

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА  
ДИЗАЙНУ

Факультет хімічних та біофармацевтичних технологій

Кафедра хімічних технологій та ресурсозбереження

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему:

Технологія одержання лікарських форм з пролонгованою дією на основі  
водорозчинних полімерів

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Спеціальність 161 Хімічні технології та інженерія

Освітня програма Хімічні технології виробництва лікарських засобів і медичних виробів

Виконав: студент групи МГЛЗ-23  
Сергій ЯЩУК

Науковий керівник  
д.т.н., доц. Іщенко О.В.

(науковий ступінь, вчене звання, прізвище та ініціали)

Рецензент д.т.н., проф. Бессарабов В.І.

## КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ТЕХНОЛОГІЙ ТА ДИЗАЙНУ

Факультет Хімічних та біофармацевтичних технологійКафедра Хімічних технологій та ресурсозбереженняРівень вищої освіти другий (магістерський)Спеціальність 161 Хімічні технології та ресурсозбереженняОсвітня програма Хімічні технології виробництва лікарських засобів і медичних виробів**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Завідувач кафедри ХТР

Вікторія ПЛАВАН

« 29 » листопада 2024 р.

**ЗАВДАННЯ  
НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ (ПРОЄКТ) СТУДЕНТУ**Ящуку Сергію Сергійовичу  
(прізвище, ім'я, по батькові студента)1. Тема кваліфікаційної роботи (проєкту) Технологія одержання лікарських форм з пролонгованою дією на основі водорозчинних полімерівНауковий керівник роботи Іщенко Олена Володимирівна, д.т.н., доц.

затверджені наказом КНУТД від « 03 » 09 2024 року № 188-уч

2. Вихідні дані до кваліфікаційної роботи (проєкту) науково-інформаційні джерела, навчально-методична література, каталоги технологічного обладнання, аналізи досліджень.3. Зміст кваліфікаційної роботи (проєкту) (перелік питань, які потрібно опрацювати) вступ; огляд літератури щодо розробки препаратів у формі гідрогелів виробництва медичного виробу; загальні висновки; список використаних джерел.4. Дата видачі завдання 03.09.2024

## 5. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Ім'я, прізвище та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Вступ	Олена ІЩЕНКО, д.т.н., доц.		
Розділ 1	Олена ІЩЕНКО, д.т.н., доц.		
Розділ 2	Олена ІЩЕНКО, д.т.н., доц.		
Розділ 3	Олена ІЩЕНКО, д.т.н., доц.		
Розділ 4	Вікторія ПЛАВАН, д.т.н., зав.каф.ХТР		
Висновки	Олена ІЩЕНКО, д.т.н., доц.		

## КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапу кваліфікаційної роботи (проекту)	Орієнтовний термін виконання	Примітка про виконання
1	Вступ	03.09. – 27.09.2024	
2	Розділ 1. Огляд літературних джерел щодо властивостей, класифікації та використання полімерних гідрогелів	28.09. – 11.10.2024	
3	Розділ 2. Матеріали та методи дослідження полімерних гідрогелевих плівок	12.10. – 25.10.2024	
4	Розділ 3. Експериментальна частина	26.10. – 08.11.2024	
5	Розділ 4. Екологічна частина	08.11. - 10.11.2024-	
6	Висновки	11.11. – 15.11.2024	
7	Оформлення (чистовий варіант)	16.11. – 20.11.2024	
8	Подача кваліфікаційної роботи (проекту) науковому керівнику для відгуку (за 14 днів дозахисту)	20.11.2024	
9	Подача кваліфікаційної роботи (проекту) для рецензування (за 12 днів дозахисту)	21.11..2024	
10	Перевірка кваліфікаційної роботи (проекту) на наявність ознак плагіату (за 10 днів до захисту)	25.11.2024	
11	Подання кваліфікаційної роботи (проекту) на завідувачу кафедри (за 7днів до захисту)	26.11.2024	

З завданням ознайомлений:

Студент

\_\_\_\_\_ (підпис)

Сергій ЯЦУК

\_\_\_\_\_ (Власне ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

Науковий керівник

\_\_\_\_\_ (підпис)

Олена ІЩЕНКО

\_\_\_\_\_ (Власне ім'я та ПРІЗВИЩЕ)

## АНОТАЦІЯ

**Ящук С.С. Технологія одержання лікарських форм з пролонгованою дією на основі водорозчинних полімерів. – Рукопис.**

Кваліфікаційна робота за спеціальністю 161 Хімічні технології та інженерія. – Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, 2024 рік.

Кваліфікаційна робота присвячено дослідженню та розробці оптимального складу гідрогелевих плівок на основі альгілату натрію для подальшого їх застосування в біомедичній галузі. Під час виконання кваліфікаційної роботи було досліджено реологічні властивості розчинів на основі полімерної композиції, структурно-механічні, фізичні властивості, здатність водопоглинання гідрогелей з різним відсотковим вмістом полімерів – альгілату 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, альгілат натрію, полівініловий спирт, лідокаїну гідрохлорид.*

## ABSTRACT

**Yashchuk S.S. Technology of obtaining prolonged-release dosage forms based on water-soluble polymers. - Manuscript.**

Qualification work on specialty 161 Chemical technologies and engineering. - Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, 2024.

The qualification work is devoted to the research and development of the optimal composition of hydrogel films based on sodium alginate for their further application in the biomedical industry. During the qualification work, the rheological properties of solutions based on a polymer composition, structural-mechanical, physical properties, and water absorption capacity of hydrogels with different percentages of polymers – sodium alginate and polyvinyl alcohol were investigated. Studies were conducted on the influence of lidocaine hydrochloride on the characteristics of the polymer composition.

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.*

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ ЩОДО ВЛАСТИВОСТЕЙ, КЛАСИФІКАЦІЇ ТА ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕЙ .....	13
1.1. Полімерні гідрогелі – загальні положення.....	13
1.2. Класифікація гідрогелів .....	15
1.3. Методи синтезу гідрогелів.....	19
1.4. Властивості гідрогелів.....	24
Висновки до розділу 1 .....	35
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕВИХ ПЛІВОК.....	37
2.1. Матеріали.....	37
2.1.1. Альгінат натрію .....	37
2.1.2. Полівініловий спирт .....	40
2.1.3. Лідокаїну гідрохлорид .....	42
2.1.4. Вода очищена .....	44
2.1.5. Ніпагін .....	45
2.1.6. Ніпазол.....	46
2.2. Методи дослідження .....	47
2.2.1. Метод отримання гідрогелевих плівок .....	47
2.2.2. Методика дослідження гідрогелевих плівок на здатність водопоглинання	49
2.2.3. Методика дослідження реологічних властивостей .....	50
2.2.4. Методика визначення фізико-механічних властивостей плівок під час розтягу.....	51
РОЗДІЛ 3 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА .....	54
3.1. Дослідження гідрогелевих плівок на водопоглинання .....	54
3.2. Дослідження гідрогелів на водовміст .....	57
3.3. Дослідження реологічних характеристик .....	58
3.4. Дослідження фізико-механічних властивостей плівок під час розтягу....	63

3.6.	Технологічний процес отримання гідрогелевих плівок .....	65
3.7.	Вибір технологічного обладнання.....	74
	Висновки до 3 розділу .....	77
РОЗДІЛ 4. ЕКОЛОГІЧНА БЕЗПЕКА.....		79
4.1	Охорона праці та навколишнього середовища .....	79
4.2	Аналіз умов праці в хімічній лабораторії.....	80
4.2.1	Аналіз шкідливих факторів при роботі в хімічній лабораторії.....	80
4.2.2	Мікроклімат .....	83
4.2.3	Освітлення .....	85
4.2.4	Рівень шуму .....	86
4.2.5	Небезпека ураження електричним струмом.....	86
4.3	Безпека в надзвичайних ситуаціях .....	87
4.3.1	Пожежна безпека та первинні засоби пожежогасіння .....	87
4.3.2.	Безпека під час інших надзвичайних ситуаціях .....	91
4.4	Розробка заходів з енергозбереження.....	91
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ .....		94
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....		95

## ВСТУП

Лікарські форми з пролонгованою дією – це інноваційні фармацевтичні препарати, які забезпечують поступове та тривале вивільнення активної фармацевтичної субстанції (АФС) в організмі. Це досягається за рахунок використання спеціальних матриць, найчастіше створених на основі водорозчинних полімерів. Основний принцип роботи таких форм полягає в тому, що АФС вбудовується в полімерну матрицю. Поступове розчинення полімеру в біологічних рідинах призводить до поступового вивільнення активної речовини. Основними перевагами цих форм є: забезпечення оптимальної концентрації лікувальної речовини в організмі протягом тривалого часу, що мінімізує коливання концентрації та пов'язані з ними побічні ефекти; пацієнтам достатньо приймати ліки рідше, що підвищує комфортність лікування та дотримання терапевтичного режиму; поступове вивільнення знижує концентрацію лікувальної речовини в шлунку, зменшуючи ризик подразнення; завдяки модифікації полімерів можна досягти цільової доставки лікувальних речовин до певних органів або тканин.

Водорозчинні полімери створюють тривимірну сітку, в якій утримується активна речовина. Вибір полімеру визначає швидкість вивільнення АФС. Найчастіше використовують полівінілпіролідон (ПВП) який має високу розчинність у воді, нетоксичний, широко використовується для створення плівок, матриць і гелів; гіалуронову кислоту - природний полімер, використовується для створення гелів і імплантів, має високу біосумісність; карбоксиметилцелюлозу (КМЦ) - застосовується для створення таблеток і капсул з пролонгованим вивільненням, має високу в'язкість; метилцелюлозу - використовується для створення плівок і матриць, має різні ступені в'язкості.

Методи отримання лікарських форм з пролонгованою дією це створення гранул з суміші АФС та полімеру; видавлювання пасти з АФС та полімеру через сито для отримання ниток або гранул; отримання мікросфер шляхом розпилення розчину полімеру з АФС; електроформування - отримання волокон і мембран з полімеру та АФС під дією електричного поля.

Основні сучасні тенденції:



- розробка нових полімерів - створення полімерів з більш точними характеристиками для контролю вивільнення ліків.
- комбінація різних полімерів - створення композитних матеріалів з унікальними властивостями.
- використання нанотехнологій - створення наночастинок з полімерів для цільової доставки ліків.
- 3D-друк - створення персоналізованих лікарських форм з контрольованим вивільненням.

Лікарські форми з пролонгованою дією на основі водорозчинних полімерів є перспективним напрямком у фармації. Вони дозволяють підвищити ефективність лікування багатьох захворювань, зменшити побічні ефекти та покращити якість життя пацієнтів. Подальші дослідження в цій галузі спрямовані на розробку нових, більш ефективних і безпечних систем доставки ліків.

Матричні системи мають перевагу через їх простоту, дотримання режиму пацієнта тощо, ніж традиційна доставка ліків (TDS), яка має багато недоліків, як-от багаторазове введення, коливання рівня концентрації в крові тощо. Розробка пероральних матричних таблеток із уповільненим вивільненням для високорозчинних у воді препаратів із постійним вивільненням швидкість завжди була викликом для фармацевтичних технологів. Більшість високорозчинних у воді лікарських засобів, якщо їх не сформовано належним чином, можуть швидше вивільняти ліки та, ймовірно, призвести до токсичної концентрації препарату при пероральному прийомі. Гідрофільні полімери стали продуктом вибору як важливий інгредієнт для створення композицій пролонгованого вивільнення ліків, які добре розчиняються у воді. Вивільнення лікарського засобу через матричну систему визначається проникненням води, набуханням полімеру, розчиненням лікарського засобу, дифузією лікарського засобу та ерозією матриці. Високорозчинні у воді препарати, такі як метопрололу тартарат, дітіазем, трамодол, ранітидин, були розроблені у вигляді матричних таблеток пролонгованого вивільнення. Вступ. Традиційні системи доставки (TDS) характеризуються негайною та неконтрольованою кінетикою вивільнення ліків. Відповідно, поглинання

лікарського засобу в основному контролюється здатністю організму засвоювати терапевтичну молекулу, і, таким чином, концентрація лікарського засобу в різних тканинах організму, таких як кров, зазвичай зазнає різкого збільшення з наступним подібним зниженням. Як наслідок, може статися, що концентрація препарату небезпечно наближається до токсичного порогу, щоб згодом впасти нижче ефективного терапевтичного рівня. На жаль, також стратегія повторного адміністрування не повністю запобігає вищезгаданим недолікам TDS. Навпаки, мета систем контрольованого вивільнення (CRS) полягає в тому, щоб підтримувати концентрацію ліків у крові або в тканинах-мішенях на бажаному рівні якомога довше. Іншими словами, вони здатні контролювати швидкість і тривалість вивільнення препарату. Матричні технології часто виявилися популярними серед технологій пероральної контрольованої доставки ліків через їх простоту, легкість у виробництві, високий рівень відтворюваності, стабільність сировини та лікарської форми, а також легкість масштабування та валідації процесу. Пероральна доставка ліків продовжує зростати популярністю, оскільки вчені шукають способи контролювати вивільнення ліків і покращити зручність для пацієнтів. Пероральна доставка ліків продовжує зростати популярністю, оскільки вчені шукають способи контролювати вивільнення ліків і покращити зручність для пацієнтів. Однак розробка пероральних таблеток із контрольованим вивільненням для водорозчинних ліків із постійною швидкістю вивільнення завжди була проблемою для фармацевтичних технологів. Більшість із цих водорозчинних препаратів, якщо їх не сформувати належним чином, можуть швидко вивільняти препарат із більшою швидкістю та створювати токсичну концентрацію препарату під час перорального введення. В останні роки значна увага була зосереджена на гідрофільних полімерах при розробці пероральних систем контрольованої доставки ліків через їх гнучкість для отримання бажаного профілю вивільнення ліків, економічну ефективність і широке нормативне визнання. Серед гідрофільних полімерів похідні целюлози, такі як метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза та натрійкарбоксиметилцелюлоза, як правило, вважаються стабільними та безпечними як допоміжні речовини, що сповільнюють вивільнення, при розробці дозованих форм для перорального

застосування з контрольованим вивільненням. Незважаючи на те, що для контролю вивільнення водорозчинних лікарських засобів використовуються різні рецептурні підходи, багатошарові матричні таблетки виявляються потенційними. У цьому огляді ми зосередилися на складанні лікарських засобів, які добре розчиняються у воді, що стане корисним джерелом інформації для людей, які працюють у цій галузі.

**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 гідрогелей 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 альгілату натрію з спрямованою пролонгованою дією АФІ.

**Основні завдання дослідження:**

1. дослідити наукові джерела щодо властивостей, класифікації та використання полімерних гідрогелей;
2. запропонувати оптимальний склад гідрогелевого виробу та обрати метод гелеутворення;
3. дослідити реологічні властивості розчинів полімерної композиції на основі альгілату натрію, що впливають на їх структурування;
4. провести дослідження ступеню набухання гідрогелевих плівок на основі альгілату 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 альгілату натрію.

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

**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 міжнародній конференції та подано до друку статтю (фахове видання).

#### **Структура та обсяг роботи.**

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

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ ЩОДО ВЛАСТИВОСТЕЙ, КЛАСИФІКАЦІЇ ТА ВИКОРИСТАННЯ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕЙ

#### Полімерні гідрогелі – загальні положення

Гідрогелі, як тривимірні мережі зшитих гідрофільних полімерів, демонструють унікальні властивості набухання у водному середовищі. Ця здатність формувати нерозчинну просторову сітку є результатом складного балансу між пружними силами поперечних зшивок та осмотичним тиском, що виникає внаслідок поглинання води [1].

Структурно, гідрогелі представляють собою сітчасту систему, утворену зшитими полімерними ланцюгами або навіть колоїдними кластерами [2]. Саме ця сітчаста архітектура, в поєднанні з високим вмістом води, надає гідрогелям характерну гнучкість та м'якість, що наближає їх за властивостями до біологічних тканин, таких як шкіра [3].

Для створення гідрогелів використовують різноманітні методи хімічного або фізичного зшивання як природних, так і синтетичних полімерів [4]. Отримані матеріали, завдяки своїй пористості та здатності утримувати значні об'єми води, знайшли широке застосування в різних галузях.

Вивчення гідрогелів є актуальним не лише з точки зору фундаментальної науки, а й має важливе практичне значення. Глибоке розуміння поведінки набряклих полімерних систем дозволяє розробляти нові матеріали з заданими властивостями для використання в медицині, фармації, біотехнології та інших сферах [1].

Сучасна фармацевтична наука постійно розвивається, пропонуючи нові підходи до лікування захворювань. Одним із таких проривів стали лікарські форми з пролонгованою дією. Ці інноваційні препарати забезпечують поступове та тривале вивільнення активної речовини в організмі, що дозволяє досягти більш стабільного терапевтичного ефекту та зменшити частоту прийому ліків.

Основний принцип дії таких форм полягає у використанні спеціальних матриць, найчастіше створених на основі водорозчинних полімерів. Активна речовина вбудовується в полімерну структуру, а поступове розчинення полімеру в біологічних рідинах призводить до поступового вивільнення лікувальної речовини. Це забезпечує підтримання оптимальної концентрації ліків в організмі протягом тривалого часу, мінімізуючи коливання концентрації та пов'язані з ними побічні ефекти.

Завдяки пролонгованому вивільненню, пацієнтам достатньо приймати ліки рідше, що підвищує комфортність лікування та дотримання терапевтичного режиму. Крім того, поступове вивільнення знижує концентрацію лікувальної речовини в шлунку, зменшуючи ризик подразнення слизової оболонки.

Сучасні технології дозволяють модифікувати полімери та створювати наночастинки, що відкриває нові можливості для цільової доставки ліків до певних органів або тканин. Це особливо перспективно для лікування локалізованих захворювань.

Серед найбільш поширених водорозчинних полімерів, що використовуються для створення лікарських форм з пролонгованою дією, можна назвати полівінілпіролідон, гіалуронову кислоту, карбоксиметилцелюлозу та метилцелюлозу. Кожен з цих полімерів має свої особливості та забезпечує різну швидкість вивільнення активної речовини.

Методи отримання лікарських форм з пролонгованою дією постійно вдосконалюються. Сучасні технології, такі як грануляція, екструзія, спреї-сушіння та електроформування, дозволяють створювати препарати з різноманітними характеристиками.

Подальші дослідження в цій галузі спрямовані на розробку нових полімерів з більш точними характеристиками, створення композитних матеріалів та використання нанотехнологій для підвищення ефективності і безпеки лікарських форм з пролонгованою дією.

## Класифікація гідрогелів

Класифікація гідрогелів – це складне завдання, оскільки ці матеріали демонструють широкий спектр властивостей, які залежать від багатьох взаємопов'язаних факторів. Загалом, гідрогелі можуть бути класифіковані за різними критеріями, що дозволяє систематизувати величезну кількість існуючих і потенційних матеріалів цього типу.

За походженням гідрогелі поділяються на природні та синтетичні. Природні гідрогелі, такі як альгінати, хітозан, колаген та гіалуронова кислота, зазвичай мають високу біосумісність та біодеградабельність, що робить їх перспективними для біомедичних застосувань. Синтетичні гідрогелі, наприклад, поліакриламідні та полі(вініл спиртові) гелі, характеризуються більш широким діапазоном властивостей і можуть бути модифіковані для досягнення специфічних функцій.

За складом гідрогелі можуть бути однокомпонентними (складаються з одного типу полімеру) або композитними (складаються з кількох типів полімерів або інших компонентів, таких як наночастинки, біологічні молекули тощо). Композитні гідрогелі дозволяють комбінувати властивості різних матеріалів, створюючи матеріали з унікальними характеристиками.

За конфігурацією структури гідрогелі можуть бути лінійними, розгалуженими або зшиті. Зшивання полімерних ланцюгів надає гідрогелям тривимірну структуру і значно впливає на їхні механічні властивості та здатність до набухання.

За мережевим зарядом гідрогелі поділяються на нейтральні, катіонні та аніонні. Заряд гідрогелю визначається природою функціональних груп, присутніх у полімерних ланцюгах, і впливає на його взаємодію з іншими молекулами та іонами.

За фізичними властивостями гідрогелі можуть бути пружними, в'язкопружними або твердими. Ці властивості залежать від ступеня зшивання, молекулярної маси полімерів, температури та інших факторів.ня і механізм зшивання [5].

## **Класифікація на основі джерел походження гідрогелю**

Гідрогелі, залежно від природи використаних полімерів, поділяються на три основні групи: природні, синтетичні та гібридні.

**Природні гідрогелі** синтезуються з біорозкладних полімерів, таких як білки (фібрин, колаген, желатин) та полісахариди (хітозан, крохмаль, альгінат). Їх перевагами є низька вартість, біосумісність, біорозкладність та нетоксичність [6]. Зокрема, альгінат виділяється серед інших природних полімерів завдяки своїм відновлюваним властивостям, неімуногенністю та здатністю до ефективного гелеутворення.

**Синтетичні гідрогелі** утворюються шляхом полімеризації різних мономерів, таких як гідроксіетилметакрилат, етиленгліколь, акрилова кислота та вініловий спирт. Ці полімери, зшиті ковалентними або іонними зв'язками, формують тривимірні набухаючі структури з різноманітними властивостями [7].

**Гібридні гідрогелі** являють собою комбінацію природних та синтетичних полімерів. Такий підхід дозволяє поєднати переваги обох типів полімерів, наприклад, біосумісність природних полімерів та механічну міцність синтетичних. Крім того, введення синтетичних компонентів може розширити функціональні можливості гідрогелів та покращити їх властивості [8].

## **Класифікація гідрогелів за полімерним складом: детальний огляд**

Гідрогелі, як тривимірні мережі зшитих полімерів, демонструють різноманітність властивостей, які значною мірою залежать від їхнього полімерного складу. Класифікація гідрогелів за цим критерієм дозволяє глибше зрозуміти їхню структуру та поведінку.

Гомополімерні гідрогелі складаються з полімерних ланцюгів, утворених одним типом мономерів. Прикладом може слугувати полівінілпіролідон, який отримують шляхом опромінення [2]. Інший представник цього класу - поліакрилова кислота, відома своєю стабільністю



та еластичністю [2]. Тип мономера та процес полімеризації визначають, чи буде гомополімерний гідрогель зшитим або незшитим.

Кополімерні гідрогелі містять два або більше різних типів мономерів, причому хоча б один з них має гідрофільні властивості. Ці мономерні можуть бути розташовані в полімерному ланцюгу випадково, по чергово або блоками [9]. Ковалентні або іонні зв'язки забезпечують зшивання полімерних ланцюгів, роблячи такі гідрогелі, як правило, нерозчинними у воді.

Мультиполімерні гідрогелі з інтегруючою полімерною мережею є більш складними системами, що складаються з двох або більше полімерних мереж, з'єднаних між собою хімічними або фізичними взаємодіями [2, 10]. Ці гідрогелі часто демонструють властивості, які відрізняються від властивостей окремих компонентів. Особливий інтерес представляють мультиполімерні гідрогелі на основі полісахаридів, які є біосумісними та біорозкладними матеріалами [6].

#### **Класифікація відповідно до механізму зшивання**

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

Процес отримання гідрогелів передбачає утворення тривимірної мережі з полімерних ланцюгів, здатних утримувати значну кількість води. Залежно від типу зв'язків між цими ланцюгами, гідрогелі поділяються на фізично та хімічно зшиті.

**Фізично зшиті гідрогелі** утворюються за рахунок фізичних взаємодій між полімерними ланцюгами, таких як кристалізація, іонні взаємодії або утворення стереокомплексів [6]. Ці зв'язки є менш міцними порівняно з ковалентними, що робить такі гідрогелі більш чутливими до змін зовнішніх умов. Зокрема, гідрогелі, утворені за рахунок іонних взаємодій, можуть зазнавати зшивання та розшивання безпосередньо в умовах навколишнього середовища.

**Хімічно зшиті гідрогелі** утворюються в результаті ковалентного зв'язку між полімерними ланцюгами. Ці зв'язки є більш міцними та

стабільними, що надає гідрогелям більшу механічну міцність та стійкість до зовнішніх впливів. Хімічне зшивання може здійснюватися шляхом прищеплення мономерів до основного полімерного ланцюга або за допомогою зшиваючих агентів, які взаємодіють з функціональними групами полімерів (такими як гідроксильні, карбоксильні та аміногрупи) [12].

### **Класифікація на основі електричного заряду**

#### **Нейтральні та іонні гідрогелі: структурні особливості та чутливість до зовнішніх факторів**

Нейтральні гідрогелі, позбавлені заряджених функціональних груп, характеризуються гомо- або кополімерною структурою. Їх синтез не передбачає введення іонізованих мономерів, що забезпечує відсутність зарядів у полімерній сітці. Варіабельність методів полімеризації дозволяє отримувати нейтральні гідрогелі з різноманітними властивостями. Варто зазначити, що термочутливість таких матеріалів пов'язана з оборотними конформаційними змінами полімерних ланцюгів, а не з руйнуванням міцних хімічних зв'язків [13].

Іонні гідрогелі, на відміну від нейтральних, містять іонізовані функціональні групи, вбудовані в полімерний ланцюг. Залежно від природи цих груп, гідрогелі можуть бути катіонними або аніонними, а також амфотерними (з одночасним наявністю катіонних і аніонних центрів) [14]. Саме наявність зарядів зумовлює високу чутливість іонних гідрогелів до змін рН середовища, іонної сили розчину та інших зовнішніх факторів.

Слід зазначити, що гідрогелі можуть виявляти чутливість не лише до хімічних, а й до фізичних факторів. Зокрема, описані гідрогелі, чутливі до температури, магнітних і електричних полів, світла та звуку [6, 11]. Така багатогранність властивостей робить гідрогелі перспективними матеріалами для створення інтелектуальних систем доставки ліків, сенсорів, актуаторів та інших пристроїв.

### **Класифікація за зносостійкістю**

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

### **Методи синтезу гідрогелів**

Перероблений текст з акцентом на науковість та збереження посилань:

Гідрогелі, завдяки своїй універсальності, можуть бути отримані різноманітними методами зшивання, що дозволяє адаптувати їхні властивості до конкретних потреб. Особливий інтерес представляють фізичні або оборотні гідрогелі, які не потребують використання токсичних зшиваючих агентів [16].

Одним з поширених методів фізичного зшивання є циклічне заморожування-відтаювання. Цей метод особливо привабливий для біомедичних та фармацевтичних застосувань завдяки своїй біосумісності та відсутності токсичних залишків [1, 12]. Повторне заморожування та відтаювання водних розчинів полімерів призводить до утворення тривимірної мережі, в якій кристалічні домени полімеру виконують роль фізичних вузлів, зшиваючи між собою полімерні ланцюги.

Типовим прикладом таких гідрогелів є системи на основі полівінілового спирту. При заморожуванні та подальшому відтаванні розчинів полівінілового спирту утворюються гелі з високими механічними характеристиками, такими як міцність та еластичність [12, 17]. Варто

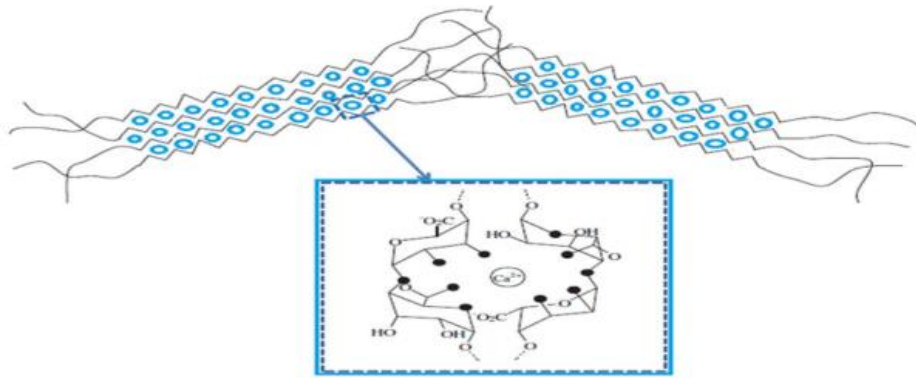
вказати, що властивості отриманих гідрогелів значною мірою залежать від таких параметрів, як молекулярна маса полімеру, його концентрація в розчині, температура та тривалість заморожування, а також кількість циклів заморожування-відтаювання.

Механізм утворення гелю в розчинах полівінілового спирту пов'язаний з формуванням кристалічних доменів полімеру під час заморожування. Ці кристали виконують роль фізичних вузлів, які зшивають між собою полімерні ланцюги, утворюючи тривимірну мережу. Завдяки своїй структурі, такі гелі характеризуються високою водоутримуючою здатністю та механічною міцністю.

Одним з ефективних методів створення гідрогелів є іонне зшивання полімерів. Цей підхід базується на здатності багатозарядних іонів, таких як дво- або тривалентні катіони, утворювати міцні іонні зв'язки з функціональними групами на полімерних ланцюгах. В результаті виникає тривимірна мережа, яка надає матеріалу властивості гідрогелю [4].

Механізм утворення таких гідрогелів аналогічний процесу гелеутворення в розчинах поліелектролітів під дією багатозарядних іонів протилежного заряду. Класичним прикладом є взаємодія поліаніонів, таких як альгінат, з двовалентними катіонами кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ). Альгінат, будучи лінійним полісахаридом, що складається з залишків маннуринової та глюкуронової кислот, здатний утворювати гель внаслідок координації іонів кальцію між карбоксильними групами сусідніх полімерних ланцюгів.

Таким чином, іонне зшивання є потужним інструментом для створення гідрогелів з контрольованими властивостями. Варіюючи тип полімеру, природу іонів та їх концентрацію, можна отримати матеріали з різною щільністю сітки, пористістю та механічними властивостями. Це відкриває широкі перспективи для застосування таких гідрогелів у біомедицині, фармації та інших галузях.



На рис. 1.1 показано гелеутворення, при взаємодії альгінату ( $\text{COO}^-$ ) з іонами металевого кальцію ( $\text{Ca}^{2+}$ ).

Процес формування та стабільності альгінатних гелів значною мірою залежить від присутності іонів кальцію. Ці катіони відіграють роль поперечних зв'язків, зшиваючи лінійні молекули альгінату в тривимірну сітку. Однак, ця структура є чутливою до впливу хелатуючих агентів, які можуть вилучати іони кальцію з гелю, призводячи до його дестабілізації [1, 12]. Варто зазначити, що процес зшивання альгінатів є відносно м'яким і може відбуватися за фізіологічних умов температури та рН, що робить ці матеріали перспективними для біологічних застосувань.

### **Комплексна коацервація: альтернативний шлях до створення гелів**

Окрім іонного зшивання, для отримання гелів широко використовується метод комплексної коацервації. Цей метод базується на взаємодії полімерів з протилежними зарядами. При змішуванні поліаніона (наприклад, альгінату) з полікатионом відбувається утворення комплексів, які за певних умов можуть випадати в осад у вигляді гелю. Механізм цього процесу полягає у взаємодії протилежно заряджених функціональних груп полімерів, що призводить до утворення міцних нековалентних зв'язків (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 гідрогелів: створення міцної тривимірної мережі**

Одним з ключових методів створення стабільних гідрогелів є хімічне зшивання. Цей процес передбачає утворення ковалентних зв'язків між полімерними ланцюгами, що забезпечує міцну тривимірну структуру.

**Механізм хімічного зшивання** полягає у використанні спеціальних зшиваючих агентів або прищепленні мономерів до полімерної основи. Функціональні групи полімерів, такі як карбоксильні ( $-\text{COOH}$ ), гідроксильні ( $-\text{OH}$ ) та аміногрупи ( $-\text{NH}_2$ ), слугують точками приєднання для перехресних зв'язків [6, 19].

**Фотозшивання** є одним з найбільш перспективних методів. Введення fotocутливих груп у полімер дозволяє створювати поперечні зв'язки під дією ультрафіолетового випромінювання. Наприклад, шляхом модифікації хітозану азидними групами ( $-\text{N}_3$ ) вдалося розробити фотозшиті гідрогелі. Під впливом ультрафіолетового світла азидна група перетворюється на нітренову, що ініціює утворення ковалентних зв'язків між молекулами хітозану [21].

**Полімерне перехресне зшивання** передбачає взаємодію структурних одиниць двох різних полімерних ланцюгів. Цей метод дозволяє отримувати гідрогелі з різноманітними властивостями, регулюючи природу функціональних груп та умови реакції. Швидкість перехресного зшивання,

тип утворених ковалентних зв'язків та біологічна сумісність отриманих матеріалів залежать від обраних полімерів і зшиваючих агентів [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: модифікація полімерів за допомогою ковалентних зв'язків**

Прищеплена полімеризація являє собою потужний інструмент для модифікації властивостей полімерних матеріалів. Цей процес передбачає ковалентне зв'язування мономерів з основним полімерним ланцюгом, утворюючи бічні полімерні гілки. Таким чином, отримують нові полімерні матеріали з унікальним комплексом властивостей, які відрізняються від вихідного полімеру.

Існує декілька методів ініціювання прищепленої полімеризації. Одним з найпоширеніших є **хімічне прищеплення**, яке передбачає активацію основного полімерного ланцюга за допомогою хімічних реагентів. Наприклад, крохмаль можна модифікувати акриловою кислотою з використанням N-вініл-2-піролідону як каталізатора [26]. Отримані гідрогелі демонструють цікаві властивості, такі як рН-чутливість, що робить їх перспективними для застосування в системах доставки ліків.

Іншим важливим методом є **радіаційне прищеплення**. Під впливом іонізуючого випромінювання, такого як гамма-промені або електронні пучки, в основному полімері утворюються вільні радикали, які ініціюють полімеризацію мономерів, прищеплюючи їх до основного ланцюга. Цей

метод має ряд переваг, зокрема високу ефективність, відсутність необхідності в хімічних ініціаторах та можливість проведення процесу в м'яких умовах [27, 28].

**Радіаційне зшивання** є тісно пов'язаним процесом, який також використовує іонізуюче випромінювання. Однак, замість прищеплення нових мономерів, радіаційне зшивання призводить до утворення поперечних зв'язків між молекулярними ланцюгами полімеру. Це призводить до збільшення міцності матеріалу, його стійкості до розчинників та інших зовнішніх впливів. Крім того, радіаційне зшивання та стерилізація можуть бути проведені одночасно, що робить цей метод особливо привабливим для виробництва біомедичних матеріалів [29, 30].

### **Властивості гідрогелів**

#### **Гідрогелі: перспективи застосування у фармацевтиці та біомедицині**

Біосумісність, біологічна розкладність та нетоксичність гідрогелів роблять їх перспективними матеріалами для фармацевтичної та біомедичної галузей. Однак, перед їх широким застосуванням необхідно детально вивчити низку важливих властивостей, зокрема поведінку при набуханні та механічні характеристики [31].

Набухання є ключовою властивістю гідрогелів, яка залежить від комплексу зовнішніх факторів, таких як іонна сила розчину, рН та температура [4, 32]. Ступінь набухання гідрогелю визначається багатьма параметрами, включаючи щільність зшивок, природу полімеру, умови синтезу та іонне середовище. Гідрогелі з високим вмістом гідрофільних груп, як правило, демонструють більш виражену здатність до набухання порівняно з гідрогелями, що містять гідрофобні компоненти.

Варто зазначити, що температура та рН також суттєво впливають на процес набухання. Зокрема, рН-чутливі гідрогелі змінюють свій об'єм у відповідь на зміни кислотності середовища завдяки іонізації функціональних груп [6, 33].



Зміна ланцюгів гідрогелю шляхом гідратації схематично показано на рис. 1.3

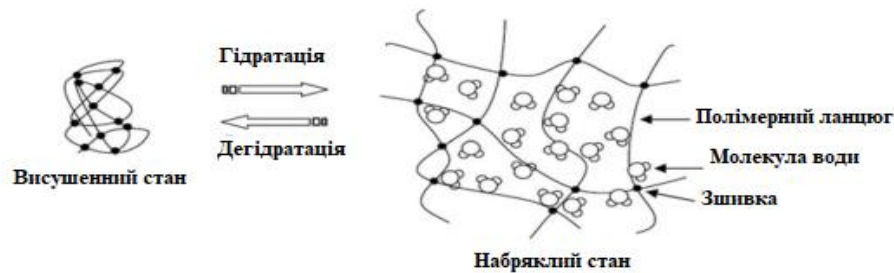


Рисунок 1.3 – Об’ємний фазовий перехід гідрогелю при гідратації та дегідратації

Набухання гідрогелів, як правило, кількісно характеризується коефіцієнтом набухання у воді, який представляє собою відношення маси набряклого гідрогелю до його початкової маси в сухому стані. Динаміка цього процесу значною мірою залежить від ступеня зшивання полімерної мережі та концентрації розчинника [34]. Варто зазначити, що збільшення набухання може призводити до підвищення проникності гідрогелевих мембран, однак при цьому часто спостерігається зниження їх селективності [34].

Для регулювання набухання гідрогелів часто використовують різноманітні модифікації. Наприклад, додавання полівінілового спирту (ПВС) до альгінату дозволяє зменшити набухання останнього завдяки своїй гідрофобності та високому ступеню кристалічності [35]. Це пов'язано з тим, що ПВС обмежує доступ води до полімерної матриці альгінату, підвищуючи її стійкість до набухання.

Механічні властивості гідрогелів є надзвичайно важливими для їх застосування в біомедицині. До основних механічних характеристик відносять міцність на розрив, відносне подовження при розриві, модуль Юнга та в'язкість. Варіюючи ступінь зшивання полімерної мережі, можна досягти бажаних механічних властивостей. Зокрема, збільшення ступеня зшивання призводить до підвищення жорсткості гідрогелю та зниження його здатності до деформації [3].

Однією з характерних особливостей гідрогелів є пороеластичність, тобто здатність до деформації, яка залежить від часу та не пов'язана з протіканням рідини через матеріал. Крім того, гідрогелі демонструють в'язкопружні властивості, що обумовлені поєднанням еластичних та в'язких деформацій. Еластичність гідрогелів пов'язана з пружністю полімерної матриці, тоді як в'язкість визначається рухливістю води в порах матеріалу. Для модифікації механічних властивостей гідрогелів часто використовують різноманітні методи. Наприклад, прищеплення або нанесення гідрофобних покриттів на поверхню гідрогелю дозволяє змінити його взаємодію з водою та, відповідно, вплинути на його еластичність та міцність [6, 35].

Модифікація властивостей гідрогелів є перспективним напрямком досліджень. Зокрема, введення допоміжних матеріалів, таких як наночастинки, дозволяє створювати суперпористі композити з унікальними властивостями, що розширює спектр їх потенційного застосування, особливо в біомедицині. Присутність наночастинок може суттєво впливати на процеси гелеутворення та кінцеві властивості матеріалу [без вказання конкретного джерела, оскільки ця інформація є загальновідомою в науковій літературі].

Одним з ключових критеріїв для біомедичного застосування гідрогелів є їх біосумісність. Цей термін охоплює два аспекти: біофункціональність та біобезпеку. Біофункціональність передбачає здатність матеріалу виконувати специфічні функції, наприклад, взаємодіяти з клітинами або сприяти регенерації тканин. Біобезпека ж характеризує відсутність шкідливого впливу матеріалу на організм, включаючи цитотоксичність, мутагенність та канцерогенність [36].

Більшість природних полісахаридів, що використовуються для створення гідрогелів, демонструють високу біосумісність. Синтетичні полімери, хоча і менш токсичні, зазвичай мають нижчу біосумісність у порівнянні з природними аналогами [37].

Біодеградація гідрогелів, тобто їх розпад під дією біологічних факторів, є ключовим аспектом, що визначає їхню біосумісність та потенціал

застосування, зокрема в біомедицині. Швидкість і механізм цього процесу тісно пов'язані з хімічним складом та структурою полімерної мережі.

Типовими механізмами деградації гідрогелів є солюбілізація та гідроліз полімерних ланцюгів [38]. Деякі полімери, стійкі до простого гідролізу, можуть піддаватися деструкції під дією хімічних реагентів [39]. Ферментативний гідроліз, особливо ефективний для полісахаридів, білків та синтетичних поліпептидів, відкриває додаткові можливості контролю швидкості деградації. Ферменти, такі як протеїнази та пептидази, розривають пептидні зв'язки, що робить такі гідрогелі перспективними для систем доставки ліків [40].

В альгінатних гідрогелях, зшитих іонами, деградація відбувається внаслідок вилуговування іонів з матриці. Швидкість цього процесу можна регулювати, забезпечуючи тривалу стабільність матеріалу [25].

Завдяки своїм унікальним властивостям, гідрогелі знаходять широке застосування. Їх висока гідрофільність та гнучкість дозволяють використовувати їх в різних галузях, від сільського господарства до медицини.

У сільському господарстві гідрогелі вже понад 60 років застосовують для покращення властивостей ґрунтів, зокрема підвищення їхньої вологоутримуючої здатності та зменшення потреби в поливі [11]. Сучасні розробки включають гідрогелеві добрива з уповільненим вивільненням поживних речовин, що додатково покращує родючість ґрунтів [41].

### **Гідрогелі як перспективні системи доставки лікарських засобів**

Сучасні фармацевтичні дослідження активно зосереджені на розробці інноваційних систем доставки ліків, здатних забезпечити точне та контрольоване вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) у місці призначення. Гідрогелі, завдяки своїй унікальній структурі та

властивостям, виявилися перспективними носіями для доставки різноманітних лікарських засобів [42].

Одним з найбільш поширених природних полімерів, що використовуються для створення гідрогелів для перорального застосування, є альгінати. Інкапсуляція АФІ в альгінатну матрицю забезпечує захист молекул від деградації у шлунково-кишковому тракті та дозволяє контролювати швидкість їх вивільнення [11].

Ключовою особливістю гідрогелів є їх висока пористість, яка забезпечує проникність для молекул лікарських засобів. Ступінь пористості та розмір пор можуть регулюватися шляхом зміни умов синтезу гідрогелю, що дозволяє оптимізувати процес вивільнення АФІ [6, 39].

Здатність гідрогелів до контрольованого вивільнення АФІ є їхньою основною перевагою. Це дозволяє досягти високих концентрацій ліків у місці дії та підтримувати їх протягом тривалого часу, що особливо важливо для лікування хронічних захворювань [39]. Крім того, гідрогелі можуть бути чутливими до різних зовнішніх стимулів, таких як зміни рН, температури або ферментативної активності, що дозволяє створювати системи доставки з пролонгованим або стимульованим вивільненням [6].

Структура ковалентно зшитих гідрогелів надає їм високу стабільність та дозволяє контролювати їхні фізико-хімічні властивості. Пори в таких гідрогелях можуть містити як вільні, так і зв'язані з полімерною матрицею молекули води, що забезпечує необхідну гідратацію АФІ та сприяє їх дифузії [6, 39].

### **Набухання та вивільнення ліків з гідрогелів: механізми та застосування**

Процес набухання гідрогелів тісно пов'язаний зі структурою їх полімерної сітки та впливає на кінетику вивільнення лікарських препаратів. Збільшення щільності зшивок веде до зменшення ступеня набухання, що, в свою чергу, знижує швидкість вивільнення активної фармацевтичної інгредієнти (АФІ) [32]. Це пояснюється тим, що більш щільна сітка обмежує

рухливість полімерних ланцюгів та зменшує розмір пор, через які можуть дифузувати молекули ліків.

Набухання гідрогелів супроводжується розслабленням полімерних ланцюгів та збільшенням розміру пор, що сприяє дифузії АФІ з областей з вищою концентрацією до областей з нижчою. Таким чином, процес вивільнення ліків з гідрогелів є комбінацією дифузійних та релаксаційних процесів [42].

### **Системи доставки ліків на основі гідрогелів**

Існують два основних типи систем доставки ліків на основі гідрогелів: резервуарні та матричні. У резервуарних системах АФІ зазвичай концентрується у внутрішній частині гідрогелевої матриці, а вивільнення відбувається шляхом дифузії через зовнішню мембрану. Такий підхід забезпечує стабільну швидкість вивільнення протягом тривалого часу [6, 43].

Матричні системи відрізняються тим, що АФІ рівномірно розподілена по всьому об'єму гідрогелю. Вивільнення ліків відбувається за рахунок дифузії через пори полімерної сітки. Швидкість вивільнення в таких системах може змінюватись залежно від ступеня набухання гідрогелю.

### **Біологічні гідрогелі: новий напрямок у доставці ліків**

Біологічні гідрогелі, що імітують мікрооточення біологічних тканин, відкривають нові можливості для цільової доставки ліків. Завдяки своїй біосумісності та здатності взаємодіяти з клітинами, біологічні гідрогелі дозволяють створювати системи доставки ліків з пролонгованим вивільненням та підвищеною ефективністю. Вони особливо перспективні для лікування онкологічних захворювань, оскільки дозволяють створювати мікрооточення, яке імітує пухлинне середовище, і таким чином підвищувати ефективність протипухлинної терапії [42, 43].

**Застосування в тканинній інженерії.** Регенерація тканин *in vivo* є ключовим аспектом тканинної інженерії. Для досягнення ефективної регенерації клітини пацієнта інкубують *in vitro* разом з біоматеріалами, найчастіше гідрогелями, до моменту імплантації [43]. Гідрогелі, завдяки

своїй структурі та властивостям, імітують природний позаклітинний матрикс, створюючи сприятливе мікрооточення для клітин та стимулюючи процеси регенерації. Цей псевдопозаклітинний матрикс, збагачений факторами росту, метаболітами та іншими біологічно активними молекулами, забезпечує необхідні сигнали для клітинної адгезії, проліферації та диференціювання, що в кінцевому рахунку призводить до відновлення пошкодженої тканини.

Сучасна регенеративна медицина пропонує широкий спектр підходів для відновлення або заміни пошкоджених тканин та органів. Серед них можна виділити: відновлення власних тканин організму, заміну їх синтетичними імплантатами та регенерацію за допомогою тканинної інженерії [43, 44]. Хоча хірургічні втручання та імплантація синтетичних матеріалів довели свою ефективність у багатьох випадках, тканинна інженерія відкриває нові перспективи для регенерації тканин завдяки можливості створення біоінженерних конструкцій, які більш точно імітують природні тканини.

Тканинна інженерія пропонує найбільш перспективний підхід для повної заміни пошкоджених органів та тканин. Шляхом культивування клітин пацієнта на біоматеріалах та створення тривимірних тканинних конструкцій, можна отримати трансплантати, які генетично сумісні з реципієнтом і мають високу біологічну активність. Таким чином, тканинна інженерія відкриває нові горизонти в лікуванні багатьох захворювань та травм [44].

### **Регенерація кісткової тканини за допомогою гідрогелей.**

Процес відновлення кісткової тканини є обмеженим і зазвичай потребує додаткового медичного втручання для забезпечення належної фіксації та стимуляції регенерації [45]. Незважаючи на широкий спектр застосовуваних біоматеріалів (металеві імплантати, кальцій-фосфатні

цементи, гідроксиапатити тощо), їх ефективність у відновленні кісткової тканини залишається предметом досліджень [45].

Особливий інтерес в останні роки привертають гідрогелі – полімерні матеріали з унікальними фізико-хімічними властивостями. Їх гнучкість та здатність до набухання у водному середовищі роблять їх перспективними платформами для створення тканинних інженерних конструкцій, зокрема, для регенерації кісткової тканини. Гідрогелі створюють сприятливе тривимірне середовище, яке підтримує життєдіяльність клітин та стимулює процеси регенерації.

Важлива перевага гідрогелів полягає у можливості їх модифікації для досягнення бажаних властивостей. Шляхом варіювання ступеня зшивання полімерних ланцюгів та вибору методів синтезу можна регулювати такі параметри, як швидкість деградації, пористість та профіль вивільнення біологічно активних речовин [45,46]. Це дозволяє створювати гідрогелі з індивідуально підібраними характеристиками для конкретних клінічних застосувань.

**Застосування гідрогелів як матеріал для загоєння ран.** Гідрогелі, завдяки своїй здатності підтримувати оптимальний рівень вологості в рані, створюють сприятливе середовище для процесів регенерації тканин [6]. Це досягається за рахунок індукції факторів, що стимулюють загоєння, та забезпечення захисту від мікробної інвазії [47].

Механізм дії гідрогелів пов'язаний з їх високою водоутримуючою здатністю, обумовленою наявністю гідрофільних функціональних груп (-ОН, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-, -SO<sub>3</sub>H) та особливостями тривимірної полімерної мережі. Ця мережа, утворена ковалентними зв'язками та різноманітними нековалентними взаємодіями, забезпечує збалансоване поглинання та утримання води, створюючи бар'єр для мікроорганізмів [48].

Окрім зволоження та захисту, гідрогелі здатні поглинати рановий екссудат, забезпечуючи тим самим чистоту рани. Крім того, вони пропускають водяну пару та кисень, що сприяє газообміну.

Важливим аспектом є біосумісність гідрогелів, що дозволяє використовувати їх для тривалого контакту з раною без ризику подразнення або алергічних реакцій. Охолоджувальний ефект та неадгезійні властивості забезпечують додатковий комфорт для пацієнта.

Для виробництва гідрогелевих пов'язок використовують широкий спектр природних (альгінат, хітозан, желатин, колаген) та синтетичних (поліуретан, поліетиленгліколь, полікапролактон, полівінілпіролідон, полівініловий спирт) полімерів [49]. Кожен з них має свої специфічні властивості, що дозволяє підбирати оптимальний матеріал для лікування різних типів ран.

Особливе місце серед гідрогелів займають матеріали на основі полівінілового спирту (ПВС). Їхня прозорість, механічна міцність, біосумісність та біорозкладність, а також здатність зберігати вологе середовище роблять їх перспективними для використання в якості ранових покриттів. При поперечному зшиванні такі гідрогелі можуть залишатися на рані протягом кількох днів, забезпечуючи безперервний догляд [7, 8].

В останні роки гідрогелі на основі ПВС використовуються як полімерні перев'язувальні мембрани для лікування наскірних 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 гідрогелів у сучасній медицині та гігієні**

Суперабсорбуючі гідрогелі, завдяки своїй здатності утримувати значні об'єми рідини, знайшли широке застосування у виробництві засобів гігієни. Їх інтеграція в одноразові підгузки дозволяє ефективно утримувати вологу, запобігаючи подразненню шкіри та знижуючи ризик розвитку інфекцій. Ця технологія, що стала стандартом у педіатричній практиці, активно впроваджується і в інші сегменти ринку, такі як продукти для дорослих, які



страждають на нетримання. Варто зазначити, що використання супервбираючих полімерів не лише підвищує комфорт користувачів, але й сприяє зменшенню екологічного навантаження завдяки можливості зниження ваги та об'єму виробів [6, 50].

Останнім часом особливу увагу привертає застосування гідрогелів у онкології. Завдяки своїй пористій структурі та здатності утримувати лікарські засоби, гідрогелі відкривають нові перспективи для адресного та пролонгованого доставки хіміопрепаратів безпосередньо до пухлинного вогнища. Такий підхід дозволяє підвищити ефективність лікування, знизити системну токсичність та поліпшити якість життя онкологічних хворих. Локалізовані гідрогелі, що містять активні фармацевтичні інгредієнти, забезпечують стабільне та тривале вивільнення ліків у зоні пухлини, що є важливим фактором для успішної терапії [51].

Традиційні методи системної хіміотерапії, хоча й ефективні у знищенні пухлинних клітин, часто супроводжуються значними побічними ефектами, такими як мієлосупресія, токсичність для органів (печінки, нирок) та нейротоксичність. Саме ці недоліки стимулювали пошук альтернативних стратегій доставки лікарських засобів, зокрема, з використанням ін'єкційних гідрогелів.

Локальна доставка ліків за допомогою гідрогелів дозволяє значно знизити системну токсичність, оскільки лікарський засіб концентрується безпосередньо в області пухлини [52]. Це відкриває нові можливості для більш ефективного лікування онкологічних захворювань.

Для різних типів пухлин та стадій захворювання розробляються гідрогелі з різними властивостями. Зокрема, активно досліджуються фоточутливі, термочутливі, рН-чутливі та комбіновані гідрогелі, які дозволяють контролювати вивільнення ліків у відповідь на зміни мікрооточення пухлини [52].

Крім онкології, гідрогелі демонструють значний потенціал в антибактеріальній терапії. Завдяки своїй пористій структурі та гідрофільним

властивостям, гідрогелі можуть бути ефективними носіями антибіотиків, забезпечуючи їх пролонговане вивільнення в інфіковану тканину. Більш того, деякі гідрогелі мають природну антибактеріальну активність, що додатково посилює їх терапевтичний ефект [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].

Серед широкого спектру неорганічних сполуд з антибактеріальними властивостями, наночастинки оксидів металів займають особливе місце. Найчастіше для цих цілей використовують іони металів таких як срібло, золото та мідь, а також оксиди металів, зокрема оксид цинку, діоксид титану та оксид нікелю.

Згідно з дослідженнями [54], наночастинки срібла та наночастинки оксиду цинку на сьогодні є найбільш поширеними неорганічними антибактеріальними матеріалами. Включення цих наночастинок до складу гідрогелів не лише посилює їх антибактеріальні властивості, а й забезпечує тривалішу дію, знижуючи ризики розвитку бактеріальної резистентності, як зазначається в роботі [53, 54].

### **Застосування гідрогелей при виготовленні контактних лінз.**

Гідрогелі, завдяки своїй здатності пропускати кисень та біосумісності, знайшли широке застосування у виробництві контактних лінз. Їхні властивості забезпечують комфортне носіння та сприяють збереженню здоров'я ока.

**Полівініловий спирт (ПВС)**, завдяки своїй гідрофільній природі та біосумісності, є одним з найпоширеніших полімерів для виробництва гідрогелевих контактних лінз [6, 12, 16]. Цей синтетичний полімер, що містить велику кількість спиртових груп, легко взаємодіє з водою,

утворюючи гідрофільну матрицю. Контактні лінзи з чистого ПВС без додаткових модифікацій широко використовуються в офтальмології.

**Гіалуронова кислота (ГК)**, відома своїми зволожуючими властивостями, також активно використовується для модифікації гідрогелів, призначених для контактних лінз. Гідроксильні та аміногрупи в структурі ГК забезпечують високу гідрофільність та біосумісність, що робить її ідеальним кандидатом для включення до складу контактних лінз [6]. Введення невеликої кількості ГК в полімерну матрицю дозволяє знизити контактний кут води та обмежити адсорбцію лізоциму, що сприяє збереженню зволоження ока.

Однак, використання високомолекулярної ГК може призвести до зниження прозорості контактних лінз. Для вирішення цієї проблеми використовують ГК з низькою молекулярною масою, що не впливає на оптичні властивості матеріалу [6].

### **Висновки до розділу 1**

1. Встановлено, що завдяки своїм властивостям, складу і структурі, гідрогелі є унікальним та перспективним матеріалом для вивчення та проведення подальших досліджень з метою застосування в ряді галузей, зокрема таких як біомедичній та фармацевтичній.

2. Огляд наукових джерел зформулював детальну та обширну класифікацію гідрогелів, яка заснована на різних факторах, за допомогою яких можна виділити важливі властивості і характеристики гідрогелів та на основі цього обрати матеріали, метод створення 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 гідрогелів. 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.

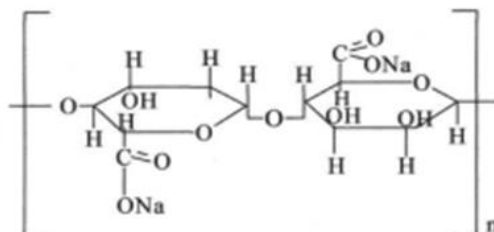
## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМЕРНИХ ГІДРОГЕЛЕВИХ ПЛІВОК

#### 2.1. Матеріали

##### 2.1.1. Альгінат натрію

Альгінат натрію – це природний лінійний полісахарид, що добувається з бурих водоростей. Його молекулярна структура базується на чергуванні залишків D-маннуронової та L-гулууронової кислот, сполучених  $\beta$ -1,4-глікозидними зв'язками. Варто зазначити, що співвідношення цих мономерних ланок може варіювати залежно від виду водоростей, що використовується як сировина, і зазвичай знаходиться в діапазоні від 1:1,04 до 1:1,9 [10]. Карбоксильні групи цих уонових кислот є частково або повністю нейтралізовані катіонами натрію, що забезпечує розчинність полімеру у воді.



Макромолекули альгінату натрію характеризуються значною молекулярною масою, яка зазвичай коливається в межах 32-200 кДа [5]. Завдяки своїй структурі, альгінат натрію при розчиненні у воді утворює в'язкі колоїдні розчини. Важливою особливістю цього полісахариду є його нерозчинність у спиртах та органічних розчинниках, а також у кислому середовищі з рН нижче 3. За зовнішнім виглядом альгінат натрію являє собою жовтувато-білий порошок або гранули, іноді з легким сіруватим відтінком.

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

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

Альгінати, природні полісахариди, що добуваються з бурих водоростей, були вперше виділені та охарактеризовані англійським хіміком ще наприкінці XIX століття. З того часу альгінова кислота та її солі, зокрема натрієва і кальцієва, знайшли широке застосування в різних галузях, включаючи медицину.

Висока здатність альгінатів поглинати воду та інші рідини, а також їх біосумісність зумовили їх використання у створенні різноманітних медичних матеріалів. Зокрема, альгінатні гідрогелі та плівки демонструють виражені гемостатичні властивості, сприяють регенерації тканин та мають радіопротекторний ефект [5, 11]. Така багатогранна біологічна активність пов'язана з унікальною структурою альгінатів, яка забезпечує взаємодію з біологічними тканинами та клітинами.

Щорічно у світі виробляється та споживається понад 25 тис. тонн альгінової кислоти. В даний час єдиним джерелом її одержання є бурі морські водорості. Альгінати 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 альгінат становить до 40% їх сухої маси [12].

Процес отримання альгінової кислоти з водоростей передбачає декілька послідовних стадій. Початково, висушену біомасу водоростей обробляють розведеною хлоридною кислотою (HCl) для екстракції альгінової кислоти. Отриманий екстракт фільтрують, а до фільтрату додають відповідний хлорид – натрію (NaCl) або кальцію (CaCl<sub>2</sub>) для осадження солей альгінової кислоти. Осад, як правило, має волокнисту структуру. Для отримання порошкоподібного альгінату натрію осад додатково обробляють кислотою, очищають та ліофілізують [12].

Варто зазначити, що альгінова кислота, будучи полісахаридом, має здатність до утворення солей. Взаємодія з карбонатом натрію призводить до утворення водорозчинної натрієвої солі альгінової кислоти, яка є вихідною сполукою для подальших перетворень.

Однією з найважливіших властивостей альгінату натрію є його здатність утворювати гідрогелі. Ця властивість обумовлена особливою будовою молекули альгінату, яка містить блоки з залишків D-мануронової та L-гулууронової кислот. При взаємодії з двовалентними катіонами, такими як кальцій, стронцій або барій, відбувається іонний обмін, в результаті чого утворюються міцні хелатні комплекси між катіоном та карбоксильними групами гулууронових блоків. Ці поперечні зв'язки призводять до утворення тривимірної мережі, характерної для гідрогелів [12].

Альгінати, природні біополімери, широко застосовуються в медицині, зокрема, для створення перев'язувальних матеріалів. Їх висока біосумісність, нетоксичність, здатність поглинати великі об'єми ексудату, а також гемостатичні властивості роблять їх перспективним матеріалом для створення ранових покриттів нового покоління [13].

Вологе середовище, яке створюється альгінатними пов'язками, сприяє загоєнню ран шляхом автолітичного очищення та стимуляції процесів

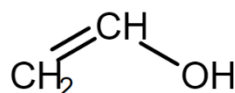
регенерації тканин. Крім того, альгінатні гелі створюють бар'єр для проникнення патогенних мікроорганізмів, що знижує ризик інфікування рани.

Для отримання альгінатних пов'язок використовують різноманітні технології. Одним із поширених методів є іонне зшивання розчину альгінату двовалентними катіонами, такими як кальцій, магній або барій. В результаті цієї реакції утворюється тривимірна мережа, яка надає матеріалу гелеподібні властивості. Альтернативним методом є отримання ліофілізованих пористих листів або волокон, які можна використовувати як основу для створення різноманітних видів пов'язок [13].

### 2.1.2. Полівініловий спирт

**Міжнародна назва:** Полівініловий спирт

**Структурна формула:**



**Брутто-формула:**



**CAS №:** 9002-89-5

**Фізико-хімічні властивості:** Розчини полівінілпіролідону (ПВС) у воді характеризуються високою в'язкістю, яка залежить від кількох факторів. Зокрема, в'язкість розчину прямо пропорційна концентрації ПВС, тобто співвідношенню маси полімеру до маси води. Зі збільшенням температури в'язкість розчину зменшується, що пов'язано з посиленням теплового руху макромолекул ПВС. Важливо зазначити, що максимальна концентрація ПВС, при якій розчин зберігає текучість, також залежить від температури та молекулярної маси полімеру: зі зростанням температури ця межа підвищується, а зі збільшенням молекулярної маси – знижується. При охолодженні розчини ПВС, як правило, густішають і можуть утворювати гелі, що пов'язано зі зміною конформації макромолекул та посиленням міжмолекулярних взаємодій.



Однією з найважливіших особливостей ПВС є його висока біосумісність. Полімер нетоксичний, не викликає алергічних реакцій та не має канцерогенних властивостей. Це обумовлює широке застосування ПВС у медицині та фармації. Крім того, ПВС характеризується високою гідрофільністю, що забезпечує його хорошу розчинність у воді та інших полярних розчинниках. Здатність до утворення водневих зв'язків з різними речовинами дозволяє використовувати ПВС як ефективний стабілізатор колоїдних систем, а також як компонент для створення полімерних матеріалів з різноманітними властивостями.

Висока реакційна здатність ПВС дозволяє проводити його хімічну модифікацію, що значно розширює спектр його застосування. Наприклад, зшивання макромолекул ПВС за допомогою різних біфункціональних сполук (альдегідів, дікислот, діізоціанатів тощо) дозволяє отримувати полімерні гелі та плівки з регульованими властивостями.

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 °C
5	$T_{кип.}$	228 °C
6	В'язкість	16,5-19,5 мПа
7	Густина	1,19-1,31 г/см <sup>3</sup>
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%

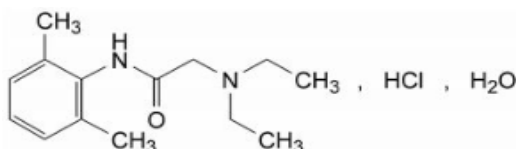
### 2.1.3. Лідокаїну гідрохлорид

**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:** C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>O

**CAS №:** 6108-05-0

**Молекулярна маса:** 288,8 г/моль

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

**Фармакологічне застосування:** Лідокаїну гідрохлорид широко застосовується в клінічній практиці завдяки своєму сприятливому профілю безпеки та ефективності як місцевого анестетика. Швидкий початок дії в поєднанні із середньою тривалістю анестезуючого ефекту робить лідокаїн універсальним препаратом для проведення інфільтраційної, блокадної та поверхневої анестезії.

Крім того, лідокаїн відіграє важливу роль у кардіології. Його антиаритмічні властивості обумовлюють застосування препарату для внутрішньовенного введення з метою лікування шлуночкових аритмій, що часто виникають при гострих інфарктах міокарда, передозуванні дигоксину, а також під час кардіоверсії або катетеризації серця. Особливо актуальним є використання лідокаїну в екстрених ситуаціях, коли застосування інших антиаритмічних препаратів, таких як аміодарон, є обмеженим або протипоказаним.

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
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 EP*, 2.2.14  Інфрачервона абсорбційна спектрофотометрія, EP, 2.2.24 Реакція ідентифікації, EP*, за п. 3 Реакція ідентифікації, EP*, 2.3.1, хлориди (а)
4.	pH	Від 4.0 до 5.5	Потенціометрія, EP*, 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, EP*, 2.2.29
6.	Важкі метали	Не більше 0.0005% (5 ppm)	EP*, 2.4.8, метод E
7.	Вода	Від 5.5% до 7.0%	Амперометричне титрування, EP*, 2.5.12
8.	Сульфатна зола	Не більше 0.1%	EP*, 2.4.14

### 2.1.4. Вода очищена

**Міжнародна назва:** *Aqua purificata*

**CAS №:** 7732-18-5

**Молекулярна маса:** 18,02 г/моль

**Хімічна формула:** H<sub>2</sub>O

Таблиця 2.4 – Характеристики води очищеної

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

Вода, як універсальний розчинник, відіграє ключову роль у фармацевтичній промисловості. Однак, її застосування потребує особливої обережності, оскільки вода може взаємодіяти з різноманітними компонентами лікарських препаратів. Зокрема, вода може вступати в реакції гідролізу з активними фармацевтичними інгредієнтами (АФІ) або допоміжними речовинами, які схильні до такого процесу. Крім того, вода може взаємодіяти з лужними та лужноземельними металами та їх оксидами, утворюючи гідрати різного складу, а також реагувати з ангідридами солей. Особливу увагу слід приділяти взаємодії води з кальцію карбідом, яка може призвести до утворення ацетилену.

Для забезпечення високої якості лікарських препаратів у фармацевтичній промисловості використовують воду очищену та воду для

ін'єкцій. Ці види води отримують з питної води шляхом таких методів очищення, як дистиляція, іонний обмін та зворотний осмос. Отримана вода очищена є нетоксичною та не подразнює тканини.

З огляду на високу чистоту, вода очищена потребує спеціальних умов зберігання. Її зберігають у щільно закритих контейнерах протягом не більше трьох діб, щоб запобігти мікробіологічному забрудненню. Це пов'язано з тим, що навіть у очищеній воді можуть бути присутні незначні кількості мікроорганізмів, які здатні розмножуватися в сприятливих умовах.

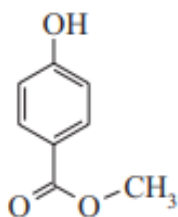
### 2.1.5. Ніпагін

**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) =**  $1,352 \text{ г/см}^3$ ;

**$pK_a$  (константа дисоціації) =** 8,4 при  $22^\circ\text{C}$ ;

**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 ізопропілміристіаті, 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 °C, (1:50) при 50°C, (1:30) при 80°C; практично нерозчинний у мінеральній олії [57].

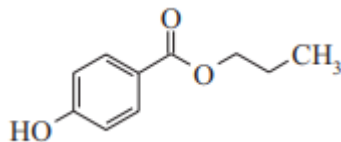
**Фармакологічні властивості:** Метилпарабен демонструє значну антимікробну активність у широкому діапазоні рН, оптимальним для якої є інтервал 4,0–8,0. Його спектр дії охоплює широкий спектр мікроорганізмів, включаючи дріжджі, плісняві гриби, грампозитивні та грамнегативні бактерії. Варто зазначити, що антимікробна ефективність метилпарабену тісно пов'язана з довжиною алкільного радикала: зі збільшенням довжини ланцюга зростає його біологічна активність, однак при цьому знижується розчинність у воді. Для підвищення ефективності метилпарабену часто застосовують синергізм з іншими консервантами, зокрема, з пропіленгліколем, додавання якого у кількості 2-5% значно посилює його антимікробну дію.

#### 2.1.6. Ніпазол

**Міжнародна назва:** Пропілпарабен (Ніпазол)

**Хімічна назва:** пропіл 4-гідроксибензоат

**Структурна формула:**



**Брутто-формула:** C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>

**CAS №:** 94-13-3

**Молекулярна маса:** 180,20 г/моль

**Фізико-хімічна характеристика речовини:**

**T<sub>кип</sub>** = 295 °C

**T<sub>пл.</sub>** = 96-97°C

**T<sub>займ</sub>** = 140 °C

**Щільність (справжня):** 1,288 г/см<sup>3</sup>

**pK<sub>a</sub>** (константа дисоціації) = 8,4 при 22 °C

**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 демонструє значну антимікробну активність у широкому діапазоні рН, проте оптимальні умови для його дії спостерігаються при рН від 4,0 до 8,0. Його спектр дії охоплює широкий спектр мікроорганізмів, включаючи дріжджі, плісняві гриби, грампозитивні та грамнегативні бактерії. Варто зазначити, що антимікробна активність пропілпарабену тісно пов'язана з довжиною його вуглеводневого радикалу. Збільшення довжини цього радикалу призводить до посилення антимікробної активності, однак одночасно знижує розчинність сполуки у воді. Ця залежність вказує на важливу роль ліпофільних взаємодій у механізмі антимікробної дії пропілпарабену, оскільки збільшення довжини вуглеводневого ланцюга посилює його здатність взаємодіяти з ліпідними компонентами клітинних мембран мікроорганізмів.

**2.2. Методи дослідження****2.2.1. Метод отримання гідрогелевих плівок**

Для створення полімерної матриці було обрано бінарну суміш двох полімерів: полівінілового спирту (ПВС) та альгінату натрію (АН). Вибір цих полімерів обумовлений їх біосумісністю, нетоксичністю та здатністю утворювати гідрогелі.

Отримання розчинів полімерів:

Розчин ПВС: 10% водний розчин ПВС було отримано шляхом розчинення полімеру в дистильованій воді при підвищеній температурі (90°C) протягом 40 хвилин за умов постійного перемішування. Нагрівання прискорює процес розчинення ПВС, який є термопластичним полімером.

Розчин АН: 10% водний розчин АН було отримано шляхом розчинення полімеру в дистильованій воді при кімнатній температурі за умов постійного перемішування. Альгінат натрію, як правило, добре розчиняється у холодній воді.

Приготування композиційних розчинів:

Готові розчини ПВС та АН були змішані в різних співвідношеннях (75:25, 50:50, 25:75 мас./мас.) для отримання композицій з різними властивостями. До отриманих сумішей були додані консерванти (ніпазол та ніпагін) для запобігання мікробіологічного забруднення. Концентрація консервантів була обрана з урахуванням їхньої ефективності та вимог безпеки. Приготування здійснювали методом поливу на скляну форму з подальшим заморожуванням та зшиванням іонам  $\text{Ca}^{2+}$ .

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.

Таблиця 2.5 – Рецептний склад зразків

Зразок	ПВС %мас.	Альгінат натру %мас.	Лідокаїн гідрохлорид, %	Ніпагін	Ніпазол	$\text{Ca}^{2+}$
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 полімерів – це кількісна характеристика, яка визначає здатність полімерного матеріалу поглинати та утримувати воду. Цей параметр вимірюється як маса води, поглинута зразком полімеру за певний проміжок часу при заданих температурних умовах, віднесена до маси сухого зразка і виражається у відсотках або міліграмах на грам сухого зразка.

Процес визначення водопоглинання полягає у зануренні зразка полімеру у воду (холодну або киплячу) на встановлений проміжок часу. Після закінчення експозиції зразок виймають, видаляють поверхневу вологу і зважують. Різниця між масою зволоженого і сухого зразка дозволяє розрахувати кількість поглинутої води.

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

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

$m_0$  – маса сухого зразка, мг.

#### Проведення експерименту

Для проведення дослідження були відібрані квадратні зразки розміром 10x10 мм та товщиною 1 мм, які попередньо були ретельно відбраковані на наявність поверхневих дефектів. З метою забезпечення високої точності вимірювань маси, зразки зважували на аналітичних вагах з точністю до 0,001 г. Зважені зразки поміщали в бюкси таким чином, щоб уникнути контакту зі стінками посудини та дном. Для цього між зразком та стінками бюкса підтримували відстань не менше 10 мм. Далі бюкси заповнювали досліджуваною рідиною, причому рівень рідини мав перевищувати поверхню зразка щонайменше на 10 мм. Цей підхід дозволив забезпечити повне занурення зразків у рідину та уникнути випаровування.

Для дослідження кінетики набухання проводили серію вимірювань маси зразків через певні проміжки часу (15, 30, 45, 60, 75 хвилин). Після закінчення кожного проміжку часу зразок виймали з бюкса, обережно

просушували фільтрувальним папером для видалення надлишків рідини та знову зважували.

### 2.2.3. Методика дослідження реологічних властивостей

Для всебічного вивчення властивостей гідрогелів, зокрема їх здатності до деформації та відновлення початкової форми після зняття навантаження, широко застосовується реологія. Цей метод дозволяє детально охарактеризувати в'язкопружні властивості матеріалу, які визначають його поведінку під дією зовнішніх сил.

Одним з ключових параметрів, що визначаються реологічними дослідженнями, є в'язкість. В'язкість гідрогелю безпосередньо пов'язана з його структурою, концентрацією полімеру, температурою та іншими факторами. Вона суттєво впливає на технологічні властивості матеріалу, такі як формування плівок, екструзія та інші процеси обробки.

Дослідження в'язкості плівкоутворюючих розчинів гідрогелів є особливо важливим для контролю якості кінцевого продукту. Отримані дані про в'язкість дозволяють оптимізувати умови формування плівок, забезпечити їх однорідність та механічну міцність.

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 циліндру, який занурюється в досліджуваний розчин, за допомогою калібрувальної спіральної пружини.

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

Для оцінки механічних властивостей рівноважнонабряклих гідрогелевих плівок було проведено дослідження на розтяг за допомогою універсальної розривної машини «Kimura» моделі RT-601U, здатна розвивати зусилля до 10 кН.

Перед проведенням випробувань визначали геометричні характеристики зразків, а саме: ширину та товщину у трьох точках для кожного зразка. На підставі отриманих даних розраховували поперечний переріз зразків.

Під час експерименту здійснювали безперервний запис значень прикладеного навантаження та відповідного видовження зразка. Особливу увагу приділяли моментам досягнення границі текучості та руйнування матеріалу.

Отримані експериментальні дані дозволили розрахувати ключові характеристики міцності гідрогелів:

Руйнівне напруження ( $\sigma_p$ ) визначали як відношення максимального навантаження, при якому зразок руйнується, до його початкового поперечного перерізу. Результати виражали у мегапаскалях (МПа).

Відносне видовження за розриву ( $\varepsilon_p$ ) розраховували як відношення збільшення довжини зразка в момент руйнування до його початкової довжини, виражене у відсотках. Руйнівне напруження під час розтягу ( $\sigma_p$ , МПа) та відносне видовження за розриву ( $\varepsilon_p$ , %) 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,  $\text{мм}^2$ ;  $\Delta l_p$  – зміна розрахункової довжини зразка в момент розриву, мм;  $l_0$  – початкова розрахункова довжина зразка, мм.

У проведеному дослідженні було обрано оптимальні співвідношення полівінілового спирту (ПВС) та альгінату натрію (АН) для створення гідрогелевих плівок з різними властивостями. Зокрема, було встановлено, що найбільш перспективними є композиції з масовим співвідношенням ПВС/АН 75/25, 50/50 та 25/75.

Для вивчення впливу концентрації активної фармацевтичної інгредієнту (АФІ) – лідокаїну гідрохлориду – на властивості плівок, було обрано композицію з співвідношенням ПВС/АН 50:50. Були підготовлені зразки плівок з різним вмістом лідокаїну гідрохлориду: 5%, 10% та 15%.

Перед проведенням експериментів було детально охарактеризовано всі використані речовини та матеріали, зокрема, надано специфікацію на лідокаїн гідрохлорид. Це дозволило забезпечити відтворюваність результатів та порівняння отриманих даних з літературними.

## РОЗДІЛ 3

### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

#### 3.1. Дослідження гідрогелевих плівок на водопоглинання

Гідрогелі – це тривимірні мережі полімерних ланцюгів, здатні до значного набухання у водному середовищі. Ця властивість зумовлена наявністю у структурі гідрогелів великої кількості полярних груп, що забезпечують сильні взаємодії з молекулами води. Ступінь набухання гідрогелів є динамічним процесом і залежить від різних факторів, таких як іонна сила розчину, значення рН та температури. Для кількісної оцінки здатності гідрогелів до набухання використовують коефіцієнт набухання, який визначається як відношення маси набряклого зразка до маси сухого зразка. Цей параметр дозволяє порівнювати різні типи гідрогелів та оцінювати вплив різних факторів на їх набухання.

Хімічна структура полімерних ланцюгів, що утворюють гідрогель, відіграє ключову роль у визначенні його набухальних властивостей. Наявність гідрофільних груп (наприклад, гідроксильних, карбоксильних) сприяє взаємодії з водою та, відповідно, збільшенню ступеня набухання. Водночас, присутність гідрофобних ділянок у структурі полімеру може обмежувати набухання, створюючи певний бар'єр для проникнення води.

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		

Проведені дослідження демонструють, що введення альгілату натрію (АН) до складу полівінілового спирту (ПВС) суттєво підвищує водопоглинальну здатність отриманих гідрогелів. Максимальне водопоглинання було зафіксовано для зразків з співвідношенням ПВС/АН 25:75 та 50:50 і склало 710% від маси сухої речовини. Порівняння з гідрогелями на основі чистого ПВС, які демонстрували водопоглинання на рівні 430%, свідчить про значний синергетичний ефект при комбінуванні цих двох полімерів.

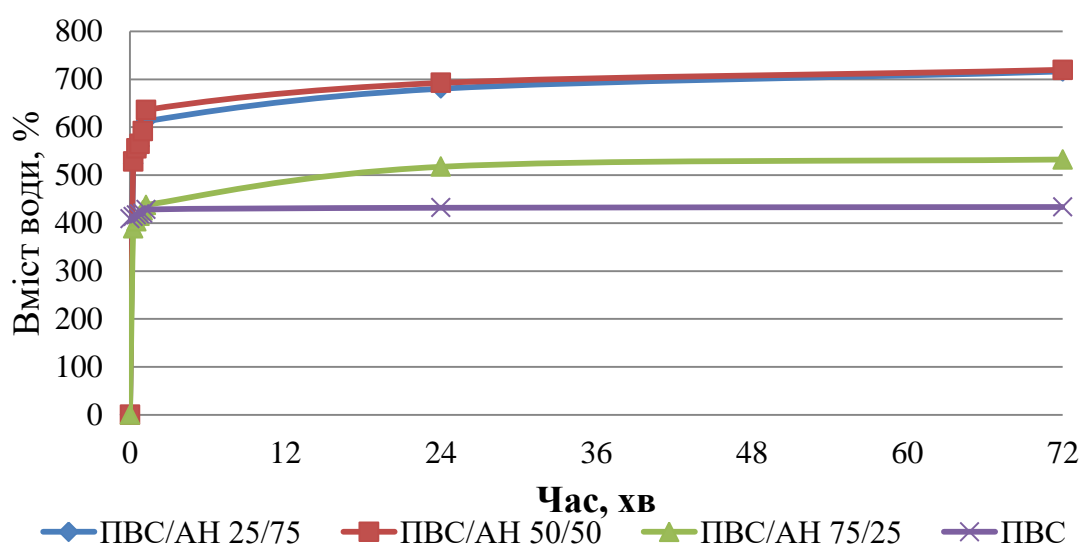
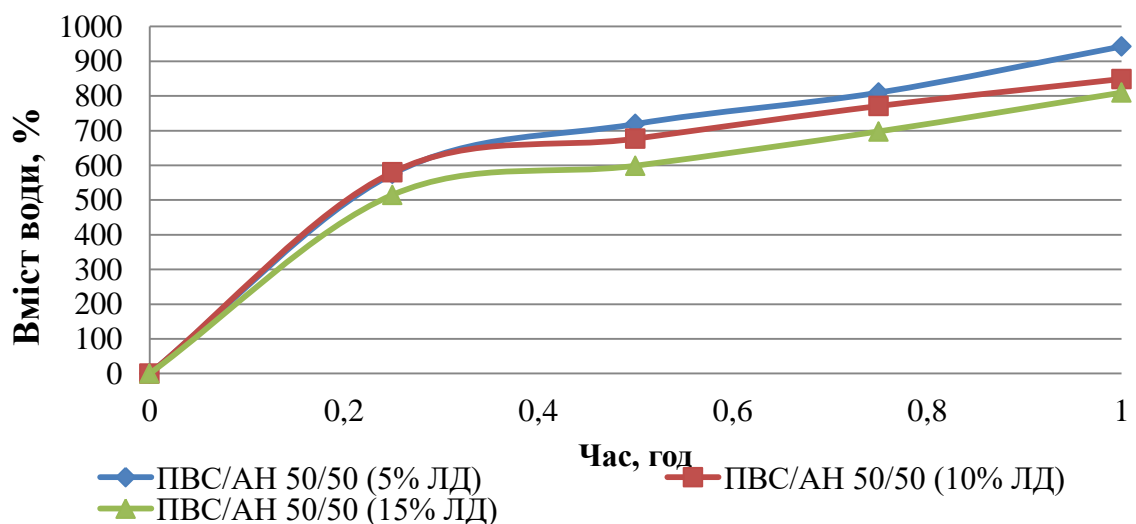


Рисунок 3.1 – Кінетичні залежності водопоглинання плівки на основі альгілату натрію та полівінілового спирту

Дослідження зразків з лідокаїну гідрохлориду проводили згідно даного методу на визначення ступеню водопоглинання, рецептурний склад плівки 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		



В

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

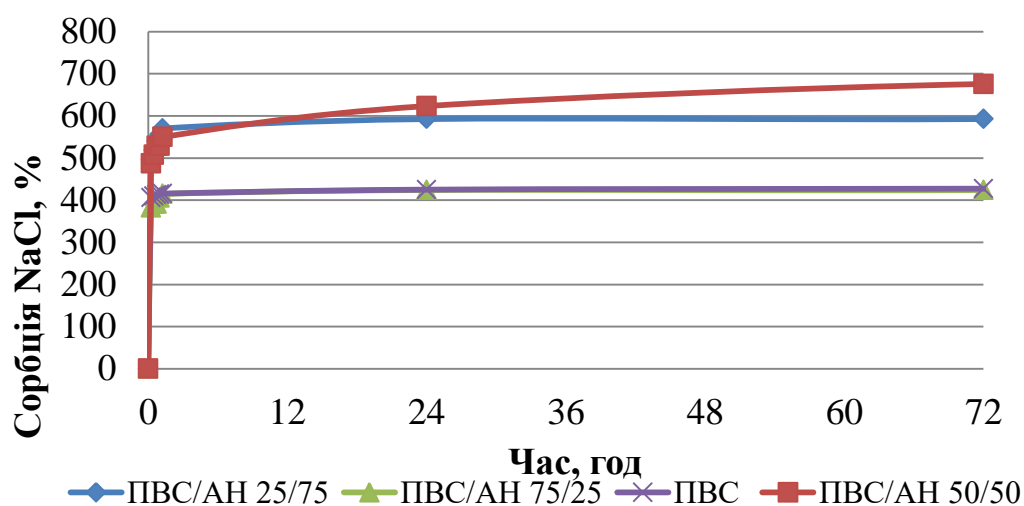


Рисунок 3.3 – Кінетичні залежності сорбції фізіологічного розчину плівками на основі альгінату натрію та полівінілового спирту

В результаті проведеного дослідження встановлено, що максимальне поглинання фізіологічного розчину спостерігається для зразка ПVC/АН 50/50 і дорівнює 690 %. Як видно з представлених результатів найкращі показники водопоглинання продемонстрував зразок ПVC/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:

$$W = \frac{m_1 - m_2}{m_1} \times 100\% \quad (3.1);$$

Таблиця 3.3 – Результати дослідження водовмісту

Зразок	$m_1$ , г	$m_2$ , г	$t^\circ$	$T$ , хв	$W$ , %
ПVC/АН 25/75	0,732	0,123	80	45,3	83,19
ПVC/АН 50/50	0,754	0,14	80	44,4	81,43
ПVC/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 комплексної оцінки фізико-хімічних властивостей та поведінки пластично-пружно-в'язких систем широко застосовується структурно-механічний аналіз, що базується на методах фізико-хімічної механіки дисперсних систем [58, 59]. Цей підхід дозволяє отримати детальну інформацію про структурні особливості системи, взаємодію компонентів та їхній вплив на реологічні характеристики.

Результати реологічних досліджень дають змогу не лише кількісно охарактеризувати поведінку дисперсної системи під впливом зовнішніх сил, але й проаналізувати процеси, що відбуваються в її об'ємі. Наприклад, за допомогою реологічних вимірювань можна оцінити стабільність дисперсії, виявити процеси коагуляції, флокуляції або седиментації, а також визначити ступінь взаємодії між дисперсною фазою та дисперсійним середовищем.

Отримані дані є незамінними для оптимізації технологічних процесів виробництва лікарських форм.

### **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).

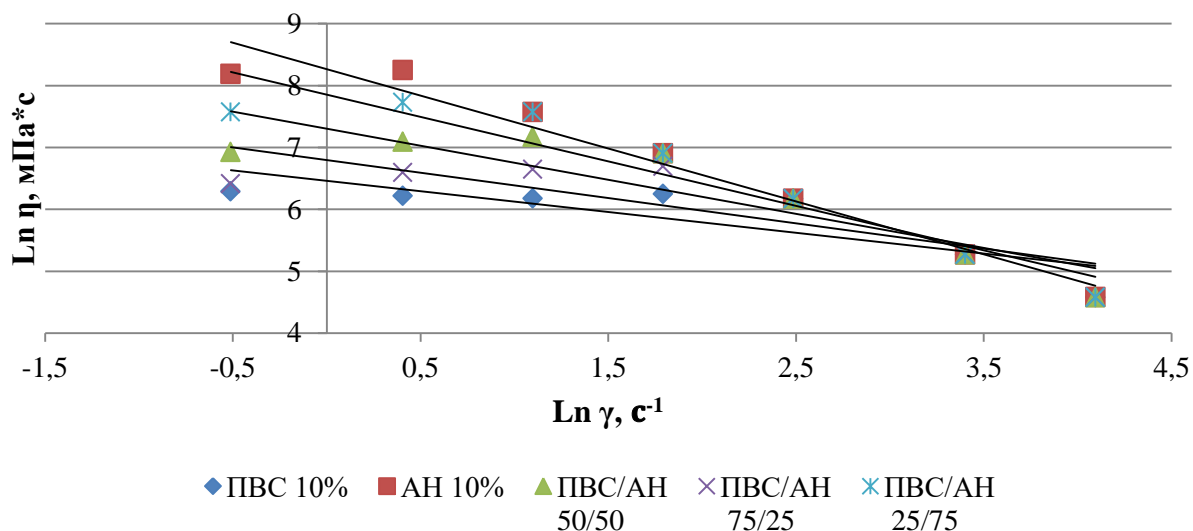


Рисунок 3.4 – Залежність в'язкості розчину композиції на основі ПВС/АН від градієнту швидкості зсуву

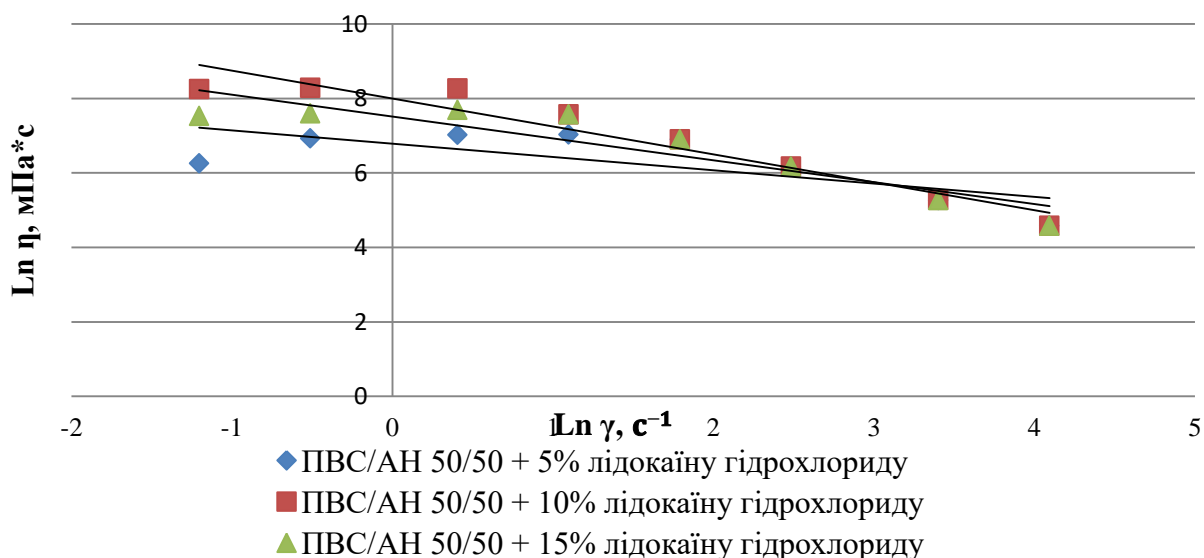


Рисунок 3.5 - Залежність в'язкості розчину композиції на основі ПВС/АН та лідокаїну гідрохлориду від градієнту швидкості зсуву

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

В'язкість розчинів на основі альгінату 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 альгінату 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	$K$ , Па*с	$N$
Альгінат 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

Аналіз отриманих даних щодо залежності індексу потоку ( $n$ ) від концентрації лідокаїну гідрохлориду в полімерній композиції вказує на тенденцію до зменшення значення  $n$  зі збільшенням вмісту лідокаїну. Це свідчить про підвищення структурної в'язкості системи, що може бути пов'язано з утворенням додаткових міжмолекулярних взаємодій між молекулами лідокаїну та полімерами матриці.

Застосування екстраполяції дозволило визначити в'язкість за нульової швидкості зсуву ( $\eta_0$ ) для розчинів полімерної композиції. Графічна залежність  $\eta_0$  від вмісту альгінату натрію та лідокаїну гідрохлориду (рис. 3.6 та 3.7 відповідно) демонструє складний характер взаємодії компонентів у системі. Так, збільшення вмісту альгінату натрію спочатку призводить до зростання в'язкості, що пов'язано з утворенням тривимірної мережі полімеру, а потім до її зниження, що може бути зумовлено пластифікуючим ефектом альгінату. Додавання лідокаїну гідрохлориду також призводить до зміни в'язкості, що свідчить про його вплив на структуру полімерної матриці.

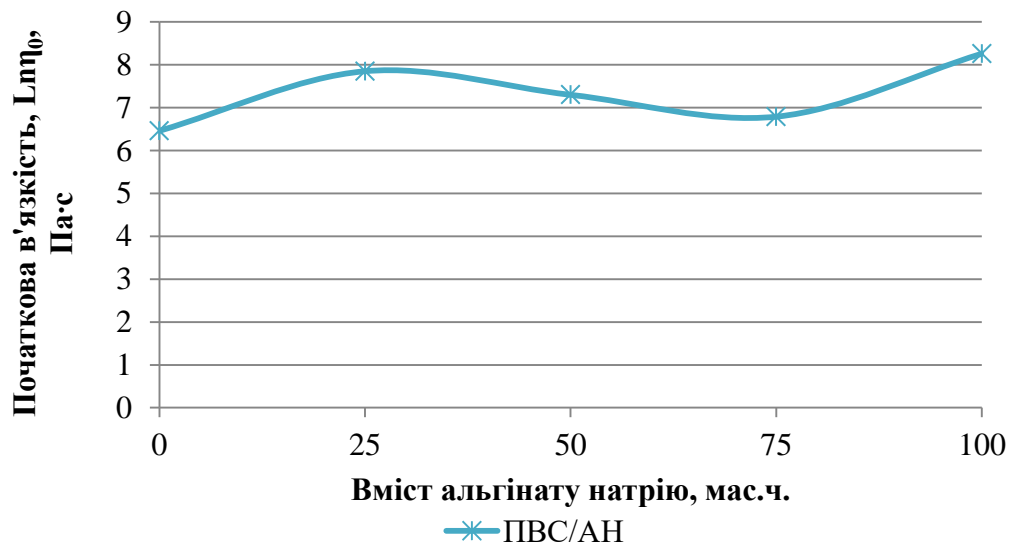


Рисунок 3.6 – Залежність початкової в'язкості полімерних розчинів ПВС/АН від вмісту альгінату натрію

Проведені дослідження реологічних властивостей водних розчинів полівінілового спирту (ПВС) та альгінату натрію (АН) дозволили виявити цікаву закономірність. Було встановлено, що введення АН до розчинів ПВС призводить до нелінійної зміни в'язкості системи. Спочатку спостерігається зростання в'язкості, що, очевидно, пов'язано з утворенням додаткових міжмолекулярних взаємодій між макромолекулами різних типів. Однак, при подальшому збільшенні концентрації АН до 50 мас.%, в'язкість розчину починає знижуватися.

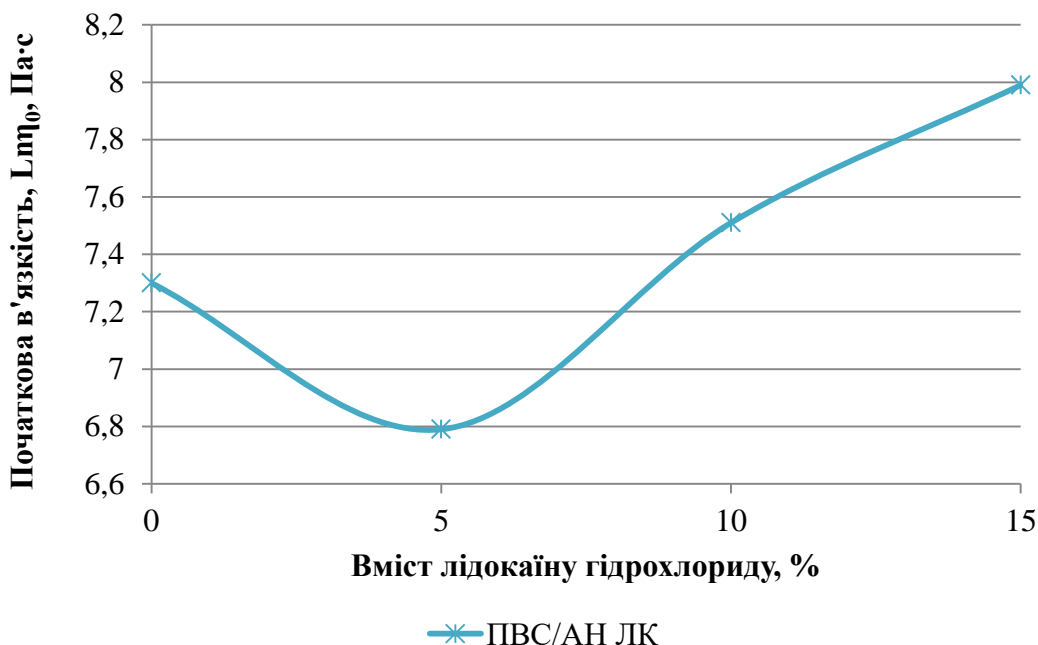


Рисунок 3.7 – Залежність початкової в'язкості полімерного розчину від концентрації лідокаїну гідрохлориду

Такий характер зміни в'язкості свідчить про складний характер взаємодії між ПВС та АН у розчині. Можна припустити, що при низьких концентраціях АН молекули альгінату утворюють додаткові вузли в мережі ПВС, що призводить до збільшення в'язкості. Однак, при подальшому збільшенні концентрації АН, починають домінувати інші процеси, такі як утворення окремих агрегатів молекул АН, що може призводити до зниження в'язкості системи.

Проведені дослідження в'язкості розчинів полімерної композиції, що складається з полівінілового спирту (ПВС) та альгінату натрію (АН) з додаванням лідокаїну гідрохлориду (ЛК), виявили цікаву залежність. Було встановлено, що мінімальне значення в'язкості спостерігається при вмісті ЛК на рівні 5%. Зі збільшенням концентрації ЛК до 10% та 15% відбувається помітне зростання в'язкості розчинів.

Такий характер зміни в'язкості свідчить про складні взаємодії між компонентами системи. Можна припустити, що молекули ЛК, додані до розчину ПВС/АН, вступають у взаємодію як з молекулами ПВС, так і з молекулами альгінату натрію. Ці взаємодії можуть призводити до утворення

додаткових міжмолекулярних зв'язків, що, в свою чергу, призводить до збільшення в'язкості розчину.

### **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 альгінату 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.

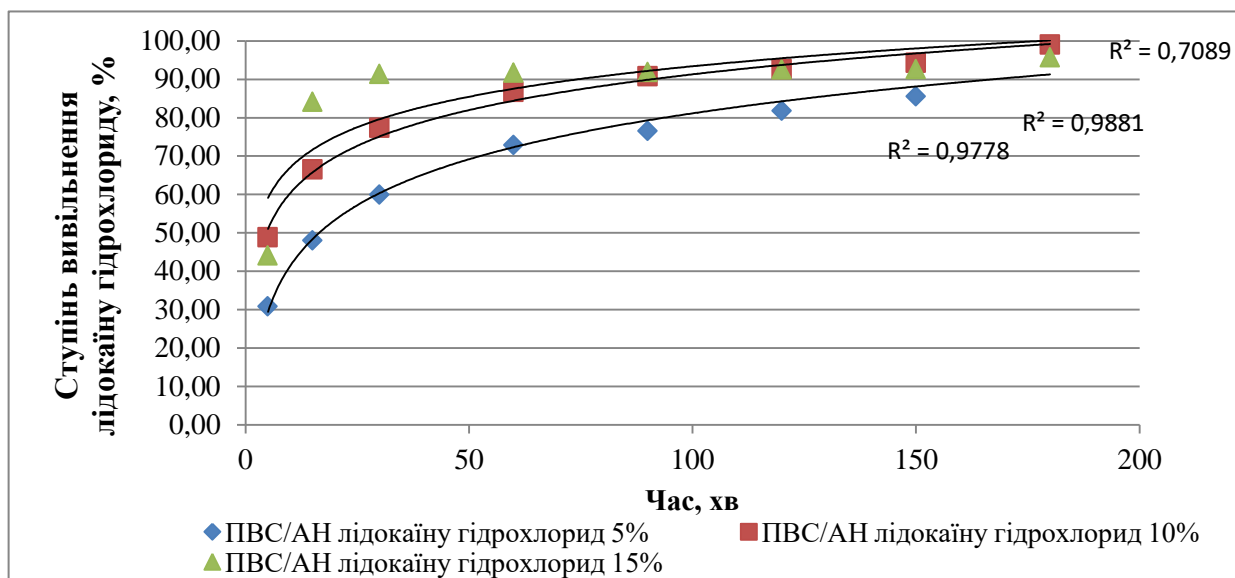


Рисунок 3.8 – Кінетичні криві вивільнення лідокаїну гідрохлориду з полімерного носія в середовище ацетатного буфера (pH 4,5)

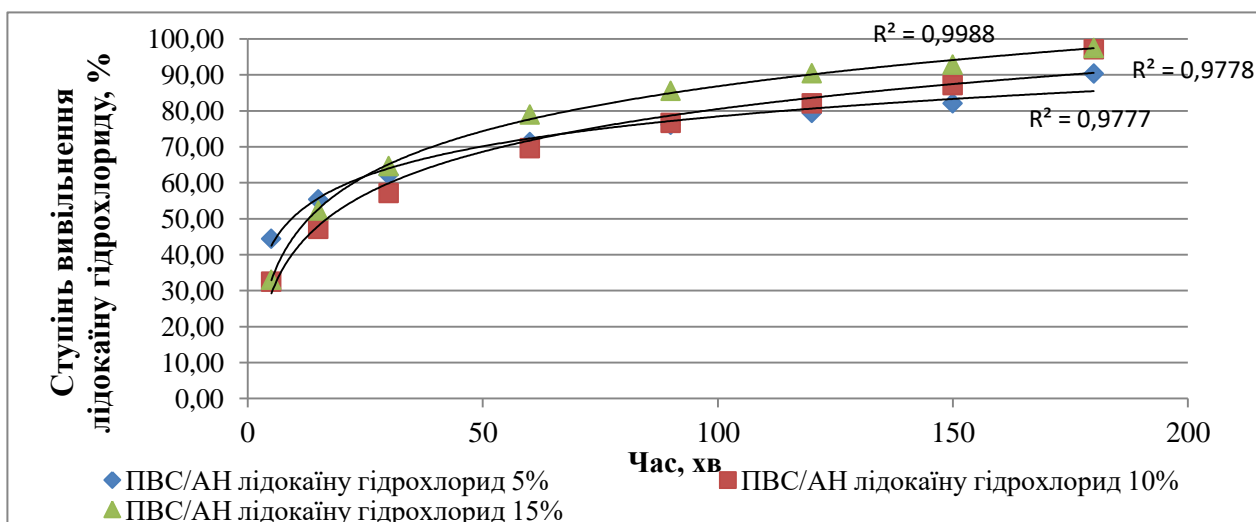


Рисунок 3.9 – Кінетичні криві вивільнення лідокаїну гідрохлориду з полімерного носія в середовище фосфатного буфера (pH 6,8)

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

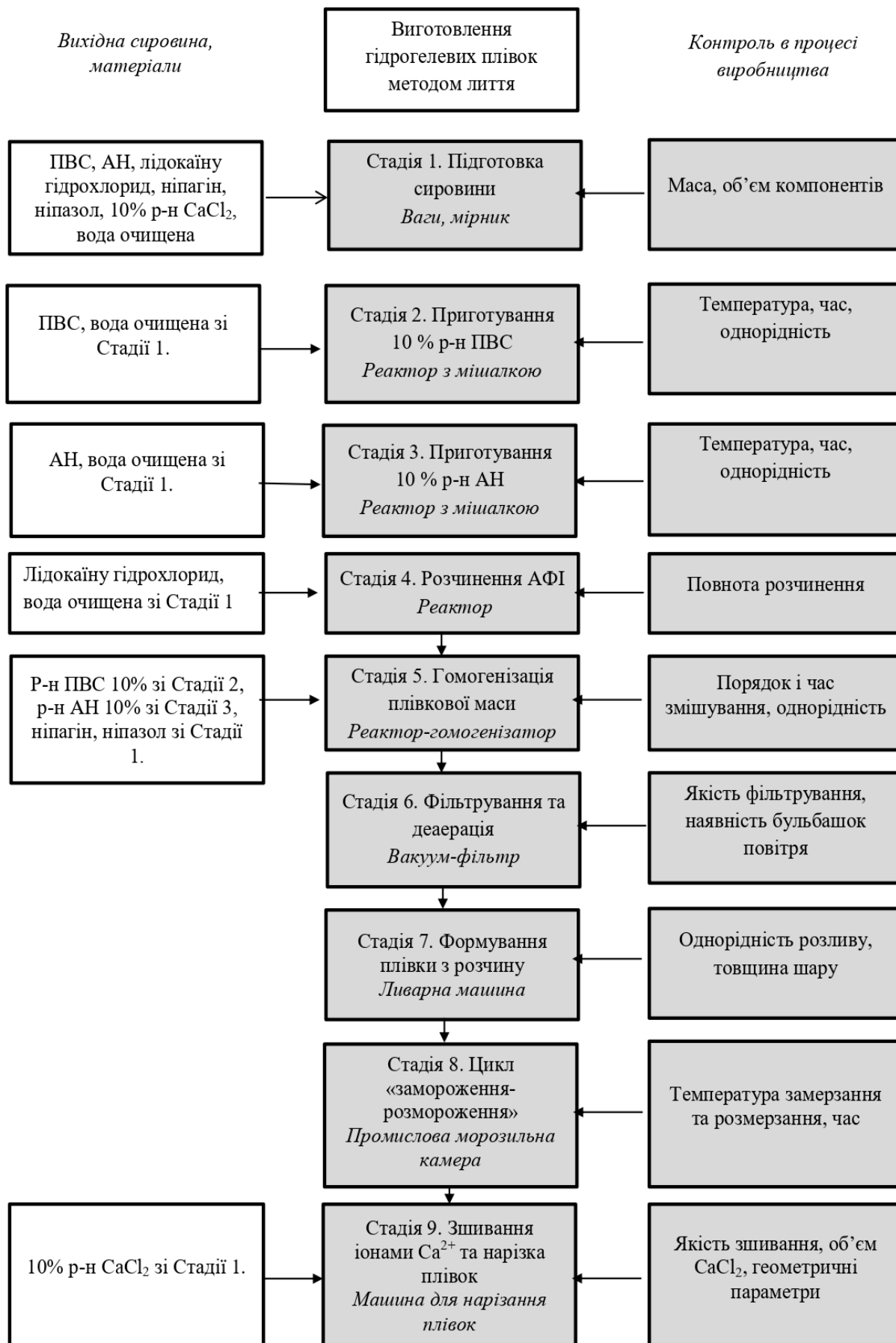


### **3.6. Технологічний процес отримання гідрогелевих плівок**

Процес виробництва гідрогелевих плівок на основі біополімерів альгінату натрію та синтетичного полімеру полівінілового спирту (ПВС) з додаванням місцевого анестетика лідокаїну гідрохлориду є багатостадійним і включає в себе низку послідовних операцій.

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.





Метод лиття є одним з найрозповсюдженіших способів формування полімерних плівок як з природних, так і з синтетичних полімерів. Його суть полягає в нанесенні розчину полімеру на підготовлену поверхню з подальшим видаленням розчинника шляхом випаровування або інших фізико-хімічних процесів. Цей метод відзначається своєю універсальністю та дозволяє отримувати плівки з різноманітними властивостями, що робить його незамінним у виробництві полімерних матеріалів для медичного призначення.

Детальний опис технологічного процесу виготовлення плівкового виробу медичного призначення на основі полівінілового спирту (ПВС) та альгінату натрію (АН) з додаванням лідокаїну гідрохлориду, представлений у Таблиці 3.5, дозволяє проаналізувати ключові етапи цього процесу.

Таблиця 3.5 – Постадійний опис технологічного процесу

№	НАЗВА СТАДІЇ	ОПИС СТАДІЇ
Стадія 1.	Приготування вихідних матеріалів	<p>Уся фармацевтична субстанція, що надходить на виробничу ділянку, супроводжується відповідною документацією (аналітичними листками) та зберігається в оригінальній упаковці у спеціально обладнаному приміщенні для зберігання сировини, забезпеченому оптимальними умовами.</p> <p>На етапі приготування робочих розчинів здійснюється точне дозування таких компонентів: гранульований полівініловий спирт, порошкоподібний альгінат натрію, лідокаїн гідрохлорид та консерванти ніпагін і ніпазол та проводиться вимірювання необхідного об'єму води.</p>

Стадія 2.	Приготування розчину 10% ПВС	Відважений полівініловий спирт, отриманий на стадії підготовки сировини, завантажують у реакційну ємність. До полімеру додають строго дозовану кількість очищеної води, яку попередньо нагрівають до температури 80-90 °С. Процес розчинення проводять при постійному перемішуванні та контролі температури за допомогою термометра. Після повного розчинення полімеру, розчин охолоджують до робочої температури (35 ± 3) °С та фільтрують через марлевий фільтр для видалення механічних домішок. Отриманий фільтрат збирають у спеціальний збірник.
Стадія 3.	Приготування розчину 10% альгілату натрію	Транспортують наважку альгілату 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	Для отримання однорідної композиції на основі полівінілпіролідону, альгілату

		<p>натрію та лідокаїну гідрохлориду використовується метод механічного змішування. Процес здійснюється в спеціалізованому обладнанні – вертикальному лопатевому змішувачі, оснащеному системою підігріву. На початковому етапі готують окремі водні розчини кожного з компонентів: полівінілпіролідону та альгінату натрію. Далі, ці розчини змішують у певних пропорціях. До отриманої полімерної суміші поступово додають розчини лідокаїну гідрохлориду, який виконує функцію місцевого анестетика, та консервантів – ніпагіну та ніпазолу, що забезпечують мікробіологічну стабільність готового продукту. Для точного дозування компонентів використовують мірники. Процес змішування триває протягом години. Для забезпечення максимальної однорідності суміші використовують періодичну зміну напрямку обертання лопатей змішувача. Додатково, підігрів змішувача сприяє зниженню в'язкості розчинів та покращенню процесу диспергування компонентів.</p>
Стадія 6.	Фільтрування та деаерація	<p>Процес фільтрування робочого розчину проводиться за використання фільтр-пресів</p>

		<p>однокамерного або багатокамерного типу. Очищення розчину від бульбашок повітря здійснюється вакуумуванням розчину або нагріванням його з подальшим відстоюванням.</p> <p>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 залишків формувальної композиції.</p>
Стадія 8.	Цикл «замороження-відтаювання»	<p>Заповнену форму поміщають в промислову морозильну камеру для подальшого проведення циклу «замороження-розмороження».</p> <p>Після заморожування при <math>-20 \pm 3</math> °C протягом 12 годин і</p>

		розморожування при кімнатній температурі утворюється гідрогелева структура.
Стадія 9.	Зшивання та нарізка гідрогелю	Після циклу «замороження-розмороження» отримані гідрогелеві листи занурюють в розчин $\text{CaCl}_2$ 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.



Стадія 12.	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.

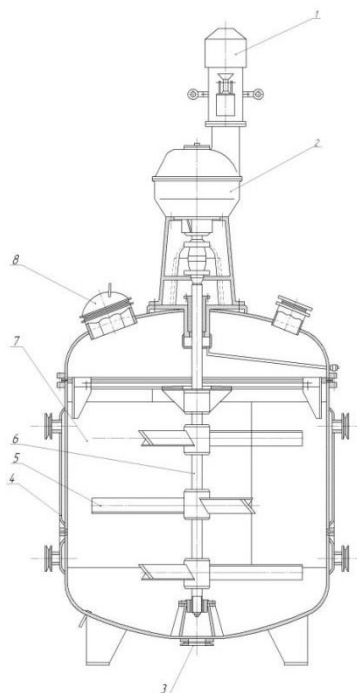


Рисунок 3.7 Конструкція вертикального змішувача для високов'язких розчинів: 1- двигун; 2-редуктор; 3-отвір вигрузки; 4-рубашка обігріву; 5-лопать; 6-вал перемішуючого пристрою; 7-циліндричний корпус; 8-кришка.

Проведення процесу змішування в даному дослідженні здійснювалось за допомогою вертикального лопатевого змішувача, спеціалізованого обладнання, яке традиційно застосовується для обробки високов'язких рідин. Конструктивно апарат складався з циліндричного корпусу 7, обладнаного рубашкою для обігріву 4, що дозволяло підтримувати необхідний температурний режим процесу. Для забезпечення ефективного перемішування в'язких речовин використовувалось сферичне дно, яке

сприяло уникненню застоювання матеріалу в кутах резервуара. Герметичність системи забезпечувала кришка, а за безпосереднє перемішування відповідав концентрично встановлений вертикальний тихохідний лопатевий змішувачий привід. Привод змішувача здійснювався від індивідуального електродвигуна, що забезпечувало точне регулювання швидкості обертання робочих органів. (рис.3.7).

Процес змішування у розглядуваному змішувачі відбувається наступним чином: вихідні компоненти подаються через отвір 8, перемішуються пристроєм 6 та вивантажуються через отвір 3. Циркуляція матеріалу в циліндричному корпусі обмежується площинами сегментів, що впливає на характер змішування.

На початкових етапах змішування спостерігається переважання конвективного механізму, який забезпечує перерозподіл макрооб'ємів матеріалу. В цей період поверхня розділу між компонентами є відносно невеликою, що мінімізує внесок дифузійних процесів у змішування. Агрегація частинок також відсутня, оскільки всередині макрооб'ємів компоненти практично не взаємодіють.

Для кількісної оцінки гомогенності отриманої суміші необхідно провести аналіз проб. Розподіл концентрації дисперсної фази в пробах порівнюється з теоретичним біноміальним розподілом. Відхилення від теоретичного розподілу свідчить про недостатню гомогенність суміші.

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 трьохлопатових мішалок складає 4,72 ;

$D$  – діаметр корпуса;

$d_m$  – діаметр мішалки;

$\delta$  – розмір частинок;

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

$\rho_p$  - густина рідини,  $\text{кг/м}^3$ ;

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

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:

$$N_e = \frac{(k_{\text{п}}k_{\text{н}}k_i N + N_{\text{ущ}})}{\eta} \quad (3.5)$$

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

де  $k_{\text{п}}=1,25$  – для апаратів без перегородок ;

$k_{\text{н}} = (H_p/D)^{0,5} = (1/1,5)^{0,5} = 0,33$  – 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;

$\eta$  – 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;

$$f_{\text{тр}} = 0,1;$$

$d_{\text{в}}$  - діаметр вала мішалки, м;

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

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

Потужність, яка витрачається на подолання тертя в торцевих ущільненнях:

$$N_{\text{туц}} = 6020 d_{\text{в}}^{1,3}, \quad (3.8)$$

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

Продуктивність лопатевого змішувача  $\Pi$ , 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:

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

де  $m_p$ ,  $m_{\text{рм}}$  – маса реактора та завантаженої в нього рідини;

$c_p$ ,  $c_{\text{рм}}$  – питома теплоємність матеріала реактора та рідини;

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

### Висновки до 3 розділу

Проведені дослідження водопоглинальних властивостей гідрогелевих плівок на основі альгінату натрію демонструють високі показники набухання. Введення лідокаїну гідрохлориду в полімерну матрицю призводить до синергетичного ефекту, додатково підвищуючи здатність матеріалу поглинати воду.

Паралельно проводилося вивчення реологічних характеристик полімерних розчинів. Отримані дані свідчать про те, що збільшення концентрації лідокаїну гідрохлориду до 10% і 15% призводить до зростання в'язкості та формування більш структурованих систем. Це свідчить про утворення додаткових міжмолекулярних взаємодій між полімером та лікарською речовиною, що може впливати на кінцеві властивості гідрогелевих плівок.

Для отримання гідрогелевих плівок з заданими властивостями була розроблена технологічна схема, що базується на методі лиття. Запропоноване обладнання дозволяє здійснювати процес виготовлення в промислових масштабах, забезпечуючи високу відтворюваність результатів.

## 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 короткочасному 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 <sup>3</sup>
1	Надзвичайно небезпечні	≤500
2	Високо небезпечні	501-5000
3	Помірно небезпечні	5001-50000
4	Мало небезпечні	>50000

Хімічні речовини можна розрізнити 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, сенсibiliзацію та інтоксикацію. Тому при роботах пов'язаних з використанням біологічних мікроорганізмів необхідно чітко дотримуватись правил.

#### **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, °С	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 м<sup>2</sup>, 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 не більше	I, мА
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 м<sup>2</sup>. 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-брометиллові 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 представленні 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  $\text{CO}_2$  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, появи 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);

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 люмінісцентних 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

Гідрогелі, завдяки своїй унікальній структурі та властивостям, викликають значний інтерес у науковому співтоваристві. Їхні перспективи застосування в біомедицині та фармації активно досліджуються. Особливу увагу привертають фізичні методи зшивання, які дозволяють отримувати нетоксичні та біосумісні матеріали без використання шкідливих хімічних реагентів. Економічно вигідним методом зшивання є радіаційне зшивання, яке поєднує в собі процеси отримання гідрогелю та його стерилізації.

У нашому дослідженні було обрано полівінілпіролідон (ПВС) та альгінат натрію (АН) як основні компоненти гідрогелю. Було виготовлено зразки з різним співвідношенням полімерів (75/25, 50/50, 25/75) та різним вмістом лідокаїну гідрохлориду (5%, 10%, 15%). Результати дослідження водопоглинання показали, що зразки з переважанням альгінату натрію демонструють високі показники набухання, які додатково покращуються при додаванні лідокаїну гідрохлориду. Реологічні дослідження вказали на підвищення в'язкості та структури розчинів при збільшенні концентрації лідокаїну гідрохлориду до 10% та 15%.

Було розроблено технологічну схему отримання гідрогелевих плівок методом лиття та запропоновано відповідне обладнання. Для забезпечення безпечних умов праці в хімічній лабораторії необхідно створити оптимальний мікроклімат, забезпечити достатнє освітлення та знизити рівень шуму та шкідливих речовин. Недотримання цих вимог може призвести до негативних наслідків для здоров'я персоналу.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. 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.
2. 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.
3. 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.
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. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Allcock, H. R., & Lampe, F. W. (1990). *Contemporary polymer chemistry*. Prentice Hall.
9. Sperling, L. H. (2012). *Interpenetrating polymer networks and related materials*. Springer Science & Business Media.

10. Ahmed, E. M. (2015). Hydrogel: Preparation, characterization, and applications: A review. *Journal of advanced research*, 6(2), 105-121.
11. 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.
12. Singhal, R., & Gupta, K. (2016). A review: Tailor-made hydrogel structures (classifications and synthesis parameters). *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 55(1), 54-70.
13. 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.
14. 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.
15. Gibas, I., & Janik, H. (2010). Synthetic polymer hydrogels for biomedical applications. *Chem. Chem. Technol*, 4(4), 297-298.
16. European Pharmacopoeia 9. Lidocaine hydrochloride 01/2017:0227 corrected 9.0 - P. 2905.
17. 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.
18. 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.
19. Mezger, T. (2020). The rheology handbook: for users of rotational and oscillatory rheometers. European Coatings.



20. 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.
21. Основи законодавства України про охорону здоров'я : Закон України від 19.11.1092 № 2801-ХІІ // База даних «Законодавство України» / ВР України..
22. Про затвердження Типового положення про службу охорони праці: Наказ Держнагляддохоронпраці України від 15.11.2004 № 255. База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1526-04#Text>.
23. Про охорону праці : Закон України від 14.10.1992 № 2694-ХІІ // База даних «Законодавство України» / ВР України. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2694-12#Text>.
24. 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>.
25. 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>.
26. 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>
27. 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.
28. Вогнегасник вуглекислотний ВВ-5 *Наіс-Н* : веб-сайт. URL: <https://nais.com.ua>.