у складі плівки, так і тип та умови модифікації крохмалю. Плівки з вищою часткою модифікованого крохмалю (МК/ПВС 75/25) продемонстрували найвище водопоглинання, досягаючи пікових значень набухання понад 220 %. Це особливо стосувалося зразків, модифікованих лимонною кислотою при концентрації 0,5 моль/л та 1,0 моль/л із часом обробки 1,5 год. Навпаки, композиції з вищим вмістом ПВС або модифіковані молочною кислотою, як правило, показували нижчі, проте все ще значні, водопоглинальні здатності.

Спостережена висока водопоглинальна здатність є вирішальною властивістю для ранозагоювальних матеріалів, вказуючи на їхню здатність ефективно поглинати значні обсяги раневого ексудату. Це швидке початкове поглинання та високе рівноважне набухання є бажаними характеристиками для підтримання сухої поверхні рани, одночасно зберігаючи вологе загоювальне середовище під пов'язкою.

Крім того, варіації в кінетиці та ємності набухання залежно від складу дозволяють адаптувати функціональні властивості матеріалу для відповідності різним типам ран з різним рівнем ексудації. Ці результати підтверджують потенціал розроблених плівок МК/ПВС/ксероформ як ефективних матеріалів для керування ексудатом у ветеринарній ранозагоювальній практиці.

Таким чином, розроблена плівкова матриця не тільки забезпечує зручну та контрольовану доставку ксероформу до рани, але й дозволяє повною мірою реалізувати його антимікробний потенціал, створюючи надійний бар'єр проти інфекційних ускладнень та сприяючи ефективній регенерації

пошкоджених тканин. Використання композиційного матеріалу з ксероформом відкриває перспективи для його альтернативного застосування, роблячи його використання більш зручним, ефективним та спрямованим на досягнення оптимального ранозагоювального ефекту з мінімізацією ризику вторинної інфекції.

4.2.2 Колориметричне визначення концентрації метиленового синього

Адсорбція метиленового синього досліджувалась як модельний показник для розуміння потенціалу матеріалу зв'язувати та видаляти катіонні сполуки або інші розчинні контамінанти з раневого середовища.

Метиленовий синій (МС) є катіонним барвником. Він служить модельною забруднюючою речовиною у дослідженнях адсорбції, барвником у мікробіології та індикатором у тестах на життєздатність.

Як позитивно заряджений барвник, МС ефективно фарбує негативно заряджені бактеріальні клітини. 3 Позитивні хромофори МС прилипають до негативно заряджених клітинних стінок, роблячи його поширеним "позитивним барвником". Це електростатичне притягання є ключовою рушійною силою його поглинання та взаємодії з бактеріями [235].

Для точного визначення концентрації метиленового синього (МС) в експериментальних зразках під час адсорбційних досліджень було побудовано калібрувальний графік. Цей крок є основоположним у колориметрії, оскільки він дозволяє встановити надійну залежність між виміряною оптичною густиною (абсорбцією) та відомою концентрацією аналіту.

Отримані результати, представлені на рисунку 4.4, демонструють значну здатність усіх протестованих композицій плівок до адсорбції метиленового синього. Було встановлено, що поглинання МС зростало зі збільшенням часу контакту для всіх зразків, досягаючи суттєвих рівнів вже протягом 60-хвилинного періоду спостереження. Примітно, що

максимальний відсоток адсорбції, зафіксований серед досліджених композицій за 60 хвилин, перевищив 50 %, що беззаперечно підтверджує високий сорбційний потенціал розроблених композиційних плівок.

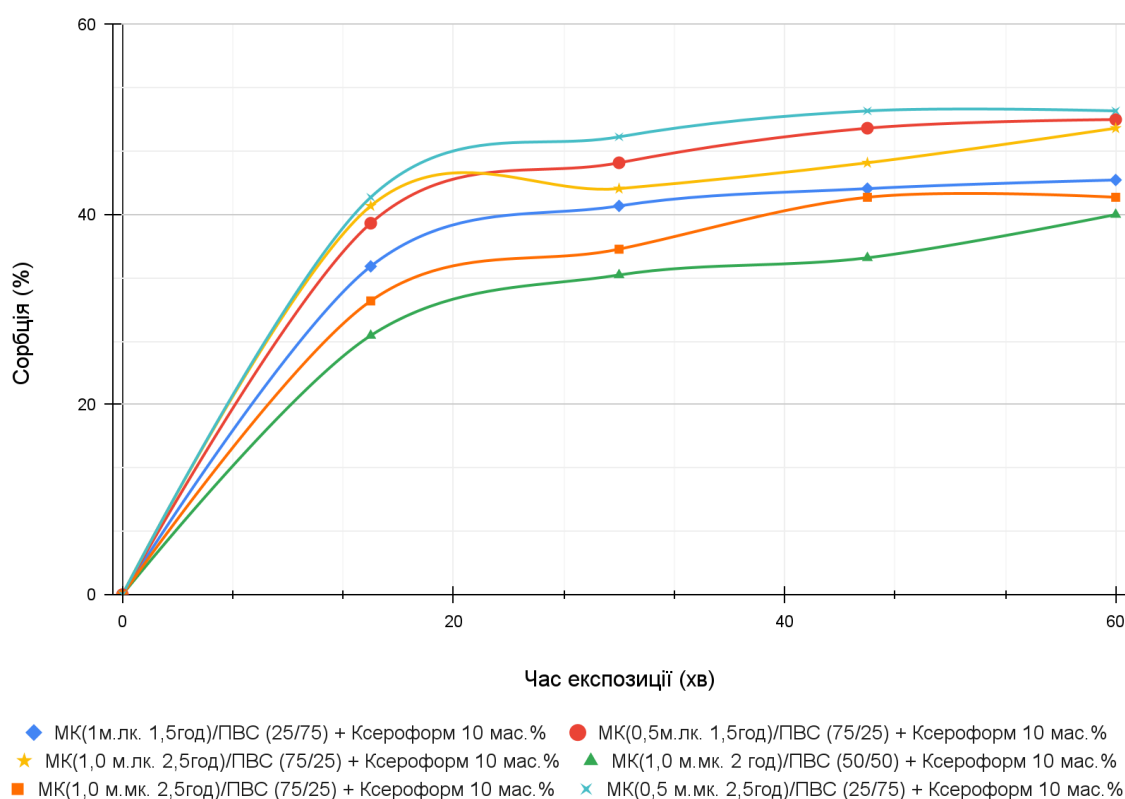


Рис 4.4. Кінетика поглинання метиленового синього плівками на основі МК/ПВС з ксероформом

Кінетика та загальна ємність адсорбції метиленового синього (МС) залежали як від співвідношення модифікованого крохмалю (МК) до полівінілового спирту (ПВС) у складі плівки, так і від специфічних умов модифікації крохмалю (типу та концентрації органічної кислоти, часу реакції). Наприклад, плівки зі співвідношенням МК/ПВС 25/75, модифіковані молочною кислотою (0,5 моль/л, 2 год), продемонстрували найвищий відсоток адсорбції, досягнувши 50,91 % після 60 хвилин контакту. Хоча спостерігалися варіації в кінетиці адсорбції між різними

композиціями, всі зразки послідовно демонстрували високі адсорбційні можливості.

Високі значення адсорбції метиленового синього свідчать про перспективний потенціал розроблених плівок щодо поглинання та видалення не лише раневого ексудату, а й інших шкідливих розчинних компонентів, присутніх у раневому ложі, таких як токсини або запальні медіатори, які часто є катіонними або полярними. Продемонстрована висока сорбційна ємність, особливо для МС як модельного контамінанта, підтверджує функціональну корисність цих матеріалів для активного керування раною та підкреслює синергічну роль полімерної матриці, яка доповнює антисептичну дію ксероформу, сприяючи очищенню рани. Можливість адаптувати сорбційні властивості шляхом варіювання співвідношення полімерів та умов модифікації крохмалю дозволяє оптимізувати властивості матеріалу для специфічних клінічних застосувань та керування різними типами та обсягами раневого ексудату.

4.3 Результати визначення антимікробних властивостей полімерних композиційних матеріалів з антимікробним компонентом

За результатами проведених досліджень, ефективність протигрибкових властивостей розроблених полімерних композиційних матеріалів з антимікробним компонентом оцінювалася за методом дифузії в агар [224]. У цьому експерименті використовувалися стандартизовані тест-штами грибів: *Candida albicans* та *Aspergillus niger* [225, 226] .

Під час оцінки було виявлено, що апліковані зразки плівкових матеріалів не утворювали чітких зон інгібування росту мікроорганізмів. Натомість, для всіх досліджуваних зразків спостерігалось повне пригнічення росту тест-культур (*Candida albicans* та *Aspergillus niger*) по всій поверхні чашки Петрі. Це свідчить про високу фунгіцидну ефективність матеріалів та, ймовірно, значну концентрацію біоцидних агентів, присутніх у плівках, яка забезпечує повне знищення

мікроорганізмів навіть за межами безпосереднього контакту зі зразком. У контрольних чашках (без аплікованих плівкових зразків) відзначався суцільний та рівномірний ріст відповідних тест-культур (табл. 4.1.).

Таблиця 4.1. Результати дослідження фунгістатичної активності плівок на основі модифікованого крохмалю та ПВС з ксероформом

Склад плівок	Тип модифікації крохмалю	Тип стерилізації	Ріст грибів на зразку	Тест-штами
МК/ПВС (25/75) + Ксероформ 10 мас.%	Лимонна кислота, 1,0 моль, 1,5 год	Нестерильний	Відсутній	<i>C. albicans</i> , <i>A. niger</i>
МК/ПВС (75/25) + Ксероформ 10 мас.%	Лимонна кислота, 1,0 моль, 2,5 год	Нестерильний	Відсутній	<i>C. albicans</i> , <i>A. niger</i>
МК/ПВС (75/25) + Ксероформ 10 мас.%	Лимонна кислота, 0,5 моль, 1,5 год	Нестерильний	Відсутній	<i>Candida albicans</i> , <i>A. niger</i>
МК/ПВС (50/50) + Ксероформ 10 мас.%	Молочна кислота, 1,0 моль, 2 год	Нестерильний	Відсутній	<i>C. albicans</i> , <i>A. niger</i>
МК/ПВС (75/25) + Ксероформ 10 мас.%	Молочна кислота, 0,5 моль, 2,5 год	Нестерильний	Відсутній	<i>C. albicans</i> , <i>A. niger</i>
МК/ПВС (25/75) + Ксероформ 10 мас.%	Молочна кислота, 0,5 моль, 2,5 год	Нестерильний	Відсутній	<i>C. albicans</i> , <i>A. niger</i>
Контрольна чашка		Нестерильний	<i>C. albicans</i> , <i>A. niger</i>	<i>C. albicans</i> , <i>A. niger</i>

Встановлено, що запропоновані полімерні композиції з використанням модифікованих полісахаридів і з додаванням Ксероформу забезпечують повний антигрибковий ефект плівок.

Варто зазначити, що відсутність росту грибів безпосередньо на поверхні полімерної плівки, незважаючи на розвиток грибів на поживному середовищі (у випадках, де плівки не повністю покривали поверхню агару), вважалася додатковою ознакою антигрибкових властивостей досліджуваного матеріалу.

Ефективність антибактеріальних властивостей розроблених полімерних композиційних матеріалів з антимікробним компонентом оцінювалася за методом дифузії в агар. В експерименті використовувалися стандартизовані тест-штами бактерій: *Escherichia coli* (*E. coli*) та *Staphylococcus aureus*.

Для визначення антибактеріальної активності, на поверхню поживного середовища (м'ясо-пептонного агару), інокульованого тест-культурами (*E. coli* або *S. aureus*), аплікували досліджувані плівкові зразки. Інкубація проводилася в термостаті при температурі 37 °С.

Оцінку результатів здійснювали шляхом вимірювання діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів навколо зразків через 24, 48 та 72 години інкубації. Наявність та розмір зон пригнічення росту є показниками антибактеріальної ефективності матеріалу.

За результатами проведених досліджень, чітких зон інгібування росту бактерій навколо аплікованих зразків виявлено не було. Натомість, спостерігалось повне пригнічення росту тест-культур (*Escherichia coli* та *Staphylococcus aureus*) по всій поверхні чашки Петрі, що свідчить про високу ефективність та, ймовірно, значну концентрацію біоцидних агентів (антимікробного компонента), присутніх у досліджуваних плівках.

Отримані дані, що відображають антибактеріальну активність розроблених плівкових матеріалів, наведені в Таблиці 4.2.

Таблиця 4.2. Результати оцінки антимікробної активності плівок на основі модифікованого крохмалю та полівінілового спирту з ксероформом

Склад плівок	Тип модифікації крохмалю	<i>E. coli</i>		<i>Staph. Aureus</i>	
		BC	BS	BC	BS
МК/ПВС (25/75) + Ксероформ 10 мас.%	Лимонна кислота, 1,0 моль, 1,5 год	BC	BS	BC	BS
МК/ПВС (75/25) + Ксероформ 10 мас.%	Лимонна кислота, 1,0 моль, 2,5 год	10	10	10	10
МК/ПВС (75/25) + Ксероформ 10 мас.%	Лимонна кислота, 0,5 моль, 1,5 год	10	10	10	10
МК/ПВС (50/50) + Ксероформ 10 мас.%	Молочна кислота, 1,0 моль, 2 год	10	10	10	10
МК/ПВС (75/25) + Ксероформ 10 мас.%	Молочна кислота, 0,5 моль, 2,5 год	10	10	10	10
МК/ПВС (25/75) + Ксероформ 10 мас.%	Молочна кислота, 0,5 моль, 2,5 год	10	10	10	10
Склад плівок	Тип модифікації крохмалю	10	10	10	10
Контрольна чашка		0	0	0	0

Примітка: BC – бактерицидна активність; BS – бактеріостатична активність; «0» – антибактеріальна активність відсутня; «10»- максимальна антибактеріальна активність.

У контрольних чашках (без апікованих плівкових зразків) спостерігався суцільний ріст відповідних тест-культур. Це вказує на високу ефективність антибактеріальних властивостей розроблених плівкових матеріалів.

Висновки до розділу 4.

Проведені ІЧ-спектроскопічні дослідження плівок на основі модифікованого крохмалю та полівінілового спирту з додаванням Ксероформу підтвердили успішне формування полімерної композиційної матриці, характерної для зразків без антимікробного компонента,

деталізовані у розділі 3.5. Окрім основних смуг поглинання, притаманних МК та ПВС, було виявлено вплив інкорпорованого Ксероформу на спектральний профіль.

Зокрема, спостерігалися тонкі зміни в інтенсивності та положенні смуг, пов'язаних з гідроксильними ($3290\text{--}3550\text{ см}^{-1}$) та карбонільними (близько 1600 см^{-1}) групами, що вказує на участь Ксероформу у міжмолекулярних взаємодіях всередині полімерної мережі, включаючи формування водневих зв'язків. Хоча специфічні смуги Ксероформу можуть перекриватися з основними піками полімерів, загальний аналіз спектрів (Рисунки 4.1 та 4.2) свідчить про його ефективну інтеграцію у структуру плівок та вплив на їхні фізико-хімічні характеристики. Ці дані підкреслюють, що тип модифікуючої кислоти та присутність Ксероформу разом визначають структурні особливості розроблених композиційних матеріалів.

Дослідження сорбційних властивостей розроблених полімерних композиційних плівок з Ксероформом показали їхній значний потенціал для ефективного керування рановим ексудатом та очищення ранового ложа. Аналіз кінетики водопоглинання продемонстрував високу абсорбційну здатність усіх зразків, досягаючи понад 180-230% від початкової маси у рівноважному стані. Швидке початкове поглинання води та високе рівноважне набухання є критично важливими для підтримання оптимального вологого середовища загоєння, запобігаючи мацерації. Встановлено, що водопоглинальна ємність значно залежить від співвідношення МК/ПВС та умов модифікації крохмалю, що дозволяє адаптувати ці властивості для різних типів ран.

Дослідження адсорбційних властивостей щодо метиленового синього підтвердили високий сорбційний потенціал плівок. Зразки продемонстрували здатність до значного поглинання МС (понад 50% за 60 хвилин контакту), що вказує на їхню ефективність у зв'язуванні та

видаленні катіонних сполук та інших контамінантів з раневого середовища. Ця властивість підкреслює синергічну дію полімерної матриці, яка доповнює антисептичну функцію Ксероформу, сприяючи очищенню рани та прискоренню її загоєння.

Таким чином, комбінація високих водопоглинальних та адсорбційних властивостей робить розроблені плівкові композиції з Ксероформом перспективними функціональними матеріалами для ефективного керування раною у ветеринарній та біомедичній практиці.

Застосування методу дифузії в агар дозволило підтвердити виражену антимікробну та антигрибкову активність полімерних композицій на основі модифікованих полісахаридів з додаванням Ксероформу. Зокрема, відсутність росту грибів на поверхні полімерної плівки, незважаючи на їх розвиток у поживному середовищі, а також повне пригнічення росту грампозитивних (*Staphylococcus aureus*) та грамнегативних (*Escherichia coli*) бактерій по всій площі чашок Петрі, свідчать про високу ефективність розроблених матеріалів як біоцидних агентів. Встановлено, що запропоновані полімерні композиції з використанням модифікованих полісахаридів і з додаванням Ксероформу забезпечують антигрибковий ефект плівок штамів *Candida albicans*, *Aspergillus niger*. Це вказує на значну функціональність біоцидної речовини в композиції.

РОЗДІЛ 5. РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЧНОГО ПРОЦЕСУ ОДЕРЖАННЯ ПЛІВКИ МЕТОДОМ ПОЛИВУ

Виробництво полімерних плівок методом поливу розчину полімеру на поверхню (холодну чи нагріту) є добре апробованим та широко застосовуваним промисловим підходом. Цей метод зберігає свою актуальність для одержання плівок як з природних, так і з синтетичних полімерів, зокрема у виробництві плівок фармакотерапевтичного призначення. Ефективність застосування даного методу особливо виражена для полімерів, температура переходу яких у в'язкотекучий стан перевищує температуру інтенсивної термічної деструкції, що дозволяє уникнути деградації матеріалу в процесі формування.

Незважаючи на певні притаманні йому недоліки, такі як відносно низька продуктивність процесу та необхідність реалізації додаткової стадії сушіння, метод формування плівок шляхом поливу розчину пропонує значні технологічні переваги. Зокрема, він реалізується за порівняно невисоких температур, що уможливорює інтеграцію до складу полімерної композиції термолабільних (нетермостійких) компонентів. До спектру таких компонентів можуть належати фармацевтичні субстанції, консерванти, стабілізатори, функціональні наповнювачі, барвники та інші активні або допоміжні речовини, що чутливі до термічного впливу.

Процес формування плівок за цим методом передбачає нанесення (полив) полімерного розчину з нерухомої фільєри (формувальної головки) на безперервно рухому металеву стрічку або обертовий барабан. Підготовка розчину здійснюється шляхом дозування компонентів полімерної композиції з відповідних ємностей або дозаторів та їх подачі до змішувального апарату, де відбувається гомогенізація полімеру з низькомолекулярним розчинником.

Зважаючи на відносно низьку швидкість взаємної дифузії компонентів, що входять до складу розчину, для інтенсифікації процесу

змішування застосовуються спеціалізовані змішувальні пристрої або змішувачі певного типу. Отриманий гомогенний розчин, як правило, містить певну кількість небажаних включень у вигляді нерозчинених часток або агломератів, а також включень у вигляді бульбашок повітря. З метою забезпечення високої якості та однорідності формуємої плівки, перед подачею до формувальної головки (фільтери) розчин послідовно проходить етапи фільтрації для ефективного видалення механічних домішок та деаерації для усунення бульбашок повітря. Таким чином, до фільтери надходить прозорий та однорідний розчин, готовий до нанесення.

Шляхом проходження через фільтеру розчин рівномірно розподіляється по всій ширині поверхні безперервної стрічки або барабана ливарної машини. Стрічка або барабан розміщені у герметичному кожусі, що забезпечує контрольовані умови для неперервного випаровування та часткового видалення розчинника з поверхні відформованої плівки. Проте, на цій стадії, як правило, не досягається повне видалення леткого розчинника. Залишкові кількості розчинника елімінуються з відформованої плівки на наступній стадії у спеціалізованій сушильній камері. З метою запобігання злипання плівки під час її подальшого намотування, відформований матеріал охолоджується перед спрямуванням на намотувальний механізм (пристрій). Пари розчинника, що утворюються в герметичному кожусі ливарної машини, спрямовуються до системи рекуперації для їх утилізації або повторного використання.

Відповідно до розглянутої технології, процес формування плівок методом лиття з розчину (або сольвентного лиття) включає послідовне виконання таких основних технологічних стадій: підготовка (приготування) робочого розчину, його подальше очищення (шляхом механічної фільтрації для видалення нерозчинених частинок та деаерації для усунення бульбашок газу), безпосередньо етап формування плівки (наприклад, шляхом нанесення розчину на підкладку), контрольоване

сушіння сформованої плівки з видаленням розчинника, фінальна обрізка крайок плівкового матеріалу для стандартизації розмірів та намотування готового продукту на бобіни.

Сам по собі робочий розчин є складною, багатокомпонентною дисперсною або гомогенною системою. Його типовий склад охоплює плівкоутворюючий полімер або функціональну суміш полімерів, відповідний розчинник (сольвент), пластифікатор(и), що надає плівці необхідної еластичності, барвники для колорування, стабілізатори для запобігання деградації, а також інші специфічні або спеціальні добавки, такі як антимікробні компоненти у випадку виробництва лікарських плівок.

При розробці та складанні рецептури такої композиції особлива увага приділяється вивченню сольватуєної або розчинної здатності обраного розчинника відносно цільового плівкоутворюючого полімеру або їх суміші. Для досягнення стану гомогенного розчину принципово важливою є здатність полімеру до спонтанного (самочинного) змішування з розчинником у тих концентраційних межах та кількісних співвідношеннях, що передбачені технологічною рецептурою. З цієї причини термодинамічна сумісність системи "полімер-розчинник" є надзвичайно бажаною умовою.

Окрім того, для мінімізації ризику виникнення значної усадки та запобігання деформації (короблення) плівки під час процесу сушіння, переважно, щоб в'язкість робочого розчину демонструвала мінімальну залежність від зміни концентрації полімеру. Іншими словами, концентраційний градієнт в'язкості системи має бути якнайменшим, наближаючись до нуля. Водночас, для оптимізації та полегшення таких технологічних операцій, як фільтрація та деаерація, які стають ефективнішими при зниженні в'язкості розчину, бажано забезпечити якомога вище позитивне значення температурного коефіцієнту в'язкості

системи. Це дозволяє регулювати в'язкість шляхом керованого підвищення температури розчину.

Після успішного вибору всіх необхідних компонентів композиції, наступним критично важливим етапом є забезпечення їх повноцінного та однорідного змішування до утворення гомогенної системи. Для здійснення цього процесу застосовуються різноманітні типи змішувального обладнання, включаючи апарати горизонтально-нахиленого або вертикального типу. Оптимальне перемішування інгредієнтів та максимальна гомогенність композиції, як правило, досягається шляхом їх поступового введення до полімеру, що знаходиться у стані попереднього набрякання в розчиннику. Стандартна процедура приготування розчину часто передбачає початкове завантаження в змішувальний апарат приблизно половини від загального об'єму передбаченого рецептурою розчинника, подальше ввімкнення перемішуючого пристрою (мішалки) та повільне, порційне додавання плівкоутворюючого полімеру невеликими частинами. Після досягнення полімером необхідного ступеня набрякання, в систему додається залишок об'єму розчинника. Завершальним етапом формування композиції є введення в апарат суміші пластифікаторів та всіх інших допоміжних або спеціальних інгредієнтів, передбачених рецептурою, з подальшим перемішуванням до повної гомогенності.

Для транспортування гомогенізованого розчину в технологічному процесі використовують шестеренчасті насоси. Отримання плівки сталої товщини вимагає неухильного забезпечення стабільності концентрації та в'язкості розчину, що безперервно подається на фільтер. Фільтрацію розчину здійснюють за допомогою фільтр-пресів, які можуть бути однокамерного або багатокамерного типів.

Дегазація розчину, спрямована на ефективне видалення розчинених у ньому газів, а також бульбашок повітря, реалізується шляхом його вакуумування або методом нагрівання з подальшим технологічним

відстоюванням. Вибір оптимальної конструкції фільтра зумовлюється як в'язкістю приготованого розчину, так і необхідною кінцевою товщиною плівки.

Зокрема, для обробки високов'язких розчинів, діапазон в'язкості яких становить від 2,5 до 3,5 кПа·с, застосовують спеціалізовані фільтри, принцип дії яких базується на механізмі розмазування рідини; такі фільтри часто класифікують як "мажучі".

Натомість, для низьков'язких розчинів, що характеризуються в'язкістю в межах від 0,5 до 1,5 кПа·с, ефективними є фільтри, що функціонують за принципом вільного виливу; їх також називають наливними. Розчин при використанні фільтра такої конструкції самоплином виливається безпосередньо на поверхню формувальної стрічки. Регулювання товщини сформованого шару розчину досягається шляхом зміни величини зазору фільсрної щілини або ж корекцією відстані від калібруючої планки, що стаціонарно закріплена на передній стінці фільсери.

Технологічний процес отримання плівкового матеріалу на основі полімерної композиції МК/ПВС/ксероформ, що реалізується періодичним способом методом поливу, складається з послідовності технологічних операцій:

1. Приготування розчину модифікованого крохмалю (МК). На даній стадії здійснюється диспергування та розчинення модифікованого крохмалю протягом 2 годин при контрольованій температурі 80- 90 °С. Отриманий розчин піддається фільтрації для видалення нерозчинених часток перед подачею до змішувального апарата.

2. Приготування розчину полівінілового спирту (ПВС). Ця операція передбачає термічну обробку (заварювання) полівінілового спирту у водному середовищі при температурі 80-90 °С протягом 2 годин

до отримання гомогенного розчину. Готовий розчин також фільтрується перед направленням до змішувального обладнання.

3. Підготовка антимікробного компонента у формі розчину. На даному етапі здійснюється приготування розчину антимікробного компонента, що надалі підлягає дозуванню та спільному введенню зі гліцерином до змішувача.

4. Змішування компонентів композиції. Усі попередньо підготовлені компоненти (розчини МК, ПВС, антимікробний компонент та гліцерин) подаються через прецизійні мірники-дозатори до лопатевого змішувача. Змішувач оснащений камерою гарячого змішування з рубашкою підігріву для підтримання заданого температурного режиму. Процес гомогенізації суміші проводиться протягом 1 години при постійній температурі 80 °С.

5. Фільтрація композиційної суміші. Отримана після змішування композиційна суміш піддається фінальній фільтрації при температурі в діапазоні 60-55 °С для видалення можливих агломератів або сторонніх включень.

6. Деаерація. Процес деаерації здійснюється на вакуум-фільтрах або спеціалізованому вакуумному деаераторі. Операція триває 20 хвилин при температурі 60 °С. Якщо обладнання передбачає механічне перемішування під вакуумом, швидкість обертання мішалки становить 24 об/хв. Після завершення етапу деаерації здійснюється контрольоване охолодження матеріалу до температури 30-35 °С.

7. Формування плівки. Формування полімерної плівки здійснюється на відливальній машині методом нанесення деаерованої композиційної суміші на безперервну металеву поверхню транспортера. На цій ділянці відбувається початкове (попереднє) сушіння та витягування (орієнтація) плівки із заданим ступенем витяжки в діапазоні 50-100 %.

8. Сушіння плівки. Основне сушіння плівкового матеріалу проводиться в сушильній камері під натягом, що забезпечує збереження геометричних параметрів плівки, в м'якому температурно-швидкісному режимі. Швидкість руху транспортерів встановлена на рівні 5 см/хв, а температура сушіння становить 50 °С. Сушильна камера має довжину 250 см і оснащена трьома ярусами транспортерів для оптимізації використання об'єму. В нижній частині камери встановлений вентилятор для забезпечення циркуляції повітря та рівномірного розподілу температурного поля по всьому об'єму. Загальний час перебування плівкового матеріалу в сушильній камері становить 4,5 години.

9. Термофіксація. Для полімерних плівок, виготовлених на основі МК та ПВС, передбачена стадія термофіксації. Ця операція проводиться при температурі 100-110 °С з метою термічної стабілізації структури полімерної матриці та закріплення її властивостей.

10. Намотування, контроль якості та пакування. Завершальні етапи технологічного процесу включають намотування готової плівки на рулони, здійснення візуального та інструментального контролю якості відповідно до встановлених специфікацій, а також подальше пакування готової продукції для зберігання та транспортування.

В якості пластифікатора у складі композиції використовується гліцерин. Присутність гліцерину в об'ємі плівки та його часткова міграція на поверхню після сушіння відіграє ключову роль у забезпеченні еластичності матеріалу та ефективно запобігає злипанню суміжних шарів плівки в рулоні (антиблокуючий ефект).

За реологічними характеристиками розчинів полімерних композицій для отримання плівок заданої товщини підібрано відливальні формуючі фільери. Також основні стадії виготовлення плівок з МК/ПВС представлено у блок-схемі технологічного процесу (рис. 5.1).

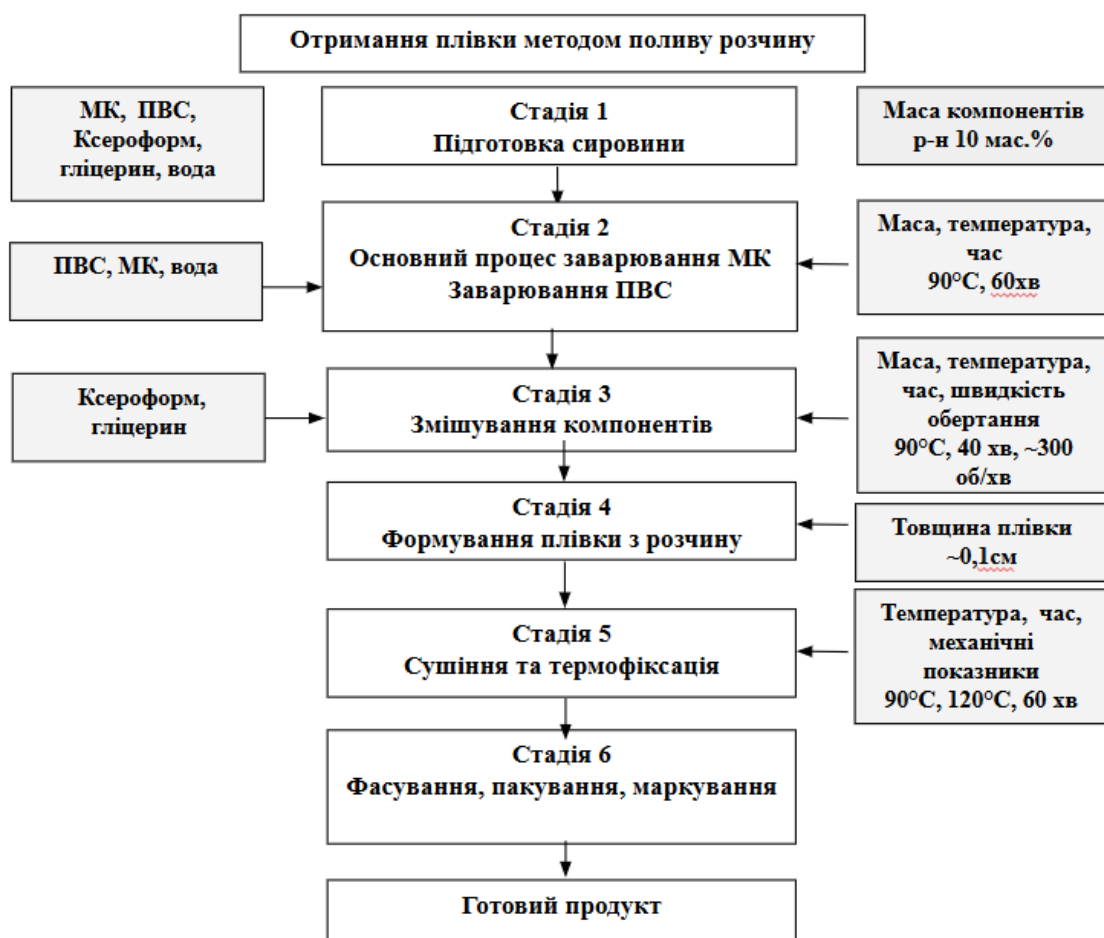


Рисунок 5.1. Блок-схема технологічного процесу отримання полімерної плівки

Розроблену полімерну плівку на основі крохмалю та полівінілового спирту з додаванням ксероформу можна рекомендувати як завершальне покриття при обробці текстильних матеріалів медичного призначення. При цьому, з урахуванням специфіки застосування в текстильній промисловості, оптимальним є зниження концентрації ксероформу до 1–3 %, що забезпечує антисептичний ефект без надмірного фармакологічного навантаження. Таке застосування плівки може розглядатися як варіант фінішної обробки тканинних виробів з метою надання їм біозахисних властивостей.

Висновки до розділу 5.

На основі детального розгляду описаного технологічного процесу, що реалізується періодичним методом поливу для отримання плівкового матеріалу на основі полімерної композиції, яка включає модифікований крохмаль (МК), полівініловий спирт (ПВС) та антимікробний компонент (ксероформ), встановлено, що даний процес являє собою послідовність взаємопов'язаних та критично важливих операцій. Кожен етап, починаючи від прецизійного приготування індивідуальних розчинів полімерних компонентів та активного інгредієнта, їх подальшого гомогенного змішування за контрольованих температурних умов, етапів фільтрації для очищення від небажаних включень та деаерації для видалення повітряних бульбашок, і закінчуючи формуванням плівки методом лиття з наступним багатостадійним сушінням, включаючи термофіксацію для стабілізації структури, є визначальним для кінцевих характеристик матеріалу.

Особливого значення набуває контроль технологічних параметрів на кожній стадії, таких як температурні режими, тривалість процесів, швидкість перемішування, швидкість руху транспортера та ступінь витяжки під час формування та сушіння, оскільки вони безпосередньо впливають на реологічні властивості композиції, формування надмолекулярної організації полімерної матриці та, як наслідок, на фізико-механічні властивості (міцність, еластичність) та функціональні характеристики готової плівки, включаючи її здатність до пакування (запобігання злипанню шарів завдяки пластифікатору гліцерину). Таким чином, успішна реалізація представленої технології та отримання плівкового матеріалу із заданими якісними показниками можливі лише за умов точного дотримання встановлених технологічних регламентів на всіх етапах виробничого циклу.

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі вирішено важливу науково-технічну проблему, пов'язану з необхідністю розширення асортименту вітчизняних лікувальних ветеринарних засобів шляхом створення нових полімерних композиційних матеріалів у вигляді плівок, як носіїв антисептичних речовин, і трансдермальних терапевтичних систем на їх основі як ефективного носія антимікробного компонента.

При цьому вперше:

1. Розроблено та обґрунтовано склад і технологічний процес одержання полімерного композиційного матеріалу на основі модифікованого крохмалю, який забезпечує контрольоване вивільнення антимікробних речовин. Встановлено вплив концентрації (0,5 моль/л, 1,0 моль/л) лимонної та молочної кислот, а також часу модифікації (1,5; 2,0; 2,5 години) на ступінь полімеризації картопляного крохмалю, яка змінюється від 127 до 51 для лимонної кислоти та від 127 до 78 для молочної кислоти. Отримано математичну залежність ступеня полімеризації від умов обробки, що надає можливості одержання модифікованого крохмалю з прогнозованими властивостями.
2. Досліджено взаємозв'язок між реологічними характеристиками розчинів полімерних композицій на основі модифікованих крохмалів та фізико-хімічними властивостями плівок. Встановлено залежність в'язкості розчинів МК/ПВС від концентрації та наведено математичний опис універсальної кривої зміни ефективної в'язкості у широкому діапазоні швидкостей зсуву, які необхідні для оптимізації технологічного процесу одержання полімерних плівок. Визначено показники тиксотропності, що свідчать про високий ступінь тиксотропного відновлення в'язкості практично у всіх розчинах, що корелює з помірним рівнем їхньої структурованості.

3. Вивчено міжмолекулярні взаємодії при утворенні полімерного композиційного матеріалу з антимікробною речовиною, зокрема за допомогою ІЧ-спектроскопії, що підтвердила успішне формування полімерної матриці та вплив інкорпорованого Ксероформу на спектральний профіль, виявляючи зміни в інтенсивності та положенні смуг гідроксильних ($3290-3550\text{ см}^{-1}$) та карбонільних (близько 1600 см^{-1}) груп. Встановлено, що варіювання складу компонентів плівкового матеріалу забезпечує можливість цілеспрямованого керування його механічними характеристиками: підвищення вмісту ПВС та додавання антимікробної речовини Ксероформу збільшує показники розривного навантаження та відносного видовження зразків. Визначені кількісні значення межі міцності для плівок, модифікованих органічними кислотами, становлять від 4,7 до 8,97 МПа (для 0,5 моль/л кислоти) та від 4,57 до 7,97 МПа (для 1,0 моль/л кислоти), а відносне видовження – від 17,2 до 21,58 % та від 33,67 до 40,8 % відповідно.

4. Комплексно досліджено фізико-хімічні, механічні та антимікробні властивості розробленого полімерного композиційного матеріалу.

5. Показано, що сорбційна здатність плівок по відношенню до водяної пари зростає зі збільшенням часу модифікації та рівня вологості середовища, досягаючи до 20 % при вологості 45-60 %, з максимальними значеннями при 80 % вологості та після 2,5 годин обробки. Встановлено, що додавання Ксероформу дещо знижує сорбційні властивості.

6. Продемонстровано високу абсорбційну здатність усіх зразків, досягаючи понад 180-230 % від початкової маси у рівноважному стані. Плівки з вищою часткою МК (МК/ПВС 75/25) продемонстрували найвище водопоглинання, досягаючи пікових значень понад 220 %.

7. Підтверджено високий адсорбційний потенціал плівок, збільшення поглинання МС з часом контакту, досягаючи суттєвих рівнів вже протягом 60-хвилинного періоду спостереження. Максимальний відсоток адсорбції,

зафіксований за 60 хвилин, перевищив 50 %. Найвищий відсоток – 50,91 % – було досягнуто для плівок МК/ПВС 25/75, модифікованих молочною кислотою (0,5 моль/л, 2,0 год).

8. Виявлено виражені антимікробні та антигрибкові властивості, що проявляються у повному пригніченні росту грампозитивних (*Staphylococcus aureus*) та грамнегативних (*Escherichia coli*) бактерій, а також штамів *Candida albicans* та *Aspergillus niger* по всій площі чашок Петрі, без утворення зон інгібування.

9. Встановлено, що ключові технологічні параметри є визначальними для кінцевих фізико-механічних та функціональних характеристик матеріалу. Розроблено та впроваджено в дослідно-виробничих умовах технологічну схему одержання полімерного композиційного матеріалу у вигляді плівок на основі МК/ПВС з ксероформом, антисептичного призначення, методом поливу. Дослідно-виробнича перевірка результатів дисертаційної роботи виконана на підприємстві ТОВ «Ковлар-груп» (м. Київ) і лабораторії Інститута фізико-органічної хімії та вуглехімії ім. Л.М. Литвиненка НАН України. Результати та методики досліджень впроваджено в науковий та навчальний процес кафедри промислової фармації КНУТД.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Classius Ferreira da Silva, Taline Almeida, Raquel de Melo Barbosa, Juliana Cordeiro Cardoso, Margaretha Morsink, Eliana Barbosa Souto, Patrícia Severino, New Trends in Drug Delivery Systems for Veterinary Applications, Pharmaceutical Nanotechnology; Volume 9, Issue 1, Year 2021, DOI: 10.2174/2211738508666200613214548
2. Steven L. Marks, Joseph Taboada; Transdermal Therapeutics. J Am Anim Hosp Assoc 1 January 2003; 39 (1): 19–21. doi: <https://doi.org/10.5326/0390019>
3. Flynn, G. L., Stewart, B. Percutaneous drug penetration: Choosing candidates for transdermal development. *Drug Development Research*. 1988. Vol. 13, no. 2–3. P. 169–185. DOI: 10.1002/ddr.430130209.
4. Lobo, S., Sachdeva, S., Goswami, T. Role of pressure-sensitive adhesives in transdermal drug delivery systems. *Therapeutic Delivery*. 2016. Vol. 7, No. 1. P. 33–48. DOI: <https://doi.org/10.4155/tde.15.87>.
5. Brubaker, I., Bilan, O., & Marchenko-Tolsta, K. (2020). MODERN APPROACHES TO DEVELOPMENT OF NANO-SYSTEMS FOR DRUG DELIVERY. *World Science*, 1(6(58), 32-37. https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30062020/7102
6. Баула О. П., Іщенко О. В., Черкас С. С., Бессарабов В. І., Ресницький І. В. Розроблення підходів до формування стратегії контролю трансдермальних терапевтичних систем // Вісник Київського національного університету технологій та дизайну. Серія: Технічні науки.—2019.—№3(134).—DOI: <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2019.3.8>.
7. Wolski T., Kędzia B. Farmakoterapia skóry. Cz. 1. Budowa i fizjologia skóry // *Postępy Fitoterapii*. — 2019. — T. 20, № 1. — S. 61–67. — DOI: <https://doi.org/10.25121/pf.2019.20.1.61>.

8. Волошин, В. Д., Волошин, О. С., Шанайда, М. І., Сморщок, Ю. С., & Волошин, М. В. (2024). АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ ШКІРИ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ . Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 16–24.
<https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.15020>
9. Yasunori Morimoto, Tomomi Hatanaka, Kenji Sugibayashi, Harumi Omiya, Prediction of Skin Permeability of Drugs: Comparison of Human and Hairless Rat Skin, Journal of Pharmacy and Pharmacology, Volume 44, Issue 8, August 1992, Pages 634–639,
<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1992.tb05484.x>
10. Aileen M. Feschuk, Nadia Kashetsky, Chavy Chiang, Anuk Burli, Halie Burdick & Howard I. Maibach. (2022) Regional variation in percutaneous absorption in in vitro human models: a systematic review. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B 25:3, pages 97-112.
11. Sliusarenko, D., Tsimerman, O., Syniahovska, K., Sarbash, D., & Khokhlova, U. (2023). MODERN ASPECTS OF THE APPLICATION OF LOCAL ANESTHESIA IN THE PRACTICE OF VETERINARY MEDICINE. European Science, 4(sge17-04), 95–102.
<https://doi.org/10.30890/2709-2313.2023-17-04-022>
12. Polyah, L. W. (2024). PHYSIOLOGICAL AND BIOCHEMICAL STATUS OF THE ORGANISM UNDER THE CONDITIONS OF THE DEVELOPMENT OF NEOPLASMS. Bulletin of Sumy National Agrarian University. The Series: Veterinary Medicine, (1(64), 58-63.
<https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2024.1.9>
13. Jan Přeborský, Elfa Mühlbachová, Evaluation of In-vitro Percutaneous Absorption across Human Skin and in Animal Models, Journal of Pharmacy and Pharmacology, Volume 42, Issue 7, July 1990, Pages 468–472,
<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1990.tb06597.x>

14. Castel D, Sabbag I, Meilin S. The effect of local/topical analgesics on incisional pain in a pig model. *J Pain Res.* 2017;10:2169-2175 <https://doi.org/10.2147/JPR.S144949>
15. Касяненко, О. І. ., & Рисований, В. І. . (2021). КЛІНІКО-ЕПІЗООТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЕКТОПАРАЗИТОЗІВ У ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ. *Scientific Progress & Innovations*, (2), 236–241. <https://doi.org/10.31210/visnyk2021.02.30>
16. A Comparison of Frozen and Reconstituted Cattle and Human Skin as Barriers to Drug Penetration, Pitman, Ian H. et al., *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 71, Issue 4, 427 - 430
17. Barry, B. W. Breaching the skin's barrier to drugs. *Journal of Cosmetic Dermatology.* — 2004. — Vol. 3, No. 2. — P. 95–105. — DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2004.02147.x>.
18. Chen L., Lian G., Han L. Modeling transdermal permeation. Part I: Predicting skin permeability of both hydrophobic and hydrophilic solutes // *AIChE Journal.* — 2010. — Vol. 56, No. 5. — P. 1136–1148. — DOI: <https://doi.org/10.1002/aic.12048>
19. Kell, D.B. The Transporter-Mediated Cellular Uptake and Efflux of Pharmaceutical Drugs and Biotechnology Products: How and Why Phospholipid Bilayer Transport Is Negligible in Real Biomembranes. *Molecules* 2021, 26, 5629. <https://doi.org/10.3390/molecules26185629>
20. Determination of the Effect of Lipophilicity on the in vitro Permeability and Tissue Reservoir Characteristics of Topically Applied Solutes in Human Skin Layers, Cross, Sheree E. et al., *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 120, Issue 5, 759 - 764
21. Determination of the Effect of Lipophilicity on the in vitro Permeability and Tissue Reservoir Characteristics of Topically Applied Solutes in Human Skin Layers, Cross, Sheree E. et al., *Journal of Investigative Dermatology*, Volume 120, Issue 5, 759 - 764

22. E.A. Disalvo, O.A. Pinto, M.F. Martini, A.M. Bouchet, A. Hollmann, M.A. Frías, Functional role of water in membranes updated: A tribute to Träuble, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, Volume 1848, Issue 7, 2015, Pages 1552-1562, ISSN 0005-2736, <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2015.03.031>.
23. Костів , А., Костів , М., Боришполь , Т., & Банетішвілі , Д. (2022). АБСОРБЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ. *Grail of Science*, (14-15), 571–574. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.27.05.2022.103>
24. Ankita Roy, Kumar Nishchaya & Vineet Kumar Rai. (2022) Nanoemulsion-based dosage forms for the transdermal drug delivery applications: A review of recent advances. *Expert Opinion on Drug Delivery* 19:3, pages 303-319.
25. Fiorenza Rancan & Annika Vogt. (2014) Getting Under the skin: What is the Potential of the Transfollicular Route in Drug delivery?. *Therapeutic Delivery* 5:8, pages 875-877.
26. Баула О. П., Іщенко О. В., Черкас С. С., Бессарабов В. І., Ресницький І. В. Розроблення підходів до формування стратегії контролю трансдермальних терапевтичних систем / Development of approaches to the formation of the strategy for control of transdermal therapeutic systems // Вісник Київського національного університету технологій та дизайну. Серія: Технічні науки. — 2019. — № 3 (134). — DOI: <https://doi.org/10.30857/1813-6796.2019.3.8>.
27. Костів , А., Костів , М., Боришполь , Т., & Банетішвілі , Д. (2022). АБСОРБЦІЯ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ. *Grail of Science*, (14-15), 571–574. <https://doi.org/10.36074/grail-of-science.27.05.2022.103>
28. Yuan-Yuh Leong, Louis Tong, Barrier Function in the Ocular Surface: From Conventional Paradigms to New Opportunities, *The Ocular Surface*, Volume 13, Issue 2, 2015, Pages 103-109, ISSN 1542-0124, <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2014.10.003>.

29. Clara Barba, Cristina Alonso, Meritxell Martí, Albert Manich, Luisa Coderch, Skin barrier modification with organic solvents, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, Volume 1858, Issue 8, 2016, Pages 1935-1943, ISSN 0005-2736, <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2016.05.009>.
30. Crawford GH, Pelle MT, James WD. Rosacea: I. Etiology, pathogenesis, and subtype classification. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004 Sep; 51(3): 327–41.
31. Xindong Yu, Shasha Liu, Ying Li, Shiling Yuan, Molecular insights into the controlled release process of cyclodextrin-resveratrol inclusion complexes in the stratum corneum, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 10.1016/j.colsurfb.2025.114725, 253, (114725), (2025).
32. Cannon, John Burns. “Lipids in Transdermal and Topical Drug Delivery.” (2015).
33. Vasil'ev, A.E., Krasnyuk, I.I., Ravikumar, S. et al. Transdermal Therapeutic Systems for Controlled Drug Release (A Review). *Pharmaceutical Chemistry Journal* 35, 613–626 (2001). <https://doi.org/10.1023/A:1015149911917>
34. Wolski T., Kędzia B. Farmakoterapia skóry. Cz. 2. Przenikanie substancji przez skórę // *Postępy Fitoterapii*. — 2019. — T. 20, № 2. — S. 154–158. — DOI: <https://doi.org/10.25121/pf.2019.20.2.154>.
35. Ankita Roy, Kumar Nishchaya & Vineet Kumar Rai. (2022) Nanoemulsion-based dosage forms for the transdermal drug delivery applications: A review of recent advances. *Expert Opinion on Drug Delivery* 19:3, pages 303-319.
36. Brown L., Langer R. Transdermal delivery of drugs // *Annual Review of Medicine*. — 1988. — Vol. 39. — P. 221–229. — DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.me.39.020188.001253>.
37. Anna-Lena Elksnat, Paula Zscherpe, Karina Klein, Jessika Maximiliane Cavalleri, Jessica Meißner, Effect of an Oxygen-Based Mechanical Drug

Delivery System on Percutaneous Permeation of Various Substances In Vitro, Pharmaceutics, 10.3390/pharmaceutics14122722, 14, 12, (2722), (2022).

38. Guy, R. H., Hadgraft, J., & Bucks, D. A. W. (1987). Transdermal drug delivery and cutaneous metabolism. *Xenobiotica*, 17(3), 325–343.

<https://doi.org/10.3109/00498258709043943>

39. Meidan V. M., Michniak B. B. Emerging technologies in transdermal therapeutics // *American Journal of Therapeutics*. — 2004. — Vol. 11, No. 4. — P. 312–316. — DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mjt.0000101826.94820.6b>.

40. Ali S., Shabbir M., Shahid N. The structure of skin and transdermal drug delivery system: a review // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. — 2015. — Vol. 8, No. 2. — P. 103–109. — DOI: <https://doi.org/10.5958/0974-360X.2015.00019.0>.

41. Foco, Alma, Jasmina Hadžiabdić and Fahir Becić. “[Transdermal drug delivery systems].” *Medicinski arhiv* 58 4 (2004): 230-4 .

42. Салєба Л. В., Гаргаун Р. В. Перспективи використання ефірної олії м'яти перцевої для косметичної продукції на емульсійній основі // *Вісник Херсонського національного технічного університету*. — 2024. — №3(90). — DOI: <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2024.3.25>.

43. Good, W.R., & Lee, P.I. (2019). Membrane–Controlled Reservoir Drug Delivery Systems. *Medical Applications of Controlled Release*.

44. Заєць А. В., Андрєєва О. А. Дослідження будови та властивостей акрилових полімерів для рідинного оздоблення шкіри // *Вісник Херсонського національного технічного університету*. — 2024. — № 1(88). — DOI: <https://doi.org/10.35546/kntu2078-4481.2024.1.23>.

45. Vasil'ev, A.E., Krasnyuk, I.I., Ravikumar, S. et al. Transdermal Therapeutic Systems for Controlled Drug Release (A Review). *Pharmaceutical Chemistry Journal* 35, 613–626 (2001). <https://doi.org/10.1023/A:1015149911917>

46. Lemanowicz, M., Gierczycki, A., & Kuźnik, W. (2021). Review of stimuli-responsive polymers application as stabilization agents in solid-liquid dispersion systems. *Polimery*, 61(2), 92–97. <https://doi.org/10.14314/polimery.2016.092>
47. Parbeen Singh, Andrew Carrier, Yongli Chen, Sujing Lin, Jinlin Wang, Shufen Cui, Xu Zhang, Polymeric microneedles for controlled transdermal drug delivery, *Journal of Controlled Release*, Volume 315, 2019, Pages 97-113, ISSN 0168-3659, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.10.022>.
48. Chandrakala, D.V. (2021). POLYMERS USED IN TRANSDERMAL DRUG DELIVERY: AN OVERVIEW.
49. Yie W. Chien, Pharmaceutical considerations of transdermal nitroglycerin delivery: The various approaches, *American Heart Journal*, Volume 108, Issue 1, 1984, Pages 207-216, ISSN 0002-8703, [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(84\)90577-5](https://doi.org/10.1016/0002-8703(84)90577-5).
50. Benagiano, G., Gabelnick, H., & Farris, M. (2008). Contraceptive devices: subcutaneous delivery systems. *Expert Review of Medical Devices*, 5(5), 623–637. <https://doi.org/10.1586/17434440.5.5.623>
51. Kenji Sugibayashi, Yasunori Morimoto, Polymers for transdermal drug delivery systems, *Journal of Controlled Release*, Volume 29, Issues 1–2, 1994, Pages 177-185, ISSN 0168-3659, [https://doi.org/10.1016/0168-3659\(94\)90134-1](https://doi.org/10.1016/0168-3659(94)90134-1).
52. Ogloblina, M. V., Bushueva, I. V., Shmatenko, O. P., Parchenko, V. V., Pleshkova, O. V., & Gudzenko, O. P. (2024). Features of registration of the veterinary drug «Vetmicoderm»®. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 5(2), 102-109. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.2\(5\)-102](https://doi.org/10.46847/ujmm.2024.2(5)-102)
53. POÏK, O. M., & БАБЕНКО, H. O. (2023). COMPARISON OF THE REQUIREMENTS OF WORLD PHARMACOPOEIAS FOR THE QUALITY OF PATCHES. *Technologies and Engineering*, (3), 67–76. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.3.7>

54. Proksch, E. (2018), pH in nature, humans and skin. *J Dermatol*, 45: 1044-1052. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.14489>
55. STAHL, J., NIEDORF, F. and KIETZMANN, M. (2011), The correlation between epidermal lipid composition and morphologic skin characteristics with percutaneous permeation: an interspecies comparison of substances with different lipophilicity. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 34: 502-507. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2010.01246.x>
56. Steven L. Marks, Joseph Taboada; Transdermal Therapeutics. *J Am Anim Hosp Assoc* 1 January 2003; 39 (1): 19–21. doi: <https://doi.org/10.5326/0390019>
57. Іщенко, О., Баула, О., Плавач, В., & Ляшок, І. (2022). PHYSICO-MECHANICAL AND PHARMACOTECHNOLOGICAL PROPERTIES OF NIMESULIDE FILMS BASED ON MODIFIED POLYSACCHARIDES. *Technologies and Engineering*, (1), 40–48. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2022.1.4>
58. Shmatenko, O. P., Davtyan, L. L., Tarasenko, V. O., Prytula, R. L., Voronenko, D. V., Drozdov, D. V., Andriychuk, Y. R., & Kozyko, N. A. (2021). Kinetics (in vivo) release of active pharmaceutical ingredients from the drug under the conditional name AMO-sol. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 2(4), 130-139. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.4\(2\)-130](https://doi.org/10.46847/ujmm.2021.4(2)-130)
59. Brubaker, I., Bilan, O., & Marchenko-Tolsta, K. (2020). MODERN APPROACHES TO DEVELOPMENT OF NANO-SYSTEMS FOR DRUG DELIVERY. *World Science*, 1(6(58), 32-37. https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30062020/7102
60. Vons, B. V., & Grochovuy, T. A. (2019). ФАРМАКОЛОГІЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ ДЛЯ МІСЦЕВОГО ЛІКУВАННЯ ОПІКІВ НА МОДЕЛІ АСЕПТИЧНОЇ ОПІКОВОЇ РАНИ В ЩУРІВ. *Медична та клінічна хімія*, (1), 55–62. <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2019.v0.i1.9831>

61. Попадюк, Ярослав et al. “ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ СУЧАСНИХ ПОЛІМЕРНИХ ТЕХНОЛОГІЙ НА ЗАГОЄННЯ РІЗАНИХ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН, УСКЛАДНЕНИХ *ESCHERICHIA COLI*.” (2020).
62. Ostaschenko, T. M., Komarovska-Porokhnyavets, O. Z., & Lubebets, V. I. (2023). Antimicrobial activity of the pharmaceutical composition depending on the production technology. *Ukrainian Journal of Military Medicine*, 4(3), 148-152. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.3\(4\)-148](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.3(4)-148)
63. Шуляк, С. В., Марченко, Т. В., Чечет, О. М., Гайдей, О. С., Романько, М. Є., Мягка, К. С., Доброжан, Ю. В., & Ступак, О. М. (2023). ДІАГНОСТИКА ТА ПОШИРЕННЯ ДЕРМАТОМІКОЗІВ СЕРЕД СОБАК І КОТІВ У КИЄВІ В ПЕРІОД З 2019 ПО 2022 РОКИ. *One Health Journal*, 1(III), 36–41. <https://doi.org/10.31073/onehealthjournal2023-III-05>
64. Richard, Joël. “Challenges and opportunities in the delivery of cancer therapeutics.” *Therapeutic delivery* 2 1 (2011): 107-21 .
65. M Scherk-Nixon; A study of the use of a transdermal fentanyl patch in cats. *J Am Anim Hosp Assoc* 1 January 1996; 32 (1): 19–24. doi: <https://doi.org/10.5326/15473317-32-1-19>
66. Gumenny, O. G., Sidashova, S. O., Popova, I. M., Onyshchenko, A. O., & Konks, T. M. (2021). INFLUENCE OF HORMONAL DRUGS ON THE INDICATION OF THE LEVEL OF REPRODUCTION OF REPAIR PIGS. *Bulletin of Sumy National Agrarian University. The Series: Livestock*, (3 (46), 46-51. <https://doi.org/10.32845/bsnau.lvst.2021.3.7>
67. Bos, J.D. and Meinardi, M.M.H.M. (2000), The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs. *Experimental Dermatology*, 9: 165-169. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0625.2000.009003165.x>
68. Ansa Abdul Razzaq, Tehseen Riaz, Muhammad Zaman, Muhammad Ahsan Waqar & Ansa Ashfaq. (2024) Recent advancements and various

potential applications of transdermal patches. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* 73:17, pages 1488-1499.

69. Оглобліна М. В., Бушуєва І. В., Парченко В. В. Проблемні питання фармацевтичної галузі з обігу на українському ринку незареєстрованих ветеринарних лікарських засобів // *Health & Education*. — 2023. — № 4. — С. 149–161. — DOI: <https://doi.org/10.32782/health-2023.4.22>.

70. Kosenko, Y. M., Ostapiv, N. V., & Zaruma, L. E. (2019). Safety for the use of antimicrobial veterinary medicinal products in the context of veterinary pharmacovigilance. *Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology*, 20(2), 446-457. <https://doi.org/10.36359/scivp.2019-20-2.57>

71. Williams, Kacee D. “Transdermal dosing considerations for veterinarians.” *International journal of pharmaceutical compounding* 13 5 (2009): 358-60 .

72. Villarino, Nicolas F. and María Fabiana Landoni. “Administración transdérmica de fármacos: Una alternativa terapéutica.” *Analecta Veterinaria* (2006): n. pag.

73. Ярних, Тетяна et al. “Практикум з технології ветеринарних препаратів.” (2010).

74. Zhyla, M. I. “ДО ПИТАННЯ КОНТРОЛЮ ЗА ПРОВЕДЕННЯМ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ВЕТЕРИНАРНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА КОРМОВИХ ДОБАВОК.” (2015).

75. Бровко, О. О. (2021). Полімери спеціального призначення: Стенограма доповіді на засіданні Президії НАН України 29 вересня 2021 року. *Visnik Nacional Noi Akademii Nauk Ukrai Ni*, (11), 9–15. <https://doi.org/10.15407/visn2021.11.009>

76. Dominique Durand, Claude-Marcel Bruneau, Average functionalities of macromolecules in stepwise polyfunctional polymerization, *Polymer*, Volume

23, Issue 1, 1982, Pages 69-72, ISSN 0032-3861, [https://doi.org/10.1016/0032-3861\(82\)90017-9](https://doi.org/10.1016/0032-3861(82)90017-9).

77. Lundblad, R.L. (2012). Chemical Modification of Biological Polymers (1st ed.). CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b11245>

78. ПЛАВАН, В. П., ІЩЕНКО, О. В., ТАРАСЕНКО, Н. В., БУДАШ, Ю. О., & КОЛОДІЙ, А. І. (2023). APPLICATION OF FILLED DISPERSIONS OF WATER-SOLUBLE POLYMERS FOR FUNCTIONALIZATION OF FIBROUS MATERIALS. Technologies and Engineering, (1), 73–85. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.1.7>

79. Bermudez, J. M., Cid, A. G., Ramírez-Rigo, M. V., Quinteros, D., Simonazzi, A., Sánchez Bruni, S., Palma, S Challenges and opportunities in polymer technology applied to veterinary medicine. J. vet. Pharmacol. Therap. 37, 105–124.

80. Broda, M.; Yelle, D.J.; Serwańska-Leja, K. Biodegradable Polymers in Veterinary Medicine—A Review. Molecules 2024, 29, 883. <https://doi.org/10.3390/molecules29040883>

81. Das B, Paul S, Sharma HK. A Review on Bio-Polymers Derived from Animal Sources with Special Reference to their Potential Applications: Review bio-polymer animal sources applications. J. Drug Delivery Ther. 2021 Mar. 15;11(2):209-23. Available from: <https://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/4763>

82. Волошин, В. Д., Волошин, О. С., Шанайда, М. І., Сморщок, Ю. С., & Волошин, М. В. (2024). АКТУАЛЬНІ АСПЕКТИ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ ШКІРИ: СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ . Здобутки клінічної і експериментальної медицини, (4), 16–24. <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2024.v.i4.15020>

83. Лукаш, Л. Л. (2022). Клітинні біотехнології з розроблення нових еквівалентів дерми для лікування масивних опіків: Стенограма доповіді на засіданні Президії НАН України 5 жовтня 2022 року. Visnik Nacional Noi

Academii Nauk Ukraini, (11), 54–59.
<https://doi.org/10.15407/visn2022.11.054>

84. Кучинська, Д., Калінчук, О.О., & Іщенко, О.В. (2020). Полісахариди у лікуванні пошкоджень шкіри.

85. Yudanov, T.N., Reshetov, I.V. Modern wound dressings: Manufacturing and properties. Pharm Chem J 40, 85–92 (2006).
<https://doi.org/10.1007/s11094-006-0065-z>

86. Попадюк, Я., Генік, С., Куцик, Р.В., Ропадюк, О.У., Генук, С.М., & Кузык, Р.В. (2020). ВПЛИВ НАНОВМІСНОЇ БІОДЕГРАДУЮЧОЇ ПОЛІМЕРНОЇ ПЛІВКИ НА ЗАГОСННЯ РІЗАНИХ РАН ШКІРНИХ ПОКРИВІВ УСКЛАДНЕНИХ PSEUDOMONAS AUREGENOSA (ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ) The effect of nanoscale biodegradable polymer film on the healing of cut wounds of the skin of complicated Pseudomonas auregenosa.

87. Shmatenko, O., Pidlisny, O., Prykhodko, T., Solomennyi, A., Pritula, R., Semenchenko, G., & Takhtaulova, N. (2020). TECHNOLOGICAL ASPECTS OF CREATING SOFT DOSAGE FORMS FOR THE TREATMENT OF PURULENT WOUNDS. Ukrainian Journal of Military Medicine, 1(1), 50-63.
[https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1\(1\)-050](https://doi.org/10.46847/ujmm.2020.1(1)-050)

88. Schreml, S., Szeimies, R., Prantl, L., Landthaler, M., & Babilas, P. (2010). Wound healing in the 21st century. J. Am. Acad. Dermatol., 63(5), 866-881. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.10.048>

89. Powers, J. G., Morton, L. M., Phillips, T. J. (2013). Dressings for chronic wounds. Dermatol. Ther., 26(3), 197-206. <https://doi.org/10.1111/dth.12055>

90. Grytsenko, O.; Pukach, P.; Suberlyak, O.; Shakhovska, N.; Karovič Jr., V. (2021). Usage of Mathematical Modeling and Optimization in Development of Hydrogel Medical Dressings Production. Electronics, 10, 620.
<https://doi.org/10.3390/electronics10050620>

91. Abasalizadeh, F., Moghaddam, S. V., Alizadeh, E., Akbari, E., Kashani, E., Fazljou, S. M., Torbati, M., Akbarzadeh, A. (2020). Alginate-based hydrogels as drug delivery vehicles in cancer treatment and their applications in wound dressing and 3D bioprinting. *J. Bio. Eng.* 14, 8. <https://doi.org/10.1186/s13036-020-0227-7>
92. Rezvanian, M., Ahmad, N., Amin, M. C., Ng, S. (2017). Optimization, characterization, and in vitro assessment of alginate-pectin ionic cross-linked hydrogel film for wound dressing applications. *Int. J. Biol. Macromol.*, 97, 131-140. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.12.079>
93. Іщенко, О. В. (2021). ПЛІВКИ МЕДИЧНОГО ПРИЗНАЧЕННЯ НА ОСНОВІ ПОЛІСАХАРИДІВ. *Технічні науки та технології*, (1(19), 257–263. [https://doi.org/10.25140/2411-5363-2020-1\(19\)-257-263](https://doi.org/10.25140/2411-5363-2020-1(19)-257-263)
94. Sylvester K, Rocchio M, Beik N, Fanikos J. Biosimilars: an emerging category of biologic drugs for emergency medicine practitioners. *Current Emergency and Hospital Medicine Reports*.2013; 1(4): 226-35. doi: 10.1007/s40138-013-0023-5
95. Зайченко Г., Горчакова Н., Шумейко О., Клименко О., Ходаківська О., Мироненко В. Біотехнологічні лікарські препарати: науково-регуляторні та навчально-методичні аспекти // *Біомедична інженерія і технологія*. — 2020. — № 4. — С. 1–7. — DOI: <https://doi.org/10.20535/2617-8974.2020.4.221815>.
96. Rader RA. FDA biopharmaceutical product approvals and trends in 2012. *BioProcess Int.* 2013; 11.3: 18-27.
97. Ramana K, Xavier J, Sharma R. Recent trends in pharmaceutical biotechnology. *Pharm Biotechnol Curr Res.* 2017; 1: 1-10.
98. Broda, M.; Yelle, D.J.; Serwańska-Leja, K. Biodegradable Polymers in Veterinary Medicine—A Review. *Molecules* 2024, 29, 883. <https://doi.org/10.3390/molecules29040883>

99. Germershaus O, Lühmann T, Rybak J-C, Ritzer J, Meinel L. Application of natural and semi-synthetic polymers for the delivery of sensitive drugs. *International Materials Reviews*. 2015;60(2):101-131. doi:10.1179/1743280414Y.00000000045
100. Beata Kaczmarek, Alina Sionkowska, Drug Release from Porous Matrixes based on Natural Polymers, *Current Pharmaceutical Biotechnology*; Volume 18, Issue 9, Year 2017, DOI: 10.2174/1389201018666171103141347
101. Caló E., Khutoryanskiy V. V. Biomedical applications of hydrogels: a review of patents and commercial products // *European Polymer Journal*. — 2015. — Vol. 65. — P. 252–267.
102. Janouskova O. Synthetic polymer scaffolds for soft tissue engineering // *Physiological Research*. — 2018. — Vol. 67.
103. Van Vlierberghe S., Dubruel P., Schacht E. Biopolymer-based hydrogels as scaffolds for tissue engineering applications: a review // *Biomacromolecules*. — 2011. — Vol. 12. — P. 1387–1408.
104. Klemm D., Heublein B., Fink H. P., Bohn A. Cellulose: Fascinating biopolymer and sustainable raw material // *Angewandte Chemie International Edition*. — 2005. — Vol. 44. — P. 3358–3393.
105. 2. Ross P., Mayer R., Benziman M. Cellulose biosynthesis and function in bacteria // *Microbiological Reviews*. — 1991. — Vol. 55. — P. 35–58.
106. 3. Jonas R., Farah L. F. Production and application of microbial cellulose // *Polymer Degradation and Stability*. — 1998. — Vol. 59. — P. 101–106.
107. 4. Tosh B. Esterification and etherification of cellulose: synthesis and application of cellulose derivatives // In: *Cellulose and Cellulose Derivatives*. — 2015.
108. 5. Kabir S. M. F., Sikdar P. P., Haque B., Bhuiyan M. A. R., Ali A., Islam M. N. Cellulose-based hydrogel materials: chemistry, properties and their prospective applications // *Progress in Biomaterials*. — 2018. — Vol. 7. — P. 153–174.

109. Bedian L., Villalba-Rodríguez A. M., Hernández-Vargas G., Parra-Saldivar R., Iqbal H. M. N. Bio-based materials with novel characteristics for tissue engineering applications – a review // *International Journal of Biological Macromolecules*. — 2017. — Vol. 98. — P. 837–846.
110. Ardha Apriyanto, Julia Compart, Joerg Fettke, A review of starch, a unique biopolymer – Structure, metabolism and in planta modifications, *Plant Science*, Volume 318, 2022, 111223, ISSN 0168-9452, <https://doi.org/10.1016/j.plantsci.2022.111223>.
111. Cenci U., Nitschke F., Steup M., Minassian B.A., Colleoni C., Ball S.G. Transition from glycogen to starch metabolism in Archaeplastida // *Trends in Plant Science*. — 2014. — Vol. 19, № 1. — P. 18–28.
112. Zeeman S.C., Kossmann J., Smith A.M. Starch: its metabolism, evolution, and biotechnological modification in plants // *Annual Review of Plant Biology*. — 2010. — Vol. 61. — P. 209–234.
113. Berski W., Ptaszek A., Ptaszek P., Ziobro R., Kowalski G., Grzesik M., Achremowicz B. Pasting and rheological properties of oat starch and its derivatives // *Carbohydrate Polymers*. — 2011. — Vol. 83, № 2. — P. 665–671.
114. Siroha A.K., Sandhu K.S., Punia S. Impact of octenyl succinic anhydride on rheological properties of sorghum starch // *Quality Assurance and Safety of Crops & Foods*. — 2019. — Vol. 11, № 3. — P. 221–229.
115. Kaur B., Ariffin F., Bhat R., Karim A.A. Progress in starch modification in the last decade // *Food Hydrocolloids*. — 2012. — Vol. 26, № 2. — P. 398–404.
116. MacNeill G.J., Mehrpouyan S., Minow M.A.A., Patterson J.A., Tetlow I.J., Emes M.J. Starch as a source, starch as a sink: the bifunctional role of starch in carbon allocation // *Journal of Experimental Botany*. — 2017. — Vol. 68, № 16. — P. 4433–4453.
117. Streb S., Zeeman S.C. Starch metabolism in Arabidopsis // *The Arabidopsis Book*. — 2012. — Vol. 10. — Article e0160.

118. Hejazi M., Fettke J., Paris O., Steup M. The two plastidial starch-related dikinases sequentially phosphorylate glucosyl residues at the surface of both the A- and B-type allomorphs of crystallized maltodextrins but the mode of action differs // *Plant Physiology*. — 2009. — Vol. 150, № 2. — P. 962–976.
119. Waterschoot J., Gomand S.V., Fierens E., Delcour J.A. Production, structure, physicochemical and functional properties of maize, cassava, wheat, potato and rice starches // *Starch/Stärke*. — 2015. — Vol. 67, № 1–2. — P. 14–29.
120. Ceballos H., Sánchez T., Denyer K., Tofiño A.P., Rosero E.A., Dufour D., Smith A., Morante N., Pérez J.C., Fahy B. Induction and identification of a small-granule, high-amylose mutant in cassava (*Manihot esculenta* Crantz) // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. — 2008. — Vol. 56, № 16. — P. 7215–7222.
121. Gismondi A., D'Agostino A., Canuti L., Di Marco G., Basoli F., Canini A. Starch granules: a data collection of 40 food species // *Plant Biosystems – An International Journal Dealing with All Aspects of Plant Biology*. — 2019. — Vol. 153, № 2. — P. 273–279.
122. Ashogbon A.O., Akintayo E.T. Recent trend in the physical and chemical modification of starches from different botanical sources: A review // *Starch/Stärke*. — 2014. — Vol. 66, № 1–2. — P. 41–57.
123. Mezhenska N.A., Mezhenskyi A.O., Nychyk S.A., Mezhenskyi A.A., Tkachenko S.M. Development of a complex antiseptic preparation based on polyhexamethyleneguanidine hydrochloride and isopropanol for use in veterinary surgery // *Veterynarna bioteknologija – Veterinary Biotechnology*. — 2022. — Vol. 40. — P. 82–97. — DOI: https://doi.org/10.31073/vet_biotech40-08
124. Garkavenko, T. A., Kozytska, T. G., Gorbatyuk, O. I., & Kovalenko, V. L. (2019). Study of stability of polyantibioticcorezistan radius S. AUREUS to disinfectives with different active substances . *Scientific and Technical Bulletin*

of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology, 20(2), 183-193. <https://doi.org/10.36359/scivp.2019-20-2.24>

125. Romaniuk, L. B., Kravets, N. Y., Klymniuk, S. I., Korcha, V. S., & Dronova, O. Y. (2020). АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ УМОВНО-ПАТОГЕННИХ МІКРООРГАНІЗМІВ: АКТУАЛЬНІСТЬ, УМОВИ ВИНИКНЕННЯ, ШЛЯХИ ПОДОЛАННЯ. Інфекційні хвороби, (4), 63–71. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2019.4.10965>

126. Войченко, Д., & Кушнір, В. (2024). МІСЦЕ ПРОБІОТИКІВ В АНТИБАКТЕРІАЛЬНІЙ ТЕРАПІЇ. Аграрний вісник Причорномор'я, (111), 47-49. <https://doi.org/10.37000/abbsl.2024.111.09>

127. Kosenko, Y. M., Ostapiv, N. V., & Zaruma, L. E. (2019). Safety for the use of antimicrobial veterinary medicinal products in the context of veterinary pharmacovigilance. Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology, 20(2), 446-457. <https://doi.org/10.36359/scivp.2019-20-2.57>

128. Nalivayko, L. I., & Boyko, V. S. (2023). STUDY OF THE PROPERTIES OF NEW DISINFECTANTS REGARDING ENTEROBACTERIA AND FUNGI. Bulletin of Sumy National Agrarian University. The Series: Veterinary Medicine, (3(62), 79-85. <https://doi.org/10.32782/bsnau.vet.2023.3.11>

129. Ostaschenko, T. M., Komarovska-Porokhnyavets, O. Z., & Lubebets, V. I. (2023). Antimicrobial activity of the pharmaceutical composition depending on the production technology. Ukrainian Journal of Military Medicine, 4(3), 148-152. [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.3\(4\)-148](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.3(4)-148)

130. Демченко, В. Л. (2022). Матеріали та адитивні технології виготовлення полімерних виробів біомедичного призначення: За матеріалами наукового повідомлення на засіданні Президії НАН України

- 29 червня 2022 року. Visnik Nacional Noi Akademii Nauk Ukraini, (8), 71–75. <https://doi.org/10.15407/visn2022.08.071>
131. ІЩЕНКО, О. В., ПЛАВАН, В. П., ШИДЛОВСЬКА, О. А., & ХАРЧЕНКО, Є. (2024). RESEARCH OF THE ANTIBACTERIAL EFFECT OF NANO-FILLED POLYMER MATERIALS. Technologies and Engineering, (5), 96–103. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2023.5.8>
132. Крулик , Н., & Галабіцька , І. (2022). АНАЛІЗ АНТИБІОТИКОЧУТЛИВОСТІ STAPHYLOCOCCUS AUREUS ДО ПРОТИБАКТЕРІЙНИХ ПРЕПАРАТІВ ПЕНІЦИЛІНОВОГО РЯДУ ПРИ БЕЗСИМПТОМНОМУ НОСІЙСТВІ. Collection of Scientific Papers «ΛΟΓΟΣ», (November 11, 2022; Paris, France), 144–145. <https://doi.org/10.36074/logos-11.11.2022.48>
133. Патент №15629 А Україна, МПК (2006) G01N 33/15, C12Q 1/18. «Спосіб оцінки ступеня цитотоксичності біологічно активних сполук та фармакологічних препаратів» / Лозицький В.П., Григорашева І.М., Федчук А.С., Бощенко Ю.А., Позднякова Л.І., Славіна Н.Г., Віноходов Д.О., Полежаєв Ф.І. Заявка №u200512542 від 26.12.2005. Опубл. 17.07.2006, Бюл.№ 7.
134. Ishchenko, O., Sumska, O., Smykalo, K., Feshchuk, Yu., Kuchynska, D. (2023). Antimicrobial approaches for textiles. Technical sciences and technologies, 4(34), 115-128. DOI: 10.25140/2411-5363-2023-4(34)-115-128
135. Chattopadhyay, Arhana BA; Chang, Kathleen; Nguyen, Khoa; Galvez, Michael G. MD; Legrand, Anais MD; An Inexpensive Bismuth-Petrolatum Dressing for Treatment of Burns. Plastic and Reconstructive Surgery - Global Open 4(6):p e737, June 2016. | DOI: 10.1097/GOX.0000000000000741
136. Hansbrough W, Doré C, Hansbrough JF. Management of skin-grafted burn wounds with Xeroform and layers of dry coarse-mesh gauze dressing results in excellent graft take and minimal nursing time. J Burn Care Rehabil. 1995;16:531534.

137. Pritchard Eason G. Stable bismuth tribromophenate ointment and process of preparation. Google Patents. 1971.
138. Lisa C Vitale, Jennifer Livingston, Erica Curtis, Katherine Oag, Christina M Shanti, Justin D Klein, 726 The Use of Xeroform Dressings for Partial Thickness Scald Burn Injuries in a Verified Pediatric Burn Center, Journal of Burn Care & Research, Volume 41, Issue Supplement_1, March 2020, Pages S194–S195, <https://doi.org/10.1093/jbcr/iraa024.310>
139. Malpass, Kristian G. B.Sc., M.D.; Snelling, Charles F. T. M.D.; Tron, Victor B.Sc., M.D., Ph.D.. Comparison of Donor-Site Healing under Xeroform and Jelonet Dressings: Unexpected Findings. Plastic and Reconstructive Surgery 112(2):p 430-439, August 2003. | DOI: 10.1097/01.PRS.0000070408.33700.C7
140. Silberg, Barry N. MD. Direct Antibiotic Delivery into Soft Tissue Infections Using Ultrasonic Dispersion. Plastic and Reconstructive Surgery 132(4S-1):p 51-52, October 2013. | DOI: 10.1097/01.prs.0000435919.28945.0c
141. Marius C. Costache, Haibo Qu, Paul Ducheyne, David I. Devore, Polymer–xerogel composites for controlled release wound dressings, Biomaterials, Volume 31, Issue 24, 2010, Pages 6336-6343, ISSN 0142-9612, <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.04.065>.
142. Melnyk, G. M., Yarnykh, T. H., Yuryeva, G. B., & Osolodchenko, T. P. (2021). ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБАКТЕРІАЛЬНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ЕКСТЕМПОРАЛЬНОЇ СУСПЕНЗІЇ З ВІСМУТУ НІТРАТОМ ОСНОВНИМ. Фармацевтичний часопис, (1), 33–39. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.1.11939>
143. Charman, C. Vishnevsky liniment and ichthammol: on the perspectives of application in military medicine and other fields // The BMJ : journal. — 1999. — 12 June (vol. 318, no. 7198). — P. 1600—1604. — doi:10.1136/bmj.318.7198.1600.

144. Keogan, Donal M.; Griffith, Darren (2014). Current and Potential Applications of Bismuth-Based Drugs.. Royal College of Surgeons in Ireland. Journal contribution. <https://hdl.handle.net/10779/rcsi.10991459.v2>
145. ambert, J.R.; Midolo, P. The actions of bismuth in the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997, 11 (Suppl. 1), 27–33
146. Bierer, D.W. Bismuth subsalicylate: History, chemistry, and safety. *Rev. Infect. Dis.* 1990, 12, S3–S8.
147. Luan, J.; Zhang, L.; Hu, Z. Synthesis, properties characterization and applications of various organobismuth compounds. *Molecules* 2011, 16, 4191–4230.
148. Li, M.-X.; Yang, M.; Niu, J.-Y.; Zhang, L.-Z.; Xie, S.-Q. A nine-coordinated bismuth(III) complex derived from pentadentate 2,6-diacetylpyridine bis(4N-methylthiosemicarbazone): Crystal structure and both in vitro and in vivo biological evaluation. *Inorg. Chem.* 2012, 51, 12521–12526
149. Sun, H.; Li, H.; Mason, A.B.; Woodworth, R.C.; Sadler, P.J. Competitive binding of bismuth to transferrin and albumin in aqueous solution and in blood plasma. *J. Biol. Chem.* 2001, 276, 8829–8835.
150. Sun, H.; Li, H.; Harvey, I.; Sadler, P.J. Interactions of bismuth complexes with metallothionein(II). *J. Biol. Chem.* 1999, 274, 29094–29101
151. Li, H.; Sadler, P.J.; Sun, H. Unexpectedly strong binding of a large metal ion (Bi^{3+}) to human serum transferrin. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 9483–9489.
152. He, Y.; Chen, S.; Liu, Y.; Liang, Y.; Xiang, J.; Wu, D.; Zhou, F. Coordination of Bi^{3+} to metal-free metallothionein: Spectroscopy and density functional calculation of structure, coordination, and electronic excitations. *J. Inorg. Biochem.* 2012, 113, 9–14.

153. Ngu, T.T.; Krecisz, S.; Stillman, M.J. Bismuth binding studies to the human metallothionein using electrospray mass spectrometry. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010, 396, 206–212.
154. Tsang, C.N.; Bianga, J.; Sun, H.; Szpunar, J.; Lobinski, R. Probing of bismuth antiulcer drug targets in *H. pylori* by laser ablation-inductively coupled plasma mass spectrometry. *Metallomics* 2012, 4, 277–283.
155. Ge, R.G.; Sun, X.S.; Gu, Q.; Watt, R.M.; Tanner, J.A.; Wong, B.C.Y.; Xia, H.H.X.; Huang, J.D.; He, Q.Y.; Sun, H.Z. A proteomic approach for the identification of bismuth-binding proteins in *Helicobacter pylori*. *J. Biol. Inorg. Chem.* 2007, 12, 831–842.
156. Zhang, L.; Mulrooney, S.B.; Leung, A.F.K.; Zeng, Y.B.; Ko, B.B.C.; Hausinger, R.P.; Sun, H.Z. Inhibition of urease by bismuth(III): Implications for the mechanism of action of bismuth drugs. *Biometals* 2006, 19, 503–511.
157. Yang, N.; Zhang, H.; Wang, M.; Hao, Q.; Sun, H. Iron and bismuth bound human serum transferrin reveals a partially-opened conformation in the N-lobe. *Sci. Rep.* 2012, 2, doi:10.1038/srep00999.
158. Salvador, J.A.R.; Figueiredo, S.A.C.; Pinto, R.M.A.; Silvestre, S.M. Bismuth compounds in medicinal chemistry. *Future Med. Chem.* 2012, 4, 1495–1523.
159. Strzemieska B., Voelkel A., Kasperkowiak M. Characterization of zeolites as potential new generation fillers in abrasive articles. *Physicochemical properties of zeolites and their interactions with resins. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects.* 2010. Vol. 372. № 1–3. P. 80–85.
160. Vons, B. V., Chubka, M. B., & Hroshovyi, T. A. (2017). ТРАНСДЕРМАЛЬНІ СИСТЕМИ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ РЕЧОВИН. *Фармацевтичний часопис*, (2), 106–112. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7902>

161. Hadgraft, J., Lane, M.E. Passive transdermal drug delivery systems. *Am J Drug Deliv* 4, 153–160 (2006).
<https://doi.org/10.2165/00137696-200604030-00003>
162. Gibas I., Janik H. Review: Synthetic polymer hydrogels for biomedical applications // *Chemistry & Chemical Technology*. — 2010. — Vol. 4, No. 4. — P. 297–304. — DOI: <https://doi.org/10.23939/chcht04.04.297>
163. Christian Schneider, Robert Langer, Donald Loveday, Dirk Hair, Applications of ethylene vinyl acetate copolymers (EVA) in drug delivery systems, *Journal of Controlled Release*, Volume 262, 2017, Pages 284-295, ISSN 0168-3659, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.08.004>.
164. Suzana Gonçalves Carvalho, Amanda Letícia Polli Silvestre, Aline Martins dos Santos, Bruno Fonseca-Santos, Winner Duque Rodrigues, Maria Palmira Daflon Gremião, Marlus Chorilli, Janaína Cecília Oliveira Villanova, Polymeric-based drug delivery systems for veterinary use: State of the art, *International Journal of Pharmaceutics*,
165. Volume 604, 2021, 120756, ISSN 0378-5173, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120756>.
166. Bermudez, J. M., Cid, A. G., Ramírez-Rigo, M. V., Quinteros, D., Simonazzi, A., Sánchez Bruni, S., Palma, S Challenges and opportunities in polymer technology applied to veterinary medicine. *J. vet. Pharmacol. Therap.* 37, 105–124.
167. Inhibition of Crystal Nucleation and Growth by Water-Soluble Polymers and its Impact on the Supersaturation Profiles of Amorphous Drugs Ozaki, Shunsuke et al. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Volume 102, Issue 7, 2273 - 2281
168. Prasad Verma, Priya, and Ashok Chandak. "Development of matrix controlled transdermal delivery systems of pentazocine: In vitro/in vivo performance" *Acta Pharmaceutica*, vol. 59, no. 2, Sciendo, 2009, pp. 171-186.
<https://doi.org/10.2478/v10007-009-0014-y>

169. M.M. Feldstein, V.N. Tohmakhchi, L.B. Malkhazov, A.E. Vasiliev, N.A. Platé, Hydrophilic polymeric matrices for enhanced transdermal drug delivery, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 131, Issue 2, 1996, Pages 229-242, ISSN 0378-5173, [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(95\)04351-9](https://doi.org/10.1016/0378-5173(95)04351-9).
170. Jose, J., & Gopalan, K. (2018). Organogels: A Versatile Drug Delivery Tool in Pharmaceuticals. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 11, 1242-1246.
171. Bhowmik, D., S.Duraivel, & Kumar, K.P. (2013). Recent Approaches in Transdermal Drug Delivery System. *The Pharma Innovation Journal*, 2, 99-108.
172. Marais, S., Nguyen, Q.T., Devallencourt, C., Metayer, M., Nguyen, T.U. and Schaetzel, P. (2000), Permeation of water through polar and nonpolar polymers and copolymers: Determination of the concentration-dependent diffusion coefficient. *J. Polym. Sci. B Polym. Phys.*, 38: 1998-2008. [https://doi.org/10.1002/1099-0488\(20000801\)38:15<1998::AID-POLB50>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1099-0488(20000801)38:15<1998::AID-POLB50>3.0.CO;2-A)
173. David Wienen, Thomas Gries, Stuart L. Cooper, Daniel E. Heath, An overview of polyurethane biomaterials and their use in drug delivery, *Journal of Controlled Release*, Volume 363, 2023, Pages 376-388, ISSN 0168-3659, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.09.036>.
174. Pau Rocas, Cristina Cusco, Josep Rocas, Fernando Albericio, On the Importance of Polyurethane and Polyurea Nanosystems for Future Drug Delivery, *Current Drug Delivery*; Volume 15, Issue 1, Year 2018, DOI: 10.2174/1567201814666171019102537
175. Marcano, Aracelys, Fatyeyeva, Kateryna, Koun, Malys, Dubuis, Pascal, Grimme, Marc and Marais, Stéphane. "Recent developments in the field of barrier and permeability properties of segmented polyurethane elastomers" *Reviews in Chemical Engineering*, vol. 35, no. 4, 2019, pp. 445-474. <https://doi.org/10.1515/revce-2017-0033>

176. David Wienen, Thomas Gries, Stuart L. Cooper, Daniel E. Heath, An overview of polyurethane biomaterials and their use in drug delivery, *Journal of Controlled Release*, Volume 363, 2023, Pages 376-388, ISSN 0168-3659, <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.09.036>.
177. Pau Rocas, Cristina Cusco, Josep Rocas, Fernando Albericio, On the Importance of Polyurethane and Polyurea Nanosystems for Future Drug Delivery, *Current Drug Delivery*; Volume 15, Issue 1, Year 2018, DOI: 10.2174/1567201814666171019102537
178. Brailo, M. V., Buketov, A. V., Kobelnyk, O. S., Yakushchenko, S. V., Sapronova, A. V., Sapronov, O. O., & Vasilenko, A. O. (2018). Оптимізація вмісту добавок у епоксидно-поліефірному зв'язувачі для підвищення когезійної міцності композитів. *Scientific Bulletin of UNFU*, 28(11), 71-77. <https://doi.org/10.15421/40281114>
179. Julien Renvoise, Delphine Burlot, Gérard Marin, Christophe Derail, Adherence performances of pressure sensitive adhesives on a model viscoelastic synthetic film: A tool for the understanding of adhesion on the human skin, *International Journal of Pharmaceutics*, Volume 368, Issues 1–2, 2009, Pages 83-88, ISSN 0378-5173, <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.09.056>.
180. Tian Z., Ma J., Liu Q., Zhang H. Preparation and application of novel amphoteric acrylic retanning agents to improve dye absorption. *Reaction Chemistry & Engineering*. 2023. No. 3. 00221. DOI: <https://doi.org/10.1039/D2RE00221C>
181. Шульга, О., Іванов, С., Листопад, В., & Мазуренко, О. (2019). ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕПЛОФІЗИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК ФОРМУВАЛЬНОГО РОЗЧИНУ БІОДЕГРАДАБЕЛЬНОГО ІСТИВНОГО ПОКРИТТЯ/ПЛІВКИ. *Scientific Works*, 82(2), 47-55. <https://doi.org/10.15673/swonaft.v82i2.1169>
182. Pelekh, I. R., & Bilous, S. B. (2018). СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ЕМУЛЬГАТОРІВ ТА КОНСЕРВАНТІВ У СКЛАДІ

ДЕРМАТОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. Фармацевтичний часопис, (3), 52–57. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.3.9453>

183. Jabeen N, Atif M. Polysaccharides based biopolymers for biomedical applications: A review. *Polym Adv Technol.* 2024; 35(1):e6203. doi:10.1002/pat.6203

184. Extruded cornstarch—glycerol—polyvinyl alcohol blends: mechanical properties, morphology, and biodegradability / Mao L. et al. // *Journal of Polymers and the Environment.* 2000. Vol. 8, № 4. P. 205—211. DOI: 10.1023/A:1015201928153

185. Thermomechanical properties of biodegradable films based on blends of gelatin and poly (vinyl alcohol) / Mendieta—Taboada O. et al. // *Food Hydrocolloids.* 2008. Vol. 22, № 8. P. 1485—1492. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2007.10.001

186. Film forming solutions based on gelatin and poly (vinyl alcohol) blends: Thermal and rheological characterizations / Moraes I. C. F. et al. // *Journal of Food Engineering.* 2009. Vol. 95, № 4. P. 588—596. DOI: 10.1016/j.jfoodeng.2009.06.023

187. Composite films based on biorelated agro—industrial waste and poly (vinyl alcohol). Preparation and mechanical properties characterization / Chiellini E. et al. // *Biomacromolecules.* 2001. Vol. 2, № 3. P. 1029—1037. DOI: 10.1021/bm010084j

188. Comparative study on the films of poly (vinyl alcohol)/pea starch nanocrystals and poly (vinyl alcohol)/native pea starch / Chen Y. et al. // *Carbohydrate Polymers.* 2008. Vol. 73, № 1. P. 8—17. DOI: 10.1016/j.carbpol.2007.10.015

189. Poly (vinyl alcohol)—collagen hydrolysate thermoplastic blends: II. Water penetration and biodegradability of melt extruded films / Alexy P. et al. // *Polymer testing.* 2003. Vol. 22, № 7. P. 811—818. DOI: 10.1016/S0142—9418(03)00015—1

190. Ismail H., Zaaba N. F. Effect of additives on properties of polyvinyl alcohol (PVA)/tapioca starch biodegradable films // Polymer—Plastics Technology and Engineering. 2011. Vol. 50, № 12. P. 1214—1219. DOI: 10.1080/03602559.2011.566241
191. Marten, F.L. (2002). Vinyl Alcohol Polymers. In Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, (Ed.). <https://doi.org/10.1002/0471238961.2209142513011820.a01.pub2>
192. Manfred L. Hallensleben, Polyvinyl Compounds, Others, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, 10.1002/14356007.a21_743, (2000).
193. Ur-Rehman, Tofeeq et al. “Effect of DMSO on micellization, gelation and drug release profile of Poloxamer 407.” International journal of pharmaceutics 394 1-2 (2010): 92-8 .
194. ИСКАНДАРОВ, Р. И., СЛЄПЦОВ, О. О., ПУШКАРЕВ, Д. Б., & ОСАУЛЕНКО, С. И. (2022). HIGHLY FILLED COMPOSITES IN POLYMER PACKAGING TECHNOLOGIES. Technologies and Engineering, (3), 26–36. <https://doi.org/10.30857/2786-5371.2022.3.3>
195. Acevedo-Guevara L., Nieto-Suaza L., Sanchez L.T., Pinzon M.I., Villa C.C. Development of native and modified banana starch nanoparticles as vehicles for curcumin // International Journal of Biological Macromolecules. — 2018. — Vol. 111. — P. 498–504. — <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.01.063>
196. Ai Y., Jane J.-l. Gelatinization and rheological properties of starch // Starch – Stärke. — 2015. — Vol. 67, No. 3–4. — P. 213–224. — <https://doi.org/10.1002/star.201400201>
197. Baldwin P.M., Adler J., Davies M.C., Melia C.D. High resolution imaging of starch granule surfaces by atomic force microscopy // Journal of Cereal Science. — 1998. — Vol. 27, No. 3. — P. 255–265. — <https://doi.org/10.1006/jcrs.1998.0189>

198. Bello-Pérez L.A., De Francisco A., Agama-Acevedo E., Gutierrez-Meraz F., García-Suarez F.J.L. Morphological and molecular studies of banana starch // *Food Science and Technology International*. — 2005. — Vol. 11, No. 5. — P. 367–372. — <https://doi.org/10.1177/1082013205058409>
199. BeMiller J.N. Pasting, paste, and gel properties of starch–hydrocolloid combinations // *Carbohydrate Polymers*. — 2011. — Vol. 86, No. 2. — P. 386–423. — <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.05.064>
200. Blazek J., Gilbert E.P. Application of small-angle X-ray and neutron scattering techniques to the characterisation of starch structure: A review // *Carbohydrate Polymers*. — 2011. — Vol. 85, No. 2. — P. 281–293. — <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2011.02.041>
201. Nemchenko, A. S., & Kurylenko, Y. Y. (2018). МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ. *Фармацевтичний часопис*, (2), 77–81. <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2018.2.9086>
202. Сірчак Є. С., Опаленик С. М. Вплив мелатоніну на перебіг хронічного панкреатиту та атеросклерозу // *Сімейна медицина*. — 2019. — № 5–6. — С. 138–143. — DOI: 10.30841/2307-5112.5-6.2019.193888.
203. Гудзь С. П. Мікробіологія: підручник: [для студ.вищ.навч.закл.]/ С. П. Гудзь, С. О. Гнатуш, І. С. Білінська.—Львів: Видавничий центр ЛНУ імені Івана Франка,2009.—360с. ISBN 978-966-613-697-1
204. Ačkar, Đ.; Babić, J.; Jozinović, A.; Miličević, B.; Jokić, S.; Miličević, R.; Rajić, M.; Šubarić, D. Starch Modification by Organic Acids and Their Derivatives: A Review. *Molecules* 2015, 20, 19554-19570. <https://doi.org/10.3390/molecules201019554>
205. Yinqiang Huo, Binjia Zhang, Meng Niu, Caihua Jia, Siming Zhao, Qilin Huang, Hongying Du, An insight into the multi-scale structures and pasting behaviors of starch following citric acid treatment, *International Journal of*

Biological Macromolecules, Volume 116, 2018, Pages 793-800, ISSN 0141-8130, <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.114>.

206. Małgorzata Kapelko-Żeberska, Tomasz Zięba, Witold Pietrzak, Artur Gryszkin, Effect of citric acid esterification conditions on the properties of the obtained resistant starch, International Journal of Food Science and Technology, Volume 51, Issue 7, July 2016, Pages 1647–1654, <https://doi.org/10.1111/ijfs.13136>

207. Асаулюк Т. С., Семешко О. Я., Сарібекова Ю. Г. Вплив хімічної структури зшиваючих агентів на фізичні властивості полімерних плівок на основі крохмалю // Вісник Київського національного університету технологій та дизайну. Серія: Технічні науки. — 2018. — № 3 (122). — Секція: Матеріалознавство. Технології легкої та текстильної промисловості. — DOI: 10.30857/1813-6796.2018.3.2.

208. Шульга, О. С. (2018). ВПЛИВ ПОЛІВІНІЛОВОГО СПИРТУ НА ВЛАСТИВОСТІ ЇСТІВНИХ ПЛІВОК НА ОСНОВІ КАРТОПЛЯНОГО КРОХМАЛЮ І ЖЕЛАТИНУ. Scientific Works, 81(2). <https://doi.org/10.15673/swonaft.v81i2.900>

209. Давидович О. Я., Спринь Х. Р. Молочна кислота: значення та використання у харчовій промисловості. Інновації в управлінні асортиментом, якістю та безпекою товарів і послуг : матеріали IX-ої міжнародної наук.-практ. конф. (м. Львів, 9 грудня 2021 р.). Львів : Видавництво «Растр-7», 2021. С. 70–73.

210. ДСТУ 4621:2006. Кислота молочна харчова. Загальні технічні умови.

211. Batra B., Narwal V., Pundir C. S. An amperometric lactate biosensor based on lactate dehydrogenase immobilized onto graphene oxide nanoparticles-modified pencil graphite electrode. Engineering in Life Sciences. 2016. Vol. 16. № 8. P. 786–794.

212. Bravo I. Revenga-Parra M., Pariente F., Lorenzo E. Reagent-less and robust biosensor for direct determination of lactate in food samples. *Sensors*. 2017. Vol. 17. № 1. P. 144.
213. Mazzei F., Botrè F., Favero G. Peroxidase based biosensors for the selective determination of d,l-lactic acid and l-malic acid in wines. *Microchemical Journal*. 2007. Vol. 87. № 1. P. 81–86.
214. Pundir C. S., Narwal V., Batra B. Determination of lactic acid with special emphasis on biosensing methods: a review. *Biosensors and Bioelectronics*. 2016. Vol. 86. P. 777–790.
215. Кашицький В.П. Дослідження фізико-механічних характеристик епоксикомпозитів з органічним наповнювачем / В. П. Кашицький, О. Л. Садова, С.М. Щеглов // Сучасні інформаційні та інноваційні технології на транспорті (MINTT-2018): збірка матеріалів X Міжнародної науково практичної конференції (29-31 травня 2018 р. – Херсон: Херсонська державна морська академія, 2018. – С. 308-309.
216. Caicedo, Carolina & Pulgarin, Heidy. (2021). Study of the Physical and Mechanical Properties of Thermoplastic Starch/Poly(Lactic Acid) Blends Modified with Acid Agents. *Processes*. 9. 578. 10.3390/pr9040578.
217. Mohammad Reza Abdollahi Moghaddam, Mohammad Ali Hesarinejad, Fatemeh Javidi, Characterization and optimization of polylactic acid and polybutylene succinate blend/starch/wheat straw biocomposite by optimal custom mixture design, *Polymer Testing*, Volume 121, 2023, 108000, ISSN 0142-9418, <https://doi.org/10.1016/j.polymertesting.2023.108000>.
218. Palai, B.; Biswal, M.; Mohanty, S.; Nayak, S.K. In Situ Reactive Compatibilization of Polylactic Acid (PLA) and ThermoplasticStarch (TPS) Blends; Synthesis and Evaluation of Extrusion Blown Films Thereof. *Ind. Crop. Prod.* 2019,141, 111748.

219. Wang, S., & Copeland, L. (2015). Effect of Acid Hydrolysis on Starch Structure and Functionality: A Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 55(8), 1081–1097. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.684551>
220. Amaya-Llano, A.L., Matinez-Bustos, F., Alegria, A.L. M. and Zazueta, J.J. (2011). Comparative studies on some physico-chemical, thermal, morphological, and pasting properties of acid-thinned jicama and maize starches. *Food Bioprocess Technol.* 4:48–60.
221. Atichokudomchai, N., Shobsngob, S. and Varavinit, S. (2000). Morphological properties of acid-modified tapioca starch. *Starch/Stärke* 52:283–289.
222. Biliaderis, C.G. (2009). Structural transitions and related physical properties of starch. In: *Starch Chemistry and Technology*, pp. 293–372. BeMiller, J. and Whistler, R., Eds., Academic Press, Orlando, FL.
223. Biliaderis, C.G. (1998). Structures and phase transition of starch polymer. In: *Polysaccharide Association Structures in Foods*, pp. 57–168. Walter, R.H., Ed., Marcel Dekker, New York.
224. Park SK, Bae DH. Antimicrobial properties of wheat gluten-chitosan composite film in intermediate-moisture food systems. *Food Sci. Biotechnol.* 2006; 15: 133–137.
225. Hinton A, Ingram KD. Antimicrobial activity of potassium hydroxide and lauric acid against microorganisms associated with poultry processing. *J. Food Prot.* 2006; 69: 1611–1615.
226. Lee CH, An DS, Park HJ, Lee DS. Wide-spectrum antimicrobial packaging materials incorporating nisin and chitosan in the coating. *Packag. Technol. Sci.* 2003; 16: 99–106 [DOI: 10.1002/pts.617].
227. Bengtsson T, Lönn, J., Khalaf, H., Palm E. The lantibiotic gallidermin acts bactericidal against *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* and antagonizes the bacteria-induced proinflammatory responses in dermal fibroblasts. *Microbiology Open*. 2018. Vol. 7(6). P. e00606.

228. Ishchanko O., Plavan V., Liashok I., Kuchynska I. and Resnytskiy I. 2017 Modyfikovani polisaharydy u farmacii [Modified polysaccharides in pharmacy]. Paper presented at the III International scientific and practical conference KyivPharma-2017 Pharmacology and pharmaceutical technology in active longevity (Ukraine), Kyiv (Kyiv: KNUTD) 61-70
229. Simi C. K. and Abraham T. E. 2008 Physicochemical rheological and thermal properties of Njavara rice (*Oryza sativa*) starch Journal of agricultural and food chemistry 56 12105-113
230. Vanier N. L., El Halal S. L. M., Dias A. R. G. and da Rosa Zavareze E. 2017 Molecular structure, functionality and applications of oxidized starches: A review Food chemistry 221 1546-59
231. Chen Q., Yu H., Wang L., ul Abidin Z., Chen Y., Wang J., Zhou W., Yang X., Khan R.U., Zhang H. and Chen X. 2015 Recent progress in chemical modification of starch and its applications Rsc Advances 5 67459-74
232. Haroon M., Wang L., Yu H., Abbasi N.M., Saleem M., Khan R.U., Ullah R.S., Chen Q. and Wu J. 2016 Chemical modification of starch and its application as an adsorbent material Rsc Advances 6 78264-85
233. Arijaje E. O., Wang Y. J., Shinn S., Shah U. and Proctor A. 2014 Effects of chemical and enzymatic modifications on starch-stearic acid complex formation Journal of agricultural and food chemistry 62 2963-72
234. Суміш для отримання антимікробної захисної пов'язки : пат. № 132433 UA : МПК (2006.01) A61L 15\07. № u201809715; заявл. 25.02.2019; опубл. 25.02.2019; Бюл. № 4.
235. Liang C, Shi Q, Feng J, Yao J, Huang H, Xie X. Adsorption Behaviors of Cationic Methylene Blue and Anionic Reactive Blue 19 Dyes onto Nano-Carbon Adsorbent Carbonized from Small Precursors. Nanomaterials (Basel). 2022 May 25;12(11):1814. doi: 10.3390/nano12111814. PMID: 35683669; PMCID: PMC9182342.

ДОДАТКИ

Додаток А.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Директор ТОВ «Ковлар Груп»
Калафат К.В.
« 05 » лютого 2025 р.

АКТ

про впровадження результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Кучинської Дар'ї Андріївни
в діяльність ТОВ «Ковлар Груп»

1. **Назва пропозиції для впровадження:** лабораторна методика модифікації крохмалю лимонною кислотою для виготовлення полімерних плівок медичного призначення.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірантка Кучинська Д.А.
3. **Джерело інформації:** Ishchenko, O., Kuchynska, D., Plavan, V. & Ostrauskaitė, J. Wound Dressings Films Based on the Citric Acid Modified Starch. The 10th International Conference on Advanced Materials and Systems (ICAMS 2024), 2024, Sciendo, pp. 101-106. Scopus. <https://doi.org/10.2478/9788367405805-014>
4. **Впроваджено:** в умовах технологічної лабораторії відтворено методику модифікації крохмалю лимонною кислотою для виготовлення полімерних плівок медичного призначення.
5. **Термін впровадження:** I квартал 2025 року.
6. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
Директор з виробництва ТОВ «Ковлар Груп»,
канд. хім. наук, с.н.с.

Л. М. Вахітова

« 05 » лютого 2025 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ»

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



НАН України, академік
Григорій Попов
Попов А.Ф.

« 26 » грудня 2024 р.

АКТ

про впровадження результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії
Кучинської Дар'ї Андріївни
в діяльність Інституту фізико-органічної хімії і
вуглехімії ім Л.М. Литвиненка НАН України

1. **Назва пропозиції для впровадження:** методика дослідження впливу композиції на основі модифікованого полісахариду на фізико-механічні та фунгіцидні властивості матеріалу.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірантка Кучинська Д.А.
3. **Джерело інформації:** Ishchenko, O., Sumska, O., Smykalo, K., Feshchuk, Yu., Kuchynska, D. (2023). Antimicrobial approaches for textiles. Technical sciences and technologies, 4(34), 115-128. [https://doi.org/10.25140/2411-5363-2023-4\(34\)-115-128](https://doi.org/10.25140/2411-5363-2023-4(34)-115-128)
4. **Впроваджено:** в умовах технологічної лабораторії відтворено методики дослідження композиції на основі модифікованого полісахариду на фізико-механічні та фунгіцидні властивості матеріалу
5. **Термін впровадження:** IV квартал 2024 року.
6. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження
Завідувач відділу спектроскопічних
досліджень ІнФОВ НАН України,
канд. хім. наук

« 26 » грудня 2024 р.

А.М. Редько

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з цифрової трансформації

Володимир СТАЦЕНКО



впровадження результатів дисертаційного дослідження
на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Кучинської Дар'ї Андріївни

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

1. **Назва пропозиції для впровадження:** композиційні матеріали ветеринарного призначення на основі біосумісних полімерів для терапевтичних систем як носіїв антимікробного компонента зі збереженням їх терапевтичних властивостей.
2. **Установа, автор:** Київський національний університет технологій та дизайну, кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження, кафедра промислової фармації, 01011 Київ, вул. Мала Шияновська, 2; аспірант, завідувач лабораторії кафедри промислової фармації Кучинська Д.А.
3. **Джерело інформації:**
 1. Кучинська, Д., Іщенко, О., Ящук, С. (2024). Дослідження впливу модифікації крохмалю молочною кислотою на властивості отриманих полімерних плівок. Herald of Khmelnytskyi National University. Technical Sciences, 345(6(2), 28-33. DOI: 10.31891/2307-5732-2024-345-6-3 -Фахове видання.
 2. Ishchenko, O., Sumska, O., Smykalo, K., Feshchuk, Yu., Kuchynska, D. (2023). Antimicrobial approaches for textiles. Technical sciences and technologies, 4(34), 115-128. DOI: 10.25140/2411-5363-2023-4(34)-115-128 - Фахове видання
 3. Plavan V., Ishchenko O., Resnytskyi I., Liashok I., Kuchynska D. Modified polysaccharides application for antiseptic leather processing. Технічні науки та технології. 2019. № 4 (18). P. 209 – 214. DOI:10.25140/2411-5363-2019-4(18)-209-214 - Фахове видання
4. **Впроваджено:** у курси лекцій, матеріалів практичних занять за дисциплінами «Полімерні матеріали медичного призначення», «Полімерні матеріали в фармації».
5. **Термін впровадження:** І квартал 2025 року.
6. **Ефективність впровадження:** Поглиблено знання здобувачів вищої освіти зі спеціальностей 161 Хімічні технології та інженерія, 226 Фармація, промислова фармація, щодо виготовлення та дослідження полімерних носіїв антимікробного компонента на основі біосумісних полімерів для терапевтичних систем.
7. **Зауваження і пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження

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

Владислав СТРАШНИЙ