

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА
ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Прикладної екології, технології полімерів та хімічних волокон

Дипломна магістерська робота

на тему: Технологія та дослідження властивостей гідрогелів на основі альгінату натрію

Виконала: студентка групи МгПП-21
спеціальності 161 Хімічні технології та
інженерія (Хімічні технології переробки
полімерних і композиційних матеріалів)

Юлія ФЕДОРЕНКО

Керівник: д.т.н., доц. Олена ІЩЕНКО

Рецензент: д.т.н., проф. Людмила ГАЛАВСЬКА

КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра Прикладної екології, технології полімерів та хімічних волокон

Спеціальність 161 Хімічні технології та інженерія

Освітня програма Хімічні технології переробки полімерних і композиційних матеріалів

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри прикладної екології,
технології полімерів та хімічних волокон
д.т.н, проф. Вікторія ПЛАВАН

“ _____ ” листопада 2022 року

ЗАВДАННЯ

НА ДИПЛОМНУ МАГІСТЕРСЬКУ РОБОТУ СТУДЕНТУ

Федоренко Юлії Сергіївни

1. Тема роботи «Технологія та дослідження властивостей гідрогелів на основі альгінату натрію»

Науковий керівник роботи Іщенко Олена Володимирівна, д.т.н., доц.

затверджені наказом вищого навчального закладу від “28” вересня 2022 р. № 180-уч

2. Строк подання студентом роботи 4 листопада 2022 р.

3. Вихідні дані до роботи науково-інформаційні джерела, навчально-методична література, каталоги технологічного обладнання, аналізи досліджень, міжнародні та вітчизняні нормативно-правові акти та стандарти щодо розробки та виробництва гідрогелевих плівок на основі альгінату натрію.

4. Зміст дипломної роботи вступ; огляд літератури щодо властивостей, класифікації та використання полімерних гідрогелів; дослідження кінетики водопоглинання; дослідження структурно-механічних параметрів полімерних розчинів; розробка технології виробництва гідрогелів; загальні висновки; список використаних джерел, додатки.

5. Консультанти розділів дипломної магістерської роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Розділ 1	Олена ПЦЕНКО., д.т.н., доц.		
Розділ 2	Олена ПЦЕНКО., д.т.н., доц.		
Розділ 3	Олена ПЦЕНКО., д.т.н., доц.		
Розділ 4	Вікторія ПЛАВАН, д.т.н., проф.		
Висновок	Олена ПЦЕНКО., д.т.н., доц.		

6. Дата видачі завдання 12 вересня 2022

КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№, п/п	Назва етапів дипломної магістерської роботи	Термін виконання етапів	Примітка про виконання
1	Вступ	12.09 – 19.09.2022	
2	Розділ 1. Огляд літературних джерел щодо властивостей, класифікації та використання полімерних гідрогелів	20.09. – 26.09.2022	
3	Розділ 2. Матеріали і методи дослідження полімерних гідрогелевих плівок	27.09 – 11.10.2022	
4	Розділ 3. Експериментальна частина	12.10 - 17.10.2022	
5	Розділ 4. Екологічна безпека	18.10 – 22.10.2022	
6	Висновки	18.10.-22.10.2022	
7	Оформлення дипломної магістерської роботи	24.10.-29.10.2022	
8	Здача дипломної магістерської роботи на кафедру для рецензування	31.10.-04.11.2022	
9	Перевірка дипломної магістерської роботи на наявність ознак плагіату	07.10-10.11.2022	
10	Подання дипломної магістерської роботи на затвердження завідувачу кафедри	08.11-11.11.2022	

Студент

_____ Юлія ФЕДОРЕНКО

Науковий керівник роботи

_____ Олена ПЦЕНКО

Директор навчально-методичного центру

управління підготовкою фахівців

_____ Олена ГРИГОРЕВСЬКА

АНОТАЦІЯ

Федоренко Ю. С. Технологія та дослідження властивостей гідрогелів на основі альгінату натрію. – Рукопис.

Дипломна магістерська робота за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2022 рік.

Дипломну магістерську роботу присвячено дослідженню та розробці оптимального складу гідрогелевих плівок на основі альгінату натрію для подальшого їх застосування в біомедичній галузі. Під час виконання магістерської роботи було досліджено реологічні властивості розчинів на основі полімерної композиції, структурно-механічні, фізичні властивості, здатність водопоглинання гідрогелей з різним відсотковим вмістом полімерів – альгінату натрію та полівінілового спирту. Були проведені дослідження впливу лідокаїну гідрохлориду на характеристики полімерної композиції.

Встановлено, що зразок з масовим співвідношенням полімерів 50:50 може бути використаний, як носій для АФІ.

Ключові слова: гідрогель, альгінат натрію, полівініловий спирт, лідокаїну гідрохлорид.

ABSTRACT

Fedorenko Yu. S. Technology and research of the properties of hydrogels based on sodium alginate. - Manuscript.

Master's thesis on specialty 161 Chemical technologies and engineering. - Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2022.

The master's thesis is devoted to the research and development of the optimal composition of hydrogel films based on sodium alginate for their further use in the biomedical field. During the master's work, the rheological properties of solutions based on the polymer composition, structural-mechanical, physical properties, water absorption capacity of hydrogels with different percentages of polymers - sodium alginate and polyvinyl alcohol - were investigated. The influence of lidocaine hydrochloride on the characteristics of the polymer composition was studied.

It was established that a sample with a mass ratio of polymers of 50:50 can be used as a carrier for API.

Key words: hydrogel, sodium alginate, polyvinyl alcohol, lidocaine hydrochloride.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АН – Альгінат натрію

АФІ – Активний фармацевтичний інгредієнт;

ДФУ – Державна фармакопея України;

ЛГ – Лідокаїну гідрохлорид;

ЛЗ – Лікарський засіб;

ПВС – Полівініловий спирт;

ТП – Технологічний процес.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	9
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ ЩОДО ВЛАСТИВОСТЕЙ, КЛАСИФІКАЦІЇ ТА ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕЙ	12
1.1. Полімерні гідрогелі – загальні положення.....	12
1.2. Класифікація гідрогелів	12
1.3. Методи синтезу гідрогелів.....	16
1.4. Властивості гідрогелів.....	20
1.5. Застосування гідрогелей	23
Висновки до розділу 1	31
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕВИХ ПЛІВОК	33
2.1. Матеріали.....	33
2.1.1. Альгінат натрію	33
2.1.2. Полівініловий спирт.....	36
2.1.3. Лідокаїну гідрохлорид	37
2.1.4. Вода очищена.....	39
2.1.5. Ніпагін	40
2.1.6. Ніпазол.....	41
2.2. Методи	42
2.2.1. Метод отримання гідрогелевих плівок	42
2.2.2. Методика дослідження гідрогелевих плівок на здатність водопоглинання	43
2.2.3. Методика дослідження реологічних властивостей.....	44
2.2.4. Методика визначення фізико-механічних властивостей плівок під час розтягу.....	46
Висновки до 2 розділу	46

РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА.....	47
3.1. Дослідження гідрогелевих плівок на водопоглинання	47
3.2. Дослідження гідрогелів на водовміст	50
3.3. Дослідження реологічних характеристик.....	51
3.4. Дослідження фізико-механічних властивостей плівок під час розтягу	55
3.5. Технологічний процес отримання гідрогелевих плівок	58
РОЗДІЛ 4. ЕКОЛОГІЧНА БЕЗПЕКА.....	71
4.1 Охорона праці та навколишнього середовища	71
4.2 Аналіз умов праці в хімічній лабораторії.....	72
4.2.1 Аналіз шкідливих факторів при роботі в хімічній лабораторії.....	72
4.2.2 Мікроклімат	75
4.2.3 Освітлення	77
4.2.4 Рівень шуму	78
4.2.5 Небезпека ураження електричним струмом.....	78
4.3 Безпека в надзвичайних ситуаціях	79
4.3.1 Пожежна безпека та первинні засоби пожежогасіння	79
4.3.2. Безпека під час інших надзвичайних ситуаціях.....	83
4.4 Розробка заходів з енергозбереження	84
Висновки до 4 розділу	85
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	87
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	88
ДОДАТОК Б.....	100

ВСТУП

1. Актуальність теми. Гідрогелі є перспективним матеріалом для використання у сільськогосподарській, біомедичній, харчовій та фармацевтичній промисловостях. Створення нових полімерних носіїв для спрямованої доставки та пролонгованого вивільнення лікарських препаратів (ЛП) залишається актуальним завданням для досліджень у галузі хімії, медицини та фармакології у всьому світі. На даний момент, особливо перспективним напрямом є розробка гідрогелів як пов'язки на рани. Завдяки своїм властивостям, полімерні гідрогелі розглядаються як перші біоматеріали-кандидати для лікування опікових та хронічних ран.

Мета роботи: обґрунтування та розроблення технології створення високоструктурованих гідрогелевих лікувальних депо-матеріалів на основі альгінату натрію з спрямованою пролонгованою дією АФІ.

Основні завдання дослідження:

1. дослідити наукові джерела щодо властивостей, класифікації та використання полімерних гідрогелів;
2. запропонувати оптимальний склад гідрогелевого виробу та обрати метод гелеутворення;
3. дослідити реологічні властивості розчинів полімерної композиції на основі альгінату натрію, що впливають на їх структурування;
4. провести дослідження ступеню набухання гідрогелевих плівок на основі альгінату натрію та полівінілового спирту в різних пропорціях та з додавання активного фармацевтичного інгредієнту;
5. розробити технологічну схему виробництва гідрогелевих плівок методом лиття.

Об'єкт дослідження: процеси утворення гідрогелевої плівки на основі альгінату натрію.

Предмет дослідження: технології використання альгінату натрію та полівінілового спирту для виробництва гідрогелів.

Методи дослідження: використано теоретичні методи аналізу при дослідженні наукової літератури, віскозиметричні методи (віскозиметр NDJ-9S (КНР)) для

оцінки реологічних характеристик складу плівкоутворюючих розчинів полімерних композиційних, гравіметричний метод аналізу для вивчення набрякання гідрогелевих плівок у дистильованій воді та розчині натрію хлориду. Статистичні розрахунки виконувалися у програмному забезпеченні Microsoft Excel.

Наукова новизна. Досліджено реологічні властивості індивідуальних розчинів полімерів (альгінат натрію, полівінілового спирту) та сумішей на їх основі в різних співвідношеннях з метою вибору оптимального складу композицій з лікувальними та технологічними властивостями і визначено оптимальні склади композицій.

Практична значущість роботи. Результати проведених досліджень мають практичне значення для створення сучасних перев'язувальних матеріалів у вигляді гідрогелевих плівок, які можуть вміщувати в собі АФІ та брати безпосередню участь у процесах регенерації.

Апробація результатів дослідження. За результатами досліджень зроблено доповідь на X науково-практичній конференції Школи молодих науковців АТ «ФАРМАК» 27 жовтня 2022 року та опубліковано тези доповідей «Розробка технології гідрогелевого медичного виробу зі знеболювальними властивостями».

Публікації. В період виконання магістерської роботи за результатами досліджень 1 стаття подана до друку:

О.В. Іщенко, Ю.С. Федоренко, В.П. Плаван, В.В. Страшний «Дослідження властивостей гідрогелів на основі альгінату натрію».

Опубліковано 2 тези доповідей на наукових конференціях:

Науково-технічний прогрес і оптимізація технологічних процесів створення лікарських препаратів: матеріали ІХ наук.-практ. конф. з міжнар. участю (22 – 23 вересня 2022 р.). – Тернопіль: Ю. Федоренко, О. Іщенко, В. Страшний та ін. «Дослідження кінетики вивільнення лідокаїну в гідрогелевих плівках на основі альгінату натру та полівінілового спирту». С.71-72.

Теоретичні та експериментальні аспекти сучасної хімії та матеріалів ТАСХ-2022: Матеріали I Міжнародної наукової конференції, що присвячена 100-річчю Дніпровського державного аграрно-економічного університету. 20 травня 2022 р., м.

Дніпро. – Дніпро: Іщенко О.В., Плаван В.П., Ляшок І.О., Коляда М.К., Федоренко Ю.С. «Екологічно безпечний спосіб захисту насіння із застосуванням модифікованих полісахаридів». С. 142-144.

Структура та обсяг роботи.

Дипломна робота складається з вступу, чотирьох розділів, висновків, списку літератури з 64 найменувань, 2 додатків. Робота викладена на 102 сторінок комп'ютерного тексту, містить 14 таблиць та 15 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ ЩОДО ВЛАСТИВОСТЕЙ, КЛАСИФІКАЦІЇ ТА ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕЙ

1.1. Полімерні гідрогелі – загальні положення

Гідрогелі являють собою зшиті гідрофільні полімери, здатні набухати у воді та формувати нерозчинну тривимірну просторову сітку. Такі сітки перебувають у рівновазі з водним оточенням, при цьому спостерігається баланс пружних напруг поперечних зшивок та осмотичного тиску розчину [1].

Сітчаста структура гідрогелей зазвичай побудована зшитими полімерними ланцюгами, які іноді утворюються через зшиті колоїдні кластери [2]. Вони можуть бути гнучкими і м'якими, що є результатом їх водопоглинаючої здатності [3].

Хімічне або фізичне зшивання природних та синтетичних полімерних ланцюгів використовують для отримання гідрогелів [4]. Через високий вміст води, м'яку структуру та пористість, вони нагадують шкіру живого організму.

Внаслідок здатності поглинати та утримувати значні обсяги рідини, гідрогелі стали предметом ретельного вивчення не тільки з позицій виявлення фундаментальних закономірностей поведінки набряклих полімерних систем, а й з позицій практичного застосування у цілій низці галузей [1].

1.2. Класифікація гідрогелів

Гідрогелі класифікуються на основі багатьох факторів, включаючи їх походження, склад, конфігурацію структури, мережевий заряд, фізичні властивості, метод утворення і механізм зшивання [5].

Класифікація на основі джерел походження гідрогелю

Згідно з їх вихідними речовинами, гідрогелі поділяються на природні, синтетичні та «гібридні» комбінації як природніх, так і синтетичних.

Природні гідрогелі. У синтезі гідрогелю беруть участь натуральні біорозкладані полімери, перший тип біополімерів – білки (фібрин, колаген і желатин), другий – полісахариди (хітозан, крохмаль, альгінат). Як правило, природним полімерам надають перевагу над синтетичними через їх низьку вартість, здатність до біологічного розкладання, легку доступність, високу біосумісність і нетоксичність [6].

Альгінат зарекомендував себе як чудовий біорозкладний, відновлюваний та біосумісний матеріал з неімуногенністю та здатністю до гелеутворення.

Синтетичні гідрогелі. Полімерні синтетичні гідрогелі є тривимірними набухаючими структурами, які утворюються з ковалентно або іонно зшитих гідрофільних гомополімерів або кополімерів. Полімеризація різних мономерів дає синтетичні гідрогелі, такі як полігідроксіетилметакрилат, гідрогелі поліетиленгліколю, поліакрилової кислоти та полівінілового спирту [7].

Гібридні гідрогелі. Гібридні гідрогелі отримують шляхом комбінації природних та синтетичних полімерів. Вони призначені для одночасного поєднання переваг цих полімерів і забезпечення контролю над їх властивостями [8].

Крім того, ця комбінація дозволить отримати гідрогель з більшою кількістю функціональних груп, а також покращити механічні властивості природних полімерів.

Класифікація за полімерний складом

Гомополімерні гідрогелі. Гомополімери є полімерними мережами, що складаються з мономерів одного виду. Мономер тієї ж полімерної мережі є важливою структурною одиницею гомополімерів. Тип і природа мономера, а також процеси полімеризації визначають, чи є гомополімер зшитим або незшитим [2].

Як приклад для гідрогелю, отриманого з використанням одного полімеру, полівінілпіролідон був отриманий за допомогою техніки опромінення з використанням джерела гамма-випромінювання.

Поліакрилова кислота є іншим прикладом гомополімерного гідрогелю; він стабільний з оптимальною еластичністю та містить 2,5% поліакрилової кислоти, а решта – вода.

Кополімерні гідрогелі. Ковалентно або іонно-зшиті кополімерні гідрогелеві сітки, часто нерозчинні у воді. Вони являють собою категорію гідрогелю, що складається з двох або більше різних мономерів, принаймні один із яких має гідрофільні властивості, розташованих у випадковому порядку [9]. У полімерному ланцюжку гідрофільні групи кополімерних гідрогелів можуть групуватися випадковим, почерговим або блоковим чином.

Мультиполімерні гідрогелі з інтегруючою полімерною мережею. Ці взаємопроникні гідрогелеві сітки отримують шляхом хімічного або фізичного зшивання, у більшості випадків виявляють фізико-хімічні властивості, які можуть помітно відрізнитися від макромолекулярних властивостей компонентів [2, 10].

Серед синтетичних і природних полімерів, які використовувалися для їх отримання, полісахариди являють собою клас макромолекул, що представляє особливий інтерес, оскільки вони зазвичай широко поширені, доступні з відновлюваних джерел і мають велику різноманітність складу і властивостей, які можуть відповідним чином адаптувати хімічні зміни [6].

Іноді обидві макромолекулярні системи ґрунтуються на полісахаридах, але часто разом із полісахаридними ланцюгами присутні й синтетичні полімери.

Класифікація відповідно до механізму зшивання

Найвідомішою класифікацією гідрогелів є фізична і хімічна залежно від методу зшивання [11].

Фізично зшиті гідрогелі синтезуються одним із таких методів: кристалізація, іонна взаємодія та стереокомплексоутворення.

У разі іонних взаємодій гідрогелі можуть зазнавати процесу зшивання в умовах навколишнього середовища. На відміну від хімічно зшитих гідрогелів, які мають постійні сполуки, фізично зшиті гідрогелі мають тимчасові [6].

Хімічно зшиті гідрогелі утворюються в результаті хімічної реакції, вони мають постійні зв'язки. Хімічне зшивання передбачає прищеплення мономерів до полімерного скелета або використання зшиваючого агента для з'єднання двох і більше полімерних ланцюгів. Зшивання природних і синтетичних полімерів можна отримати за допомогою взаємодії функціональних груп (таких як OH, COOH і NH₂) із зшивачем [12].

Класифікація на основі електричного заряду

Нейтральний гідрогель. Неіоногенні гідрогелі можуть мати гомополімерні або кополімерні сітки. Під час створення таких гідрогелів немає заряджених угруповань. Для виготовлення цих гідрогелів можна використовувати різні процеси утворення полімерного ланцюга.

Зміна температури може спричинити набухання або стиснення нейтральних гідрогелів. У своїй полімерній структурі вони мають надміцні постійні сполуки, які є необоротні [13].

Іонні гідрогелі. Іонні групи, приєднані до полімерного мономеру, утворюють поліелектролітні гідрогелі, які також відомі як іонні гідрогелі.

Вони можуть бути позитивно чи негативно заряджені, або в їх полімерній сітці можуть бути як позитивні, так і негативні іони [14].

Значна здатність до набухання спостерігалася в аніонних гідрогелях у відповідь на зміну рН навколишнього середовища.

Класифікація за чутливістю до навколишнього середовища

Залежно від реакції на подразники, гідрогелі можуть бути чутливими до температури, магнітного та електричного поля, чутливими до складу розчинника, рН, світла та звуку [6, 11].

Класифікація за зносостійкістю

Залежно від довговічності гідрогелі можуть бути, які біологічно розкладаються або небіологічно розкладаються. Ці категорії складаються на основі їх витривалості. Природні гідрогелі, такі як агар, хітозан, альгінати і фібрин, піддаються біологічному розкладанню, тоді як синтетичні полімери зазвичай біологічно не розкладаються [15].

Класифікація в залежності від фізичної структури гідрогелю:

- аморфний (некристалічний);
- напівкристалічний: складна суміш аморфних і кристалічних фаз;
- кристалічний.

Класифікація на основі фізичного вигляду

Гідрогелі мають різні форми як матриця, плівка або мікросфера.

1.3. Методи синтезу гідрогелів

Залежно від бажаної структури та галузі використання, а також з метою вдосконалення механічних властивостей, гідрогелі можуть бути створені різними способами зшивання.

Фізичне зшивання

Існує підвищена цікавість до фізичних або оборотних гідрогелів через відносну легкість виробництва та відсутність портеби у використанні зшиваючих агентів [16]. Ці фізичні зшивання не є постійними за своєю природою, але вони достатні, щоб зробити гідрогелі нерозчинними у воді.

Цикли заморожування-відтаювання. Метод фізичного зшивання, такий як повторні цикли заморожування-відтаювання, вважається підходящим для біомедичних та фармацевтичних застосувань через його нетоксичність та біосумісність.

Крім того, гель, отриманий цим способом, має прийнятні фізичні властивості, наприклад каучукоподібну природу та високе поглинання води порівняно з гелем, отриманим хімічним зшиванням [1, 12].

Типовим прикладом гідрогелів, що утворюється за рахунок формування кристалічних доменів є полівініловий спирт.

При заморожуванні і подальшому відтаванні розчинів полівінілового спирту утворюються гелі, які характеризуються високою механічною міцністю та еластичністю [12, 17].

Властивості гідрогелів залежать від молекулярної маси полімеру, його концентрації, температури і часу заморожування, а також кількості циклів «заморожування-відтаювання».

Гелеутворення у заморожених розчинах полівінілового спирту відбувається за рахунок формування кристалітів полівінілового спирту, що виконують функцію фізично зшитих доменів, що забезпечують зв'язування ланцюгів.

Іонна взаємодія. Цей підхід використовується для зшивання іонних полімерів. Наприклад, введення двовалентних або тривалентних іонів може зшити полімери [4]. Цей підхід заснований на ідеї гелеутворення розчину поліелектроліту багатовалентними іонами протилежного заряду (наприклад, $\text{Ca}^{2+} + 2\text{Cl}^-$).

Найбільш відомим прикладом полімеру, який може бути желеподібний за рахунок іонних взаємодій є альгінат, що являє собою полісахарид, який містить залишки маннуринової та глюкуронової кислот, та здатний до зшивання у присутності іонів кальцію. На рис. 1.1 показано гелеутворення, при взаємодії альгінату (COO^-) з іонами металевого кальцію (Ca^{2+}).

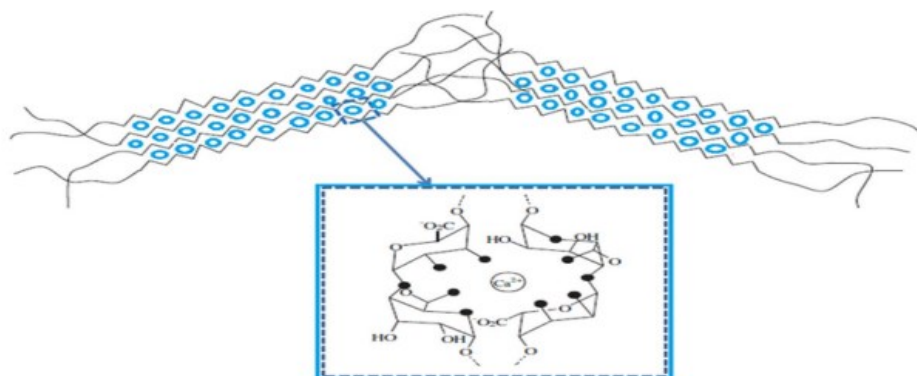


Рисунок 1.1 – Гелеутворення шляхом взаємодії аніонних груп на альгінаті (COO^-) з іонами двовалентного металу (Ca^{2+})

Однак істотним фактом є те, що альгінатні гелі можуть бути дестабілізовані при екстракції іонів кальцію хелатуючими агентами.

Зшивання альгінатів можливе при кімнатній температурі та фізіологічних значеннях рН [1, 12].

Комплексна коацервація. Комплексні коацерватні гелі можна отримати шляхом взаємодії поліаніонним з полікатионним полімером. У цьому методі протилежні заряди полімеру злипаються, утворюючи розчинні та нерозчинні комплекси (рис. 1.2). Ці комплекси базуються на рН розчину, температурі та концентрації [4, 18].

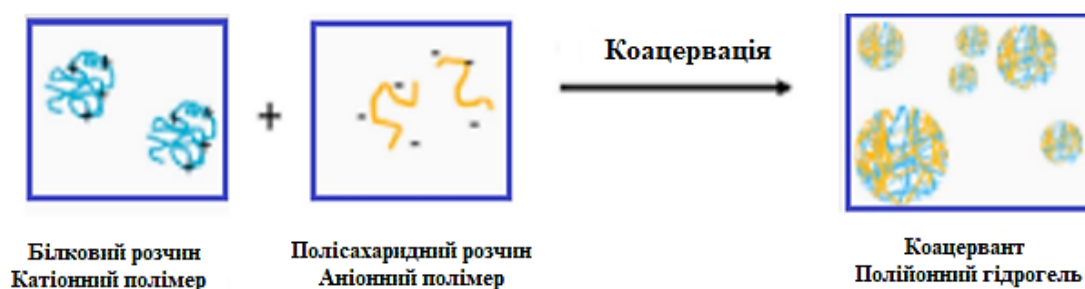


Рисунок 1.2 – Комплексна коацервація між білковим полікатионом і полісахаридним поліаніоном

Хімічне зшивання

Для створення постійного зшивання в гідрогелях перевагу надають хімічному методу, який передбачає використання ковалентної взаємодії між полімерними ланцюгами.

Хімічне зшивання – це застосування зшиваючих агентів або прищеплення мономеру на полімерну основу. Поперечне зшивання як природних, так і синтетичних полімерів досягається шляхом реакції між їхніми функціональними групами (COOH, OH та NH₂) з перехресними зв'язувачами [6, 19].

Фотозшивання та вільнорадикальна полімеризація. Для утворення фотозшитих гідрогелів необхідна наявність світлочутливих функціональних груп. Коли ці групи пов'язані з полімером, вони можуть створювати поперечні зв'язки під дією ультрафіолетового світла [20]. Шляхом додавання азидних груп (–N₃) до полімерного ланцюга хітозану було розроблено фотозшитий гідрогель.

Після впливу ультрафіолетового світла азидна група змінюється на нітренову групу (R–N:), яка зв'язує аміногрупи молекули хітозану, що призводить до виробництва гідрогелю *in situ* за короткий час [21].

Полімерне перехресне зшивання або гібридна полімерна сітка.

Процес перехресного зшивання відбувається в гідрогелях між структурними одиницями двох полімерних ланцюгів, які з'єднані один з одним [6].

Залежно від швидкості перехресного зшивання, природи функціональних груп і здатності до біологічного розкладання отриманого продукту, утворюються різні ковалентні зв'язки між полімерним ланцюгом.

Цей метод дозволяє розвивати різні типи зв'язків у мережі, відносно біологічну інертність та швидкий синтез різноманітних гідрогелів [10, 22].

Ферментативне перехресне зшивання. Це новий метод для формування гідрогелів *in situ*, який в процесі зшивання полімерних ланцюгів використовує каталізований фермент [6].

Серед ферментів, використовуваних для синтезу гідрогелів, були тирозиназа, фосфопантетеїн трансфераза, лізілоксидаза та фосфатаза [23].

На прикладі желатинового гелю, під час виготовлення якого використовували два методи: перший – охолодження розчину желатину та другий – створення гідрогелю, каталізованою тирозиназою. Показано, що зразок отриманий за допомогою фермента має кращі механічні якості [24].

Прищеплена полімеризація

Прищеплена полімеризація є процесом, при якому мономер ковалентно зв'язується і полімеризується у вигляді бічних ланцюгів на основний полімерний ланцюг. У цьому методі полімерний ланцюг активується за допомогою випромінювання високої інтенсивності або хімічних реагентів [25].

Хімічне прищеплення. Під час цього методу хімічний реагент активує макромолекулярні основи. Прикладом є хімічне щеплення крохмалю акриловою кислотою з використанням N-вініл-2-піролідону [26].

Такі гідрогелі проявляють рН-залежну поведінку при набуханні і підходять для використання в якості доставки ліків і поживних речовин у тонку кишку.

Прищеплення за допомогою методів опромінення. Техніка опромінення – це добре відомий метод модифікації властивостей полімерних матеріалів за допомогою процесу прищеплення. Ефективне щеплення досягається відповідно до кількості та типу функціональних груп, температури, а також інтенсивності випромінювання.

Головна перевага радіаційного ініціювання над хімічним це те, що виробництво є відносно чистим і не містить хімічного агента [27, 28].

Радіаційне зшивання

Зшивання за допомогою радіації є популярною технологією, оскільки вона не вимагає використання хімічних добавок і, таким чином, зберігає біосумісність полімеру.

Крім того, зшивання та стерилізація можуть бути здійснені в один етап, що робить його економічно ефективним методом модифікації біополімерів із можливістю подальшого використання у біомедичних цілях [29].

Процес заснований головним чином на утворенні вільних радикалів у полімері через вплив на них потужного джерела енергії, такого як електронний промінь, гамма-випромінювання та рентгенівське випромінювання [6, 30].

1.4. Властивості гідрогелів

Оскільки гідрогелі біологічно розкладаються, біосумісні та нетоксичні, вони викликають великий інтерес у фармацевтичній та біомедичній галузях.

Деякі з їхніх якостей, таких як поведінка при набуханні та механічні властивості, повинні бути оцінені перед їх використанням у секторі [31].

Здатність до набухання. Набухання є характерною властивістю гідрогелів, яка залежить від різних умов навколишнього середовища, таких як іонна сила, рН і температура [4, 32]. Різноманітність параметрів, включаючи коефіцієнт зшивання, іонні середовища, процедуру синтезу та

хімічну природу полімеру, можуть впливати на рівновагу та кінетику набухання.

Гідрогелі, які містять більше гідрофільних груп, набухають сильніше порівняно з гідрогелями, які мають гідрофобні групи. Температура та рН також впливають на розширення гідрогелів. рН-чутливі гідрогелі розширюються за рахунок іонізації гідрофільних груп, які реагують на зміну рН [6, 33].

Зміна ланцюгів гідрогелю шляхом гідратації схематично показано на рис. 1.3

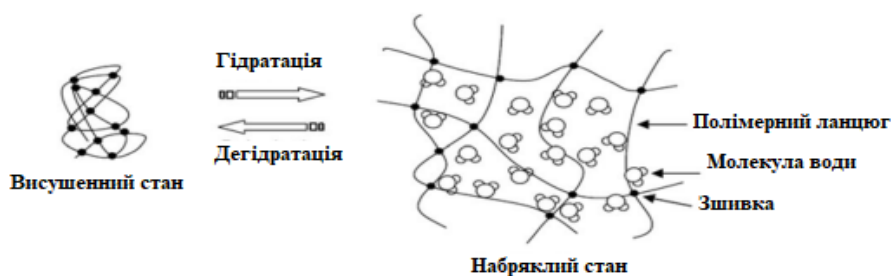


Рисунок 1.3 – Об’ємний фазовий перехід гідрогелю при гідратації та дегідратації

Здебільшого, характеристика набухання гідрогелю визначається як коефіцієнт набухання до води, який є співвідношенням між вагою набряклого гідрогелю до сухого. Динаміка, що впливає на коефіцієнт набухання, головним чином включає коефіцієнт зшивання та концентрацію розчинника [34].

Біоматеріали, які набухають можуть значно збільшити проникність мембрани, але мати несприятливий ефект і значно знизити селективність мембрани [34].

Біополімер ПВС додають до альгінату для зменшення набухання, оскільки він гідрофільний, компактний і має високий ступінь кристалічності [35]. Тому невелика кількість ПВС покращує стійкість до набухання та зменшує попадання води до структури альгінату.

Механічні властивості. Гідрогелі є цікавими в біомедичних застосуваннях через їх величезну варіацію механічних властивостей.

Механічні властивості гідрогелів включають міцність на розрив, відсоткове подовження до розриву, міцність і модуль Юнга. Змінюючи ступінь зшивання, можна досягти цільових механічних властивостей гідрогелю. Чим вищий ступінь зшивання, тим менший відсоток подовження, що призводить до більш крихкої структури гідрогелю [3].

Гідрогелі мають унікальну властивість, відому як пороеластичність. Це деформація, що залежить від часу і не залежить від потоку рідини. Крім цього, гідрогелі мають дві основні механічні властивості, тобто в'язкопружність і еластичність.

Еластичність зумовлена полімерною матрицею, тоді як воднофазова рухливість води в мережевій структурі визначає її в'язкість.

Виходячи з гідрофобних властивостей гідрогелів, їх механічні можливості можуть бути змінені різними методами. Прищеплення або нанесення поверхневого покриття на більш міцну основу також може покращити та змінити еластичність і міцність гідрогелів [6, 35].

Іншим методом є введення допоміжних матеріалів, що призводить до утворення суперпористих гідрогелевих композитів. Введення наночастинок також може змінити їх гелеутворення та інші властивості, які роблять їх придатними для використання в біомедичній галузі.

Біосумісність. Це властивість, яка дозволяє використовувати матеріал в медичних цілях, не викликаючи при цьому реакції відторгнення.

Біосумісність складається з двох компонентів, тобто біофункціональності та біобезпеки.

Біологічна безпека — це позитивна реакція реципієнта, яка є не лише системною, а й локальною, і не викликає цитотоксичності, мутагенезу та канцерогенезу.

Біофункціональність – здатність матеріалу виконувати певну місію, для якої він призначений. Це значення особливо пов'язане з тканинною

інженерією, оскільки природа тканинної конструкції полягає в безперервній взаємодії з тілом у процесі загоєння [36].

Більшість полісахаридів є біосумісними та корисними як біоматеріали. Синтетичні гідрогелі певною мірою нетоксичні, але вони мають нижчу цитосумісність, ніж природні полімери [37].

Біорозкладання. Розкладання гідрогелів за допомогою живих організмів на нешкідливі побічні продукти називають здатністю до біодеградації. Ступінь біологічного розкладання гідрогелів визначається компонентами в системах, а також способом приготування.

Прикладами процесів деградації є солюбілізація та гідроліз біологічних гідрогелів у кінцеві продукти [38].

Деякі полімери не піддаються біодеградації шляхом простого гідролізу, але можуть бути зруйновані шляхом хімічного [39]. Крім того, гідрогелі можуть розпадатися за допомогою ферментативного гідролізу, який діє на такі полімери, як полісахариди, білки та синтетичні поліпептиди.

Ці полімери можна використовувати в системах доставки ліків завдяки великій перевазі ферментативного розщеплення. Гідроліз ферментів відбувається за допомогою функціональних груп, які каталізують розкладання зв'язків C-N, C-C і C-O. Протеїнази та пептидази є гідролазними ферментами, які розчиняють поліпептидний та білковий гідрогелі відповідно [40].

В альгінатних гідрогелях, зшитих іонами, відбувається деградація, тому що відбувається відтік іонів у довкілля з обмінними реакціями. Швидкість деградації альгінатів можна контролювати, і вона може бути дуже повільною, запобігаючи деградації в короткостроковій перспективі [25].

1.5. Застосування гідрогелей

Гідрогелі мають широкий спектр застосування завдяки своїм відмінним властивостям і здатності працювати в різних середовищах. Завдяки вмісту води гідрогелі є досить гнучкими, щоб використовувати їх у широкому діапазоні промислових і біологічних потреб [4,6].

Застосування в сільському господарстві. Завдяки відмінній здатності гідрогелю утримувати молекули води, його почали застосовувати в сільському господарстві більше 60 років тому. Нові види полімерів були розроблені для покращення фізичних властивостей ґрунту шляхом підвищення їх водоутримуючої здатності, продуктивності рослин й зменшення частоти зрошення та тенденції до ущільнення [11].

Розроблено нове гідрогелеве добриво з уповільненим вивільненням, яке може забезпечити рослини основними поживними речовинами, включаючи азот, фосфор, калій і цинк, а також органічну матрицю, яка діє як кондиціонер ґрунту [41].

Гідрогель для доставки ліків. Останнім часом великі зусилля були спрямовані на використання потенційних фармацевтичних інструментів, таких як новітні системи доставки лікарських засобів, оскільки вони мають відповідні можливості визначення місця та контролю часу доставки терапевтичних агентів [42].

В даний час для пероральної лікарської форми найпоширенішим є використання альгінатів, як носіїв лікарських засобів. Інкапсуляція певних активних речовин (нуклеїнових кислот, ферментів, білків, ліків тощо) у альгінатний субстрат може захистити їх, запобігти передчасному вивільненню АФІ та дозволити лікам досягти цілі.

Спорідненість гідрогелів до водного середовища, в якому відбувається набухання, і ступінь зшивання в матриці можуть утворювати високо пористі гідрогелеві структури. Завдяки своїй пористості гідрогелі є надзвичайно проникними для багатьох типів ліків, що дозволяє доставляти їх до потрібних місць у контрольованих умовах [11].

У дослідженні доставки активних компонентів здатність гідрогелів до контрольованого вивільнення речовини є значною перевагою, що дозволяє досягти високих концентрацій АФІ у визначених місцях протягом тривалого періоду часу [39]. Гідрогелі можуть зберігати та захищати ліки від суворих умов, одночасно вивільняючи їх із потрібною кінетикою. Місцеві коливання

pH, температури, наявність певних ферментів або віддалені фізичні подразники можуть спричинити вивільнення ліків за потреби.

Ковалентно зшиті сітчасті гідрогелі мають пори, які містять, вільні або приєднані до гідрофільних груп, молекули води і вони використовуються для додавання та вивільнення АФІ [6, 39].

Набухання гідрогелів зменшується зі збільшенням щільності зшивання, що забезпечує стабільність полімерної сітки. Підвищена щільність зшивання полімерної сітки призводить до зменшення вивільнення ліків [32]. Набухання спричиняє послаблення зв'язків у полімерного ланцюга та розширення пор, дозволяючи лікам дифундувати.

Метод дозволяє отримати незалежну від часу безперервну кінетику вивільнення ліків. Оскільки нахил між розподіленим терапевтичним агентом у гідрогелі та його місцевим середовищем забезпечує дифузію АФІ всередині гідрогелю з області вищої концентрації до області нижчої концентрації, цей процес об'єднує як дифузію, так і процеси набухання для вивільнення препарату [42].

Дифузійно-контрольована доставка ліків за допомогою гідрогелів використовує резервуарну або матричну технологію, що дозволяє вивільняти ліки шляхом дифузії через гідрогелеву сітку або отвори, заповнені водою.

Гідрогелева мембрана, що містить лікарський засіб, у резервуарній системі доставки, утворюючи капсули, сфери або пластини з високою концентрацією АФІ в самому центрі системи, щоб сприяти стабільній швидкості вивільнення ліків [6,43].

Матричний метод працює через макромолекулярні отвори або сітку, тоді як резервуарна система доставки забезпечує незалежне від часу та послідовне вивільнення ліків.

Біологічні гідрогелі — це новий тип гідрогелю, який використовується для доставки ліків. Ці 3D-матеріали відтворюють біологічне мікросередовище, відповідне медичного стану, і допомагають у дослідженні

того, як покращити цільовий механізм доставки ліків, як терапія проводилася *in vivo*, як перебігала хвороба тощо [42, 43].

Вони особливо ефективні в лікуванні раку, оскільки хвороба є складною, з численними молекулярними та фізіологічними змінами, які вимагають постійного моніторингу.

Застосування в тканинній інженерії. Регенерація тканин *in vivo* є особливо важливою. Клітини пацієнта змішують з полімером *in vitro*, поки вони не будуть готові до імплантації [43].

Гідрогелі функціонують як природний позаклітинний матрикс, сприяючи відновленню тканин. Псевдопозаклітинний матрикс, який складається з факторів росту, метаболітів та інших компонентів, з'єднує клітини та регулює структуру тканини з кінцевою метою заміни втраченої або пошкодженої природної тканини.

Численні терапевтичні варіанти доступні, коли тканини або органи виходять з ладу частинами, включаючи відновлення, заміну синтетичною або природною альтернативою та регенерацію [43, 44]. Відновлення тканини або заміна її синтетичною альтернативою можливе лише у випадках, коли хірургічні процедури та імпланти довели ефективність. Незважаючи на те, що імпланти виявилися певною мірою ефективними, тканинна інженерія пропонує величезні можливості для регенерації пошкоджених тканин.

Повна заміна хворого або недієздатного органу або тканини природним заміником вимагає трансплантації відповідної та здорової альтернативи. Таким чином, тканинна інженерія має значний потенціал для регенерації органів [44].

Регенерація кісткової тканини за допомогою гідрогелей. Самовідновлення кістки обмежене, і зазвичай потрібне зовнішнє втручання для покращення фіксації та відновлення кістки [45].

Незважаючи на розвиток широкого спектру біоматеріалів, наприклад, металевих вставок, кальцій-фосфатних цементів, гідроксиапатиту та ін., очікуваний лікувальний ефект не визначено [45].

Гідрогелі — це ті полімерні платформи, які все більше привертають увагу, і їх гнучкі фізико-хімічні властивості ретельно вивчаються. Клітинна циркуляція на основі гідрогелю та організація ліків стали життєздатними варіантами дизайну тканин для покращення роботи відновлення кісток. Вони можуть створити гідрофільне тривимірне середовище, яке сприяє витривалості клітин.

Крім того, гідрогелі можна налаштувати так, щоб вони запропонували бажану форму для імплантації або інфузії, а швидкість дезактивації, пористість або профіль доставки можна швидко контролювати шляхом регулювання ступеня зшивання та методів синтезу [45,46].

Застосування гідрогелей як матеріал для загоєнні ран. Гідрогелі звожують місце рани, цим самим сприяючи підтримці вологого середовища, що призводить до швидшого загоєння рани [6].

Процес загоєння рани можна прискорити, впливаючи на певні чинники, застосовуючи багато засобів. Гідрогелі можуть індукувати фактори, що прискорюють загоєння ран і процес регенерації тканин [47].

Необхідними умовами, які забезпечують процес загоєння, є належне зволоження та захист від мікроорганізмів. Гідрогелі виявилися ефективними щодо зазначених факторів.

Гідрогелі містять достатню кількість води, яка підтримує рану вологою. З іншого боку, гідрогелі демонструють значний захист від мікробних атак. Ці два основні чинники роблять гідрогелі ефективними та сприяють альтернативній терапії для загоєння ран і перев'язок.

Гідрогелі також можуть поглинати певну кількість ранового ексудату. Вони транспортують вологу, пару та кисень, хоча їх бактеріальна та рідинна проникність визначається використаним вторинним покриттям [48].

Кооперації, відповідальні за сорбцію води гідрогелями, включають перебіг гідратації, який пов'язаний з наявністю скупчень таких сполук, як -OH, -COOH, -CONH₂, -CONH- і -SO₃H. Наявність ковалентних зв'язків між

окремими полімерними ланцюгами, а також гідрофобні та електростатичні взаємодії ускладнюють розчинення гідрогелю.

Полімерні гідрогелі забезпечують ідеальне вологе середовище для процесу загоєння, а також комфортні для пацієнта завдяки своєму охолоджувальному ефекту та неадгезійному характеру.

Гідрогелеві ранові пов'язки виготовляються з використанням асортименту звичайних і промислових полімерів, які є біосумісними.

Прикладами є як і природні полімери, наприклад альгінат, хітозан, желатин і колаген, так і синтетичні, такі як поліуретан, поліетиленгліколь, полікапролактон, полівінілпіролідон, полівініловий спирт та інші [49].

В останні роки гідрогелі на основі ПВС використовуються як ідеальні полімерні перев'язувальні мембрани для лікування шкірних ран. Вони підходять завдяки своїй прозорості, механічній стійкості, біосумісності та біорозкладності, зберігають зволене середовище і при поперечному зшиванні можуть залишатися на місці протягом 4 днів [7, 8]. Характеристики гідрогелів ПВС дозволяють контролювати загоєння з меншою кількістю змін пов'язок, оскільки вони зберігають свою структурну цілісність при гідратації.

Застосування при виготовленні засобів гігієни. Суперабсорбуючі гідрогелі широко використовуються у предметах гігієни для утримання рідин. Вони можуть утримувати вологу на шкірі, покращуючи її стан, запобігаючи попрілості і роблячи використання більш приємним. Одноразові підгузки, що містять супервбираючі полімери, використовуються батьками у всіх розвинених країнах, а також у лікарнях по всьому світу.

Очікується, що використання цих матеріалів зростатиме у виробництві тренувальних трусів та товарів для дорослих, які страждають на нетримання. Ці полімери можуть допомогти обмежити розмноження мікробів, знижуючи небезпеку фекального забруднення та поширення шлунково-кишкових захворювань [6, 50].

Стало можливим робити підгузки з витоком менше 2% і на 50% знизити завантаження підгузка середнього розміру. Це є основною перевагою

з точки зору екології. Виготовлення придатних для повторного використання підгузків, серветок, лікарняних простирادل, чистих рушників та інших продуктів є основною метою сучасних наукових досліджень [50].

Застосування у лікуванні раку. Розробка гідрогелів вдихнула нове життя у традиційні хімотерапевтичні методи лікування. Ліки доставляють безпосередньо в пухлину або навколо неї через гідрогелі. Лікарські засоби можуть утримуватися в поперечно-зшитій тривимірній мережі гідрофільних полімерних ланцюгів, що обмежує токсичність у певному місці, де знаходяться пухлинні клітини.

Тим часом, локалізовані гідрогелі мають здатність постійно і ефективно доставляти АФІ до місця пухлини [51].

Традиційна внутрішньовенна хімотерапія викликає безліч системних побічних ефектів, включаючи мієлосупресію, печінкову або ниркову недостатність та нейротоксичність. Як альтернатива, ін'єкційні гідрогелі можуть ефективно уникнути цих труднощів, вводячи ліки місцево в ділянку пухлини. Через переваги локалізованої лікарської токсичності в місці пухлини, відповідні ін'єкційні гідрогелі, як механізм доставки ліків, стали предметом досліджень [52].

На основі різних типів і стадій раку були розроблені різні гідрогелеві системи доставки ліків, у тому числі фоточутливі, термочутливі, рН-чутливі та гідрогелі з подвійною чутливістю [52].

Застосування гідрогелів для місцевої антибактеріальної терапії.

Гідрогелі з відповідними властивостями, такими як пористість і гідрофільність, можуть бути створені для антибактеріальних застосувань шляхом ретельного вибору мономерів та агентів, що зшивають.

Крім того, деякі гідрогелі мають властиву їм антибактеріальну властивість [53].

Антибактеріальні гідрогелі діляться на три категорії:

1. гідрогелі, що містять неорганічні наночастки,
2. гідрогелі, що містять антибактеріальні агенти,

3. гідрогелі з властивими їм антибактеріальними властивостями [6, 53].

Наночастинки оксидів металів є найпоширенішими неорганічними антибактеріальними сполуками. Іони металів, які зазвичай використовуються – срібло, золото та мідь. Оксид цинку, діоксид титану й оксид нікелю є прикладами використовуваних наночастинок оксидів металу.

Наночастинки срібла та наночастинки оксиду цинку в даний час є найбільш широко використовуваними неорганічними антибактеріальними матеріалами [54].

Гідрогелі з неорганічним антибактеріальним матеріалом не тільки покращують антибактеріальні властивості, але й зберігають антибактеріальну активність з часом, знижуючи ймовірність бактеріальної резистентності [53, 54].

Застосування гідрогелей при виготовленні контактних лінз.

Гідрогелі можна використовувати в штучних контактних лінзах. Типові гідрогелі задовольняють вимоги, необхідні для ефективних контактних лінз. Вони зберігають око здоровим і білим, оскільки легко пропускають кисень.

Полівініловий спирт (ПВС) є синтетичним полімером, що містить багато спиртових функціональних груп. Володіє значною гідрофільністю та біосумісністю. Гідрогелі ПВС являють собою синтезований полімерний розчин у присутності води як розчинника [6, 12, 16].

Для контактних лінз підходять контактні лінзи з чистого ПВС без будь-яких модифікацій.

Властивості гідрогелей зробили їх придатними для заміни рогівки та офтальмологічного застосування.

Гідрогелі, модифіковані гіалуроновою кислотою (ГК), вважаються ефективними для застосування в контактних лінзах. Цей матеріал також широко використовується для цілей тканинної інженерії. Гідроксильна та аміногрупа, присутні в кожній повторюваній одиниці ГК, відповідають за

їхню гідрофільну природу, що робить її придатною та біосумісною для включення в контактну лінзу [6].

Використовуючи невелику кількість ГК, можна мінімізувати контактний кут води. Модифіковані гідрогелі гіалуроновою кислотою також можуть обмежувати всмоктування лізоциму.

Використання високомолекулярної ГК викликає труднощі з прозорістю. Цей недолік можна легко вирішити, використовуючи ГК з низькою молекулярною масою [6].

Висновки до розділу 1

1. Встановлено, що завдяки своїм властивостям, складу і структурі, гідрогелі являють собою корисний матеріал для вивчення та подальших досліджень з метою застосування в цілій низці галузей, зокрема біомедичній та фармацевтичній.

2. Огляд наукових джерел підсумував детальну класифікацію гідрогелей, яка заснована на різних факторах, за допомогою яких можна виділити важливі властивості і характеристики гідрогелей та на основі цього обрати матеріали, метод утворення для розробки нових композицій. Встановлено, що напівсинтетичні гідрогелі можуть оптимізувати недоліки своїх компонентів. В напівсинтетичних гідрогелях маємо покращені механічні властивості природніх полімерів та збільшену біосумісність синтетичних.

3. Також було розглянуто технології, що використовуються для виготовлення гідрогелей. Фізичні методи зшивання чудово підходять для їх виробництва в медичних та фармацевтичних цілях через легкість приготування, відсутність хімічних агентів зшивання, а також на виході отримують нетоксичний і біосумісний продукт. З економічної точки зору доцільним є використання методу радіаційного зшивання, так як можливо проводити процеси зшивання і стерилізації в одну стадію.

4. Сприятливою властивістю гідрогелів є здатність набухати при зануренні у водний розчин, це зменшує щільність полімерного ланцюга та

розширює пори. Ця здатність дозволяє використовувати гідрогелі, як «депо» для лікарських засобів з можливістю контролювати їх вивільнення. Також, біологічна сумісність і здатність до біологічного розкладання є двома найбільш вражаючими характеристиками, що робить гідрогелі чудовою екологічною альтернативою для біомедичних застосувань.

5. Гідрогелі є перспективним матеріалом для використання у сільськогосподарській, біомедичній, харчовій та фармацевтичній промисловостях. На даний момент, особливо актуальним є розробка гідрогелей як пов'язки на рани. Завдяки своїм властивостям, полімерні гідрогелі розглядаються як перші біоматеріали-кандидати для лікування опікових та хронічних ран.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕВИХ ПЛІВОК

2.1. Матеріали

2.1.1. Альгінат натрію

Альгінат натрію – це полісахарид, що складається із залишків D-маннуронової і L-гулурунової кислот. Ланки гулурунової і маннуронової кислот, зв'язані в основному глікозидними зв'язками, з невеликими розгалуженнями. У карбоксильних групах водень заміщений натрієм. Співвідношення маннуронова – гулурунова кислота змінюється залежно від виду водоростей від 1:1,04 до 1:1,9 [10].

Альгінат натрію має жовтувато-білий колір, іноді із сіруватим відтінком, можна зустріти у вигляді волокнистого порошку, гранул або пластинок. При розчиненні у воді утворює колоїдний розчин, але він не розчинний у спирті, органічних розчинниках, кислих середовищах із рН <3 [10]. Альгінат натрію має емпіричну формулу (C₆H₇O₆Na) та молекулярну вагу в межах 32 – 200 кД [5].

Структурна формула альгінатів на (рис. 2.1) та наведені характеристики альгінату натрію табл. 2.1. :

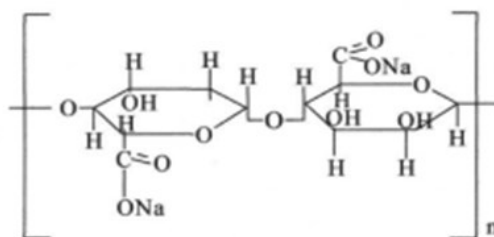


Рисунок 2.1 – Структурна формула альгінатів

Таблиця 2.1 – Характеристика альгінату натрію [6]

Назва показника	Норма
Опис	Майже без запаху, білий чи жовтуватий волокнистий чи гранульований порошок
В'язкість, мПа	800 - 900

pH	6,0 - 8,0
Втрата маси при висушуванні, %	не більше 15
Нерозчинні у воді речовини, %	не більше 2
Масова частка основної речовини, %	90,8 - 106,0
Вміст сульфатної золи, %	18 - 27
Формальдегіди, мг/кг	не більше 50
Миш'як, мг/кг	не більше 3
Свинець, мг/кг	не більше 5
Ртуть, мг/кг	не більше 1
Кадмій, мг/кг	не більше 1
Загальний вміст бактерій, КУО/г	≤ 5000
Грибки і дріжджі, КУО/г	≤ 500

Вперше відкрив та охарактеризував альгірати англійський хімік на початку 1880 р. З тих пір альгінова кислота і її солі використовувалися в різних цілях.

На сьогоднішній день для медичного застосування широко використовуються альгірати натрієві та кальцієві солі природного полісахариду, що міститься у бурих водоростях холодних морів.

Альгіратні системи мають суперсорбційні властивості. Вони широко використовуються для створення ранових покриттів завдяки гемостатичним та радіопротекторним властивостям, здатності регенерувати пошкоджені тканини, у тому числі за рахунок наявності в них великої кількості мікроелементів [5, 11].

Щорічно у світі виробляється та споживається понад 25 тис. тонн альгінової кислоти. В даний час єдиним джерелом її одержання є бурі морські водорості. Альгірати екстрагують з стінок бурих водоростей, (*Phaeophyceae*), *Ascophyllum nodosum*, *Laminaria hyperborea*, *Laminaria japonica*, *Macrocystis pyrifera* і *Laminaria digitatema* деяких бактерій (*Azotobacter vinelandii*, *Pseudomonas spp.*), у яких альгірат становить до 40% їх сухої маси [12].

Альгінову кислоту вилучають із водоростей за допомогою розведеної HCl. Потім або NaCl, або CaCl₂ додають до екстракту фільтрату, що

призводить до волокнистого осадження альгілату натрію або кальцію. Нарешті, порошок альгілату натрію отримують після кислотної обробки осаду з подальшим очищенням і ліофілізацією [12].

Процес вилучення альгілату з морських водоростей простий і починається з використання розведеної мінеральної кислоти для обробки висушеної сировини.

Альгінова кислота, що утворюється в присутності карбонату натрію, перетворюється на гідрофільну натрієву сіль, яка легко перетворюється на кислоту або сіль.

Однією з основних властивостей альгілату натрію є здатність утворювати гідрогель, що в основному пов'язано із заміщенням іонів натрію залишків гулуранової кислоти різними двовалентними катіонами (Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+}). Після цього при зв'язуванні двовалентного катіону з α -L-гулурановим блоком (і між двома різними ланцюгами) утворюється тривимірна мережа [12].

Альгілат, гідрогель природного походження, широко використовується для виробництва перев'язувальних матеріалів завдяки таким властивостям, як біорозкладність, нетоксичність, чудова водопоглинаюча здатність, простота використання, гемостатичні властивості та неімунногенність [13].

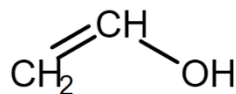
Раневі пов'язки, приготовані з альгілату, характеризуються вологим середовищем та зниженим бактеріальним інфікуванням, що є важливим фактором для загоєння ран.

Альгілатні пов'язки отримують або іонним зшиванням його розчину іонами кальцію, магнію, барію, свинцю, кадмію, кобальту, цинку, нікелю, марганцю, стронцію з утворенням гелю, або його можна додатково обробити до формування ліофілізованих пористих листів у вигляді піни або волокнистої пов'язки [13].

2.1.2. Полівініловий спирт

Міжнародна назва: Полівініловий спирт

Структурна формула:



Брутто-формула: $(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_x$

CAS №: 9002-89-5

Фізико-хімічні властивості: Розчин ПВС у воді виглядає як прозора текуча рідина, в'язкість якої пропорційна співвідношенню мас ПВС і води та обернено пропорційна температурі. Максимальна величина цього співвідношення зростає із температурою розчину і зменшується із молекулярною масою ПВС. При охолодженні розчин ПВС густішає і стає менш прозорим.

Унікальні властивості ПВС за нетоксичністю і антигенністю свідчать про сумісність його з кров'ю, клітинну сумісність, відсутність канцерогенності та алергії.

ПВС має підвищену гідрофільність, гігроскопічність, набухаємість, високу реакційну здатність у багатьох хімічних реагентах, схильність до утворення Н-зв'язків з різними полярними низько- і високомолекулярними речовинами, до зшивки макромолекул альдегідами, дікислотами, діізоціанатами, діпоксидами та ін., що дозволяє отримувати на його основі різні медичні матеріали та лікарські форми. Характеристики полівінілового спирту наведені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2 – Характеристики полівінілового спирту

№	Назва показника	Норма
1	Опис	Гранульований порошок білого або слабко-жовтуватого кольору
2	Розчинність	Нерозчинний в одноатомних низькомолекулярних спиртах і органічних розчинниках, розчинний у воді при нагріванні.
3	$T_{пл}$	200°C

4	T _{спалах.}	93 °С
5	T _{кип.}	228 °С
6	В'язкість	16,5-19,5 мПа
7	Густина	1,19-1,31 г/см ³
8	pH	4,5 – 7
9	Ступінь гідролізу	86,7 - 88,7 %
10	Масова частка нелетких речовин	95 - 100 %
11	Вміст метанолу	не більше 3%

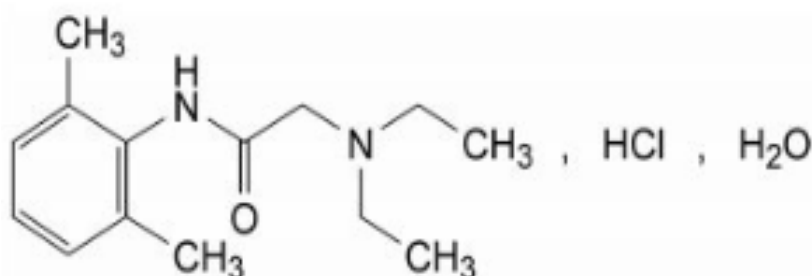
2.1.3. Лідокаїну гідрохлорид

European pharmacopoeia name: Lidocaine Hydrochloride

Міжнародна непатентована назва: Лідокаїну гідрохлорид

Хімічна назва: 2-(Діетиламіно)-N-(2,6-диметилфеніл)ацетамід гідрохлорид моногідрат.

Структурна формула:



Брутто-формула: C₁₄H₂₃ClN₂O, H₂O

CAS №: 6108-05-0

Молекулярна маса: 288,8 г/моль

Фізико-хімічна характеристика речовини (табл. 2.3.):

Таблиця 2.3 – Специфікація вихідного контролю АФІ лідокаїну гідрохлориду [55, 56]

№	Назва показника	Допустимі межі	Методи контролю
1.	Опис	Кристалічний порошок білого або майже білого кольору	Візуальний

Продовження табл. 2.3

2.	Розчинність	Дуже легко розчинний у воді <i>P</i> , легко розчинний в етанолі (96%) <i>P</i>	Візуальний
3.	Ідентифікація Лідокаїну гідрохлориду Хлориди	А. Температура плавлення від 74 °С до 79 °С. Визначення проводиться без попереднього висушування субстанції. В. Відповідність спектру ФЗС лідокаїну гідрохлориду С. Реакція ідентифікації на субстанцію D. Має витримувати випробування ідентифікації на хлориди	Температура плавлення ЕР*, 2.2.14 Інфрачервона абсорбційна спектрофотометрія, ЕР, 2.2.24 Реакція ідентифікації, ЕР*, за п. 3 Реакція ідентифікації, ЕР*, 2.3.1, хлориди (а)
4.	pH	Від 4.0 до 5.5	Потенціометрія, ЕР*, 2.2.3
5.	Супровідні домішки	2,6-диметиланілін: не більше 0.01% Неспецифічні домішки: не більше 0.10% Не нормуються: менше 0.05%	Рідинна хроматографія, ЕР*, 2.2.29
6.	Важкі метали	Не більше 0.0005% (5 ppm)	ЕР*, 2.4.8, метод Е
7.	Вода	Від 5.5% до 7.0%	Амперометричне титрування, ЕР*, 2.5.12
8.	Сульфатна зола	Не більше 0.1%	ЕР*, 2.4.14

Фармакологічне застосування: Лідокаїну гідрохлорид є відносно безпечним та ефективним анестетиком і найчастіше використовується для місцевого знеболювання.

Профіль ефективності лідокаїну як місцевого знеболюючого характеризується швидким початком дії та середньою тривалістю ефективності. Тому лідокаїн підходить для інфільтраційної, блокадної та поверхневої анестезії.

Лідокаїн також є найважливішим антиаритмічним препаратом; його застосовують внутрішньовенно для лікування шлуночкових аритмій (при гострому інфаркті міокарда, отруєнні дигоксином, кардіоверсії або катетеризації серця), якщо аміодарон недоступний або протипоказаний.

2.1.4. Вода очищена

Міжнародна назва: *Aqua purificata*

CAS №: 7732-18-5

Молекулярна маса: 18,02 г/моль

Хімічна формула: H₂O

Таблиця 2.4 – Характеристики води очищеної

Назва показника	Норма
Опис	Прозора, безбарвна рідина без смаку та запаху
T _{кип}	100 °C
Критичний тиск	22,1 МПа
T _{крит}	374,2 °C
Діелектрична константа	78,54
Дипольний момент (у бензені)	1,76
Дипольний момент (у діоксані)	1,86
Константа іонізації	1,008*10 ⁻¹⁴
T _{пл}	0 °C
Показник заломлення	1,3330
Питома вага	0,9971
Поверхневий натяг	71,97 мН/м
Динамічна в'язкість	0,89 МПа*с

У складі фармацевтичних препаратів може реагувати з АФІ або наповнювачами, здатними до гідролізу, а також з лужними і лужноземельними металами та їх оксидами (наприклад, кальцію та магнію

оксидами), ангідридами солей з утворенням гідратів різного складу, кальцію карбідом.

Для потреб фармацевтичної промисловості використовують воду очищену та воду для ін'єкцій, які отримують безпосередньо на підприємстві з води питної методами дистиляції, іонного обміну та зворотного осмосу. Вода очищена є нетоксичною та не подразливою речовиною.

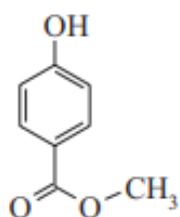
Вода очищена зберігається протягом трьох діб у щільно закритих контейнерах, в умовах, що унеможливають розвиток мікроорганізмів [57].

2.1.5. Ніпагін

Міжнародна назва: Метилпарабен (Ніпагін)

Хімічна назва: метил-4-гідроксибензоат

Структурна формула:



Брутто-формула: $C_8 H_8 O_3$;

CAS №: 99-76-3;

Молекулярна маса: 152,15 г/моль;

Фізико-хімічна характеристика речовини:

$T_{\text{кип.}} = 270,5 \text{ } ^\circ\text{C}$;

$T_{\text{пл.}} = 131,0 \text{ } ^\circ\text{C}$;

Щільність (справжня) = 1,352 г/см³;

pK_a (константа дисоціації) = 8,4 при 22°C;

LogP = 1.96.

За зовнішнім виглядом це кристалічний порошок білого кольору або безбарвний, без запаху, має легкий пекучий смак. Розчинний у рослинних оліях (мигдалевій, рициновій, кукурудзяній, арахісовій (1:200), соєвій), а також в ізопропілміристаті, ланоліні, етанолі (1:2), етанолі 95% (1:3), етанолі

50% (1:6), етері (1:10), гліцерині (1:60), пропіленгліколі (1:5), воді (1:400) при 20 °С, (1:50) при 50°С, (1:30) при 80°С; практично нерозчинний у мінеральній олії [57].

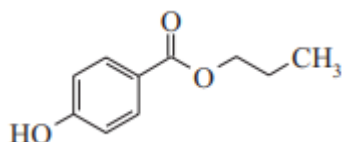
Фармакологічні властивості: Метилпарабен ефективний у широкому діапазоні рН, але найбільшу антимікробну активність виявляє при рН 4,0–8,0. Активний проти дріжджових і пліснявих грибів, а також грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Антимікробна активність посилюється зі збільшенням довжини алкілового ланцюга, однак при цьому зменшується розчинність у воді. Ефективність метилпарабену також зростає при додаванні 2–5% пропіленгліколю.

2.1.6. Ніпазол

Міжнародна назва: Пропілпарабен (Ніпазол)

Хімічна назва: пропіл 4-гідроксибензоат

Структурна формула:



Брутто-формула: C₁₀H₁₂O₃

CAS №: 94-13-3

Молекулярна маса: 180,20 г/моль

Фізико-хімічна характеристика речовини:

T_{кип} = 295 °С

T_{пл.} = 96-97°С

T_{займ} = 140 °С

Щільність (справжня): 1,288 г/см³

pK_a (константа дисоціації) = 8,4 при 22 °С

pH: 6,5-7,0

LogP: 3,04

Зовнішньо являє собою кристалічний порошок білого кольору, без запаху і смаку. Розчинний у рослинних оліях (кукурудзяній, арахісовій (1:70), соєвій), у мінеральній олії (1:3330); добре розчиняється в ацетоні, етері; розчинний в етанолі 95% (1:1,1), етанолі 50% (1:5,6), гліцерині (1:250), пропіленгліколі (1:3,9), пропіленгліколі 50% (1:110), воді (1:4350) при 15 °С, (1:2500) при 20 °С, (1:225) при 80 °С [57].

Фармакологічні властивості: Пропілпарабен ефективний у широкому діапазоні рН, але найбільшу антимікробну активність виявляє при рН 4,0–8,0. Активний проти дріжджових і пліснявих грибів, а також проти грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Антимікробна активність посилюється зі збільшенням довжини вуглеводневого ланцюга, однак при цьому зменшується розчинність у воді.

2.2. Методи

2.2.1. Метод отримання гідрогелевих плівок

Для приготування полімерної основи використовували суміш двох полімерів – полівінлового спирту (ПВС) та альгінату натру (АН).

10% розчини полімерів були отримані шляхом розчинення порошкових компонентів у дистильовані воді.

До 10,0 г ПВС додавали 90,0 мл демінералізованої води, розчинення відбувалося на водяній бані за температури 90 °С протягом 40 хв при постійному перемішуванні.

До 10,0 г АН 90,0 мл демінералізованої води, розчиняли при кімнатній температурі, постійно перемішуючи.

Готові розчини профільтрували та змішали в масовому співвідношенні 75/25, 50/50 та 25/75 (табл.2.5.). До сумішей додали консерванти в заданих концентраціях: ніпазол – 0,01%, ніпагін – 0,02%.

Приготування здійснювали методом поливу на скляну форму з подальшим заморожуванням та зшиванням іонам Ca^{2+} .

Аналогічним чином були приготовлені гідрогелеві плівки з 5%, 10% та 15% лідокаїну гідрохлориду (ЛГ), за основу для яких було взято суміш ПВС/АН у співвідношенні 50/50 (рис. 2.2).

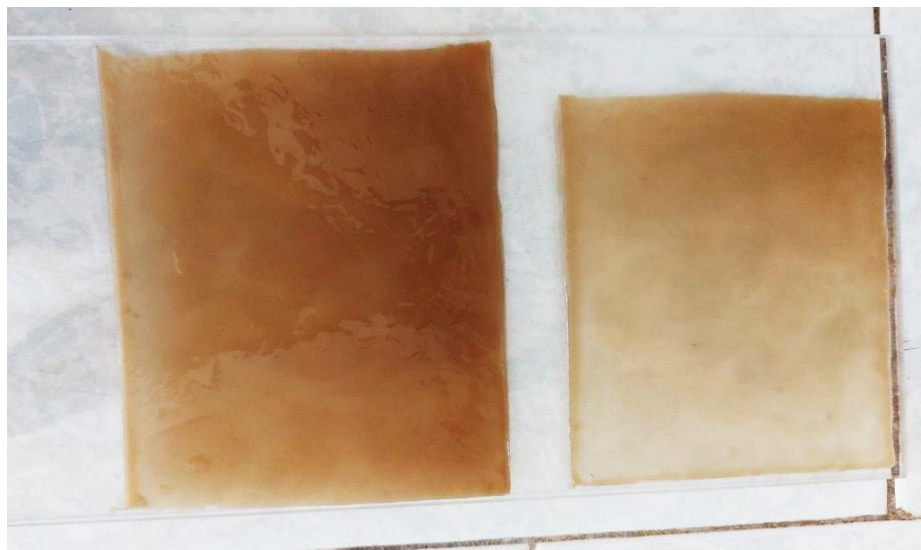


Рисунок 2.2 - Гідрогелеві плівки на основі ПВС/АН з лідокаїну гідрохлориду

Таблиця 2.5 – Рецептний склад зразків

Зразок	ПВС %мас.	Альгінат натру %мас.	Лідокаїн гідрохлорид, %	Ніпагін	Ніпазол	Ca ²⁺
1.	75	25	-	+	+	+
2.	25	75	-	+	+	+
3.	50	50	-	+	+	+
4.	50	50	5%	+	+	+
5.	50	50	10%	+	+	+
6.	50	50	15%	+	+	+

2.2.2. Методика дослідження гідрогелевих плівок на здатність водопоглинання

Водопоглинання – це кількість води, яку увібрав зразок полімеру в результаті перебування його в холодній або киплячій воді протягом точно

встановленого часу при визначеній температурі. Водопоглинання виражається в мг або %.

$$X = \frac{m - m_0}{m_0} \times 100\% \quad (2.1)$$

де m – маса зразка в певний момент часу перебування у воді, мг;

m_0 – маса сухого зразка, мг.

Проведення експерименту

Для дослідження обирали зразки 10×10 мм та товщиною 1 мм, які не мають поверхневих дефектів. Зразки зважували з точністю до 0,001 г, після чого їх поміщали у бюкси для набухання так, щоб вони не торкалися ємкості і відстань до стінок не перевищувала 10мм. Далі бюкси заповнювали рідиною, яка покривала зразок більше, ніж на 10 мм. Час заглиблення зразка фіксували. Виміри проводили через певні проміжки часу (15, 30, 45, 60, 75 хв). Потім зразки виймали з посудини і просушували фільтрувальним папером. Після цього зразок зважували на аналітичних вага.

2.2.3. Методика дослідження реологічних властивостей

Основним експериментальним методом, за допомогою якого вивчають в'язкопружні властивості гідрогелів, є реологія. Вязкість відіграє важливу роль в контролі якості плівки і її властивостей. Дослідження в'язкості плівкоутворюючого розчину, ставило за мету вимірювання реологічних властивостей, що безпосередньо впливають на структурні, механічні та бар'єрні властивості плівок.

Експериментально визначили в'язкість розчинів полімерів у залежності від концентрації. На основі цих даних побудувати криві течії при різних концентраціях. Реологічні дослідження проводили за допомогою ротаційного віскозиметра NDJ-9S (КНР) (табл. 2.6). Даний прилад використовується для визначення середньої-динамічної в'язкості згідно з ГОСТ 1929-87.

Таблиця 2.6 – Технічні характеристики приладу NDJ-9S

Параметри	Показники
Напруга	110 В, 60 Гц

Діапазон вимірювання	10-6 000 000 мПа.с
Діапазон похибки	± 0,5 %
Швидкість ротора	0,1/0,3/0,6/1,5/3/6/15/30/60 об./хв
Робоча температура середовища	5-35 °С
Відображення температури	Наявне
Точність температури	0,1 °С
Відносна вологість робочого середовища	Не більше 80%
Електроживлення	220 В ± 10%, 50 Гц ± 10%
Розміри	370 × 325 × 280 мм
Вага	6,8 кг



Рисунок 2.3 – Ротаційний віскозиметр NDJ-9S

Принцип роботи ротаційного віскозиметра полягає в обертанні спеціального вимірювального циліндра, який занурюється в досліджуваний розчин, за допомогою калібрувальної спіральної пружини.

2.2.4. Методика визначення фізико-механічних властивостей плівок під час розтягу

Руйнівне напруження під час розтягу (σ_p , Па) та відносне видовження за розриву (ε_p , %) рівноважнонабряклих гідрогелевих плівок досліджували, використовуючи розривну машину «Kimura» типу RT-601U із зусиллям до 10 кН.

Вимірюючи ширину та товщину плівкових зразків у трьох місцях, визначали поперечний переріз зразків. Під час дослідження вимірювали навантаження та видовження зразка: безперервно, в момент досягнення границі текучості та в момент руйнування зразка. Руйнівне напруження під час розтягу (σ_p , МПа) та відносне видовження за розриву (ε_p , %) розраховували за формулами:

$$\sigma_p = \frac{F_p}{A_0} \quad \varepsilon_p = \frac{\Delta l_p}{l_0} \times 100\% \quad (2.2)$$

де F_p – навантаження під час якого зразок зруйнувався, Н; A_0 – початковий поперечний переріз зразка, мм²; Δl_p – зміна розрахункової довжини зразка в момент розриву, мм; l_0 – початкова розрахункова довжина зразка, мм.

Висновки до 2 розділу

У методичній частині запропоновано оптимальний склад зразків – ПВС/АН в масових співвідношеннях 75/25, 50/50 та 25/75. Для виготовлення зразків з лідокаїну гідрохлориду обрали плівку з комбінацією ПВС/АН 50:50 та готували з різною концентрацією АФІ – 5%, 10% та 15%.

Наведено специфікацію на АФІ та опис основних характеристик речовин та матеріалів, які використовували у проведенні досліджень.

Надано методики досліджень гідрогелевих плівкових матеріалів на основі альгінату натрію, полівінілового спирту та лідокаїну гідрохлориду: на водопоглинання, реологічні та фізико-механічні властивості.

РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРЕМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

3.1. Дослідження гідрогелевих плівок на водопоглинання

Гідрогелі являють собою взаємопов'язані матеріали, які можуть розширюватися у воді та утримувати велику кількість води всередині своєї структури, не розпадаючись. Набухання є характерною властивістю гідрогелів, яка залежить від різних умов навколишнього середовища, таких як іонна сила, рН та температура.

Коефіцієнт набухання, який є відношенням ваги набряклого зразка до сухого, використовується для кількісної оцінки характеристик набухання гідрогелів. Завдяки наявності гідрофобних та гідрофільних груп хімічна структура впливає набухання гідрогелів.

Гідрогелі, що містять більше гідрофільних груп, набухають сильніше, ніж ті, що містять гідрофобні групи.

Отримані зразки на основі ПВС/АН з відсотковим співвідношенням компонентів 75/25, 50/50, 25/75 досліджували на водопоглинання з метою визначити найбільш оптимальний склад плівки для медичного застосування (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Рецептурний склад зразків, яких досліджували на водопоглинання

Назва компонентів	Кількісний вміст (на 100 г гідрогелю)		
	1	2	2
Альгінат натрію	7,5 г	5 г	2,5 г
ПВС	2,5 г	5 г	7,5 г
Ніпазол	0,01 г	0,01 г	0,01 г
Ніпагін	0,02 г	0,02 г	0,02 г
Вода очищена	89,97 мл	89,97 мл	89,97 мл
Всього	100,0 г		

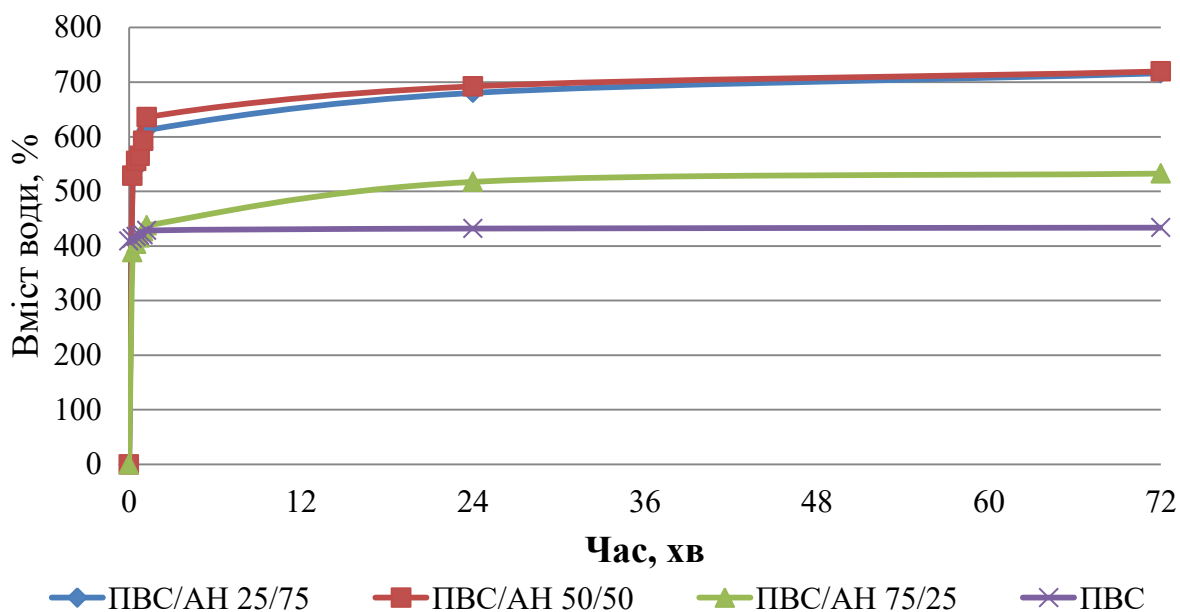


Рисунок 3.1 – Кінетичні залежності водопоглинання плівок на основі альгінату натрію та полівінілового спирту

В результаті проведеного дослідження встановлено, що максимальне водопоглинання спостерігається для зразків ПВС/АН 25/75 та 50/50 і дорівнює 710 %. Як видно з представлених результатів, альгінат натрію збільшує показник водопоглинання з 430% для гідрогелів чистого ПВС до 710% для гідрогелів на основі полімерної композиції ПВС/АН.

Дослідження зразків з лідокаїну гідрохлориду проводили згідно даного методу на визначення ступеню водопоглинання, рецептурний склад плівок наведений в табл. 3.2.

Таблиця 3.2 – Рецептурний склад досліджуваних зразків з вмістом лідокаїну гідрохлориду

Назва компонентів	Кількісний вміст (на 100 г гідрогелю)		
	1	2	3
Лідокаїну гідрохлорид	5 г	10 г	15 г
Альгінат натрію	4,5 г	4 г	3,5 г
ПВС	4,5 г	4 г	3,5 г

Ніпазол	0,01 г	0,01 г	0,01 г
Ніпагін	0,02 г	0,02 г	0,02 г
Вода очищена	85,97 мл	81,97 мл	77,97 мл
Всього	100,0 г		

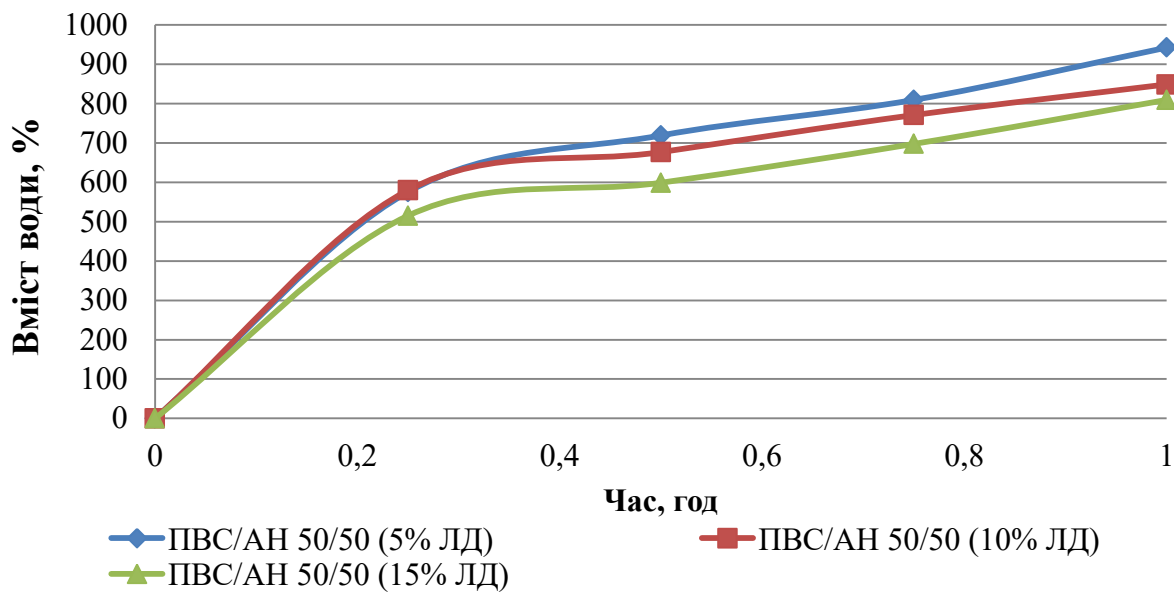


Рисунок 3.2 – Кінетичні залежності водопоглинання плівок на основі альгінату натрію та полівінілового спирту з додаванням лідокаїну гідрохлориду

В результаті проведеного дослідження встановлено, що додавання лідокаїну гідрохлориду до складу полімерної композиції ПВС/АН (50/50) підвищує показник водопоглинання з 710 % до 960%. Як видно з представлених результатів додавання лідокаїну гідрохлорид до полімерної композиції збільшує показник водопоглинання отриманих гідрогелів.

Аналогічним методом проводили визначення набухання гідрогелю, зануривши його в фізіологічний розчин (NaCl) результати представлені на рис. 3.3.

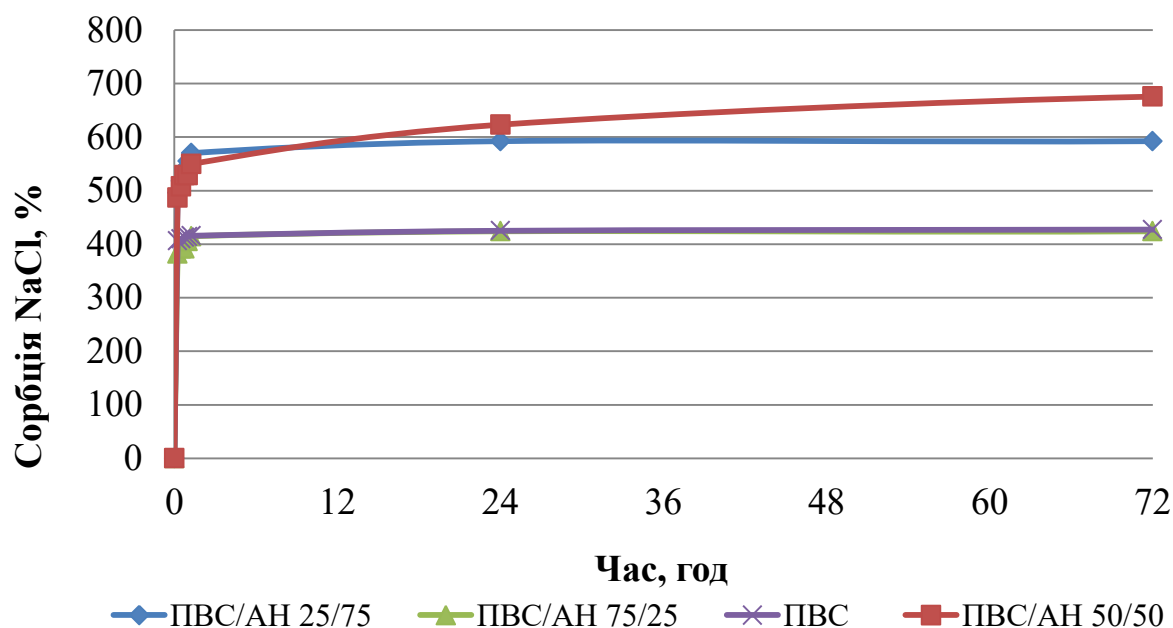


Рисунок 3.3 – Кінетичні залежності поглинання розчину NaCl плівками на основі полівінілового спирту та альгінату натрію

В результаті проведеного дослідження встановлено, що максимальне поглинання фізіологічного розчину спостерігається для зразка ПВС/АН 50/50 і дорівнює 690 %. Як видно з представлених результатів найкращі показники водопоглинання продемонстрував зразок ПВС/АН з масовим співвідношенням компонентів 1:1, що доводить його доцільність застосування як носія АФІ.

3.2. Дослідження гідрогелів на водовміст

Водовміст (W, %) досліджували ваговим методом за різницею маси сухого (m_0 , г) та набряклого до рівноважного стану (m_1 , г) зразків. Визначали за формулою:

$$W = \frac{m_1 - m_0}{m_1} \times 100\% \quad (3.1);$$

Таблиця 3.3 – Результати дослідження водовмісту

Зразок	m_1 , г	m_2 , г	t°	T, хв	W, %
ПВС/АН 25/75	0,732	0,123	80	45,3	83,19
ПВС/АН 50/50	0,754	0,14	80	44,4	81,43
ПВС/АН 75/25	0,555	0,121	80	43,38	78,19

Результати та обговорення

З отриманих результатів бачимо, що зразок з більшим відсотковим вмістом природнього полімеру містить більше води.

3.3. Дослідження реологічних характеристик

Для оцінки структурно-механічних показників пластично-пружно-в'язких систем слугує структурно-механічний аналіз методів фізико-хімічної механіки дисперсних систем [58, 59].

Експериментальні дані, отримані при визначенні реологічних показників досліджуваної дисперсної системи, дають можливість оцінювати фізико-хімічну стабільність систем та пояснювати процеси, що відбуваються в ній.

Останні дають можливість визначати необхідні технологічні прийоми та параметри виробництва лікарської форми, що розробляється, а також прогнозувати якість лікарського препарату під час зберігання, його біологічну доступність і терапевтичну ефективність.

Результати та обговорення

Проведено дослідження в'язкості полімерних композицій за різних умов в залежності від масового співвідношення альгінату натрію та полівінілового спирту (75/25, 50/50, 25/75) та концентрації лідокаїну гідрохлориду (5%, 10%, 15%) в досліджуваних сумішах.

Виходячи з отриманих результатів, були побудовані графіки залежності течії при різних концентраціях полімерів та АФІ (рис. 3.4-3.5).

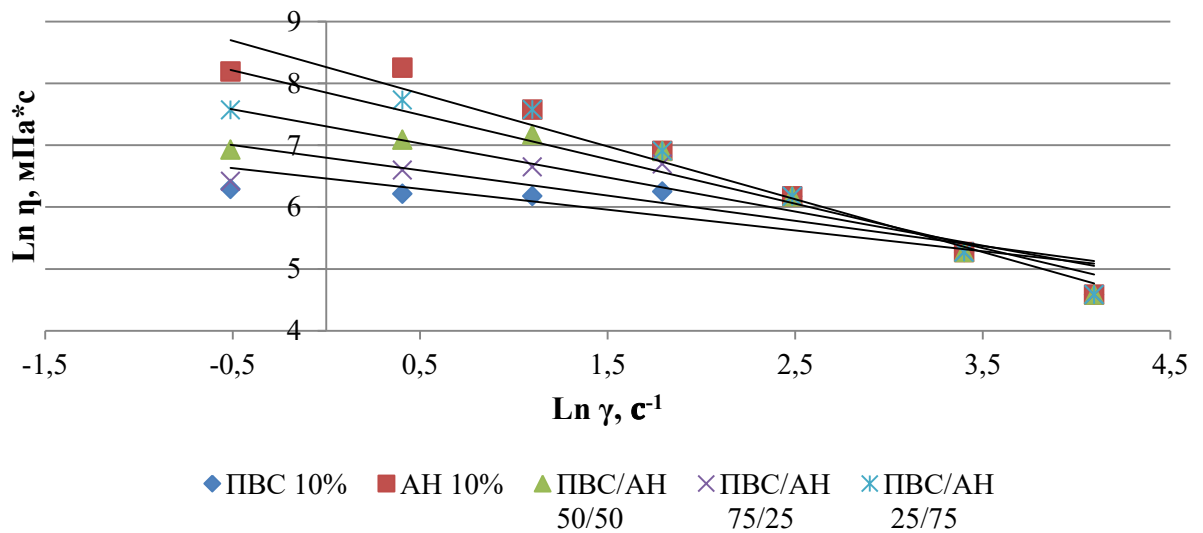


Рисунок 3.4 – Залежність в'язкості розчину композиції на основі ПВС/АН від градієнту швидкості зсуву

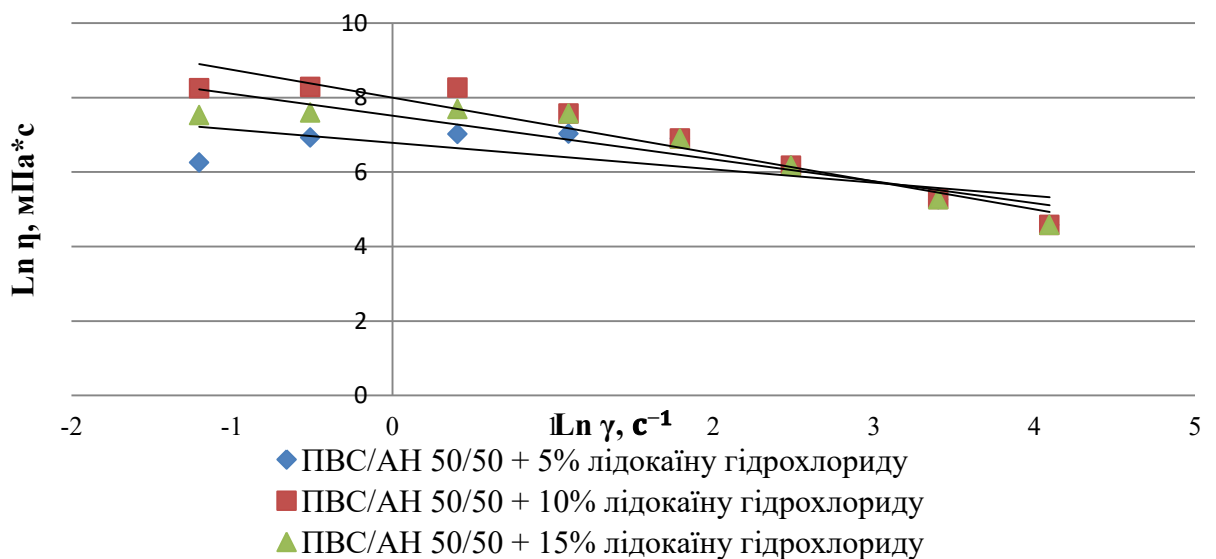


Рисунок 3.5 - Залежність в'язкості розчину композиції на основі ПВС/АН та лідокаїну гідрохлориду від градієнту швидкості зсуву

Методом проведення обробки отриманих експериментальних значень визначено, що найбільшу в'язкість мають розчини з високим вмістом лідокаїну гідрохлориду.

В'язкість розчинів на основі альгілату натрію з ПВС підпорядковується ступеневому закону та характеризується рівнянням Оствальда – де Вілла: (2.1)

$$\eta = K \times \gamma^{n-1} \quad (3.2)$$

За умови, що $n = 1$ степеневий закон зводиться до ньютонівської течії. У рівнянні Оствальда-де-Вілля є дві константи: K – коефіцієнт, який залежить від походження матеріалу, а також від типу і параметрів вимірювального устаткування, і n – індекс потоку. Коефіцієнт K чутливий до впливу зміни температури речовини. Константи рівняння дійсні тільки для деякого інтервалу швидкостей зсуву.

У таблиці 3.4 представлені показники констант K і n рівняння для розчинів альгілату натрію і ПВС, а також сумішей цих полімерів з лідокаїну гідрохлоридом.

Таблиця 3.4 – Значення констант K та n рівняння для досліджуваних розчинів

Склад розчинів	$K, \text{Па}\cdot\text{с}$	N
Альгілат натрію 10%	8,26	0,15
ПВС 10%	6,46	0,67
ПВС/АН (75/25)	7,85	0,28
ПВС/АН (50/50)	7,30	0,45
ПВС/АН (25/75)	6,79	0,59
ПВС/АН + лідокаїн гідрохлорид 5%	6,79	0,64
ПВС/АН + лідокаїн гідрохлорид 10 %	7,51	0,42
ПВС/АН + лідокаїн гідрохлорид 15%	7,99	0,25

Зі збільшенням вмісту лідокаїну гідрохлориду відмічено тенденцію до спадання константи рівняння n , що може вказувати на збільшення структурованості.

Екстраполюючи отримані дані, математично встановили в'язкість за нульової швидкості зсуву η_0 для розчинів полімерної композиції та встановили її зміни від вмісту альгінату натрію (рис.3.6.) та від вмісту лідокаїну гідрохлориду (рис.3.7).

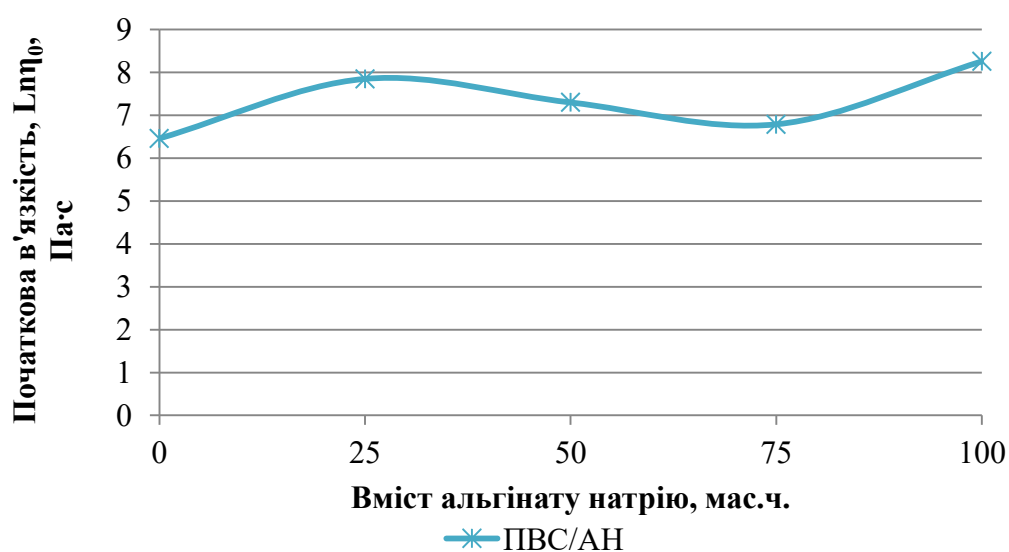


Рисунок 3.6 – Залежність початкової в'язкості полімерних розчинів ПВС/АН від вмісту альгінату натрію

Встановлено, що значення мінімальної в'язкості характерне для розчинів ПВС. Додаванням до розчинів ПВС альгінату натрію, спостерігаємо спочатку зростання значення початкової в'язкості з поступовим зниженням при вмісті АН 50 мас.ч. За таким характером зміни початкової в'язкості можна припустити, що не відбувається взаємодія між молекулами ПВС та альгінатом натрію в розчині полімерної композиції.

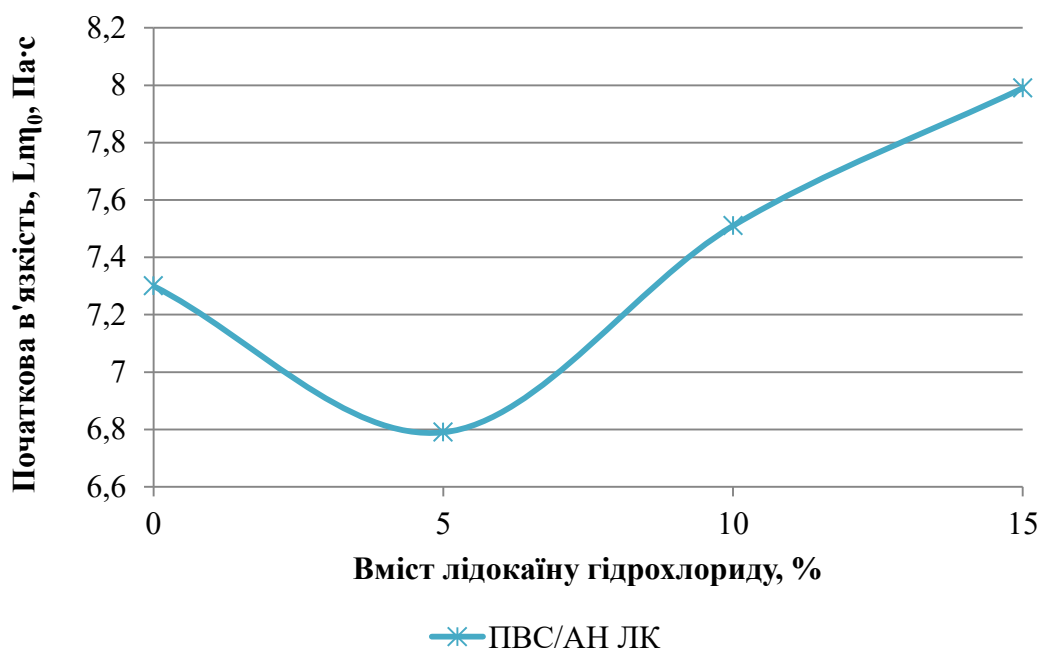


Рисунок 3.7 – Залежність початкової в'язкості полімерного розчину від концентрації лідокаїну гідрохлориду

Встановлено, що значення мінімальної в'язкості характерне для розчинів полімерної композиції ПВС/АН з додаванням 5% ЛК. Додаванням до розчинів ПВС/АН 10% та 15 % ЛК, спостерігаємо зростання значення початкової в'язкості. За таким характером зміни початкової в'язкості можна припустити, що збільшення вмісту ЛК призводить до підвищення в'язкості розчинів полімерної композиції, відбувається взаємодія між молекулами ПВС та альгінатом натрію з лідокаїном гідрохлориду.

3.4. Дослідження фізико-механічних властивостей плівок під час розтягу

Максимальне напруження при якому порвалися полімерні плівки з різним складом ПВС\АН (25\75, 50\50 та 75\25): зразок ПВС/АН 25/75 – 0,06 МПа, зразок ПВС/АН 50/50 – 0,08 МПа та зразок ПВС/АН 75/25 – 0,12 МПа.

Навантаження, яке було прикладене для розриву плівок: зразок ПВС/АН 25/75 – 0,580, зразок ПВС/АН 50/50 – 0,698 та зразок ПВС/АН 75/25 – 0,708.

Згідно отриманих даних можемо зробити висновки, що для зразків з меншим відсотковим вмістом альгілату натрію мають нижчу структурну міцність і для їх розриву необхідно застосувати менше навантаження.

Результати досліджень гідрогелевих плівок з додаванням лідокаїну гідрохлориду в різних концентраціях (5%, 10% та 15%):

максимальне напруження: зразок ПВС/АН 50/50 (ЛГ 5%) – 0,03, зразок ПВС/АН 50/50 (ЛГ 10%) – 0,02 та зразок ПВС/АН 50/50 (ЛГ 15%) – 0,02 МПа;

максимальне навантаження: зразок зразок ПВС/АН 50/50 (ЛГ 5%) - 0,678 зразок зразок ПВС/АН 50/50 (ЛГ 10%) – 648, зразок зразок ПВС/АН 50/50 (ЛГ 15%) – 0,566.

Проаналізувавши результати дослідження встановлено, що зразок з 5% концентрацією лідокаїну гідрохлориду мають вищу структурну міцність в порівнянні зі зразками з 10% та 15%, але зменшується міцність в порівнянні з плівками без АФІ.

3.5. Дослідження кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду

Визначення концентрації лідокаїну гідрохлориду в буферних середовищах проводили спектрофотометричним методом на приладі OPTIZEN POP UV VIS ("Mecasys", Південна Корея) при довжині хвилі 262 нм.

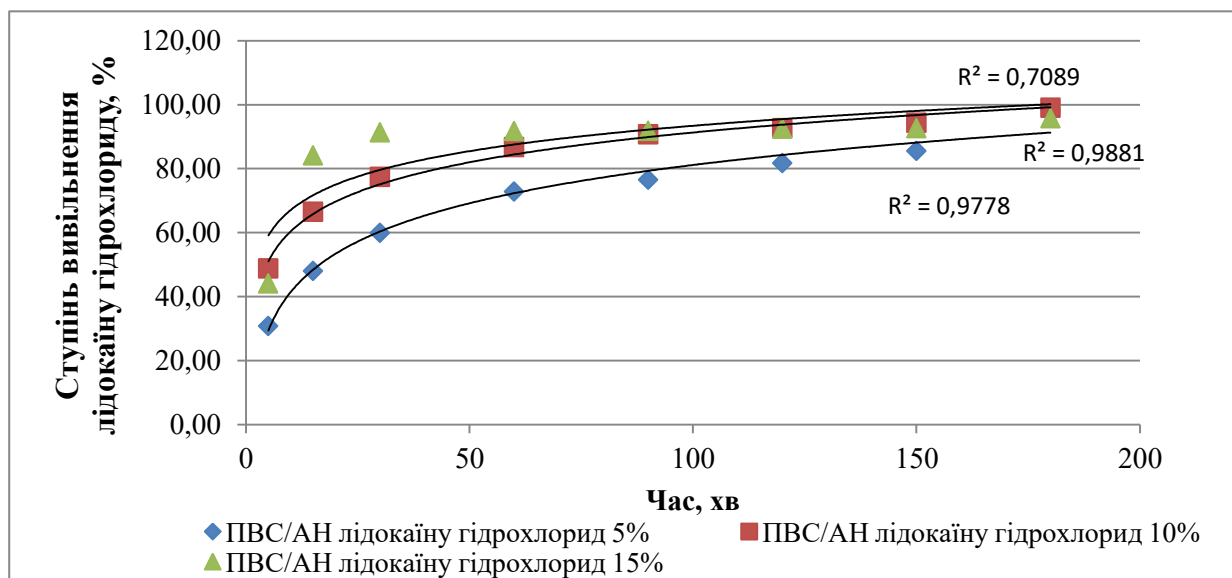


Рисунок 3.8 – Кінетичні криві вивільнення лідокаїну гідрохлориду з полімерного носія в середовище ацетатного буфера (рН 4,5)

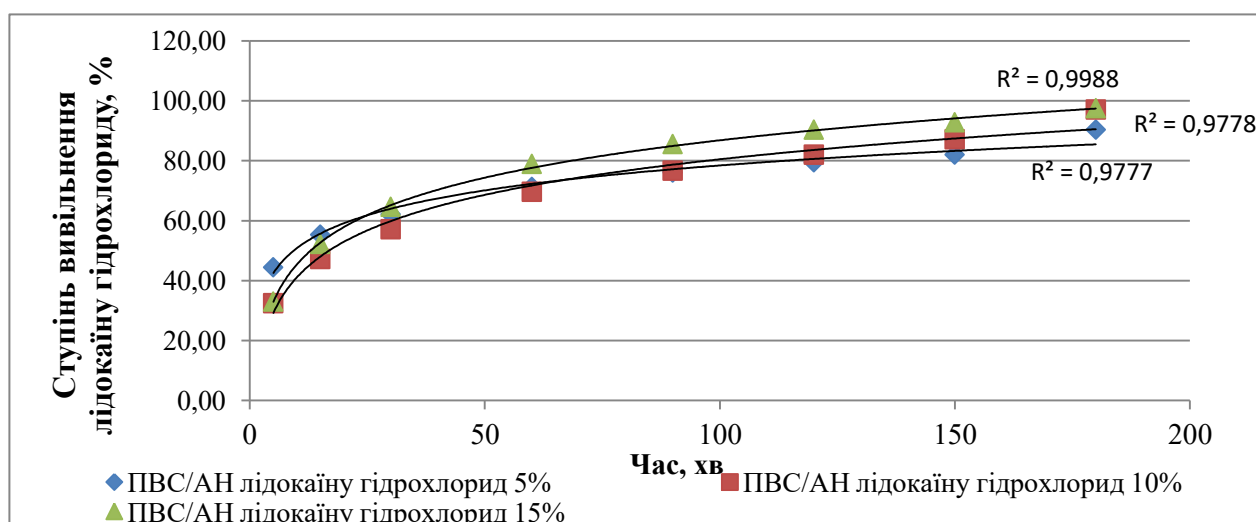


Рисунок 3.9 – Кінетичні криві вивільнення лідокаїну гідрохлориду з полімерного носія в середовище фосфатного буфера (рН 6,8)

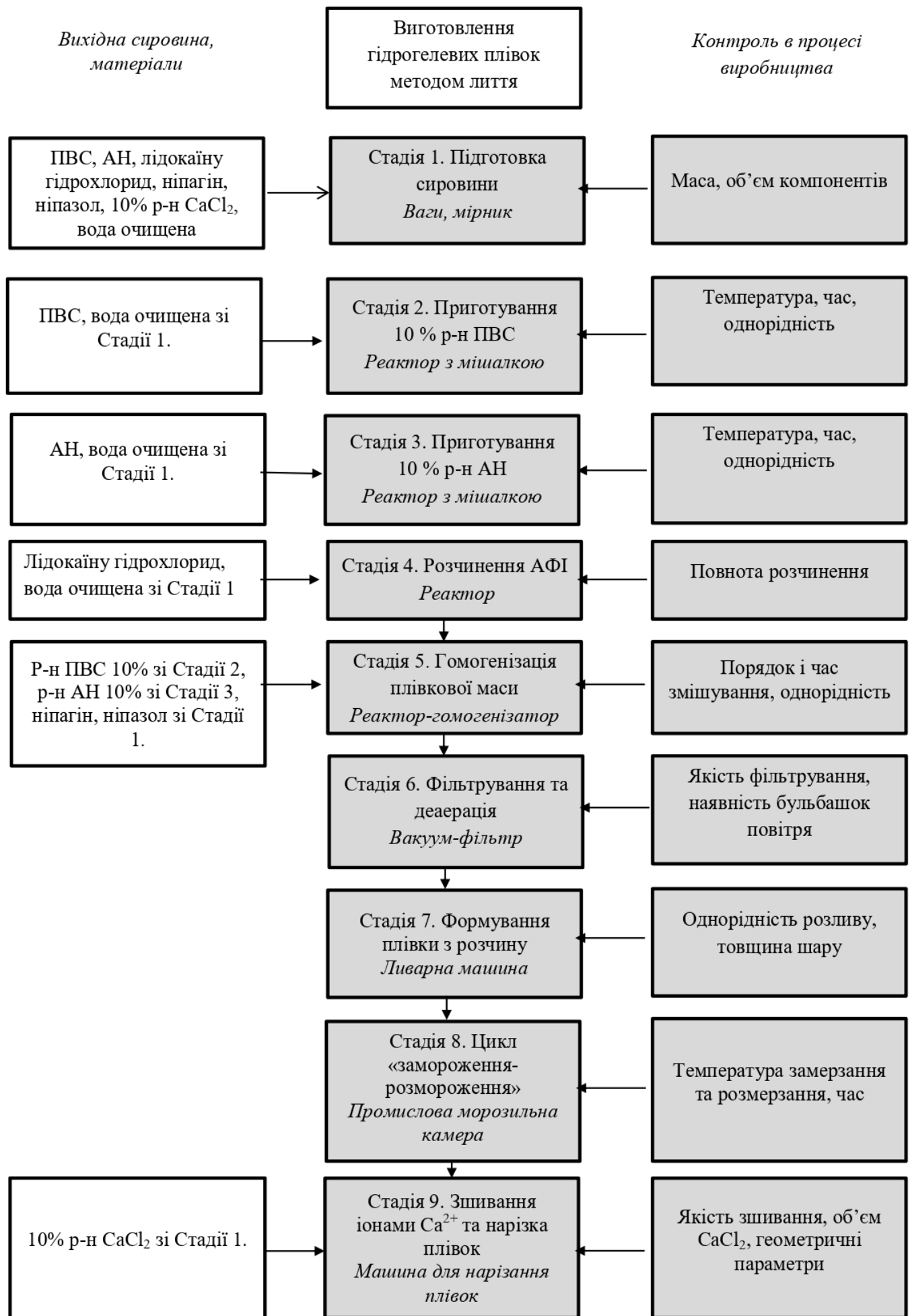
Виявлено, що лідокаїну гідрохлорид за перші 40 хвилин вивільняється близько 60%, а потім інтенсивність знижується і АФІ виділяється дрібними порціями, пролонговано.

3.6. Технологічний процес отримання гідрогелевих плівок

Технологічний процес виробництва гідрогелевих плівок на основі альгінату натрію та полівінілового спирту з лідокаїном гідрохлориду складається з стадій:

1. Підготовка сировини.
2. Приготування розчинів полімерів для основи.
3. Розчинення лідокаїну гідрохлориду.
4. Змішування всіх компонентів.
5. Фільтрування та деаерування розчину.
6. Розлив розчину у форми.
7. Цикл «заморожування-відтаювання».
8. Зшивання та нарізка плівок.
9. Фасування в пакети та пакування в групову тару.
10. Контроль якості готової продукції

Технологічну схему зображено на рис. 3.6, сірим кольором позначено критичні стадії та контроль у процесі виробництва.



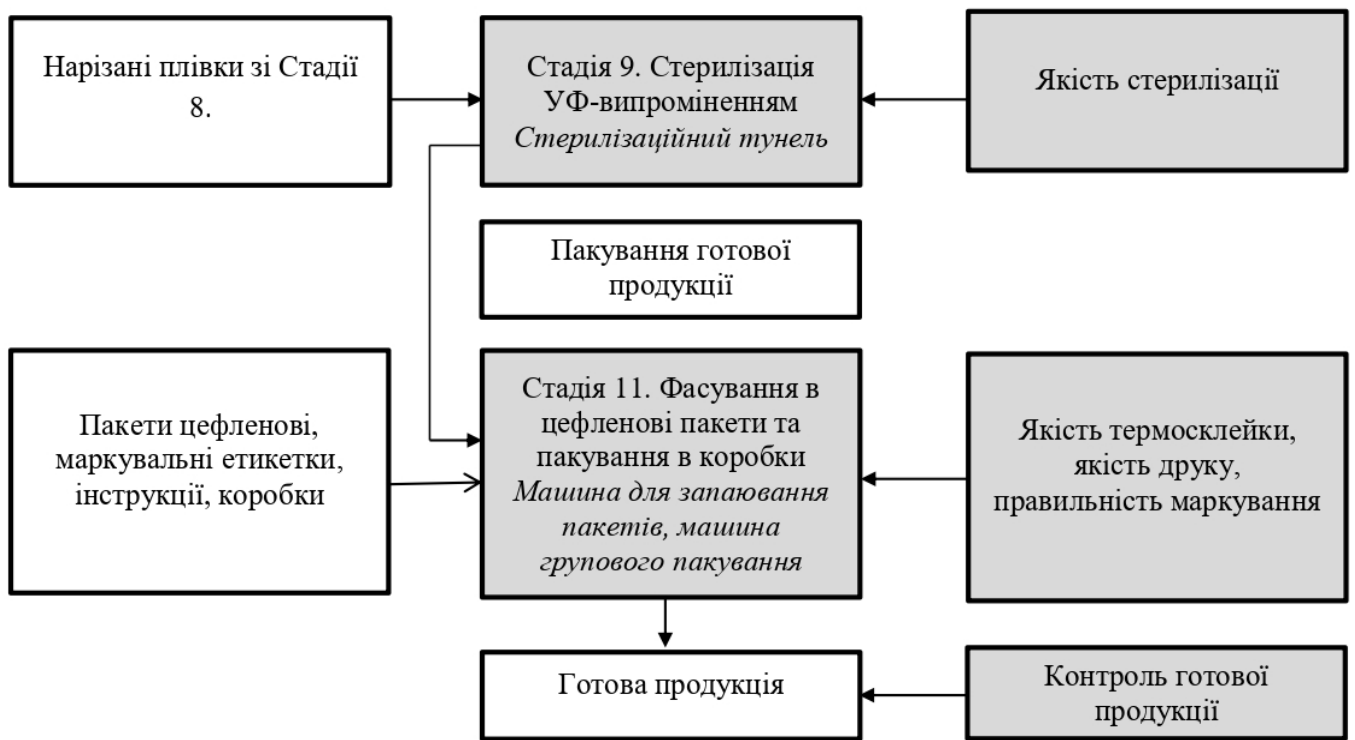


Рисунок 3.10 – Технологічна схема виготовлення гідрогелевих плівок методом ЛИТТЯ

Виробництво полімерних плівкових покриттів способом нанесення робочого розчину на формувальну поверхню є одним з розповсюджених методів отримання плівок з природних і синтетичних полімерів, які використовуються для створення виробів медичного призначення.

Детальний процес виготовлення плівкового виробу медичного призначення на основі ПВС/АН з додаванням лідокаїну гідрохлориду представлено в табл. 3.5.

Таблиця 3.5 – Постадійний опис технологічного процесу

№	НАЗВА СТАДІЇ	ОПИС СТАДІЇ
Стадія 1.	Приготування вихідних матеріалів	Уся сировина зі складу на візках або автокарах надходить на ділянку разом з аналітичними листками, зберігатися повинна в оригінальній упаковці в кімнаті для зберігання сировини. На цій стадії відбувається зважування гранул полівінілового спирту, порошку альгінату натрію, лідокаїну гідрохлориду, ніпагіну, ніпазолу і відміряється об'єм води.
Стадія 2.	Приготування розчину 10% ПВС	Транспортують відважений спирт полівініловий зі стадії підготовки сировини завантажують у ємність, додають відповідну кількість води очищеної гарячої, відміряної за допомогою мірника і розчиняють при температурі 80-90 °С до

		охолодження до температури (35 ± 3) °С, і фільтрують через марлю в збірник. Температуру контролюють за допомогою термометра.
Стадія 3.	Приготування розчину 10% альгінату натрію	Транспортують наважку альгінату натрію зі стадії підготовки сировини завантажують у ємність, додають відповідну кількість води очищеної холодної, відміряної за допомогою мірника. Ретельно перемішують при кімнатній температурі.
Стадія 4.	Розчинення Лідокаїну гідрохлориду	Відважений завчасно порошок лідокаїну гідрохлориду розчиняють в очищенні воді у співвідношенні 1:1.
Стадія 5.	Змішування полімерної основи з АФІ	Процес змішування готових розчинів ПВС і альгінату натрію проводять у вертикальному лопатевому змішувачі, що оснащений рубашкою обігріву. Поступово до них додають розчинений лідокаїну гідрохлорид, консерванти ніпагін та ніпазол у відповідних концентраціях. Подача інгредієнтів проводиться через

		<p>мірники-дозатори. Перемішують протягом однієї години, періодично змінюючи напрямок руху лопатей, до отримання однорідної маси.</p>
Стадія 6.	Фільтрування та деаерація	<p>Процес фільтрування робочого розчину проводиться за використання фільтр-пресів однокамерного або багатокамерного типу. Очищення розчину від бульбашок повітря здійснюється вакуумуванням розчину або нагріванням його з подальшим відстоюванням. Отриману масу вивантажують із змішувача в збірник і дають їй відстоятися для видалення бульбашок повітря. На цій стадії також проводять контроль якості проміжного продукту, контролюють в'язкість робочої маси. Для цього вимірюють в'язкість на ротаційному віскозиметрі.</p>
Стадія 7.	Завантаження композиції у форму	<p>Заповнюють формувальну порожнину робочим розчином. Після заливання форми необхідно відразу очистити дозатор та ємність для змішування від</p>

		залишків формувальної композиції.
Стадія 8.	Цикл «замороження-відтаювання»	Заповнену форму поміщають в промислову морозильну камеру для подальшого проведення циклу «замороження-розмороження». Після заморожування при -20 ± 3 °C протягом 12 годин і розморожування при кімнатній температурі утворюється гідрогелева структура.
Стадія 9.	Зшивання та нарізка гідрогелю	Після циклу «замороження-розмороження» отримані гідрогелеві листи занурюють в розчин CaCl_2 для зшивання альгінату натрію. Під час формування заливанням композицій у литтєву форму, від готових виробів відтинають нерівні краї та нарізають плівки на шматки необхідних розмірів. Якість одержаних виробів оцінюють і контролюють візуально. Браковані вироби та матеріал направляється у відходи.
Стадія 10.	Стерилізація УФ-випроміненням	Нарізані плівки по конвеєру направляються в стерилізаційний тунель з ультрафіолетовим

		опроміненням, де відбувається їх знезараження.
Стадія 11.	Фасування в індивідуальні пакети та групову тару	Готовий продукт упаковують в індивідуальні пакети зі цефленової світловологонепроникної ламінованої плівки та пакують в групову тару.
	Контроль якості готового продукту.	Проводять за наступними показниками: зовнішній вигляд, геометричні показники, механічні властивості, органолептичні характеристики, герметичність упаковки, правильність маркування, якість друку

3.7. Вибір технологічного обладнання

Розрахунки параметрів лопатевого змішувача

В якості змішувача використовують вертикальний циліндричний посуд з одним тихохідним лопатевим перемішуючим приладом. При безперервному процесі змішування рекомендується поєднувати послідовно 2 чи 3 апарата, що дає кращі показники, ніж періодична робота такої самої кількості змішувачем.

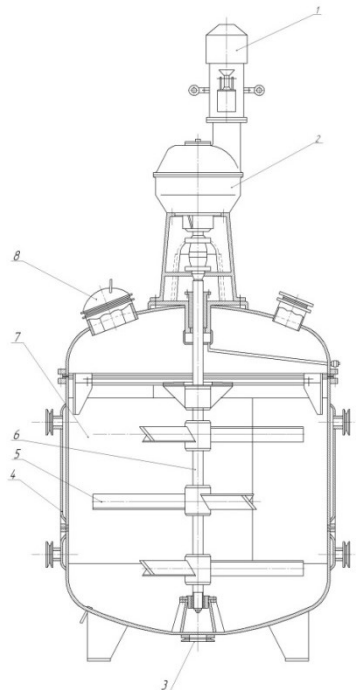


Рисунок 3.7 Конструкція вертикального змішувача для високов'язких розчинів: 1- двигун; 2-редуктор; 3-отвір вигрузки; 4-рубашка обігріву; 5-лопать; 6-вал перемішуючого пристрою; 7-циліндричний корпус; 8-кришка.

Змішування компонентів відбувається у вертикальному лопатевому змішувачі, який застосовують зазвичай для високов'язких розчинів. Апарат має циліндричний корпус 7 з рубашкою для обігріву 4, сферичне дно, кришку та концентрично встановлений вертикальний тихохідний лопатевий

змішувач з верхнім приводом від індивідуального електродвигуна (рис.3.7).

Вихідні компоненти завантажуються до змішувача через кришку 8, змішування відбувається за допомогою перемішувача пристрою 6. Вивантаження отриманої суміші проходить через отвір вивантаження 3.

У змішувачах з гладким циліндричним або ребристим корпусом циркуляція матеріалу відбувається лише в площинах сегментів.

В початковий період змішування гомогенність суміші змінюється в основному за рахунок конвекційного перерозподілу компонентів. Змішування відбувається за рахунок зміщення макрооб'ємів. Поверхня розділу між різнотипними компонентами в цей час ще мала. Тому вклад дифузійного змішування незначний. Процес агрегації ще не розпочався, оскільки частинки всередині макрооб'ємів, що перемішуються практично не змішуються одна відносно одної.

На практиці для оцінки гомогенності суміші необхідно проаналізувати відібрані проби і визначити, чи відповідає розподіл концентрації диспергуючої фази у пробах закону біноміального розподілу.

Технічні характеристики вертикального змішувача для високов'язких розчинів:

- Робочий об'єм змішувача, л: 370 л;
- Кутова швидкість лопатевих валів, об/с: 4,3 – 4,6
- Потужність електронагрівача, кВт: 18
- Маса, кг: 1600.

Частота обертів (s^{-1}) трьохлопатевих мішалок:

$$n \geq C_1 \cdot \left(\frac{D \cdot \delta \cdot \Delta \rho}{d_m^4 \cdot \rho_p} \right)^{0,5} \quad (3.3)$$

де C_1 для трьохлопатевих мішалок складає 4,72 ;

D – діаметр корпуса;

d_m – діаметр мішалки;

δ – розмір частинок;

$\Delta\rho$ – різниця густин композиції, кг/м^3 ;

ρ_p - густина рідини, кг/м^3 ;

$$n \geq 4,72 \cdot \left(\frac{1,5 \cdot 0,001 \cdot 1382}{0,1^4 \cdot 1000} \right)^{0,5} \geq 21,49 \cong 24 \text{ с}^{-1}$$

Гранично допустима глибина воронки:

$$h_{\text{гр}} = H_p - h \quad (3.4)$$

де H_p – висота рівня рідини в сосуді, м;

h – висота установки мішалки, м.

$$h_{\text{гр}} = 1 - 0,2 = 0,8 \text{ м.}$$

Потужність привода мішалки:

$$N_e = \frac{(k_n k_H k_i N + N_{\text{ущ}})}{\eta} \quad (3.5)$$

$$N_e = \frac{(1,25 \cdot 0,33 \cdot 1,1 \cdot 38,21 + 68400)}{0,85} = 80491 \text{ Вт} \approx 80,5 \text{ кВт,}$$

де $k_n=1,25$ – для апаратів без перегородок ;

$k_H = (H_p/D)^{0,5} = (1/1,5)^{0,5} = 0,33$ – коефіцієнт висоти рівня рідини в апараті;

k_i – коефіцієнт, який враховує наявність в сосуді внутрішніх приладів: $k_i=1,1$;

N – потужність , яка витрачається на подолання тертя в ущільненнях вала мішалки, Вт;

η – к.к.д. привода мішалки, який складає 0,85.

Потужність, що витрачається на подолання тертя в ущільненнях вала мішалки:

$$N = K_N \rho n^3 d_M^5 \quad (3.6)$$

де значення критерію $K_N = 0,2$;

$$N = 0,2 \cdot 1382 \cdot 24^3 \cdot 0,1^5 = 38,21 \text{ Вт.}$$

Потужність, яка витрачається на тертя в манжетному ущільненні:

$$N_{\text{ущ}} = 0,95 p f_{\text{тр}} d_B^2 n \quad (3.7)$$

де p – надмірний тиск, Па;

$$f_{\text{тр}} = 0,1;$$

d_B - діаметр вала мішалки, м;

n – частота обертання мішалки, с^{-1} ;

$$N_{\text{ущ}} = 0,95 \cdot 0,3 \cdot 10^6 \cdot 0,1 \cdot 0,1 \cdot 24 = 68400 \text{ Вт.}$$

Потужність, яка витрачається на подолання тертя в торцевих ущільненнях:

$$N_{\text{тущ}} = 6020 d_B^{1,3}, \quad (3.8)$$

$$N_{\text{тущ}} = 6020 \cdot 0,1^{1,3} = 301,71 \text{ Вт.}$$

Продуктивність лопатевого змішувача Π , кг/год :

$$\Pi = \frac{60q}{t_1 + t_2 + t_3}, \quad (3.9)$$

де q – маса суміші, кг;

t_1 – час завантаження вихідних компонентів;

t_2 – час перемішування;

t_3 – час вивантаження готової суміші;

$$\Pi = \frac{60 \cdot 350}{10 + 60 + 10} = 262,5 \text{ кг/год.}$$

Кількість теплоти, що витрачається на нагрівання реакційної маси та реактора:

$$Q = (m_p c_p + m_{pm} c_{pm}) / \Delta t \quad (3.10)$$

де m_p , m_{pm} – маса реактора та завантаженої в нього рідини;

c_p , c_{pm} – питома теплоємність матеріала реактора та рідини;

$$Q = \frac{(1600 \cdot 486 + 350 \cdot 4190)}{70} = 32058,57 \text{ Дж.}$$

Висновки до 3 розділу

Дослідження ступеню водопоглинання гідрогелевих плівок встановило, що зразки в складі, яких переважає альгінат натрію проявляють високі водопоглинальні можливості, а додавання до них лідокаїну гідрохлориду покращує і без того хороші показники.

В ході вивчення реологічних характеристик полімерних розчинів було визначено, що зразки, які мають в складі 10% та 15% лідокаїну гідрохлорид більш в'язкі та структуровані.

Було представлено технологічну схему для виготовлення гідрогелевих плівок з використанням методу лиття та запропоновано обладнання для технологічного процесу.

РОЗДІЛ 4. ЕКОЛОГІЧНА БЕЗПЕКА

4.1 Охорона праці та навколишнього середовища

Однією з найбільш відповідальних частин організації роботи в хімічній лабораторії є забезпечення необхідних умов праці для нормального функціонування організму людини. Для цього необхідно встановлення єдиних норм, які б включали в себе певні функції, а саме: зберігання потрібного рівня працездатності робітників, запобігання травматизму, професійних захворювань та отруєнь, а також будь якої іншої можливої шкоди для здоров'я. Виконання цих норм щодо охорони здоров'я робітників зобов'язаний забезпечити керівник підприємства, орієнтуючись на законодавство України (ст. 28 Основи законодавства України про охорону здоров'я) [60].

Застосування охорони праці в хімічній лабораторії має за мету створення безпечної обстановки на робочих місцях, ліквідацію впливу шкідливих факторів на організм людини та навколишнє середовище, а також безпечну експлуатацію обладнання.

Через це функціонує система управління охороною здоров'я, яка репрезентується спеціальними підрозділами, які називаються службою охорони праці. Стандартне положення про службу охорони праці затверджено наказом Державного комітету України по нагляду за охороною праці № 255 [61].

Закон України «Про охорону праці» – основний нормативний документ в Україні, що регламентує питання охорони праці на виробництві. Він визначає основні положення щодо реалізації конституційного права громадян на охорону їх життя та здоров'я в процесі трудової діяльності, регулює за участю відповідних державних органів відносини між власником підприємства, установи і організації або уповноваженим ним органом і працівником з питань безпеки, гігієни праці та виробничого середовища та встановлює єдиний порядок організації охорони праці в Україні [62].

Необхідною умовою належного функціонування охорони праці в хімічній лабораторії є виконання всіх робіт згідно чітким регламентованим інструкціям, які називаються стандартними операційними процедурами.

Кваліфікований персонал – ще один важливий фактор для створення безпечної роботи, особливо в лабораторіях, в яких передбачається використання токсичних та вибухонебезпечних речовин, які можуть завдати значної шкоди здоров'ю людини чи навколишньому середовищу.

Приміщення хімічних лабораторій з їх улаштуванням, обладнанням і плануванням повинні відповідати вимогам будівельних норм і правил, санітарних норм, вказівок по будівельному проектуванню підприємств, будівель і споруд хімічної промисловості.

У разі недотримання відповідних вимог техніки безпеки та пожежної безпеки під час хімічних реакцій можуть виникати критичні ситуації, в основному в закритих приміщеннях, за рахунок виділення пожежонебезпечних газів і рідин при температурах, що перевищують їх температуру спалаху.

4.2 Аналіз умов праці в хімічній лабораторії

4.2.1 Аналіз шкідливих факторів при роботі в хімічній лабораторії

Основні шкідливі фактори, що діють на працівників різних галузей дуже часто ідентичні і викликають однакові патології організму. Завідувач лабораторії зобов'язаний дбати про зниження негативного впливу шкідливих факторів на здоров'я працівників.

Шкідливий виробничий фактор (ШВФ) – чинник трудового процесу та виробничого середовища, вплив якого на організм людини за умови недотримання гігієнічних нормативів може стати причиною зниження працездатності та погіршення здоров'я аж до появи професійного захворювання.

Професійне захворювання – це хронічне або гостре захворювання, причиною якого став тривалий вплив на працівника шкідливих виробничих факторів».

Небезпечний виробничий фактор (НВФ) – фактор середовища і трудового процесу, що може бути причиною гострого захворювання, раптового різкого погіршення здоров'я або смерті.

Шкідливі і небезпечні чинники взаємопов'язані між собою і часто за певних умов тривалості та рівня впливу ШВФ можуть перетворитися на НВФ.

Основні групи шкідливих виробничих факторів:

- фізичні;
- психофізіологічні;
- хімічних
- біологічні.

Під час роботи в хімічній лабораторії просто неможливо уникнути впливу фізичних факторів. Серед них особливе місце займають:

- температура, висока вологість і випромінювання;
- підвищене значенням рівня шуму, вібрації, ультразвуку, інфразвуку;
- освітлення, яке може бути недостатнім, що шкідливо для зору;
- вплив пилу і аерозолів;
- працюючі частини обладнання, гострі кути;
- дія електричного струму;
- нагріті поверхні.

Кожен фактор окремо начебто і не становить особливої небезпеки для здоров'я людини при короточасному впливі. Але часто працівники лабораторії перебувають тривалий час у їх оточенні, та ще відразу декількох, тому їх вплив стає цілком відчутним.

Під час виконання експериментальної частини дипломної роботи застосовувався прилад для виготовлення цукрової вати. Під час роботи з

даним обладнанням, потрібно дотримуватись техніки безпеки. Обертний механізм працює з великою швидкістю та може завдати небезпеку. Також слід уникати контакту з нагрівальним елементом, температура якого більше 160 °С.

Працівники хімічної лабораторії завжди контактують з різними хімічними речовинами. За ступенем дії на організм людини хімічні речовини поділяються на класи небезпеки (Табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Класи небезпеки хімічних речовин за ступенем дії на організм людини [63]

Клас небезпеки	Характеристика класу	Середня смертельна доза мг/м ³
1	Надзвичайно небезпечні	≤500
2	Високо небезпечні	501-5000
3	Помірно небезпечні	5001-50000
4	Мало небезпечні	>50000

Хімічні речовини можна розрізняти за наступним категоріям:

- За своїм впливом на організм людини шкідливі та небезпечні виробничі фактори хімічної природи поділяються на:
 - *токсичні* – діють негативно на весь організм, наприклад чадний газ;
 - *дратівливі* – викликають подразнення слизових оболонок (хлор, оксиди азоту);
 - *алергенні* – викликають алергічні реакції;
 - *мутагенні* – провокують зміни на рівні ДНК клітини;
 - впливають на репродуктивну функцію.
- За способом надходження в організм:
 - через дихальну систему;

- через шлунково-кишковий тракт;
- через шкіру та слизові оболонки.

Якщо в хімічних лабораторіях досить ефективно налагоджено використання засобів захисту, то працівники будуть піддаватися впливу небезпечних речовин в набагато меншому ступені.

Під час проведення досліджень використовували речовини які відносяться до 4 класу небезпеки. Ці речовини вибухобезпечні та не чинять небезпечну дію на організм людини. Тому необхідно дотримуватись елементарних правил безпеки при роботі з ними в хімічній лабораторії.

До біологічних чинників належить сукупність біологічних об'єктів, здатних чинити на працівника шкідливу дію, пов'язану з його виробничою діяльністю.

Ураховуючи механізм і специфіку впливу на працівників, біологічні фактори робочого середовища поділяють на дві групи:

1) **природна група** – збудники інфекційних захворювань та інвазії людей, тварин, птахів, продукти розвитку рослин, зокрема продукти цвітіння тощо;

2) **виробнича або індустріальна група**, до якої входять: виробництво антибіотиків, сироваток, фізіологічноактивних препаратів, білково-вітамінних концентратів, засобів біологічного захисту, стимуляторів росту, робота зі штамами мікроорганізмів, фактори промислово-тваринницьких комплексів, виробництва і переробки сільськогосподарської продукції.

Біологічні агенти здатні спричиняти три основні види впливу на організм людини: інфікування, сенсibilізацію та інтоксикацію. Тому при роботах пов'язаних з використанням біологічних мікроорганізмів необхідно чітко дотримуватись правил, встановлених ГОСТ 12.1.008-76.

4.2.2 Мікроклімат

Мікроклімат виробничих приміщень – умови внутрішнього середовища цих приміщень, що впливають на тепловий обмін працюючих з оточенням шляхом конвекції, кондукції, теплового випромінювання та випаровування вологи. Ці умови визначаються поєднанням температури, відносної вологості та швидкості руху повітря, температури оточуючих людину поверхонь та інтенсивністю теплового (інфрачервоного) опромінення [64].

За ступенем впливу на тепловий стан людини мікрокліматичні умови поділяють на оптимальні та допустимі.

Оптимальні мікрокліматичні умови – це такі параметри мікроклімату, які за тривалого і систематичного впливу на людину забезпечують збереження нормального теплового стану організму без активації терморегуляції, тобто забезпечують стан теплового комфорту, створюючи таким чином умови для високого рівня працездатності.

Допустимі мікрокліматичні умови – це такі показники мікроклімату, які за тривалого і систематичного впливу на людину можуть викликати зміни теплового стану організму, що швидко зникають і нормалізуються. Ці зміни супроводжуються напруженням механізмів терморегуляції в межах фізіологічної адаптації. У таких випадках може виникнути деяке зниження працездатності, але порушення здоров'я у людини це не викликає.

Оптимальні умови мікроклімату, як правило, досягаються за умов використання кондиціонерів. Оптимальні параметри мікроклімату повинні підтримуватись в приміщеннях, пов'язаних з виконанням нервово-емоційних робіт, що потребують підвищеної уваги такі як хімічні лабораторії.

Допустимі значення показників мікроклімату встановлюються у випадках, коли за технологічними вимогами, технічними та економічними причинами не можна забезпечити оптимальні норми.

Показники мікроклімату в робочій зоні хімічних лабораторій мають відповідати вимогам Державних санітарних норм мікроклімату виробничих приміщень. Оптимальними та допустимими мікрокліматичними показниками

в холодний та теплий періоди для хімічної лабораторії наведено в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2 – Оптимальні та допустимі показники мікрокліматичних показників для хімічної лабораторії [64]

Параметри мікроклімату	Період	Оптимальні показники	Допустимі показники
Температура повітря, °C	Холодний	21-24	20-25
	Теплий	22-25	21-28
Відносна вологість, %	Холодний	40-60	≤ 75
	Теплий	40-60	≤ 55
Швидкість руху повітря, м/с	Холодний	0,1	0,2
	Теплий	0,1	0,3

4.2.3 Освітлення

Освітлення в лабораторії буває: штучне, природне і змішане за допомогою поєднання природнього і штучного. При освітленні лабораторії використовують бічне природне освітлення та, при необхідності, штучне освітлення. Природне освітлення використовують у світлий час доби. Воно забезпечує хорошу освітленість, рівномірність, а головне ідеальну передачу кольору. У темний час доби, застосовується штучне освітлення. Недостатність освітлення може призвести до втоми органів зору, а в гірших випадках навіть до травматизму на робочому місці. Експериментальна частина дипломної роботи проводилася в навчально-науковій лабораторії. В цій лабораторії використовується комбіноване освітлення, природне бічне освітлення здійснюється через світлові прорізи загальною площею 8 м², скло подвійне, плетіння пластикове. Освітленість робочих місць в хімічній лабораторії у відповідності зі ДБН В.2.5-28-2006 «Природне і штучне освітлення» [65].

Штучне освітлення організоване з застосуванням люмінесцентних ламп потужність яких складає 65 Вт. Освітленість робочих місць у відповідності зі СНиП II.4.-79 при застосуванні люмінесцентних ламп повинна складати 300 лк. Світильники, які розташовані у приміщенні, переважно прямого світла. Відповідають прийнятому в Україні ГОСТ 17677-82. Їх кількість складає 12 шт. Працівники повинні здійснювати експлуатацію пристроїв для освітлення відповідно до вимог ГОСТ 12.2.007.0-75 [65].

4.2.4 Рівень шуму

Шум – це сукупність різних за силою і частотою звуків, що заважають сприйняттю необхідних для людини сигналів. Шум має негативний вплив на людину і може спричинити хворобливий стан, зокрема глухуватість і глухоту. Шум спричиняє у людини прискорення пульсу і дихання. Тривалий шум впливає на центральну нервову та серцево-судинну систему: з'являються симптоми перевтоми, послаблюється увага, підвищується нервова збудливість, знижується працездатність, порушується робота шлунково-кишкового тракту.

За частотою звукові коливання поділяються на три діапазони: інфразвукові, звукові та ультразвукові. Нормою виробничого шуму є рівень звуку до 85 дБ. Рівень шуму до 20 дБ не заважає розбірливості мови. Зі збільшенням рівня шуму до 70 дБ і вище мова стає нерозбірливою. Рівень шуму в хімічних лабораторіях не повинен перевищувати норми – 60 дБА [65].

4.2.5 Небезпека ураження електричним струмом

Напруги дотику і струми, що протікають через тіло людини при нормальному (неаварійному) режимі електроустановки, не повинні перевищувати значень, зазначених в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Допустимі рівні напруги та струму

Вид струму	U, В	I, мА
	не більше	
Змінний, 50 Гц	2,0	0,3
Змінний, 400 Гц	3,0	0,4
Постійний	8,0	1,0

Для забезпечення безпечної роботи персоналу з електричним обладнанням необхідною умовою є дотримання таких норм:

- виконувати операції згідно з СОП;
- все застосовуване обладнання з електроприводом повинно бути заземлено;
- всі прилади повинні бути справними;
- всі металеві й електропровідні не металеві частини технологічного обладнання, вентсистем повинні бути заземлені;
- електрична ізоляція струмоведучих частин;
- дотримуватись техніки безпеки використання електричного обладнання.

4.3 Безпека в надзвичайних ситуаціях

4.3.1 Пожежна безпека та первинні засоби пожежогасіння

Пожежа – неконтрольоване горіння поза спеціальним вогнищем, що розповсюджується в часі і просторі яке призводить до матеріальної шкоди.

Пожежна профілактика – комплекс організаційних та технічних заходів, які направлені на забезпечення безпеки людей, на попередження пожежі, обмеження її поширення, а також створення умов для її успішного гасіння. Пожежно-профілактичні заходи направлені на забезпечення пожежної безпеки.

Пожежна безпека – стан об'єкта, при якому з регламентованою ймовірністю відкидається можливість виникнення та розвиток пожежі, і впливу на людей її небезпечних факторів, а також забезпечується захист матеріальних цінностей.

У приміщенні хімічних лабораторій повинні знаходитися первинні засоби пожежогасіння, для зазначення місцезнаходження яких встановлюються вказівні знаки.

Первинні засоби пожежогасіння:

- вогнегасники;
- пожежні крани-комплекти, ручні насоси;
- ящики з піском, бочки з водою;
- азбестові полотна.

Первинні засоби пожежогасіння розміщують на пожежних щитах, які встановлюють на території об'єкта з розрахунку один щит на 5000 м². Вони мають бути пофарбовані у червоний колір, а пожежний інструмент у чорний.

Кожний працівник має володіти правилами поведінки при пожежі, вміти користуватися первинними засобами пожежогасіння та знати їх місцезнаходження. У разі виникнення пожежі працівники повинні негайно повідомити про це пожежну охорону і керівництво та розпочати ліквідацію пожежі усіма наявними засобами.

В кожній хімічній лабораторії повинен знаходитись вогнегасник. Вогнегасники маркують буквами, що означає їх вид та цифрами, що визначають їх об'єм.

Вогнегасники розрізняють за способом спрацьовування:

- автоматичні – зазвичай стаціонарно монтуються в місцях можливого виникнення пожежі;
- ручні (приводяться в дію людиною) – розташовуються на спеціально оформлених стендах;

- універсальні (комбінованої дії) – поєднують в собі переваги обох вище описаних типів.

Вогнегасники розрізняються за принципом дії на осередок вогню:

- газові (вуглекислотні),
- пінні (хімічні, повітряно-пінні, хімічні повітряно-пінні, повітряно-емульсійні),
- порошкові,
- водні.

За об'ємом корпусу:

- переносні малолітражні з масою вогнегасної речовини до 4 кг;
- промислові переносні з масою вогнегасної речовини від 4 кг;
- стаціонарні та пересувні з масою вогнегасної речовини від 8 кг.

По виду пускових пристроїв:

- з вентильним затвором;
- з запірно-пусковим пристроєм важільного типу;
- з пуском від додаткового джерела тиску.

Найбільш перспективними для хімічної лабораторії є порошкові вогнегасники, які використовують для гасіння лужних металів, електрообладнання, що горить під напругою, твердих та газоподібних речовин [66].

Найбільш розповсюдженими є:

переносні – ВП-1, ВП-2, ВП-9, ВП-10;

пересувні – ВПА-50, ВПА-100.

Вони відрізняються між собою складом порошку та пристроєм для його подачі.

Газові вогнегасники знижують концентрацію кисню в зоні горіння, а брометил (флегматизатор) перешкоджає реакції горіння. Тверда (снігоподібна) вуглекислота охолоджує об'єкт, який горить, і понижує концентрацію кисню в місці горіння.

Вуглекислотно-брометилові вогнегасники призначені для гасіння займистих речовин, твердих матеріалів, що тліють (бавовна, текстиль, ізоляційні матеріали тощо), а також електроустановок під напругою до 380 В.

В умовах хімічних лабораторій найбільш доречно використовувати вуглекислотні вогнегасники. Такі вогнегасники не містять води і не завдають шкоди устаткуванню. Вогнегасники зручні та ефективні для гасіння практично будь-яких займань на невеликій площі, в тому числі електроустановок, що знаходяться під напругою не вище 10 кВ. Технічні характеристики вогнегасника ВВ-5 представлені в таблиці 4.4.

Таблиці 4.4 – Характеристики вогнегасника ВВ-5 [67]

Вогнегасна речовина	Двоокис вуглецю рідкий, низькотемпературний
Місткість балона, л	5
Маса вогнегасної речовини, кг	3,5
Маса вогнегасника повна, кг	15
Робочий тиск в корпусі, Мпа	5,8
Діапазон температур експлуатації, °С	від -20 до +50
Довжина струменя вогнегасної речовини, м	3
Габаритні розміри, мм	400x580x220

Вуглекислотні вогнегасники заповнюються зрідженим діоксидом вуглецю під тиском 6 МПа. При повороті до відмови маховика вентиля проти годинникової стрілки діоксид вуглецю викидається з балона через розтруб. На виході за рахунок часткового випаровування струмінь сильно охолоджується і надходить у зону горіння у вигляді снігоподібної маси.

Порядок приведення в дію вуглекислотного вогнегасника:

- тримаючи за рукоятку вогнегасник, направити розтруб на осередок пожежі;

- відкрити вентиль вогнегасника, обертаючи маховичок проти годинникової стрілки;
- під час викиду засніженої вуглекислоти через розтруб не дозволяється брати рукою за розтруб, щоб уникнути обмороження [66].

Випадки, при яких вуглекислотні вогнегасники неефективні або неприйнятні, дуже рідкісні. Даними вогнегасниками не можна користуватися при гасінні палаючого одягу на людині – снігоподібна маса CO₂ при попаданні на незахищену шкіру викликає обмороження [66].

4.3.2. Безпека під час інших надзвичайних ситуаціях

Для запобігання нещасних випадків в хімічній лабораторії, працівники повинні виконувати наступні правила:

- у всіх випадках виявлення обриву дротів живлення, несправності заземлення і інших пошкоджень електроустаткування, появи запаху гару негайно відключити живлення і повідомити про аварійну ситуацію керівника і чергового електрика;
- при виявленні людини, що потрапила під напругу, негайно звільнити його від дії струму шляхом відключення електроживлення і до прибуття лікаря надати потерпілому медичну допомогу;
- при будь-яких випадках збою в роботі технічного устаткування програмного забезпечення негайно викликати представника інженерно-технічної служби експлуатації обчислювальної техніки;
- у разі появи різі в очах, різкому погіршенні видимості – неможливості сфокусувати погляд або навести його на різкість, появі болю в пальцях і гронах рук, посиленні серцебиття негайно покинути робоче місце, повідомити про те, що відбулося керівника лабораторії і звернутися до лікаря;

- при спалаху устаткування відключити живлення і вжити заходів до гасіння вогнища пожежі за допомогою вуглекислотного вогнегасника, викликати пожежну команду і повідомити про подію керівнику робіт;
- при повідомленні про надзвичайну ситуацію, потрібно чітко дотримуватись інструкцій по евакуації, та покинути приміщення.

4.4 Розробка заходів з енергозбереження

У всьому світі питання енергозбереження стає дедалі актуальнішим. Це не лише економічна вигода для споживачів та зменшення навантаження на електричні мережі, а також, що надзвичайно важливо, збереження довкілля для наших нащадків.

Енергозбереження передбачає не відмову від благ цивілізації чи обмеження власних потреб, а шлях раціонального використання енергоресурсів, отримання більшого обсягу корисної роботи електроприладів за рахунок тієї ж кількості електроенергії.

В умовах постійно зростаючих цін на основні види енергетики питання покращення показників енергоефективності та зменшення споживання енергоресурсів набувають особливої важливості. Заходи з енергозбереження діляться на технічні та організаційні.

До комплексу технічних заходів належать :

- зміна вікон та утеплення приміщень (загальна втрата тепла через вікна складає до 20 %, тому одним з кардинальних заходів є зміна вікон на багатокамерні склопакети);
- впровадження енергозберігаючих ламп освітлення (енергоощадні лампи, такі як люмінесцентні та світлодіодні, споживають до 10 разів менше електроенергії та мають в 5-8 разів довший термін експлуатації ніж звичайні лампи розжарювання. Так можна досягти до 70% економії електроенергії);

- встановлення світлорегуляторів та датчиків, які автоматично вмикають і вимикають освітлення при появі людини, при цьому в разі зменшується споживання електричної енергії;
- модернізація чи заміна систем опалення;
- раціональне використання енергоресурсів;

До організаційних заходів з енергозбереження відносяться наступні дії:

- не залишати увімкненим освітлення у кімнатах, якщо в цьому немає потреби, оскільки близько 30% загального обсягу споживання електроенергії припадає саме на освітлювальні прилади;
- не залишати комп'ютери, монітори та інші електроприлади у режимі очікування, оскільки навіть не працюючий, але не відключений від живлення прилад продовжує споживати від 15% до 25% електроенергії;
- обмежувати час користування кондиціонерами, та здійснювати провітрювання та вентиляцію приміщень;
- раціонально використовувати водні ресурси лабораторії;
- вимикати електричний бойлер, якщо протягом тривалого часу ним не користуються (на ніч);

Висновки до 4 розділу

Проаналізувавши ситуацію у хімічній лабораторії було встановлено, що для оптимальних умов праці важливо створити відповідний мікроклімат, освітлення в лабораторії, зменшити рівень шуму та шкідливих речовин. Не правильне створення умов праці може призвести до зниження працездатності, до травматизму чи навіть смерті.

Для хімічної лабораторії оптимальна температура повітря від +21 до +24°C; його відносна вологість – 40–60%; швидкість руху – не більше 0,1 м/сек. Рівень шуму не повинен перевищувати норми – 60 дБА. Освітленість

робочих місць при застосуванні люмінесцентних ламп повинна складати \geq 300 лк.

У приміщенні хімічних лабораторій повинні знаходитися первинні засоби пожежогасіння, для зазначення місцезнаходження яких встановлюються вказівні знаки. В умовах хімічних лабораторій найбільш доречно використовувати вуглекислотні вогнегасники ВВ-5. Кожний працівник має володіти правилами поведінки при пожежі, вміти користуватися первинними засобами пожежогасіння та знати їх місцезнаходження.

Хімічна лабораторія повинна бути спроектована з урахуванням усіх технічних заходів з енергозбереження. При роботі в хімічній лабораторії потрібно персоналу дотримуватись організаційних заходів щодо зменшення споживання енергоресурсів.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

З аналізу літературних джерел встановлено, що завдяки своїм властивостям, складу і структурі, гідрогелі являють собою корисний матеріал для вивчення та подальших досліджень з метою застосування в цілій низці галузей, зокрема біомедичній та фармацевтичній.

Фізичні методи зшивання чудово підходять для їх виробництва в медичних та фармацевтичних цілях через легкість приготування, відсутність хімічних агентів зшивання, а також на виході отримують нетоксичний і біосумісний продукт. З економічної точки зору доцільним є використання методу радіаційного зшивання, так як можливо проводити процеси зшивання і стерилізації в одну стадію.

Запропоновано оптимальний склад зразків – ПВС/АН в масових співвідношеннях 75/25, 50/50 та 25/75. Для виготовлення зразків з лідокаїну гідрохлориду обрали плівку з комбінацією ПВС/АН 50:50 та готували з різною концентрацією АФІ – 5%, 10% та 15%.

Дослідження ступеню водопоглинання гідрогелевих плівок встановило, що зразки в складі, яких переважає альгінат натрію проявляють високі водопоглинальні можливості, а додавання до них лідокаїну гідрохлориду покращує і без того хороші показники.

В ході вивчення реологічних характеристик полімерних розчинів було визначено, що зразки, які мають в складі 10% та 15% лідокаїну гідрохлорид більш в'язкі та структуровані.

Було представлено технологічну схему для виготовлення гідрогелевих плівок з використанням методу лиття та запропоновано обладнання для технологічного процесу.

Проаналізувавши ситуацію у хімічній лабораторії було встановлено, що для оптимальних умов праці важливо створити відповідний мікроклімат, освітлення в лабораторії, зменшити рівень шуму та шкідливих речовин. Не правильне створення умов праці може призвести до зниження працездатності, до травматизму чи навіть смерті.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Артюхов, А. А. (2017). Полимерные гидрогели сшитого поливинилового спирта и его сополимеров и их биомедицинское применение (Doctoral dissertation, Автореф. дис. докт. хим. наук).
2. Ho, T. C., Chang, C. C., Chan, H. P., Chung, T. W., Shu, C. W., Chuang, K. P., ... & Tyan, Y. C. (2022). Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. *Molecules*, 27(9), 2902.
3. Zhang, Y., Liu, Y., Liu, J., Guo, P., & Heng, L. (2017). Super water absorbency OMMT/PAA hydrogel materials with excellent mechanical properties. *RSC advances*, 7(24), 14504-14510.
4. Elsayed, M. M. (2019). Hydrogel preparation technologies: relevance kinetics, thermodynamics and scaling up aspects. *Journal of Polymers and the Environment*, 27(4), 871-891.
5. Varaprasad, K., Raghavendra, G. M., Jayaramudu, T., Yallapu, M. M., & Sadiku, R. (2017). A mini review on hydrogels classification and recent developments in miscellaneous applications. *Materials Science and Engineering: C*, 79, 958-971.
6. Ahmad, Z., Salman, S., Khan, S. A., Amin, A., Rahman, Z. U., Al-Ghamdi, Y. O., ... & Khan, S. B. (2022). Versatility of Hydrogels: From Synthetic Strategies, Classification, and Properties to Biomedical Applications. *Gels*, 8(3), 167.
7. Ullah, F., Othman, M. B. H., Javed, F., Ahmad, Z., & Akil, H. M. (2015). Classification, processing and application of hydrogels: A review. *Materials Science and Engineering: C*, 57, 414-433.
8. Zaman, M. U. H. A. M. M. A. D., Siddique, W. A. Q. A. R., Waheed, S. A. D. A. F., Sarfraz, R. M., Mahmood, A. S. I. F., Qureshi, J. U. N. A. I. D., ... & Khalid, U. S. M. A. N. (2015). Hydrogels, their applications and polymers used for hydrogels: a review. *Int. J. Biol. Pharm. Allied Sci*, 4, 6581-6603.
9. Allcock, H. R., & Lampe, F. W. (1990). *Contemporary polymer chemistry*. Prentice Hall.

10. Sperling, L. H. (2012). *Interpenetrating polymer networks and related materials*. Springer Science & Business Media.
11. Ahmed, E. M. (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of advanced research*, 6(2), 105-121.
12. Yokoyama, F., Masada, I., Shimamura, K., Ikawa, T., & Monobe, K. (1986). Morphology and structure of highly elastic poly (vinyl alcohol) hydrogel prepared by repeated freezing-and-melting. *Colloid and Polymer Science*, 264(7), 595-601.
13. Singhal, R., & Gupta, K. (2016). A review: Tailor-made hydrogel structures (classifications and synthesis parameters). *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 55(1), 54-70.
14. Lee, W. F., & Chiu, R. J. (2002). Investigation of charge effects on drug release behavior for ionic thermosensitive hydrogels. *Materials Science and Engineering: C*, 20(1-2), 161-166.
15. Guo, G., Chen, Y., Liu, X., Zhu, D. Y., Zhang, B., Lin, N., & Gao, L. (2018). Tough and durable hydrogels with robust skin layers formed via soaking treatment. *Journal of Materials Chemistry B*, 6(48), 8043-8054.
16. Gibas, I., & Janik, H. (2010). Synthetic polymer hydrogels for biomedical applications. *Chem. Chem. Technol*, 4(4), 297-298.
17. Kamoun, E. A., Kenawy, E. R. S., Tamer, T. M., El-Meligy, M. A., & Eldin, M. S. M. (2015). Poly (vinyl alcohol)-alginate physically crosslinked hydrogel membranes for wound dressing applications: characterization and bio-evaluation. *Arabian Journal of Chemistry*, 8(1), 38-47.
18. Esteban, C., & Severian, D. (2000). Polyionic hydrogels based on xanthan and chitosan for stabilising and controlled release of vitamins, Vol. *WO0004086 (A1)*.
19. Parhi, R. (2017). Cross-linked hydrogel for pharmaceutical applications: a review. *Advanced pharmaceutical bulletin*, 7(4), 515-530.
20. Ono, K., Saito, Y., Yura, H., Ishikawa, K., Kurita, A., Akaike, T., & Ishihara, M. (2000). Photocrosslinkable chitosan as a biological adhesive. *Journal*

of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials and The Japanese Society for Biomaterials, 49(2), 289-295.

21. Liu, J., Zhu, K., Jiao, T., Xing, R., Hong, W., Zhang, L., ... & Peng, Q. (2017). Preparation of graphene oxide-polymer composite hydrogels via thiol-ene photopolymerization as efficient dye adsorbents for wastewater treatment. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 529, 668-676.

22. Hiemstra, C., van der Aa, L. J., Zhong, Z., Dijkstra, P. J., & Feijen, J. (2007). Novel in situ forming, degradable dextran hydrogels by Michael addition chemistry: synthesis, rheology, and degradation. *Macromolecules*, 40(4), 1165-1173.

23. Davis, N. E., Ding, S., Forster, R. E., Pinkas, D. M., & Barron, A. E. (2010). Modular enzymatically crosslinked protein polymer hydrogels for in situ gelation. *Biomaterials*, 31(28), 7288-7297.

24. Chen, K., Manga, P., & Orlow, S. J. (2002). Pink-eyed dilution protein controls the processing of tyrosinase. *Molecular biology of the cell*, 13(6), 1953-1964.

25. Gulrez, S. K., Al-Assaf, S., & Phillips, G. O. (2011). Hydrogels: methods of preparation, characterisation and applications. *Progress in molecular and environmental bioengineering-from analysis and modeling to technology applications*, 117150.

26. Eid, M. (2008). In vitro release studies of vitamin B12 from poly N-vinyl pyrrolidone/starch hydrogels grafted with acrylic acid synthesized by gamma radiation. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 266(23), 5020-5026.

27. Singh, V., Tiwari, A., Pandey, S., & Singh, S. K. (2007). Peroxydisulfate initiated synthesis of potato starch-graft-poly (acrylonitrile) under microwave irradiation. *Express Polymer Letters*, 1(1), 51-58.

28. Hoffman, A. S., Schmer, G., Harris, C., & Kraft, W. G. (1972). Covalent binding of biomolecules to radiation-grafted hydrogels on inert polymer surfaces. *ASAIO Journal*, 18(1), 10-16.

29. Lugao, A. B., & Malmonge, S. M. (2001). Use of radiation in the production of hydrogels. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 185(1-4), 37-42.
30. Maitra, J., & Shukla, V. K. (2014). Cross-linking in hydrogels-a review. *Am. J. Polym. Sci*, 4(2), 25-31.
31. Ravishankar, K., Venkatesan, M., Desingh, R. P., Mahalingam, A., Sadhasivam, B., Subramaniam, R., & Dhamodharan, R. (2019). Biocompatible hydrogels of chitosan-alkali lignin for potential wound healing applications. *Materials Science and Engineering: C*, 102, 447-457.
32. Boral, S., Gupta, A. N., & Bohidar, H. B. (2006). Swelling and de-swelling kinetics of gelatin hydrogels in ethanol–water marginal solvent. *International journal of biological macromolecules*, 39(4-5), 240-249.
33. Zhang, R., Tang, M., Bowyer, A., Eienthal, R., & Hubble, J. (2005). A novel pH-and ionic-strength-sensitive carboxy methyl dextran hydrogel. *Biomaterials*, 26(22), 4677-4683.
34. El-Sayed, M., Sorour, M., Abd El Moneem, N., Talaat, H., Shalaan, H., & El-Marsafy, S. (2011). Synthesis and properties of natural polymers-grafted-acrylamide. *World Appl Sci J*, 13(2), 360-368.
35. Li, X., Zhao, Y., Li, D., Zhang, G., Long, S., & Wang, H. (2017). Hybrid dual crosslinked polyacrylic acid hydrogels with ultrahigh mechanical strength, toughness and self-healing properties via soaking salt solution. *Polymer*, 121, 55-63..
36. El-Sherbiny, I. M., & Yacoub, M. H. (2013). Hydrogel scaffolds for tissue engineering: Progress and challenges. *Global Cardiology Science and Practice*, 2013(3), 38.
37. Bashir, S., Hina, M., Iqbal, J., Rajpar, A. H., Mujtaba, M. A., Alghamdi, N. A., ... & Ramesh, S. (2020). Fundamental concepts of hydrogels: Synthesis, properties, and their applications. *Polymers*, 12(11), 2702.
38. Officer E., Ferreira M.M. Leonardo da Vinci Program. [(accessed on 25 February 2022)]. Available online:

[https://biodeg.net/fichiers/Training%20course%20\(Eng\).pdf](https://biodeg.net/fichiers/Training%20course%20(Eng).pdf) [Ref list]

39. Barclay, T. G., Day, C. M., Petrovsky, N., & Garg, S. (2019). Review of polysaccharide particle-based functional drug delivery. *Carbohydrate polymers*, 221, 94-112.
40. Matica, A., Menghiu, G., & Ostafe, V. (2017). TOXICITY OF CHITOSAN BASED PRODUCTS. *New Frontiers in Chemistry*, 26(1).
41. Talaat, H. A., Sorour, M. H., Abounour, A. G., Shaalan, H. F., Ahmed, E. M., Awad, A. M., & Ahmed, M. (2008). Development of a multi-component fertilizing hydrogel with relevant techno-economic indicators. *Am-Euras J Agric Environ Sci*, 3(5), 764-70.
42. Ganji, F., & VASHEGHANI, F. E. (2009). Hydrogels in controlled drug delivery systems.
43. Tsang, V. L., & Bhatia, S. N. (2004). Three-dimensional tissue fabrication. *Advanced drug delivery reviews*, 56(11), 1635-1647.
44. Rabilloud, T., Chevillet, M., Luche, S., & Lelong, C. (2010). Two-dimensional gel electrophoresis in proteomics: Past, present and future. *Journal of proteomics*, 73(11), 2064-2077.
45. Bai, Xin, et al. (2018) "Bioactive hydrogels for bone regeneration." *Bioactive materials* 3.4: 401-417.
46. Tozzi, G., De Mori, A., Oliveira, A., & Roldo, M. (2016). Composite hydrogels for bone regeneration. *Materials*, 9(4), 267.
47. Rehman, W. U., Asim, M., Hussain, S., Khan, S. A., & Khan, S. B. (2020). Hydrogel: A promising material in pharmaceuticals. *Current Pharmaceutical Design*, 26(45), 5892-5908.
48. Champeau, M., Heinze, D. A., Viana, T. N., de Souza, E. R., Chinellato, A. C., & Titotto, S. (2020). 4D printing of hydrogels: a review. *Advanced Functional Materials*, 30(31), 1910606.
49. Ferraris, S., Spriano, S., Scalia, A. C., Cochis, A., Rimondini, L., Cruz-Maya, I., ... & Vineis, C. (2020). Topographical and biomechanical guidance of electrospun fibers for biomedical applications. *Polymers*, 12(12), 2896.

50. Caló, E., & Khutoryanskiy, V. V. (2015). Biomedical applications of hydrogels: A review of patents and commercial products. *European polymer journal*, 65, 252-267.
51. Sepantafar, M., Maheronnaghsh, R., Mohammadi, H., Radmanesh, F., Hasani-Sadrabadi, M. M., Ebrahimi, M., & Baharvand, H. (2017). Engineered hydrogels in cancer therapy and diagnosis. *Trends in biotechnology*, 35(11), 1074-1087.
52. Fan, D. Y., Tian, Y., & Liu, Z. J. (2019). Injectable hydrogels for localized cancer therapy. *Frontiers in chemistry*, 7, 675.
53. Li, S., Dong, S., Xu, W., Tu, S., Yan, L., Zhao, C., ... & Chen, X. (2018). Antibacterial hydrogels. *Advanced science*, 5(5), 1700527.
54. Wahid, F., Zhong, C., Wang, H. S., Hu, X. H., & Chu, L. Q. (2017). Recent advances in antimicrobial hydrogels containing metal ions and metals/metal oxide nanoparticles. *Polymers*, 9(12), 636.
55. European Pharmacopoeia 9. Lidocaine hydrochloride 01/2017:0227 corrected 9.0 - P. 2905.
56. Лідокаїну гідрохлорид // Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 2-е вид. – Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. — Т. 2. — С. 401-403.
57. Перцев, І. М., Рибачук, В. Д., Рибачук, В. Д., Дмитрієвський, Д. І. (2010). Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність.
58. Mezger, T. (2020). The rheology handbook: for users of rotational and oscillatory rheometers. European Coatings.
59. Caggioni, M., Spicer, P. T., Blair, D. L., Lindberg, S. E., & Weitz, D. A. (2007). Rheology and microrheology of a microstructured fluid: The gellan gum case. *Journal of Rheology*, 51(5), 851-865.
60. Основи законодавства України про охорону здоров'я : Закон України від 19.11.1092 № 2801-XII // База даних «Законодавство України» / ВР

України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12#Text> (дата звернення: 12.10.2021).

61. Про затвердження Типового положення про службу охорони праці: Наказ Держнаглядохоронпраці України від 15.11.2004 № 255. База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1526-04#Text> (дата звернення: 12.10.2021).

62. Про охорону праці : Закон України від 14.10.1992 № 2694-XII // База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2694-12#Text> (дата звернення: 12.10.2021).

63. Про затвердження Вимог до роботодавців щодо захисту працівників від шкідливого впливу хімічних речовин : Наказ МНС України від 22.03.2012 № 627 // База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0521-12#Text> (дата звернення: 15.10.2021).

64. Санітарні норми мікроклімату виробничих приміщень ДСН 3.3.6.042-99 : Постанова МОЗ України від 01.12.1999 № 42 // База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va042282-99#Text> (дата звернення: 15.10.2021).

65. Про затвердження Правил охорони праці під час роботи в хімічних лабораторіях : Наказ МНС України від 11.09.2012 № 1192 // База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1648-12#Text> (дата звернення: 15.10.2021).

66. Характеристики вогнегасників і визначення основних понять щодо їх експлуатації. *Додаток до журналу «Охорона праці і пожежна безпека» «Консультант з охорони праці і пожежної безпеки»*. 2014. № 4.

67. Вогнегасник вуглекислотний ВВ-5 *Наіс-Н* : веб-сайт. URL: <https://nais.com.ua> (дата звернення: 12.10.2021).

ДОДАТОК А

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
АГРАРНО-ЕКОНОМІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ДНІПРОВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ОЛЕСЯ ГОНЧАРА

ДВНЗ “УКРАЇНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ
ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ”



**МАТЕРІАЛИ
І МІЖНАРОДНОЇ НАУКОВОЇ
КОНФЕРЕНЦІЇ**

**“Теоретичні та експериментальні аспекти
сучасної хімії та матеріалів”**

*присвячена 100-річчю Дніпровського державного
аграрно-економічного університету*

20 травня 2022 р.

Дніпро
“Середняк Т.К.”
2022

<i>Морозова Л.П.</i> Використання дифеніламіну в аналітичній хімії	120
<i>Плюта К.В., Спігур Д.В.</i> Вольтамперометричне визначення кармоазину з однієї краплі на модифікованому β -циклодекстринном вугільно-пастовому електроді	124
<i>Травінська Т., Робота Л., Брикова О., Сивельєв Ю., Білявська Л.</i> Водні дисперсії іономерних поліуретанів в якості носіїв біологічно активних сполук і композити на їх основі	126
<i>Циганкова В.А., Андрусевич Я.В., Копіч В.М., Пільо С.Г., Броварець В.С.</i> Розробка нових регуляторів росту рослин нуту на основі похідних оксазолу	130
<i>Яцков М.В., Калько А.Д., Смілий П.М.</i> До якості води річкового басейну Прип'яті	134
<i>Яцков М.В., Корчик Н.М., Беседюк В.Ю.</i> Перспективи застосування молочної сироватки у лікувально- профілактичному харчуванні	138
<i>Иценко О.В., Плавин В.П., Ляшок І.О., Коляда М.К., Федоренко Ю.С.</i> Екологічно безпечний спосіб захвату насіння із застосуванням модифікованих полісахаридів	142
<i>Петрушица Г.О., Чигвінцева О.П., Вішніків А.Б., Базель Я.Р., Максимова Н.М., Ковальова Л.С.</i> Кінетика відновлення бісмутовмісного 18-молібдодифосфату	145
<i>Ситник С.А., Ловинська В.М., Харитонов М.М., Рула І.В., Рубік Хінек, Кубинець В.Є.</i> Термічний аналіз біомаси лісоутворюючих видів	148
<i>Баранов Ю.С., Демченко В.Ф.</i> Сучасні методи визначення пестицидів в Україні	152
<i>Кофанов В.І., Демченко В.Ф., Макарчук Я.В.</i> Досвід використання «коршельних» колонок у ВЕРХ для визначення мультизалишків пестицидів	156

УДК 339.13: 621.798

**ЕКОЛОГІЧНО БЕЗПЕЧНИЙ СПОСІБ ЗАХИСТУ НАСІННЯ ІЗ
ЗАСТОСУВАННЯМ МОДИФІКОВАНИХ ПОЛІСАХАРИДІВ**

Іщенко О.В., Плаван В.П., Ляшок І.О., Коляда М.К., Федоренко Ю.С.

Київський національний університет технологій та дизайну

вул. Немировича-Данченка, 2, 01011, м. Київ

e.ishchenko5@gmail.com

Підвищення продуктивності сільськогосподарських культур за умови збереження екологічного стану й родючості орних ґрунтів є запорукою сталого розвитку агроекосистем. За наявного рівня розвитку сільського господарства застосування систем хімічного захисту сільськогосподарських культур сягнуло небезпечних розмірів, що погіршує екологічний стан навколишнього середовища. У зв'язку з цим більшу перспективу мають екологічно безпечні препарати захисту насіння природного походження, зокрема на основі полісахаридів.

Полісахариди, зокрема Натрію альгінат, декстрини, крохмаль, целюлоза, пектин, хітозан, використовуються для одержання систем-носіїв біологічно активних сполук сільськогосподарського призначення [1, 2]. Полімери, особливо у формі гідрогелів і кульок, мають велике значення у формуванні систем контрольованого вивільнення добрив, також підвищують вологоутримуючу здатність ґрунту [3], а після їх деградації вони корисні як компост. Природні полімери набувають більшої актуальності порівняно з синтетичними полімерами через екологічність, економічну ефективність, доступність та здатність до біологічного розкладу. Матеріали на основі похідних полісахаридів здатні поглинати та утримувати велику кількість води в ділянках своїх структур, що пояснює їх застосування в різних галузях, зокрема для біорозкладних полімерних композицій. При цьому плівки на основі полісахаридів демонструють властивості гідрогелів [4].

Для передпосівної обробки насіння сільськогосподарських культур можуть бути застосовані композиції, які містять високомолекулярну основу та органічні

полімерні наповнювачі (крохмаль, целюлозу тощо) [5]. Передпосівна обробка насіння плівкоутворюючими композиціями забезпечує високу ефективність завдяки захисту насіння від збудників хвороб; зниження ураження ґрунтовими шкідниками, послаблення негативної дії механічного травмування насіння; стимулювання проростання і розвитку рослин на початковій стадії росту [6].

Досліджували можливість створення полімерної композиції для передпосівної обробки насіння, яка включає полімерний плівкоутворювач та біологічно активну речовину. Як плівкоутворювач використали карбоксиметильований крохмаль (КМК), а гідролізат колагену (Гр) – як біологічно активну речовину і джерело азотовмісних добрив. Гідролізат колагену – це продукт, отриманий в результаті кислотного гідролізу недублених відходів шкур свиней (голивної обрізі свинячих шкур). Введення до складу полімерної композиції гідролізату колагену як джерела азоту підвищує стимулюючу дію полімерної композиції для передпосівної обробки зерна.

Полімерну композицію для передпосівної обробки готують наступним чином. В реактор-автоклав на 1л з мішалкою заливають 45 г води і при постійному перемішуванні за температури 35-40 °С додають, г: КМК – 12,5; Гр – 37,5; гліцерину – 5. Після розчинення і гомогенізації в реактор завантажують 100 г насіння ріпаку, перемішують і відстоюють. Надлишок розчину декантують в окрему ємкість, а оброблене насіння залишають до повного висихання при кімнатній температурі. Після висушування оброблене насіння ріпаку готове до зберігання та подальшої посадки.

Досліджували водоутримувочу здатність гідрогелевих плівок різного складу, а також вплив рН на їх властивості набухання та гідролітичну деструкцію. Найменше піддаються набуханню, а потім і розчиненню плівки на основі крохмалю модифікованого практично незалежно від рН розчину. Плівки на основі нативного крохмалю виявляються більш стійкішими до дії лужних розчинів, в кислих розчинах починають швидко набухати з наступним розчиненням, причому із зменшенням вмісту крохмалю розчинення відбувається швидше.

Одночасна присутність у плівці білкового гідролізату і модифікованого крохмалю забезпечує пролонгований ефект набрякання. Ймовірніше за все, карбонільні групи як амілози так і амілопектину можуть брати участь у взаємодії з продуктами гідролізу колагену з утворенням хімічних зв'язків. Це проявляється в уповільненому набуханні, у підвищенні міцності та еластичності плівок, що забезпечує високий захисний ефект і поступове вивільнення поживних речовин. На противагу хімічно синтезованим засобам захисту насіння, плівкові матеріали на основі модифікованих полісахаридів не викликають небажаних екологічних наслідків.

Література:

1. Acharya S, Liyanage S, Parajuli P, Rumi SS, Shamshina JL, Abidi N. Utilization of Cellulose to Its Full Potential: A Review on Cellulose Dissolution, Regeneration, and Applications. *Polymers (Basel)*. 2021 Dec; 13(24): 4344. DOI: 10.3390/polym13244344
2. Klemm D, Heublein B, Fink HP, Bohn A. Cellulose: fascinating biopolymer and sustainable raw material. *Angewandte Chemie*, 2005; 44(22): 3358-3393.
<https://doi.org/10.1002/anie.200460587>
3. Campos, E.V.R., de Oliveira, J.L., Fraceto, L.F. et al. Polysaccharides as safer release systems for agrochemicals. *Agron. Sustain. Dev.* 35, 47–66 (2015).
4. Чобіт, М. Р. (2018). Застосування пероксидованих полісахаридів для одержання гідрогелевих композитів. *Chemistry, Technology and Application of Substance*, 1(1), 139-144.
5. G. John, S. Nagarajan, P. K. Vemula, J. R. Silverman, C.K.S. Pillai. Natural monomers: A mine for functional and sustainable materials – Occurrence, chemical modification and polymerization, *Progress in Polymer Science*, Vol. 92, 2019, P. 158-209, <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2019.02.008>.
6. Панчук М.В., Шлапак Л.С., Курта С.А., Струмінська О.О. Виробництво та використання біополімерів — шлях до покращення екології довкілля // Науковий вісник ІФНТУНГ. – 2011. – №4(30) – С. 92-101.

ДОДАТОК Б

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**



**НАУКОВО-ТЕХНІЧНИЙ ПРОГРЕС І ОПТИМІЗАЦІЯ
ТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРОЦЕСІВ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

**МАТЕРІАЛИ ІХ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ**

22-23 вересня 2022 року

**Тернопіль
ТНМУ
«Укрмедкнига»
2022**

<i>Ж. Козак, К. Ващенко</i> ВИВЧЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ КОРОСТИ	59
<i>С.М. Кравченко, С.М. Гуреска</i> ВПРОВАДЖЕННЯ ЕЛЕМЕНТІВ СЕРІАЛІЗАЦІЇ ПРИ ВИВЕДЕННІ НА РИНОК ЄВРОПИ НЕСТЕРИЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	60
<i>О. Кучмисва, Т. Буткевич</i> ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ЛЬОДЯНИКІВ ДЛЯ ПОЛЕГШЕННЯ СИМПТОМІВ КАТАРАЛЬНОГО ТА АФТОЗНОГО СТОМАТИТИВ	61
<i>В. Лижнюк, В. Лисовий, В. Бессарабов, Г. Кузьміна, А. Гай, І. Поніведна, В. Костюк, К. Савченко</i> РЕЗУЛЬТАТИ ПІДВИЩЕННЯ РОЗЧИННОСТІ НІМЕСУЛІДУ В СКЛАДІ ТВЕРДОЇ ДИСПЕРСНОЇ СИСТЕМИ	62
<i>Т. Нестерук, Н. Полошко</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЕКСТРАКТУ МАНГО НА ВЛАСТИВОСТІ МЕДИЧНОГО ОЛІВЦЯ	64
<i>М. В.Оглобліна, І. В. Булуєва</i> УДОСКОНАЛЕННЯ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ШКІРНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ГРИБКОВОЇ ЕТІОЛОГІЇ ШЛЯХОМ ЗМІНИ ЙОГО СКЛАДУ (повідомлення 1)	64
<i>Т. Осмаєк, Ю. Равків, Т. Грошовий</i> ТРАНСДЕРМАЛЬНА ДОСТАВКА ЛІКІВ ЯК БЕЗПЕЧНИЙ НАПРЯМОК ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	66
<i>С. Савченко, Т. Буткевич</i> ШВИДКОРОЗЧИННА ОРАЛЬНА ПЛІВКА З МЕЛАТОНІНОМ: ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ	67
<i>О.О. Салій, Є.В. Савченко, В.І. Бессарабов</i> АКТУАЛЬНІСТЬ СТВОРЕННЯ КОМБІНОВАНОЇ ПАРЕНТЕРАЛЬНОЇ КОМПОНІЦІЇ ДОКСИЦІКЛІНУ У ФОРМІ ЛЮФЛІЗОВАНОГО ПОРОШКУ	68
<i>К. Тарапон, О. Тригубчик</i> ВИВЧЕННЯ ПАРАМЕТРІВ ПРЕСУВАННЯ ТАБЛЕТОК НІМЕСУЛІДУ З ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ	70
<i>Ю. Федоренко, О. Іщенко, В. Стрешиний, В. Плаван, В. Бессарабов, В. Лисовий, Н. Здерко</i> ДОСЛІДЖЕННЯ КІНЕТИКИ ВИВІЛЬНЕННЯ ЛІДОКАЇНУ В ГІДРОГЕЛЕВИХ ПЛІВКАХ НА ОСНОВІ АЛЬБІНАТУ НАТРУ ТА ПОЛІВІНІЛОВГО СПИРТУ	71
<i>В. Федоруцька, Н. Гербіна, І. Ковалевська</i> ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ, ЯКІ МОЖУТЬ БУТИ ВИКОРИСТАНІ ДЛЯ РОЗРОБКИ ФІТОПРЕПАРАТІВ ДЛЯ БОРОТЬБИ З ІНСОМНІЄЮ	72
<i>А. Харченко, В. Лисовий, В. Бессарабов, Г. Кузьміна, А. Гай, В. Яременко, О. Ковалевська</i> ВІДЦЕНТРОВЕ ФОРМУВАННЯ ПОЛІМЕРНИХ ВОЛОКОН ДЛЯ ПОТЕНЦІЙНОГО ВИКОРИСТАННЯ У ЯКОСТІ НОСІЇВ АКТИВНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ІНГРЕДІЄНТІВ	74
<i>С. Чермецька, Н. Белей, Б. Павлюк</i> ВИЗНАЧЕННЯ ОПТИМАЛЬНОГО СКЛАДУ ТАБЛЕТОК ЕКСТРАКТУ СУХОГО МАТЕРИНКИ ЗВИЧАЙНОЇ	74
<i>Д.Л. Шабатіна</i> ПРИНЦИПИ ДЕРЖАВНОГО РЕГУЛЮВАННЯ ТА СТАНДАРТИЗАЦІЇ У СФЕРІ ЯКОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	75

References:

1. Tarapon K.V., Tryhubchak O.V. Development of extended-release formulation based on the quality by design approach. *Acta Polonicae Pharmaceutica - Drug Research*. 2022. Vol. 79, No. 2. P. 231-244.
2. Persistence Market Research: Oral Extended Release Tablets Market - Global Industry Analysis 2014-2018 and Forecast 2019-2029, Healthcare Market Reports, 2018.
3. Mordor Intelligence: Sustained release excipients market - growth, trends, covid-19 impact, and forecasts (2022–2027), Telangana, India, 2021.
4. Тригубчак О.В., Таракон К.В., патентовласники. Спосіб виготовлення таблеток німесулідю з пролонгованим вивільненням. Патент України № 151169. 2022 Черв. 15, бюл. №24.

ДОСЛІДЖЕННЯ КІНЕТИКИ ВИВІЛЬНЕННЯ ЛІДОКАЇНУ В ГІДРОГЕЛЕВИХ ПЛІВКАХ НА ОСНОВІ АЛЬГІНАТУ НАТРУ ТА ПОЛІВІНІЛОВОГО СПИРТУ

Ю. Федоренко, О. Іщенко, В. Страшний, В. Плаван,
В. Бессарабов, В. Лісовий, Н. Здерко

*Київський національний університет технологій та дизайну,
м. Київ, Україна
julia.fedorenko@ukr.net*

Вступ. Трансдермальні системи з місцевими анестетиками все частіше використовуються для лікування локалізованого болю. Місцеве застосування препарату надає змогу доставки лікарського засобу безпосередньо до тканин-мішеней протягом тривалого часу, уникаючи метаболізму при проходженні через шлунково-кишковий тракт та печінку, а також зменшує побічні ефекти, пов'язані з високою системною дією [1].

Гідрогелі являють собою макроскопічні та водорозчинні фармацевтичні форми, утворені тривимірною полімерною сіткою, що широко використовуються для місцевого введення кількох класів лікарських засобів [2]. Вони мають корисні властивості такі, як біосумісність, нетоксичність і відповідна реологія, що дозволяє використовувати їх для загоєння ран та як засіб місцевої доставки активних субстанцій на шкіру та слизові оболонки [3].

Лідокаїн є місцевим анестетиком з низькою молекулярною масою та високою ліпофільністю. Через високу ефективність, швидке контрольоване вивільнення, невелику тривалість ефекту лідокаїн є найчастіше використовуваним препаратом для місцевої анестезії [4].

Мета. Метою роботи є дослідження кінетики вивільнення лідокаїну гідрохлориду з гідрогелевих плівок на основі альгінату натру та полівінілового спирту.

Матеріали і методи. При виготовленні гідрогелю використовували: для основи – дистильовану воду, альгінат натру (АН), полівініловий спирт (ПВС), ніпагін та ніпазол; в якості активного фармацевтичного інгредієнту (АФІ) –10% лідокаїн гідрохлорид. Приготування здійснювали методом поливу на скляну форму з подальшим заморожуванням та зшиванням іонам Ca^{2+} .

Досліджували кінетику вивільнення лідокаїну гідрохлориду з гідрогелевих плівок на основі альгінату натру та полівінілового спирту за допомогою тесту «Розчинення» на приладі VK 7000 («VanKel», США). Вивільнення відбувалось в середовищі фосфатного буферу pH 6,8 при температурі 32°C.

Кількісне визначення лідокаїну гідрохлориду в гідрогелі встановлювали спектрофотометричним методом на приладі OPTIZEN POP UV VIS («Mecasys», Південна Корея) при довжині хвилі 262 нм.

Результати. На рисунку 1 зображено кінетичну криву вивільнення АФІ з полімерної плівки.

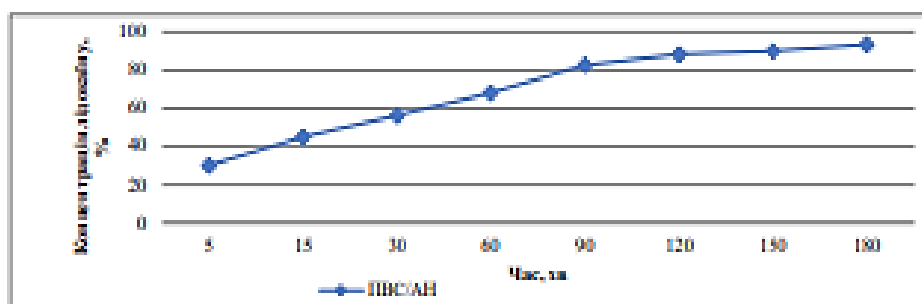


Рис. 1. Кінетика звільнення лідокаїну гідрохлориду з гідрогелевої плівки на основі АН/ПВС

За результатами досліджень визначено, що за 30 хвилин розчинення звільняється більше 50% АФІ, а за 90 хвилин концентрація лікарського засобу перевищує 80%.

Висновки. В ході досліджень гідрогелевої плівки на основі АН/ПВС з 10% лідокаїну гідрохлориду було встановлено, що полімерна основа плівки може використовуватися для транспортування обраного АФІ і застосовуватися в медичних виробках для місцевого знеболювання пролонгованої дії

References.

1. Greuber E., Vought K., Patel K. Biorelevant in vitro skin permeation testing and in vivo pharmacokinetic characterization of lidocaine from a nonaqueous drug-in-matrix topical system. *AAPS PharmSciTech*. 2021. Vol. 22, № 215. doi: 10.1208/s12249-021-02101-y
2. Ribeiro L. M., Franz-Montan M., Breitzkreitz M. C. Nanohybrid hydrogels designed for transbuccal anesthesia. *Int J Nanomedicine*. 2018. Vol. 13. P. 6453–6463. doi: 10.2147/IJN.S180080.
3. Muniz B. V., Baratelli D., Di Carla S. Hybrid hydrogel composed of polymeric nanocapsules co-loading lidocaine and prilocaine for topical intraoral anesthesia. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8, № 17972. doi: 10.1038/s41598-018-36382-4.
4. Li Y, Zhao E, Li L, Zhang W. Facile design of lidocaine-loaded polymeric hydrogel to persuade effects of local anesthesia drug delivery system: complete in vitro and in vivo toxicity analyses. *Drug Delivery*. 2021. Vol. 28, № 1. P. 1080-1092.

ЛІКАРСЬКІ РОСЛИНИ, ЯКІ МОЖУТЬ БУТИ ВИКОРИСТАНІ ДЛЯ РОЗРОБКИ ФІТОПРЕПАРАТІВ ДЛЯ БОРТЬБИ З ІНСОМНІЄЮ

В. Федорунько, Н. Гербіна, І. Ковалевська

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

n.a.gerbina@gmail.com

Вступ. Сон є важливим компонентом фізичного та емоційного благополуччя, а відсутність чи порушення сну через безсоння є поширеною проблемою, що може призвести до зовнішніх наслідків, таких як, сіре обличчя, синці під очима, загальної млявості, уповільнення реакції, погіршення здатності приймати рішення, а це може спричинити аварії на дорозі, критичні помилки у роботі тощо. Крім того, регулярне недосипання, збільшує ризик появи хронічних захворювань – діабету, серцево-судинних недуг, гіпертонії, а також ожиріння, порушень імунної системи, психічного здоров'я та ін.

При лікуванні інсомнії використовують лікарські препарати та немедикаментозні методики як самостійно, так і у поєднанні один з одним. До немедикаментозних методик відносять дотримання гігієни сну, фізичні навантаження, психотерапевтичні підходи, фізіотерапія. Медикаментозне лікування інсомнії включає широкий арсенал сучасних лікарських засобів, однак ідеальним препаратом для лікування інсомнії вважається засіб, дія якого починається швидко, дозволяючи зменшити латентність сну, зберігається