Министерство науки и высшего образования
Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Уфимский университет науки и технологий»

На правах рукописи



Бакирова Элина Руслановна

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕГУЛИРОВАНИЯ СВОЙСТВ КОМПОЗИЦИЙ НА ОСНОВЕ СМЕСЕЙ ПОЛИЭФИРОВ С ПОЛИСАХАРИДАМИ

1.4.4. Физическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук, профессор
Кулиш Елена Ивановна

Уфа – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 4
ВВЕДЕНИЕ 5
ГЛАВА 1. НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР) 11
1.1 Материалы медицинского назначения – раневые покрытия 11
1.1.1 Требования к защитным раневым покрытиям 14
1.1.2 Основные виды раневых покрытий 15
1.1.3 Методы получения раневых покрытий 18
1.2 Полимеры, используемые при создании пленочных покрытий 22
1.2.1 Природные и искусственные полимеры, используемые в качестве основы покрытий 23
1.2.1.1 Хитин и хитозан 26
1.2.2 Синтетические полимеры, используемые в качестве основы покрытий 28
1.2.2.1 Поликапролактон и полилактид 30
1.3 Особенности использования смесевых покрытий на основе полилактида, поликапролактона, хитина и хитозана 35
1.4 Раневые покрытия, проявляющие антибактериальную активность 39
1.4.1 Применение антибиотиков и противомикробных средств в раневых покрытиях 40
1.4.2 Применение наночастиц соединений металлов в раневых покрытиях 42
1.5 Материалы с контролируемым выходом лекарственного вещества из полимерной матрицы 45
Выводы из литературного обзора 47
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ 49
2.1 Исходные материалы 49
2.2 Создание полимерных пленочных композиций 50
2.3 Микробиологические исследования полимерных композиций 52
2.4 Определение потери массы гравиметрическим методом 52

2.5 Определение степени кристалличности методом дифференциальной сканирующей калориметрии 52
2.6 Определение молекулярной массы полимерных композиций 53
2.7 Определение плотности композиций методом гидростатического взвешивания 53
2.8 Определение показателя текучести расплава полимерных композиций 53
2.9 Определение реологических параметров полимерных композиций 54
2.10 Определение физико-механических характеристик при растяжении 54
2.11 Определение сорбционных характеристик полимерных композиций 54
2.12 Изучение скорости высвобождения лекарственного вещества методом УФ-спектрофотометрии 55
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ 57
3.1 Оптимизация условий получения пленочных образцов на основе полилактида и поликапролактона 57
3.1.1 Оптимизация условий получения пленочных образцов на основе полилактида 57
3.1.2 Оптимизация условий получения пленочных образцов на основе поликапролактона 66
3.2 Оптимизация условий наполнения полилактида и поликапролактона хитином/хитозаном 74
3.3. Влияние лекарственных веществ на свойства композиций на основе смесей полиэфиров с хитозаном 88
3.4. Получение композиций на основе смесей поликапролактона и полилактида 111
3.4.1 Влияние лекарственных веществ на некоторые свойства композиций на основе смеси полиэфиров с хитозаном 116
Заключение 129
ВЫВОДЫ 134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 136

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

AgНЧ	наночастицы серебра
ZnO-НЧ	наночастицы оксида цинка
FDA	Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
FTIR	инфракрасная Фурье-спектроскопия
Mw	средневесовая молекулярная масса
ВКМ	внутриклеточный матрикс
ДСК	дифференциальная сканирующая калориметрия
КМЦ	карбоксиметилцеллюлоза
КХ	крахмал
ЛВ	лекарственное вещество
НЧ	наночастицы
ПВС	поливиниловый спирт
ПЛГК	полимолочная со-гликолевая кислота
ПЛ	полилактид
ПГК	полигликолевая кислота
ПУ	полиуретаны
ПЭО	полиэтиленоксид
ПЭГ	полиэтиленгликоль
ПГЭМА	полигидроксиэтилметакрилат
ПКЛ	поликапролактон
ПВП	поливинилпирролидон
ТГА	термогравиметрия
СЭМ	сканирующая электронная микроскопия
ХТ	хитин
ХТЗ	хитозан
ЦФТ	цефтриаксон
ФТЛ	фталилсульфатиазол (фталазол)

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Одной из актуальных задач современных исследований в области создания новых материалов является изучение физико-химических закономерностей их получения и регулирования приобретаемых свойств. Это в полной мере касается разработки биодеградируемых полимерных систем медицинского назначения с управляемым комплексом физико-механических и диффузионно-транспортных характеристик. Синтетические полиэфиры полилактид и поликапролактон, подобно многим полимерам природного происхождения, характеризуются биосовместимостью, отсутствием токсичности и способностью деструктировать в биологических средах до естественных метаболитов. В отличие от большинства природных полимеров, данные синтетические полиэфиры обладают регулируемой, более низкой скоростью деструкции, что позволяет рассматривать материалы на их основе в качестве перспективных матриц для создания пролонгированных терапевтических систем длительного действия.

Среди существующих подходов к созданию новых полимерных материалов (синтез новых соединений, морфологическая модификация, получение полимерных смесей и композитов) именно формирование композиционных материалов на основе смесей термодинамически несовместимых полимеров является наиболее эффективным способом направленного регулирования их свойств.

Существенным ограничением для полилактида и поликапролактона является их выраженная гидрофобность. Решением данной проблемы может стать использование в качестве наполнителей природных и искусственных полисахаридов (хитина или хитозана), способных изменять гидрофильно-гидрофобный баланс системы. Помимо направленного повышения гидрофильности и сорбционной емкости формируемых матриц, введение данных полисахаридов позволяет регулировать надмолекулярную структуру, изменять кинетику массопереноса и придавать материалам комплекс специфических функциональных свойств. Варьированием концентрационных и дисперсных

параметров вводимого хитина или хитозана возможно целенаправленно изменять как скорость деструкции материала, так и управлять его реологическим поведением и физико-механическими показателями.

Синтетические полиэфиры являются термопластичными и способны перерабатываться в изделия не только из растворов, но и из расплавов, что позволяет управлять макроскопическими характеристиками формируемых систем под воздействием температурно-деформационных полей. Однако при создании многокомпонентных композиционных материалов на основе смесей термопластов и хитина или хитозана в условиях высокотемпературного воздействия возникает фундаментальная физико-химическая проблема. Она связана с неспособностью данных полисахаридов переходить в вязкотекучее состояние без термической деструкции.

Таким образом, основополагающим при создании гетерофазных композитов на основе синтетических полиэфиров и полисахаридов становится установление взаимосвязи между реологическим поведением совместных расплавов в процессе их получения и комплексом формируемых физико-химических и структурных свойств. Несмотря на значительные успехи в этой области, выявление физико-химических закономерностей регулирования характеристик таких сложных конденсированных систем остается **актуальной задачей** физической химии полимеров и композитов.

Степень разработанности темы исследования. Вопросы создания и регулирования свойств биоразлагаемых и биосовместимых полимерных материалов на основе синтетических полиэфиров (полилактида, поликапролактона) и природных полисахаридов (хитина, хитозана) находятся в центре внимания ведущих материаловедческих и физико-химических школ. Тем не менее, в литературе до сих пор недостаточно полно освещены физико-химические закономерности переработки многокомпонентных гетерофазных систем «полиэфир–полисахарид» в условиях высокотемпературных деформационных полей, когда полисахаридный наполнитель не способен переходить в вязкотекучее состояние без термической деструкции. Практически отсутствуют

систематические данные о характере влияния лекарственных веществ различной гидрофильно-гидрофобной природы на компатибилизацию термодинамически несовместимых пар полиэфиров и сопутствующее изменение сорбционных и диффузионно-транспортных свойств формируемых систем, что сдерживает научно обоснованное конструирование терапевтических матриц пролонгированного действия.

В связи с этим, **целью работы** являлось установление физико-химических закономерностей процессов межмолекулярного взаимодействия в многокомпонентных смесях биоразлагаемых полиэфиров и полисахаридов для направленного регулирования их свойств (диффузионных, реологических и физико-механических).

Для достижения поставленной цели решались следующие **задачи**:

1. Изучение влияния концентрации и дисперсности частиц хитина и хитозана на межчастичные взаимодействия, реологическое поведение и упруго-прочностные свойства смесей полимеров.

2. Исследование фазового поведения смесей полилактида с поликапролактоном и его влияния на физико-химические (теплофизические, диффузионные, реологические) и физико-механические характеристики.

3. Выявление роли лекарственных веществ как компатибилизаторов, изменяющих межмолекулярные взаимодействия и плотность упаковки в полимерных матрицах, и изучение кинетических закономерностей диффузии и сорбции паров воды в данных системах.

4. Определение оптимальных условий формирования материалов, обеспечивающих сведение к минимуму деструктивных процессов, на основе анализа их реологического и физико-механического поведения.

5. Проведение микробиологических испытаний полученных материалов.

Научная новизна. Установлены физико-химические закономерности процессов структурообразования, межмолекулярного и межфазного взаимодействия в многокомпонентных системах на основе термодинамически несовместимых смесей полилактида и поликапролактона при их наполнении

полисахаридами (хитином, хитозаном). Экспериментально обнаружен и теоретически обоснован эффект компатибилизации смесей синтетических полиэфиров за счет введения лекарственных веществ дифильной природы (цефтриаксона и фталазола), приводящий к перестройке надмолекулярной структуры от изолированных гомоагрегатов к рыхлым гетероагрегатам. Установлены количественные физико-химические закономерности одновременного регулирования реологических, теплофизических, сорбционных и диффузионно-транспортных характеристик композитов в зависимости от соотношения полиэфиров, концентрации, дифильности и дисперсности вводимых модифицирующих добавок.

Достоверность результатов. Достоверность полученных результатов подтверждается использованием комплекса современных физико-химических методов исследования, хорошей воспроизводимостью полученных данных, применением методов математической статистики для их обработки, а также согласованностью результатов диссертации с фундаментальными положениями физико-химии полимеров.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Характер влияния количества вводимого наполнителя (хитина, хитозана и лекарственных веществ) и дисперсности его частиц на реологические свойства расплава полиэфиров.

2. Роль амфифильных модифицирующих добавок (цефтриаксона, фталазола, хитозана) в перестройке надмолекулярной структуры смесей поликапролактона и полилактида.

3. Способы регулирования физико-химических и физико-механических характеристик композиционного материала.

Личный вклад автора. Автор самостоятельно получал композиции на основе смесей полимеров, исследовал их физико-химические (теплофизические, диффузионные, реологические) и физико-механические свойства. Автор лично выполнял планирование экспериментов, математическую обработку и интерпретацию данных, а также подготовку научных статей к публикации.

Теоретическая и практическая значимость. Разработаны научно обоснованные физико-химические принципы управления эксплуатационными (разрывная прочность, модуль упругости, относительное удлинение) и функциональными (влагопоглощение, кинетика и механизм диффузионного высвобождения лекарственных веществ) свойствами композиционных пленочных материалов, формируемых методом высокотемпературного смешения расплавов полимеров. Полученные данные служат основой для создания биодеградируемых раневых покрытий с пролонгированным антимикробным эффектом. Материалы диссертационной работы интегрированы в учебный процесс Уфимского университета науки и технологий при подготовке студентов по направлениям бакалавриата 18.03.01 «Химическая технология», 04.03.01 «Химия», специалитета 04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия» и магистратуры 04.04.01 «Химия» (профиль «Медицинская и фармацевтическая химия»).

Апробация работы. Основные результаты диссертационной работы были представлены на XVI Международной научно-практической конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы получения новых материалов: исследования, инновации и технологии» (Астрахань, 26–28 апреля 2022 г.); Международной конференции «Физика и технология перспективных материалов – 2023» (Уфа, 02–06 октября 2023 г.); XXII Ежегодной молодежной конференции с международным участием ИБХФ РАН-ВУЗЫ (Москва, 14–16 ноября 2023 г.); XXXI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов–2024» (Москва, 12–26 апреля 2024 г.); Международной научно-технической конференции молодых ученых «Инновационные материалы и технологии» IMT–2024 (Минск, 31 марта–04 апреля 2024 г.); IX Всероссийской научной конференции «Теоретические и экспериментальные исследования процессов синтеза, модификации и переработки полимеров» (Уфа, 03–04 июня 2024 г.); IX Международной научной конференции: Донецкие чтения 2024: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности (Донецк, 15–17 октября 2024 г.); XIII International Conference on Chemistry for Young Scientists "MENDELEEV 2024" (Санкт-Петербург, 02–06 сентября 2024 г.); IV

Всероссийской научной конференции преподавателей и студентов ВУЗов «Актуальные проблемы науки о полимерах» (Казань, 23–26 сентября 2024 г.); Международной научно-практической конференции имени Д.И. Менделеева, посвященной 60-летию ТИУ (Тюмень, 21–23 ноября 2024 г.); IX Международной научно-практической конференции «Булатовские чтения» (Краснодар, 31 марта 2025 г.); VI Международной научно-практической конференции «Инженерно-техническое образование и наука» (Новороссийск, 07–10 апреля 2026 г.).

Результаты исследований автора, составившие основу данной диссертации, были отмечены на XXXI Международной конференции студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов–2024» с присуждением диплома первой степени, а также правительством Республики Башкортостан в виде присуждения стипендии Главы Республики Башкортостан.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 научных статей в рецензируемых периодических изданиях. Из них 5 статей опубликованы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК Минобрнауки России по научной специальности 1.4.4. Физическая химия (химические науки), 3 статьи опубликованы в ведущих российских журналах, индексируемых в базах данных CAS, Web of Science и Scopus.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 172 странице, содержит 76 рисунков, 17 таблиц, 322 источника цитируемой литературы и включает введение, литературный обзор (глава 1), описание материалов и экспериментальных методов (глава 2), обсуждение результатов (глава 3), выводы и список использованной литературы.

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (код научной темы FRRR-2026-0007).

ГЛАВА 1. НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ ПОЛИМЕРНЫХ МАТЕРИАЛОВ МЕДИЦИНСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Настоящая глава посвящена анализу и обобщению литературных данных, составляющих основу для создания современных биосовместимых и биоразлагаемых полимерных материалов. В работе рассмотрены ключевые медико-биологические требования, предъявляемые к раневым покрытиям, и проанализированы существующие методы и полимерные матрицы для их получения. Особое внимание уделено физико-химическим свойствам выбранных объектов исследования – сложных полиэфиров, полисахаридов и лекарственных веществ. Систематизация этих данных позволила научно обосновать целесообразность переработки разрабатываемых композиций через расплав и определить критерии выбора их оптимального состава.

1.1 Материалы медицинского назначения – раневые покрытия

Материалы медицинского назначения представляют собой широкий класс изделий, используемых в медицине для диагностики, лечения, профилактики заболеваний и ухода за пациентами. В частности, особую роль играют специализированные покрытия и изделия, предназначенные для обработки и защиты открытых повреждений тканей организма – ран различного происхождения (хронические раны, травмы, ожоги различной степени). Развитие физико-химических основ создания технологий современных материалов медицинского назначения позволяет значительно повысить эффективность терапии, сократить сроки выздоровления пациентов и минимизировать риск осложнений, связанных с обработкой и защитой ран.

Раны, под которыми понимают нарушение непрерывности эпителиального слоя кожи или слизистой оболочки, классифицируют на острые и хронические в зависимости от характера и продолжительности процесса заживления. Острые раны заживают в течение предсказуемого периода времени в зависимости от размера, глубины и степени повреждения различных слоев кожи. Хронические раны не проходят нормальные стадии заживления (гемостаз, воспаление,

пролиферация и созревание [1] и не заживают в течение фиксированного периода времени и в основном являются результатом ожогов, пролежней и язв [2–3].

Хронические раны, являются серьезной проблемой, которая угрожает здоровью людей. Традиционное клиническое лечение хронических ран основано на неспецифическом местном уходе (включая хирургическую обработку, контроль инфекции/воспаления и частую смену повязок), что может снизить прогрессирование заболевания и в определенной степени уменьшить страдания пациента, но общий уровень излечения составляет менее 50%, а частота рецидивов высока. Используемые раневые покрытия, такие как марля, пластыри и пены выполняют роль физического барьера и поглотителя раневого экссудата, что не решает всех проблем, связанных с процессом заживления ран, особенно хронических. Данный факт определяет необходимость создания новых инновационных материалов с расширенными характеристиками.

Хронические раны можно подразделить на диабетические, сосудистые, раны, вызванные гангреной или ишемической болезнью и т.п. [4–5]. Наиболее распространенным типом хронических ран является диабетическая рана, она поражает 15% пациентов, страдающих диабетом [6].

Факторами, способствующими функционированию хронических ран, являются снижение кровоснабжения и реэпителизации, воспалительные реакции, которые не поддаются контролю, а также бактериальные инфекции [7].

Главной особенностью хронических ран является то, что они долгое время остаются в воспалительной стадии заживления ран из-за постоянного набора нейтрофилов и макрофагов в раневое ложе. Высокое содержание воспалительных молекул и активных форм кислорода в хронических ранах влияет на синтез коллагена, снижает пролиферацию и вызывает аномальную дифференциацию кератиноцитов [8–9].

Основными физическими проявлениями хронических ран являются экссудация, постоянная инфекция и некроз, которые обусловливают сложность лечения и ухода за ранами и приводят к непрерывной деградации внутриклеточного матрикса (ВКМ) [10–12]. Доступ бактерий в область кожи,

которая подверглась поражению, является неизбежным явлением, и иногда иммунное действие оказывается неэффективным, что приводит к осложнениям и даже смерти у пациентов с серьезными хроническими поражениями кожи [13]. Дополнительный бактериальный риск представляет собой образование биопленки, слоя микросреды, богатого гликопротеином, который прилипает к раневому ложу, защищая бактерии и усиливая их пролиферацию. Матрица биопленки делает бактерии толерантными к сложным условиям и устойчивыми к антибактериальному лечению. Кроме того, биопленки ответственны за возникновение широкого спектра хронических заболеваний, таким образом из-за возникающей устойчивости бактерий к антибиотикам становится очень трудно эффективно лечить подобные раны [14–15]. Если инфекция не устранена или ткань имеет непоправимые повреждения возникает некроз [16].

С целью стимулирования процесса заживления хронических ран проводятся многочисленные исследования, например, в исследованиях [17–18] разработаны антимикробные агенты для лечения стойких микробных инфекций, в исследовании [19] была осуществлена доставка здоровых донорских функциональных мезенхимальных стволовых клеток для борьбы с их дефицитом, в исследованиях [20–21] было проведено введение антиоксидантов для снижения уровня активных форм кислорода до нормального уровня, тем самым обращая вспять хроническое состояние ран. При лечении хронических ран выполняется хирургическая обработка раны для удаления нежизнеспособных тканей [22]. Противовоспалительные средства также используются для борьбы с длительным воспалением [23], а использование соответствующих раневых повязок, которые устраняют дисбаланс влаги, обладают антибактериальными свойствами и т.д., имеет решающее значение для лечения хронических ран [24]. Также для стимуляции образования грануляционной ткани и эпителизации используются факторы роста [25–26].

Таким образом, разработка физико-химических основ создания защитных покрытий для лечения хронических ран представляется крайне важной и

актуальной задачей. Одним из самых эффективных методов является разработка и применение технологий создания специализированных раневых покрытий.

1.1.1 Требования к защитным раневым покрытиям

Все создаваемые раневые покрытия должно обязательно соответствовать следующим требованиям [27]: высокая сорбирующая способность; обеспечение диффузии газов; защита раны от микроорганизмов; механическая защита; контроль локальной температуры и pH раны; удобство и легкость замены на ране; гипоаллергенность; доступная стоимость для потребителя.

Покрытия подбираются на основе таких особенностей раны, как тип, глубина, местоположение, протяженность, количество выделений, инфекция и адгезия. В зависимости от оценки раны выбирается соответствующая повязка по ее способности обеспечивать и поддерживать влажную среду, способствовать эпидермальной миграции, усиливать неоваскуляризацию и синтез соединительной ткани, обеспечивать газообмен между тканью и окружающей средой, поддерживать подходящую температуру ткани и циркуляцию, предотвращать бактериальную инфекцию, минимизировать прилипание к ране, обеспечивать дебридмент, снимать боль в ране и быть стерильным, нетоксичным, противоаллергическим и приемлемым по стоимости. Разнообразие ран подсказывает уникальную приоритетность качеств покрытий для ран, чтобы наилучшим образом способствовать процессу заживления [28].

Раневые покрытия, применяемые при лечении хронических ран, должны обладать определенным набором реологических, физико-химических и физико-механических характеристик, например,

- обладать достаточной прочностью, чтобы быстро не разрушаться на ране;
- высокой сорбционной способностью для впитывания большого количества раневого экссудата;
- быть биосовместимыми с тканями организма человека во избежание возникновения дополнительных воспалительных реакций организма;

- содержать антибактериальные и антимикробные компоненты для предотвращения и лечения различного рода инфекций;
- обладать определенным уровнем биодеструкции [29–33].

1.1.2 Основные виды раневых покрытий

Традиционные подходы к лечению ран включают использование *бинтов и марли,* которые служат материалами для поглощения экссудата и обеспечивают физическую защиту. Эти повязки по своей природе сухие и не способны поддерживать влажную среду. По мере уменьшения содержания жидкости они имеют тенденцию прилипать к месту раны, что приводит к дискомфорту и боли при попытке удаления [34]. В связи с этим, в настоящее время разработаны сотни продуктов и материалов для защиты ран. Современные повязки создаются в виде полупроницаемых пленок, пен, волокон, гидрогелей, гидроколлоидов и т.д. Основой таких покрытий в большинстве случаев служат полимера.

Лиофилизированные пластины создаются путем преобразования полимерных растворов или гелей в твердые пористые структуры. В матрицу пластины включают различные лекарства. Они демонстрируют способность поглощать жидкости, включая чрезмерные экссудаты, а также способствуют постепенной диффузии лекарства в раневое ложе [35].

Гидрогели – это нерастворимые в воде полимерные соединения. Они обладают высокой абсорбционной способностью; могут отдавать молекулы воды и поддерживать влажную среду в ложе раны. Гидрогели пропускают пары влаги и кислород, нетоксичны, биосовместимы, способствуют санации ран путем регидратации нежизнеспособной ткани, тем самым облегчая процесс естественного аутолиза. Гидрогели противопоказаны для ран с высоким уровнем экссудата или при наличии гангренозной ткани, которую следует держать сухой, чтобы снизить риск инфекции [36–38].

В последнее время наблюдается значительный всплеск интереса к раневым *пластырям*, обусловленный их следующими преимуществами: гибкость,

неинвазивность, мониторинг в реальном времени, бесшовная интеграция, чувствительность, стабильность [39–40].

При лечении глубоких ран невозможно полностью регенерировать ткани без специальной поддержки, поэтому для содействия естественной последовательности заживления путем предоставления механической поддержки для роста новой ткани имеет важное значение разработка *раневых каркасов*. Каркас представляет собой структурный элемент, который обеспечивает поддержку и сцепление живой ткани. Каркас взаимодействует с клетками и инициирует естественные физиологические процессы, участвующие в заживлении и регенерации ткани, поддерживает доставку и удержание биохимических факторов, облегчающих правильное прикрепление и миграцию клеток [41]. Каркасы могут быть изготовлены из натуральных, синтетических или гибридных полимеров и поддаются функционализации с помощью различных агентов, направленных на усиление клеточных реакций и ускорение траектории заживления ран [42].

Один из современных типов раневых покрытий – *гидроколлоидные покрытия*, которые поглощают среднее количество экссудата на ране. Гидроколлоидные покрытия доступны в виде пластин и паст, поддерживая рост грануляционной ткани, тем самым способствуя процессу заживления. Гидроколлоидные покрытия являются окклюзионными, тем самым обеспечивая влажную среду заживления, аутолитическую очистку и изоляцию, не пропуская бактерии и другие загрязняющие вещества. Это простые в применении, самоклеящиеся пластичные покрытия (не прилипают к ране, только к неповрежденной коже вокруг раны) [43]. Подходящими ранами для использования гидроколлоидных повязок являются слабо экссудирующие и неинфицированные поражения кожи. Их также можно использовать в качестве альтернативного средства профилактики ран, для защиты нежной кожи или недавно заживших ран с реэпителизированной кожей. [44].

Пенные повязки изготавливаются из полимерных растворов, создавая структуры с открытыми ячейками, способными удерживать жидкости. Эти пены обычно состоят из таких материалов, как полиуретан или силикон. Данные повязки

имеют обладают такими свойствами, как теплоизоляция раневого ложа, облегчение обмена водяным паром и кислородом, эффективное рассеивание экссудата внутри абсорбирующего слоя и предотвращение его выхода во внешнюю среду. Силиконовые пены также эффективны в защите раны [45].

Полимерные защитные пленочные покрытия могут быть созданы на основе сополимеров, гомополимеров, пластифицированных полимеров или смесей. Полимерные пленочные покрытия являются непроницаемыми для жидкостей и бактерий, но проницаемыми для воздуха и водяного пара. Благодаря этому механизму пленочные покрытия способны создавать влажную среду раны. При заживлении ран их можно использовать в качестве первичной или вторичной повязки, или включать в гидрогели или пены для создания композитной повязки [46].

Пленочные покрытия очень удобны, их прозрачность позволяет контролировать состояние ран без снятия повязки [47]. Некоторые проблемы могут возникнуть, если эти повязки накладываются на сильно экссудирующие раны, поскольку жидкость имеет тенденцию скапливаться под пленкой, что приводит к мацерации раны и окружающей кожи. Поэтому данные пленки необходимо модифицировать путем включения в материал компонентов, способных впитывать большое количество раневого экссудата [48–52].

Одним из дополнительных преимуществ полимерных покрытий для защиты ран является то, что полимеры являются отличными носителями для биоактивных агентов [53–55], таких как антибиотики [56–57] и наночастицы [58] Более того, полимерные покрытия легко стерилизуются и становятся гибкими после гидратации, без ущерба для их механической прочности [59]. Каждый тип создаваемых покрытий может найти применения в зависимости от особенностей раны.

Таким образом, проектирование и разработка новых защитных пленок на основе полимеров является крайне перспективными направлениями в лечении и заживления ран [60].

1.1.3 Методы получения раневых покрытий

Полимерные защитные раневые покрытия производятся различными методами, которые зависят от природы используемых полимеров и желаемых свойств покрытия. Наиболее часто используют методы литья растворителя, электропрядение, технологию 3D-печати и расплавные методы.

Метод литья подразумевает создание полимерных пленок путем сушки вязких растворов, содержащих полимеры, добавки и активные вещества, равномерно распределенные между собой. Хотя этот метод прост, он может быть весьма трудоемким [61]. Обычно полимеры растворяют или диспергируют в органическом растворителе, который затем выливают на ровную поверхность. По мере испарения растворителя во время сушки на подложке образуется твердый слой. Иногда в раствор включают частицы определенных размеров, часто соли. Затем высушенной смеси придают окончательную форму. В качестве альтернативы композитный материал можно погрузить в ванну для растворения частиц, оставляя после себя пористую структуру. Эти полимерные пленки, отлитые с растворителем, демонстрируют повышенную структурную целостность и хорошо подходят в качестве слоя в многослойных составах [62]. Например, этим методом был создан гидрогель ПВС/декстран, играющий роль эффективной повязки на рану. Эфирное масло затарии было распределено в гидрогеле в качестве антиоксиданта и антибактериального агента [63]. Были созданы и гели поливинилацетата/декстрана, сшитые глутаровым альдегидом. Раствор был вылит в чашку Петри и хранилась при температуре 60°C в течение 5 часов. Исследования *in vitro* показали способность повязки предотвращать воспаление раны и инфекцию одновременно [64].

Электропрядение – это универсальная технология, используемая для создания полимерных волокон с превосходными диффузионными свойствами и высоким отношением площади поверхности к объему. Эти свойства делают его ценным для применения в уходе за ранами, помогая контролировать кровотечение, поглощая избыток раневой жидкости и способствуя регенерации тканей [65]. Стабильность, последовательность и эффективность производства процесса

электропрядения зависят от совместимости различных компонентов: выбранного полимера(ов), растворителя(ей) и любых дополнительных добавок или активных веществ. В целом, электропрядение является сложным, но в то же время строго контролируемым процессом, который позволяет производить тонкие полимерные нановолокна с индивидуальными свойствами для различных применений, включая уход за ранами. Полученные нановолоконные материалы могут обеспечить уход и заживление ран, обеспечив улучшенное впитывание и управление влажностью [66]. Сообщается о синтезе двухслойного ХТЗ/ПВС нановолокна, загруженного бупивакаином и мупироцином. Бупивакаин использовался в качестве местного анестетика для уменьшения боли, в то время как мупироцин оказывал антибактериальное действие. Исследования жизнеспособности клеток подчеркнули способность сконструированной раневой повязки имитировать внутриклеточный матрикс, а гистопатологические исследования подтвердили ее потенциал для ускорения процесса заживления ран [67].

В недавнем исследовании были получены электропрядные волокна на основе ПВС, наполненные производными гидроксикоричной кислоты (п-кумаровой и феруловой кислотами). Волокнистые материалы были преобразованы в гидрогели посредством термического отжига. Фенольные соединения в волокнах сохраняли свою антиоксидантную активность даже после отжига, и волокна демонстрировали антиоксидантные эффекты *in vitro* и в клеточных экспериментах, защищая от окислительного стресса. Волокнистые материалы показали хорошую набухающую способность, образуя гидрогели при погружении в воду. Более того, у мышей с ожогами, волокна снизили уровни провоспалительных маркеров. Эти термически обработанные волокна ПВС, наполненные фенольными кислотами, показали потенциал в качестве активных материалов для перевязочных материалов для кожи при заживлении повреждений кожи с окислительным стрессом [68].

Часто, при подготовке повязки для ран с целью улучшения механических свойств, стабильности и функциональности используемых материалов используют термический отжиг. Он включает в себя воздействие на полимерную пленку или материал контролируемых циклов нагрева и охлаждения для индуцирования

структурных изменений на молекулярном уровне вместо использования химических и вредных сшивающих агентов. Этот процесс может привести к улучшению свойств повязки для ран, делая ее более подходящей для предполагаемого применения [69].

Технология 3D-печати создает материалы, образуя трехмерную структуру. Эта техника позволяет печатать различные материалы, от пластика до металла, от смол до различных полимеров. Использование 3D-печати для перевязочных материалов сделало возможным создание кожной ткани и конструкций, похожих на кожу. Она использовалась для терапии по требованию для производства сложных фармацевтических форм. Сегодня технология 3D-печати является самой интересной производственной технологией благодаря возможности получения высоконастраиваемых продуктов. В частности, при разработке фармацевтических и биомедицинских продуктов 3D-печать может использоваться для изготовления трехмерных подложек, покрытых или содержащих активные ингредиенты для доставки в кожу [70]. Появление технологии 3D-печати и ее разнообразные применения в различных областях предлагают множество преимуществ, в частности, для улучшения качества жизни пациентов, содействия соблюдению лечения и повышения эффективности терапии, особенно в случаях хронических ран [71]. Внутренние качества могут точно имитировать естественную среду кожи, тем самым способствуя созданию оптимальной среды для лечения заболеваний и травм.

Технология 3D-биопечати широко применяется в регенеративной медицине. Она используется для создания различных типов тканей, создавая трансплантаты непосредственно на коже пациента в кратчайшие сроки и с меньшими затратами. Биопечать сводит к минимуму риск отторжения органов после трансплантации. Это тип аддитивного производства, который интегрирует живые клетки в процедуру печати, часто в сочетании с биополимерами. Эту область можно разделить на две ключевые технологии: экструзионную и струйную биопечать [72]. При экструзионной биопечати непрерывный поток биочернил — вязкого раствора, содержащего живые клетки и биоматериалы, – точно распределяется по нитям. Эти

нити накладываются друг на друга, создавая сложные трехмерные структуры [73]. При струйной биопечати капли, содержащие клетки, наносятся с добавлением или без добавления биоматериалов на принимающую подложку [74]. Наиболее распространенными материалами, используемыми для этой цели, являются натуральные и синтетические полимеры, металл и керамика [75]. Биочернила должны быть биосовместимыми, чтобы усиливать рост и пролиферацию клеток, и обладать высокой химической и физической точностью, чтобы сохранять свою форму после осаждения и пост-сшивания [76]. Многие природные полимеры, такие как коллаген, хитозан, альгинат и целлюлоза, а также несколько синтетических биополимеров использовались в качестве биочернил для разработки конструкций со специальным дизайном [77]. Находя применение в лечении ран, 3D-печать позволяет синтезировать 3D-устройства, способные усиливать регенерацию кожи и процесс заживления.

Выдувание расплава – это универсальная технология, используемая при изготовлении повязок для ран. В этом процессе термопластичные полимеры расплавляются, а затем продавливаются через тонкие сопла для образования микроволокон. Эти микроволокна быстро охлаждаются высокоскоростными потоками воздуха, заставляя их затвердевать и создавать нетканое полотно из взаимосвязанных волокон. Полученный нетканый материал имеет уникальное сочетание пористости, площади поверхности и механической прочности, что делает его пригодным для применения в качестве повязок для ран [78]. Выдувание расплава дает несколько преимуществ для производства повязок для ран. Эта технология позволяет включать различные материалы, такие как антимикробные агенты или факторы роста, в расплав полимера, улучшая функциональные свойства повязок. Полученная нетканая структура способствует управлению влажностью и воздухопроницаемости, создавая благоприятную среду для заживления ран [79]. Кроме того, масштабируемость и эффективность процесса выдувания расплава делают его пригодным для крупномасштабного производства повязок для ран со стабильным качеством [80–81].

Смешение расплава. В этом методе [82] смешивание осуществляется при высокой температуре (в расплавленном или близком к расплавленному состоянии) с использованием усилия сдвига. Для этой цели используются различные устройства: валковая мельница, смеситель Банбери, смеситель Брабендера, экструдер и смеситель Minimax. Смешение расплава может быть достигнуто путем экструзии с вспенивающими агентами и компрессионного формования [83]. Метод экструзии является наиболее распространенным методом изготовления полимерных композитов. Этот метод основан на использовании двухшнекового экструдера для смешивания полимера и наполнителей при определенной температуре в течение определенного периода времени [84]. После экструзии полимерные композиты формуются с помощью компрессионного формования при определенных условиях для конечного продукта. Механические и термические характеристики полученных композитов можно контролировать, изменяя содержание наполнителя. Например, гранулы ПЛ и 5 % керамического порошка были смешаны в микрокомпаундере с двумя коническими совращающимися шнеками небольшой емкости в потоке азота для получения биорезорбируемых композитов [85]. В исследовании [86] приготовили нанокомпозиты, содержащие 3 % масс. нанотрубок (углерода, титана и галлуазита) и 97 % масс. полиэтилена низкой плотности с использованием смесителя периодического действия Brabender Plastograph EC.

Следовательно, каждый способом получения раневых покрытий имеет свои преимущества и недостатки. Однако, самым технологичным и простым способом является переработка через расплав.

1.2 Полимеры, используемые при создании пленочных покрытий

Различные природные, искусственные и синтетические полимеры могут быть использованы для разработки идеальных материалов для перевязки ран, например, альгинат, декстран, гиалуроновая кислота, хитозан, целлюлоза, желатин, хитин и т.д. [87]. Эти полимеры обладают превосходными биомедицинскими свойствами, такими как хорошая биосовместимость, неиммуногенность, нетоксичность,

кровоостанавливающие эффекты, отличная биоразлагаемость, антибактериальные свойства и свойства заживления ран. Однако материалы, полученные из природных полимеров, обладают низкими прочностными характеристиками.

Натуральные полимерные материалы для перевязок обычно смешиваются с синтетическими полимерами для улучшения их механических характеристик [88]. Например, в качестве добавок к природным полимерам часто выступают следующие синтетические полимеры – поливиниловый спирт (ПВС), полимолочная со-гликолевая кислота (ПЛГК), полилактид (ПЛ), полигликолевая кислота (ПГК), полиуретаны (ПУ), полиэтиленоксид (ПЭО), полиэтиленгликоль (ПЭГ), полигидроксиэтилметакрилат (ПГЭМА), поликапролактон (ПКЛ), поливинилпирролидон (ПВП) [89]. Однако, раневые повязки на основе только полимеров проявляют невысокую способность заживления ран, что делает их непригодными для лечения долгонезажвающих ран. Добавление в состав покрытий биоактивных агентов является многообещающим подходом для лечения хронических ран [90]. Биоактивные агенты, используемые в заживлении ран, включают, стволовые клетки, растительные экстракты, антиоксиданты, противовоспалительные препараты и витамины. Полимерные раневые повязки, наполненные вышеупомянутыми биоактивными агентами, представляют собой гидрогели, пены, мембраны, пленки, нановолокна, трансдермальные пластыри и т.д. [91]. Далее будут более подробно рассмотрены основные виды полимеров и биоактивных агентов, которые применяются при создании раневых покрытий.

1.2.1 Природные и искусственные полимеры, используемые в качестве основы покрытий

Использование природных полимеров в лечении ран имеет множество преимуществ, таких как биосовместимость, способность стимулировать рост клеток, регенеративный потенциал, биоразлагаемость и многое другое [92–94]. Среди природных полимеров, наиболее перспективных при создании защитных раневых покрытий, можно отметить следующие:

Коллаген, представляющий собой основной белок соединительной ткани у животных, играет ключевую роль на всех этапах заживления ран. Важная функция

коллагена – привлечение клеток, таких как фибробласты и кератиноциты, к месту повреждения, тем самым способствуя ангиогенезу и облегчая реэпителизацию. В воспалительной фазе высвобождаются различные протеолитические ферменты, расщепляющие коллаген на более мелкие фрагменты [95–96], способствующие заживлению ран. Коллаген находит применение в разработке систем доставки, например, нановолокон или наночастиц (НЧ), гидрогелей, пленок, губок [97]. Повязки, изготовленные на основе коллагена, рекомендуются для лечения ран с минимальным или умеренным экссудатом. Он противопоказан при ожогах кожи третьей степени и для чувствительных аллергических пациентов [98].

Целлюлоза [99] имеет существенные перспективы как основа раневых покрытий из-за своей способности впитывать экссудат и создавать благоприятную влажную среду для заживления ран. Целлюлоза обладает хорошими физико-химическими и механическими свойствами, наряду с биосовместимостью и биоразлагаемостью. Целлюлоза перспективна благодаря своей сложной пористой трехмерной структуре, которая имитирует внеклеточный матрикс кожи, тем самым способствуя регенерации тканей [100–102]. Бактериальная целлюлоза имеет потенциал в различных областях, включая доставку лекарств, биопечать, имплантаты и искусственные органы [103]. Целлюлозу можно эффективно смешивать с другими материалами, включая противомикробные препараты, для противодействия инфекциям в местах ран. Включение целлюлозы с такими агентами, как лизостафин [104], наночастицы серебра (AgНЧ) [105] и сульфадиазин серебра [106], позволяет получать материалы с бактерицидными свойствами против *E. Coli* и *S. aureus*. Также в исследовании [107] сообщается о том, что целлюлозные мембраны, полученные из бактерий и покрытые хитозаном, способствуют усилению эпителизации и ускорению регенерации тканей. В работе [108] авторы отмечают, что композиты ПВС/КМЦ привлекают значительное внимание благодаря синергетическому сочетанию свойств: улучшенным механическим характеристикам (от ПВС) и высокой биоразлагаемости/биосовместимости (от КМЦ). В работе рассматриваются различные применения этих материалов, включая потенциал для использования в

биомедицине (например, для систем доставки лекарств и, как следствие, для заживления ран).

Альгинаты кальция и натрия используется при заживлении ран из-за его способности уменьшать местную боль, охлаждающего эффекта и свойства не прилипать к раневому ложу. Присутствие двух- и трехвалентных ионов в воде инициирует образование геля. Содержащая альгинат кальция повязка при контакте с раневым экссудатом инициирует ионный обмен между ионами кальция в альгинате и ионами натрия в крови или экссудате. Когда достаточное количество ионов кальция заменяется ионами натрия, волокна альгината частично набухают, растворяются и образуют гель [109]. В фармацевтической области это соединение используется в процессах заживления язв, поскольку оно обладает свойством высокой абсорбционной способности и может достигать веса, в двадцать раз превышающего его собственный [110]. Альгинат участвует в процессе абсорбции экссудата, создавая благоприятную микросреду язвы для содействия эпителизации [111]. Благодаря этим характеристикам альгинатные повязки подходят для язв с высоким уровнем продукции экссудата, а также демонстрируют хорошие гемостатические свойства [112]. Альгинат находит широкое применение в качестве гидрогелей, используя свою способность поглощать значительные количества воды и тем самым защищать раневое ложе от высыхания [113].

Смеси альгинат–хитозан и альгинат–хитозан–хитоолигосахарид, эффективно используются в качестве заменителей кожи. Эти смеси демонстрируют повышенную биосовместимость, точно имитируя естественную микросреду кожи. Примечательно, что их внедрение привело к быстрому заживлению ран, превышающему 90 % всего за 14 дней [114]. Материалы на основе альгината кальция играют решающую роль на последних стадиях заживления ран. При использовании одного хитозана полученная пленка становится особенно жесткой, что требует включения пластификаторов, чтобы сделать ее пригодной в качестве гибкого материала для перевязочных материалов. Путем введения альгината натрия в хитозан, гибкость полимерной матрицы может быть значительно повышена [115].

Гиалуроновая кислота, являющаяся основным компонентом внеклеточного матрикса, создает оптимальную микросреду, которая стимулирует рост, пролиферацию и миграцию фибробластов, эндотелиальных клеток и кератиноцитов, а также способствует неоангиогенезу [116]. Учитывая, что гиалуроновая кислота естественным образом вырабатывается клетками на начальных стадиях заживления ран, она привлекла значительное внимание для применения в качестве перевязочного материала для ран. Гиалуроновая кислота играет ключевую роль в ангиогенной фазе заживления ран, модулируя воспаление в месте раны, действуя как поглотитель свободных радикалов и взаимодействуя с рецепторами на различных клетках, связанных с восстановлением тканей [117].

1.2.1.1 Хитин и хитозан

Хитин (ХТ) является вторым по распространенности биополимером в природе после целлюлозы, а *хитозан (ХТЗ)* – его аминопроизводным. Физические и химические свойства ХТЗ, включая растворимость, биоразлагаемость и реакционную способность, зависят от количества свободных аминогрупп в цепи, что коррелирует со степенью ацетилирования полисахарида. Аминогруппы в ХТЗ взаимодействуют с множеством отрицательно заряженных белков и гликолипидов, присутствующих на внешней стороне эритроцитов (эритроцитов) [118]. Это взаимодействие приводит к повышенной вязкости крови, стимулирует адгезию тромбоцитов и существенно способствует ее гемостатической функции. Кроме того, антимикробные свойства хитозана связаны с его присущим ему катионным характером [119].

ХТ и ХТЗ служат важными биополимерами, рекомендуемыми для инновационных биомедицинских применений, включая устройства для доставки лекарств, каркасы для тканевой инженерии и биоактивные повязки. Их уникальные свойства включают их нетоксичные и неиммуногенные характеристики, превосходную биоразлагаемость, антимикробную активность и способность ускорять заживление ран. Благодаря этим выгодным качествам и их высокому потенциалу для содействия заживлению ран эти соединения применяются для

создания усовершенствованных покрытий для лечения ран. ХТЗ, в частности, используется в качестве функционального материала для лечения ран из-за его кровоостанавливающего действия на начальных стадиях, его способности подавлять рост микробов и его способности ускорять заживление ран. ХТЗ может принимать различные формы, такие как мембраны, гидрогели, волокна и губки [120]. Были разработаны различные составы раневых повязок, содержащих ХТ и ХТЗ. Например, гидрогели или композитные мембраны с добавлением наночастиц оксида цинка [121]. Пленки, губки и гидрогели были получены с добавлением AgНЧ [122]. Хитозановые пленки были обогащены антиоксидантными агентами, такими как диосгенин или алоэ вера [123–124]. Пленки, включающие масла тимьяна, гвоздики и корицы на основе хитозана, были подготовлены для потенциального применения в заживлении ран и для их антимикробной активности против грамположительных и грамотрицательных бактерий [125].

ХТЗ и его производные проявляют высокую антимикробную активность против грибков, бактерий, водорослей и вирусов [126]. В литературе предложено по крайней мере три механизма для объяснения антибактериальной активности ХТЗ [127]. Наиболее общепринятый механизм предполагает, что антимикробная активность ХТЗ является результатом электростатических взаимодействий, происходящих между положительно заряженными группами хитозана (аминогруппами глюкозаминов) и отрицательно заряженными группами, имеющимися на клеточной стенке бактерий (поверхностные компоненты, такие как пептидогликаны) [128]. Это электростатическое взаимодействие может влиять на проницаемость клеточной стенки, тем самым вызывая внутренний осмотический дисбаланс и, следовательно, подавлять рост микроорганизмов. С другой стороны, электростатические взаимодействия могут вызывать гидролиз пептидогликанов клеточной стенки микроорганизмов, вызывая утечку внутриклеточных электролитов. Второй предложенный механизм включает образование полимерной оболочки вокруг бактерий, что приводит к ингибированию клеточного обмена и поглощения питательных веществ. Последний механизм включает хелатирование следовых металлов и

олигоэлементов, которые необходимы для роста бактерий, т. е. аминогруппы ХТЗ могут взаимодействовать с необходимыми следовыми металлами и тем самым ингибировать выработку токсинов и рост микробов.

В последние годы большое количество исследовательских групп посвятили себя созданию новых и улучшенных повязок для ран путем синтеза и модификации биосовместимых материалов. Текущие исследования направлены на ускорение заживления ран с помощью систематически разработанных перевязочных материалов, содержащих природные полисахариды, такие как ХТ и ХТЗ, которые способны ускорять процессы заживления на молекулярном, клеточном и системном уровнях. Повязки на основе хитина могут ускорять восстановление различных тканей, облегчать сокращение ран и регулировать секрецию воспалительных медиаторов. Хитозан обеспечивает небелковую матрицу для роста тканей и активирует макрофаги для противоопухолевой активности. Хитозан стимулирует пролиферацию клеток и гистоархитектурную организацию тканей. Хитозан является гемостатическим средством, которое помогает естественному свертыванию крови и блокирует нервные окончания, уменьшая боль [129].

Однако, раневые покрытия на основе только ХТ и ХТЗ обладают низкими прочностными характеристиками, поэтому их индивидуальное применение для создания покрытий при лечении хронических ран ограничено, так как для лечения подобного рода ран необходимы материалы, которые будут сохранять прочность в течении определенного периода времени. Поэтому смешивание ХТ и ХТЗ с синтетическими полимерами может значительно улучшить его физико-химические и механические свойства [130].

1.2.2 Синтетические полимеры, используемые в качестве основы покрытий

Класс синтетических полимеров, используемых в медицине, включает полимеры, которые являются биосовместимыми, биорезорбируемыми и, будучи синтетическими, обладают воспроизводимыми свойствами, которые можно адаптировать к конкретному применению. К этому типу полимеров относятся ПКЛ, ПЛ, ПВС, ПГК и т.д. [131].

Основным недостатком синтетических полимеров является их структура, которая иногда сильно отличающаяся от внеклеточного матрикса [132]. Для повышения биоактивности синтетических полимеров их можно модифицировать, иммобилизовав биомолекулы, такие как пептиды, адгезионные белки или полисахариды [133–134].

ПВС – полимер с хорошей растворимостью и превосходными механическими свойствами, который используется в биомедицине из-за низкой токсичности и биосовместимости. Однако материалам на основе индивидуального ПВС не хватает эластичности и гидрофильности [135–136]. Кроме того, ПВС не обладает бактериостатическими свойствами. В связи с этим для улучшения заживления ран ПВС имеет смысл смешивать с другими компонентами, такими как ХТЗ, желатин, целлюлоза и биоактивными веществами [137–138]. Например, гидрогель ПВС/ХТЗ/декстран продемонстрировал значительный потенциал в качестве перспективного кандидата для применения в передовых методах заживления ран [139].

ПЭО и *ПЭГ* относятся к одному и тому же полимеру, но различаются по молекулярной массе: полиэтиленоксид обладает высокой молекулярной массой, в то время как полиэтиленгликоль обладает более низкими значениями молекулярных масс. Это неионогенные полимеры, используются в качестве добавки к другим полимерам [140]. ПЭО демонстрирует высокую растворимость в водной среде, хорошую смазывающую способность и вязкоупругость [141]. Во многих работах описывается применение ХТЗ с ПЭО [142]. Ученые разработали [143] пористый наноматериал, состоящий из ПЭО и ХТЗ. При воздействии раневого экссудата эта смесь приобрела гелеобразную структуру, необходимую для облегчения процесса заживления. ПЭГ также биосовместим, биоразлагаем и широко используется в биомедицинской области. ПЭГ нетоксичный, неиммуногенный, используются для систем доставки лекарств; его поверхность может быть функционализирована и может использоваться в тканевой инженерии. Для оптимизации фармакокинетических свойств может быть применено ковалентное сопряжение этого полимера с пептидами, белками или

олигонуклеотиды [144]. ПЭГ используется при приготовлении гидрогелей для тканевой инженерии и раневых повязках из-за его нетоксичности, хорошей биосовместимости, биоразлагаемости, легкой доступности, стабильной активности и низкой стоимости приготовления.

ПВП обладает такими свойствами, как низкая токсичность, растворимость в воде, биосовместимость, биоразлагаемость, термостойкость, смачиваемость, адгезия и способность образовывать пленки [145]. В последние годы активно растет количество гидрогелевых повязок на основе ПВП [146]. Чтобы создать подходящую микросреду для процесса заживления, можно использовать этот полимер в качестве нановолокон, способных имитировать волокнистый внеклеточный матрикс, поддерживать рост новой ткани и высвобождать лекарства в раневое ложе [147].

ПУ в качестве повязки для ран обычно используется в виде пены или пленки, способной поддерживать оптимальную влажную микросреду для заживления ран. Повязки из ПУ применяются для широкого спектра ран: пролежней, гранулирующих ран, хронических и острых [148]. Нановолокнистые мембраны ПУ, наполненные медом и ZnO-НЧ, проявляют антибактериальную активность против *S. Aureus, Escherichia coli.* и *Bacillus subtilis* [149].

ПГК также используется для заживления ран, так как некоторые исследования предполагают, что этот полимер играет роль в формировании неоэпителия и процессах воспаления [150]. ПГК нашла применение в предотвращении отсроченной перфорации и в закрытии свища при открытой и эндоскопической хирургии или для покрытия ран после частичной глоссэктомии [151].

1.2.2.1 Поликапролактон и полилактид

ПКЛ – биоразлагаемый синтетический алифатический полиэфир [152–153], благодаря своей биоразлагаемости используется при изготовлении материалов для заживления ран и регенерации ткани [154–155]. ПКЛ обладает превосходными механическими свойствами, и хорошо смешивается с другими полимерами [156].

Механические, термические и физические свойства ПКЛ зависят в первую очередь от степени кристалличности и молекулярной массы [157]. Благодаря низкой температуре плавления и превосходной совместимости с другими полимерами исследователи по всему миру активно изучают потенциальные применения ПКЛ, в основном в биомедицинском секторе [158].

Одно из основных достоинств ПКЛ – способность к медленной биодеградации. Деградация ПКЛ – сложный химический процесс, включающий гидролиз полимерных цепей, приводящий к уменьшению молекулярного веса материала и потере механических свойств.

Механизм деградации ПКЛ включает в себя следующие стадии:

1. Гидролитическая деградация. ПКЛ подвергается воздействию воды и влаги окружающей среды. Молекулы воды взаимодействуют с эфирными связями полимера, вызывая гидролиз этих связей. Реакция может ускоряться ферментами, присутствующими в организме:

$$[-O-(CH_2)_5-CO-]_n + H_2O \rightarrow [-O-(CH_2)_5-CO-]_{n-x} + HO-(CH_2)_5-COOH$$

2. Окислительная деградация. Под воздействием кислорода воздуха или активных форм кислорода могут происходить окислительные процессы, приводящие к образованию перекисей и альдегидов, что также способствует разрушению макромолекул ПКЛ.

3. Фрагментация цепи. Гидролиз приводит к фрагментации длинных полимерных цепей на короткие фрагменты, такие как олигомеры и мономеры ε-капролактона. Эти продукты затем подвергаются дальнейшему метаболизму организмом.

4. Метаболизм и элиминация. Образовавшиеся низкомолекулярные соединения постепенно выводятся из организма через почки и печень.

Деградация ПКЛ в организме животных или человека происходит достаточно медленно из-за отсутствия подходящих ферментов; однако, принципиально деградация возможна, поскольку основная цепь полимера содержит гидролизуемые эфирные связи. Трансформация полукристаллической структуры ПКЛ в водном окружении протекает в две последовательные стадии. На

начальном этапе влага проникает в аморфные зоны полимера. Это запускает гидролитическое расщепление эфирных связей в данных участках, что приводит к снижению массы материала и параллельному росту степени его кристалличности. Вторая фаза знаменуется гидролизом кристаллических доменов с последующим разрушением оставшихся аморфных областей [159]. ПКЛ деградирует путем разрыва концевой цепи при более высоких температурах, при более низких температурах деградирует путем случайного разрыва цепи [160].

Медленная деградация ПКЛ является жизненно важным свойством материалов, используемых при для защиты хронических ран. Материал должен обладать скоростью деградации, которая способствует регенерации тканей, восстановлению функции тканей и содействует быстрому заживлению. Возможна и деградация ПКЛ под действием фермента липазы. Фермент можно обнаружить в интерстициальной жидкости, выделяемой клетками, и он работает, разрывая эфирные связи ПКЛ. Применение материалов на основе ПКЛ возможно для любого вида ткани [161–162].

Основным недостатком, связанным с ПКЛ, является его гидрофобная природа, которая затрудняет применение ПКЛ для заживления ран [163–165]. Поскольку ПКЛ разлагается медленнее по сравнению с другими полимерами синтетического происхождения [166–168], он идеально подходит для случаев, когда требуется медленное высвобождение лекарственного вещества и длительное нахождение материала на ране [169].

ПЛ – алифатический полиэфир, представляющий собой полимолочную кислоту [170]. Поскольку ПЛ является хиральной молекулой с изомерами D-типа и L-типа, образуются три формы полимолочной кислоты: поли-L-молочная кислота, поли-D-молочная кислота и поли-D, L-молочная кислота, которые могут быть кристаллизованы в три формы (α, β и γ) [171–172]. Сегодня ПЛ одобрен FDA и европейскими регулирующими органами для использования в системах доставки продуктов питания и лекарств [173]. Механические свойства ПЛ в основном связаны с кристаллической фазой и степенью кристалличности [174], которые

варьируются от мягких и эластичных (аморфный ПЛ) до жестких и высокопрочных (полукристаллический ПЛ) [175–176].

Деградация является важнейшей характеристикой, которую следует учитывать при создании защитных раневых материалов на основе ПЛ. Основные факторы, которые влияют на механизм и скорость деградации ПЛ, зависят от характеристик полимера, таких как молекулярная масса, кристалличность, форма и/или размер, а также физико-химических параметров, связанных с окружающей средой, таких как температура, pH и/или ферменты [177]. Обычно деградация ПЛ представляет собой многоступенчатый процесс, который инициируется гидролитическим процессом, за которым следует ферментативное воздействие [178].

Этапы деградации ПЛ:

1. Гидролитическая деградация. Первый шаг деградации начинается с воздействия влаги и температуры. Вода атакует сложноэфирные связи между лактидными звеньями, инициируя гидролиз:

$$[-O-CH(CH_3)-CO-]_n + H_2O \rightarrow$$

$$[-O-CH(CH_3)-CO-]_{n-x} + HO-CH(CH_3)-COOH$$

В результате образуются низкомолекулярные олигомеры и димеры молочной кислоты.

2. Ферментационная активация. Под действием бактериальных ферментов (например, эстеразы), процесс гидролиза усиливается, приводя к дальнейшему снижению молекулярной массы полимера, образуется молочная кислота.

3. Окисление и разрушение. Молочная кислота далее окисляется различными бактериями до конечных метаболитов (пироглутаминовая кислота, ацетаты, H_2O, CO_2). Эти продукты легко усваиваются микроорганизмами и выводятся из организма.

4. Элиминация продуктов. Концевые продукты деградации (вода, углекислый газ, ацетаты) удаляются из организма естественным путем через дыхание и выделение.

В организме человека происходит только гидролитический процесс, за которым следует деградация молочной кислоты в цикле Кребса с получением в конечном итоге воды и кислорода. Гидролитическая деградация ПЛ обычно происходит ступенчато. Сначала вода диффундирует в материал, что запускает последующий гидролиз цепей в аморфной области; затем происходит уменьшение M_w в результате гидролитического расщепления эфирных связей и образования водорастворимых соединений; наконец, происходит гидролиз кристаллической фазы [179].

ПЛ и ПКЛ привлекают значительное внимание исследователей благодаря своим уникальным свойствам, позволяющим использовать их в качестве альтернативы традиционным материалам в различных областях медицины. Одним из ключевых факторов успешного внедрения полимерных материалов в медицинскую практику является обеспечение высокой степени биологической совместимости. Исследования показали, что ПЛ и ПКЛ практически не вызывают воспалительных реакций тканей и органов после имплантации. Это свойство делает данные материалы перспективными кандидатами для изготовления хирургических нитей, костных имплантатов, временных каркасов и матриц для клеточной инженерии тканей. Композитные системы, состоящие из смеси ПЛ и ПКЛ, демонстрируют дополнительные преимущества. Например, варьируя соотношение компонентов, можно изменять механические свойства материала – от жестких конструкций, применяемых в ортопедической хирургии, до мягких покрытий, используемых в сердечно-сосудистой хирургии. Более того, скорость гидролитического распада такого композитного материала может регулироваться изменением соотношения мономеров, позволяя создать материалы с контролируемым временем рассасывания в организме пациента.

Таким образом, анализ синтетических полимеров, на основе которых могут быть созданы защитные покрытия для лечения хронических ран, позволяет особое внимание уделить синтетическим полиэфирам ПКЛ и ПЛ как биосовместимым полимерам с хорошими физико-механическими характеристиками, термопластичностью и способностью к медленной биодеградации в организме

человека. Однако, сорбирующая способность данных полимеров невелика, а для создания раневого покрытия для лечения хронических ран необходимо учитывать, что рана выделяет большое количество раневого экссудата, который необходимо впитывать с помощью раневой повязки. Выходом из сложившейся ситуации может стать использование смесей полиэфиров с другими, более гидрофильными полимерами, например, такими полимерами как ХТ или ХТЗ, а также различного рода антибактериальными и антисептическими агентами.

1.3 Особенности использования смесевых покрытий на основе полилактида, поликапролактона, хитина и хитозана

За последние 50 лет смешение полимеров стало важным способом разработки новых полимерных материалов. Смеси являются крайне перспективными материалами, поскольку их свойства можно легко регулировать, изменяя соотношение и природу составляющих компонентов [180–181]. Смеси двух полимеров можно классифицировать как совместимые (смешивающиеся) или несовместимые (несмешивающиеся) в зависимости от взаимодействия компонентов на молекулярном уровне. Смешивающиеся полимерные смеси ведут себя аналогично тому, что ожидается от однофазной системы. Их свойства представляют собой комбинацию свойств чистых компонентов. Характеристики компонентов, влияющие на свойства смешивающихся смесей, – это их химическая структура, молекулярная масса, концентрация и межмолекулярное взаимодействие, включая кристаллизуемость. В несмешивающихся смесях двух или более множественных фаз оба полимера остаются хорошо разделенными на небольшие домены. Большинство полимеров обычно несмешивающиеся, и смешивание обычно приводит к гетерогенным морфологиям. Морфологию несмешивающейся смеси можно контролировать, варьируя условия смешивания и используя компатибилизаторы. В случае смесей несмешивающихся полимеров важными характеристиками являются химическая природа компонентов, состав смеси, морфология фаз, степень кристалличности и межфазные взаимодействия между фазами.

Например, в работе [182] смеси на основе ПЛ и ПКЛ были приготовлены путем смешивания расплава в двухшнековом экструдере с совращающимся ротором с целью увеличения низкого собственного удлинения при разрыве ПЛ для создания упаковочного материала. Хотя ПКЛ и ПЛ демонстрируют низкую смешиваемость, присутствие ПКЛ приводит к заметному улучшению пластичных свойств ПЛ. Наблюдаются очень незначительные изменения температуры расплава и температуры стеклования ПЛ, что указывает на низкую смешиваемость системы ПЛ–ПКЛ. Помимо улучшения механических пластичных свойств, ПКЛ обеспечивает более высокие скорости деградации смесей в условиях компостирования при содержании ПКЛ ниже 22,5 %.

В работе [183] композиты ПЛ/ПКЛ, содержащие 1–7 масс. % шелковых волокон, были изготовлены методом смешивания в расплаве. Затем композиты были охарактеризованы с помощью инфракрасной Фурье-спектроскопии (FTIR), дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) и реометрии для исследования функциональных групп, термических свойств, реологических свойств и собственной вязкости каждого композита. Было обнаружено, что кристалличность композитов уменьшается при добавлении шелка, в то время как модуль накопления (G') и модуль потерь (G'') увеличиваются, что является показателем взаимодействия между полимером и шелком. Композит, содержащий 5 % шелковых волокон, показал оптимальные результаты. Морфологический анализ композитов проводился с помощью сканирующей электронной микрофотографии в сочетании с энергодисперсионным рентгеновским картированием для оценки дисперсии волокон в композитной матрице. Измерения угла контакта и деградация *in vitro* были выполнены для оценки гидрофильности, свободной поверхностной энергии и гидролитической деградации композитов. Результаты показали, что добавление большего количества шелкового волокна может сократить продолжительность деградации композитов, что обусловлено высокой гидрофильностью волокна, равномерной дисперсией волокна в матрице, пористой структурой и, следовательно, гидрофильным поведением композитов.

Эти композиты могут быть отличной альтернативой для применения в инженерии как мягких, так и твердых тканей.

В работе [184] композиционные материалы различного состава на основе ХТЗ и ПЛ были получены в виде пленок и пористых объемных образцов. Состав пленки с массовым соотношением ХТЗ–ПЛ 50:50 масс. % характеризовался высокими механическими свойствами. Значение предела прочности пленки составило 72 МПа при деформации 10 % и модуле упругости 40 ГПа, что выше предела прочности на разрыв нативного ХТЗ в ~3 раза. Наблюдаемый эффект является следствием того, что композит имеет аморфную структуру в отличие от нативного ХТЗ, что доказано рентгенофазовым анализом. Методом динамического механического анализа обнаружено увеличение модуля упругости композита в диапазоне 20–60°C в отличие от индивидуального ПЛ. Наблюдаемый эффект, по-видимому, обусловлен образованием водородных связей между функциональными группами ХТЗ и ПЛ, что возможно за счет увеличения подвижности сегментов ПЛ при достижении его температуры стеклования. Композитный материал является биосовместимым и характеризуется высокой клеточной адгезией фибробластов. Их рост на поверхности композита происходил в 2,4 раза активнее, чем на нативном хитозане. Биодеградируемость такого материала и отсутствие воспалительных процессов доказаны *in vivo* по показателям крови подопытных животных. Таким образом, материалы с массовым соотношением ПЛ–ХТЗ 50:50 масс. % перспективны для потенциального использования в регенеративной медицине.

В работе [185] смеси ПКЛ и ХТЗ были приготовлены путем литья из раствора. ХТЗ и ПКЛ были растворены с использованием смесей уксусной кислоты и воды. ХТЗ растворяли в 0,1 М уксусной кислоте для получения 2 масс. % раствора. ПКЛ растворяли в ледяной уксусной кислоте для приготовления раствора с концентрацией 1,8 масс. %. Оба раствора медленно смешивались для литья смешанных пленок, содержащих 10 %, 20 %, 30 % и 40 % по весу ХТЗ. Морфология фаз в значительной степени контролируется процедурой литья. ПКЛ и ХТЗ образуют смеси с разделением фаз. Морфология фаз в значительной степени

контролируется процедурой литья. Процедура, использованная в данной работе для литья пленок из смеси, заключалась в предварительном растворении каждого компонента в подходящем для него растворителе и последующем смешивании обоих растворов в соответствующих пропорциях. Даже если таким образом получаются прозрачные растворы, состав растворителя определяет форму, в которой происходит разделение фаз, и, следовательно, морфологию полученной смеси после испарения растворителя. Смесь, содержащая 20 масс. % ХТЗ, представляет собой непрерывные фазы. Образец обладает высоким модулем упругости даже при температурах выше температуры плавления ПКЛ. Смеси с более высоким содержанием ХТЗ состоят из дисперсных доменов ПКЛ в матрице ХТЗ, и наоборот, в смеси, содержащей 10 масс. % ХТЗ, дисперсные домены ХТЗ с сетчатой морфологией появляются внутри сферолитов ПКЛ. Во всех смесях эффект зародышеобразования ХТЗ ускоряет кристаллизацию ПКЛ из расплава, хотя в смесях с высоким содержанием ХТЗ часть массы ПКЛ, включённой в крупные домены, может не быть затронута присутствием ХТЗ. Образец, содержащий 20 масс. % ХТЗ, демонстрирует специфическое поведение в отношении кристаллизации ПКЛ: только небольшая часть ПКЛ кристаллизуется при изотермической обработке, хотя эта фракция кристаллизуется быстрее, чем в остальных смесях.

В работе [186] были получены искусственные бинарные смеси между ПКЛ и полисахаридами ХТЗ и КХ с различным содержанием природных полимеров (5–30 масс. %). Смеси получали путем смешения в расплаве и двойным осаждением. Трубчатые каркасы были получены из искусственных смесей методом экструзии расплава. Физико-химические характеристики была изучены с помощью ДСК, термогравиметрии (ТГА), сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), инфракрасного анализа (FTIR-ATR и микро-ATR картирование), атомно-силовой микроскопии и испытаний на напряжение и деформацию. Смеси не были смешивающимися, а являлись фазово-разделенными системами, показывающими однородный состав и морфологию только при низком содержании полисахарида (≤ 10 масс. %). Биосовместимость искусственных направляющих была исследована

путем культивирования мышиных фибробластов. Реакция клеток показала следующий порядок: ПКЛ/КХ> ПКЛ> ПКЛ/ХТЗ. Для каждого типа смеси биосовместимость увеличивалась с уменьшением содержания полисахарида. Тесты на клетках *in vitro* с использованием клеток нейробластомы, проведенные на наиболее биосовместимых смесях, оценили отсутствие у них цитотоксичности по отношению к этим модельным клеткам нервной ткани. Результаты показали, что смеси с низким содержанием ХТЗ и КХ (≤ 10 масс. %) являются перспективными для регенерации тканей, требующих трубчатых каркасов, таких как периферические нервы.

В работе [187] были обобщены исследования в области создания и применения нанокомпозитов на основе полимеров и наполнителей, а именно, ПЛ/полисахаридов. В данном обзоре разобраны основные различия между тремя основными нанокристаллами полисахаридов, а именно целлюлозой, ХТ и КХ.

В работе [188] рассмотрены существующие методы получения полимерных смесей целлюлозы, ХТ и ХТЗ с синтетическими полимерами и их применение. Обсуждаются методы твердофазного смешения этих полимеров в условиях совместного действия высокого давления и сдвиговой деформации.

Однако, даже при смешении синтетических полимеров с такими хорошо проявившими себя полисахаридами как, например, ХТЗ, при создании защитных раневых покрытий невозможно избежать введения дополнительных антимикробных агентов, поскольку открытая рана является благоприятной средой для микробной колонизации [189].

1.4 Раневые покрытия, проявляющие антибактериальную активность

В большинстве случаев инфицированные раневые поверхности характеризуются полимикробным профилем. Как правило, они обсеменены патогенами из внешней среды, а также эндогенной микробиотой слизистых оболочек и прилегающих кожных покровов. На ранних этапах развития хронического инфекционного процесса в ране доминируют грамположительные штаммы, среди которых ключевую роль играет *S. aureus*. В дальнейшем вектор

смещается в сторону грамотрицательных патогенов (таких как *E. coli* и *P. aeruginosa*), способных мигрировать в глубокие тканевые структуры и вызывать их деструкцию. Кроме того, в половине случаев при хроническом течении выявляются бактерии родов *Staphylococcus* и *Streptococcus* [191]. В настоящее время бактериальное загрязнение ран кожи является причиной высоких показателей заболеваемости и смертности [192]. Для улучшения антибактериальных и антисептических свойств повязок использовались различные агенты. Эти агенты в основном включают антибиотики (например, тетрациклин, ципрофлоксацин, цефтриаксон, фталазол) и антисептические средства (например, наночастицы серебра и оксида цинка) [193].

1.4.1 Применение антибиотиков и противомикробных средств в раневых покрытиях

Открытие природных соединений, проявляющих антимикробную активность, стало крупным прорывом в лечении инфекционных заболеваний [194]. Хотя известны тысячи антибиотиков, лишь небольшое количество соединений в настоящее время используется в данной области из-за проблем, например, связанных с токсичностью [195]. На данный момент достаточно изучены и применимы только следующие классы антибиотиков: аминогликозиды [196], бета-лактамы [197], гликопептиды [198–200], хинолоны [201], сульфанамиды [202] и тетрациклины [203–205]. Антибиотики могут влиять на функцию/особенность структуры бактерий или на их метаболические пути одним из следующих четырех способов:

1. Ингибирование синтеза клеточной стенки бактерий (β-лактамы и гликопептиды) [206–207].

2. Блокада ключевых метаболических путей [208].

3. Антибиотики, которые мешают синтезу белка [209].

4. Ингибирование синтеза нуклеиновых [210].

Среди различных антимикробных средств, которые используются в перевязочных материалах для ран являются наиболее используемыми: тетрациклин [211], ципрофлоксацин [212], гентамицин [213] и сульфадиазин [214].

Разработка раневых покрытий, включающих антибиотики, развивается стремительно, например, созданы повязки для ран на основе:

– ХТЗ и циклофлокцина. Данные пленки способны подавлять рост *S. aureus* и *P. aeruginosa*, а ингибирующая активность пленок пропорциональна содержанию антибиотика в их структуре [215].

– ХТЗ, альгината, желатина и ЦФТ, полученные методом литья растворителя, которые обладают высокими антибактериальными свойствами против штаммов *E. coli.* [216].

– Ацетата целлюлозы, ПВС и ЦФТ, полученные методом электропрядения. Данные листы нановолокон, содержащие антибиотик, обладают потенциальной ингибирующей активностью против *E. Coli* и *S. Aureus* [217].

– Полоксамера (блок-сополимер полиоксиэтилена и полиоксипропилена) с желатином и сульфадиазином серебра в виде гидрогеля. Данный гидрогель характеризуется повышенной антибактериальной активностью против *P. aeruginosa, E. Coli* и *S. Aureus*. Сочетание наносуспензии сульфадиазина серебра и термочувствительного гидрогеля позволяет ускорить процесс заживления ран, по сравнению с кремом сульфадиазина серебра [218].

– Новых производных оснований Шиффа сульфонамида на основе хромона и фурохромона с добавлением ХТЗ. Композиция продемонстрировала сильную антимикробную активность против *S. aureus, E. coli, C. Albicans и A. Niger* [219].

Несмотря на то, что для лечения кожных инфекций доступно достаточное количество классов антибиотиков, их повторное использование может вызвать бактериальную резистентность [220]. Ряд научных работ подтверждает, что некорректное применение противомикробных препаратов стимулирует формирование свежих факторов резистентности у микроорганизмов, способствуя их повсеместному распространению. На сегодняшний день свыше 70% патогенов, провоцирующих раневые инфекции, невосприимчивы как минимум к одному из применяемых в клинике антибиотиков. Вместе с тем наблюдается экспоненциальный рост числа штаммов с множественной лекарственной устойчивостью. Такие бактерии становятся толерантными ко всем существующим

типам природных и искусственных антимикробных средств, что обуславливает критическую потребность в поиске альтернативных терапевтических подходов [221–223]. Использование наночастиц представляют собой новый подход в разработке антимикробных агентов [224].

1.4.2 Применение наночастиц соединений металлов в раневых покрытиях

Использование наночастиц (НЧ) видится многообещающей заменой традиционным антибактериальным средствам, поскольку они обладают выраженным бактерицидным действием в отношении широкого спектра микроорганизмов, снижают риск проявления побочных реакций и препятствуют развитию резистентности штаммов. Антимикробный эффект НЧ реализуется за счет прямого соприкосновения с оболочкой бактерии, эмиссии токсичных металлических ионов или индукции активных форм кислорода. При сближении с бактериальной клеткой катионные наночастицы притягиваются к анионным структурам на ее поверхности (липополисахаридам у грамотрицательных видов и тейхоевым кислотам/пептидогликану у грамположительных). Последующее возникновение гидрофобных связей дестабилизирует проницаемость мембраны из-за формирования поровых каналов, что влечет за собой деструкцию стенки и утечку внутреннего содержимого клетки [225–227]. НЧ также могут проникать через клеточную стенку и влиять на метаболизм, воздействовать на митохондрии и вызывать их разрушение и, следовательно, индуцировать производство активных форм кислорода [228]. Кроме того, НЧ способны диффундировать сквозь бактериальную стенку, нарушая метаболические процессы, повреждая митохондриальный аппарат и провоцируя генерацию активных форм кислорода. Дополнительно наночастицы могут изменять протонный отток, что влечет за собой критический сдвиг pH-регуляции и модификацию поверхностного потенциала мембраны. За счет аналогичных механизмов НЧ вступают во взаимодействие с генетическим материалом, ферментативными системами, лизосомами и рибосомами. Это инициирует развитие оксидативного стресса, ионный дисбаланс,

подавление активности энзимов, денатурацию белковых структур и перестройку характера генной экспрессии [229].

Среди доступных НЧ наибольшее распространение получили наночастицы на основе серебра и цинка. Значительное внимание к ним обуславливается их обширной ингибирующей активности по отношению к около 650 видов микробов, и что еще важнее, против бактерий, устойчивых к антибиотикам [230]. С развитием нанотехнологий научное сообщество смогло усилить антимикробные свойства серебра [231]. Такие разработки стимулируют использование AgНЧ в производстве раневых повязок и их последующее внедрение на рынок [232].

В современных научных изысканиях антибактериальный потенциал металлических нанокомпозитных материалов комбинируют со свойствами естественных полимеров с целью пролонгации их терапевтического действия и улучшения биосовместимых характеристик. В качестве примера можно привести создание бактерицидной губки на основе ХТЗ, гиалуроновой кислоты и AgНЧ, предназначенной для терапии диабетических язвенных поражений. Созданные образцы продемонстрировали высокую эффективность подавления жизнедеятельности таких патогенов, как *E. coli, S. aureus*, *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae* [233–234]. Другие исследования, в которых AgНЧ и другие металлические НЧ использовались для придания антимикробных свойств раневым повязкам, обобщены в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Исследования в области НЧ, как компонентов для создания раневых покрытий

Вид	Тип повязки	Состав	Против каких штаммов бактерий	Ссылки
НЧ оксида железа (II, III)	Электропряденый каркас	ХТЗ/Желатин	*E. coli, S. Aureus*	[235]
НЧ диоксида титана	Композитная пленка	ХТЗ/ПМК; ХТЗ/ПВП	*E. coli S. aureus B. subtilis*	[236], [237]
ZnO-НЧ	Гидрогель	ХТЗ;	*E. coli*	[238],

		Альгинат натрия и камедь акации	*S. aureus* *B. subtilis*	[239]
AgНЧ	Гидрогель	ПВП; Натриевой соли 2-акриламидо-2-метилпропансульфоновая кислота	*S. aureus* *P. aeruginosa* *S. epidermidis* *MRSA* *E. coli* *A. iwoffii* *B. cereus* *S. pyogenes*	[240], [241]

Помимо частиц серебра, можно особым образом выделить наночастицы цинка. Цинк является незаменимым микроэлементом, присутствующим в организме человека, и играет важную роль не только в росте и развитии человека, метаболизме костей, работе центральной нервной системы, иммунных функциях, но и в заживлении ран [242]. Цинк-зависимые белки выполняют функции в клетках, такие как регуляция транскрипции, восстановление ДНК, апоптоз [243], метаболическая обработка [244], регуляция внеклеточного матрикса [245] и антиоксидантная защита [246]. Дефицит цинка связан с замедленным заживлением ран [247]. Преимущества дополнительного цинка были задокументированы у тяжелобольных пациентов [248], при тяжелых ожогах [249], подкожных абсцессах, небольших хирургических вмешательствах [250] и пролежнях [251]. Исследование местной цинковой терапии с использованием повязки с цинковой пастой, содержащей цинк в концентрации от 6 до 15 %, для хронических венозных язв ног показало улучшение заживления [252]. Местное применение сульфата цинка ($ZnSO_4$), обычно в оптимальной концентрации 3%, широко используется при заживлении ран из-за его антиоксидантного эффекта [253]. Другие соединения цинка, а именно хлорид цинка ($ZnCl_2$) и оксид цинка (ZnO), также находят свое применение в заживлении ран. ZnO обеспечивает длительное снабжение ран цинком и усиливает их способность к заживлению. Кроме того, ZnO увеличивает деградацию коллагена в некротических ранах [254]. Было показано, что местное применение цинка вызывает экспрессию мРНК металлотионеина, что может

объяснять его анти-УФ-фотозащитный эффект [255]. Недавние достижения в доставке лекарств с помощью технологии ZnO-НЧ привлекли значительное внимание для лечения ран из-за их эффективного проникновения в клетки, иммуномодуляции и антимикробной способности [256].

Несмотря на выраженный бактерицидный потенциал наноразмерных частиц металлов, в ряде научных трудов отмечается, что их отличительные физико-химические параметры (микроскопические габариты, развитая удельная площадь, химическая структура, растворимость и пространственная конфигурация) способны обуславливать потенциальную угрозу для человеческого организма. Ввиду ультрамалых размеров НЧ обладают способностью к свободной инвазии в ткани и преодолению разнообразных гистогематических барьеров, накапливаясь в уязвимых внутренних органах и сдвигая нормальный ход биохимических процессов внутри клеток. Так, согласно экспериментальным данным, воздействие AgНЧ угнетает функциональную активность дыхательных комплексов I, II, III и IV в митохондриях тканей крыс. Кроме того, обнаружена способность НЧ TiO_2 индуцировать опухолеподобную трансформацию эпителиоцитов желудка человека. На сегодняшний день главным вектором снижения вероятных токсических эффектов от применения наночастиц выступает переход к их синтезу на основе экологически чистого сырья природного происхождения, в частности с привлечением растительных вытяжек, для последующего внедрения в структуру перевязочных средств [257–260].

1.5 Материалы с контролируемым выходом лекарственного вещества из полимерной матрицы

Одной из главных задач, решаемых в процессе создания антибактериальных покрытий для защиты хронических и долго незаживающих ран, является обеспечение процесса контролируемого высвобождения лекарственного препарата (с пролонгированным действием). На сегодняшний день наиболее часто для создания систем доставки лекарств пролонгированного действия используют полиэфиры ПЛ, ПКЛ и ПГК, а также сополимеры на их основе [261–262].

Так, в работе [263] показано, что совместимость ПКЛ с широким спектром лекарств обеспечивает равномерное распределение лекарства в матрице состава, а его долгосрочная деградация способствует высвобождению лекарства в течение нескольких месяцев. В работе [264] установлено, что пленочные покрытия на основе ПКЛ и фуросемида являются материалом с контролируемой доставки лекарств.

В работе [265] установлено, что несколько лекарственных средств, включая ибупрофен, амфотерицин В, паклитаксел, 5-фторурацил, доксорубицин, кетопрофен, рифампицин, салиномицин, ципрофлоксацин и орнидазол, были успешно включены в материалы на основе ПЛ и контролируемо высвобождались из них.

Кроме полиэфиров для доставки лекарственных веществ используются природные полисахариды. Благодаря своим уникальным характеристикам [266] природные полисахариды широко используются в качестве вспомогательных веществ в составах нанокапсулированных материалов, а также для фармацевтического и клинического применения [267].

В обзоре [268] рассматриваются различные формы хитозановых материалов, такие как шарики, пленки, микросферы, наночастицы, нановолокна, гидрогели, нанокомпозиты и т. д., в качестве устройств для доставки лекарств. Также были рассмотрены производные ХТЗ и хитозановые нанокомпозиты с различными наполнителями и их применение для доставки лекарств.

В работе [269] изучали образование эмульсий с ХТЗ; нанокапсул ПКЛ, и наночастиц ПГК, покрытых ХТЗ. В работе [270] исследовали смеси на основе ХТЗ, ПЛ и ПГК для стабилизации белков в устройствах для доставки и разработки соответствующих белковых носителей. Покрытие наночастиц ПГК ХТЗ повысило стабильность частиц в присутствии лизоцима и улучшило назальный транспорт инкапсулированного столбнячного анатоксина. Наночастицы ХТЗ эффективно улучшали назальное всасывание инсулина, а также местный и системный иммунный ответ на столбнячный анатоксин после интраназального введения. Эти результаты показали, что рациональная модификация состава и структуры

материалов с использованием безопасных компонентов повышает перспективы их использования для доставки и транспорта веществ.

Выводы из литературного обзора

Таким образом, учет физико-химических особенностей процессов создания новых материалов биомедицинского назначения для защиты хронических и долго незаживающих ран, а также технологии их получения, диктуют необходимость учета следующих факторов при их создании:

Фактор 1: Длительное нахождение покрытий на ране и контролируемая медленная биодеградация. Хронические раны, в отличие от острых, заживают в течение недель, месяцев или даже лет. Следовательно, перевязочный материал должен обеспечивать продолжительную и непрерывную защиту раневой поверхности. Это обусловливает необходимость использования **гидрофобных синтетических полимеров**. Гидрофобная природа таких материалов обеспечивает их низкую скорость взаимодействия с влажной средой и, как следствие, медленную скорость гидролитической или ферментативной деструкции (биодеградации). Это позволяет минимизировать частоту болезненных для пациента смен повязок, обеспечивая стабильную среду для регенерации тканей.

Фактор 2: Эффективная сорбция раневого экссудата. Отличительной особенностью хронических ран является повышенное выделение раневого экссудата. Необходимость активного и эффективного поглощения (сорбции) этого избыточного экссудата, напротив, заставляет отдавать предпочтение **гидрофильным полимерам** или, по крайней мере, материалам с высокой капиллярной активностью.

Фактор 3: Борьба с постоянной инфекцией. Постоянное или рецидивирующ ее присутствие бактериальной инфекции и образование биопленок характерно для большинства долгонезаживающих ран. Эта хроническая колонизация препятствует всем фазам заживления, вызывая непрерывный воспалительный ответ. Таким образом, создание идеального материала требует обязательного и пролонгированного применения **лекарственных средств** с выраженным

антимикробным действием, интегрированных непосредственно в структуру покрытия.

Таким образом, разработка **композиционных материалов** – ключ к преодолению существующих противоречий. Оптимальным и наиболее перспективным выходом из данной ситуации, как показывают современные исследования в области биоматериалов, может стать целенаправленное создание композиционного материала на основе смеси полимеров.

В процессе выполнения данной диссертационной работы было принято решение использовать в качестве матрицы основы синтетические полиэфиры - **полилактид и поликапролактон** (в соответствии с фактором 1). В качестве функциональных добавок (для достижения фактора 2 и 3), в материал будут включены природные и искусственные полисахариды, а именно, **хитин** и **хитозан**. В качестве активного терапевтического компонента будут использованы антибиотики: цефалоспорин III поколения **цефтриаксон;** сульфаниламидный препарат **фталазол**; а также антисептический агент местного действия, хорошо зарекомендовавший себя при лечении кожных инфекций, **оксид цинка**. Получение композиционных материалов будет осуществляться **расплавной технологией**.

ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

2.1 Исходные материалы

В работе использовали ПЛ марки bio-101 (Biopoly, Китай) со степенью кристалличности 7 %, молекулярной массой 101 кДа, $T_{пл}$=150°С; ПКЛ марки Экопластик (Ecoplastic, Китай) со степенью кристалличности 69 %, молекулярной массой 12 кДа, $T_{пл}$ = 60 °С; ХТ с молекулярной массой 370 кДа (Xi'an Best Biotechnology, Китай); ХТЗ–1 с молекулярной массой 116 кДа, степенью деацетилирования 72 % (ЗАО «Биопрогресс», Россия); ХТЗ–2 с молекулярной массой 225 кДа, степенью деацетилирования 72 % (ЗАО «Биопрогресс», Россия); ЦФТ (цефтриаксон натрия), препарат цефалоспоринового ряда (ПАО «Биосинтез», Россия); ФТЛ (фталилсульфатиазол, фталазол), препарат сульфаниламидной группы (ООО «ВитаХим Пермь», Россия); оксид цинка, антисептический препарат (ООО «ST−Cosmetics», Россия). Структурные формулы исходных материалов представлены на рисунках 2.1–2.4.

Образцы ПЛ и ПКЛ представляли собой белые гранулы со средним размером частиц 3 мм. Средние размеры частиц всех остальных соединений рассчитывались на приборе «Анализатор частиц Bettersizer 2600» (Bettersize, Китай) и составляли для ХТ 0,30 мм; ХТЗ–1 0,05 мм; ХТЗ–2 0,30 мм; ЦФТ 0,12 мм; ФТЛ 0,10 мм; для ZnO 0,02 мм. ПЛ представлял собой D, L-стереоизомер. Перед использованием образцы ПЛ подвергались предварительной сушке при температуре 65 °С в течении 2-х суток.

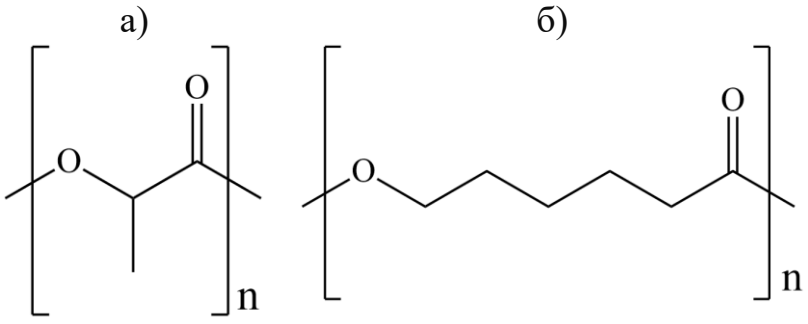


Рисунок 2.1 – Формула ПЛ (а) и ПКЛ (б)

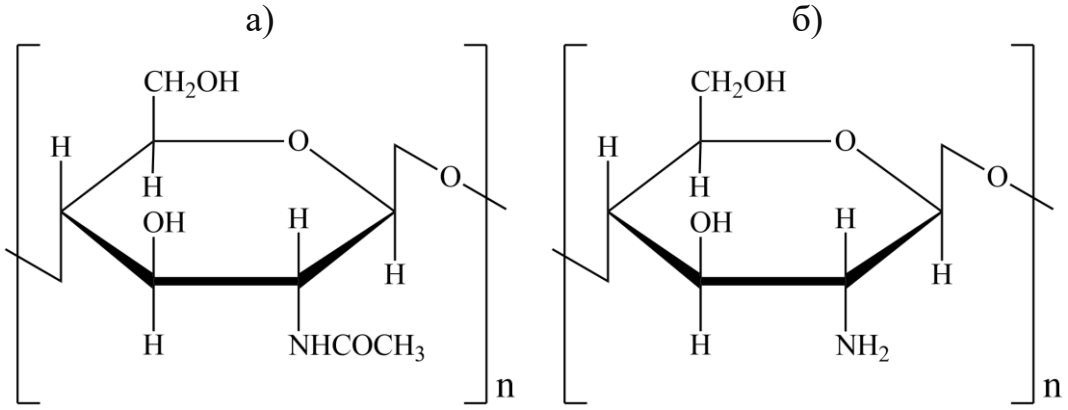


Рисунок 2.2 – Формула ХТ (а) и ХТЗ (б)

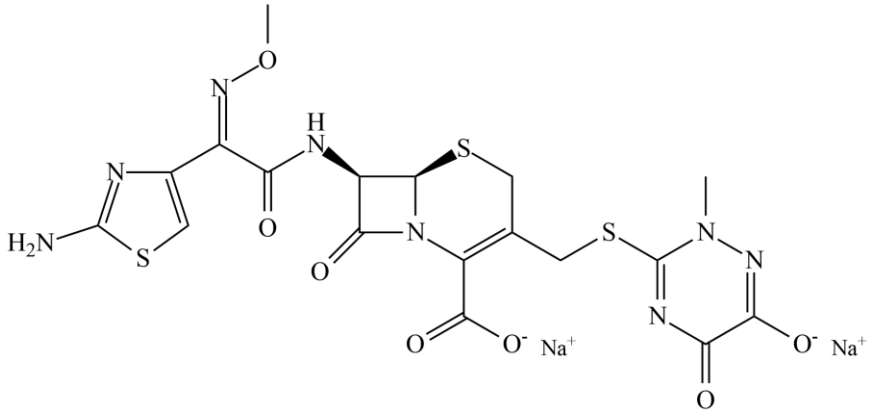


Рисунок 2.3 – Формула ЦФТ

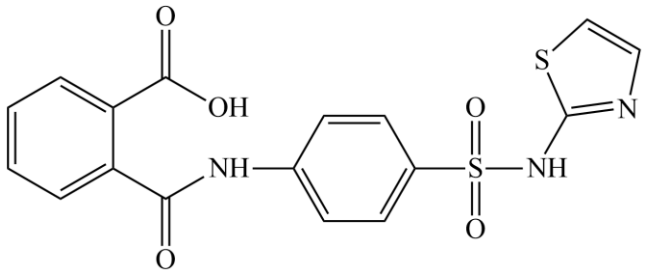


Рисунок 2.4 – Формула ФТЛ

2.2 Создание полимерных пленочных композиций

Процесс получения композитов осуществляли в расплаве на лабораторной станции Plastograph EC (Brabender, Германия) при нагрузке 200 Н. Указанное оборудование представляет собой аппаратно-программный комплекс (АПК), основной рабочей частью которого является смесительная камера с двумя вращающимися навстречу друг другу роторами фигурной формы. АПК включает измерительное устройство с цифровым интерфейсом и персональный компьютер, снабженный программным обеспечением для управления измерительным устройством и обработки данных экспериментов WinMix. Прибор регистрирует

изменение крутящего момента и его колебания на валу смесительной камеры в режиме реального времени, как функцию вязкопластических свойств масс (или сопротивление смешиванию), то есть фиксируются силовые параметры процесса. В разделе 3.1 проводилась оптимизация условий получения пленочных образцов на основе ПЛ и ПКЛ, на этом этапе варьировались: скорость вращения роторов от 5 об/мин до 120 об/мин, температура от 80 °С до 210 °С, время смешения от 5 мин до 40 мин. Для создания многокомпонентной смеси, содержащей ПКЛ, ПЛ, ХТЗ и ЦФТ/ФТЛ/ZnO время смешения составляло 10 мин, скорость вращения роторов 10 об/мин, температура в пластографе 160 °С.

Прессование осуществляли на автоматическом гидравлическом прессе AutoMH-NE (Carver, США), снабженным автономным энергоблоком для автоматизации, микропроцессором для контроля системы. Так как в главе 3.1 проводилась оптимизация условий получения пленочных образцов на основе ПЛ и ПКЛ, на этом этапе варьировались: усилие пресса от 1000 кгс до 10 000 кгс, температура от 80 °С до 210 °С, время прессования от 5 мин до 40 мин, скорость охлаждения от 10 °С/мин до 60 °С/мин. Для создания многокомпонентной смеси, содержащей ПКЛ, ПЛ, ХТЗ с ЦФТ/ФТЛ/ZnO использовалось усилие пресса 1000 кгс, температура в прессе 160 °С, время прессования 10 мин, скорость охлаждения 60 °С/мин. Характеристики получаемых пленок: размер 25 × 25 см; толщина 0,3 мм; высокая степень однородности по площади. Вырубка образцов для физико-механических испытаний производилась на электропневматическом прессе (Ray-Ran, Великобритания).

Равномерное распределение ЛВ в ХТЗ достигалось тщательным перетиранием в ступке компонентов смеси, смесь ХТЗ–ЛВ в ПКЛ и ПЛ путем перемешивания в пластографе в течении 10 минут. Исходные ПКЛ и ПЛ были в гранулах, при помещении в пластограф гранулы расплавлялись и перемешивались со смесью ХТЗ–ЛВ. Равномерное распределение ХТЗ в ПКЛ подтверждается данными оптической микроскопии (Eakins 55MP 4K Microscope Camera) и хорошим воспроизведением результатов эксперимента.

Подробная разработка методики получения пленочных полимерных композиций на основе исследуемых соединений представлена в разделе 3.1 диссертации.

2.3 Микробиологические исследования полимерных композиций

В качестве тест-культуры микроорганизмов использовали *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, которые засевали на поверхность питательной среды агар Брайд–Паркер в чашку Петри «методом газона». Данные контрольные чашки инкубировали при температуре 37 °C в течении 48 часов, затем регистрировали диаметры зон подавления роста вокруг лунок с тестируемыми композициями.

2.4 Определение потери массы гравиметрическим методом

Для изучения потери массы полимерных композиций, исследуемые образцы известной массы помещали в физиологический раствор и выдерживали в течении длительного времени при комнатной температуре. Потерю массы m_t определяли гравиметрическим методом, измеряя через определенные промежутки времени массу образцов m по отношению к исходной массе m_0 пленок:

$$m_t = \frac{m}{m_0} * 100\%$$

Относительная погрешность эксперимента при доверительной вероятности P = 0,95 и количестве параллельных опытов n = 5 не превышает ±3 %.

2.5 Определение степени кристалличности методом дифференциальной сканирующей калориметрии

Для расчёта степени кристалличности использовали метод дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). Данные были получены на приборе фирмы NETZSCH-Gerätebau GmbH (Германия) со скоростью повышения температуры 10°C/мин с абсолютной погрешностью по температуре ± (0,3–0,4) °C. Величину степени кристалличности χ_c рассчитывали по следующей формуле:

$$\chi_c = \frac{\Delta H_m}{\Delta H_m^*} * 100\ \%,$$

где ΔH^*_m – энтальпия плавления 100 % кристалла, равная для ПЛ 93 Дж/г, для ПКЛ 139 Дж/г [271–272].

2.6 Определение молекулярной массы полимерных композиций

Значения средневязкостной молекулярной массы определяли вискозиметрическим методом по значению характеристической вязкости, определенной в хлороформе при температуре 25 °С при помощи уравнения Марка–Куна–Хаувинка [273–275]. Относительная погрешность эксперимента при доверительной вероятности P = 0,95 и количестве параллельных опытов n = 5 не превышала 2 %.

2.7 Определение плотности композиций методом гидростатического взвешивания

Плотность определяли методом гидростатического взвешивания. Этот метод основан на определении потери в весе исследуемого тела, которую оно испытывает при погружении в жидкость. Плотность определяли с помощью аналитических весов путем регистрирования изменения массы образца на воздухе и в жидкости с известной плотностью. Измеренная таким образом плотность представляет собой объемную плотность, которая характерна только для конкретного образца. Относительная погрешность эксперимента при доверительной вероятности P = 0,95 и количестве параллельных опытов n = 5 не превышала 4 %.

2.8 Определение показателя текучести расплава полимерных композиций

Показатель текучести расплава (ПТР) определяли на экструзионном пластометре mi2.2 (*Göttfert*, Германия). Оценку показателя текучести расплава проводили при температуре 160–190 °С и массе груза 2,16 кг. Был использован стандартный капилляр из закалённой стали длиной 8,0 мм и внутренним диаметром 2,095 мм. Образцы предварительно прогревали в экструзионной камере в течение 5 мин. Результаты эксперимента усредняли по 10 параллельным измерениям. Относительная погрешность эксперимента при доверительной вероятности P = 0,95 не превышала 6 %.

2.9 Определение реологических параметров полимерных композиций

Реологические измерения проводили на модульном динамическом реометре *Haake Mars III* (Германия) при температуре 190 °С в осцилляционном режиме в области линейной вязкоупругости с определением значений комплексной вязкости η^*, модуля накопления G' и модуля потерь G''. Результаты эксперимента усредняли по 5 параллельным измерениям. Относительная погрешность эксперимента при доверительной вероятности $P = 0{,}95$ не превышала 8 %.

2.10 Определение физико-механических характеристик при растяжении

Физико-механические свойства полимерных композитов при разрыве определяли на универсальной испытательной машине *Shimadzu AGS-X* (Япония), управление которой осуществляется при помощи прикладной программы *TRAPEZIUM X* и цифровой панели на корпусе оборудования. Класс точности данного оборудования составляет 1. Опытные образцы вплотную устанавливали в захваты многофункциональной разрывной машины. Испытания проводились при равномерной нагрузке с постоянной скоростью до полного разрушения образца. Показатели, полученные при разрушении материала менее 30 с, не учитывались. Толщина плёночного материала составляла ~0,3 мм. Скорость растяжения составляла 1 мм/мин. Результаты эксперимента усредняли по 10 параллельным измерениям. Относительная погрешность эксперимента при доверительной вероятности $P = 0{,}95$ не превышала 4 %.

2.11 Определение сорбционных характеристик полимерных композиций

Оценку сорбции паров воды в эксикаторе проводили гравиметрическим методом. Из плёнок были вырезаны образцы фиксированного размера, высушенные до постоянной массы в эксикаторе над осушителем (силикагель). Затем высушенные образцы помещали в рабочий эксикатор с дистиллированной водой (100 %-я относительная влажность) и взвешивали через определённые интервалы времени до достижения сорбционного равновесия. Относительная

погрешность эксперимента при доверительной вероятности P = 0,95 и количестве параллельных опытов n = 5 не превышала 4 %.

Для каждой точки была рассчитана текущая сорбция (W_t в %) по формуле:

$$W_t = \frac{m_t - m_0}{m_0} \cdot 100\%$$

где m_t – масса образца в момент времени t, m_0 – исходная масса сухого образца. Затем были построены кинетические кривые в координатах W_t (%) – t (ч).

Расчет коэффициентов диффузии для экспериментов по сорбции осуществляли методом Кранка [278]. Значения начального коэффициента диффузии ($D_н$) (до $W_t/W_\infty \leq 0.5$) рассчитывали по тангенсу угла наклона кривой зависимости $\frac{W_t}{W_\infty} - t^{1/2}$ по формуле:

$$D_н = \frac{\pi l^2}{16} (\text{tg}\ \alpha)^2$$

Значения конечного коэффициента (D_k) ($W_t/W_\infty > 0,5$) диффузии рассчитывали по тангенсу угла наклона кривой зависимости $ln(1 - \frac{W_t}{W_\infty})$ – t по формуле:

$$D_к = \frac{l^2}{\pi^2} \text{tg}\ \alpha$$

где W_∞ – равновесная сорбция; W_t – сорбция в момент времени t; l – толщина полимерной пленки (см).

2.12 Изучение скорости высвобождения лекарственного вещества методом УФ-спектрофотометрии

Кинетику высвобождения ЛВ из пленок в фосфатный буфер (pH = 7,4; осмолярность 357 мОсм/л) при температуре 37 °С изучали методом УФ-спектрофотометрии в области максимума поглощения ЛВ. Для ЦФТ область максимум поглощения составляет 272 нм, для ФТЛ 280 нм [276–277]. Для ЦФТ использовалась стандартная методика измерения оптической плотности, в случае ФТЛ методика была адаптирована под особенности ФТЛ, т.к. ФТЛ значительно менее растворим в водных растворах, чем ЦФТ. Относительная погрешность

эксперимента при доверительной вероятности $P = 0{,}95$ и количестве параллельных измерений $n = 5$ не превышала 3 %.

На основании закона Бугера – Ламберта – Бера текущую концентрацию ЛВ (C_t, моль/л) рассчитывали по формуле:

$$C_t = \frac{\mathrm{A}_t}{\varepsilon \cdot l}$$

где A_t – оптическая плотность пробы в момент времени t; ε – коэффициент экстинкции (л/моль·см); l – толщина кюветы (см).

Долю высвободившегося ЛВ ($_{Qt}$) рассчитывали по формуле:

$$Q_t = \frac{\mathrm{C}_t}{C_\infty}$$

где C_t – концентрация в момент времени $_t$ (моль/л); C_∞ – максимально возможная (равновесная) концентрация ЛВ в растворе (моль/л).

На основании полученных данных построены кинетические кривые выхода ЛВ в координатах Q_t – t. Начальные участки кривых (до $Q_t/Q_{max} \leq 0{,}6$) были обработаны по полуэмпирической модели Корсмейера – Пеппаса; полученные данные прологарифмированы, построены графики в соответствующих координатах и определены диффузионные коэффициенты m.

Расчёт коэффициентов диффузии для экспериментов по выходу ЛВ осуществляли методом Кранка. Значения начального коэффициента диффузии ($\mathrm{D_{н.выход}}$) (до $Q_t/Q_{max} \leq 0{,}5$) рассчитывали по тангенсу угла наклона линейного участка зависимости $Q_t/Q_{max} - t^{1/2}$ по формуле:

$$D_{\text{н.выход}} = \frac{\pi l^2}{16}(\mathrm{tg}\,\alpha)^2$$

Значения конечного коэффициента диффузии ($\mathrm{D_{к.выход}}$) (при $Q_t/Q_{max} > 0{,}5$) рассчитывали по тангенсу угла наклона кривой зависимости $\ln(1 - Q_t/Q_{max}) - t$ по формуле:

$$D_{\text{к.выход}} = \frac{l^2}{\pi^2}\mathrm{tg}\,\alpha$$

где Q_t – количество выделившегося ЛВ в момент времени t; Q_{max} – максимальный (равновесный) выход ЛВ; l – толщина полимерной плёнки (см).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Оптимизация условий получения пленочных образцов на основе полилактида и поликапролактона

Получение качественных функциональных пленок из ПЛ и ПКЛ в условиях термомеханического воздействия требует строгого соблюдения температурно-временных режимов, позволяющих избежать деструктивных процессов в макромолекулах. Комбинация процессов смешения в камере пластографа и последующего формирования образцов методом горячего прессования обеспечивает эффективное распределение компонентов и получение пленок с контролируемой толщиной и однородной структурой. В данной главе диссертационной работы была проведена оптимизация параметров (температурно-скоростных режимов и давления), которая направлена на создание материалов со стабильными характеристиками, что является залогом эффективного применения полученных полимерных пленочных композиций в современной биомедицине.

3.1.1 Оптимизация условий получения пленочных образцов на основе полилактида

Возможность использования ПЛ в биомедицинских целях определяется, прежде всего, способностью полимера поддерживать стабильное физико-химическое и физико-механическое состояние при температуре организма человека, что во многом определяется значениями температуры стеклования их аморфной фазы и плавления кристаллической. Как показали проведенные исследования [279] (рисунок 3.1, таблица 3.1) на кривой зависимости теплового потока от температуры для исследуемого образца ПЛ наблюдаются следующие переходы: перегиб в области 67 °С, связанный с «расстекловыванием» полимера, и эндотермический пик плавления, наблюдающийся при температуре 155 °С.

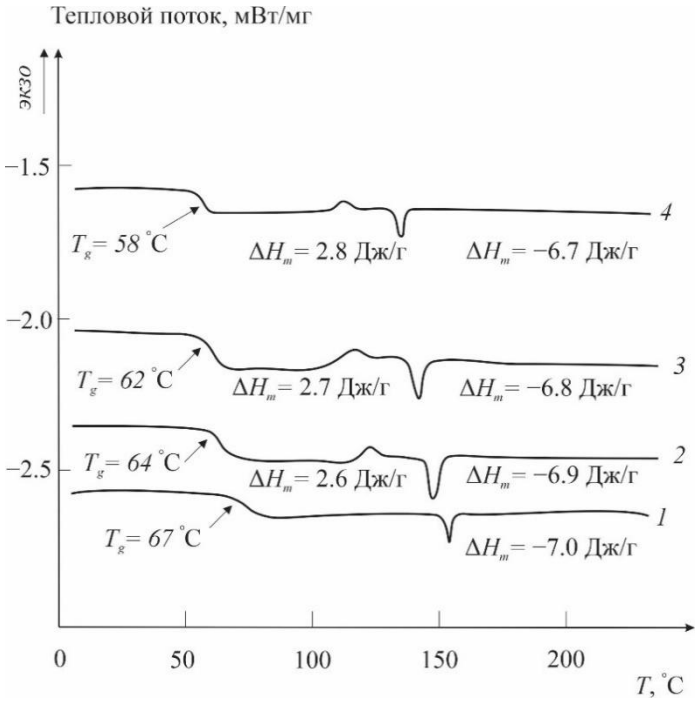


Рисунок 3.1 – Термограммы образцов ПЛ: исходного (1); прошедшего только стадию пластикации (2); прошедшего стадию пластикации и прессования (3, 4). Температура в пластографе и прессе 190 °С. Время смешения 10 мин. Усилие в прессе 1000 кгс. Скорость охлаждения 15 °С/мин (3) и 60 °С/мин (4)

Таблица 3.1 – Значения степени кристалличности и температуры плавления образцов ПЛ. Время смешения 10 мин. Усилие в прессе 1000 кгс

Состав	ΔH_m, Дж/г	$\chi_{кр}$, %	$T_{пл}$,°С
ПЛ	7,06	7,5	150,0
ПЛ (Т’160°С, после стадии пластикации)	7,01	7,5	149,6
ПЛ (Т’160°С, $\upsilon_{охл}$ 15°С/мин)	6,98	7,5	147,7
ПЛ (Т’160°С, $\upsilon_{охл}$ 60°С/мин)	6,91	7,4	148,3
ПЛ (Т’190°С, без прессования)	6,88	7,4	145,5
ПЛ (Т’ 190°С, $\upsilon_{охл}$ 15°С/мин)	6,82	7,3	146,8
ПЛ (Т’ 190°С, $\upsilon_{охл}$ 60°С/мин)	6,71	7,2	147,8
ПЛ (Т’ 210°С, без прессования)	6,55	7,0	144,3
ПЛ (Т’ 210°С, $\upsilon_{охл}$ 15°С/мин)	6,45	6,9	143,5
ПЛ (Т’210°С, $\upsilon_{охл}$ 60°С/мин)	6,32	6,8	146,6

Примечание: Т’ температура в зоне пластикации и прессования. Относительная погрешность определения ΔH_m и $\chi_{кр}$ не превышает ±3 %; абсолютная погрешность определения $T_{пл}$ составляет не более ±0,5 °С (при доверительной вероятности P = 0,95).

Несмотря на то, что значение температуры стеклования ПЛ лежит заведомо выше температуры тела человека, следует учитывать следующее. Например, для ПЛ в работе [280], установлено, что при уменьшении длины цепи аморфного ПЛ до значения $M_n = 1.3 \cdot 10^4$ происходит резкое снижение температуры стеклования и

текучести. При этом они оказываются меньше температуры организма человека, что может привести к изменению основных физико-механических характеристик материала. Таким образом, при использовании аморфного ПЛ необходимо учитывать, что температуру организма без необратимой деформации способны выдержать лишь полимеры, молекулярная масса которых превышает значение $M_n = 1.3 \cdot 10^4$. Поэтому необходимо тщательно следить за деструктивными процессами в ходе получения материала с целью недопущения значений критических молекулярных масс, приводящих к существенному уменьшению температуры стеклования.

Процесс переработки полимеров с соблюдением условий реальных процессов, может быть успешно смоделирован с использованием реометров крутящего момента (пластограф Брабендера) [281]. Они сконструированы с таким расчетом, чтобы создавать максимально возможное турбулентное течение, высокий уровень сдвигового воздействия на расплавы полимеров в условиях, когда проявляется нелинейная вязкоупругая реакция материалов на сдвиг. С учетом температуры плавления изучаемого образца ПЛ, а также потенциальной возможности использования других образцов ПЛ с более высокой температурой плавления, температуру в пластографе варьировали от 160 °С и выше.

Стадия пластикации характеризуется интенсивным механическим и термическим воздействием на материал, что может сопровождаться протеканием процессов термоокислительной и механодеструкции. О протекании деструктивных процессов однозначно свидетельствует увеличение значений ПТР образцов, прошедших стадию пластикации.

Из анализа представленных на рисунке 3.2 данных, можно отметить следующее. Во-первых, значение ПТР ПЛ, не прошедшего стадию пластикации (ПТР = 4,4 г/10 мин), совпадает со значением ПТР ПЛ, подвергнутого пластикации (температура в зоне пластикации 160–190 °С, скорость вращения роторов 5–10 об/мин). Во-вторых, варьирование времени пластикации от 5 до 15 мин при небольших значениях скорости (5–20 об/мин) вращения роторов практически не сказывается на значениях ПТР. Напротив, увеличение времени пластикации свыше

15 мин сопровождается ростом значений ПТР (особенно при высоких скоростях). В-третьих, чем выше температура в камере смешения пластографа, тем выше значения ПТР образцов. Однако, существенный рост значений ПТР наблюдается только при температурах переработки выше 200 °С.

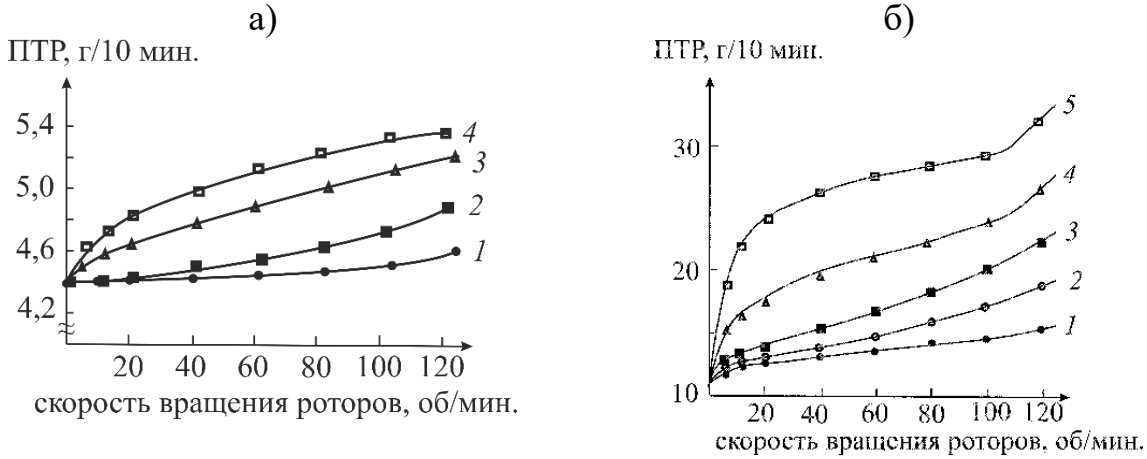


Рисунок 3.2 – Зависимость ПТР образцов ПЛ, прошедших стадию пластикации в течении 10 мин (а) при температурах 160°С (1), 190°С (2), 200°С (3) и 210 (4)°С и прошедших стадию пластикации (б) при температуре 160°С (1–3) и 190°С (4–5) при временах пластикации 5 (1,4), 30 (2,5) и 40 (3) мин, от скорости вращения роторов [282]

Дополнительное воздействие на образцы в процессе прессования приводит к росту ПТР (таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Зависимость ПТР и η^* образцов ПЛ от температуры в пластографе и условий прессования. Скорость вращения роторов 10 об/мин. Времени смешения 10 мин. Частота осцилляции 0,1 Гц [282]

$T_{\text{в пластографе}}$, °С	$T_{\text{в прессе}}$, °С	Усилие в прессе, кгс	ПТР, г/10 мин	η^*, Па · с
-	-	-	4,40	1100
160	-	-	4,41	1050
	160	1000	4,83	1015
		2500	4,94	1002
		5000	5,05	992
		7500	5,32	911
		10 000	5,46	825
	190	1000	5,11	955
		2500	5,20	902
		5000	5,21	888
		7500	5,53	801
		10 000	5,77	789

190	-	-	5,04	930
	190	1000	5,12	863
		2500	5,20	799
		5000	5,41	742
		7500	6,08	669
		10 000	6,95	650

Примечание: Относительная погрешность определения ПТР не превышает ±6%; относительная погрешность измерения η^* составляет не более ±8 % (при доверительной вероятности P = 0,95).

Исследование расплава ПЛ на реометре в режиме осцилляции выявило тот факт, что образцы, формально характеризующиеся одинаковыми или близкими значениями ПТР, на самом деле с реологической точки зрения неравнозначны (например, кривые 1 и 2 рисунка 3.3). Близость значений ПТР в данном случае, очевидно, объясняется формой кривой, вследствие которой различия в значениях вязкости можно оценить только в условиях низких скоростей сдвига, а не тех, которые реализуются при измерении показателя текучести расплава. Из данных рисунка 3.3 и 3.4 отчетливо видно, что чем больше температура в зоне пластикации и прессования и чем больше давление в прессе, тем меньше значения вязкости, а стало быть, и молекулярной массы полимера.

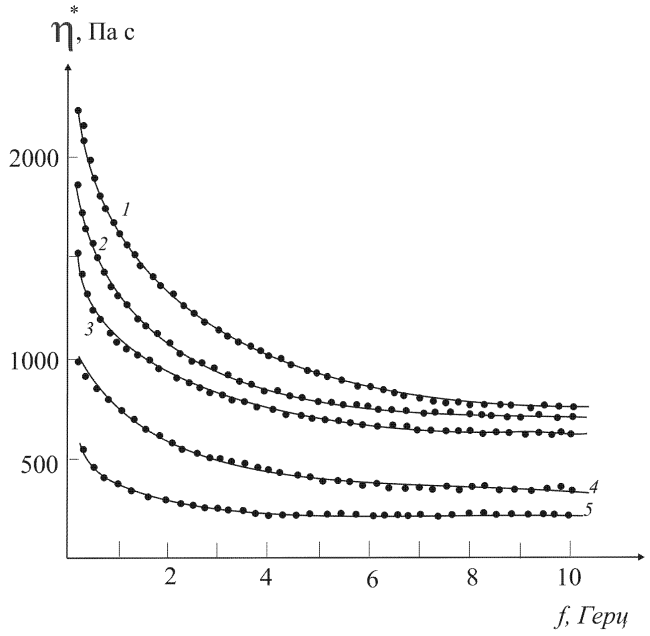


Рисунок 3.3 – Зависимость комплексной вязкости от частоты осцилляции для образцов ПЛ, подвергнутых предварительной сушке при температуре 65 °С (1, 3, 4, 5) и 100 °С (2). Температура в пластографе 160 °С (1, 2) и 190 °С (3–5). Скорость вращения роторов 10 (1–3) и 40 (4, 5) об/мин

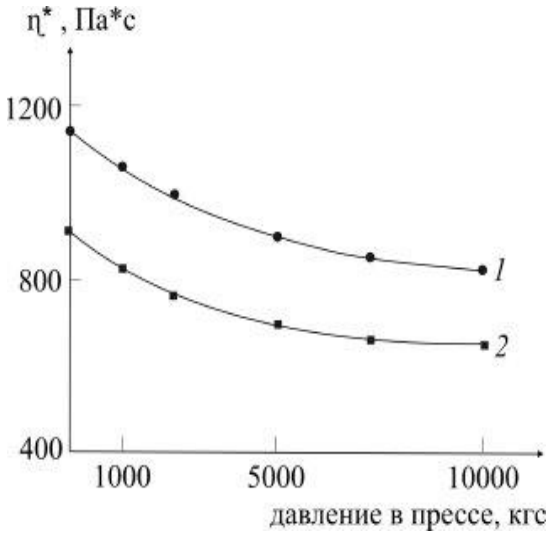


Рисунок 3.4 – Зависимость комплексной вязкости, определённой при частоте осцилляции 0,1 Гц, для образцов ПЛ от величины давления в прессе. Время смешения 10 мин. Скорость вращения роторов 10 об/мин. Температура в пластографе 160 °С (1, 2); температура в прессе 160 °С (1) и 190 °С (2)

О том, что в процессе переработки образцы ПЛ претерпевают изменения, свидетельствуют и данные ДСК. Как видно из рисунка 3.1, для образца ПЛ, прошедшего стадии пластикации и прессования в области между температурой стеклования аморфной фазы и температурой плавления кристаллической фазы появляется экзотермический пик, которого не было в исходном образце ПЛ. Эти изменения связанны с процессом «холодной кристаллизации». Процесс «холодной кристаллизации» проявляется как экзотермический пик при 130 °С во время процесса нагревания. Очевидно, что в процессе переработки, происходит частичная аморфизация образцов ПЛ (на 3–4 %). Также следует отметить, что при выбранных условиях переработки, протекание деструктивных процессов сопровождается несущественным изменением температуры стеклования.

Изменения в фазовом и реологическом (вследствие протекания деструктивных процессов) состоянии образцов ПЛ находят свое закономерное отражение в значениях физико-механических показателей, формируемых из ПЛ материалов.

На рисунках 3.5–3.6 представлены зависимости физико-механических показателей образцов ПЛ, полученных при различных условиях прессования [279, 282].

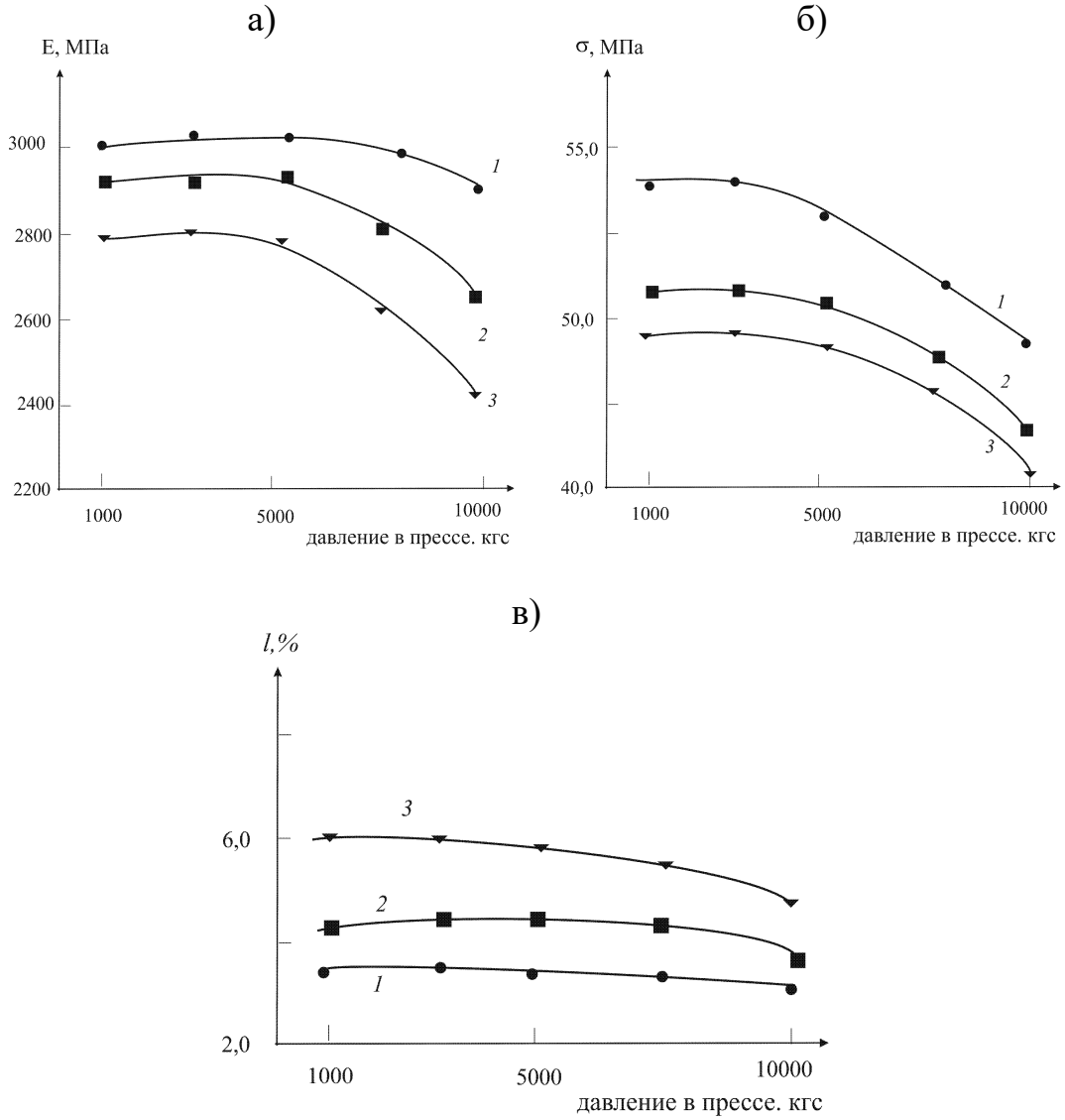


Рисунок 3.5 – Зависимость модуля упругости (а), разрывного напряжения (б) и разрывного удлинения (в) образцов ПЛ от величины усилия в прессе. Температура в пластографе 160 °С (1, 2) и 190 °С (3), температура в прессе 160 °С (1) и 190 °С (2, 3). Время смешения 10 мин. Скорость вращения роторов 10 об/мин. $\upsilon_{охл}$ образцов 60 °С/мин

Обращает на себя внимание следующее. Во-первых, повышение температуры в зоне пластикации и прессования, приводит не только к уменьшению вязкости, но и значений молекулярной массы. Так, величина характеристической вязкости [η] для исходного образца ПЛ составляла 1,77 дл/г, соответственно, средневязкостной молекулярной массы – 101 000. Для образцов ПЛ, полученных при температурах в зоне пластикации/прессования 160 °С/160 °С и 190 °С/190 °С значения [η] составляли 1,72 и 1,68 дл/г, что соответствует значениям средневязкостных молекулярных масс 97 000 и 94 000). Во-вторых, процесс переработки ПЛ сопровождается закономерным уменьшением модуля упругости и

разрывного напряжения, а также повышением значений разрывного удлинения. Повышение усилия в прессе также сказывается на физико-механических свойствах материалов. Можно отметить, что максимальные значения модуля упругости, разрывного напряжения и разрывного удлинения наблюдается при усилии в прессе 1000–5000 кгс. В-третьих, повышение усилия в прессе более 5000 кгс сопровождается существенным уменьшением комплексной вязкости (рисунок 3.4), вследствие механохимической деструкции, и приводит к уменьшению значений модуля упругости и разрывного напряжения. Значения разрывного удлинения слабо зависят от условий прессования.

Известно, что дополнительной возможностью регулирования прочностных характеристик материалов из ПЛ является изменение скорости охлаждения материалов ($\upsilon_{охл}$). Было проведено исследование зависимости модуля упругости, разрывного напряжения и разрывного удлинения от скорости охлаждения в прессе пленочных образцов на основе ПЛ (рисунок 3.6). Установлено, что изменения в физико-механических показателях материалов при изменении $\upsilon_{охл}$ образцов в прессе, незначительны [279]. Данный факт очевидно связан с тем, что в работе использовался практически аморфный образец ПЛ (χ = 7 %).

Следовательно, физико-механические характеристики материалов на основе ПЛ зависят от молекулярной массы полимера (его реологических характеристик) и степени кристалличности, которые во многом определяются условиями получения материала. С понижением (вследствие деструкции) молекулярной массы образцов происходит закономерное уменьшение жесткости и прочности материалов. Важно то, что в предлагаемых условиях получения материалов значение температуры стеклования остаются в необходимых пределах (выше температуры тела человека).

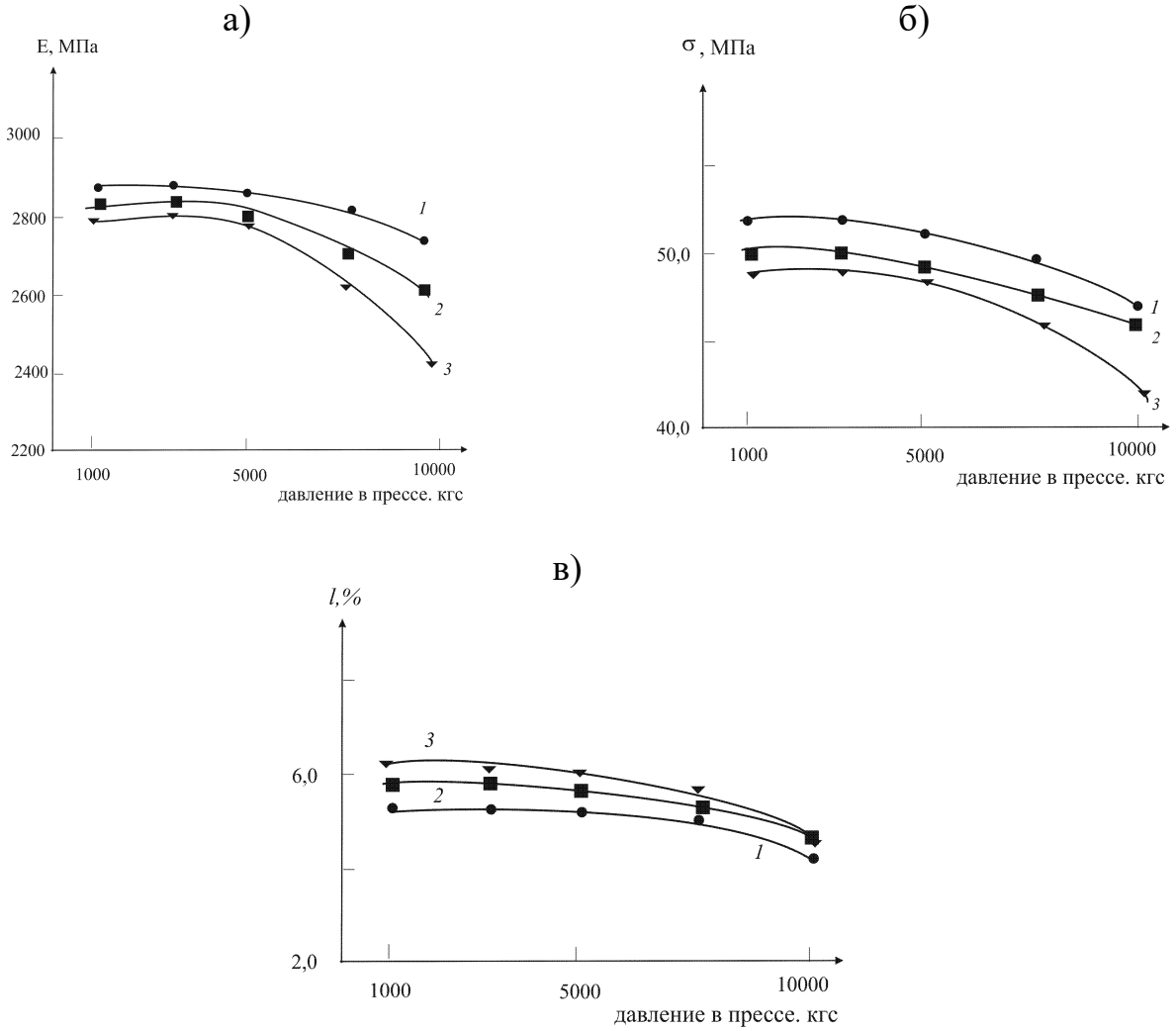


Рисунок 3.6 – Зависимость модуля упругости (а), разрывного напряжения (б) и разрывного удлинения (в) от величины давления в прессе для образцов ПЛ, полученных со $\upsilon_{охл}$ 10 °С/мин (1), 15 °С/мин (2) и 60 °С/мин (3). Время смешения 10 мин. Скорость вращения роторов 10 об/мин. Температура в пластографе и прессе 160 °С

Таким образом, установлено, что с увеличением температуры, скорости вращения роторов и времени нахождения ПЛ в зоне пластикации, происходит закономерное усиление деструктивных процессов, о чем свидетельстчвует, например, увеличение ПТР. Наиболее интенсивный рост ПТР наблюдается при температурах выше 200 °С, времени пластикации 30 мин и скорости вращения роторов 30 об/мин. Повышение температуры в зоне пластикации и прессования в общем случае сопровождается закономерным увеличением значений разрывного удлинения, уменьшением значений разрывного напряжения и модуля упругости материалов на основе ПЛ. Максимальные значения модуля упругости, разрывного

напряжения и разрывного удлинения наблюдается при усилии в прессе 1000–5000 кгс.

Следовательно, оптимальными условиями для получения материалов на основе ПЛ с минимизацией деструктивных процессов и наилучшими физико-механическими свойствами являются:

– температура в зоне пластикации и прессования 160 °С;

– время смешения в пластографе 10 мин;

– скорость вращения роторов в пластографе 10 об/мин;

– усилие в прессе 1000 кгс;

– скорость охлаждения 60 °С/мин.

3.1.2 Оптимизация условий получения пленочных образцов на основе поликапролактона

Поскольку температура плавления кристаллической фазы исходного изучаемого образца ПКЛ составляла 60 °С (рисунок 3.7), для обеспечения хороших условий перемешивания материала температура в пластографе варьировалась от 80 °С и выше (при более низких температурах гранулы в пластографе хорошо не проплавлялись за время эксперимента). Отметим, что ПКЛ гораздо более стабилен как с реологической точки зрения, так и по своему фазовому состоянию по сравнению с ПЛ. В случае образцов ПЛ переработка в пластографе и прессе сопровождалась частичным изменением кристалличности (рисунок 3.1), образцы ПКЛ же демонстрируют практически неизменную степень кристалличности.

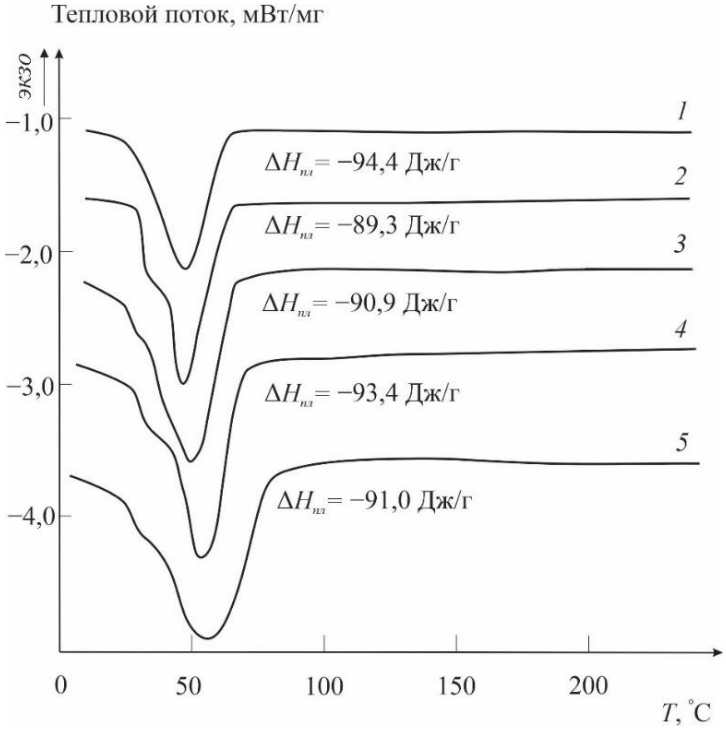


Рисунок 3.7 – Термограммы образцов ПКЛ: исходного (1); прошедшего только стадию пластикации при температуре в пластографе 80 °С (2); прошедшего стадии пластикации и прессования при температуре в пластографе и прессе 80 °С (3), 160 °С (4), 190 °С (5). Время смешения 10 мин. Усилие в прессе 1000 кгс. $\upsilon_{охл}$ образцов 60 °С/мин (2–5) и 15 °С/мин (6)

Таблица 3.3 – Значения степени кристалличности и температуры плавления образцов ПКЛ. Время смешения 10 мин. Усилие в прессе 1000 кгс

Состав	ΔH_m, Дж/г	$\chi_{кр}$, %	$T_{пл}$, °С
ПКЛ	94,40	69,0	60,0
ПКЛ (Т’ 80°С, после стадии пластикации)	89,32	65,3	57,9
ПКЛ (Т’ 80 °С, $\upsilon_{охл}$ 15 °С/мин)	90,87	66,4	54,9
ПКЛ (Т’ 80 °С, $\upsilon_{охл}$ 60 °С/мин)	84,60	61,8	58,1
ПКЛ (Т’ 160 °С, без прессования)	82,88	60,6	57,5
ПКЛ (Т’ 160 °С, $\upsilon_{охл}$ 15 °С/мин)	91,04	66,5	58,0
ПКЛ (Т’ 160 °С, $\upsilon_{охл}$ 60 °С/мин)	84,95	62,1	55,7
ПКЛ (Т’ 190 °С, без прессования)	86,65	63,3	57,6
ПКЛ (Т’190 °С, $\upsilon_{охл}$ 15 °С/мин)	93,35	68,2	55,8
ПКЛ (Т’ 190 °С, $\upsilon_{охл}$ 60 °С/мин)	80,55	58,8	56,5
ПКЛ (Т’ 210 °С, без прессования)	70,05	50,8	58,2
ПКЛ (Т’ 210 °С, $\upsilon_{охл}$ 15 °С/мин)	70,10	51,2	57,1
ПКЛ (Т’ 210 °С, $\upsilon_{охл}$ 60 °С/мин)	70,50	52,4	55,7

Примечание: Т’ температура в зоне пластикации и прессования. Погрешность ДСК-измерений ΔH_m и $\chi_{кр}$ составляет ±3 %; абсолютная ошибка определения $T_{пл}$ не превышает ±0,5°С (при P = 0,95).

Как видно из данных рисунка 3.7 и таблицы 3.3, только повышение температуры выше 160 °С приводит к некоторой аморфизации образцов и незначительному уменьшению температуры плавления кристаллической фазы.

В качестве метода контроля за возможным протеканием процесса деструкции, так же, как и в случае образцов ПЛ, был выбран реологический метод с определением значений ПТР и η^* (таблица 3.4). Варьируемым параметром стала температура на стадиях пластикации и прессования [284].

Таблица 3.4 – Зависимость ПТР и η^* образцов ПКЛ от температуры в пластографе и условий прессования. Скорость вращения роторов 10 об/мин. Время смешения 10 мин. Частота осцилляции 0,1 Гц

$T_{в\ пластографе}$, °С	$T_{в\ прессе}$, °С	Усилие в прессе, кгс	ПТР, г/10 мин	η^*, Па·с
-	-	-	20,11	550
80	-	-	20,21	544
	80	1000	20,23	532
		2500	20,25	529
		5000	20,56	505
		7500	21,44	488
		10 000	22,31	433
	160	1000	20,25	540
		2500	20,28	536
		5000	20,29	526
		7500	22,36	471
		10 000	23,55	420
160	-	-	20,21	542
	160	1000	20,27	522
		2500	20,28	511
		5000	20,29	477
		7500	23,64	401
		10 000	24,43	385
190	-	-	25,52	450
210	-	-	28,81	395
	210	1000	28,94	332
		5000	29,86	275
		10 000	30,99	225

Примечание: Относительная погрешность определения ПТР не превышает ±6%; относительная погрешность измерения η^* составляет не более ±8 % (при доверительной вероятности P = 0,95).

Анализируя представленные в таблице данные, можно отметить, что реологические характеристики образцов ПКЛ, прошедших стадию пластикации и

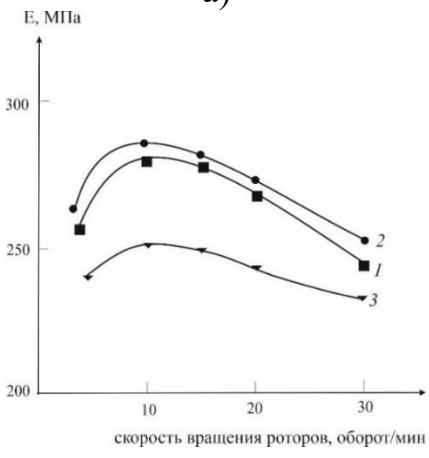
прессования в интервале температур от 80 до 160 °С и усилии в прессе от 1000 до 5000 кгс, практически совпадают с реологическими характеристиками ПКЛ, не подвергнутого процессу переработки (ПТР = 20,1 г/10 мин, η^* = 550 Па · с). Обращает на себя внимание, что значения ПТР для образца ПКЛ имеют существенно большие значения, чем для анализируемого ранее образца ПЛ. Соответственно этому, значения η^* образца ПКЛ имеют меньшие значения нежели определенные для образца ПЛ, что объясняется существенной разницей в молекулярных массах анализируемых образцов ПКЛ и ПЛ.

Дальнейшее увеличение температуры выше 160 °С и усилия в прессе выше 5000 кгс приводит к увеличению значений ПТР и уменьшению η^* расплава, совершенно очевидно, вследствие протекания деструктивных процессов.

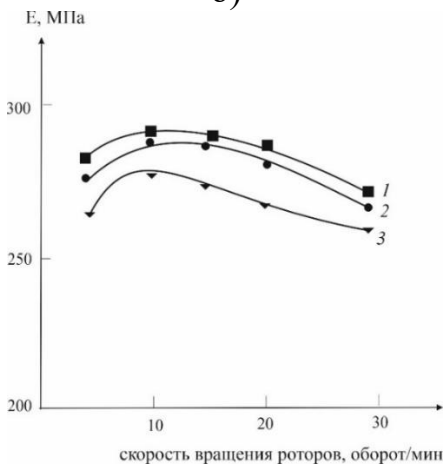
Таким образом, рассматривая получение материалов на основе ПКЛ, с реологической точки зрения оптимальными условиями получения образцов являются: температура в зоне пластикации и прессования от 80 °С до 160 °С; усилие в прессе не выше 5000 кгс. Однако, реологический оптимум может не соответствовать оптимальному значению физико-механических показателей. Поэтому следующим этапом работы стало изучение физико-механических характеристик формируемых из ПКЛ материалов.

На рисунках 3.8–3.10 представлены зависимости физико-механических показателей образцов ПКЛ, полученных при различных условиях прессования и времени смешения.

а)



б)



в)

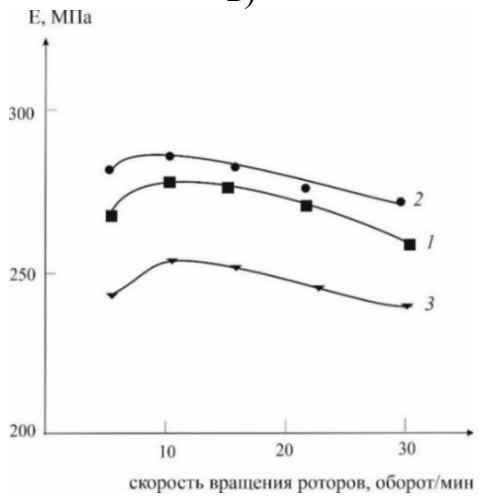
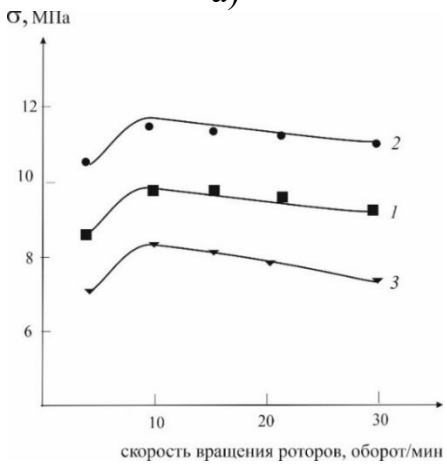
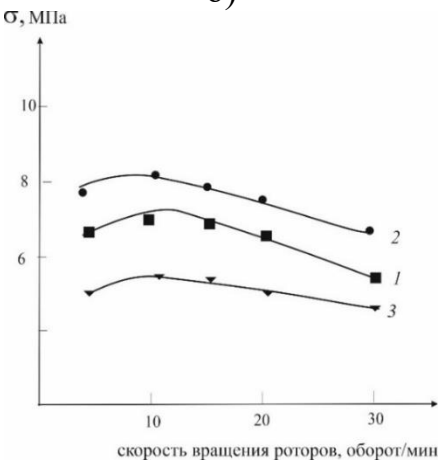


Рисунок 3.8 – Зависимость модуля упругости образцов ПКЛ от скорости вращения роторов в пластографе. Температура в пластографе 80 °С. Температура в прессе 80 °С. Усилие в прессе 1000 (а), 5000 (б), 10 000 (в) кгс. Кривая 1 соответствует времени смешения 5 мин, кривая 2 — 10 мин, кривая 3 — 15 мин

а)



б)



в)

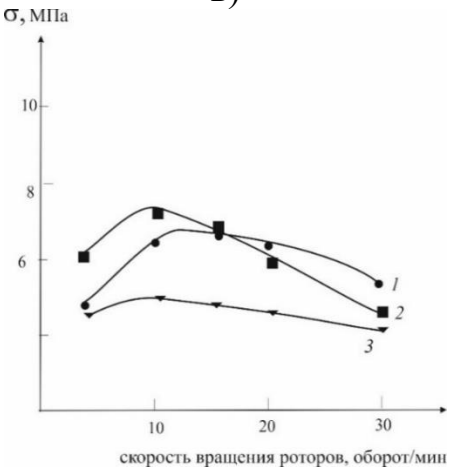


Рисунок 3.9 – Зависимость разрывного напряжения образцов ПКЛ от скорости вращения роторов в пластографе. Температура в пластографе 80 °С. Температура в прессе 80 °С. Усилие в прессе 1000 (а), 5000 (б), 10 000 (в) кгс. Кривая 1 соответствует времени смешения 5 мин, кривая 2 — 10 мин, кривая 3 — 15 мин

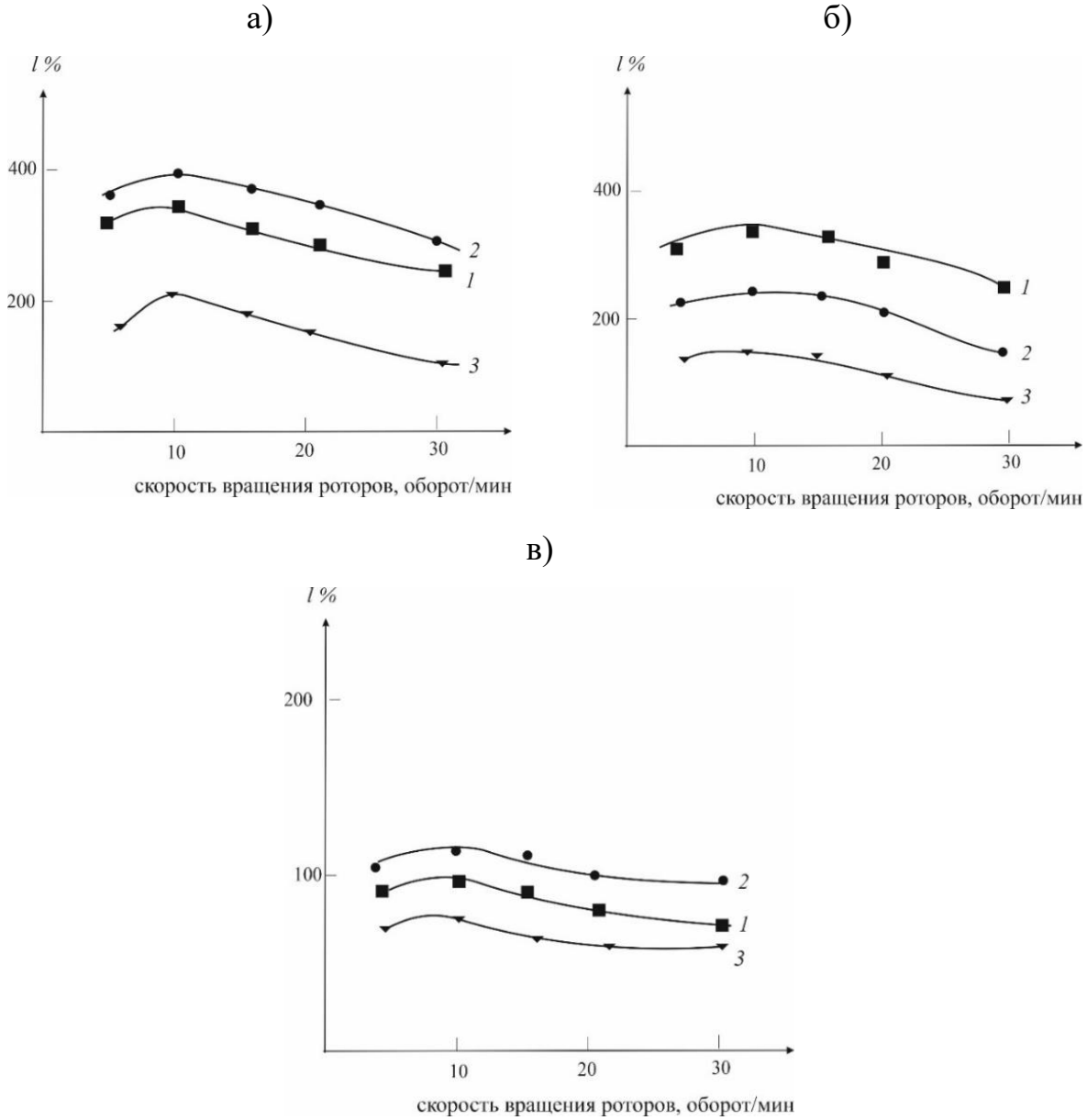


Рисунок 3.10 – Зависимость разрывного удлинения образцов ПКЛ от скорости вращения роторов в пластографе. Температура в пластографе 80 °С. Температура в прессе 80 °С. Усилие в прессе 1000 (а), 5000 (б), 10 000 (в) кгс. Кривая 1 соответствует времени смешения 5 мин, кривая 2 — 10 мин, кривая 3 — 15 мин

Повышение усилия в прессе сказывается на физико-механических свойствах материалов. Максимальные значения модуля упругости, разрывного напряжения и разрывного удлинения наблюдаются при усилии в прессе 1000 кгс. Увеличение усилия в прессе выше 1000 кгс приводит к уменьшению, как значений модуля упругости, так и разрывного напряжения, и разрывного удлинения. Варьирование времени смешения также оказывает влияние на физико-механические свойства полученных образцов. Максимальные значения модуля упругости, разрывного напряжения и разрывного удлинения наблюдаются при времени смешения 5–10

мин и скорости вращения роторов 10 об/мин. При увеличении времени смешении образцов в течение 15 мин и выше, а также скоростей вращения роторов более 10 об/мин наблюдается заметное ухудшение физико-механических характеристик полученных материалов.

Кроме указанных параметров на физико-механические свойства материала оказывает значительное влияние температура в пластографе и прессе. Поэтому были изучены зависимости значения модуля упругости, разрывного напряжения и разрывного удлинения от температуры в пластографе, а затем от температуры в прессе (рисунки 3.11–3.12) [284].

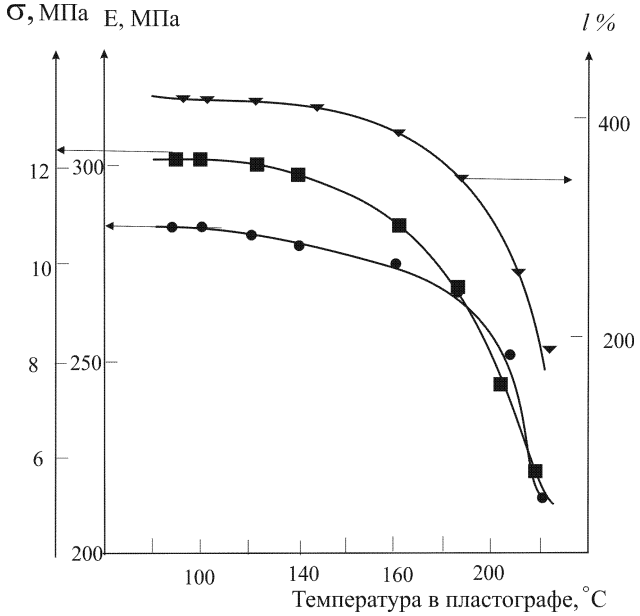


Рисунок 3.11 – Зависимость модуля упругости, разрывного напряжения и разрывного удлинения от температуры в пластографе. Время смешения 10 мин. Скорость вращения роторов 10 об/мин. Температура в прессе 80 °С. Усилие в прессе 1000 кгс

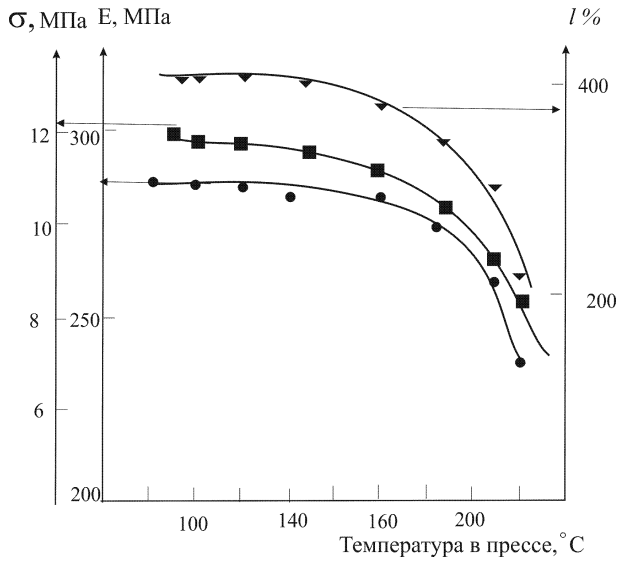


Рисунок 3.12 – Зависимость модуля упругости, разрывного напряжения и разрывного удлинения от температуры в прессе. Время смешения 10 мин. Скорость вращения роторов 10 об/мин. Температура в прессе 80°С. Усилие в прессе 1000 кгс

Как видно из приведенных на рисунках 3.11 и 3.12 данных, при формировании материалов в интервале температур в зоне пластикации и прессования 80 – 160 °С, пленочные образцы имеют стабильные физико-механические характеристики. В целом можно отметить, что чем больше температура в зоне пластикации и прессования, тем меньше значения модуля упругости, разрывного напряжения и разрывного удлинения. Тем не менее, только при повышении температуры свыше 160 °С физико-механические показатели материалов ухудшаются.

Таким образом, в ходе исследования установлено, что в интервале температур 80–160 °С в зоне пластикации и прессования, а также усилия в прессе от 1000 до 5000 кгс, реологические характеристики, а именно значения η^* и ПТР образцов ПКЛ, остаются стабильными. Повышение температуры в зоне пластикации и прессования свыше 160°С и усилия в прессе свыше 5000 кгс сопровождается закономерным увеличением значений ПТР и уменьшением значений η*. Максимальные значения модуля упругости, разрывного напряжения и разрывного удлинения наблюдаются при температурах в зоне пластикации и прессования 80–160 °С, а также усилии в прессе 1000–5000 кгс. Повышение температуры в зоне пластикации и прессования свыше 160 °С и увеличение усилия

в прессе свыше 5000 кгс сопровождается закономерным уменьшением значений модуля упругости, разрывного напряжения и разрывного удлинения.

Следовательно, оптимальными условиями получения материалов на основе ПКЛ являются: время смешения в пластографе 5–10 мин, скорости вращения роторов 10 об/мин, температура в пластографе и прессе 80–160°С, усилие в прессе 1000 кгс.

Учитывая дальнейшее предполагаемое смешение полимеров ПЛ и ПКЛ друг с другом, а также тот факт, что образцы ПКЛ начинают деструктировать при превышении температуры более 160 °С, получение смесей ПКЛ и ПЛ друг с другом и все дальнейшие исследования проводили для образцов, полученных при следующих условиях:

– температура в зоне пластикации и прессования 160°С;

– время смешения в пластографе 10 мин;

– скорость вращения роторов в пластографе 10 об/мин;

– усилие в прессе 1000 кгс;

– скорость охлаждения 60°С/мин.

3.2 Оптимизация условий наполнения полилактида и поликапролактона хитином/хитозаном

Главные достоинства ПЛ и ПКЛ – биосовместимость и биоразлагаемость [285–289]. Главный недостаток – недостаточная гидрофильность, и связанная с этим низкая способность к набуханию в водных средах и низкая скорость биоразложения. Например, остаточные фрагменты ПЛ сохраняются в живых тканях на протяжении 5 лет после имплантации материала на его основе [290] в отличии, например, от полигликолида, который рассасывается в течении 6 месяцев [291]. Добавление к ПЛ и ПКЛ других биоразлагаемых полимеров может стать выходом из сложившейся ситуации. Значительный интерес в этой связи представляют собой смеси на основе ПЛ, ПКЛ и полисахаридов [292]. В случае получения композитов для создания материалов бытового назначения, в качестве полисахаридов могут быть с успехом использованы такие полимеры как крахмал

или этилцеллюлоза. Но если предполагается биомедицинское использование материалов, гораздо более перспективно использование таких полимеров как ХТ и ХТЗ, которые обладают комплексом ценных биохимических свойств [293–295]. Например, композиции ПЛ–ХТЗ перспективны для создания каналов, передающих нервные импульсы [296], каркасов для костной ткани [297], в качестве носителей лекарственных препаратов [298]. Кроме повышения скорости биоразложения, введение этих полимеров может придать материалу на основе ПЛ и ПКЛ способность бороться с бактериальной инфекцией, а также стимулировать рост и пролиферацию клеток [299–302] и подавлять реакцию организма на имплантаты на основе ПЛ и ПКЛ [303]. Кроме того, варьируя количество вводимого в композицию ХТ или ХТЗ, можно целенаправленно изменять не только скорость биодеструкции материала, но и регулировать его физико-механические свойства. Однако, при создании композиционных материалов путем переработки расплавов ПЛ и ПКЛ, может возникнуть проблема, связанная с неспособностью полисахаридов при нагревании переходить без разложения в вязкотекучее состояние.

Известно, что вязкость «ньютоновских» жидкостей является величиной постоянной, характеризующей природу исследуемого вещества и не зависящей от скорости сдвига или частоты осцилляции f, т. е. для «ньютоновских» жидкостей $\eta^* \sim f^n$, где n = 0. Однако, расплавы полимеров к «ньютоновским» жидкостям не относятся и для них индекс течения n≠0. Его значение легко определить путем представления экспериментальных данных в координатах lg η^* – lg f. В этом случае показатель n определяется как тангенс угла наклона зависимости lg η^* от lg f. Фактически, показатель n характеризует аномалию течения. Чем более затруднено течение расплава, тем больше отклоняется показатель n от нулевого значения.

Как показали проведенные исследования, расплавы композиций ПЛ и ПКЛ действительно ведут себя не как «ньютоновские», а как псевдопластичные жидкости, вязкость которых уменьшается с увеличением частоты осцилляции (рисунки 3.13–3.14).

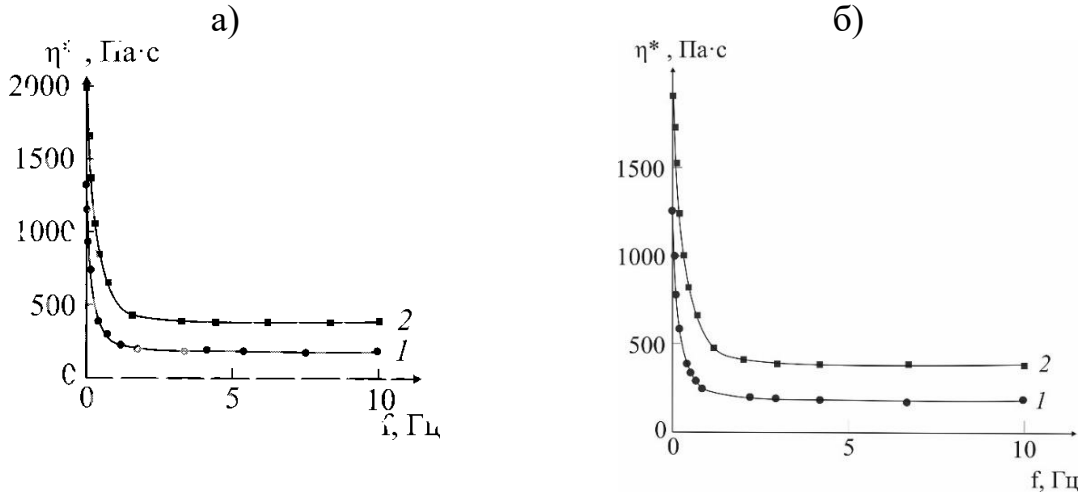


Рисунок 3.13 – Зависимость комплексной вязкости индивидуального полиэфира (1) и композиций с 10 масс. ч. ХТЗ–1 (2) от частоты осцилляции для образцов ПЛ (а) и ПКЛ (б)

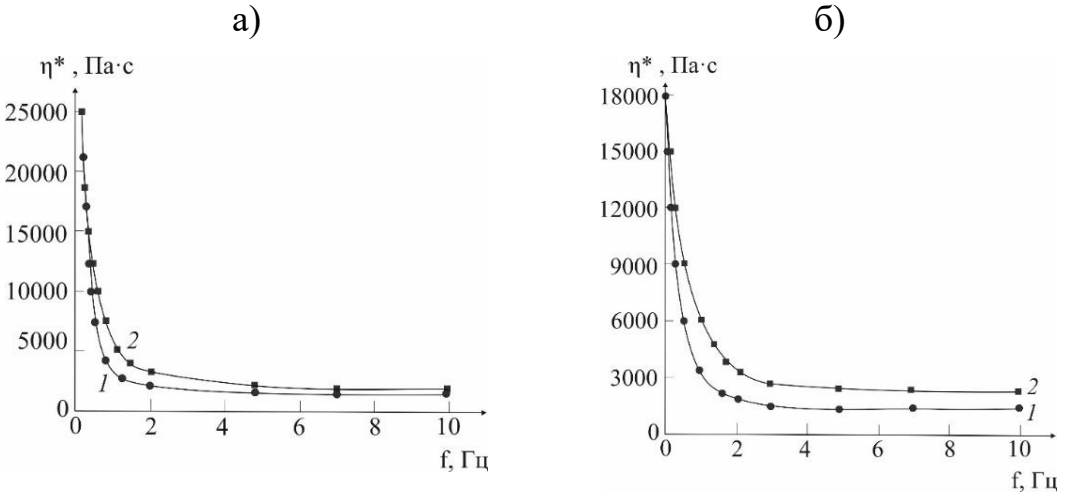


Рисунок 3.14 – Зависимость комплексной вязкости композиций ПЛ–ХТ (а) и ПКЛ–ХТ (б) от частоты осцилляции. Содержание ХТ: 10 масс. ч (1) и 20 масс. ч (2)

Введение как ХТЗ–1, так и ХТ в полимерную композицию приводит к росту η^*. Одновременно с этим, имеет место существенное усиление аномалии течения (таблица 3.5). Как видно из представленных данных, показатель n для индивидуальных ПЛ и ПКЛ имеет значение -0.31 и -0.18, соответственно. Однако, в присутствии ХТЗ–1 и особенно ХТ имеет место увеличение (по модулю) значений n. При этом, чем больше наполнителя содержится в композиции, тем больше η^* расплава и сильнее выражена аномалия течения.

Таблица 3.5 – Значения комплексной вязкости и индекса течения для композиций ПЛ–ХТЗ–1/ХТ и ПКЛ–ХТЗ–1/ХТ. Частота осцилляции 0,1 Гц

Композиция	Содержание ХТЗ–1/ХТ, масс. ч.	η^*, Па · с	n
ПЛ–ХТЗ–1	0	1100	-0,31
	10	1151	-0,32
	20	1211	-0,33
	30	3746	-0,36
	50	9523	-0,48
	70	10 786	-0,60
	80	19 746	-0,76
	100	22 146	-0,82
ПЛ–ХТ	10	8850	-0,45
	20	9323	-0,47
	30	24 546	-0,88
	50	29 346	-0,98
	70	33 346	-1,10
	80	37 746	-1,21
	100	48 346	-1,25
ПКЛ–ХТЗ–1	0	550	-0,18
	10	689	-0,21
	20	1100	-0,31
	30	1263	-0,35
	50	1856	-0,42
	70	9512	-0,55
	80	11 233	-0,69
	100	15 989	-0,72
ПКЛ–ХТ	10	14 763	-0,67
	20	15 236	-0,71
	30	26 546	-0,93
	50	27 346	-0,95
	70	38 146	-1,22
	80	41 346	-1,30
	100	51 846	-1,32

Примечание: Относительная погрешность экспериментального определения η^* составляет не более ±8 %; абсолютная погрешность определения n не превышает ±0,05 (при доверительной вероятности P = 0,95).

Несмотря на то, что с формальной точки зрения введение и ХТЗ–1, и ХТ сопровождается одинаковыми изменениями в реологических характеристиках композиции (увеличением вязкости и усилением аномалии течения), анализ данных, приведенных в таблице 3.5, позволяет выделить существенные различия во влиянии этих наполнителей и для композиций на основе ПЛ, и для композиций

на основе ПКЛ. Так, вязкость расплава композиции в том случае, когда в качестве наполнителя используется ХТ, принципиально больше, чем при использовании в качестве наполнителя ХТЗ–1. То же относится и к значениям показателя n. Более того, при содержании ХТЗ–1 в композиции до 70 масс. ч. модуль накопления во всем исследуемом диапазоне частот осцилляции меньше значения модуля потерь, что позволяет охарактеризовать расплавы этих композиций как обычные вязкоупругие жидкости (рисунки 3.15а и 3.16а). Только при превышении содержании ХТЗ–1 более 70 масс. ч. в композиции модуль потерь становится меньше модуля накоплений, что свидетельствует о том, что расплав композиций переходит в состояние упруго-вязкого твердого тела (рисунки 3.20б и 3.21б), а стало быть, при его переработке возникают определенные затруднения.

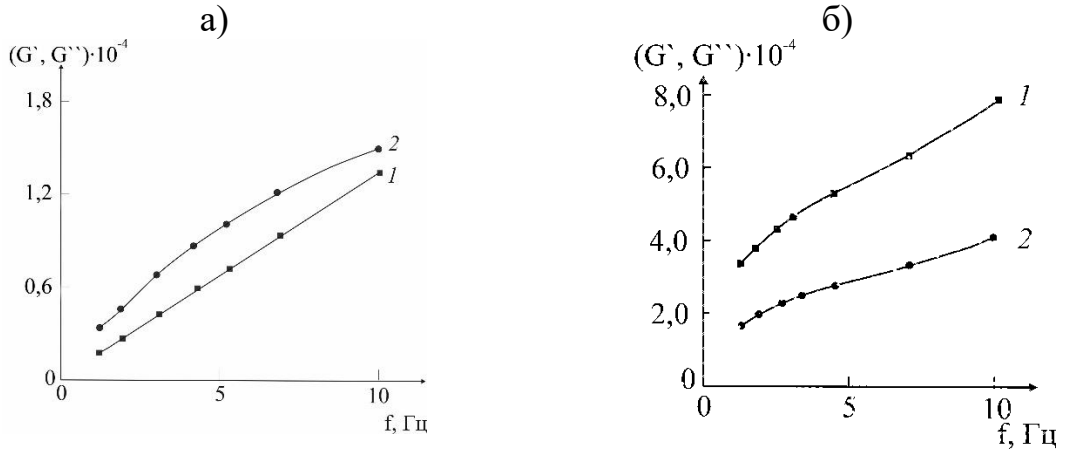


Рисунок 3.15 – Зависимость модуля накопления G' (1) и модуля потерь G'' (2) от частоты осцилляции для композиций на основе ПЛ, содержащих 30 (а) и 80 (б) масс. ч. ХТЗ–1

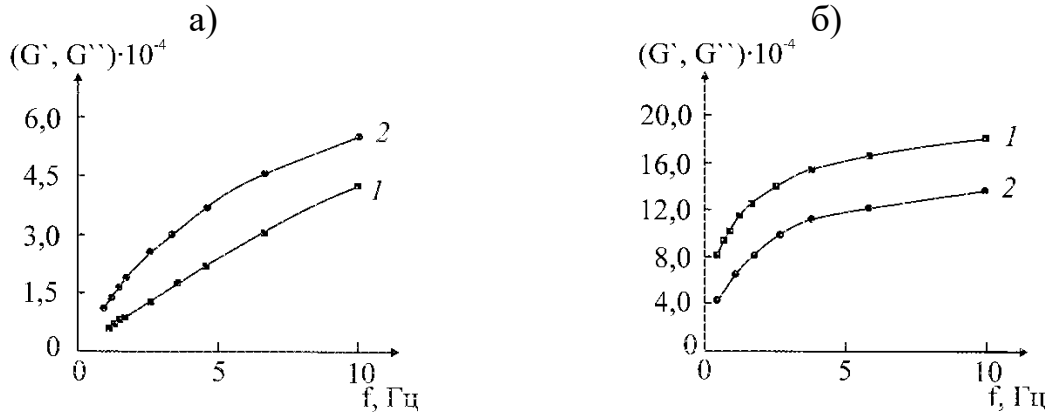


Рисунок 3.16 – Зависимость модуля накопления G' (1) и модуля потерь G'' (2) от частоты осцилляции для композиций на основе ПКЛ, содержащих 30 (а) и 80 (б) масс. ч. ХТЗ–1

В то же время композиции с ХТ сразу характеризуются как упруго-вязкие тела даже при минимальном содержании ХТ в композиции (рисунок 3.17).

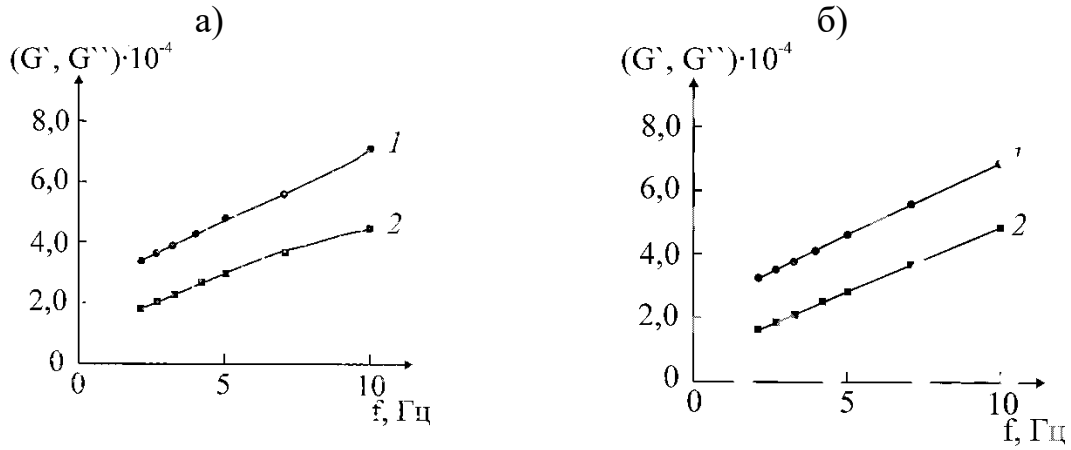


Рисунок 3.17 – Зависимость модуля накопления G' (1) и модуля потерь G'' (2) от частоты осцилляции для композиций на основе ПКЛ (а) и ПЛ (б), содержащих 10 масс. ч. ХТ

Поскольку используемые образцы ХТ и ХТЗ–1 значительно отличались своей дисперсностью, было выдвинуто предположение, что различие в реологических свойствах композиции ПЛ/ПКЛ–ХТЗ–1 и ПЛ/ПКЛ–ХТ определяются именно размером частиц наполнителя. С целью проверки данной гипотезы, был взят другой образец хитозана ХТЗ–2, содержащий частицы различной дисперсности. Далее образцы ХТЗ–2 и ХТ были расфракционированы.

Действительно, увеличение размера частиц наполнителя сопровождается резким ростом вязкости расплава композиции, усилением аномалии течения и общим увеличением значений модуля накоплений и потерь (таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Значения реологических показателей и индекса течения для композиций ПЛ/ПКЛ–ХТЗ–2 и ПЛ/ПКЛ–ХТ с различным размером частиц. Частота осцилляции 0,1 Гц

Композиция	Содержание ХТЗ–2/ХТ, масс. ч.	средний размер частиц, мм	η^*, Па·с	G', Па	G'', Па	n
ПЛ–ХТЗ–2	10	0,05	1022	322	2103	-0,32
		0,10	1089	451	2844	-0,33
		0,15	1150	711	3740	-0,34
		0,30	5346	9753	5951	-0,45
		0,50	7346	15 870	10 743	-0,51
	30	0,05	2909	1996	4945	-0,33

		0,10	3621	2622	5708	-0,34
		0,15	3846	7588	3650	-0,36
		0,30	6846	22 843	11 023	-0,54
		0,50	9346	33 756	20 951	-0,59
ПЛ–ХТ	10	0,05	3960	1889	5369	-0,40
		0,10	7852	2332	7827	-0,45
		0,15	9346	10 582	9712	-0,47
		0,30	13 346	15 456	11 036	-0,55
		0,50	14 346	22 045	16 741	-0,57
	30	0,05	8451	5789	15 950	-0,49
		0,10	11 478	8361	17 752	-0,53
		0,15	15 346	25 563	19 743	-0,59
		0,30	2 1846	29 320	26 357	-0,72
		0,50	28 346	39 785	35 402	-0,85
ПКЛ–ХТЗ–2	10	0,05	505	250	2024	-0,16
		0,10	555	291	2226	-0,18
		0,15	628	4741	956	-0,20
		0,30	2846	7122	1987	-0,46
		0,50	5846	11 880	3965	-0,52
	30	0,05	3654	1906	4780	-0,31
		0,10	4023	2354	8750	-0,35
		0,15	4346	10751	4321	-0,37
		0,30	8346	17420	8965	-0,50
		0,50	10 846	24 660	13 211	-0,60
ПКЛ–ХТ	10	0,05	3158	299	1990	-0,33
		0,10	6987	319	2146	-0,44
		0,15	9846	4023	2987	-0,48
		0,30	13 846	8745	6909	-0,56
		0,50	14 846	16 500	11 236	-0,58
	30	0,05	7025	3024	7505	-0,50
		0,10	11 369	4499	9450	-0,58
		0,15	16 346	12 050	10 909	-0,61
		0,30	22 846	18 741	15 321	-0,74
		0,50	29 346	33 510	28 422	-0,87

Примечание: Относительная погрешность экспериментального определения η^* составляет не более ±8 %; относительная погрешность измерения G' и G'' не превышает ±10 %; абсолютная погрешность определения n составляет ±0,05 (при доверительной вероятности P = 0,95).

Более того, из сравнений значений модуля накоплений и модуля потерь между собой видно, что при превышении размеров частиц наполнителя более 0,15 мм значения модуля накоплений превышают значения модуля потерь, что негативным образом сказывается на процессе течения и переработки полимерных композитов.

Изменение реологических характеристик композиции, происходящее при превышении размера частиц наполнителя более 0,15 мм в свою очередь, приводит к изменению физико-механических свойств материала. Например, видно, что с увеличением размера частиц наполнителя, происходит уменьшение значения модуля упругости, разрывного напряжения и разрывного удлинения (рисунки 3.18–3.20). Композиции, содержащие частицы самого малого размера (менее 0,15 мм) характеризуются максимальной прочностью и жесткостью. Аналогичного рода зависимости были получены ранее для системы ПЛ–ХТЗ/ХТ [304].

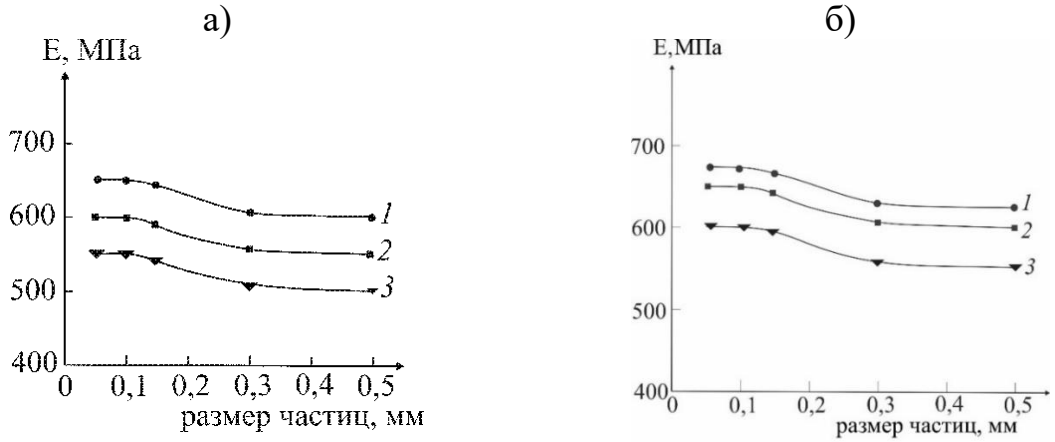


Рисунок 3.18 – Зависимость модуля упругости композиций на основе ПКЛ с ХТЗ–2 (а) и ХТ (б) от размера частиц наполнителя. Содержание ХТЗ–2 и ХТ 30 (1), 20 (2) и 10 (3) масс. ч

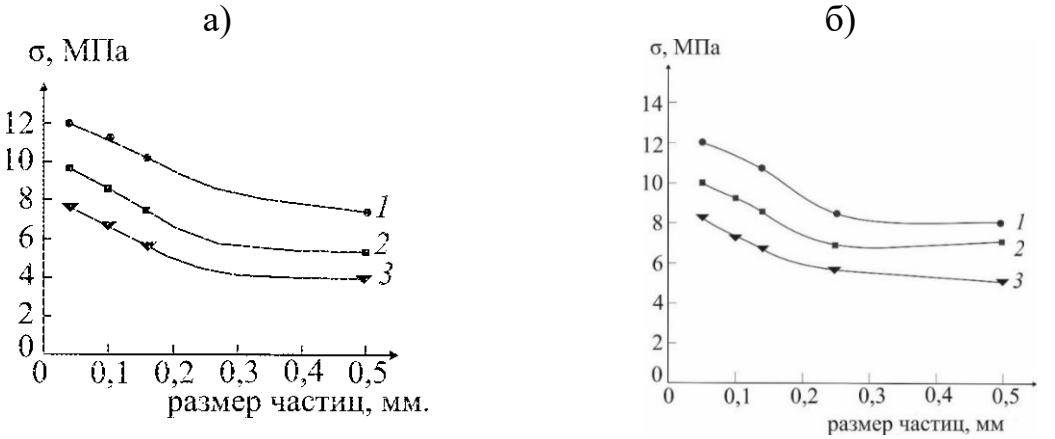


Рисунок 3.19 – Зависимость разрывного напряжения композиций на основе ПКЛ с ХТЗ–2 (а) и ХТ (б) от размера частиц наполнителя. Содержание ХТЗ–2 и ХТ 10 (1), 20 (2) и 30 (3) масс. ч

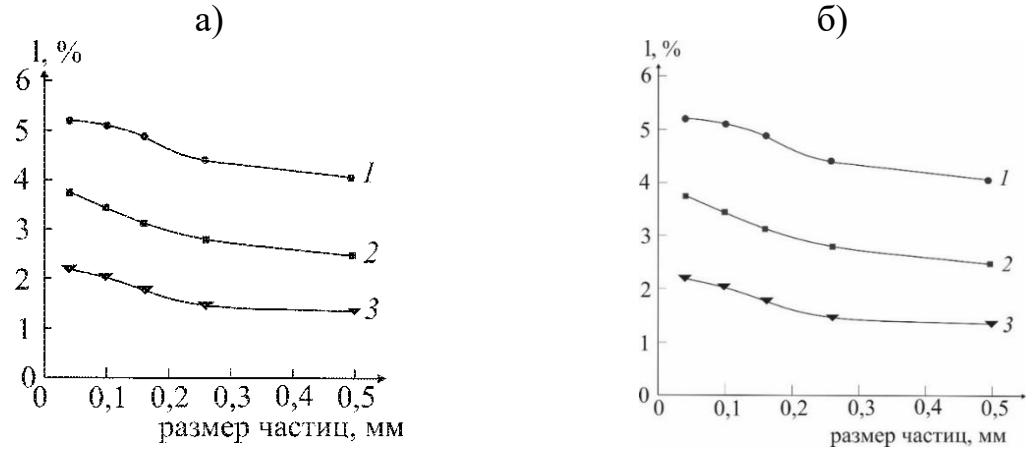


Рисунок 3.20 – Зависимость разрывного удлинения композиций на основе ПКЛ с ХТЗ–2(а) и ХТ (б) от размера частиц наполнителя. Содержание ХТЗ–2 и ХТ 10 (1), 20 (2) и 30 (3) масс. ч

Можно отметить влияние количества вводимого наполнителя на физико-механические свойства композиции. Видно (рисунки 3.21–3.23), что с увеличением содержания наполнителя в смеси происходит закономерное уменьшение значений разрывного напряжения и разрывного удлинения материала. При этом, значения модуля упругости для композиций на основе ПКЛ увеличиваются с увеличением количества ХТЗ и ХТ. Значения модуля упругости для композиций на основе ПЛ незначительно увеличиваются с увеличением количества введенного наполнителя. При превышении содержания наполнителя более 70 масс. ч. в смеси наблюдается резкое уменьшение модуля упругости: фактически происходит хрупкое разрушение материала. Обращают на себя внимание два момента. Во-первых, при одинаковой дисперсности влияние ХТ и ХТЗ на физико-механические свойства композиции практически одинаковы. А во-вторых, ухудшение свойств наблюдается только при превышении содержания наполнителя более 70 масс. ч. и при превышении размеров наполнителя более 0,15 мм. Следовательно, всякий раз, когда в процессе переработки возникают с реологической точки зрения затруднения, это сопровождается ухудшением физико-механических свойств материала.

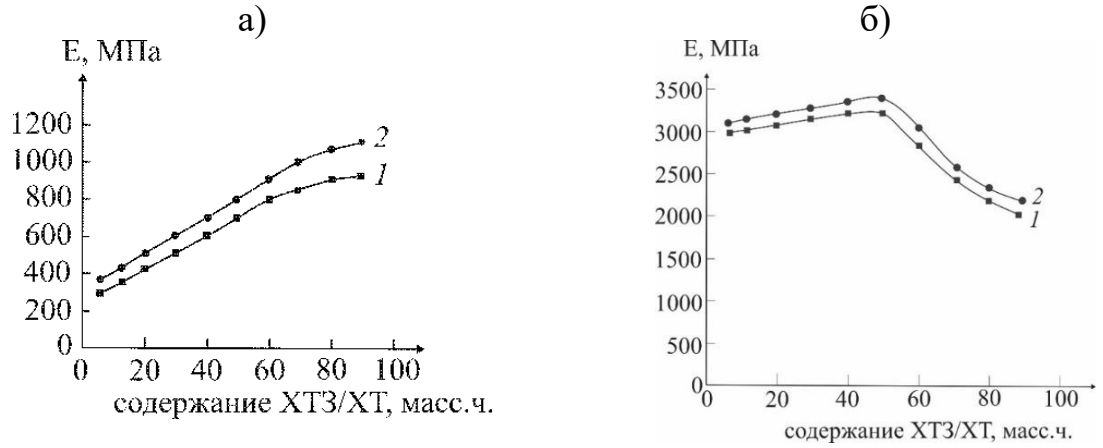


Рисунок 3.21 – Зависимость модуля упругости композиций на основе ПКЛ (а) и ПЛ (б) от содержания в смеси ХТЗ (1) и ХТ (2) с размером частиц 0,05 мм

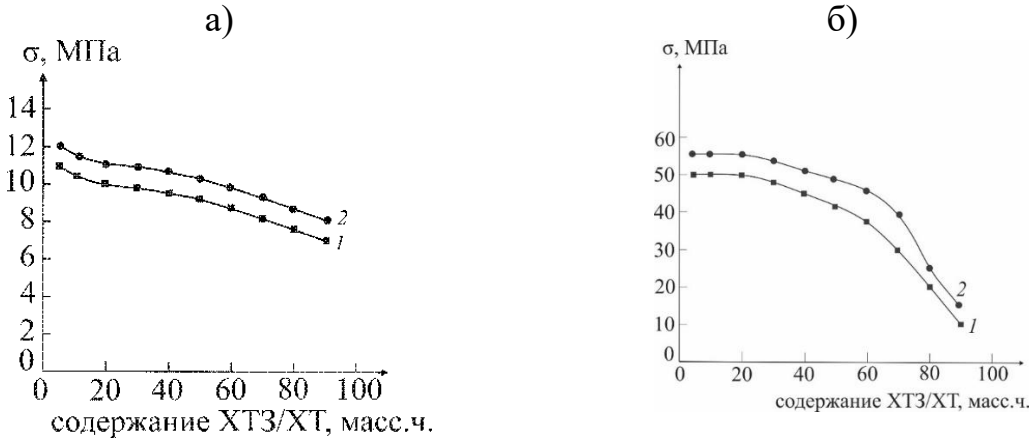


Рисунок 3.22 – Зависимость разрывного напряжения композиций на основе ПКЛ (а) и ПЛ (б) от содержания в смеси ХТЗ (1) и ХТ (2) с размером частиц 0,05 мм

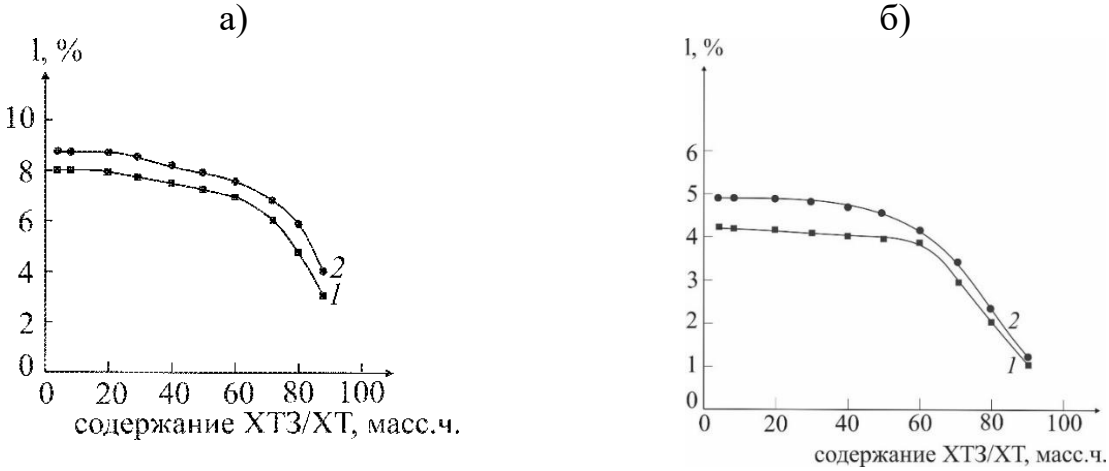


Рисунок 3.23 – Зависимость разрывного удлинения композиций на основе ПКЛ (а) и ПЛ (б) от содержания в смеси ХТЗ (1) и ХТ (2) с размером частиц 0,05 мм

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что, если для наполнения взяты частицы ХТЗ и ХТ с одинаковой дисперсностью, принципиальной разницы в свойствах полученных композиций изучаемых

полиэфиров с ХТ или ХТЗ нет. В связи с этим, для дальнейших исследований материалов на основе ПЛ и ПКЛ был использован только ХТЗ–1.

Введение ХТЗ в полиэфиры однозначно сопровождается усилением гидрофильных свойств композиции. Данный факт является безусловно положительным, поскольку одним из основных требований к защитному раневому покрытию является хорошая способность сорбировать ранеотделяемую жидкость. Сорбирующая способность индивидуальных ПЛ и особенно ПКЛ невелика. Действительно, равновесная сорбция (W_∞) ПЛ составляет ~2 %, для ПКЛ W_∞ ~1 %. При построении кинетических кривых сорбции паров воды (рисунок 3.24) видно, что добавление в композиции ХТЗ приводит к существенному увеличению сорбционной способности. Так, для композиции с ПЛ, содержащей 70 масс. ч. ХТЗ, значение W_∞ составляет уже ~1 %. Для композиции с ПКЛ, содержащей 70 масс. ч. ХТЗ, значение W_∞ составляет уже ~20 %. Следовательно, по сравнению с пленками индивидуальных ПЛ и ПКЛ, наполнение композиций 70 масс. ч. ХТЗ приводит к увеличению сорбционной способности ~ в 7 раз для систем с ПЛ, и ~ в 20 раз для систем с ПКЛ [305–306].

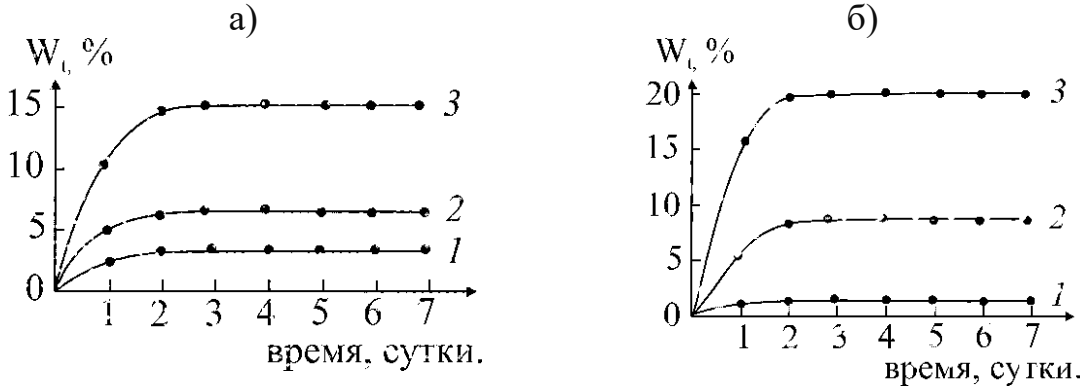


Рисунок 3.24 – Кинетическая кривая сорбции паров воды системами на основе ПЛ (а): исходный ПЛ (1), ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (2) и ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (3) ; на основе ПКЛ (б): исходный ПКЛ (1), ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (2) и ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (3)

Для полученных сорбционных кривых был проведен расчет коэффициентов диффузии, которые были рассчитаны по методу Кранка (таблица 3.7). Первостепенно обращает на себя внимание, что для всех изученных составов значения коэффициентов диффузии на начальном участке больше, чем на конечном, что свидетельствует об аномальном механизме диффузии.

Коэффициенты диффузии паров воды в пленках из ПКЛ выше, чем в пленках из ПЛ, очевидно. Вследствие более высокой сегментальной подвижности цепей ПКЛ при нормальных условиях. Добавление ХТЗ разрыхляет структуру ПЛ и ПКЛ и создает гидрофильные каналы, по которым молекулы воды перемещаются быстрее, чем через плотную матрицу индивидуальных полиэфиров. При введении 20 масс. ч. ХТЗ наблюдается умеренный рост коэффициентов диффузии, а при введении 70 масс. ч. ХТЗ происходит резкое увеличение коэффициентов диффузии (~ 2,0–2,3 раза). Предположительно, при таком содержании ХТЗ образует непрерывную сеть, транспорт влаги начинает определяться именно его свойствами.

Таблица 3.7 – Значения начальных ($D_н$) и конечных ($D_к$) коэффициентов диффузии паров воды композиций на основе ПЛ и ПКЛ с ХТЗ

Состав	$D_н \cdot 10^7$, см^2/с	$D_к \cdot 10^7$, см^2/с	Состав	$D_н \cdot 10^7$, см^2/с	$D_к \cdot 10^7$, см^2/с
ПЛ	2,8	0,5	ПКЛ	3,7	0,5
ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	3,8	1,0	ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	4,6	1,1
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч.	6,5	1,7	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч.	7,7	1,8

Примечание – Для всех исследуемых композиций коэффициент детерминации R^2 = 0,983–0,991; относительная погрешность определения коэффициентов диффузии не превышает ±5 % (при доверительной вероятности P = 0,95).

Таким образом, введение ХТЗ в композиции на основе и ПЛ, и ПКЛ увеличивает сорбирующую способность материала, что является благоприятным фактором при создании раневых покрытий, которые должны обладать способностью хорошо сорбировать ранеотделяемую жидкость.

Следствием увеличения гидрофильных свойств композиции в присутствии ХТЗ может быть ускорение процесса потери массы пленочных покрытий (рисунок 3.25).

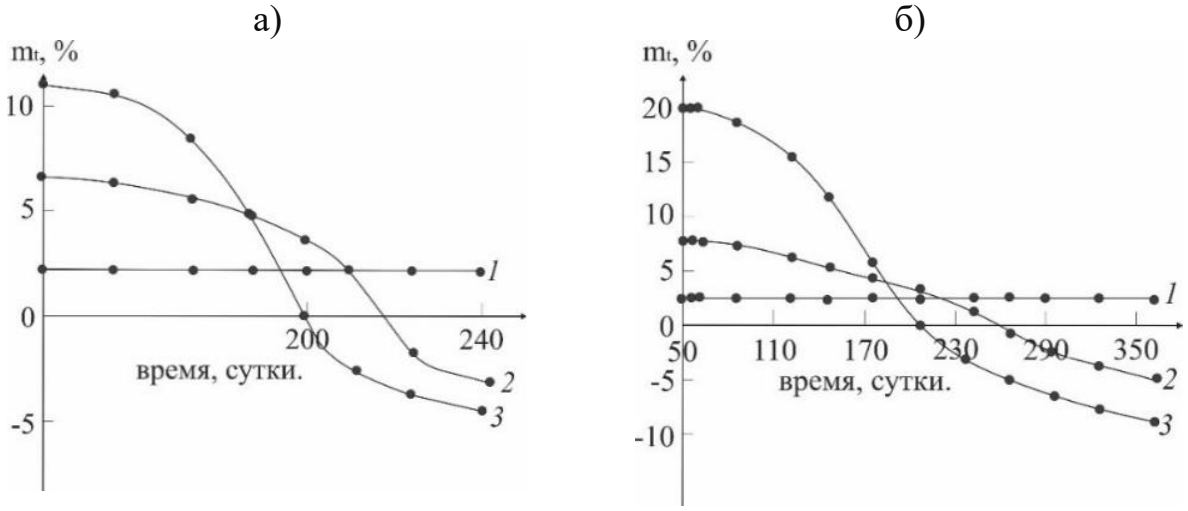


Рисунок 3.25 – Зависимость потери массы от времени выдержки (365 дней) в физиологическом растворе образцов на основе ПЛ (а): исходный ПЛ (1), ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (2) и ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (3) ; на основе ПКЛ (б): исходный ПКЛ (1), ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (2) и ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (3)

Видно, что за исследуемый период масса индивидуальных полиэфиров не изменилась, в то время как пленочные композиции, содержащие ХТЗ, активно теряли массу. При этом можно отметить, что чем больше ХТЗ присутствовало в исследуемых образцах, тем быстрее и больше пленка теряла массу при выдержке в физиологическом растворе. Потеря массы образцов может быть обусловлена как «вымыванием» ХТЗ из композиционного материала, так и возможным ускорением процесса гидролиза полимеров, вследствие пониженной плотности упаковки цепей полиэфиров в присутствии ХТЗ. О том, что включение в полиэфиры ХТЗ приводит к разрыхлению полиэфирной матрицы, однозначно свидетельствуют данные рисунка 3.26.

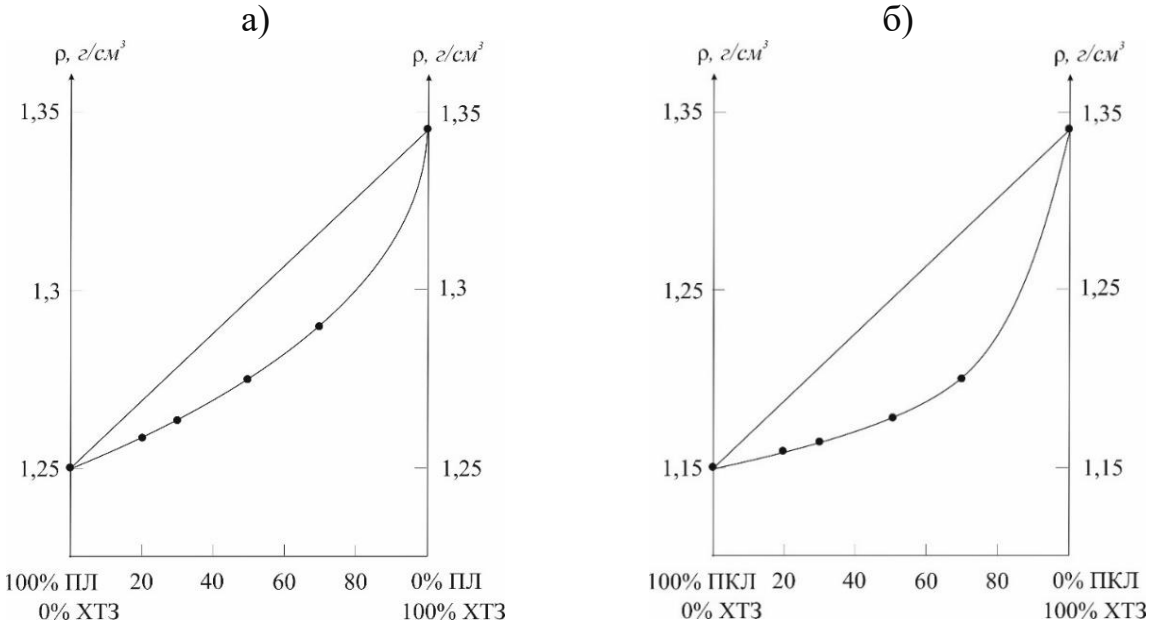


Рисунок 3.26 – Зависимость плотности композиции ПЛ–ХТЗ (а) и ПКЛ–ХТЗ (б) от соотношения полимеров в смеси

Подводя итог, можно сказать, что при создании композиционных материалов, получаемых путем переработки расплава полимеров, необходимо учитывать, что в том случае, когда композиции содержат неплавкие компоненты, введение последних приводит к определенным технологическим проблемам. Неплавкие наполнители затрудняют течение расплава и переводят вязкоупругую жидкость (полимерные расплавы), в состояние упруго-вязкого тела. На этот переход оказывают влияние и количество введенного наполнителя, и его дисперсность. Переход к упруго-вязким телам в процессе переработки, в свою очередь, вызывает ухудшение ряда физико-механических показателей, таких как прочность, жесткость и др. Для изучаемых нами композиций установлено, что при создании композиционных материалов на основе ПЛ и ПКЛ не целесообразно введение ХТЗ в количествах более 70 масс. ч. и использование размера частиц ХТЗ более 0,15 мм. Регулирование содержания ХТЗ в композиции позволяет не только регулировать реологические и физико-механические свойства материала, но также управлять сорбционными характеристиками и скоростью потери массы.

3.3. Влияние лекарственных веществ на свойства композиций на основе смесей полиэфиров с хитозаном

Как показали проведенные исследования, добавление ЛВ, так же, как и ХТЗ, приводит к росту комплексной вязкости (рисунок 3.27) расплава композиции, что свидетельствует об уменьшении текучести расплава. Данный факт вполне понятен, учитывая неспособность ЛВ переходить в расплавленное состояние при используемых температурах.

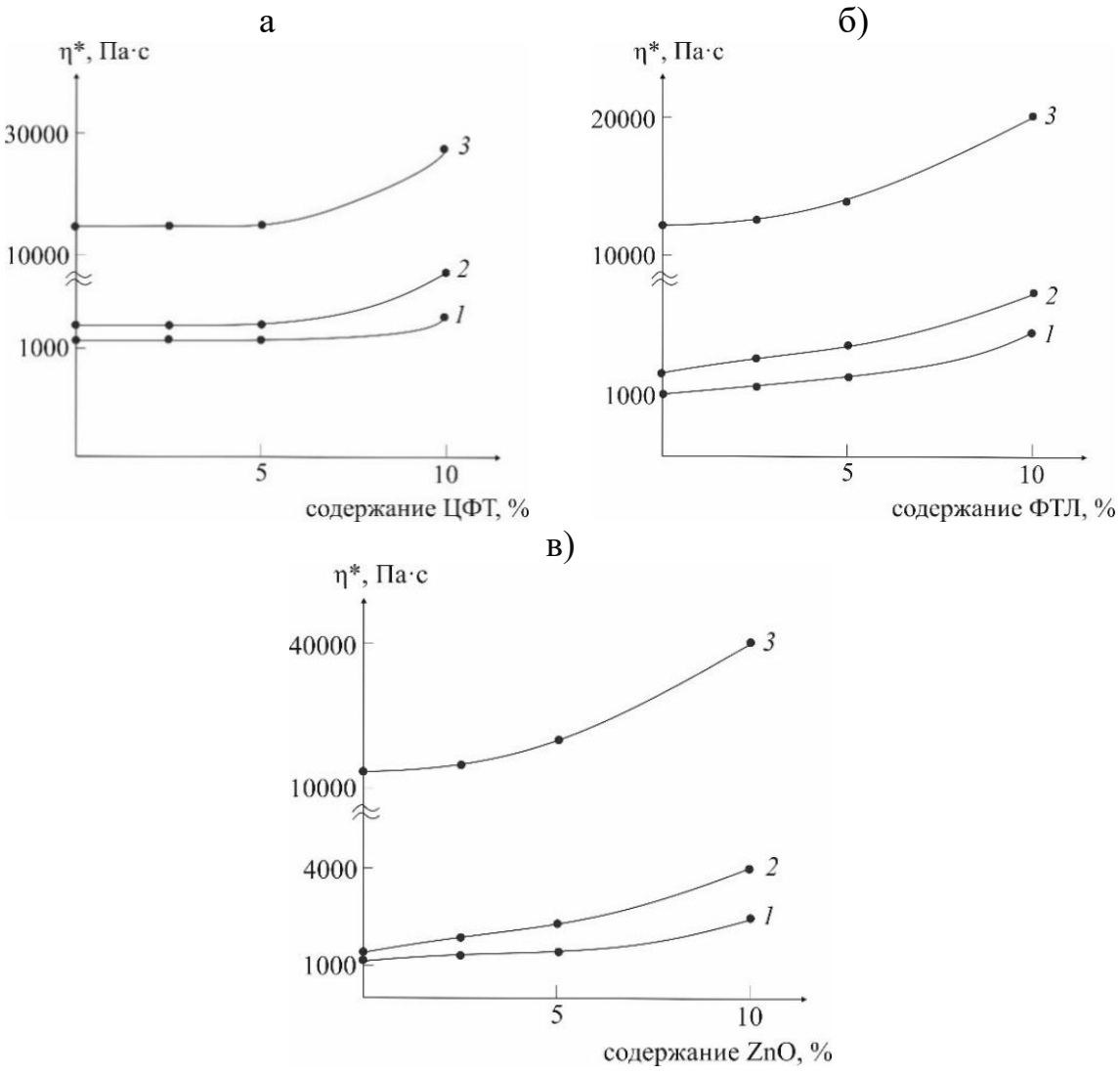


Рисунок 3.27 – Зависимость комплексной вязкости композиций на основе ПЛ (1), ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (2), ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (3) от содержания ЦФТ (а) , ФТЛ (б) и ZnO (в) в смесях

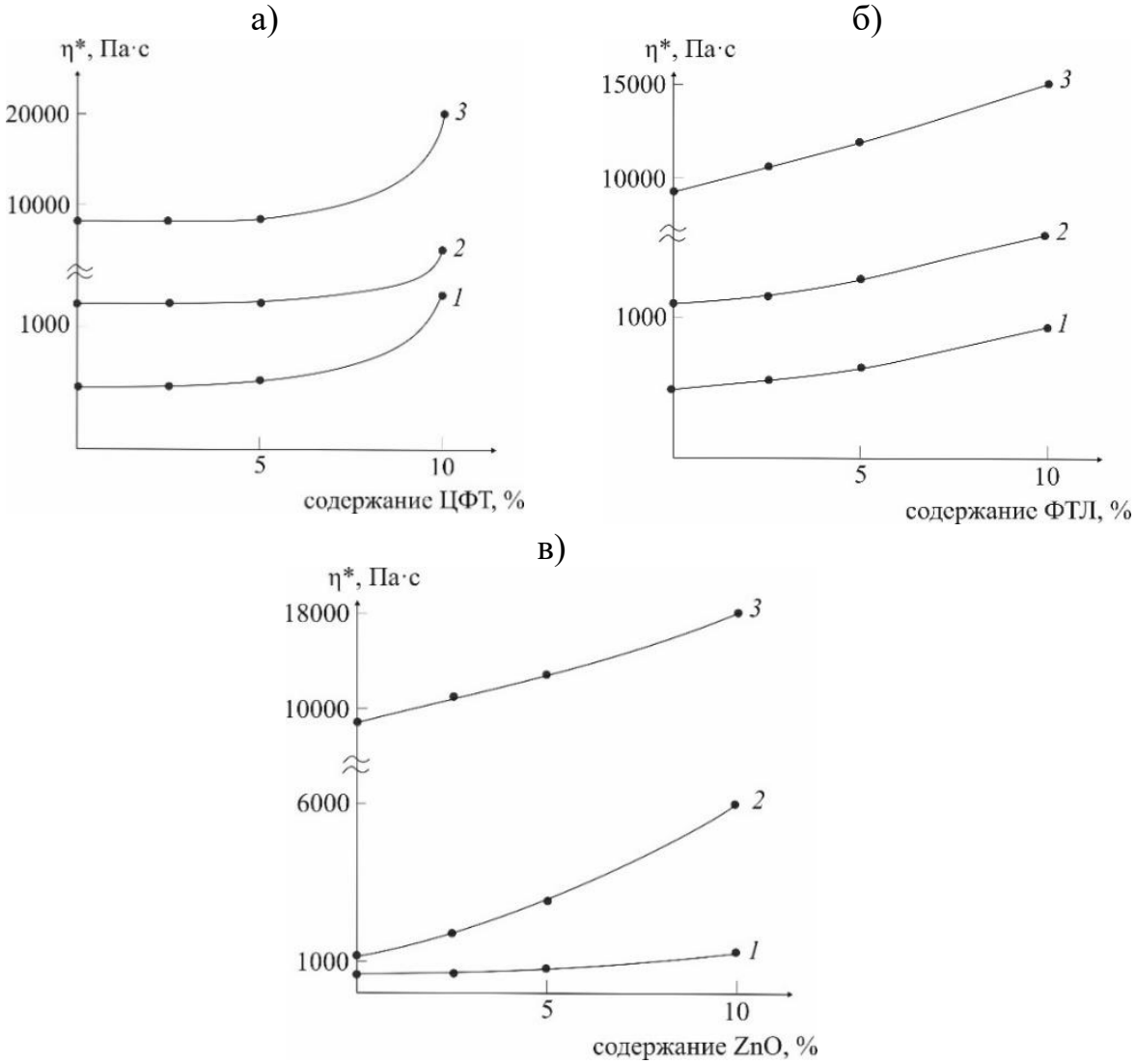


Рисунок 3.28 – Зависимость комплексной вязкости композиций на основе ПКЛ (1), ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (2), ПКЛ-–ХТЗ 70 масс. ч. (3) от содержания ЦФТ (а), ФТЛ (б) и ZnO (в) в смесях

Соответствующие изменения происходят со значениями крутящего момента и ПТР (таблицы 3.8–3.10). Поскольку определение ПТР и максимального крутящего момента производится при значениях скоростей сдвига, приближенных к реальным условиям получения материалов, в данном случае уменьшение текучести будет свидетельствовать о некотором усложнении процесса получения композиций. Можно отметить однотипный характер влияния ЛВ на реологические свойства композиции при использовании всех трех анализируемых в работе ЛВ. Наблюдаемые закономерности (увеличение вязкости при увеличении количество вводимого ЛВ в композицию) имеют место как для ПЛ, так и для ПКЛ (рисунок 3.28).

Таблица 3.8 – Значения ПТР и крутящего момента системы ПЛ/ПКЛ–ХТЗ–ЦФТ

Состав композиции	ПТР, г/10 мин	Крутящий момент, Н·м	Состав композиции	ПТР, г/10 мин	Крутящий момент, Н·м
ПЛ	4,81	8,1	ПКЛ	20,0	10,1
ПЛ–ЦФТ 2,5 %	4,79	8,3	ПКЛ–ЦФТ 2,5 %	19,9	11,3
ПЛ–ЦФТ 5,0 %	4,77	8,6	ПКЛ–ЦФТ 5,0 %	19,7	11,6
ПЛ–ЦФТ 10,0 %	4,55	9,1	ПКЛ–ЦФТ 10,0 %	19,2	12,4
ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	4,61	16,2	ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	15,1	18,2
ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. – ЦФТ 2,5 %	4,58	16,4	ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч. – ЦФТ 2,5 %	14,6	19,4
ПЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ЦФТ 5,0 %	4,50	16,7	ПКЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ЦФТ 5,0 %	13,9	19,7
ПЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ЦФТ 10,0 %	4,02	17,1	ПКЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ЦФТ 10,0 %	13,2	20,2
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч	1,64	38,2	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч	5,5	40,1
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ЦФТ 2,5 %	1,56	38,5	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ЦФТ 2,5 %	5,3	40,5
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ЦФТ 5,0 %	1,51	38,8	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ЦФТ 5,0 %	5,0	40,9
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ЦФТ 10,0 %	1,35	40,0	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ЦФТ 10,0 %	4,8	41,0

Примечание: Относительная погрешность экспериментального определения ПТР не превышает ±6 %; относительная погрешность измерения крутящего момента составляет не более ±5 % (при доверительной вероятности P = 0,95).

Таблица 3.9 – Значения ПТР и крутящего момента системы ПЛ/ПКЛ–ХТЗ–ФТЛ

Композиции, содержащие ФТЛ	ПТР, г/10 мин	Крутящий момент, Н·м	Композиции, содержащие ФТЛ	ПТР, г/10 мин	Крутящий момент, Н·м
ПЛ	4,81	8,1	ПКЛ	20,1	10,1
ПЛ– ФТЛ 2,5 %	4,53	9,1	ПКЛ– ФТЛ 2,5 %	18,8	7,1

ПЛ– ФТЛ 5,0 %	3,89	10,2	ПКЛ– ФТЛ 5,0 %	17,9	9,0
ПЛ– ФТЛ 10,0 %	2,81	10,7	ПКЛ– ФТЛ 10,0 %	15,6	10,3
ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	4,61	16,2	ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	15,1	18,2
ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. – ФТЛ 2,5 %	4,50	18,8	ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч. – ФТЛ 2,5 %	14,6	20,0
ПЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ФТЛ 5,0 %	3,92	19,2	ПКЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ФТЛ 5,0 %	14,2	21,9
ПЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ФТЛ 10,0 %	3,53	22,8	ПКЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ФТЛ 10,0 %	12,2	25,5
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч	1,64	38,2	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч	5,5	40,1
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ФТЛ 2,5 %	1,49	38,9	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ФТЛ 2,5 %	5,2	41,5
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ФТЛ 5,0 %	1,33	46,3	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ФТЛ 5,0 %	4,9	42,0
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ФТЛ 10,0 %	1,05	49,9	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ФТЛ 10,0 %	3,5	43,3

Примечание: Относительная погрешность экспериментального определения ПТР не превышает ±6 %; относительная погрешность измерения крутящего момента составляет не более ±5 % (при доверительной вероятности P = 0,95).

Таблица 3.10 – Значения ПТР и крутящего момента системы ПЛ/ПКЛ–ХТЗ–ZnO

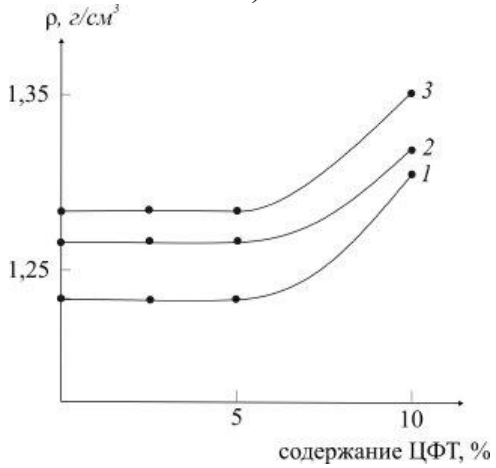
Композиции, содержащие ZnO	ПТР, г/10 мин	Крутящий момент, Н·м	Композиции, содержащие ZnO	ПТР, г/10 мин	Крутящий момент, Н·м
ПЛ	4,81	8,10	ПКЛ	20,11	10,10
ПЛ– ZnO 2,5 %	4,20	9,90	ПКЛ– ZnO 2,5 %	17,22	11,12
ПЛ– ZnO 5,0 %	3,70	11,20	ПКЛ– ZnO 5,0 %	16,52	12,21
ПЛ– ZnO 10,0 %	3,21	12,42	ПКЛ– ZnO 10,0 %	14,20	13,32
ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	4,61	16,20	ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	15,11	18,23

ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч.–ZnO 2,5 %	4,02	19,01	ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч.–ZnO 2,5 %	13,90	20,24
ПЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ZnO 5,0 %	3,71	24,31	ПКЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ZnO 5,0 %	13,12	22,25
ПЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ZnO 10,0 %	3,01	33,63	ПКЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ZnO 10,0 %	11,03	24,64
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч	1,64	38,21	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч	5,54	40,12
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ZnO 2,5 %	1,40	42,22	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ZnO 2,5 %	4,51	44,84
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ZnO 5,0 %	1,25	46,61	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ZnO 5,0 %	4,02	48,72
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ZnO 10,0 %	1,02	54,80	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч – ZnO 10,0 %	2,90	53,95

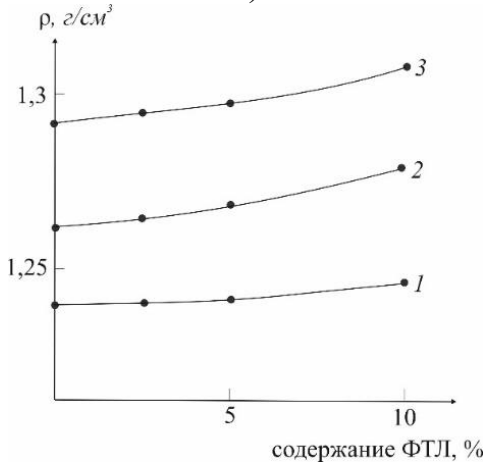
Примечание: Относительная погрешность экспериментального определения ПТР не превышает ±6 %; относительная погрешность измерения крутящего момента составляет не более ±5 % (при доверительной вероятности P = 0,95).

Введение ЛВ в композицию на основе ПКЛ, ПЛ с ХТЗ сказывается на значениях плотностей материалов (рисунок 3.29).

а)



б)



в)

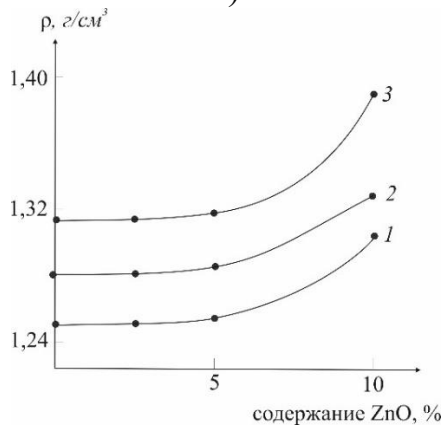
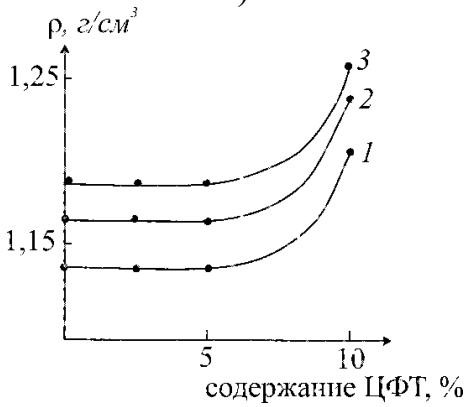


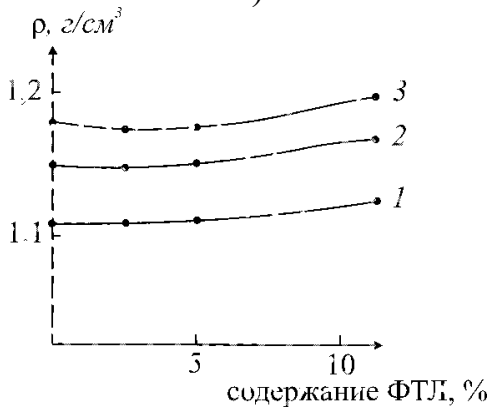
Рисунок 3.29 – Зависимость значений плотности композиций на основе ПЛ (1), ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (2), ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (3) от содержания ЦФТ (а) , ФТЛ (б) и ZnO (в) в смесях

Как видно из данных рисунка 3.29 введение и ЦФТ, и ФТЛ, и ZnO сопровождается ростом плотности композиции. При этом плотность тем больше, чем больше ХТЗ находиться в материале. Данные закономерности имеют место при наполнении ЛВ и ХТЗ как ПЛ, так и ПКЛ (рисунок 3.30).

а)



б)



в)

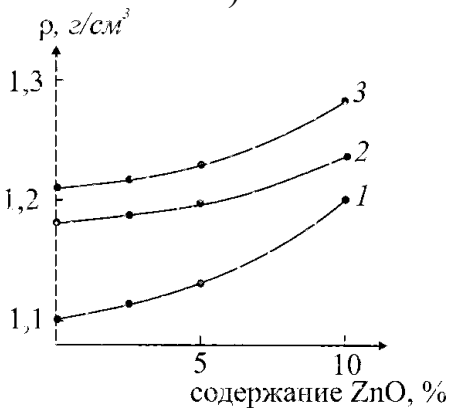


Рисунок 3.30 – Зависимость плотности композиций на основе ПКЛ (1), ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (2), ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (3) от содержания ЦФТ (а) , ФТЛ (б) и ZnO (в) в смесях

Наиболее существенный рост значений плотности наблюдается при превышении количества вводимых ЛВ более 5,0 %.

Введение ЛВ практически не ухудшают физико-механических показателей композиций ПЛ–ХТЗ (рисунки 3.31–3.33). Как видно из представленных данных, значения модуля упругости остаются неизменными. Значения разрывного напряжения и разрывного удлинения незначительно уменьшаются.

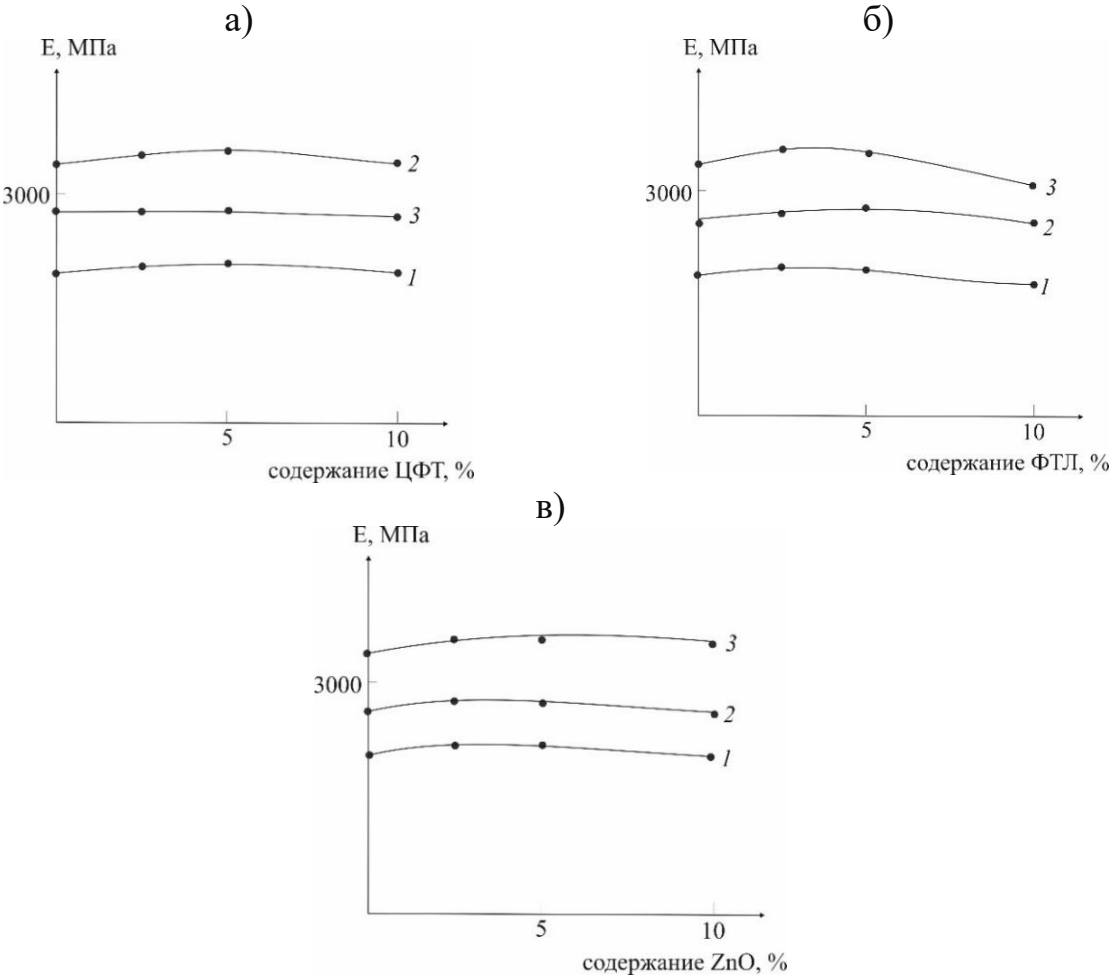


Рисунок 3.31 – Зависимость значений модуля упругости композита на основе ПЛ (1), ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (2), ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (3) от содержания ЦФТ (а) , ФТЛ (б) и ZnO (в) в смесях

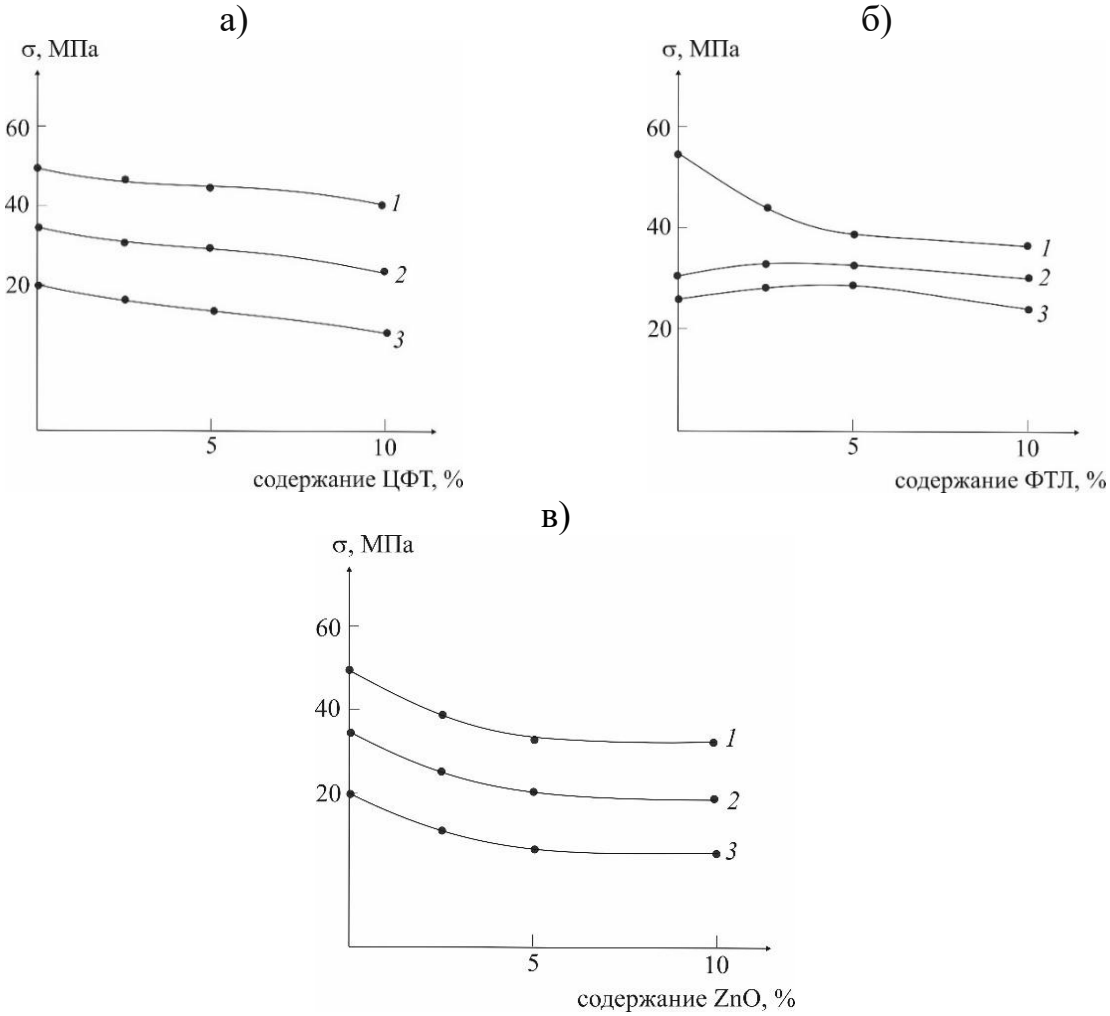
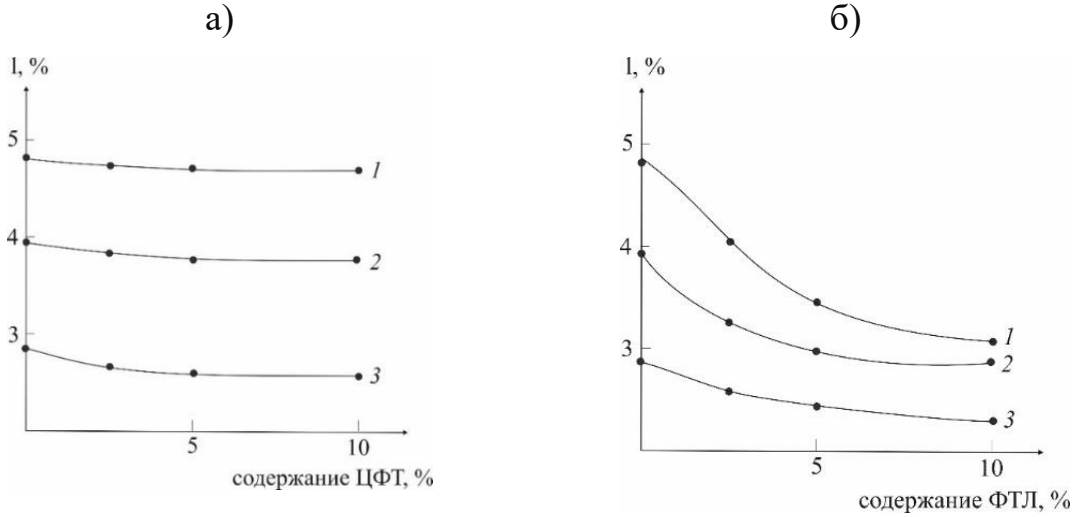


Рисунок 3.32 – Зависимость значений разрывного напряжения композита на основе ПЛ (1), ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (2), ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (3) от содержания ЦФТ (а) , ФТЛ (б) и ZnO (в) в смесях



в)

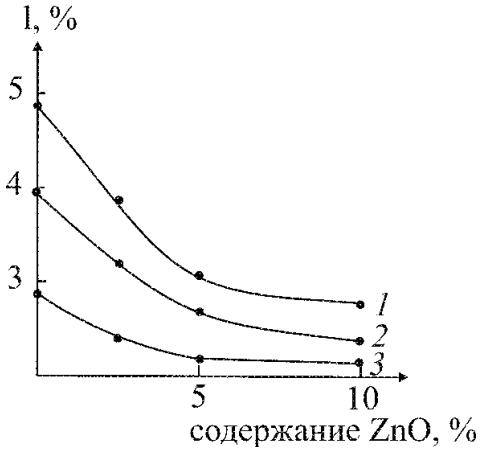
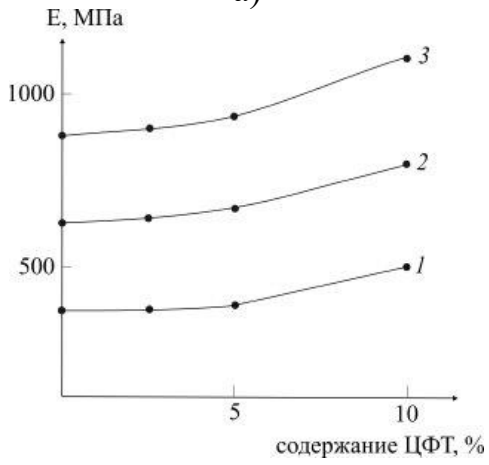


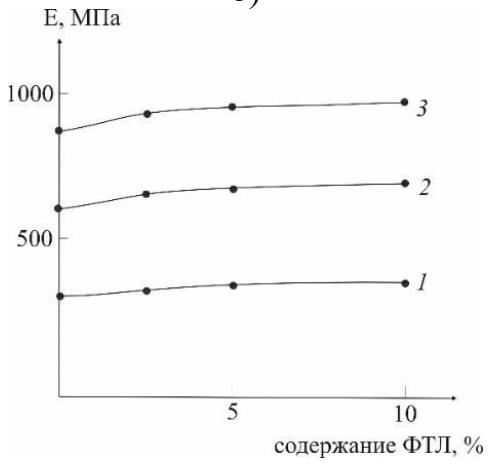
Рисунок 3.33 – Зависимость значений разрывного удлинения композита на основе ПЛ (1), ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (2), ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (3) от содержания ЦФТ (а), ФТЛ (б) и ZnO (в) в смесях

Аналогичные закономерности наблюдаются и для композиций на основе ПКЛ. Из результатов, представленных на рисунках 3.34–3.36 можно заметить, что введение в материал на основе полиэфира–ХТЗ ЛВ во всех случаях сопровождается незначительным понижением ее прочности. Значения жесткости композиции практически не изменяются. В отличии от материалов на основе ПЛ, при использовании в качестве основы создания материала ПКЛ, имеет место существенное уменьшение разрывного удлинения.

а)



б)



в)

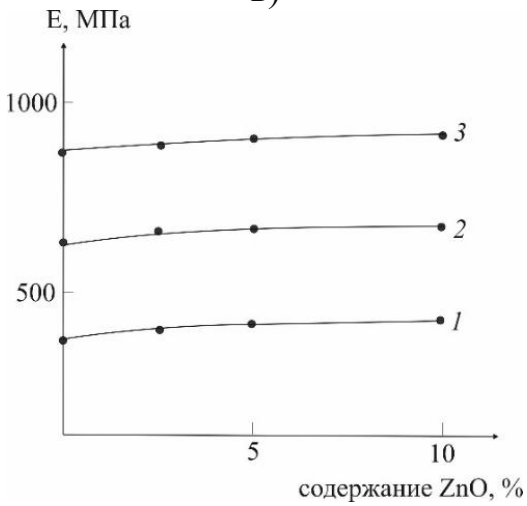
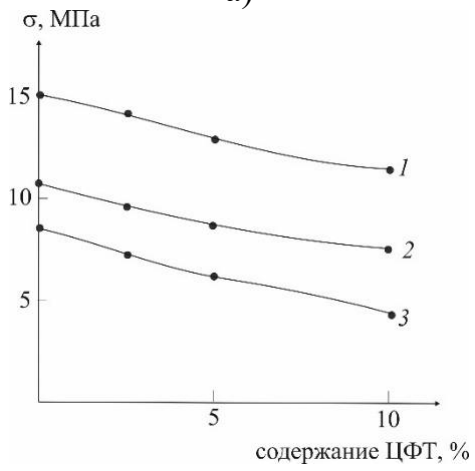
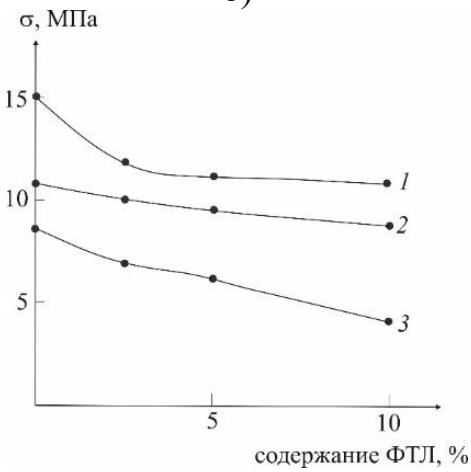


Рисунок 3.34 – Зависимость значений модуля упругости композита на основе ПКЛ (1), ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (2), ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (3) от содержания ЦФТ (а), ФТЛ (б) и ZnO (в) в смесях

а)



б)



в)

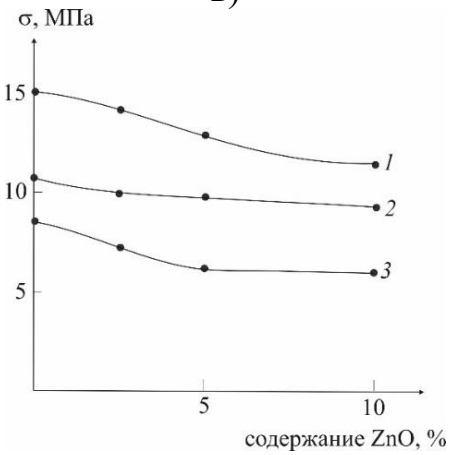


Рисунок 3.35 – Зависимость разрывного напряжения композита на основе ПКЛ (1), ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (2), ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (3) от содержания ЦФТ (а), ФТЛ (б) и ZnO (в) в смесях

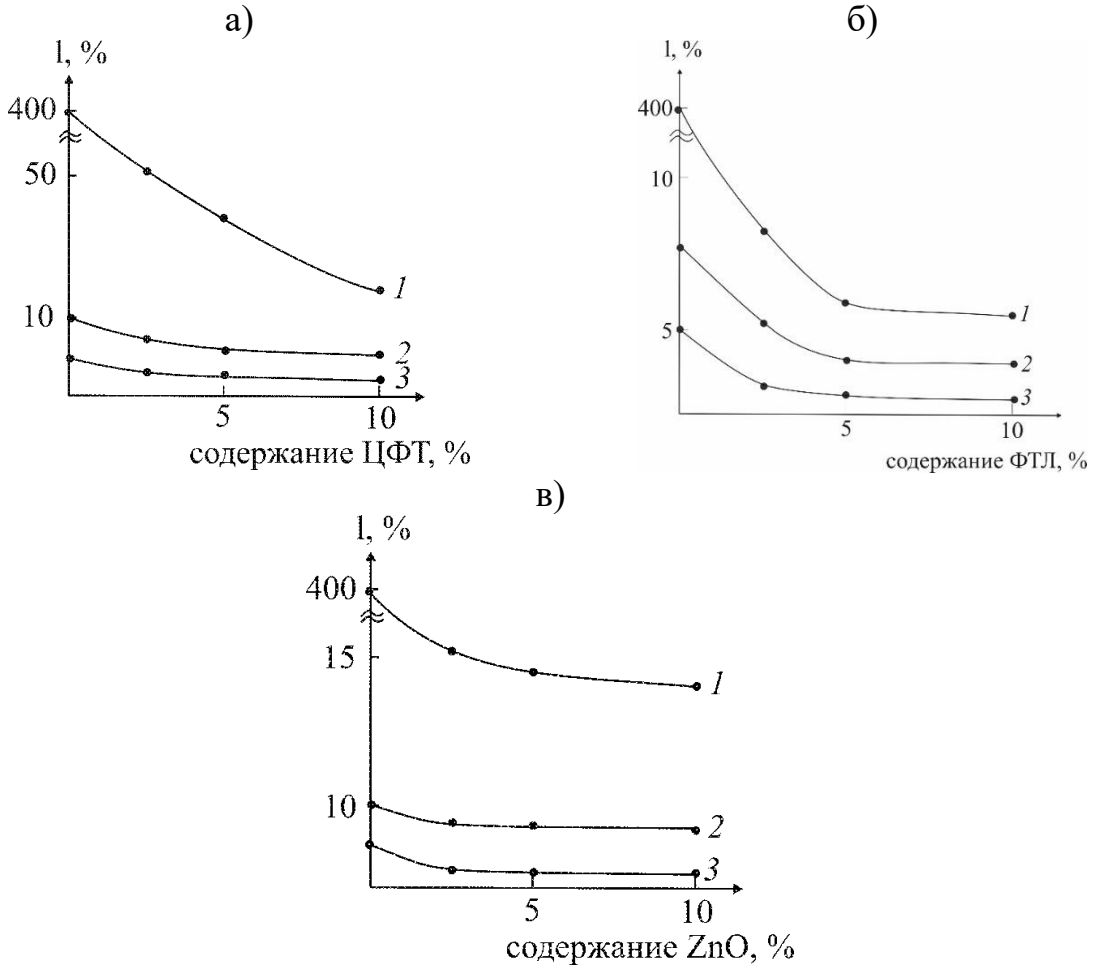


Рисунок 3.36 – Зависимость разрывного напряжения композита на основе ПКЛ (1), ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (2), ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (3) от содержания ЦФТ (а) , ФТЛ (б) и ZnO (в) в смесях

Для оценки сорбционных свойств полученных систем были построены кинетические кривые в координатах W_t (%) – t (час) (рисунки 3.37–3.42).

Можно однозначно отметить, что введение в полиэфирную матрицу добавок влияет на сорбционную способность материала на их основе. Из анализируемых в работе ЛВ ЦФТ является наиболее гидрофильным компонентом. Вследствие этого, при его введении в композицию наблюдается существенное увеличение значений равновесной сорбции (W_∞) (рисунки 3.37, 3.40). Например, индивидуальный ПКЛ имеет значение $W_\infty \sim 1{,}0$ %, а введение ЦФТ в количестве от 2,5 до 10,0 % приводит к закономерному росту значений W_∞: от 5,0 % (без ХТЗ, но с 10,0 % ЦФТ) до 32,0 % (с 70 масс. ч. ХТЗ и с 10,0 % ЦФТ). В случае ПЛ значения W_∞ меняются от ~ 2 % (без ХТЗ и ЦФТ) до 8,5 % (без ХТЗ, но с 10,0 % ЦФТ) и 35,0 % (с 70 масс. ч. ХТЗ и с 10,0 % ЦФТ). Очевидно, что ионы натрия и полярные группы ЦФТ создают в

гидрофобной матрице ПКЛ и ПЛ «центры сорбции», которые удерживают воду за счет гидратации и осмотического давления [307–308].

ФТЛ является значительно менее гидрофильным, чем ЦФТ. Вследствие этого, значения W_∞ в системах с ФТЛ выше, чем у индивидуальных ПКЛ и ПЛ, но ниже, чем у образцов с ЦФТ (рисунки 3.39, 3.41). Для образцов с ПКЛ: от 3,0 % (без ХТЗ, но с 10,0 % ФТЛ) до 27,0 % (с 70 масс. ч. ХТЗ, и с 10,0 % ФТЛ). Для образцов с ПЛ: от 4,0 % (без ХТЗ, но с 10,0 % ФТЛ) до 25,0 % (с 70 масс. ч. ХТЗ и с 10,0 % ФТЛ). Очевидно, рост сорбции в этом случае происходит не из-за гигроскопичности антибиотика, а за счет разрыхления структуры полимера на границе раздела фаз и создания микропустот, доступных для паров воды, аналогично случаю, описанному в работах [309–310].

ZnO обладает наименьшим сродством к воде из всех изучаемых ЛВ [311]. Значение равновесной сорбции при введении ZnO практически не изменяется и остается на уровне значений равновесной сорбции для индивидуального ПКЛ и ПЛ (рисунки 3.39, 3.42). Поскольку частицы ZnO химически инертны к воде, они, по всей видимости, в этом случае действуют как барьерный наполнитель [312].

Следовательно, введение ЦФТ и ФТЛ в ПКЛ и ПЛ не только придает материалу специфические свойства, но и переводит матрицу из практически водонепроницаемого состояния в состояние ограниченного набухания, что крайне важно для обеспечения диффузии ЛВ к ране.

Выше установлено (см. рисунок 3.24), что добавление ХТЗ в пленки на основе ПКЛ и ПЛ приводит к закономерному увеличению равновесной сорбции паров воды, что обусловлено высокой гидрофильностью ХТЗ [313–314]. Можно отметить, что увеличение доли ХТЗ (и в ряде случаев ЛВ) переводит материал из категории умеренно гидрофильных в категорию систем с повышенной сорбционной емкостью, что критически важно для контроля скорости высвобождения лекарств и биодеградации пленок.

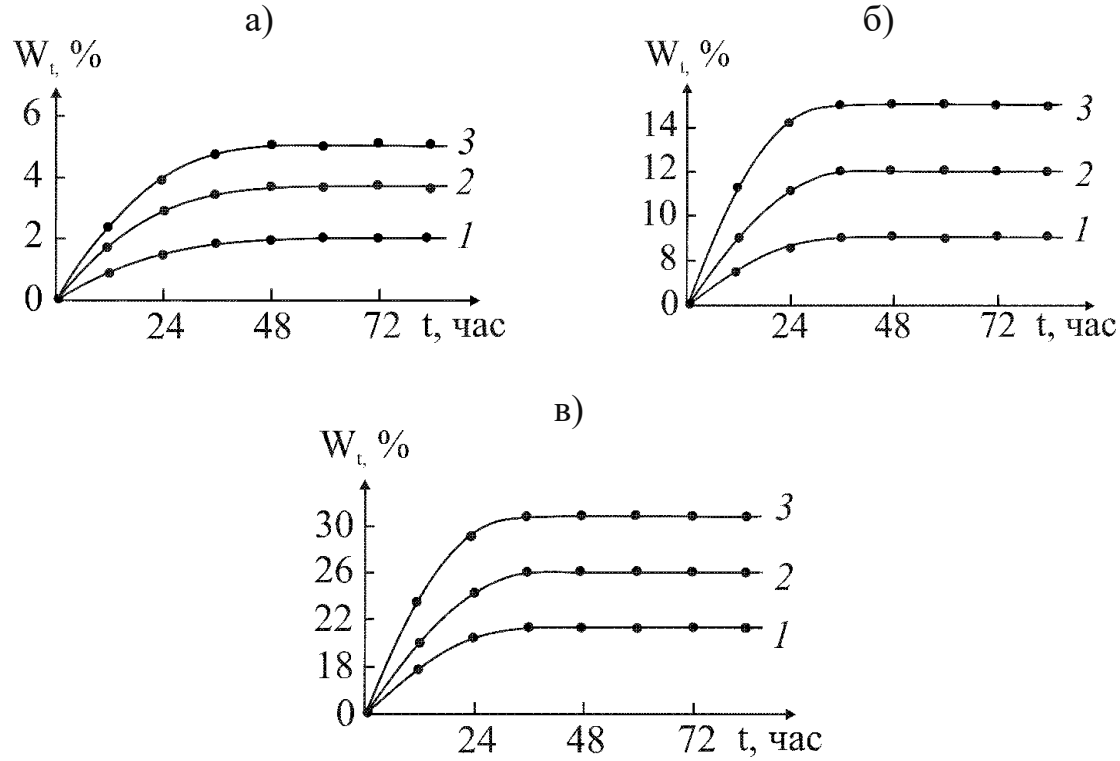


Рисунок 3.37 – Кинетические кривые сорбции паров воды системами на основе ПКЛ (а), ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в), содержащих 2.5 (1), 5.0 (2) и 10.0 (3) % ЦФТ в пленке

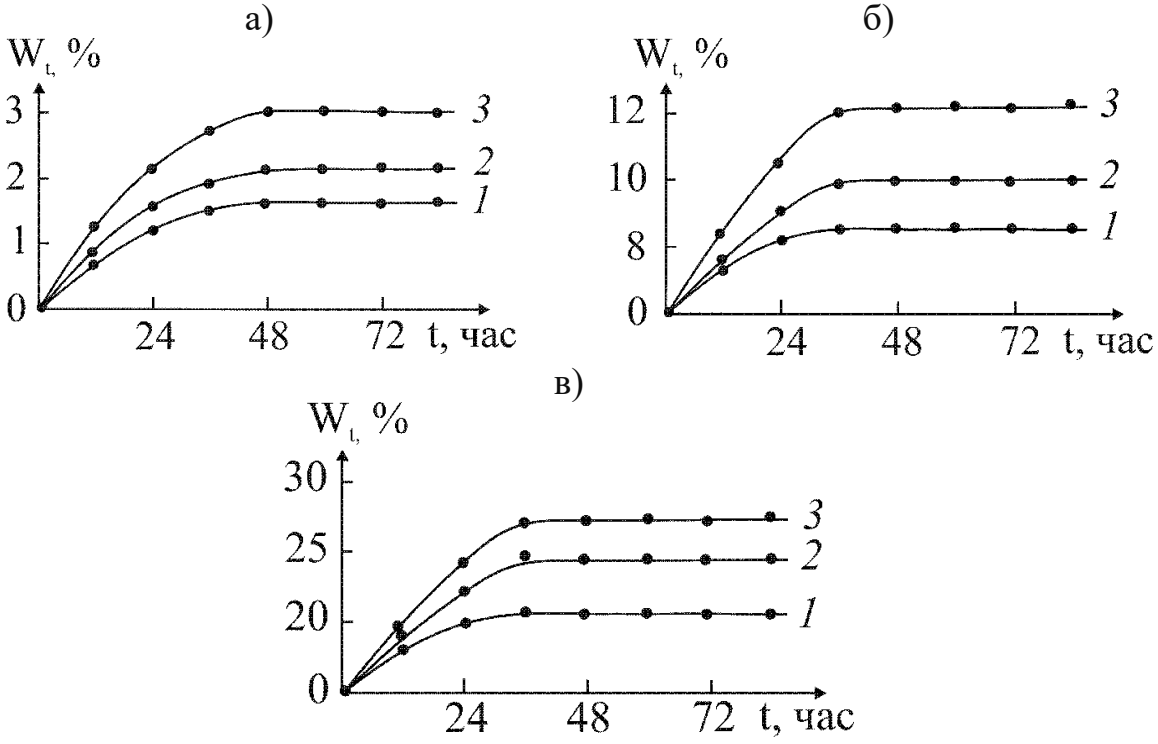


Рисунок 3.38 – Кинетические кривые сорбции паров воды системами на основе ПКЛ (а), ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в), содержащих 2.5 (1), 5.0 (2) и 10.0 (3) % ФТЛ в пленке

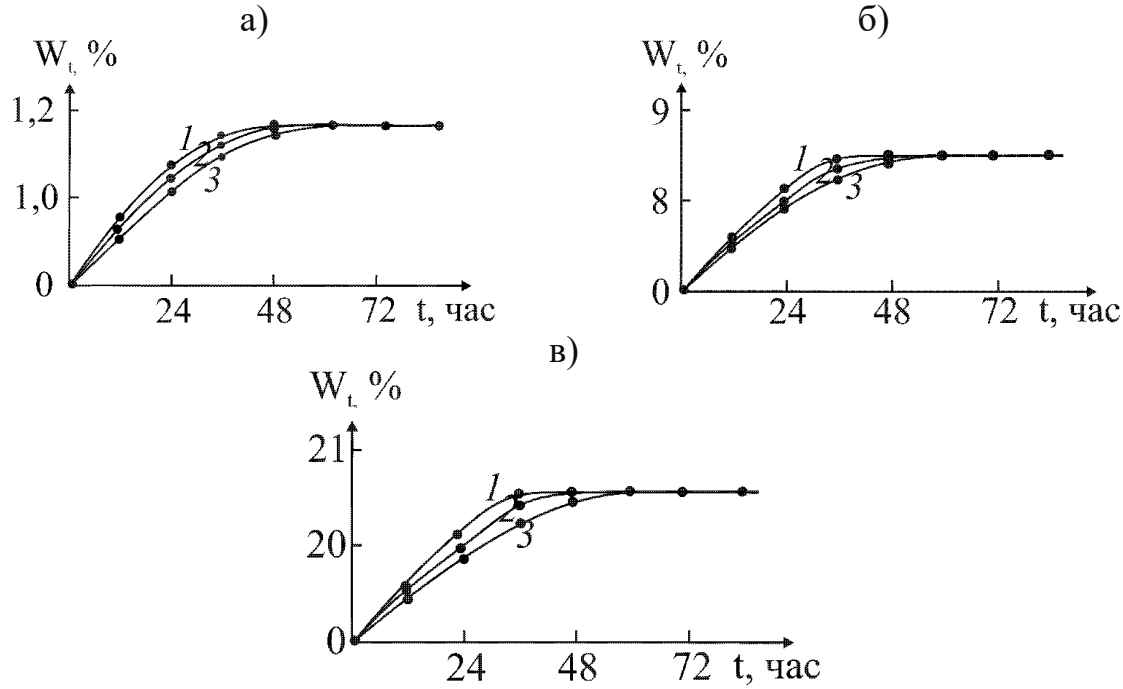


Рисунок 3.39 – Кинетические кривые сорбции паров воды системами на основе ПКЛ (а), ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в), содержащих 2.5 (1), 5.0 (2) и 10.0 (3) % ZnO в пленке

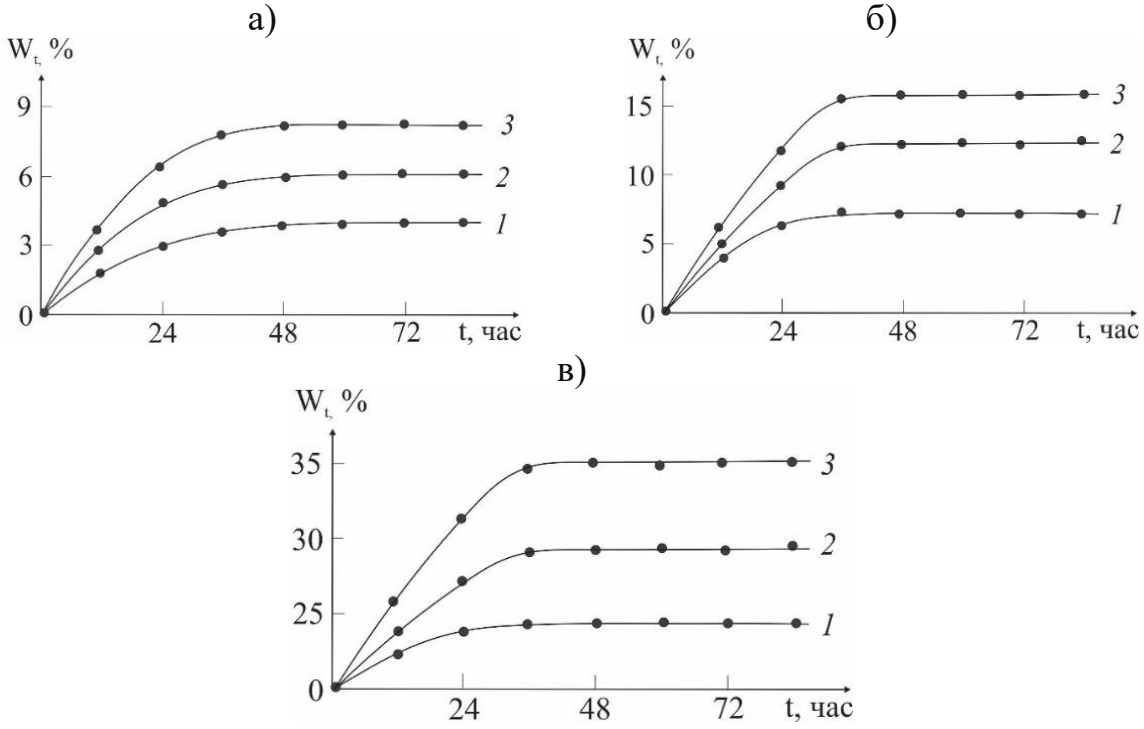


Рисунок 3.40 – Кинетические кривые сорбции паров воды системами на основе ПЛ (а), ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в), содержащих 2.5 (1), 5.0 (2) и 10.0 (3) % ЦФТ в пленке

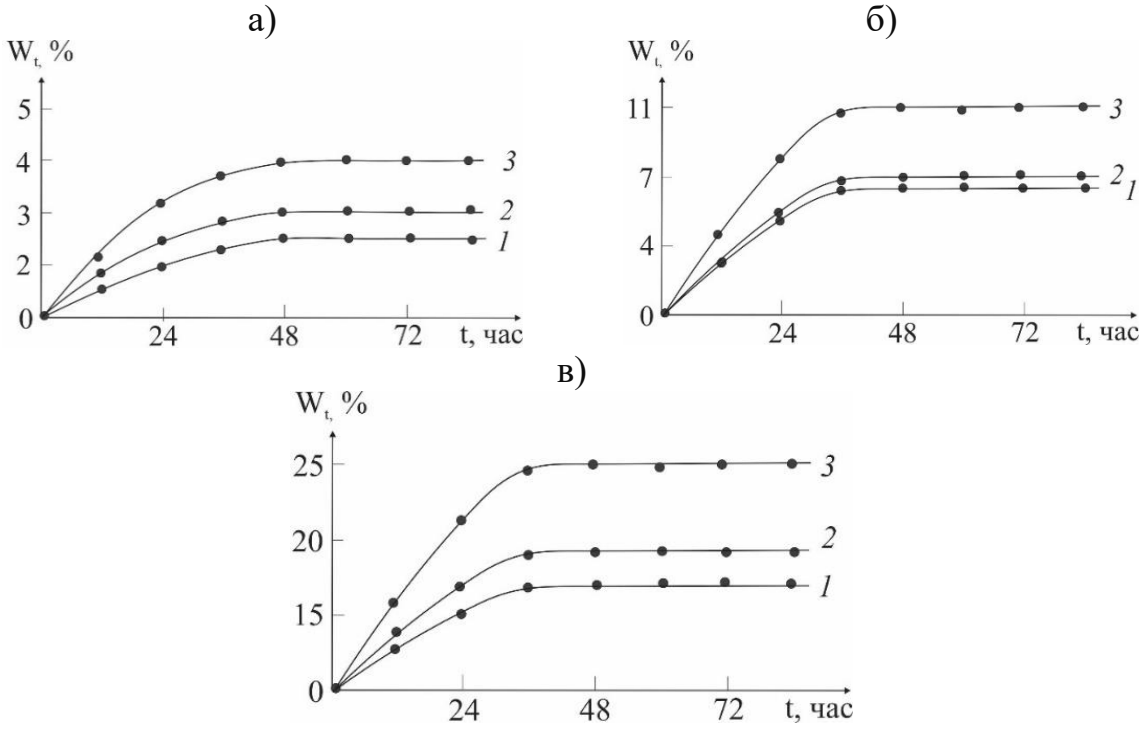


Рисунок 3.41 – Кинетические кривые сорбции паров воды системами на основе ПЛ (а), ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в), содержащих 2.5 (1), 5.0 (2) и 10.0 (3) % ФТЛ в пленке

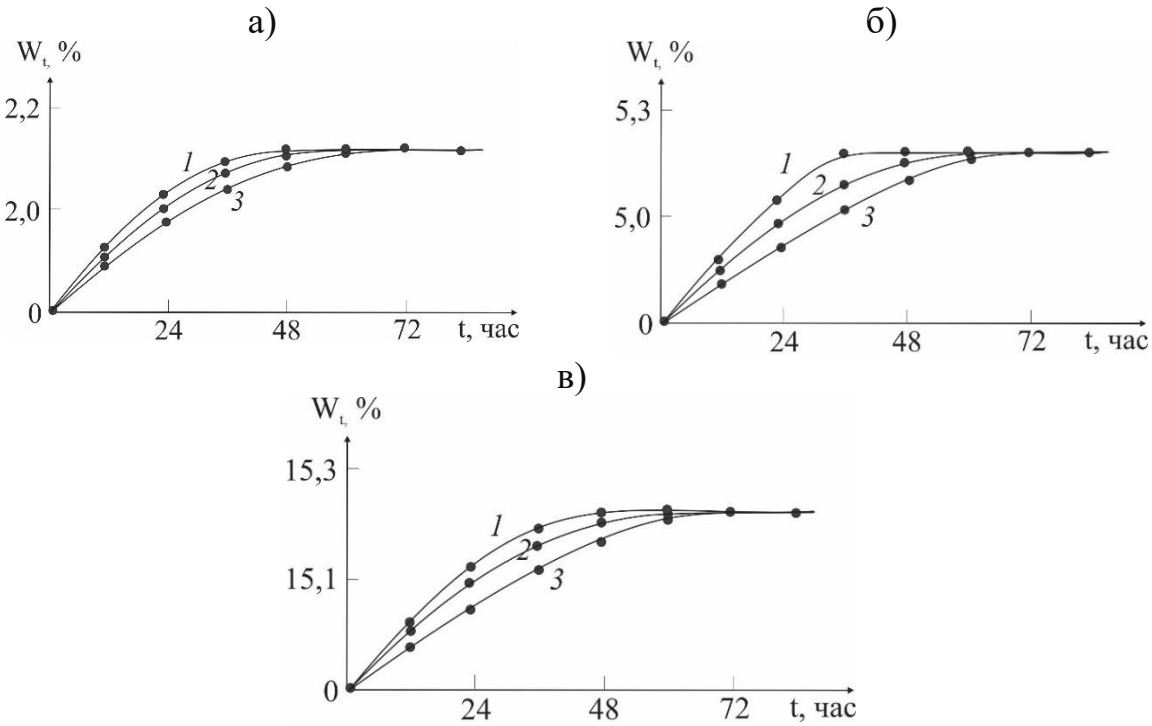


Рисунок 3.42 – Кинетические кривые сорбции паров воды системами на основе ПЛ (а), ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в), содержащих 2.5 (1), 5.0 (2) и 10.0 (3) % ZnO в пленке

Для полученных кинетических кривых сорбции был проведен расчет и анализ коэффициентов диффузии (таблица 3.11–3.13). Можно отметить

следующее. Во-первых, как и в случае с системами на основе индивидуальных ПКЛ и ПЛ, для всех изученных составов значения коэффициентов диффузии на начальном участке больше, чем на конечном, что свидетельствует о псевдонормальном механизме диффузии, характерном для полимеров, находящихся в стеклообразном состоянии. Во-вторых, закономерности введения лекарственных веществ и ХТЗ на значения коэффициентов диффузии фактически аналогичны тем, что имели место для значений равновесной сорбции. Введение ЦФТ, ФТЛ и ХТЗ в полимерную матрицу на основе ПКЛ и ПЛ сопровождается увеличением значений коэффициента диффузии паров воды. Однако, введение оксида цинка незначительно уменьшает значения коэффициента диффузии как для ПЛ, таки для ПКЛ.

Таблица 3.11 – Значения коэффициентов диффузии паров воды системами ПЛ/ПКЛ–ХТЗ–ЦФТ

Состав	Сод-е ЦФТ, %	$D_н \cdot 10^7$, $см^2/с$	$D_к \cdot 10^7$, $см^2/с$	Состав	Сод-е ЦФТ, %	$D_н \cdot 10^7$, $см^2/с$	$D_к \cdot 10^7$, $см^2/с$
ПЛ	2,5	2,99	0,49	ПКЛ	2,5	3,84	0,58
	5,0	3,18	0,52		5,0	3,95	0,59
	10,0	3,37	0,55		10,0	4,06	0,62
ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	2,5	3,98	1,06	ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	2,5	4,83	1,21
	5,0	4,19	1,08		5,0	5,06	1,30
	10,0	4,27	1,11		10,0	5,29	1,49
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч.	2,5	6,67	1,68	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч.	2,5	7,87	1,91
	5,0	6,98	1,72		5,0	7,95	2,02
	10,0	7,39	1,75		10,0	8,13	2,22

Примечание: Для всех исследуемых композиций коэффициент детерминации R^2 = 0,981–0,992; относительная погрешность экспериментального определения коэффициентов диффузии не превышает ±4 % (при доверительной вероятности P = 0,95).

Таблица 3.12 – Значения коэффициентов диффузии паров воды системами ПЛ/ПКЛ–ХТЗ–ФТЛ

Состав	Сод-е ФТЛ, %	$D_н \cdot 10^7$, $см^2/с$	$D_к \cdot 10^7$, $см^2/с$	Состав	Сод-е ФТЛ, %	$D_н \cdot 10^7$, $см^2/с$	$D_к \cdot 10^7$, $см^2/с$
ПЛ	2,5	1.92	0.29	ПКЛ	2,5	1.99	0.33
	5,0	1.98	0.30		5,0	2.12	0.35
	10,0	2.03	0.31		10,0	2.25	0.37
	2,5	2.10	0.53		2,5	2.65	0.71

ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	5,0	2.20	0.56	ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	5,0	2.79	0.73
	10,0	2.30	0.65		10,0	2.85	0.75
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч.	2,5	3.90	0.95	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч.	2,5	5.56	1.40
	5,0	3.97	1.01		5,0	5.82	1.43
	10,0	4.07	1.11		10,0	6.15	1.46

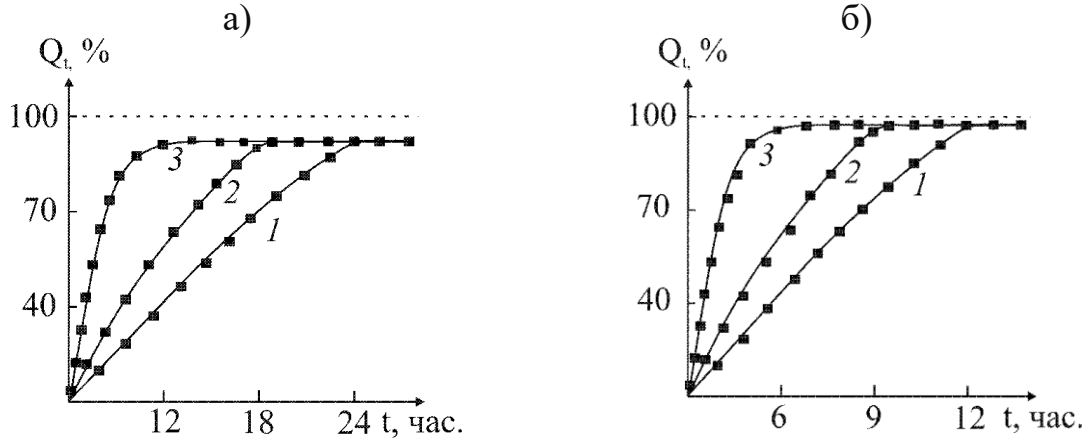
Примечание: Для всех исследуемых композиций коэффициент детерминации R^2 = 0,981–0,992; относительная погрешность экспериментального определения коэффициентов диффузии не превышает ±4 % (при доверительной вероятности *P* = 0,95).

Таблица 3.13 – Значения коэффициентов диффузии паров воды системами ПЛ/ПКЛ–ХТЗ–ZnO

Состав	Сод-е ZnO, %	$D_н \cdot 10^7$, $см^2/с$	$D_к \cdot 10^7$, $см^2/с$	Состав	Сод-е ZnO, %	$D_н \cdot 10^7$, $см^2/с$	$D_к \cdot 10^7$, $см^2/с$
ПЛ	2,5	1.02	0.16	ПКЛ	2,5	1.12	0.19
	5,0	0.98	0.15		5,0	1.06	0.18
	10,0	0.96	0.14		10,0	0.98	0.16
ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	2,5	1.06	0.29	ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	2,5	1.07	0.28
	5,0	1.01	0.26		5,0	1.05	0.27
	10,0	0.97	0.24		10,0	0.99	0.26
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч.	2,5	1.63	0.44	ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч.	2,5	1.85	0.44
	5,0	1.59	0.40		5,0	1.75	0.43
	10,0	1.57	0.38		10,0	1.67	0.42

Примечание: Для всех исследуемых композиций коэффициент детерминации R^2 = 0,981–0,992; относительная погрешность экспериментального определения коэффициентов диффузии не превышает ±4 % (при доверительной вероятности *P* = 0,95).

Наиболее значительные изменения от введения в полимерную матрицу ЦФТ/ФТЛ претерпевают значения скорости высвобождения ЛВ [305-306] (рисунки 3.43-3.46).



в)

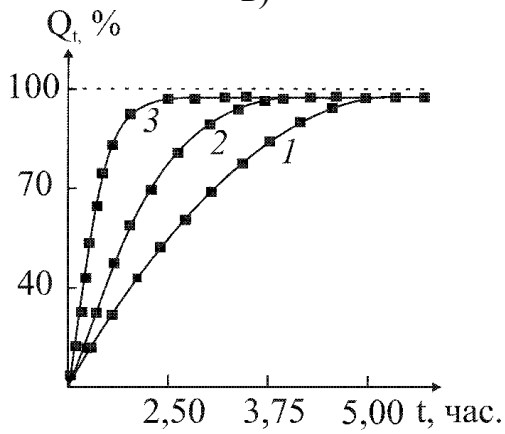
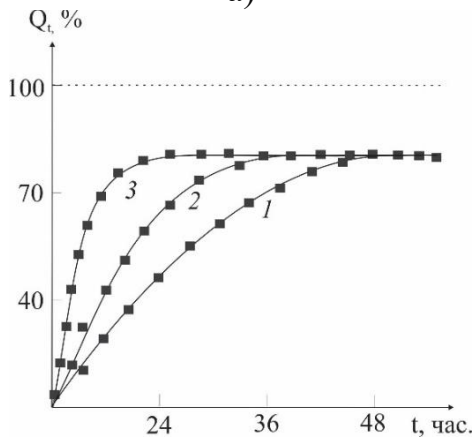
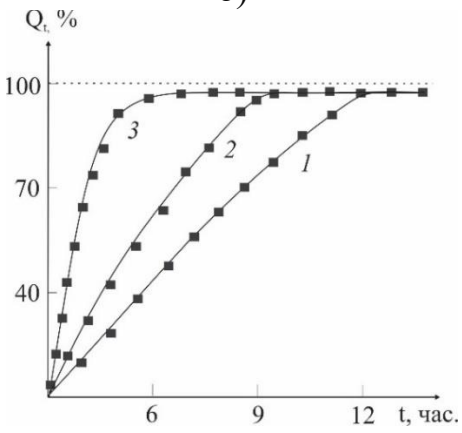


Рисунок 3.43 – Кинетические кривые ЦФТ из систем ПКЛ (а), ПКЛ–ХТЗ 20 масс.ч. (б), ПКЛ–ХТЗ 70 масс.ч. (в) содержащих 2,5 (1), 5,0 (2) и 10,0 (3) % ЦФТ в пленке

а)



б)



в)

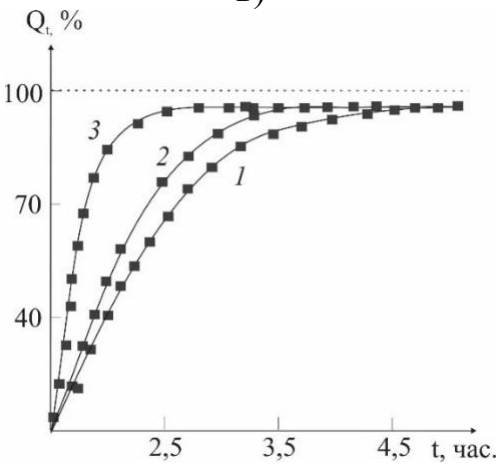


Рисунок 3.44 – Кинетические кривые выхода ЦФТ из систем ПЛ (а), ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) содержащих 2,5 (1), 5,0 (2) и 10,0 (3) % ЦФТ в пленке

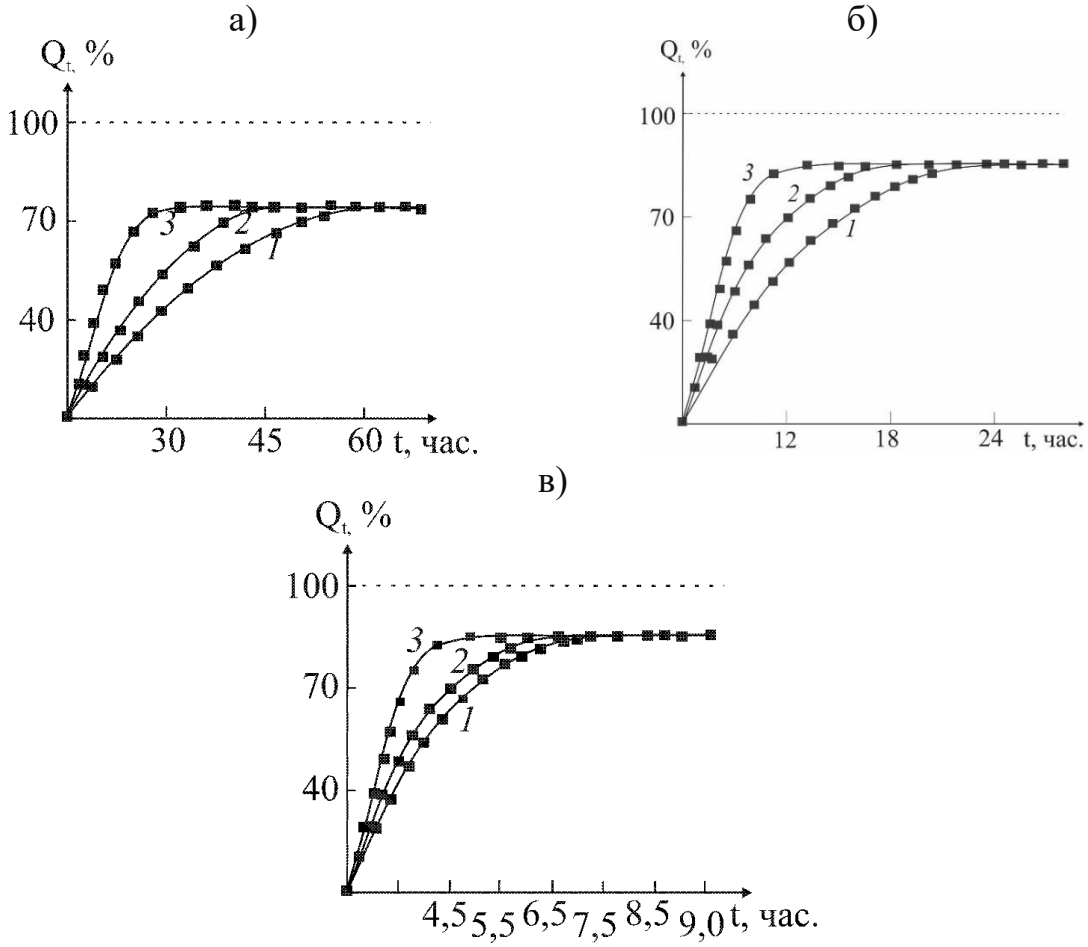
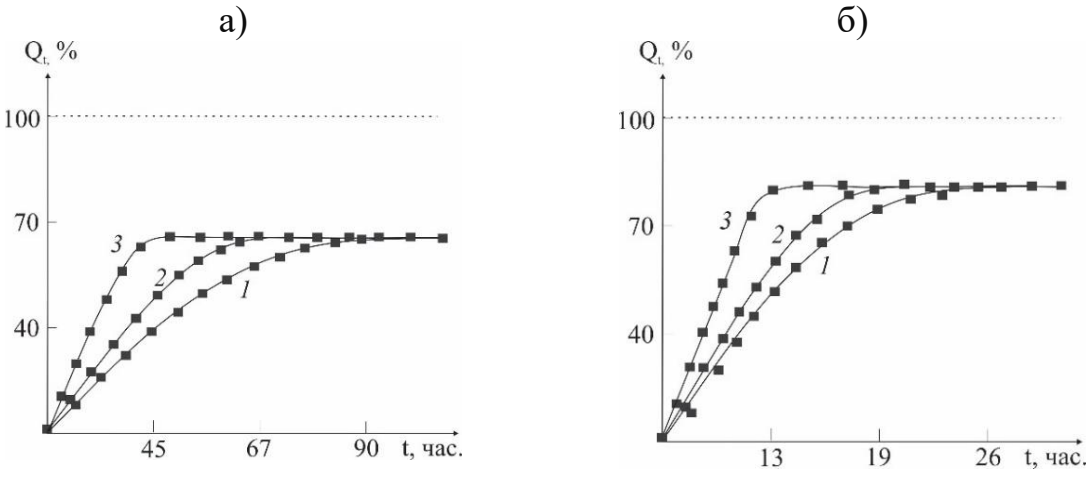


Рисунок 3.45 – Кинетические кривые выхода ФТЛ из систем ПКЛ (а), ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) содержащих 2,5 (1), 5,0 (2) и 10,0 (3) % ФТЛ в пленке



в)

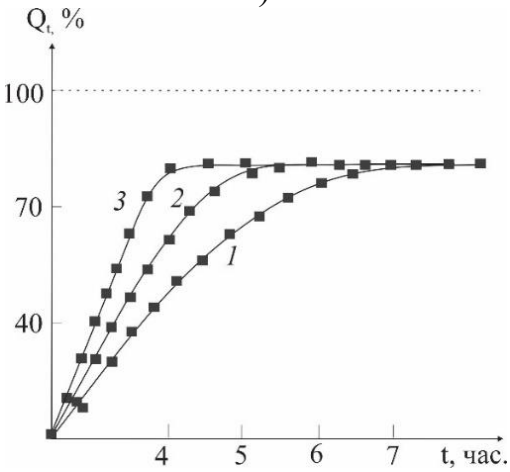


Рисунок 3.46 – Кинетические кривые выхода ФТЛ из систем ПЛ (а), ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) содержащих 2,5 (1), 5,0 (2) и 10,0 (3) % ФТЛ в пленке

На рисунках 3.43–3.46 приведены кинетические кривые выхода ЦФТ/ФТЛ из полимерных пленок на основе ПКЛ, ПЛ и ХТЗ. Первостепенно обращает на себя внимание то, что скорость выхода ФТЛ (рисункиЗ.45а–3.46а) значительно ниже скорости выхода ЦФТ (рисункиЗ.43а–3.44а), например, для систем на основе ПКЛ 2,5 % ЦФТ выходит за 24 часа, а 2,5 % ФТЛ за 60 часов. Предположительно, более низкая скорость высвобождения ФТЛ по сравнению с ЦФТ обусловлена его значительно меньшими гидрофильностью и растворимостью в водной среде, что лимитирует массоперенос ЛВ из полимерной матрицы в объем жидкости. В общем случае видно, что чем выше исходная концентрация ЛВ в пленке, тем выше скорость выхода ЛВ (таблица 3.14).

Для всех исследуемых систем на основе индивидуальных ПКЛ и ПЛ равновесные значения выхода ЦФТ (1 сутки для ПКЛ, 2 суток для ПЛ) достигают 0,90 для системы на основе ПКЛ, и 0,80 для системы на основе ПЛ. В случае использования в качестве ЛВ ФТЛ равновесный выход наступает несколько позже (3 суток для ПКЛ, 4 суток для ПЛ), а доля вышедшего ФТЛ составляет 0,75 для системы на основе ПКЛ и 0,65 для системы на основе ПЛ. Обращает на себя внимание тот факт, что при замене ПКЛ на ПЛ характер высвобождения меняется (из систем на основе ПЛ ЦФТ и ФТЛ выходят медленнее и в меньшем количестве без добавления ХТЗ), вероятно, из-за различий в физико-химических свойствах

этих полимеров. Следовательно, при использовании в качестве основы ПЛ создается система более длительного (пролонгированного) действия.

Введение ХТЗ в системы на основе ПКЛ и ПЛ ускоряет суммарный выход ЦФТ и ФТЛ из пленочных образцов (рисунки 3.43б, в–3.46б, в, таблица 3.14). Также обращает на себя внимание, что при введении ХТЗ доля высвободившегося и ЦФТ, и ФТЛ увеличивается

Кинетические кривые по высвобождению ЛВ их полимерных пленок были обработаны в координатах Корсмейера–Пеппаса (на участках $Q_t \leq 0{,}6$) с целью определения показателя *m*, характеризующего механизм диффузии ЛВ (таблица 3.14). Анализ показателей *m* показал, что в отсутствие ХТЗ значения показателя *m* близки к значению, характерному для диффузии Фика ($m \approx 0{,}5$). Хотя можно отметить, что в присутствии ЦФТ значения *m* и для ПКЛ, и для ПЛ несколько больше 0,5, а при использовании ФТЛ – чуть меньше.

Введение в состав композиций ХТЗ приводит к существенному росту показателя *m*, что свидетельствует о смене механизма диффузии с фиковского на аномальный, с выраженным вкладом релаксации полимерных цепей. Возможность реализации процесса релаксации полимерных цепей очевидно обусловлена высокой гидрофильностью ХТЗ и пластификацией водой полиэфиров. Таким образом, включение ХТЗ в исследуемые системы делает кинетику выхода ЦФТ и ФТЛ более равномерной.

При содержании 70 масс. ч. ХТЗ значения *m* приближаются к единице, что указывает на то, что скорость высвобождения начинает лимитироваться не диффузией, а скоростью набухания и деструкции гидрофильных доменов композита.

Таблица 3.14 – Значения показателя *m* и коэффициентов диффузии на начальном этапе $D_{н.выход}$ для систем ПЛ/ПКЛ–ХТЗ–ЦФТ/ФТЛ

Состав	*m*	$D_{н.выход}$, $см^2/с$	Состав	*m*	$D_{н.выход}$, $см^2/с$
ПЛ–ЦФТ 2,5 %	0,504	$3{,}1 \cdot 10^{-11}$	ПКЛ–ЦФТ 2,5 %	0,522	$3{,}9 \cdot 10^{-11}$
ПЛ–ЦФТ 5,0 %	0,511	$4{,}7 \cdot 10^{-11}$	ПКЛ–ЦФТ 5,0 %	0,530	$5{,}9 \cdot 10^{-11}$

ПЛ–ЦФТ 10,0 %	0,525	$7{,}0 \cdot 10^{-11}$	ПКЛ–ЦФТ 10,0 %	0,551	$8{,}8 \cdot 10^{-11}$
ПЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ЦФТ 2,5 %	0,603	$3{,}9 \cdot 10^{-10}$	ПКЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ЦФТ 2,5 %	0,621	$4{,}6 \cdot 10^{-10}$
ПЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ЦФТ 5,0 %	0,611	$5{,}9 \cdot 10^{-10}$	ПКЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ЦФТ 5,0 %	0,645	$7{,}0 \cdot 10^{-10}$
ПЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ЦФТ 10,0 %	0,632	$8{,}8 \cdot 10^{-10}$	ПКЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ЦФТ 10,0 %	0,656	$10{,}4 \cdot 10^{-10}$
ПЛ–ХТЗ 70 масс.ч. – ЦФТ 2,5 %	0,809	$5{,}8 \cdot 10^{-9}$	ПКЛ–ХТЗ 70 масс.ч. – ЦФТ 2,5 %	0,891	$6{,}6 \cdot 10^{-9}$
ПЛ–ХТЗ 70 масс.ч. – ЦФТ 5,0 %	0,821	$8{,}7 \cdot 10^{-9}$	ПКЛ–ХТЗ 70 масс.ч. – ЦФТ 5,0 %	0,905	$9{,}8 \cdot 10^{-9}$
ПЛ–ХТЗ 70 масс.ч. – ЦФТ 10,0 %	0,864	$13{,}0 \cdot 10^{-9}$	ПКЛ–ХТЗ 70 масс.ч. – ЦФТ 10,0 %	0,923	$14{,}8 \cdot 10^{-9}$
ПЛ–ФТЛ 2,5 %	0,453	$3{,}2 \cdot 10^{-12}$	ПКЛ–ФТЛ 2,5 %	0,485	$3{,}5 \cdot 10^{-12}$
ПЛ–ФТЛ 5,0 %	0,459	$4{,}8 \cdot 10^{-12}$	ПКЛ–ФТЛ 5,0 %	0,498	$5{,}2 \cdot 10^{-12}$
ПЛ–ФТЛ 10,0 %	0,477	$7{,}2 \cdot 10^{-12}$	ПКЛ–ФТЛ 10,0 %	0,509	$7{,}9 \cdot 10^{-12}$
ПЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ФТЛ 2,5 %	0,582	$3{,}3 \cdot 10^{-11}$	ПКЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ФТЛ 2,5 %	0,613	$3{,}9 \cdot 10^{-11}$
ПЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ФТЛ 5,0 %	0,591	$4{,}9 \cdot 10^{-11}$	ПКЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ФТЛ 5,0 %	0,638	$5{,}7 \cdot 10^{-11}$
ПЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ФТЛ 10,0 %	0,605	$7{,}4 \cdot 10^{-11}$	ПКЛ–ХТЗ 20 масс.ч. – ФТЛ 10,0 %	0,649	$8{,}6 \cdot 10^{-11}$
ПЛ–ХТЗ 70 масс.ч. – ФТЛ 2,5 %	0,795	$5{,}2 \cdot 10^{-10}$	ПКЛ–ХТЗ 70 масс.ч. – ФТЛ 2,5 %	0,851	$5{,}3 \cdot 10^{-10}$
ПЛ–ХТЗ 70 масс.ч. – ФТЛ 5,0 %	0,812	$7{,}8 \cdot 10^{-10}$	ПКЛ–ХТЗ 70 масс.ч. – ФТЛ 5,0 %	0,874	$8{,}0 \cdot 10^{-10}$
ПЛ–ХТЗ 70 масс.ч. – ФТЛ 10,0 %	0,841	$11{,}6 \cdot 10^{-10}$	ПКЛ–ХТЗ 70 масс.ч. – ФТЛ 10,0 %	0,882	$12{,}0 \cdot 10^{-10}$

Примечание: Для всех исследуемых композиций коэффициент детерминации R^2 = 0,985–0,992; относительная погрешность определения коэффициентов диффузии не превышает ±5 % (при доверительной вероятности P = 0,95).

Поскольку композиции на основе ПКЛ, ПЛ и ХТЗ были получены через расплав, т.е. повергались действию высоких температур (от 80 °С и выше) были проведены микробиологические исследования антибактериальной активности полученных композиций с ЦФТ в отношении штаммов некоторых микроорганизмов [316–317].

Установлено, что все исследуемые образцы проявляли стойкую микробиологическую активность в отношении штаммов *Staphylococcus aureus и Pseudomonas aeruginosa* (золотистого стафиллокока и синегнойной палочки). При этом, диаметр зоны задержки роста увеличивался с увеличением количества антибиотика и ХТЗ в композиции (таблица 3.15, рисунок 3.44).

а) б)

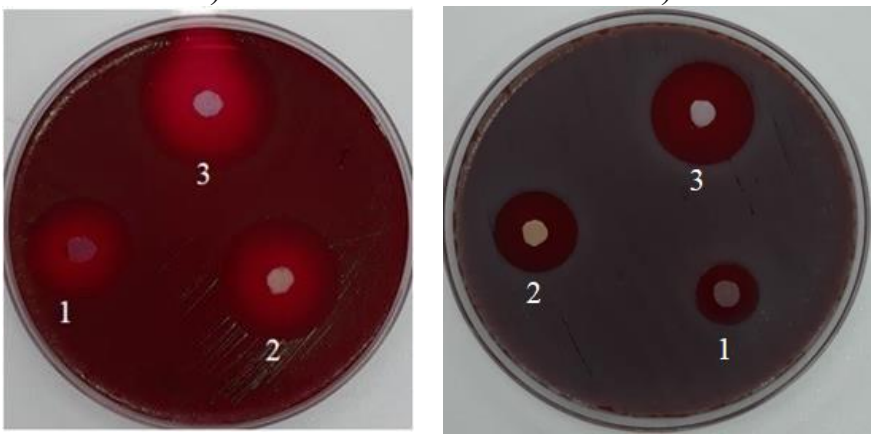


Рисунок 3.47 – Фотография зоны задержки роста композиций ПКЛ–ЦФТ (1), ПКЛ–ХТЗ–20 масс. ч.–ЦФТ (2) и ПКЛ–ХТЗ–70 масс. ч.– (3), полученных при температуре 160 °С в отношении *Staphylococcus aureus* (а) *Pseudomonas aeruginosa* (б) при содержании ЦФТ в композиции 5,0 %

Таблица 3.15 – Размеры зоны задержки роста для композиций на основе ПКЛ–ХТЗ и ПЛ–ХТЗ. Содержание ЦФТ в композиции 5,0 %

Состав	Диаметр зоны задержки роста, мм, *Staphylococcus aureus*	Диаметр зоны задержки роста, мм *Pseudomonas aeruginosa*
ПЛ	14	7
ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	19	10
ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч.	26	12
ХТЗ	30	16
ПКЛ	18	9
ПКЛ–ХТЗ 20 масс. ч.	23	12
ПКЛ–ХТЗ 70 масс. ч.	28	15

Следовательно, ЦФТ, находящийся в защитных пленочных покрытиях, полученных путем совместной переработки расплавов, сохраняет свою активность в отношении штаммов изучаемых микроорганизмов, несмотря на повышенную температуру переработки, необходимую для получения конечных материалов.

Таким образом, на основании проведенных исследований установлено, что при создании раневых покрытий, пригодных для применения в качестве пролонгированных форм, появляется возможность регулировать в полимерных композициях значения коэффициентов диффузии сорбции паров воды, значения равновесной сорбции, а также скорость высвобождения ЛВ и долю вышедшего лекарственного препарата.

3.4. Получение композиций на основе смесей поликапролактона и полилактида

Получение композитов на основе смесей полимеров является наименее затратным и наиболее эффективным способом получения материалов с улучшенными характеристиками. Например, одним из недостатков ПКЛ можно назвать его низкую прочность. Напротив, для ПЛ характерна повышенная прочность [318–320]. Учитывая, что оба эти полимера способны к переработке практически всеми методами, применяемыми для промышленных крупнотоннажных полимеров (экструзия, литье под давлением, термоформование, вытягивание волокон, полив из раствора) [321], появляется принципиальная возможность получения смесей ПКЛ и ПЛ переработкой их совместного расплава с целью регулирования физико-механических и некоторых физико-химических свойств композиции. Понятно, что свойства таких смесевых композиций во многом будут определяться соотношением полимеров в смеси. Наличие ХТЗ в таких композициях позволит дополнительно регулировать гидрофильные свойства материалов, а, следовательно, их сорбционные способности, скорость их гидролитической деструкции, а также скорость высвобождения лекарственных препаратов.

Изучение реологических характеристик композиций ПКЛ–ПЛ позволило предположить состав композиции, при котором происходит область обращения фаз. Так, введение более вязкого полимера (ПЛ) в менее вязкий (ПКЛ) практически не приводит к изменению суммарной вязкости смеси, тогда как введение менее вязкого компонента (ПКЛ) в более вязкий (ПЛ) существенно снижает вязкость расплава (рисунок 3.48а). Как видно из данных рисунка 3.48а, кривая зависимости

η^*, определенная при малых значениях частот осцилляции f=0.1 Гц (т.е. с «неизмененной», исходной структурой), характеризуется при составе ПЛ:ПКЛ 70:30 кривой с минимумом, что очевидно связано с пониженной энергией когезии в смеси несовместимых полимеров.

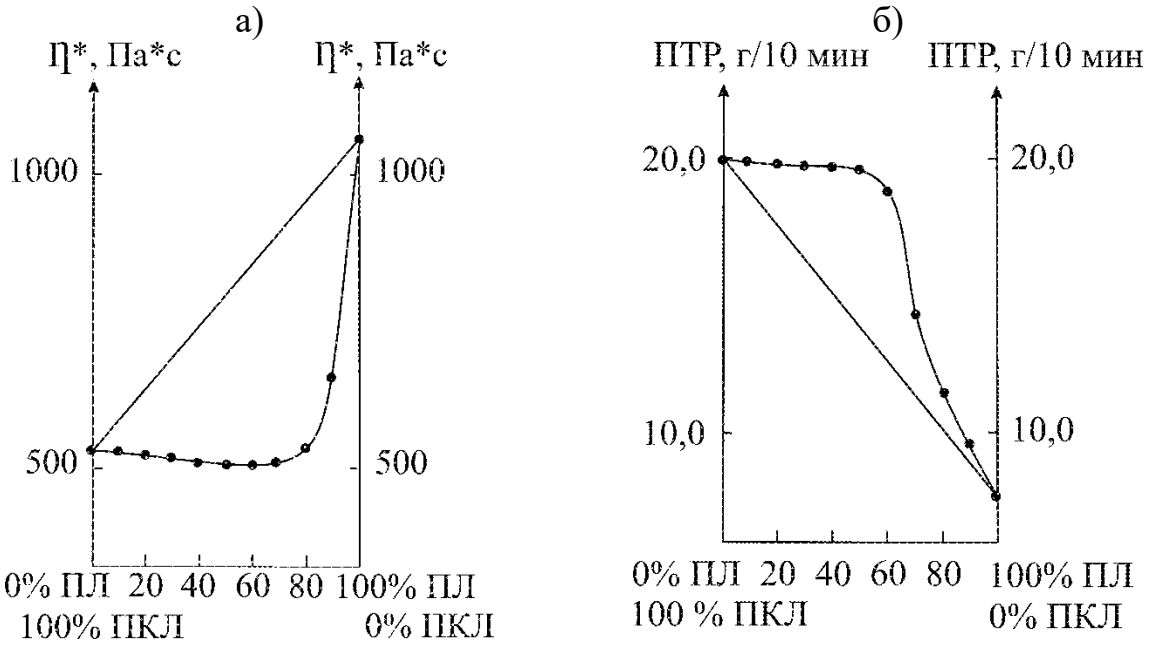


Рисунок 3.48 – Зависимость η^*(а) и ПТР (б) от соотношения полиэфиров в смеси. Частота осцилляции 0,1 Гц

По характеру изменения η^* можно предположить, что при соотношении компонентов ПЛ:ПКЛ приблизительно равным 70:30, имеет место обращение фаз. На зависимости значений ПТР (рисунок 3.48б) от состава полимерной смеси в области соотношений полимеров в смеси равной 70:30 имеется явно выраженный перегиб. Таким образом, состав непрерывной фазы сдвинут в сторону менее вязкой фазы ПКЛ. Несколько различный характер изменения этих двух реологических характеристик (η^* и ПТР) от состава смеси, очевидно, связан в различием в значениях скорости сдвига, при которых проводилось определение η^* (угловая скорость порядка 0,9 $с^{-1}$) и ПТР (скорость сдвига порядка 10,0 $с^{-1}$), а также явно выраженным псевдопластичным характером течения расплава полимеров.

Не только реологические характеристики композиции, но весь комплекс их свойств принципиальным образом зависит от соотношения компонентов в смеси. Например, композиции с преобладающим содержанием ПЛ в смеси

характеризуются пониженной плотностью и повышенной влагоудерживающей способностью (рисунок 3.49).

а) б)

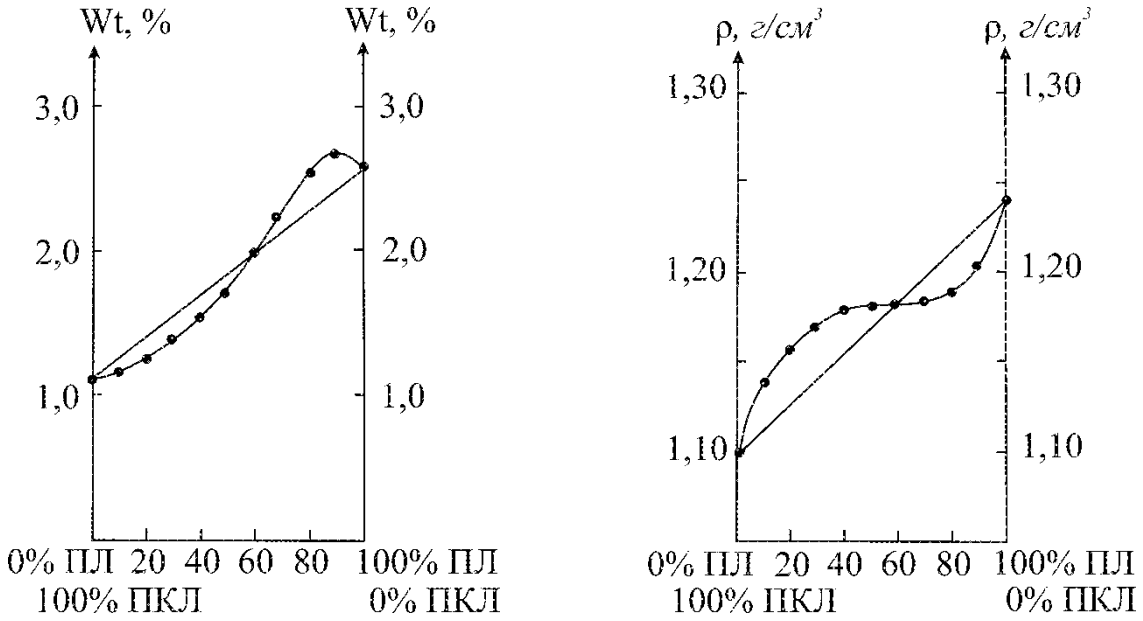


Рисунок 3.49 – Зависимость равновесной сорбции (а) и плотности (б) от соотношения полиэфиров в смеси

Изучение теплофизических свойств композиции показало, что на кривой зависимости теплового потока от температуры для исследуемых образцов ПЛ и ПКЛ (рисунок 3.50, кривые 1 и 2) наблюдаются: скачок в области 67 °С (ПЛ), связанный с «расстекловыванием» полимера и эндотермический пик плавления, наблюдающийся для ПЛ при температуре 150 °С. В случае ПКЛ имеет место эндотермический пик плавления в области 60 °С. В случае смешения ПКЛ и ПЛ в расплаве полимеры претерпевают существенные изменения. Так, как видно из кривой 3 рисунка 3.50 и данных таблицы 3.16, для ПЛ, прошедшего совместно с ПКЛ стадию пластикации и прессования, появляются экзотермические пики, которых не было в исходном образце ПЛ. Эти изменения связанны с процессом «холодной кристаллизации». Процесс «холодной кристаллизации» проявляется как экзотермический пик при температуре 111–119 °С во время процесса нагревания. Очевидно, что в процессе переработки, происходит полная аморфизация образца ПЛ. Но при медленном прогреве образцов смесей полимеров при снятии кривой ДСК, степень кристалличности ПЛ в композиции в присутствие ПКЛ существенно

увеличивается по сравнению с исходными образцами. Степень кристалличности образца ПКЛ в композиции больше, чем исходного образца (таблица 3.16). Кроме того, на 1–2 °С по сравнению с исходными полимерами, изменяются $T_{пл}$ компонентов.

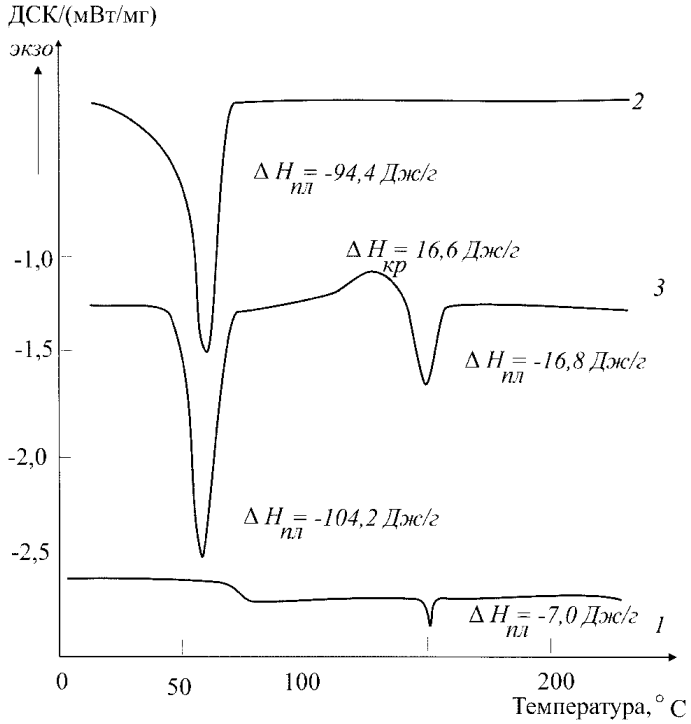


Рисунок 3.50 – Термограммы образцов индивидуального ПЛ (1), ПКЛ (2) и смеси ПЛ–ПКЛ состава 80:20 (3)

Таблица 3.16 – Теплофизические параметры композиций ПЛ:ПКЛ

Состав композиции	$T_{пл}$	$\chi_{кр}$, %
ПЛ	150,1	7,0
ПЛ 80:20 ПКЛ	149,8/61,1	28,1/76,6
ПЛ 60:40 ПКЛ	149,6/61,4	29,7/69,4
ПЛ 20:80 ПКЛ	148,4/62,1	26,8/66,0
ПКЛ	60,1	61,1

Примечание: Значения $T_{пл}$ и $\chi_{кр}$ приведены для ПЛ (до черты) и ПКЛ (после черты). Абсолютная погрешность определения температур плавления составляет ±0,5 °С, относительная погрешность определения степени кристалличности не превышает ±3 % (при доверительной вероятности P = 0,95).

Можно предположить, что в том случае, когда непрерывной фазой будет выступать ПЛ, снижение степени его кристалличности будет приводить к уменьшению жесткости композиции. Если же, непрерывной фазой будет выступать ПКЛ, то увеличение степени его кристалличности приведет, напротив, к повышению жесткости композиции на основе смеси полимеров.

Действительно, как видно из данных рисунка 3.51а, введение в композицию небольшого количества ПКЛ, сопровождается существенным уменьшением значений модуля упругости по сравнению с аддитивными значениями. В то же время, в области преобладающего содержания ПКЛ в смеси, напротив, имеет место увеличение жесткости композиции (увеличение модуля упругости). Обращение фаз, имеющее место при содержании ПКЛ в смеси в области 30-40%, подтверждается характером отклонения модуля упругости от аддитивных значений. Как известно [322], именно по значению модуля упругости (особенно в случае большой разницы в модулях упругости компонентов), как величины, полученной при незначительных деформациях, можно охарактеризовать структуру смеси.

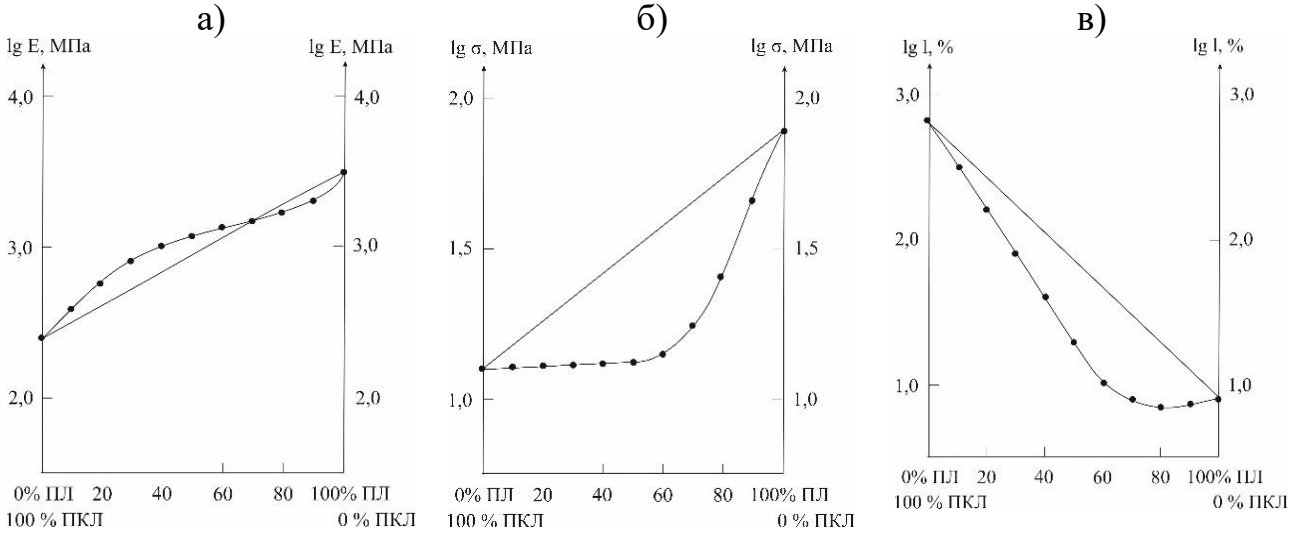


Рисунок 3.51 – Зависимость модуля упругости (а), разрывного напряжения (б) и разрывного удлинения (в) от соотношения полимеров в смеси

Имеющее место обращение фаз в области 30–40 % ПКЛ в смеси косвенно видно по зависимости разрывного напряжения (рисунок 3.51а) и разрывного удлинения от состава смеси (рисунок 3.51б). Как видно из представленных на рисунке данных, значения разрывного удлинения и напряжения композиции лежат несколько ниже аддитивных значений, но можно отметить, что на зависимости относительного удлинения при разрыве наблюдается перегиб в этой области составов. Значения разрывного напряжения остаются практически постоянными в интервале составов смеси полимеров вплоть до 60–70 % ПКЛ в смеси, после чего имеет место резкий рост значений разрывного напряжения.

Таким образом, проведенный анализ композиций, полученных смешением расплавов ПЛ и ПКЛ, позволил установить, что, регулируя состав полимерной смеси, можно целенаправленно управлять комплексом физико-механических и физико-химических свойств. Так, композиции с содержанием ПКЛ 30–40 %, характеризуются минимальным значением вязкости расплава (а стало быть, легче перерабатываются), пониженной плотностью и повышенной степенью набухания по отношению к парам воды. Введение ПКЛ в фазу ПЛ приводит к повышению эластичности композиции, по сравнению с исходным ПЛ, а добавление ПЛ в фазу ПКЛ, в свою очередь, сопровождается повышением прочности композиции.

3.4.1 Влияние лекарственных веществ на некоторые свойства композиций на основе смеси полиэфиров с хитозаном

Введение ЛВ оказывает принципиально важное влияние на целый ряд характеристик смесей ПЛ–ПКЛ как без ХТЗ, так и в присутствии ХТЗ. Так, в отсутствие ЛВ отклонение комплексной вязкости смеси ПЛ и ПКЛ (рисунок 3.48а) от аддитивных значений было в меньшую сторону, что свидетельствовало о формировании гомоагрегатов (ПЛ–ПЛ, ПКЛ–ПКЛ), так как компоненты смеси термодинамически несовместимы.

В случае использования ZnO характер отклонения комплексной вязкости от аддитивных значений сохраняется (рисунок 3.52). При содержании ХТЗ 20 масс. ч. все еще доминирует эффект «межфазного проскальзывания», обусловленный неорганической природой оксида ZnO. Только при наличии 70 масс. ч. ХТЗ в смеси отклонение значений происходит в большую сторону от аддитивных, что свидетельствует о формировании гетероагрегатов ПЛ–ПКЛ.

Однако, введение ЦФТ и ФТЛ (рисунки 3.53–3.54) в композицию ПЛ–ПКЛ даже в отсутствие ХТЗ сразу изменяет характер отклонения значений вязкости расплава по сравнению с ненаполненными системами ПЛ–ПКЛ. ЦФТ и ФТЛ выступают в роли компатибилизаторов. Без ХТЗ, а также в присутствии и 20 масс. ч., и 70 масс. ч. ХТЗ во всех случаях с ЦФТ и ФТЛ вязкость расплава смеси ПКЛ и ПЛ отклоняется в сторону больших значении. Следовательно, наличие ХТЗ, ФТЛ

и ЦФТ предопределяет контактирование между собой ПКЛ и ПЛ с формированием гетероагрегатов.

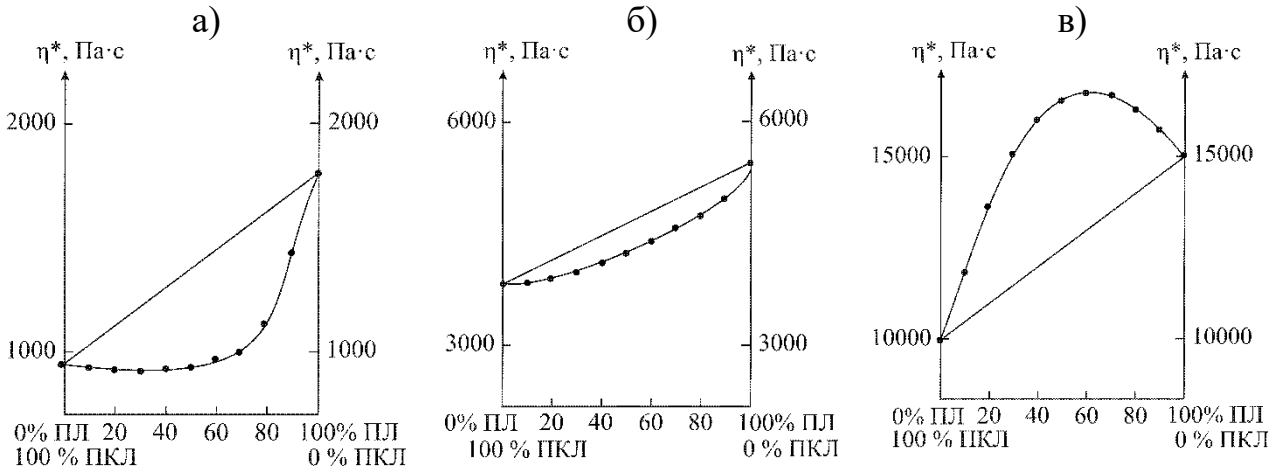


Рисунок 3.52 – Зависимость значений комплексной вязкости композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ZnO в композициях 5,0 %

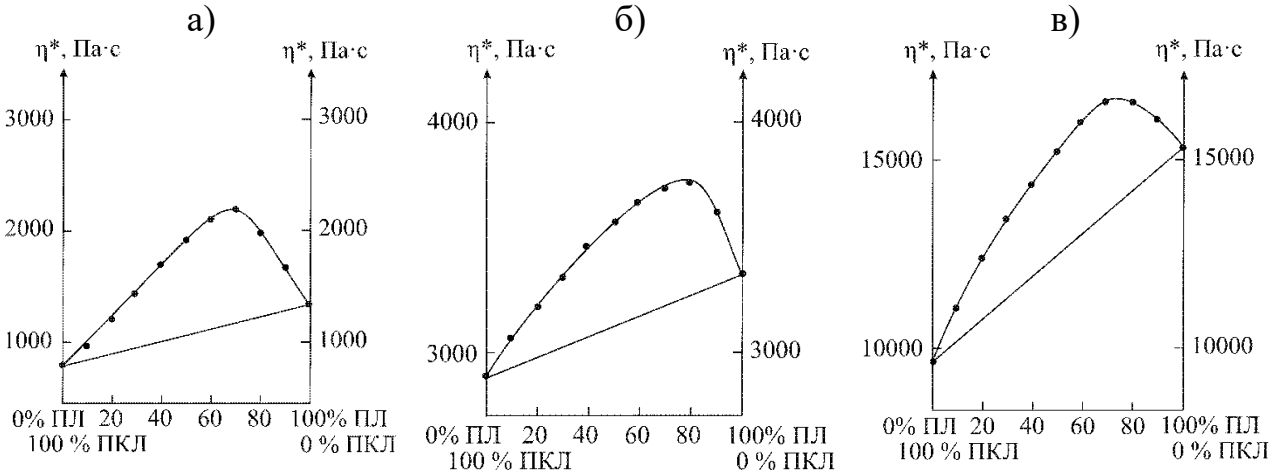


Рисунок 3.53 – Зависимость комплексной вязкости композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ЦФТ в композициях 5,0 %

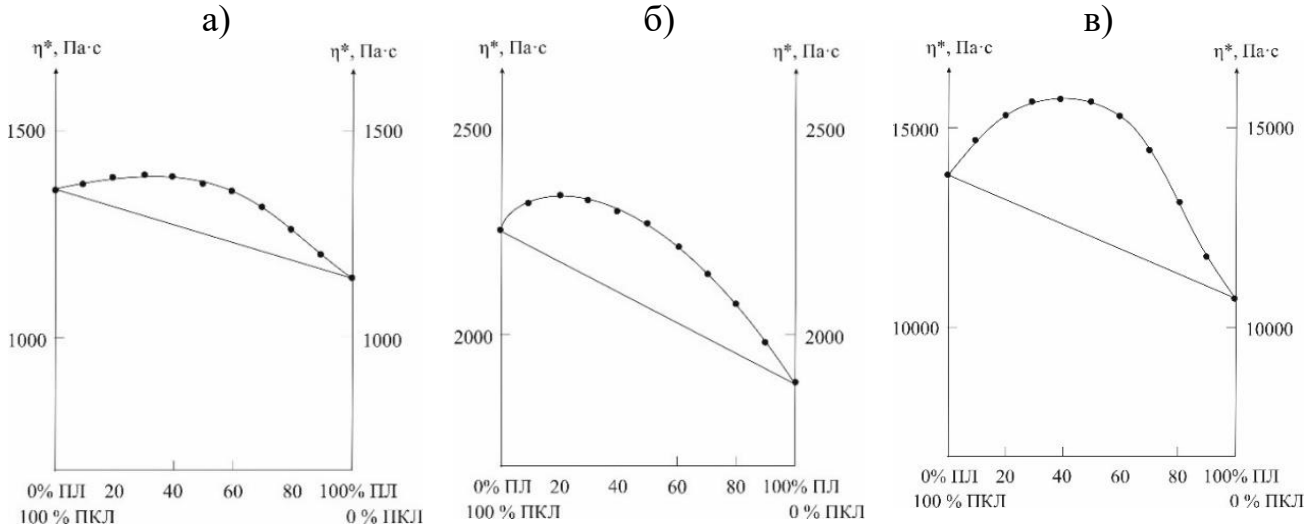


Рисунок 3.5. – Зависимость комплексной вязкости композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ФТЛ в композициях 5,0 %

Аналогичные закономерности демонстрируют и данные по зависимости ПТР от состава композиции. В случае использования в качестве ЛВ ZnO, отклонение значений ПТР в меньшую сторону от аддитивных значений (малые значения ПТР соответствуют большим значениям вязкости) наблюдается только в присутствии 70 масс.ч. ХТЗ в композиции (рисунок 3.55). Из данных рисунка 3.56 и 3.57 видно, что в случае использования в качестве ЛВ ЦФТ и ФТЛ значения ПТР отклоняются в меньшую сторону от аддитивных значений даже в отсутствие в композиции ХТЗ. Чем больше ХТЗ находится в композиции, тем больше наблюдаемое отклонение.

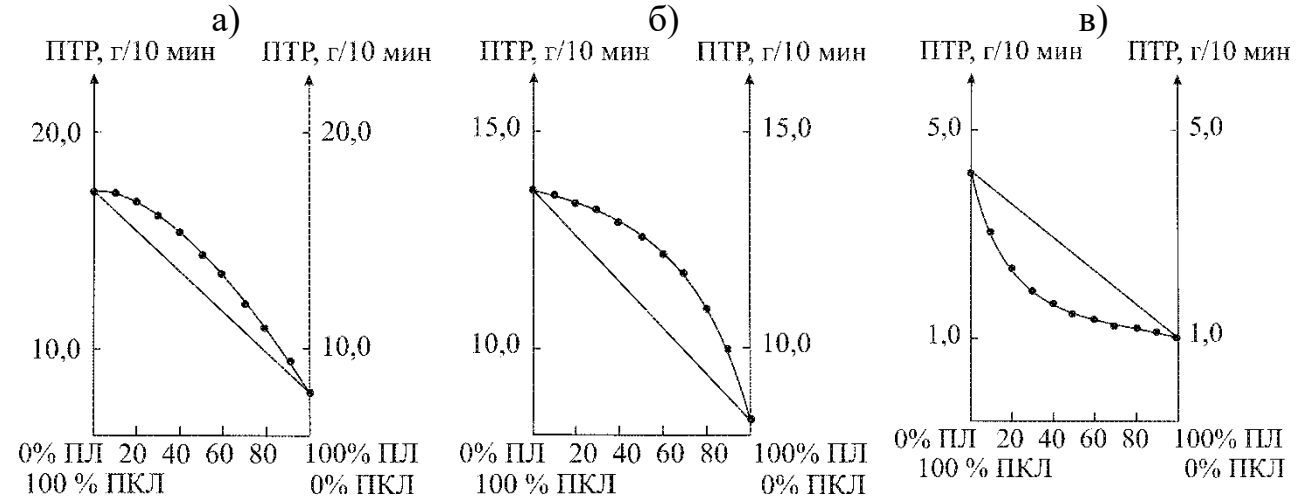


Рисунок 3.55 – Зависимость показателя текучести расплава композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ZnO в композициях 5,0 %

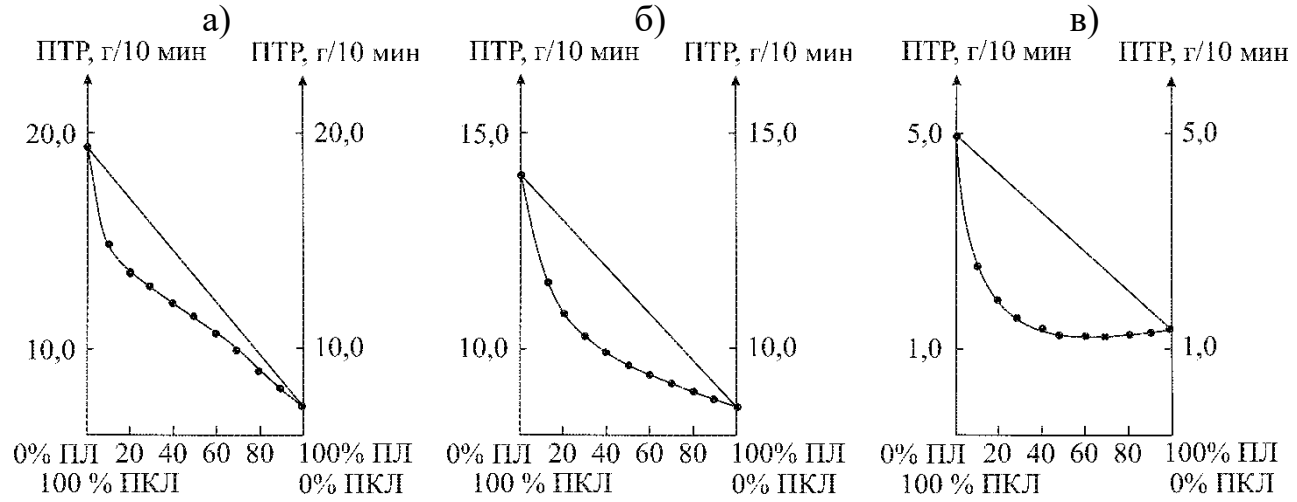


Рисунок 3.56 – Зависимость показателя текучести расплава композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ЦФТ в композициях 5,0 %

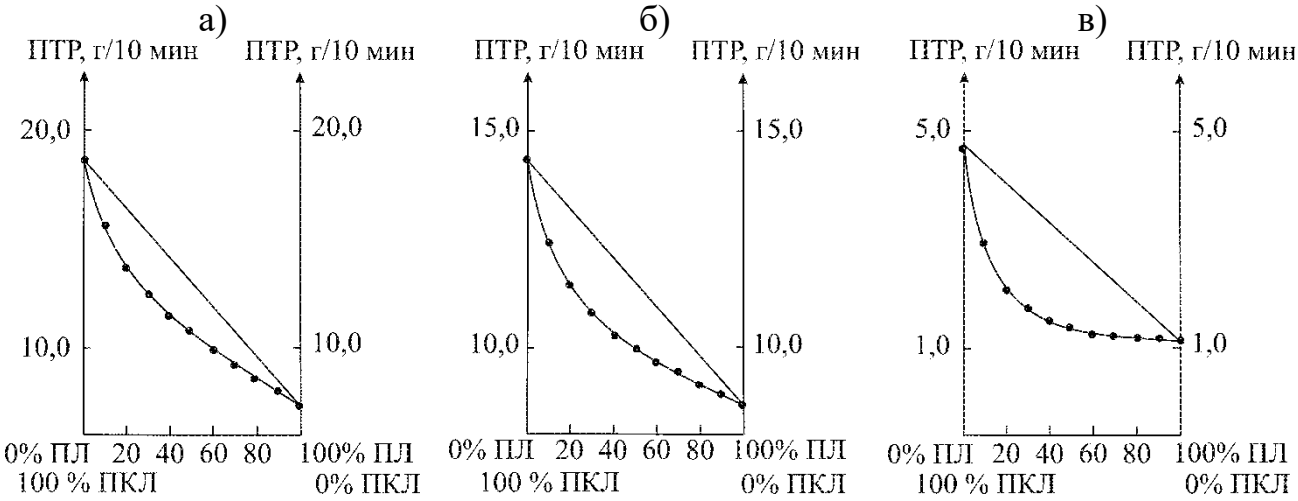


Рисунок 3.57 – Зависимость показателя текучести расплава композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ФТЛ в композициях 5,0 %

Введение ЛВ оказывает незначительное влияние на плотность композиции в отсутствие ХТЗ при использовании в качестве ЛВ ЦФТ и ФТЛ. Об этом свидетельствует сравнение рисунков 3.57а и 3.58а с рисунком 3.49б. Добавление ХТЗ в композицию во всех случаях приводит к разрыхлению полимерной матрицы. На это указывает отклонение суммарной плотности от аддитивных значений. В случае же использования в качестве ЛВ ZnO данный эффект не так явно выражен (рисунок 3.59).

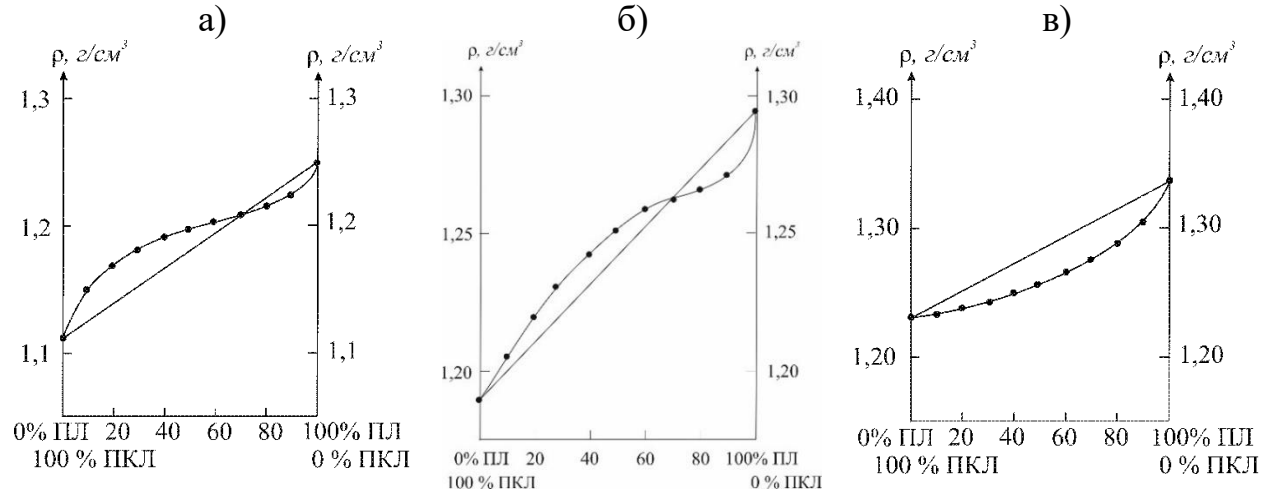


Рисунок 3.57 – Зависимость плотности композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ЦФТ в композициях 5,0 %

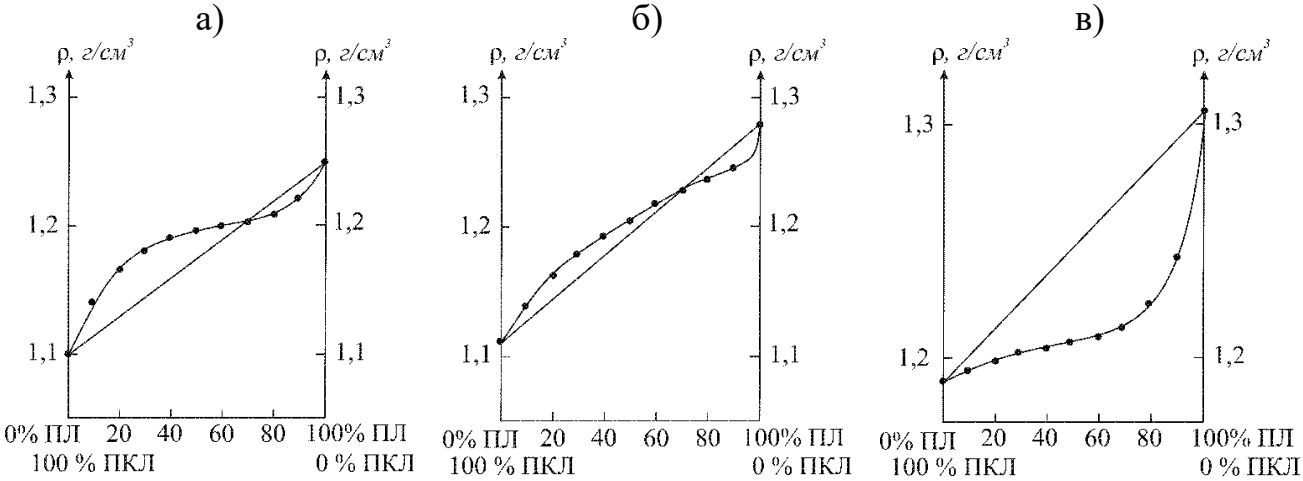


Рисунок 3.58 – Зависимость плотности композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от содержания полиэфиров в смеси. Содержание ФТЛ в композициях 5,0 %

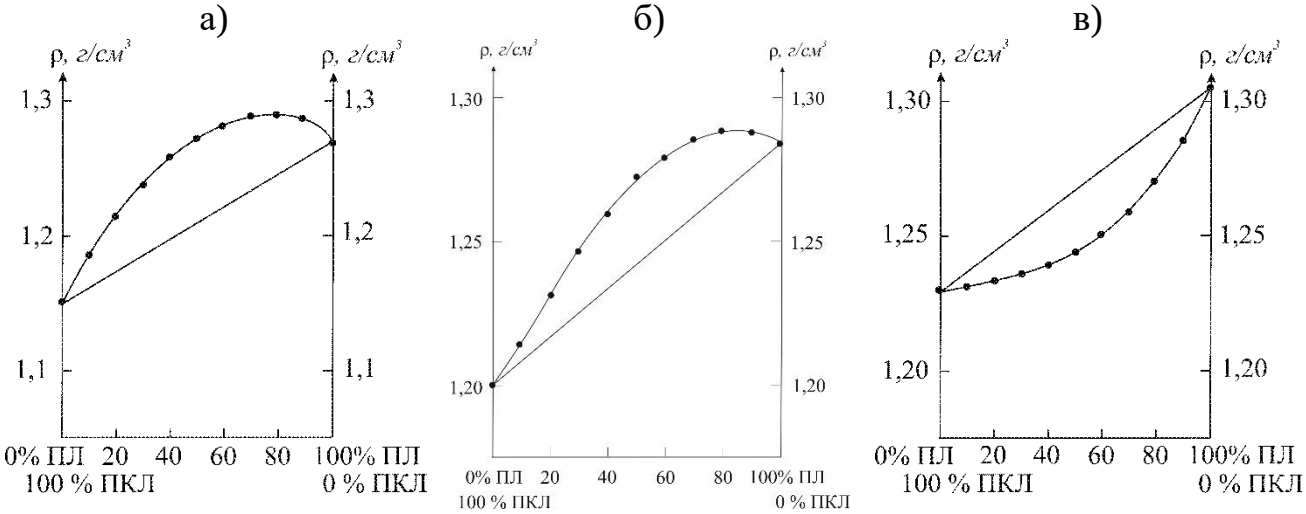


Рисунок 3.59 – Зависимость значений плотности композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от содержания полиэфиров в смеси. Содержание ZnO в композициях 5,0 %

Формирование гетероагрегатов ПКЛ–ПЛ в присутствие ХТЗ и ЛВ сказывается и на физико-механических свойствах композиционного материала (рисунки 3.60–3.68). Так, добавление всех изучаемых ЛВ и ХТЗ к смеси ПКЛ–ПЛ приводит к повышению значений модуля упругости и их отклонению в большую сторону от аддитивных значений. По все видимости, и ЛВ, и ХТЗ ограничивают подвижность сегментов ПКЛ и ПЛ и, следовательно, чем меньше подвижность цепей, тем выше сопротивление материала деформации (т.е. выше модуль упругости).

При этом в случае использования ЦФТ (рисунки 3.63–3.65) и ФТЛ (рисунки 3.66–3.68) разрывное напряжение также имеет тенденцию к увеличению в большую сторону при увеличении содержания ХТЗ, а в случае использования в качестве ЛВ ZnO – в меньшую (рисунки 3.60–3.62). Разрывное удлинение во всех случаях отклоняется в меньшую сторону от аддитивных значений [323].

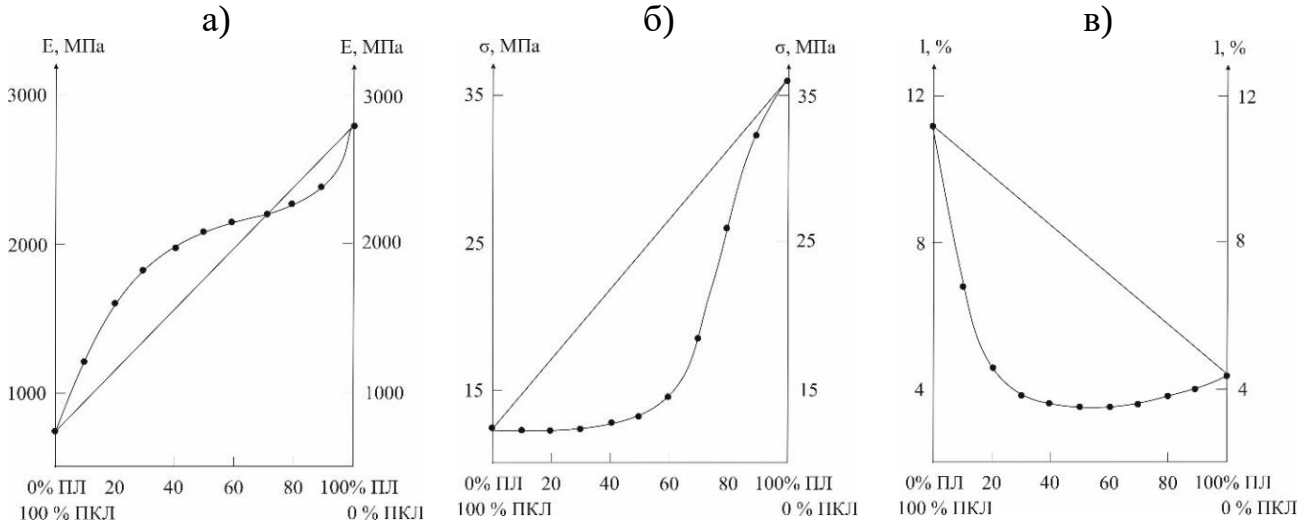


Рисунок 3.60 – Зависимость модуля упругости (а), разрывного напряжения (б) и разрывного удлинения (в) композиции ПКЛ–ПЛ от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ZnO в композициях 5,0 %

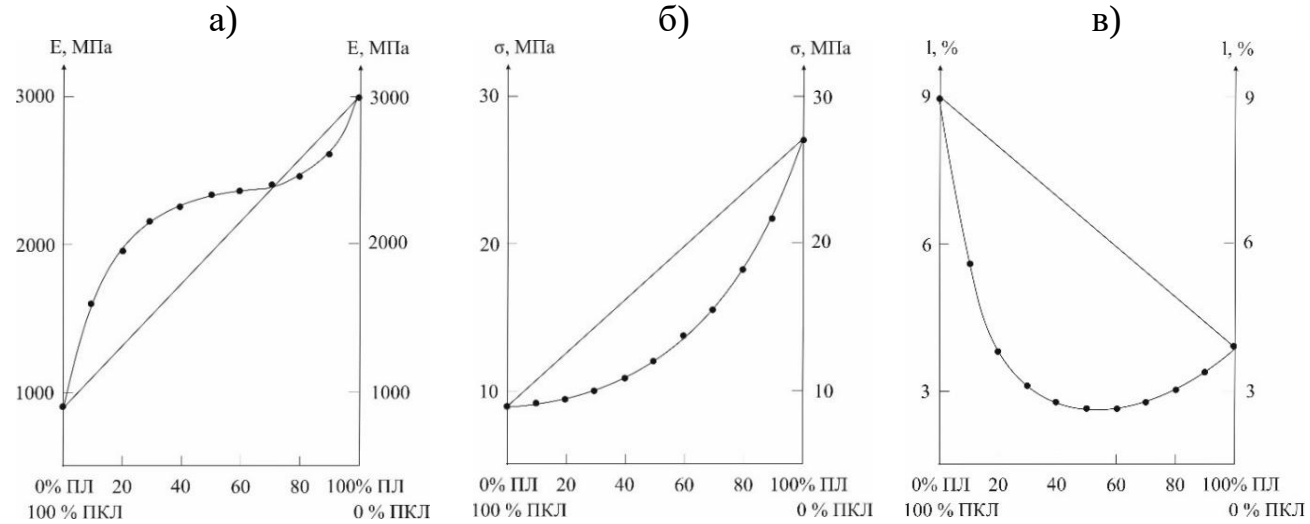


Рисунок 3.61 – Зависимость модуля упругости (а), разрывного напряжения (б) и разрывного удлинения (в) композиции ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ZnO в композициях 5,0 %

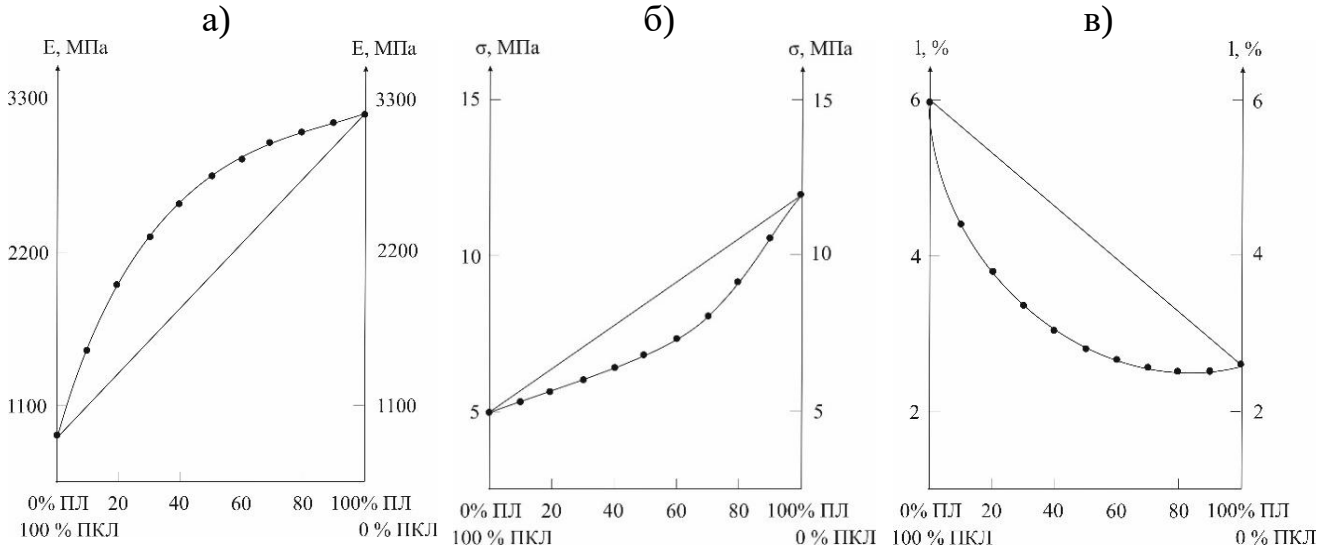


Рисунок 3.62 – Зависимость модуля упругости (а), разрывного напряжения (б) и разрывного удлинения (в) композиции ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ZnO в композициях 5.0%

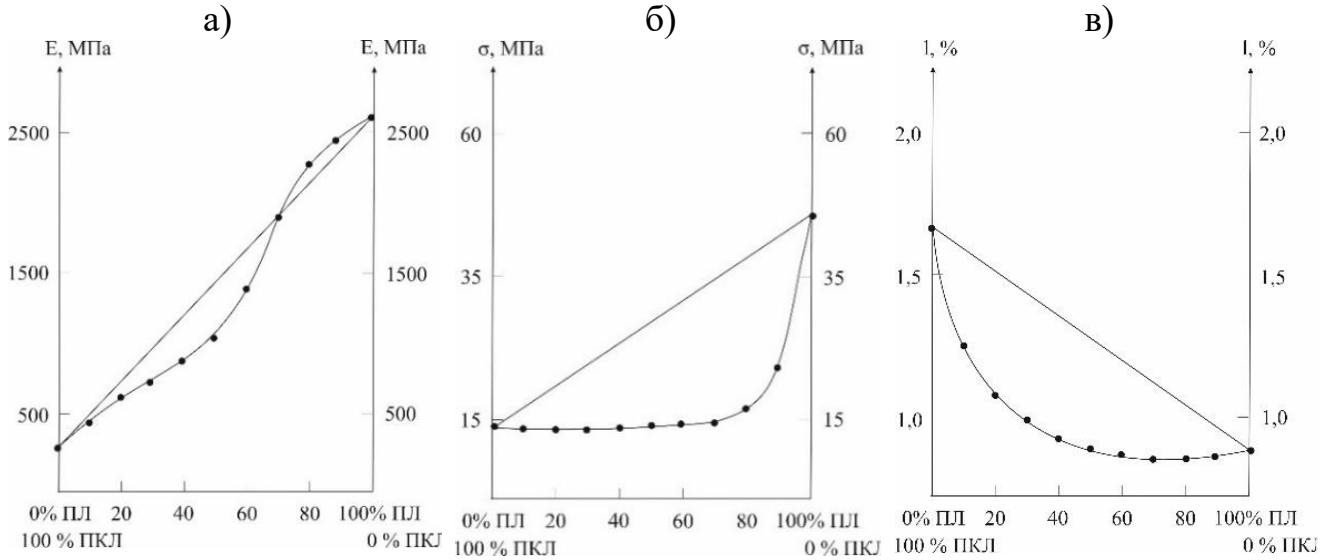


Рисунок 3.63 – Зависимость модуля упругости (а), разрывного напряжения (б) и разрывного удлинения (в) композиции ПКЛ–ПЛ от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ЦФТ в композициях 5,0 %

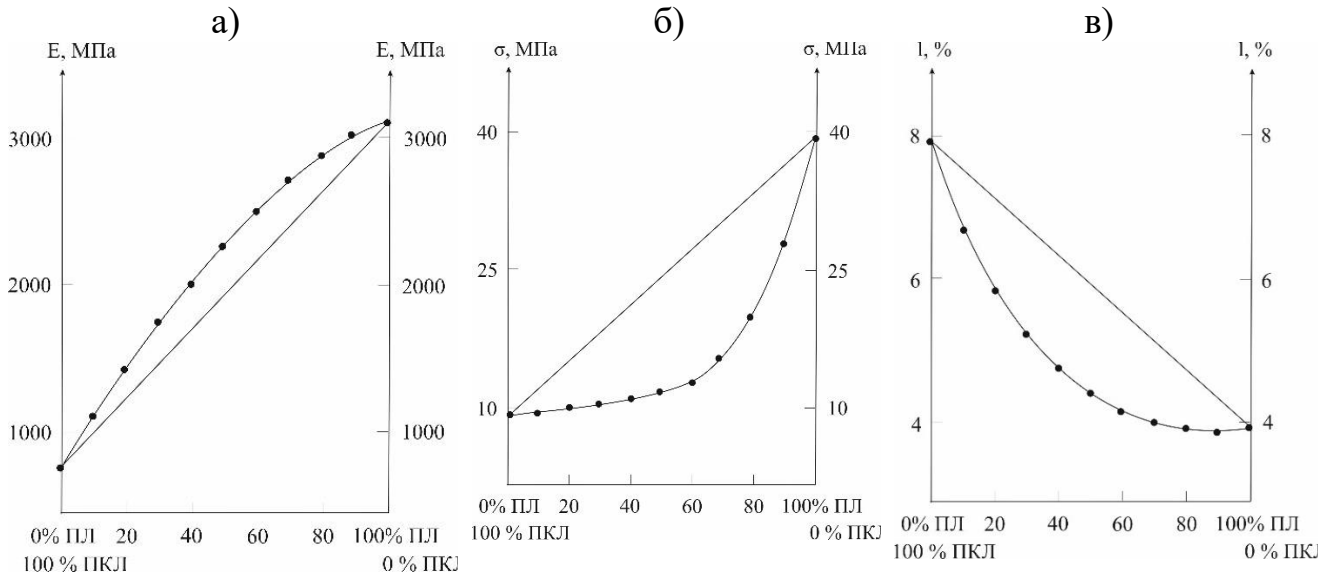


Рисунок 3.64. – Зависимость модуля упругости (а), разрывного напряжения (б) и разрывного удлинения (в) композиции ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ЦФТ в композициях 5,0 %

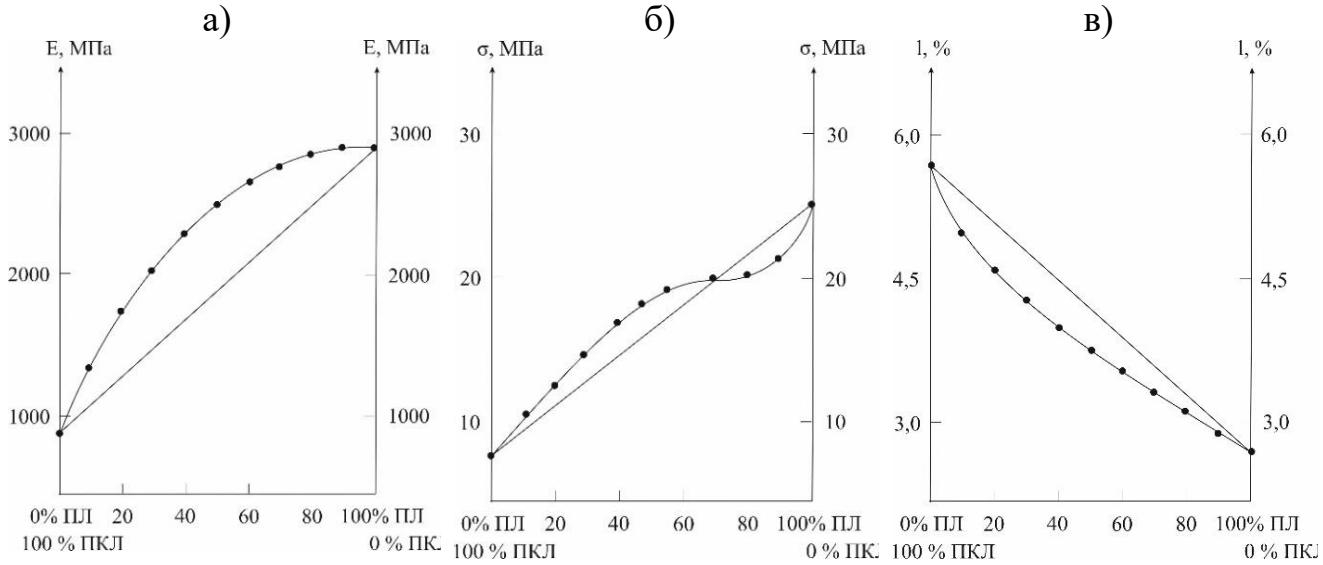


Рисунок 3.65 – Зависимость модуля упругости (а), разрывного напряжения (б) и разрывного удлинения (в) композиции ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ЦФТ в композициях 5,0 %

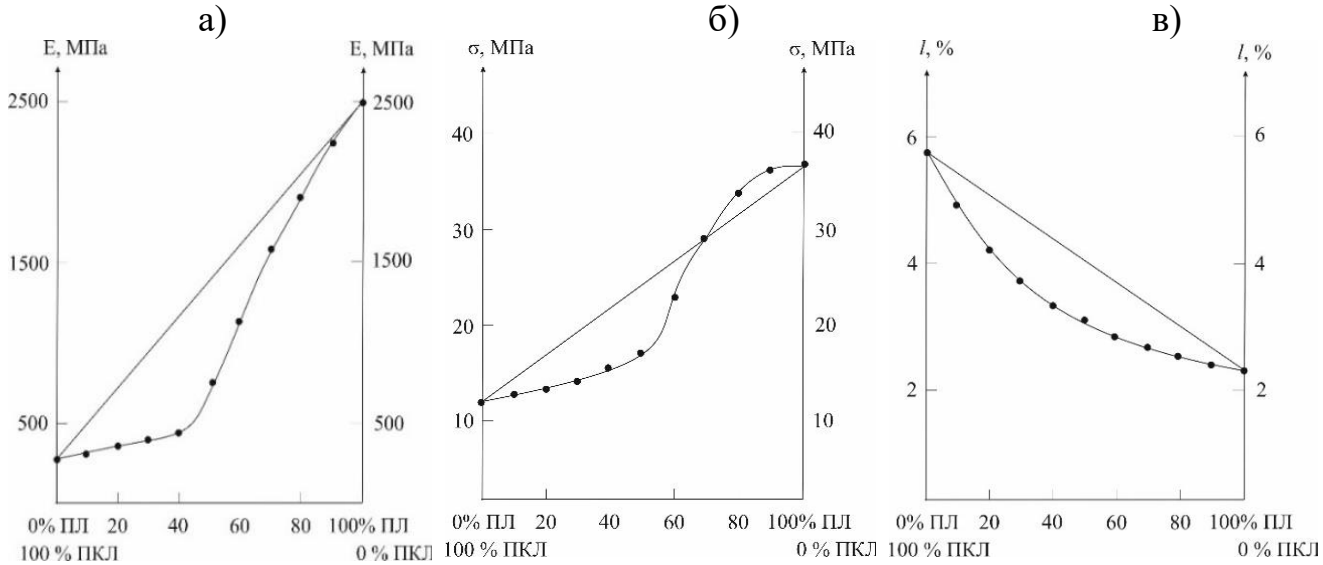


Рисунок 3.66 – Зависимость модуля упругости (а), разрывного напряжения (б) и разрывного удлинения (в) композиции ПКЛ–ПЛ от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ФТЛ в композициях 5,0 %

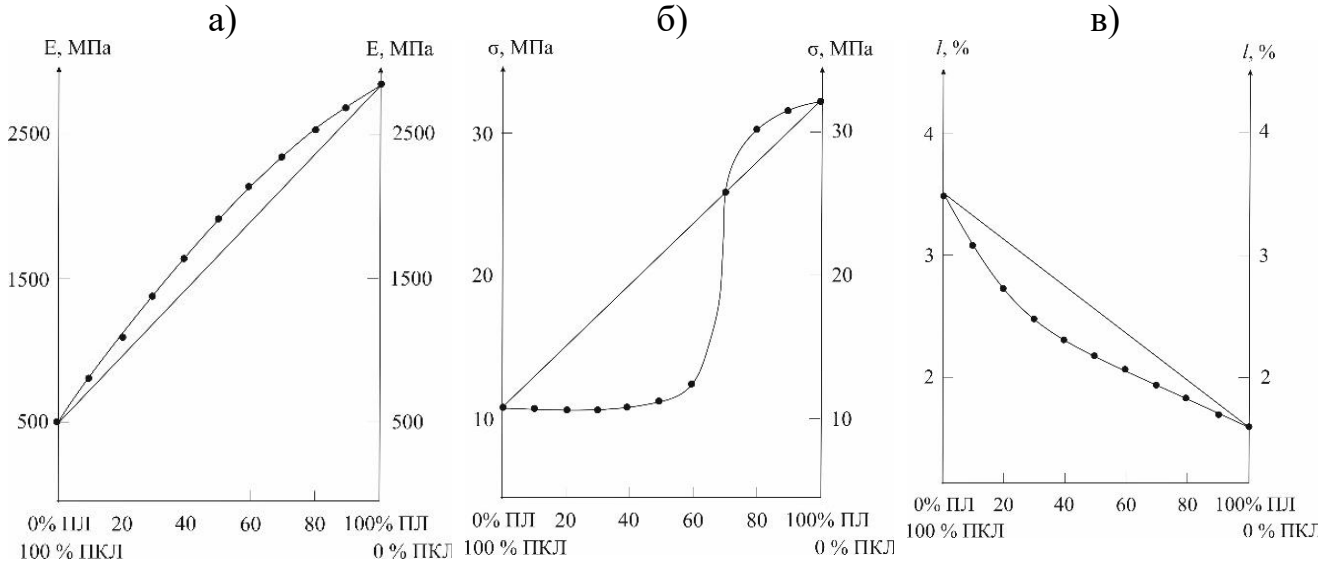


Рисунок 3.67 – Зависимость модуля упругости (а), разрывного напряжения (б) и разрывного удлинения (в) композиции ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ФТЛ в композициях 5,0 %

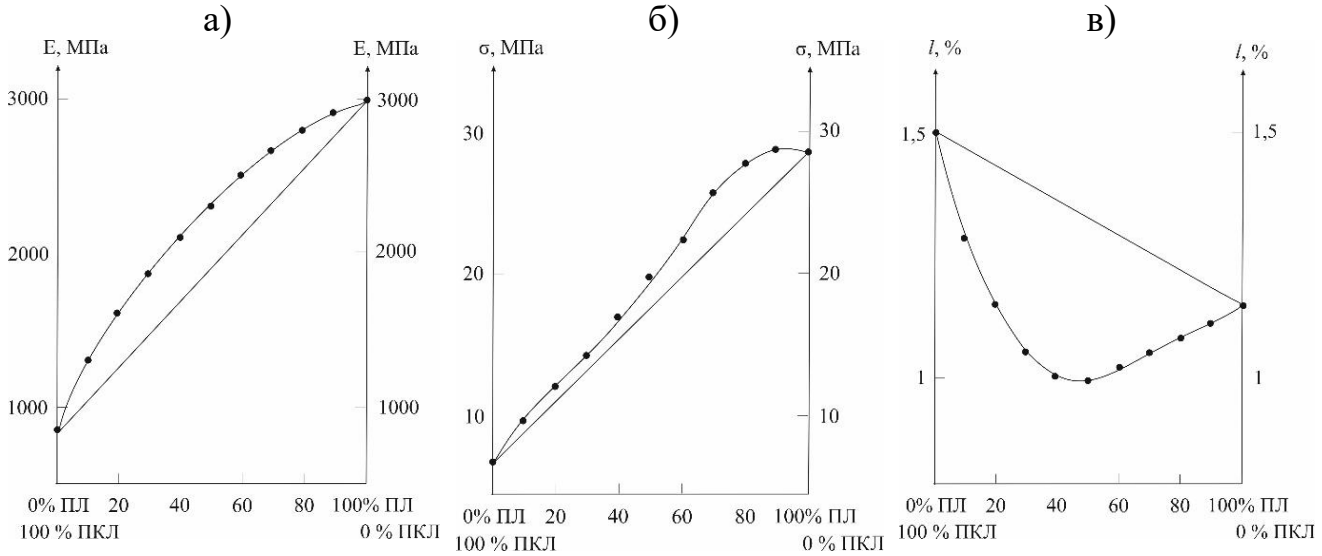


Рисунок 3.68 – Зависимость модуля упругости (а), разрывного напряжения (б) и разрывного удлинения (в) композиции ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. от содержания полиэфиров в смеси. Содержание ФТЛ в композициях 5,0 %

Введение ХТЗ и ЛВ при создании смесей на основе ПКЛ и ПЛ, так же, как и в случае отдельных систем на основе ПКЛ и ПЛ, в наибольшей степени сказывается на сорбционных свойствах по отношению к парам воды и скорости высвобождения ЛВ из пленочного материала. На рисунках 3.69–3.71 приведены диаграммы зависимости равновесной сорбции от соотношения ПКЛ и ПЛ без ХТЗ, с 20 и 70 масс. ч. ХТЗ. Хорошо видно, что чем больше ХТЗ находится в композиции ПКЛ–ПЛ–ХТЗ, тем больше сорбируют влагу материалы. Более того, наблюдается четкая корреляция с определенными ранее значениями плотности композитов (см.

рисунки 3.57–3.59). Так, в случае использования в качестве ЛВ ЦФТ и ФТЛ во всех случаях значения равновесной сорбции отклоняются в сторону больших значений. Напротив, для композитов с включенным ZnO при содержании ХТЗ менее 70 масс. ч, эти значения отклоняются в меньшую сторону от аддитивных значений.

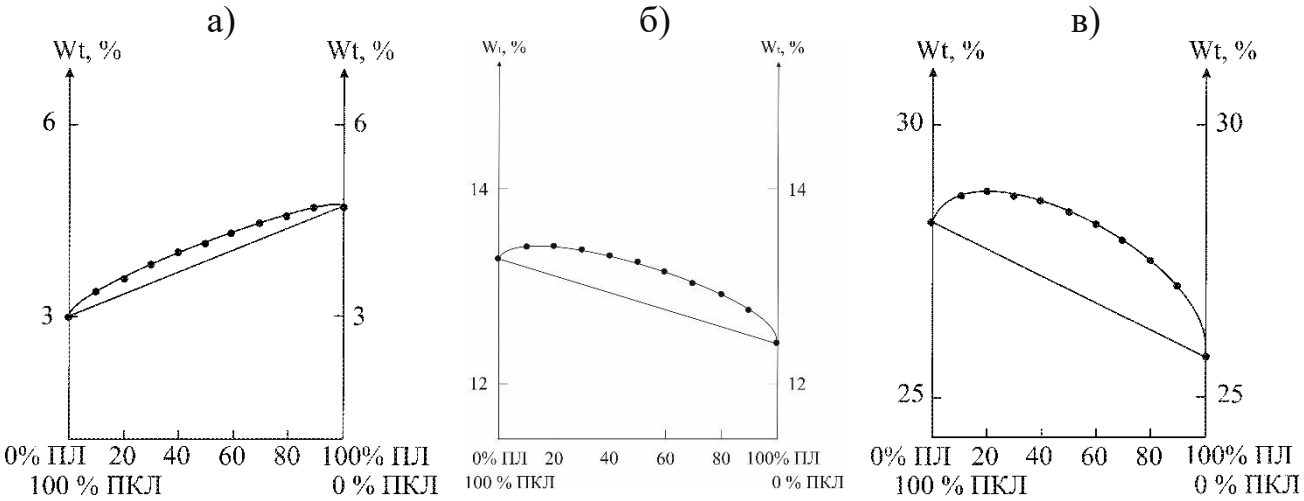


Рисунок 3.69 – Зависимость равновесной сорбции композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ЦФТ в композициях 5,0 %

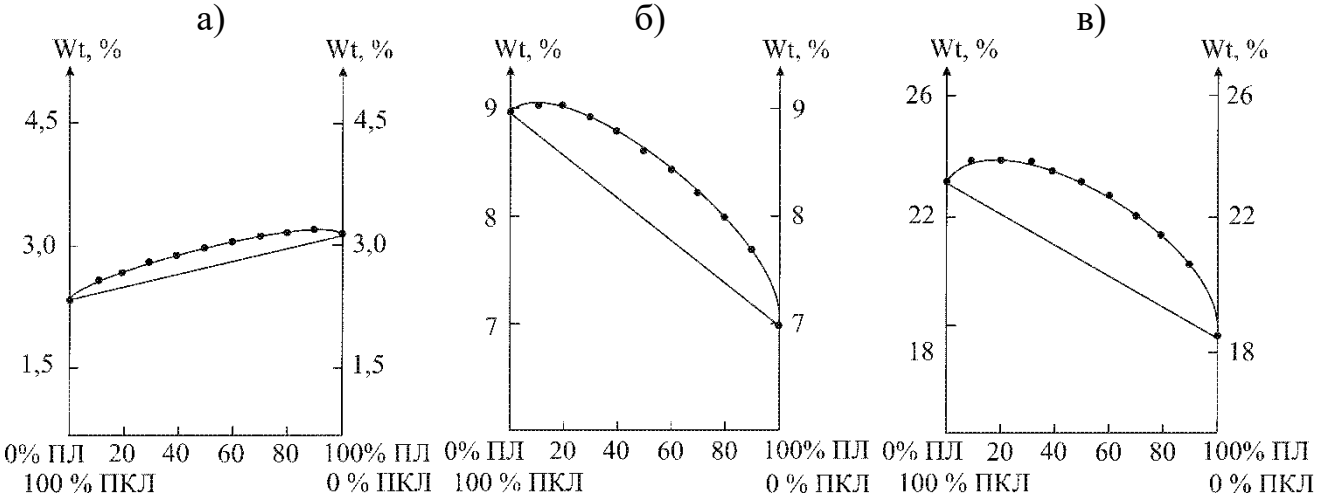


Рисунок 3.70 – Зависимость равновесной сорбции композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ФТЛ в композициях 5,0 %

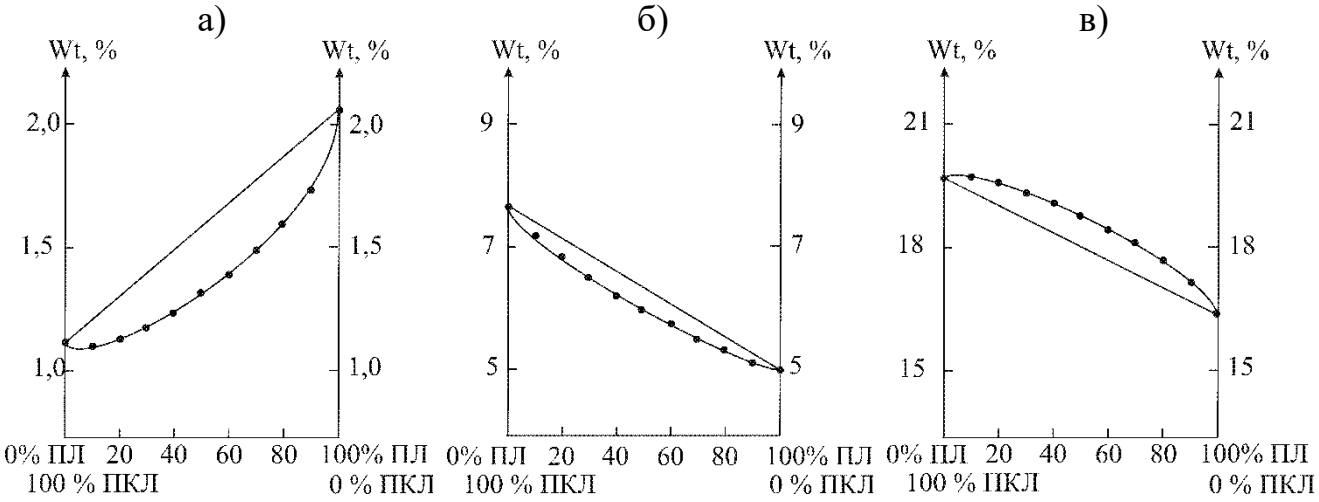


Рисунок 3.71 – Зависимость равновесной сорбции композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание оксида цинка в композициях 5,0 %

Аналогично диаграммам по равновесной сорбции изменяются и значения коэффициентов диффузии паров воды на начальном и конечном участках. На рисунках 3.72–3.74 представлены зависимости значений начальных коэффициентов диффузии паров воды исследуемых композиций. Зависимости значений конечных коэффициентов диффузии паров воды – аналогичны зависимостям значений начальных коэффициентов диффузии паров воды.

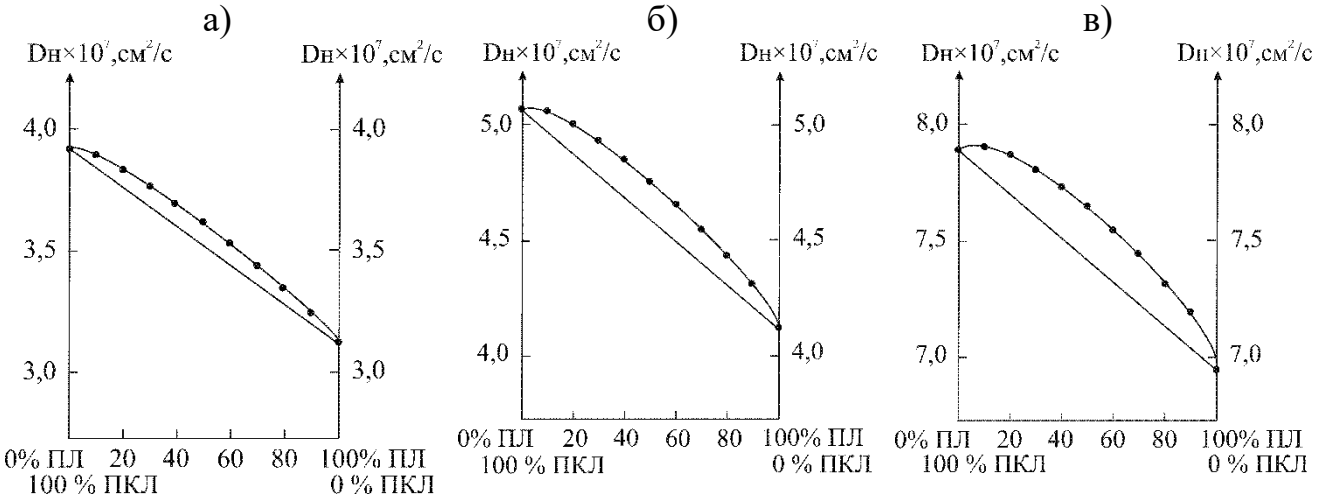


Рисунок 3.72 – Зависимость значений начальных коэффициентов диффузии сорбции паров воды композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ЦФТ в композициях 5,0 %

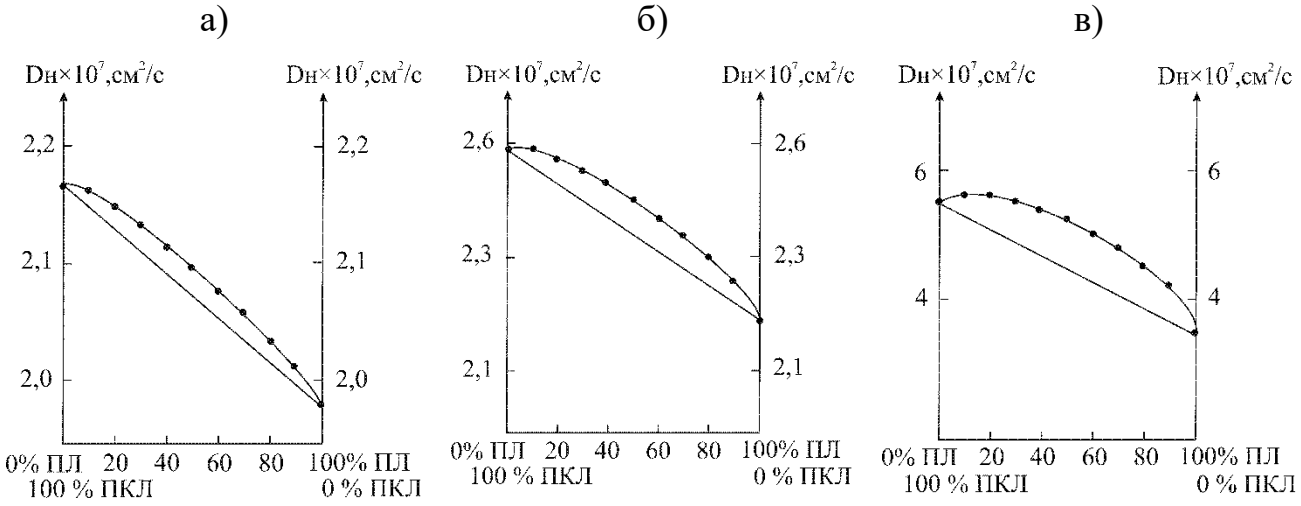


Рисунок 3.73 – Зависимость значений начальных коэффициентов диффузии сорбции паров воды композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ФТЛ в композициях 5,0 %

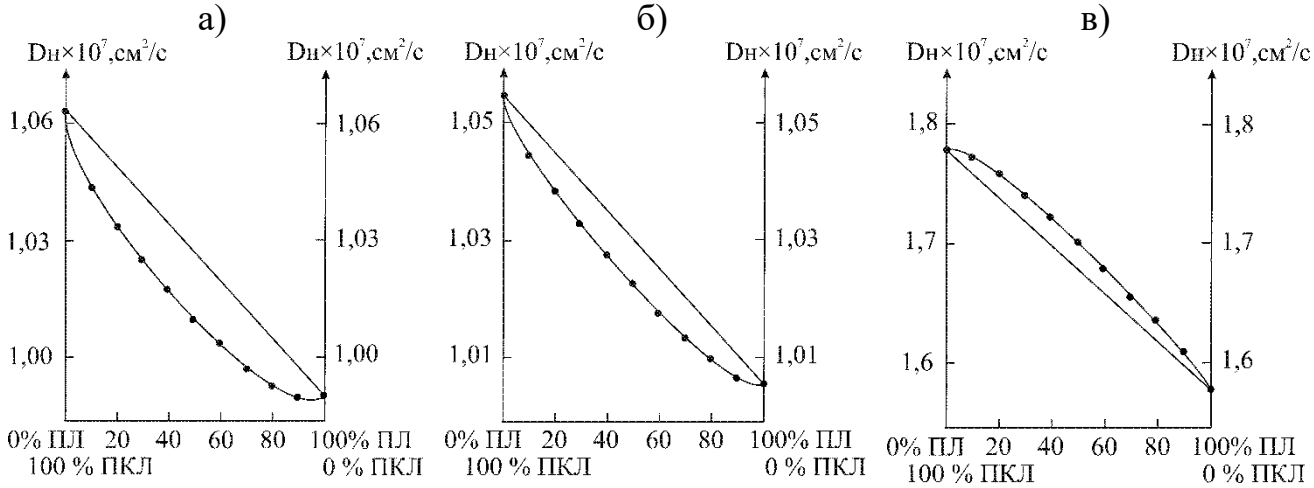


Рисунок. 3.74 – Зависимость значений начальных коэффициентов диффузии сорбции паров воды композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от соотношения полиэфиров в смеси. Содержание ZnO в композициях 5,0 %

Анализ кинетики высвобождения ЛВ с расчетом коэффициентов диффузии по методу Кранка (рисунки 3.75–3.76) однозначно свидетельствуют, что в том случае, когда происходит формирование смешанных агрегатов между ПКЛ и ПЛ с пониженной плотностью упаковки, высвобождение ЛВ происходит с большей скоростью. Увеличение количества ЛВ и ХТЗ сопровождается увеличением скорости высвобождения ЛВ из смешанной полимерной матрицы.

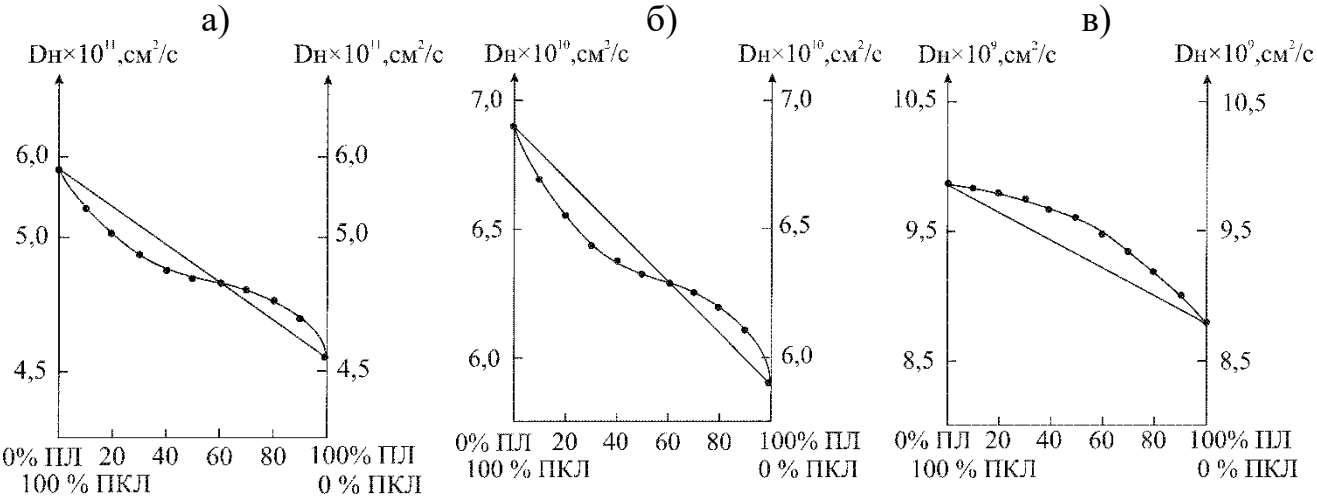


Рисунок 3.75 – Зависимость значений начальных коэффициентов диффузии выхода ЦФТ из пленочных композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от содержания полиэфиров в смеси. Содержание ЦФТ в композициях 5,0 %

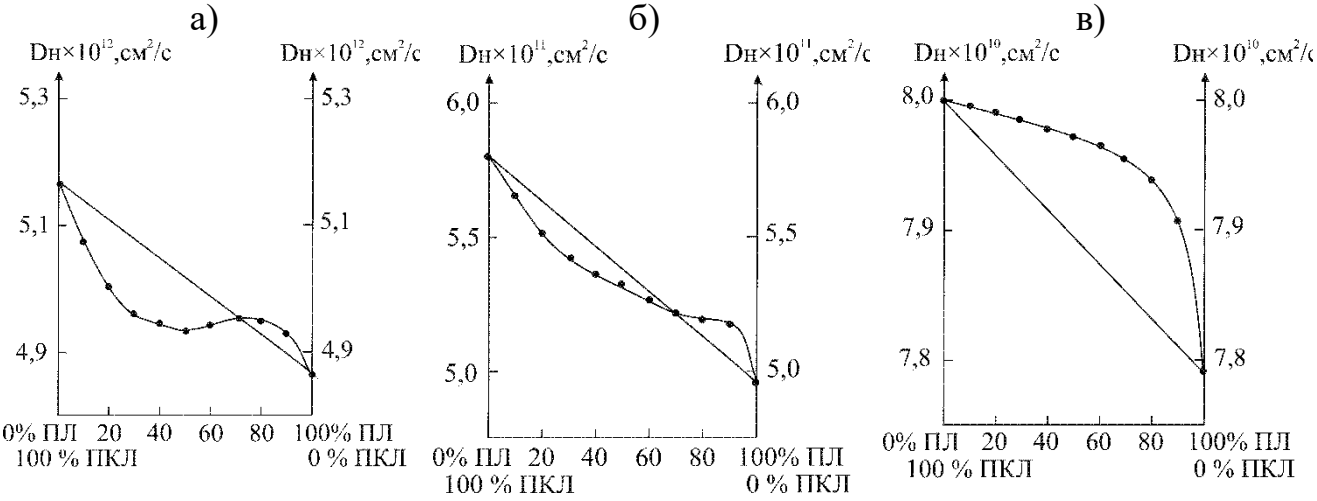


Рисунок 3.76 – Зависимость значений начальных коэффициентов диффузии выхода ФТЛ из пленочных композиций ПКЛ–ПЛ (а), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 20 масс. ч. (б), ПКЛ–ПЛ–ХТЗ 70 масс. ч. (в) от содержания полиэфиров в смеси. Содержание ФТЛ в композициях 5,0 %

Таким образом, регулируя состав смесевой композиции (соотношение полиэфиров в смеси), содержание ХТЗ и ЛВ появляется возможность регулировать ряд значимых для применения физико-химических и физико-механических параметров.

Заключение

Опираясь на физико-химические закономерности процессов получения и регулирования свойств исследуемых материалов, разработаны подходы к созданию пленочных композитов на основе термодинамически несовместимых смесей

синтетических полиэфиров (полилактида и поликапролактона) и полисахаридов (хитина и хитозана), содержащих антимикробные добавки (цефтриаксон, фталазол, оксид цинка). Пленки формировали методом высокотемпературного смешения расплавов полимеров, что позволило получить перспективные биодеградируемые материалы медицинского назначения с пролонгированным высвобождением лекарственных веществ.

В ходе работы была проведена оптимизация условий переработки (температура, время и скорость пластикации, а также температура и давление в прессе) синтетических полимеров (полилактида и поликапролактона), составляющих основу композиционного материала, с целью сведения к минимуму деструктивных процессов. Был установлен диапазон возможного варьирования физико-механических (модуль упругости, разрывное напряжение и относительное удлинение) и физико-химических показателей (комплексная вязкость, показатель текучести расплава, степень кристалличности, температура фазовых и физических переходов) полилактида и поликапролактона в процессе переработки расплава.

Установлено, что изучение физико-химических основ процессов создания новых композиционных материалов применительно к данным системам позволяет эффективно управлять свойствами композиций. Управление свойствами возможно в первую очередь благодаря варьированию соотношения полиэфиров в смесевой композиции. Так, добавление поликапролактона в полилактидную матрицу повышает эластичность композиции, а полилактида в поликапролактон – упрочняет поликапролактоновую матрицу. Регулированию поддаются и такие параметры, как вязкость расплава, плотность композиции, ее сорбционная емкость по отношению к парам воды.

Однако наиболее принципиальные изменения в свойствах смесевого материала вносит введение лекарственных препаратов – цефтриаксона и фталазола. Большинство полимеров термодинамически несовместимо друг с другом. Вследствие этого в процессе смешения они формируют гомоагрегаты, которые фиксируются, например, по отклонению в меньшую сторону от аддитивного значения вязкости расплава композиции. Так ведут себя и композиции на основе

поликапролактона и полилактида. Однако введение цефтриаксона и фталазола приводит к принципиальному изменению характера взаимодействия полиэфиров друг с другом — характер отклонения вязкости от аддитивных значений меняется, имеет место отклонение в большую сторону от аддитивных значений, что говорит о повышении совместимости полимеров и формировании гетероагрегатов.

Таким образом, данные лекарственные вещества (в отличии от оксида цинка) фактически играют роль компатибилизаторов. Наиболее вероятная причина этого – дифильная природа молекул данных лекарственных веществ. Так, молекула фталазола (фталилсульфатиазола) имеет выраженную дифильную структуру. За гидрофобность отвечают следующие фрагменты: тиазольное кольцо (пятичленный гетероцикл, содержащий атомы серы и азота); бензольное кольцо (центральное ароматическое ядро молекулы) и фрагмент фталевой кислоты (второе бензольное кольцо). Гидрофильность молекулы фталазола обеспечивается группами, способными образовывать водородные связи или имеющими высокую полярность. Это карбоксильная группа, находящаяся в остатке фталевой кислоты, сульфонильная группа (–SO_2–), содержащая сильно полярные связи сера-кислород, и амидные группы (–NH–CO–), участвующие в образовании водородных связей.

Молекула цефтриаксона является гораздо более гидрофильной благодаря наличию нескольких полярных функциональных групп: карбоксильной, аминогруппы, амидной связи, триазиновому кольцу (содержит атомы азота и кислорода (в кето-группе)). Благодаря этим участкам цефтриаксон обладает ограниченной способностью проникать через неполярные барьеры простым путем (диффузией). Несмотря на то, что цефтриаксон является преимущественно гидрофильной молекулой, в её структуре есть специфические участки с выраженными гидрофобными свойствами. Основными гидрофобными фрагментами являются: 2-аминотиазольный цикл (пятичленный гетероцикл в боковой цепи), его углеродный скелет придает молекуле определенную степень гидрофобности; тиотриазиновое кольцо (сложный гетероцикл в положении 3 цефемового ядра) – это наиболее массивная часть молекулы, которая за счет своей структуры и метильной группы формирует зону низкой полярности; цефемовое

ядро: сама основа (бициклическая система) обладает умеренной гидрофобностью по сравнению с сильно полярными функциональными группами.

Подобную роль (компатибилизатора) играет и хитозан (он тоже имеет не только гидрофильные, но и гидрофобные участки, например, участки пиранозного кольца). В результате варьирование содержания лекарственных веществ и хитозана в пленочном материале на основе полилактида и поликапролактона дает возможность изменять физико-механические свойства композиции, и, главное, регулировать сорбционные характеристики композиции и скорость высвобождения лекарственного вещества из полимерной матрицы. При этом можно предположить, что в случае введения цефтриаксона формируются «центры сорбции», удерживающие воду путем гидратации, в то время как фталазол увеличивает влагоемкость преимущественно за счет разрыхления структуры полимера и дефектов упаковки на границе раздела фаз. В ходе микробиологических исследований подтверждено, что цефтриаксон в составе защитных покрытий, полученных расплавной технологией, сохраняет свою активность в отношении *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa*, несмотря на воздействие повышенных температур в процессе технологического цикла.

Таким образом, введение цефтриаксона, фталазола и хитозана в композиции на основе полилактида и поликапролактона направленно изменяет характер межмолекулярного взаимодействия полиэфиров, что определяет возможность формирования материалов с заданным комплексом свойств. Анализ кинетики высвобождения по методам Кранка и Корсмейера–Пеппаса подтверждает, что образование смешанных гетероагрегатов с пониженной плотностью упаковки интенсифицирует диффузионно-транспортные процессы. Поликапролактон в данных системах выполняет функцию структурного пластификатора, повышающего подвижность макроцепей и облегчающего выход лекарственных веществ. При этом высокая водорастворимость цефтриаксона обусловливает более высокие значения коэффициентов диффузии по сравнению с системами, содержащими фталазол. Совокупность полученных результатов позволяет рекомендовать разработанные многокомпонентные составы для создания

биоразлагаемых изделий медицинского назначения с управляемым терапевтическим эффектом, способных обеспечивать пролонгированную антибактериальную защиту в течение заданного периода времени.

Рекомендации и перспективы дальнейшей разработки темы. Совокупность полученных экспериментальных данных и выявленных физико-химических закономерностей позволяет сформулировать следующие практические рекомендации и определить направления дальнейших исследований:

Рекомендации по практическому использованию. Разработанные научно обоснованные принципы управления эксплуатационными свойствами многокомпонентных пленочных композиций на основе смесей полилактида и поликапролактона, наполненных хитозаном и антимикробными препаратами (цефтриаксоном, фталазолом), рекомендуются для использования в фармацевтической и медицинской отраслях при создании биодеградируемых раневых покрытий с регулируемым и пролонгированным высвобождением лекарственных агентов. Оптимизированные технологические параметры переработки совместных расплавов (температура 160 °С, время смешения 10 мин, скорость вращения роторов 10 об/мин, усилие пресса 1000 кгс) могут быть непосредственно внедрены на опытно-промышленных линиях полимерного формования.

Перспективы дальнейшей разработки темы. В качестве будущих направлений исследования видится расширение спектра используемых амфифильных лекарственных веществ и модификаторов для установления более детальных корреляций между их молекулярной структурой и эффективностью компатибилизации несовместимых полиэфиров. Перспективным является проведение доклинических *in vivo* и расширенных биомедицинских испытаний полученных пленочных материалов, а также компьютерное моделирование долгосрочной кинетики их биодеструкции в средах, имитирующих жидкие среды живого организма.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что интенсификация межчастичных взаимодействий при введении неплавких полисахаридов (хитина и хитозана) в полиэфирную матрицу приводит к переходу системы из вязкоупругого в упруговязкое состояние, что вызывает ухудшение реологических и физико-механических показателей исследуемых композитов. На основании полученных закономерностей обоснована целесообразность введения полисахаридов в количестве менее 70 масс. ч. на 100 масс. ч. полимерной матрицы, а также использования фракций хитозана с размером частиц менее 0,15 мм.

2. На основании данных дифференциальной сканирующей калориметрии, реологических и физико-механических испытаний доказано, что варьирование состава бинарной смеси обеспечивает направленное управление процессами структурообразования и комплекса физико-химических свойств получаемых материалов. Установлено, что область инверсии фаз в системе полилактид - поликапролактон соответствует их массовому соотношению 70:30. Данная область характеризуется изменением характера межфазных взаимодействий, экстремальным снижением комплексной вязкости расплава, пониженной плотностью упаковки макроцепей и максимальной сорбционной емкостью в парах воды.

3. Экспериментально обосновано изменение характера межмолекулярных взаимодействий в расплавах термодинамически несовместимых смесей полилактида и поликапролактона при введении лекарственных веществ дифильной природы (цефтриаксона и фталазола). Установлено, что в отсутствие данных добавок полиэфиры формируют изолированные гомоагрегаты. Введение цефтриаксона и фталазола приводит к компатибилизации системы, критерием которой служит положительное отклонение комплексной вязкости расплава от аддитивных значений, и обусловливает формирование гетероагрегатов с рыхлой упаковкой макроцепей.

4. Установлено, что введение хитозана интенсифицирует процессы влагопоглощения и диффузионного транспорта лекарственных веществ в водную

среду за счет гидрофилизации композитов. В отличие от полисахарида, применение неорганического оксида цинка не меняет тип формируемых агрегатов и снижает сорбционную способность систем, подтверждая его роль как барьерного наполнителя. Показано, что варьирование содержания хитозана и антимикробных лекарственных добавок в полиэфирной матрице позволяет целенаправленно регулировать их физико-химические характеристики: плотность упаковки макроцепей, равновесную сорбцию паров воды и кинетику высвобождения терапевтических агентов.

5. На основании комплекса реологических, теплофизических и физико-механических исследований установлены оптимальные условия получения пленочных материалов, сводящие к минимуму термическую деструкцию и обеспечивающие высокие упруго-прочностные характеристики:

– температура в зонах пластикации и прессования 160 °С;

– продолжительность смешения в пластографе 10 мин;

– скорость вращения роторов пластографа 10 оборотов/мин;

– усилие пресса 1000 кгс;

– скорость охлаждения пленок 60 °С/мин.

Выявлены пластифицирующий эффект поликапролактона, повышающий эластичность полилактидной матрицы, а также упрочняющее действие полилактида при его распределении в фазе поликапролактона.

6. Микробиологическими испытаниями доказано, что антибиотик цефтриаксон в составе разработанных пленочных композиций полностью сохраняет антибактериальную активность в отношении штаммов *Staphylococcus aureus* и *Pseudomonas aeruginosa* после кратковременного температурного воздействия (160 °С) при переработке полимерных расплавов. Это обосновывает принципиальную возможность получения стабильных терапевтических систем пролонгированного действия с использованием высокотемпературных методов формования без потери активности лекарственных соединений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Coger V., Million N., Rehbock C. [et al.]. Tissue concentrations of zinc, iron, copper, and magnesium during the phases of full thickness wound healing in a rodent model. // Biological Trace Element Research. 2019. Vol. 191, № 1. P. 167–176. DOI: 10.1007/s12011-018-1600-y.

2. Rezvani Ghomi E., Khalili S., Nouri Khorasani S. [et al.]. Wound dressings: Current advances and future directions. // Journal of Applied Polymer Science. 2019. Vol. 136, № 27. P. 47738. DOI: 10.1002/app.47738.

3. Dhivya S., Padma V. V., Santhini E. Wound dressings—A review. // BioMedicine. 2015. Vol. 5, № 4. P. 24–28. DOI: 10.7603/s40681-015-0022-9.

4. Arif M. M., Khan S. M., Gull N. [et al.]. Polymer-based biomaterials for chronic wound management: promises and challenges. // International Journal of Pharmaceutics. 2021. Vol. 598. P. 120270. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120270.

5. Van Koppen C. J., Hartmann R. W. Advances in the treatment of chronic wounds: A patent review. // Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2015. Vol. 25. P. 931–937. DOI: 10.1517/13543776.2015.1045413.

6. Nirantharakumar K., Saeed M., Wilson I. [et al.]. In-hospital mortality and length of stay in patients with diabetes having foot disease. // Journal of Diabetes and its Complications. 2013. Vol. 27. P. 454–458. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.04.004.

7. Frykberg R. G. Challenges in the treatment of chronic wounds. // Advances in Wound Care. 2015. Vol. 4. P. 560–582. DOI: 10.1089/wound.2015.0635.

8. Raziyeva K., Kim Y., Zharkinbekov Z. [et al.]. Immunology of acute and chronic wound healing. // Biomolecules. 2021. Vol. 11. P. 700. DOI: 10.3390/biom11050700.

9. Zhong W. Efficacy and toxicity of antibacterial agents used in wound dressings. // Cutaneous and Ocular Toxicology. 2015. Vol. 34. P. 61–67. DOI: 10.3109/15569527.2014.894541.

10. Mofazzal Jahromi M. A., Sahandi Zangabad P., Moosavi Basri S. M. [et al.]. Nanomedicine and advanced technologies for burns: preventing infection and facilitating

wound healing. // Advanced Drug Delivery Reviews. 2018. Vol. 123. P. 33–64. DOI: 10.1016/j.addr.2017.07.014.

11. Roy R., Tiwari M., Donelli G., Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: a focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. // Virulence. 2018. Vol. 9, № 1. P. 522–554. DOI: 10.1080/21505594.2017.1418833.

12. Rajpaul K. Biofilm in wound care. // British Journal of Community Nursing. 2015. Vol. 20, Suppl. 9. P. S6–S11. DOI: 10.12968/bjcn.2015.20.Sup9.S6.

13. Beyer S., Pfrepper C., Kronberg J. [et al.]. Ausgeprägte kutane Nekrosen und Blutungsneigung bei einem 73-jährigen Mann. // Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2015. Vol. 13. P. 252–255. DOI: 10.1111/ddg.12574.

14. Willyard C. Unlocking the secrets of scar-free skin healing. // Nature. 2018. Vol. 563. P. S86–S88. DOI: 10.1038/d41586-018-07204-z.

15. Ferguson M. W. J., O'Kane S. Scar-free healing: from embryonic mechanism to adult therapeutic intervention. // Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences. 2004. Vol. 359, № 1445. P. 839–850. DOI: 10.1098/rstb.2004.1471.

16. Enoch S., Leaper D. J. Basic science of wound healing. // Surgery. 2005. Vol. 23. P. 37. DOI: 10.1383/surg.23.2.37.60351.

17. Khaliq T., Sohail M., Minhas M. U. [et al.]. Self-crosslinked chitosan/κ-carrageenan-based biomimetic membranes to combat diabetic burn wound infections. // International Journal of Biological Macromolecules. 2022. Vol. 197. P. 157–168. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.12.164.

18. Thomas D. C., Tsu C. L., Nain R. A. [et al.]. The role of debridement in wound bed preparation in chronic wound: a narrative review. // Annals of Medicine and Surgery. 2021. Vol. 71. P. 102876. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102876.

19. Deng L., Du C., Song P. [et al.]. The role of oxidative stress and antioxidants in diabetic wound healing. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2021. Vol. 2021. P. 1–11. DOI: 10.1155/2021/6676550.

20. Zheng H., Wang S., Cheng F. [et al.]. Bioactive anti-inflammatory, antibacterial, conductive multifunctional scaffold based on MXene@CeO2

nanocomposites for infection-impaired skin multimodal therapy. // Chemical Engineering Journal. 2021. Vol. 424. P. 130148. DOI: 10.1016/j.cej.2021.130148.

21. Skórkowska-Telichowska K., Czemplik M., Kulma A., Szopa J. The local treatment and available dressings designed for chronic wounds. // Journal of the American Academy of Dermatology. 2013. Vol. 68. P. e117–e126. DOI: 10.1016/j.jaad.2012.08.013.

22. Xu Z., Liang B., Tian J. [et al.]. Anti-inflammation biomaterial platforms for chronic wound healing. // Biomaterials Science. 2021. Vol. 9. P. 4388–4409. DOI: 10.1039/D1BM00331J.

23. Hu B., Gao M., Boakye-Yiadom K. O. [et al.]. An intrinsically bioactive hydrogel with on-demand drug release behaviors for diabetic wound healing. // Bioactive Materials. 2021. Vol. 6. P. 4592–4606. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.05.011.

24. Peng J., Zhao H., Tu C. [et al.]. In situ hydrogel dressing loaded with heparin and basic fibroblast growth factor for accelerating wound healing in rat. // Materials Science and Engineering: C. 2020. Vol. 116. P. 111169. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111169.

25. Lee Y. H., Hong Y. L., Wu T. L. [et al.]. Novel silver and nanoparticle-encapsulated growth factor co-loaded chitosan composite hydrogel with sustained antimicrobility and promoted biological properties for diabetic wound healing. // Materials Science and Engineering: C. 2021. Vol. 118. P. 111385. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111385.

26. Widgerow A. D., King K., Tocco-Tussardi I. [et al.]. The burn wound exudate—An under-utilized resource. // Burns. 2015. Vol. 41. P. 11–17. DOI: 10.1016/j.burns.2014.07.009.

27. Kus K. J. B., Ruiz E. S. Wound Dressings – A Practical Review. // Current Dermatology Reports. 2020. Vol. 9. P. 298–308. DOI: 10.1007/s13671-020-00319-w.

28. Falabella A. F. Debridement and wound bed preparation. // Dermatologic Therapy. 2006. Vol. 19. P. 317–325. DOI: 10.1111/j.1529-8019.2006.00096.x.

29. Жорина Л. А., Роговина С. З., Прут Э. В. [и др.]. Биоразлагаемые композиции на основе полиэфиров поли-(3-гидроксибутирата) и полилактида,

получаемых из растительного сырья. // Высокомолекулярные соединения. Серия А. 2020. Т. 62, № 4. С. 263–270. DOI: 10.31857/S2308112020040136.

30. Роговина С. З., Алексанян К. В., Владимиров Л. В., Берлин А. А. Биоразлагаемые полимерные материалы на основе полилактида. // Химическая физика. 2019. Т. 38, № 9. С. 39–46. DOI: 10.1134/S0207401X19090097.

31. Роговина С. З., Алексанян К. В., Колбасова Е. Ю., Горенберг А. Я. Композиции на основе крахмала и полилактида. // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. 2019. Т. 61, № 3. С. 226–232. DOI: 10.1134/S2308113919030112.

32. Роговина С. З., Алексанян К. В., Кузнецова О. П., Берлин А. А. Механические свойства и биоразлагаемость композиций полилактида с полисахаридами. // Все материалы. Энциклопедический справочник. 2019. № 2. С. 2–7. DOI: 10.31044/1994-6260-2019-0-2-2-7.

33. Роговина С. З., Алексанян К. В., Горенберг А. Я. [и др.]. Исследование механических свойств, морфологии и биоразлагаемости композиций полилактида с полисахаридами. // Химия растительного сырья. 2015. № 1. С. 29–39.

34. Tabassum A., Furtado S. C., Bharath S. Development of antimicrobial colloidal silver incorporated lyophilized biopolymer wafers for wound care. // Wound Medicine. 2018. Vol. 21. P. 1–7. DOI: 10.1016/j.wndm.2018.04.001.

35. Kim M. H., Park H., Nam H. C. [et al.]. Injectable methylcellulose hydrogel containing silver oxide nanoparticles for burn wound healing. // Carbohydrate Polymers. 2018. Vol. 181. P. 579–586. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.10.071.

36. Jones V., Grey J. E., Harding K. G. Wound dressings. // BMJ (British Medical Journal). 2006. Vol. 332. P. 777–780. DOI: 10.1136/bmj.332.7544.777.

37. Xie Z., Aphale N. V., Kadapure T. D. [et al.]. Design of antimicrobial peptides conjugated biodegradable citric acid derived hydrogels for wound healing. // Journal of Biomedical Materials Research Part A. 2015. Vol. 103. P. 3907–3918. DOI: 10.1002/jbm.a.35502.

38. Pillai M. M., Dandia H., Checker R. [et al.]. Novel combination of bioactive agents in bilayered dermal patches provides superior wound healing. // Nanomedicine:

Nanotechnology, Biology and Medicine. 2022. Vol. 40. P. 102495. DOI: 10.1016/j.nano.2021.102495.

39. Smandri A., Nordin A., Hwei N. M. [et al.]. Natural 3D-printed bioinks for skin regeneration and wound healing: A systematic review. // Polymers. 2020. Vol. 12, № 8. P. 1782. DOI: 10.3390/polym12081782.

40. Hutmacher D. W. Scaffolds in tissue engineering bone and cartilage. // Biomaterials. 2000. Vol. 21, № 24. P. 2529–2543. DOI: 10.1016/S0142-9612(00)00121-6.

41. Lam C. X. F., Mo X., Teoh S. H., Hutmacher D. Scaffold development using 3D printing with a starch-based polymer. // Materials Science and Engineering: C. 2002. Vol. 20, № 1-2. P. 49–56. DOI: 10.1016/S0928-4931(02)00012-7.

42. Takeuchi T., Ito M., Yamaguchi S. [et al.]. Hydrocolloid dressing improves wound healing by increasing M2 macrophage polarization in mice with diabetes. // Nagoya Journal of Medical Science. 2020. Vol. 82, № 3. P. 487–499. DOI: 10.18999/nagjms.82.3.487.

43. Pott F. S., Meier M. J., Stocco J. G. D. [et al.]. The effectiveness of hydrocolloid dressings versus other dressings in the healing of pressure ulcers in adults and older adults: A systematic review and meta-analysis. // Revista Latino-Americana de Enfermagem. 2014. Vol. 22, № 3. P. 511–520. DOI: 10.1590/0104-1169.3480.2445.

44. Priddy-Arrington T. R., Ward M. S., Edwards R. E., Caldorera-Moore M. E. Proactive biomaterials for chronic wound management and treatment. // Current Opinion in Biomedical Engineering. 2021. Vol. 20. P. 100327. DOI: 10.1016/j.cobme.2021.100327.

45. Arroyo A. A., Casanova P. L., Soriano J. V., Torra i Bou J. E. Open-label clinical trial comparing the clinical and economic effectiveness of using a polyurethane film surgical dressing with gauze surgical dressings in the care of post-operative surgical wounds. // International Wound Journal. 2015. Vol. 12, № 3. P. 285–292. DOI: 10.1111/iwj.12099.

46. Gopinath D., Ahmed M. R., Gomathi K. [et al.]. Dermal wound healing processes with curcumin incorporated collagen films. // Biomaterials. 2004. Vol. 25, № 10. P. 1911–1917. DOI: 10.1016/S0142-9612(03)00625-2.

47. Kent D. J. Evidence-based policy: Hydrocolloids in the management of pressure ulcers. // Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing. 2010. Vol. 37, № 1. P. 41–48. DOI: 10.1097/WON.0b013e3181c68f23.

48. Wang X., Wang Y., Bi S. [et al.]. Optically transparent antibacterial films capable of healing multiple scratches. // Advanced Functional Materials. 2014. Vol. 24, № 3. P. 403–411. DOI: 10.1002/adfm.201301736.

49. Reyes-Ortega F., Cifuentes A., Rodriguez G. [et al.]. Bioactive bilayered dressing for compromised epidermal tissue regeneration with sequential activity of complementary agents. // Acta Biomaterialia. 2015. Vol. 23. P. 103–115. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.05.012.

50. Zhao X., Dong R. N., Guo B. L., Ma P. X. Dopamine-incorporated dual bioactive electroactive shape memory polyurethane elastomers with physiological shape recovery temperature, high stretchability, and enhanced C2C12 myogenic differentiation. // ACS Applied Materials & Interfaces. 2017. Vol. 9, № 35. P. 29595–29611. DOI: 10.1021/acsami.7b10163.

51. Qian J., Lin Z., Chen S. [et al.]. Synthesis and evaluation of an amphiphilic deferoxamine: gallium-conjugated cationic random copolymer against a murine wound healing infection model of pseudomonas aeruginosa. // Acta Biomaterialia. 2021. Vol. 126. P. 384–393. DOI: 10.1016/j.actbio.2021.03.023.

52. Eskandarinia A., Kefayat A., Rafienia M. [et al.]. Cornstarch-based wound dressing incorporated with hyaluronic acid and propolis: in vitro and in vivo studies. // Carbohydrate Polymers. 2019. Vol. 216. P. 25–35. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.03.091.

53. McLaughlin S., Ahumada M., Franco W. [et al.]. Sprayable peptide-modified silver nanoparticles as a barrier against bacterial colonization. // Nanoscale. 2016. Vol. 8, № 46. P. 19200–19203. DOI: 10.1039/C6NR05335H.

54. Chen S., Wang H., Jian Z. [et al.]. Novel poly(vinyl alcohol)/chitosan/modified graphene oxide biocomposite for wound dressing application.

// Macromolecular Bioscience. 2020. Vol. 20, № 3. P. e1900385. DOI: 10.1002/mabi.201900385.

55. Lin S. Y., Chen K. S., Liang R. C. Design and evaluation of drug-loaded wound dressing having thermo responsive, adhesive, absorptive and easy peeling properties. // Biomaterials. 2001. Vol. 22, № 22. P. 2999–3004. DOI: 10.1016/S0142-9612(01)00046-6.

56. Veeruraj A., Liu L., Zheng J. [et al.]. Evaluation of astaxanthin incorporated collagen film developed from the outer skin waste of squid Doryteuthis singhalensis for wound healing and tissue regenerative applications. // Materials Science and Engineering: C. 2019. Vol. 95. P. 29–42. DOI: 10.1016/j.msec.2018.10.055.

57. Bajpai S. K., Ahuja S., Chand N., Bajpai M. Nano cellulose dispersed chitosan film with Ag NPs/curcumin: an in vivo study on albino rats for wound dressing. // International Journal of Biological Macromolecules. 2017. Vol. 104, Pt. A. P. 1012–1019. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.06.101.

58. Chattopadhyay S., Raines R. T. Collagen-based biomaterials for wound healing. // Biopolymers. 2014. Vol. 101, № 8. P. 821–833. DOI: 10.1002/bip.22486.

59. Contardi M., Russo D., Suarato G. [et al.]. Polyvinylpyrrolidone/hyaluronic acid-based bilayer constructs for sequential delivery of cutaneous antiseptic and antibiotic. // Chemical Engineering Journal. 2019. Vol. 358. P. 912–923. DOI: 10.1016/j.cej.2018.10.076.

60. Gardikiotis I., Cojocaru F.-D., Mihai C.-T. [et al.]. Borrowing the features of biopolymers for emerging wound healing dressings: a review. // International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23, № 15. P. 8778. DOI: 10.3390/ijms23158778.

61. Palo M., Rönkönharju S., Tiirik K. [et al.]. Bi-layered polymer carriers with surface modification by electrospinning for potential wound care applications. // Pharmaceutics. 2019. Vol. 11, № 12. P. 678. DOI: 10.3390/pharmaceutics11120678.

62. Mostafavi Esfahani M., Koupaei N., Hassanzadeh-Tabrizi S. A. Synthesis and characterization of polyvinyl alcohol/dextran/Zataria wound dressing with superior antibacterial and antioxidant properties. // Journal of Vinyl and Additive Technology. 2023. Vol. 29, № 2. P. 380–394. DOI: 10.1002/vnl.21966.

63. Kavoosi G., Rad A. H., Hoseini S. M. [et al.]. Preparation and characterization of a novel gelatin–poly (vinyl alcohol) hydrogel film loaded with Zataria multiflora essential oil for antibacterial–antioxidant wound-dressing applications. // Journal of Applied Polymer Science. 2017. Vol. 134, № 39. P. 45351. DOI: 10.1002/app.45351.

64. Rodríguez-Tobías H., Morales G., Grande D. Comprehensive review on electrospinning techniques as versatile approaches toward antimicrobial biopolymeric composite fibers. // Materials Science and Engineering: C. 2019. Vol. 101. P. 306–322. DOI: 10.1016/j.msec.2019.03.072.

65. Ghosal K., Chandra A., Roy S. [et al.]. Electrospinning over solvent casting: tuning of mechanical properties of membranes. // Scientific Reports. 2018. Vol. 8. P. 5058. DOI: 10.1038/s41598-018-23425-x.

66. Habibi S., Mohammadi T., Shirazi R. H. M. T. [et al.]. A bilayer mupirocin/bupivacaine-loaded wound dressing based on chitosan/poly (vinyl alcohol) nanofibrous mat: preparation, characterization, and controlled drug release. // International Journal of Biological Macromolecules. 2023. Vol. 240. P. 124399. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124399.

67. Hajinasrollah K., Habibi S., Nazockdast H. Fabrication of gelatin–chitosan–gum tragacanth with thermal annealing cross-linking strategy. // Journal of Engineered Fibers and Fabrics. 2019. Vol. 14. P. 1–11. DOI: 10.1177/1558925019880338.

68. De Oliveira R. S., Fantaus S. S., Guillot A. J. [et al.]. 3D-printed products for topical skin applications: from personalized dressings to drug delivery. // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13, № 11. P. 1946. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111946.

69. Contardi M., Kossyvaki D., Picone P. [et al.]. Electrospun polyvinylpyrrolidone (PVP) hydrogels containing hydroxycinnamic acid derivatives as potential wound dressings. // Chemical Engineering Journal. 2021. Vol. 409. P. 128144. DOI: 10.1016/j.cej.2020.128144.

70. Chen G., Xu Y., Kwok P. C. L., Kang L. Pharmaceutical applications of 3D printing. // Additive Manufacturing. 2020. Vol. 34. P. 101209. DOI: 10.1016/j.addma.2020.101209.

71. Cubo-Mateo N., Gelinsky M. Wound and skin healing in space: the 3D bioprinting perspective. // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2021. Vol. 9. P. 720217. DOI: 10.3389/fbioe.2021.720217.

72. Ramesh S., Harrysson O. L., Rao P. K. [et al.]. Extrusion bioprinting: recent progress, challenges, and future opportunities. // Bioprinting. 2021. Vol. 21. P. e00116. DOI: 10.1016/j.bprint.2020.e00116.

73. Gudapati H., Dey M., Ozbolat I. A comprehensive review on droplet-based bioprinting: past, present and future. // Biomaterials. 2016. Vol. 102. P. 20–42. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2016.06.012.

74. Karvinen J., Kellomäki M. Design aspects and characterization of hydrogel-based bioinks for extrusion-based bioprinting. // Bioprinting. 2023. Vol. 32. P. e00274. DOI: 10.1016/j.bprint.2023.e00274.

75. Temirel M., Hawxhurst C., Tasoglu S. Shape fidelity of 3D-bioprinted biodegradable patches. // Micromachines. 2021. Vol. 12, № 2. P. 195. DOI: 10.3390/mi12020195.

76. Masri S., Fauzi M. B. Current insight of printability quality improvement strategies in natural-based bioinks for skin regeneration and wound healing. // Polymers. 2021. Vol. 13, № 7. P. 1011. DOI: 10.3390/polym13071011.

77. Ellison C. J., Phatak A., Giles D. W. [et al.]. Melt blown nanofibers: fiber diameter distributions and onset of fiber breakup. // Polymer. 2007. Vol. 48, № 11. P. 3306–3316. DOI: 10.1016/j.polymer.2007.03.018.

78. Hiremath N., Bhat G. Melt blown polymeric nanofibers for medical applications—an overview. // Nanoscience and Technology: An International Journal. 2015. Vol. 6, № 3. P. 249–258. DOI: 10.1615/NanoSciTechnolIntJ.v6.i3.10.

79. Gao Y., Zhang J., Su Y. [et al.]. Recent progress and challenges in solution blow spinning. // Materials Horizons. 2021. Vol. 8, № 2. P. 426–446. DOI: 10.1039/D0MH01321K.

80. Wang R., Zhang H., Cao Y. [et al.]. Preparation of PLA/PEG@SDS microfibers-based nonwovens via melt-blown process parameters: wound dressings with

enhanced water wetting performance. // Journal of Applied Polymer Science. 2023. Vol. 140, № 23. P. e54234. DOI: 10.1002/app.54234.

81. Ponnamma D., Sadasivuni K. K., Cabibihan J.-J., Al-Maadeed M. A.-A. Smart Polymer Nanocomposites, Energy Harvesting, Self-Healing and Shape Memory Applications. Cham, Switzerland: Springer, 2017. 132 p.

82. Albdiry M. Effect of melt blending processing on mechanical properties of polymer nanocomposites: a review. // Polymer Bulletin. 2024. Vol. 81. P. 5793–5821. DOI: 10.1007/s00289-023-05012-z.

83. De Roover B., Devaux J., Legras R. Nucleation of poly(ethylene terephthalate) by sodium compounds: A structural study. // Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry. 1997. Vol. 35. P. 1313–1320. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0518(199705)35:7<1313::AID-POLA18>3.0.CO;2-9.

84. Mathieu L. M., Bourban P. E., Månson J. A. E. Processing of homogeneous ceramic/polymer blends for bioresorbable composites. // Composites Science and Technology. 2006. Vol. 66, № 9. P. 1606–1614. DOI: 10.1016/j.compscitech.2005.11.011.

85. Majeed K., Al Ali M., Almaadeed A., Zagho M. M. Comparison of the effect of carbon, halloysite and titania nanotubes on the mechanical and thermal properties of LDPE based nanocomposite films. // Chinese Journal of Chemical Engineering. 2017. Vol. 25, № 9. P. 1314–1321. DOI: 10.1016/j.cjche.2017.02.012.

86. Zagho M. M., Hussein E. A., Elzatahry A. A. Recent overviews in functional polymer composites for biomedical applications. // Polymers. 2018. Vol. 10, № 7. P. 739. DOI: 10.3390/polym10070739.

87. Basu P., Narendrakumar U., Arunachalam R. [et al.]. Characterization and evaluation of carboxymethyl cellulose-based films for healing of full-thickness wounds in normal and diabetic rats. // ACS Omega. 2018. Vol. 3, № 10. P. 12622–12632. DOI: 10.1021/acsomega.8b01648.

88. Hussain Z., Thu H. E., Shuid A. N. [et al.]. Recent advances in polymer-based wound dressings for the treatment of diabetic foot ulcer: an overview of state-of-

the-art. // Current Drug Targets. 2017. Vol. 18, № 5. P. 527–550. DOI: 10.2174/1389450116666150722153026.

89. Alven S., Aderibigbe B. A. Fabrication of hybrid nanofibers from biopolymers and poly (vinyl alcohol)/poly (ε-caprolactone) for wound dressing applications. // Polymers. 2021. Vol. 13, № 13. P. 2104. DOI: 10.3390/polym13132104.

90. Li X., Nan K., Li L. [et al.]. In vivo evaluation of curcumin nanoformulation loaded methoxy poly (ethylene glycol)-graft-chitosan composite film for wound healing application. // Carbohydrate Polymers. 2012. Vol. 88, № 1. P. 84–90. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.11.087.

91. Alven S., Nqoro X., Aderibigbe B. A. Polymer-based materials loaded with curcumin for wound healing application. // Polymers. 2020. Vol. 12, № 10. P. 2286. DOI: 10.3390/polym12102286.

92. Dattilo M., Patitucci F., Prete S. [et al.]. Polysaccharide-based hydrogels and their application as drug delivery systems in cancer treatment: a review. // Journal of Functional Biomaterials. 2023. Vol. 14, № 1. P. 55. DOI: 10.3390/jfb14010055.

93. Moholkar D. N., Sadalage P. S., Peixoto D. [et al.]. Recent advances in biopolymer-based formulations for wound healing applications. // European Polymer Journal. 2021. Vol. 160. P. 110784. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2021.110784.

94. Bellis S. L. Advantages of RGD peptides for directing cell association with biomaterials. // Biomaterials. 2011. Vol. 32, № 15. P. 4205–4210. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.02.029.

95. Pastar I., Stojadinovic O., Yin N. C. [et al.]. Epithelialization in wound healing: a comprehensive review. // Advances in Wound Care. 2014. Vol. 3, № 4. P. 445–464. DOI: 10.1089/wound.2013.0477.

96. Gajbhiye S., Wairkar S. Collagen fabricated delivery systems for wound healing: a new roadmap. // Biomaterials Advances. 2022. Vol. 142. P. 213152. DOI: 10.1016/j.bioadv.2022.213152.

97. Wound Healing Biomaterials—Volume 2: Functional Biomaterials / Ed. M. Agren. Sawston, UK: Woodhead Publishing, 2016. 434 p.

98. Young S., Wong M., Tabata Y., Mikos A. G. Controlled release of angiogenic growth factors from biodegradable matrices for tissue repair and regeneration. // Journal of Controlled Release. 2005. Vol. 109, № 1-3. P. 256–274. DOI: 10.1016/j.jconrel.2005.09.023.

99. Diaz-Gomez L., Gonzalez-Prada I., Millan R. [et al.]. 3D printed carboxymethyl cellulose scaffolds for autologous growth factors delivery in wound healing. // Carbohydrate Polymers. 2022. Vol. 278. P. 118924. DOI: 10.1016/j.carbpol.2021.118924.

100. Goy R. C., Britto D. D., Assis O. B. Review of the antimicrobial activity of chitosan. // Polímeros. 2009. Vol. 19, № 3. P. 241–247. DOI: 10.1590/S0104-14282009000300013.

101. Arkoun M., Daigle F., Heuzey M.-C., Ajji A. Mechanism of action of electrospun chitosan-based nanofibers against meat spoilage and pathogenic bacteria. // Molecules. 2017. Vol. 22, № 4. P. 585. DOI: 10.3390/molecules22040585.

102. Utracki L. A. Polymer Blends Handbook. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2002. 1051 p.

103. Kucińska-Lipka J., Gubanska I., Janik H. Bacterial cellulose in the field of wound healing and regenerative medicine of skin: recent trends and future prospects. // Polymer Bulletin. 2015. Vol. 72, № 9. P. 2399–2419. DOI: 10.1007/s00289-015-1353-9.

104. Miao J., Pangule R. C., Paskaleva E. E. [et al.]. Lysostaphin-functionalized cellulose fibers with antistaphylococcal activity for wound healing applications. // Biomaterials. 2011. Vol. 32, № 36. P. 9557–9567. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.08.069.

105. Pang M., Huang Y., Meng F. [et al.]. Application of bacterial cellulose in skin and bone tissue engineering. // European Polymer Journal. 2020. Vol. 122. P. 109365. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2019.109365.

106. Wen X., Zheng Y., Wu J. [et al.]. In vitro and in vivo investigation of bacterial cellulose dressing containing uniform silver sulfadiazine nanoparticles for burn wound healing. // Progress in Natural Science: Materials International. 2015. Vol. 25, № 3. P. 197–203. DOI: 10.1016/j.pnsc.2015.04.004.

107. Maneerung T., Tokura S., Rujiravanit R. Impregnation of silver nanoparticles into bacterial cellulose for antimicrobial wound dressing. // Carbohydrate Polymers. 2008. Vol. 72, № 1. P. 43–51. DOI: 10.1016/j.carbpol.2007.08.025.

108. Khoramabadi H., Arabloo M., Ghorbani M. [et al.]. A review of Polyvinyl alcohol / Carboxymethyl cellulose (PVA/CMC) composites for various applications. // Journal of Composites and Compounds. 2020. Vol. 2, № 3. P. 119–126. DOI: 10.29252/jcc.2.3.6.

109. Lin W.-C., Lien C.-C., Yeh H.-J. [et al.]. Bacterial cellulose and bacterial cellulose–chitosan membranes for wound dressing applications. // Carbohydrate Polymers. 2013. Vol. 94, № 1. P. 603–611. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.01.077.

110. Su J., Li J., Liang J. [et al.]. Hydrogel preparation methods and biomaterials for wound dressing. // Life. 2021. Vol. 11, № 10. P. 1016. DOI: 10.3390/life11101016.

111. Goh C. H., Heng P. W. S., Chan L. W. Alginates as a useful natural polymer for microencapsulation and therapeutic applications. // Carbohydrate Polymers. 2012. Vol. 88, № 1. P. 1–12. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.12.012.

112. Fonder M. A., Lazarus G. S., Cowan D. A. [et al.]. Treating the chronic wound: a practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings. // Journal of the American Academy of Dermatology. 2008. Vol. 58, № 2. P. 185–206. DOI: 10.1016/j.jaad.2007.08.049.

113. Goh C. H., Heng P. W. S., Chan L. W. Alginates as a useful natural polymer for microencapsulation and therapeutic applications. // Carbohydrate Polymers. 2012. Vol. 88, № 1. P. 1–12. DOI: 10.1016/j.carbpol.2011.12.012.

114. Xie Y., Gao P., He F., Zhang C. Application of alginate-based hydrogels in hemostasis. // Gels. 2022. Vol. 8, № 2. P. 109. DOI: 10.3390/gels8020109.

115. Garske D. S., Schmidt-Bleek K., Ellinghaus A. [et al.]. Alginate hydrogels for in vivo bone regeneration: the immune competence of the animal model matters. // Tissue Engineering Part A. 2020. Vol. 26, № 11-12. P. 852–862. DOI: 10.1089/tea.2019.0305.

116. Suamte L., Tirkey A., Babu P. J. Design of 3D smart scaffolds using natural, synthetic and hybrid derived polymers for skin regenerative applications. // Smart Materials in Medicine. 2022. Vol. 4. P. 243–256. DOI: 10.1016/j.smrtms.2022.09.002.

117. Rahman M. A., Islam M. S., Haque P. [et al.]. Calcium ion mediated rapid wound healing by nano-ZnO doped calcium phosphate-chitosan-alginate biocomposites. // Materialia. 2020. Vol. 13. P. 100839. DOI: 10.1016/j.mtla.2020.100839.

118. Sukhodub L., Kumeda M., Sukhodub L. [et al.]. Metal ions doping effect on the physicochemical, antimicrobial, and wound healing profiles of alginate-based composite. // Carbohydrate Polymers. 2023. Vol. 304. P. 120486. DOI: 10.1016/j.carbpol.2023.120486.

119. Perng C.-K., Wang Y.-J., Tsi C.-H., Ma H. In vivo angiogenesis effect of porous collagen scaffold with hyaluronic acid oligosaccharides. // Journal of Surgical Research. 2011. Vol. 168, № 1. P. 9–15. DOI: 10.1016/j.jss.2009.07.009.

120. Hu Z., Zhang D.-Y., Lu S.-T. [et al.]. Chitosan-based composite materials for prospective hemostatic applications. // Marine Drugs. 2018. Vol. 16, № 8. P. 273. DOI: 10.3390/md16080273.

121. Guarnieri A., Triunfo M., Scieuzo C. [et al.]. Antimicrobial properties of chitosan from different developmental stages of the bioconverter insect Hermetia illucens. // Scientific Reports. 2022. Vol. 12, № 1. P. 8084. DOI: 10.1038/s41598-022-12150-3.

122. Ahmed S., Ikram S. Chitosan based scaffolds and their applications in wound healing. // Achievements in the Life Sciences. 2016. Vol. 10, № 1. P. 27–37. DOI: 10.1016/j.als.2016.01.001.

123. Murakami K., Aoki H., Nakamura S. [et al.]. Hydrogel blends of chitin/chitosan, fucoidan and alginate as healing-impaired wound dressings. // Biomaterials. 2010. Vol. 31, № 1. P. 83–90. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.09.031.

124. Ishihara M., Nguyen V. Q., Mori Y. [et al.]. Adsorption of silver nanoparticles onto different surface structures of chitin/chitosan and correlations with antimicrobial activities. // International Journal of Molecular Sciences. 2015. Vol. 16, № 6. P. 13973–13988. DOI: 10.3390/ijms160613973.

125. Petrov L., Stoilova O., Pramatarov G. [et al.]. Effect of Chitosan-Diosgenin Combination on Wound Healing. // International Journal of Molecular Sciences. 2023. Vol. 24, № 5. P. 5049. DOI: 10.3390/ijms24055049.

126. Silva S. S., Caridade S., Mano J., Reis R. Effect of crosslinking in chitosan/aloe vera-based membranes for biomedical applications. // Carbohydrate Polymers. 2013. Vol. 98, № 1. P. 581–588. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.06.022.

127. Hosseini M., Razavi S., Mousavi M. Antimicrobial, physical and mechanical properties of chitosan-based films incorporated with thyme, clove and cinnamon essential oils. // Journal of Food Process Preservation. 2009. Vol. 33, № 6. P. 727–743. DOI: 10.1111/j.1745-4549.2008.00307.x.

128. Qiu L. Y., Bae Y. H. Polymer architecture and drug delivery. // Pharmaceutical Research. 2006. Vol. 23, № 1. P. 1–30. DOI: 10.1007/s11095-005-9046-2.

129. Jayakumar R., Prabaharan M., Sudheesh Kumar P. T. [et al.]. Biomaterials based on chitin and chitosan in wound dressing applications. // Biotechnology Advances. 2011. Vol. 29, № 3. P. 322–337. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2011.01.005.

130. Seidi F., Jouyandeh M., Taghizadeh A. [et al.]. Chitosan-based blends for biomedical applications. // International Journal of Biological Macromolecules. 2021. Vol. 183. P. 1818–1850. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2021.05.003.

131. Reddy M. S. B., Ponnamma D., Choudhary R., Sadasivuni K. K. A comparative review of natural and synthetic biopolymer composite scaffolds. // Polymers. 2021. Vol. 13, № 7. P. 1105. DOI: 10.3390/polym13071105.

132. Williams D. F. Biocompatibility pathways and mechanisms for bioactive materials: the bioactivity zone. // Bioactive Materials. 2022. Vol. 10. P. 306–322. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2021.08.014.

133. Mndlovu H., Du Toit L. C., Kumar P. [et al.]. Bioplatform fabrication approaches affecting chitosan-based interpolymer complex properties and performance as wound dressings. // Molecules. 2020. Vol. 25, № 1. P. 222. DOI: 10.3390/molecules25010222.

134. Radulescu D.-M., Neacsu I. A., Grumezescu A.-M., Andronescu E. New insights of scaffolds based on hydrogels in tissue engineering. // Polymers. 2022. Vol. 14, № 4. P. 799. DOI: 10.3390/polym14040799.

135. Pan H., Fan D., Duan Z. [et al.]. Non-stick hemostasis hydrogels as dressings with bacterial barrier activity for cutaneous wound healing. // Materials Science and Engineering: C. 2019. Vol. 105. P. 110118. DOI: 10.1016/j.msec.2019.110118.

136. Kamoun E. A., Kenawy E.-R. S., Chen X. A review on polymeric hydrogel membranes for wound dressing applications: PVA-based hydrogel dressings. // Journal of Advanced Research. 2017. Vol. 8, № 3. P. 217–233. DOI: 10.1016/j.jare.2017.01.005.

137. Neres Santos A. M., Duarte Moreira A. P., Piler Carvalho C. W. [et al.]. Physically cross-linked gels of PVA with natural polymers as matrices for manuka honey release in wound-care applications. // Materials. 2019. Vol. 12, № 4. P. 559. DOI: 10.3390/ma12040559.

138. Lin S.-P., Lo K.-Y., Tseng T.-N. [et al.]. Evaluation of PVA/dextran/chitosan hydrogel for wound dressing. // Cellular Polymers. 2019. Vol. 38, № 1. P. 15–30. DOI: 10.1177/0263617419827104.

139. Yamaguchi Y., Li Z., Zhu X. [et al.]. Polyethylene oxide (PEO) and polyethylene glycol (PEG) polymer sieving matrix for RNA capillary electrophoresis. // PLoS ONE. 2015. Vol. 10, № 5. P. e0123406. DOI: 10.1371/journal.pone.0123406.

140. Szymańska E., Wojasiński M., Czarnomysy R. [et al.]. Chitosan-enriched solution blow spun poly (ethylene oxide) nanofibers with poly (dimethylsiloxane) hydrophobic outer layer for skin healing and regeneration. // International Journal of Molecular Sciences. 2022. Vol. 23, № 9. P. 5135. DOI: 10.3390/ijms23095135.

141. Govindasamy K., Dahlan N. A., Janarthanan P. [et al.]. Electrospun chitosan/polyethylene-oxide (PEO)/halloysites (HAL) membranes for bone regeneration applications. // Applied Clay Science. 2020. Vol. 190. P. 105601. DOI: 10.1016/j.clay.2020.105601.

142. Atul G., Deepak K., Shubham M. [et al.]. Electrospinning nanofiber technology: a multifaceted paradigm in biomedical application. // New Journal of Chemistry. 2021. Vol. 45, № 46. P. 21508–21533. DOI: 10.1039/D1NJ03444D.

143. Shi D., Beasock D., Fessler A. [et al.]. To PEGylate or not to PEGylate: immunological properties of nanomedicine's most popular component, polyethylene glycol and its alternatives. // Advanced Drug Delivery Reviews. 2022. Vol. 180. P. 114079. DOI: 10.1016/j.addr.2021.114079.

144. Contardi M., Kossyvaki D., Picone P. [et al.]. Electrospun polyvinylpyrrolidone (PVP) hydrogels containing hydroxycinnamic acid derivatives as potential wound dressings. // Chemical Engineering Journal. 2021. Vol. 409. P. 128144. DOI: 10.1016/j.cej.2020.128144.

145. Khan M. I., Paul P., Behera S. K. [et al.]. To decipher the antibacterial mechanism and promotion of wound healing activity by hydrogels embedded with biogenic Ag@ZnO core-shell nanocomposites. // Chemical Engineering Journal. 2021. Vol. 417. P. 128025. DOI: 10.1016/j.cej.2020.128025.

146. Moydeen A. M., Padusha M. S. A., Thamer B. M. [et al.]. Single-nozzle core-shell electrospun nanofibers of PVP/dextran as drug delivery system. // Fibers and Polymers. 2019. Vol. 20, № 10. P. 2078–2089. DOI: 10.1007/s12221-019-9135-y.

147. De Souza F. M., Kahol P. K., Gupta R. K. Introduction to polyurethane chemistry. // Polyurethane Chemistry: Renewable Polyols and Isocyanates. Washington, DC, USA: ACS Publications, 2021. P. 1–24. DOI: 10.1021/bk-2021-1380.ch001.

148. Abolhassani S., Alipour H., Alizadeh A. [et al.]. Antibacterial effect of electrospun polyurethane-gelatin loaded with honey and ZnO nanoparticles as potential wound dressing. // Journal of Industrial Textiles. 2022. Vol. 51. P. 954S–968S. DOI: 10.1177/1528083720957388.

149. Awasthi A., Gulati M., Kumar B. [et al.]. Recent progress in development of dressings used for diabetic wounds with special emphasis on scaffolds. // BioMed Research International. 2022. Vol. 2022. Art. 1659338. DOI: 10.1155/2022/1659338.

150. Kouketsu A., Shimizu Y., Nogami S. [et al.]. Wound healing effect of autologous fibrin glue and polyglycolic acid sheets in a rat back skin defect model. // Transfusion and Apheresis Science. 2021. Vol. 60, № 3. P. 103144. DOI: 10.1016/j.transci.2021.103144.

151. Kinoshita Y., Udagawa H., Tsutsumi K. [et al.]. Bacteriological study of autologous cryoprecipitate-derived fibrin glue as the operative sealant. // Transfusion Medicine. 2005. Vol. 15, № 5. P. 429–433. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2005.00609.x.

152. Espinoza S. M., Patil H. I., San Martin-Martinez E. [et al.]. Poly-ε-caprolactone (PCL) a promising polymer for pharmaceutical and biomedical applications: focus on nanomedicine in cancer. // International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 2020. Vol. 69, № 2. P. 85–126. DOI: 10.1080/00914037.2018.1539990.

153. Khor H. L., Ng K. W., Schantz J. T. [et al.]. Poly (ε-caprolactone) films as a potential substrate for tissue engineering an epidermal equivalent. // Materials Science and Engineering: C. 2002. Vol. 20, № 1–2. P. 71–75. DOI: 10.1016/S0928-4931(02)00015-2.

154. Mir M., Ali M. N., Barakullah A. [et al.]. Synthetic polymeric biomaterials for wound healing: a review. // Progress in Biomaterials. 2018. Vol. 7, № 1. P. 1–21. DOI: 10.1007/s40204-018-0083-4.

155. Song R., Murphy M., Li C. [et al.]. Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications. // Drug Design, Development and Therapy. 2018. Vol. 12. P. 3117–3145. DOI: 10.2147/DDDT.S165440.

156. Jenkins M. J., Harrison K. L. The effect of molecular weight on the crystallization kinetics of polycaprolactone. // Polymers for Advanced Technologies. 2006. Vol. 17, № 6. P. 474–478. DOI: 10.1002/pat.733.

157. Hayashi T. Biodegradable polymers for biomedical uses. // Progress in Polymer Science. 1994. Vol. 19, № 4. P. 663–702. DOI: 10.1016/0079-6700(94)90030-2.

158. Guarino V., Gentile G., Sorrentino L., Ambrosio L. Polycaprolactone: synthesis, properties, and applications. // Encyclopedia of Polymer Science and Technology. 2014. DOI: 10.1002/0471440264.pst658.

159. Joshi P., Madras G. Degradation of polycaprolactone in supercritical fluids. // Polymer Degradation and Stability. 2008. Vol. 93, № 10. P. 1901–1908. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2008.07.002.

160. Augustine R., Dominic E. A., Reju I. [et al.]. Electrospun poly (ε-caprolactone)-based skin substitutes: in vivo evaluation of wound healing and the mechanism of cell proliferation. // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2015. Vol. 103, № 7. P. 1445–1454. DOI: 10.1002/jbm.b.33325.

161. Augustine R., Kalarikkal N., Thomas S. Effect of zinc oxide nanoparticles on the in vitro degradation of electrospun polycaprolactone membranes in simulated body fluid. // International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 2016. Vol. 65, № 1. P. 28–37. DOI: 10.1080/00914037.2015.1055628.

162. Augustine R., Saha A., Jayachandran V. P. [et al.]. Dose-dependent effects of gamma irradiation on the materials properties and cell proliferation of electrospun polycaprolactone tissue engineering scaffolds. // International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 2015. Vol. 64, № 10. P. 526–533. DOI: 10.1080/00914037.2014.977900.

163. Abedalwafa M., Wang F., Wang L., Li C. Biodegradable poly-epsilon-caprolactone (PCL) for tissue engineering applications: a review. // Reviews on Advanced Materials Science. 2013. Vol. 34, № 2. P. 123–140.

164. Raina N., Rani R., Pahwa R., Gupta M. Biopolymers and treatment strategies for wound healing: an insight view. // International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. 2022. Vol. 71, № 15. P. 1133–1152. DOI: 10.1080/00914037.2020.1838518.

165. Boateng J. S., Matthews K. H., Stevens H. N., Eccleston G. M. Wound healing dressings and drug delivery systems: a review. // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2008. Vol. 97, № 8. P. 2892–2923. DOI: 10.1002/jps.21210.

166. Gleadall A., Pan J., Kruft M. A., Kellomäki M. Degradation mechanisms of bioresorbable polyesters part 2: effects of initial molecular weight and residual monomer. // Acta Biomaterialia. 2014. Vol. 10, № 5. P. 2233–2240. DOI: 10.1016/j.actbio.2014.01.017.

167. Gleadall A., Pan J., Kruft M. A., Kellomäki M. Degradation mechanisms of bioresorbable polyesters part 1: effects of random scission, end scission and autocatalysis.

// Acta Biomaterialia. 2014. Vol. 10, № 5. P. 2223–2232. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.12.039.

168. Díaz Tajada E., Sandonis Oleaga I., Valle García M. B. In vitro degradation of Poly(caprolactone)/nHA composites. // Journal of Nanomaterials. 2014. Vol. 2014. Art. 802435. DOI: 10.1155/2014/802435.

169. Tyler B., Gullotti D., Mangraviti A. [et al.]. Polylactic acid (PLA) controlled delivery carriers for biomedical applications. // Advanced Drug Delivery Reviews. 2016. Vol. 107. P. 163–175. DOI: 10.1016/j.addr.2016.06.018.

170. Castro-Aguirre E., Iniguez-Franco F., Samsudin H. [et al.]. Poly(lactic acid)—mass production, processing, industrial applications, and end of life. // Advanced Drug Delivery Reviews. 2016. Vol. 107. P. 333–366. DOI: 10.1016/j.addr.2016.03.010.

171. Peres C., Matos A. I., Conniot J. [et al.]. Poly(lactic acid)-based particulate systems are promising tools for immune modulation. // Acta Biomaterialia. 2017. Vol. 48. P. 41–57. DOI: 10.1016/j.actbio.2016.11.020.

172. Nicolas J., Mura S., Brambilla D. [et al.]. Design, functionalization strategies and biomedical applications of targeted biodegradable/biocompatible polymer-based nanocarriers for drug delivery. // Chemical Society Reviews. 2013. Vol. 42, № 3. P. 1147–1235. DOI: 10.1039/C2CS35265F.

173. Jamshidian M., Tehrany E. A., Imran M. [et al.]. Poly-lactic acid: production, applications, nanocomposites, and release studies. // Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety. 2010. Vol. 9, № 5. P. 552–571. DOI: 10.1111/j.1541-4337.2010.00126.x.

174. Auras R., Lim L.-T., Selke S. E. M., Tsuji H. Poly(Lactic Acid). Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2010. 528 p.

175. Bergström J. S., Hayman D. An overview of mechanical properties and material modeling of polylactide (PLA) for medical applications. // Annals of Biomedical Engineering. 2016. Vol. 44, № 2. P. 330–340. DOI: 10.1007/s10439-015-1455-8.

176. Carrasco F., Pagès P., Gámez-Pérez J. [et al.]. Processing of poly(lactic acid): characterization of chemical structure, thermal stability and mechanical properties.

// Polymer Degradation and Stability. 2010. Vol. 95, № 2. P. 116–125. DOI: 10.1016/j.polymdegradstab.2009.11.045.

177. Sin L. T., Tueen B. S. Degradation and Stability of Poly(Lactic Acid). 2nd ed. Amsterdam: Elsevier, 2019. 350 p.

178. Gorrasi G., Pantani R. Hydrolysis and Biodegradation of Poly(Lactic Acid). // Advances in Polymer Science. New York: Springer, 2018. Vol. 279. P. 119–151. DOI: 10.1007/12_2016_12.

179. Templer S. J., Brito M. O. Bacterial skin and soft tissue infections. // Hospital Physician. 2009. Vol. 26. P. 9–16.

180. Avella M., Errico M. E., Rimedio R. [et al.]. Polycaprolactone/poly(lactide) blends prepared by reactive blending. // Journal of Applied Polymer Science. 2000. Vol. 77, № 1. P. 232–236. DOI: 10.1002/(SICI)1097-4628(20000705)77:1<232::AID-APP29>3.0.CO;2-H.

181. Wang X. L., Yang K. K., Wang Y. Z. [et al.]. Properties of Biodegradable Polymers from Renewable Resources. // Journal of Macromolecular Science, Part C: Polymer Reviews. 2003. Vol. 43, № 3. P. 385–409. DOI: 10.1081/MC-120023911.

182. Ferri J. M., Garcia-Sanoguera D., Sanchez-Nacher L. [et al.]. Effect of miscibility on mechanical and thermal properties of poly(lactic acid)/polycaprolactone blends. // Polymer International. 2016. Vol. 65, № 4. P. 453–463. DOI: 10.1002/pi.5079.

183. Balali S., Salami-Kalajahi M., Roghani-Mamaqani H. [et al.]. Preparation and characterization of composite blends based on polylactic acid/polycaprolactone and silk. // Biomacromolecules. 2018. Vol. 19, № 11. P. 4358–4369. DOI: 10.1021/acs.biomac.8b01231.

184. Lednev I., Salomatina E., Ilyina S. [et al.]. Development of biodegradable polymer blends based on chitosan and polylactide and study of their properties. // Materials. 2021. Vol. 14, № 17. P. 4900. DOI: 10.3390/ma14174900.

185. García Cruz D. M., Gomez Ribelles J. L., Salmerón Sánchez M. Blending polysaccharides with biodegradable polymers. I. Properties of chitosan/polycaprolactone blends. // Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials. 2008. Vol. 85, № 2. P. 303–313. DOI: 10.1002/jbm.b.30948.

186. Chiono V., Pulieri E., Vozzi G. [et al.]. Characterisation of blends between poly(ε-caprolactone) and polysaccharides for tissue engineering applications. // Materials Science and Engineering: C. 2009. Vol. 29, № 7. P. 2174–2187. DOI: 10.1016/j.msec.2009.04.021.

187. Scaffaro R., Lopresti F., Botta L. [et al.]. Polysaccharide nanocrystals as fillers for PLA based nanocomposites. // Cellulose. 2017. Vol. 24, № 2. P. 447–478. DOI: 10.1007/s10570-016-1142-2.

188. Rogovina S. Z., Vikhoreva G. A. Polysaccharide-based polymer blends: methods of their production. // Glycoconjugate Journal. 2006. Vol. 23, № 9. P. 611–618. DOI: 10.1007/s10719-006-8768-7.

189. Sarheed O., Ahmed A., Shouqair D., Boateng J. Antimicrobial dressings for improving wound healing. // Wound Healing—New Insights into Ancient Challenges. InTech, 2016. P. 373–398. DOI: 10.5772/64101.

190. Cardona A. F., Wilson S. E. Skin and soft-tissue infections: a critical review and the role of telavancin in their treatment. // Clinical Infectious Diseases. 2015. Vol. 61, Suppl. 3. P. S69–S78. DOI: 10.1093/cid/civ528.

191. Woodford N., Livermore D. M. Infections caused by gram-positive bacteria: a review of the global challenge. // Journal of Infection. 2009. Vol. 59, Suppl. 1. P. S4–S16. DOI: 10.1016/S0163-4453(09)60003-7.

192. *(Дубликат источника — рекомендуется удалить из итогового списка и пересчитать нумерацию)*.

193. Madigan M. T., Stahl D. P., Clark D. P., Martinko J. M. Brock Biology of Microorganisms. 13th ed. San Francisco: Benjamin Cummings, 2010. 1152 p.

194. Hogg S. Essential Microbiology. 2nd ed. [S. l.]: John Wiley & Sons, 2013. 512 p.

195. Pawar H., Tetteh J., Boateng J. Preparation, optimization and characterization of novel wound-healing film dressings loaded with streptomycin and diclofenac. // Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 2013. Vol. 102. P. 102–110. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2012.08.014.

196. Sabitha M., Rajiv S. Preparation and characterization of ampicillin-incorporated electrospun polyurethane scaffolds for wound healing and infection control. // Polymer Engineering & Science. 2015. Vol. 55, № 3. P. 541–548. DOI: 10.1002/pen.23921.

197. Cerchiara T., Abruzzo A., Palomino Ñ. R. A. [et al.]. Spanish broom (Spartium junceum L.) fibers impregnated with vancomycin-loaded chitosan nanoparticles as new antibacterial wound dressing. // European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017. Vol. 99. P. 105–112. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.12.011.

198. Kurczewska P., Pecyna M., Ratajczak M. [et al.]. Halloysite nanotubes as carriers of vancomycin in alginate-based wound dressing. // Saudi Pharmaceutical Journal. 2017. Vol. 25, № 6. P. 911–915. DOI: 10.1016/j.jsps.2017.02.007.

199. Lan Y., Li W., Guo R. [et al.]. Preparation and characterisation of vancomycin-impregnated gelatin microspheres/silk fibroin scaffold. // Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. 2014. Vol. 25, № 1. P. 75–87. DOI: 10.1080/09205063.2013.839955.

200. Pásztor N., Rédai E., Szabó Z.-I., Sipos E. Preparation and characterization of levofloxacin-loaded nanofibers as potential wound dressings. // Acta Medica Marisiensis. 2017. Vol. 63, № 2. P. 66–69. DOI: 10.1515/amma-2017-0010.

201. Mohseni M., Shamloo A., Aghababaei Z. [et al.]. Antimicrobial wound dressing containing silver sulfadiazine with high biocompatibility: in vitro study. // Artificial Organs. 2016. Vol. 40, № 8. P. 765–773. DOI: 10.1111/aor.12680.

202. Shao W., Liu H., Liu X. [et al.]. Development of silver sulfadiazine loaded bacterial cellulose/sodium alginate composite films with enhanced antibacterial property. // Carbohydrate Polymers. 2015. Vol. 132. P. 351–358. DOI: 10.1016/j.carbpol.2015.06.057.

203. Adhirajan N., Shanmugasundaram N., Shanmuganathan S., Babu M. Collagen-based wound dressing for doxycycline delivery: in-vivo evaluation in an infected excisional wound model in rats. // Journal of Pharmacy and Pharmacology. 2009. Vol. 61, № 12. P. 1617–1623. DOI: 10.1211/jpp/61.12.0006.

204. Shao W., Liu H., Wang S. [et al.]. Controlled release and antibacterial activity of tetracycline hydrochloride-loaded bacterial cellulose composite membranes. // Carbohydrate Polymers. 2016. Vol. 145. P. 114–120. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.03.024.

205. Patrick G. L. An Introduction to Medicinal Chemistry. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 2013. 789 p.

206. Kohanski M. A., Dwyer D. J., Collins J. J. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. // Nature Reviews Microbiology. 2010. Vol. 8, № 6. P. 423–435. DOI: 10.1038/nrmicro2333.

207. Etebu E., Arikekpar I. Antibiotics: classification and mechanisms of action with emphasis on molecular perspectives. // International Journal of Applied Microbiology and Biotechnology Research. 2016. Vol. 4. P. 90–101.

208. Hong W., Zeng J., Xie J. Antibiotic drugs targeting bacterial RNAs. // Acta Pharmaceutica Sinica B. 2014. Vol. 4, № 4. P. 258–265. DOI: 10.1016/j.apsb.2014.06.007.

209. Aldred K. J., Kerns R. J., Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. // Biochemistry. 2014. Vol. 53, № 10. P. 1565–1574. DOI: 10.1021/bi5000564.

210. Chen H., Xing X., Tan H. [et al.]. Covalently antibacterial alginate-chitosan hydrogel dressing integrated gelatin microspheres containing tetracycline hydrochloride for wound healing. // Materials Science and Engineering: C. 2017. Vol. 70. P. 287–295. DOI: 10.1016/j.msec.2016.08.086.

211. Contardi M., Heredia-Guerrero J. A., Perotto G. [et al.]. Transparent ciprofloxacin-povidone antibiotic films and nanofiber mats as potential skin and wound care dressings. // European Journal of Pharmaceutical Sciences. 2017. Vol. 104. P. 133–144. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.03.044.

212. Monteiro N., Martins M., Martins A. [et al.]. Antibacterial activity of chitosan nanofiber meshes with liposomes immobilized releasing gentamicin. // Acta Biomaterialia. 2015. Vol. 18. P. 196–205. DOI: 10.1016/j.actbio.2015.02.017.

213. Shao W., Wu J., Wang S. [et al.]. Construction of silver sulfadiazine loaded chitosan composite sponges as potential wound dressings. // Carbohydrate Polymers. 2017. Vol. 157. P. 1963–1970. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.11.082.

214. García M. C., Aldana A. A., Tártara L. I. [et al.]. Bioadhesive and biocompatible films as wound dressing materials based on a novel dendronized chitosan loaded with ciprofloxacin. // Carbohydrate Polymers. 2017. Vol. 175. P. 75–86. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.07.037.

215. Dutta P. K., Tripathi S., Mehrotra G. K. [et al.]. Perspectives for chitosan-based antimicrobial films in food applications. // Food Chemistry. 2009. Vol. 114, № 4. P. 1173–1182. DOI: 10.1016/j.foodchem.2008.11.047.

216. Kızıltay A., Cevher E., Arıca B. [et al.]. Multilayer polymeric films for controlled release of ceftriaxone sodium. // Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2019. Vol. 76, № 3. P. 303–314. DOI: 10.5505/TurkHijyen.2019.46781.

217. Youdhestar, Mahar F. K., Das G. [et al.]. Fabrication of Ceftriaxone-Loaded Cellulose Acetate and Polyvinyl Alcohol Nanofibers and Their Antibacterial Evaluation. // Antibiotics. 2022. Vol. 11, № 3. P. 352. DOI: 10.3390/antibiotics11030352.

218. Liu X., Fan H., Meng Z. [et al.]. Combined silver sulfadiazine nanosuspension with thermosensitive hydrogel: an effective antibacterial treatment for wound healing in an animal model. // International Journal of Nanomedicine. 2023. Vol. 18. P. 679–691. DOI: 10.2147/IJN.S395004.

219. Abo-Salem H. M., Ali E. A., Abdelmegeed H. [et al.]. Chitosan nanoparticles of new chromone-based sulfonamide derivatives as effective anti-microbial matrix for wound healing acceleration. // International Journal of Biological Macromolecules. 2024. Vol. 272, Pt. 1. P. 132631. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2024.132631.

220. Rudramurthy G. R., Swamy M. K., Sinniah U. R., Ghasemzadeh A. Nanoparticles: Alternatives Against Drug-Resistant Pathogenic Microbes. // Molecules. 2016. Vol. 21, № 7. P. 836. DOI: 10.3390/molecules21070836.

221. Ranghar S., Sirohi P., Verma P., Agarwal V. Nanoparticle-based drug delivery systems: promising approaches against infections. // Brazilian Archives of

Biology and Technology. 2014. Vol. 57, № 2. P. 209–222. DOI: 10.1590/S1516-89132014000200008.

222. Singh R., Smitha M., Singh S. P. The Role of Nanotechnology in Combating Multidrug Resistant Bacteria. // Journal of Nanoscience and Nanotechnology. 2014. Vol. 14, № 7. P. 4745–4756. DOI: 10.1166/jnn.2014.9186.

223. Berther M., Gauthier Y., Lacroix C. [et al.]. Nanoparticle-based dressing: the future of wound treatment?. // Trends in Biotechnology. 2017. Vol. 35, № 8. P. 770–784. DOI: 10.1016/j.tibtech.2017.05.005.

224. Salouti M., Ahangari A. Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems for Treatment of Infectious Diseases. // Application of Nanotechnology in Drug Delivery. InTech, 2014. P. 155–191. DOI: 10.5772/58313.

225. Santos C., Albuquerque A., Sampaio F., Keyson D. Nanomaterials with antimicrobial properties: applications in health sciences. // Microbial Pathogens and Strategies for Combating them: Science, Technology and Education. 2013. Vol. 4. P. 2.

226. Kandi V., Kandi S. Antimicrobial properties of nanomolecules: potential candidates as antibiotics in the era of multi-drug resistance. // Epidemiology and Health. 2015. Vol. 37. P. e2015020. DOI: 10.4178/epih/e2015020.

227. Sanvicens N., Marco M. P. Multifunctional nanoparticles–properties and prospects for their use in human medicine. // Trends in Biotechnology. 2008. Vol. 26, № 8. P. 425–433. DOI: 10.1016/j.tibtech.2008.04.005.

228. Wang L., Hu C., Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. // International Journal of Nanomedicine. 2017. Vol. 12. P. 1227–1249. DOI: 10.2147/IJN.S121956.

229. Zewde B., Ambaye A., Johnson J. S. III, Raghavan D. Review of stabilized silver nanoparticles–synthesis, biological properties, characterization, and potential areas of applications. // JSM Nanotechnology and Nanomedicine. 2016. Vol. 4, № 2. P. 1044.

230. Nam G., Rangasamy S., Purushothaman B., Song J. M. The application of bactericidal silver nanoparticles in wound treatment. // Nanomaterials and Nanotechnology. 2015. Vol. 5. P. 23–37. DOI: 10.5772/60918.

231. Mokhena T., Luyt A. Electrospun alginate nanofibres impregnated with silver nanoparticles: preparation, morphology and antibacterial properties. // Carbohydrate Polymers. 2017. Vol. 165. P. 304–312. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.02.068.

232. Mohandas A., Deepthi S., Biswas R., Jayakumar R. Chitosan based metallic nanocomposite scaffolds as antimicrobial wound dressings. // Bioactive Materials. 2017. Vol. 3, № 3. P. 267–277. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2017.11.002.

233. Anisha B., Biswas R., Chennazhi K., Jayakumar R. Chitosan–hyaluronic acid/nano silver composite sponges for drug resistant bacteria infected diabetic wounds. // International Journal of Biological Macromolecules. 2013. Vol. 62. P. 310–320. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2013.09.011.

234. Cai N., Li C., Han C. [et al.]. Tailoring mechanical and antibacterial properties of chitosan/gelatin nanofiber membranes with Fe_3O_4 nanoparticles for potential wound dressing application. // Applied Surface Science. 2016. Vol. 369. P. 492–500. DOI: 10.1016/j.apsusc.2016.02.053.

235. Archana D., Singh B. K., Dutta J., Dutta P. In vivo evaluation of chitosan–PVP–titanium dioxide nanocomposite as wound dressing material. // Carbohydrate Polymers. 2013. Vol. 95, № 1. P. 530–539. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.01.070.

236. Woo C. H., Choi Y. C., Choi J. S. [et al.]. A bilayer composite composed of TiO_2-incorporated electrospun chitosan membrane and human extracellular matrix sheet as a wound dressing. // Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. 2015. Vol. 26, № 13. P. 841–854. DOI: 10.1080/09205063.2015.1044458.

237. Raguvaran R., Manuja B. K., Chopra M. [et al.]. Sodium alginate and gum acacia hydrogels of ZnO nanoparticles show wound healing effect on fibroblast cells. // International Journal of Biological Macromolecules. 2017. Vol. 96. P. 185–191. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2016.12.009.

238. Kumar P. S., Lakshmanan V.-K., Anilkumar T. [et al.]. Flexible and microporous chitosan hydrogel/nano ZnO composite bandages for wound dressing: in vitro and in vivo evaluation. // ACS Applied Materials & Interfaces. 2012. Vol. 4, № 5. P. 2618–2629. DOI: 10.1021/am300292v.

239. Boonkaew B., Barber P. M., Rengpipat S. [et al.]. Development and characterization of a novel, antimicrobial, sterile hydrogel dressing for burn wounds: single-step production with gamma irradiation creates silver nanoparticles and radical polymerization. // Journal of Pharmaceutical Sciences. 2014. Vol. 103, № 10. P. 3244–3253. DOI: 10.1002/jps.24081.

240. Khampieng T., Brikshavana P., Supaphol P. Silver nanoparticle-embedded poly(vinyl pyrrolidone) hydrogel dressing: gamma-ray synthesis and biological evaluation. // Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. 2014. Vol. 25, № 8. P. 826–842. DOI: 10.1080/09205063.2014.896173.

241. Bahadar H., Maqbool F., Niaz K., Abdollahi M. Toxicity of nanoparticles and an overview of current experimental models. // Iranian Biomedical Journal. 2016. Vol. 20, № 1. P. 1–11.

242. Roohani N., Hurrell R., Kelishadi R., Schulin R. Zinc and its importance for human health: an integrative review. // Journal of Research in Medical Sciences. 2013. Vol. 18, № 2. P. 144–157.

243. Cho J. G., Park S., Lim C. H. [et al.]. ZNF224, Kruppel-like zinc finger protein, induces cell growth and apoptosis-resistance by down-regulation of p21 and p53 via miR-663a. // Oncotarget. 2016. Vol. 7, № 21. P. 31177–31191. DOI: 10.18632/oncotarget.8870.

244. Cronin L., Walton P. H. Synthesis and structure of [Zn(OMe)(L)] × [Zn(OH)(L)] × 2(BPh4), L = cis,cis-1,3,5-tris[(E,E)-3-(2-furyl)acrylideneamino]cyclohexane. // Chemical Communications. 2003. № 13. P. 1572–1573. DOI: 10.1039/B304195N.

245. Tomlinson M. L., Garcia-Morales C., Abu-Elmagd M., Wheeler G. N. Three matrix metalloproteinases are required in vivo for macrophage migration during embryonic development. // Mechanisms of Development. 2008. Vol. 125, № 11-12. P. 1059–1070. DOI: 10.1016/j.mod.2008.07.005.

246. Pawlak K., Mysliwiec M., Pawlak D. The alteration in Cu/Zn superoxide dismutase and adhesion molecules concentrations in diabetic patients with chronic kidney

disease. // Diabetes Research and Clinical Practice. 2012. Vol. 98, № 2. P. 264–270. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.06.019.

247. Lansdown A. B., Mirastschijski U., Stubbs N. [et al.]. Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. // Wound Repair and Regeneration. 2007. Vol. 15, № 1. P. 2–16. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2006.00179.x.

248. Rech M., To L., Tovbin A. [et al.]. Heavy metal in the intensive care unit: a review of current literature on trace element supplementation in critically ill patients. // Nutrition in Clinical Practice. 2014. Vol. 29, № 1. P. 78–89. DOI: 10.1177/0884533613515715.

249. Kurmis R., Greenwood J., Aromataris E. Trace element supplementation following severe burn injury: a systematic review and meta-analysis. // Journal of Burn Care & Research. 2016. Vol. 37, № 3. P. 143–159. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000259.

250. Mirastschijski U., Martin A., Jorgensen L. N. [et al.]. Zinc, copper, and selenium tissue levels and their relation to subcutaneous abscess, minor surgery, and wound healing in humans. // Biological Trace Element Research. 2013. Vol. 153, № 1-3. P. 76–83. DOI: 10.1007/s12011-012-9569-8.

251. Posthauer M. E. Nutrition: fuel for pressure ulcer prevention and healing. // Nursing. 2014. Vol. 44, № 4. P. 67–69.

252. O'Connor S., Murphy S. Chronic venous leg ulcers: is topical zinc the answer? A review of the literature. // Advances in Skin & Wound Care. 2014. Vol. 27, № 1. P. 35–44. DOI: 10.1097/01.ASW.0000439101.40615.1e.

253. Rostan E. F., DeBuys H. V., Madey D. L., Pinnell S. R. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. // International Journal of Dermatology. 2002. Vol. 41, № 9. P. 606–611.

254. Agren M. S. Zinc oxide increases degradation of collagen in necrotic wound tissue. // British Journal of Dermatology. 1993. Vol. 129, № 2. P. 221–222.

255. Pinnell S. R. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. // Journal of the American Academy of Dermatology. 2003. Vol. 48, № 1. P. 1–19. DOI: 10.1067/mjd.2003.16.

256. Xiong H. M. ZnO nanoparticles applied to bioimaging and drug delivery. // Advanced Materials. 2013. Vol. 25, № 37. P. 5329–5335. DOI: 10.1002/adma.201301732.

257. Oyarzun-Ampuero F., Vidal A., Concha M. [et al.]. Nanoparticles for the treatment of wounds. // Current Pharmaceutical Design. 2015. Vol. 21, № 29. P. 4329–4341.

258. Costa C. S., Ronconi J. V. V., Daufenbach J. F. [et al.]. In vitro effects of silver nanoparticles on the mitochondrial respiratory chain. // Molecular and Cellular Biochemistry. 2010. Vol. 342, № 1-2. P. 51–56. DOI: 10.1007/s11010-010-0446-2.

259. Botelho M. C., Costa C., Silva S. [et al.]. Effects of titanium dioxide nanoparticles in human gastric epithelial cells in vitro. // Biomedicine & Pharmacotherapy. 2014. Vol. 68, № 1. P. 59–64. DOI: 10.1016/j.biopha.2013.08.006.

260. Yah C. S., Simate G. S. Nanoparticles as potential new generation broad spectrum antimicrobial agents. // DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 2015. Vol. 23. P. 43–57. DOI: 10.1186/s40199-015-0125-6.

261. Essa M. M., Manickavasagan A., Sukumar E. Natural Products and Their Active Compounds on Disease Prevention. Nova Biomedical, 2012. 484 p.

262. Gunatillake P. A., Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering. // European Cells and Materials. 2003. Vol. 5. P. 1–16.

263. Akagi T., Baba M., Akashi M. Biodegradable nanoparticles as vaccine adjuvants and delivery systems. // Advances in Polymer Science. 2012. Vol. 247. P. 31–64.

264. Dash T. K., Konkimalla V. B. Poly-ε-caprolactone based formulations for drug delivery and tissue engineering: a review. // Journal of Controlled Release. 2012. Vol. 158, № 1. P. 15–33. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.09.064.

265. Petersen R. S., Nielsen L. H., Rindzevicius T. [et al.]. Controlled Drug Release from Biodegradable Polymer Matrix Loaded in Microcontainers Using Hot Punching. // Pharmaceutics. 2020. Vol. 12, № 11. P. 1050. DOI: 10.3390/pharmaceutics12111050.

266. Sahini M. G., Fercu M. G. Polylactic acid (PLA)-based materials: a review on the synthesis and drug delivery applications. // Emergent Materials. 2023. Vol. 6. P. 1461–1479. DOI: 10.1007/s42247-023-00551-7.

267. Bai L., Huan S., Gu J. [et al.]. Fabrication of oil-in-water nanoemulsions by dual-channel microfluidization using natural emulsifiers: saponins, phospholipids, proteins, and polysaccharides. // Food Hydrocolloids. 2016. Vol. 61. P. 703–711. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2016.06.035.

268. Debele T. A., Mekuria S. L., Tsai H.-C. [et al.]. Synthesis and characterization of bioreducible heparin-polyethyleneimine nanogels. // RSC Advances. 2016. Vol. 6, № 18. P. 14692–14704. DOI: 10.1039/C5RA25501A.

269. Ali A., Ahmed S. A review on chitosan and its nanocomposites in drug delivery. // International Journal of Biological Macromolecules. 2018. Vol. 109. P. 273–286. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2017.12.078.

270. Stabilization of colloidal systems by the formation of ionic lipid-polysaccharide complexes: пат. EP 0771566 A1. № 96120807 ; заявл. 21.10.1996 ; опубл. 07.05.1997.

271. Vila A., Sanchez A., Tobio M. [et al.]. Design of biodegradable particles for protein delivery. // Journal of Controlled Release. 2002. Vol. 78, № 1-3. P. 15–24. DOI: 10.1016/S0168-3659(01)00497-8.

272. Fischer E. W., Sterzel H. J., Wegner G. Investigation of the structure of solution-grown crystals of poly(lactide). // Colloid and Polymer Science. 1973. Vol. 251, № 11. P. 980–990.

273. Jenkins M. J., Harrison K. L. The effect of molecular weight on the crystallization kinetics of polycaprolactone. // Polymers for Advanced Technologies. 2006. Vol. 17, № 6. P. 474–478. DOI: 10.1002/pat.733.

274. Lim L.-T., Auras R., Rubino M. Processing technologies for poly(lactic acid). // Progress in Polymer Science. 2008. Vol. 33, № 8. P. 820–852. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2008.05.004.

275. Sun H., Mei L., Song C. [et al.]. The in vivo degradation, absorption and excretion of PCL-based implant. // Biomaterials. 2006. Vol. 27, № 9. P. 1735–1740. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2005.09.019.

276. Pogodina N. V., Pavlov G. M., Bushin S. V. [et al.]. Conformational characteristics of chitozane molecules according to data of diffusion-sedimentation analysis and viscometry. // Polymer Science USSR. 1986. Vol. 28, № 2. P. 232–239.

277. Owens H. M., Dash A. K. Ceftriaxone sodium: comprehensive profile. // Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology. 2003. Vol. 30. P. 21–57. DOI: 10.1016/S0099-5428(03)30002-4.

278. Солодунов Г. Н. Сульфаниламидные препараты : учеб. пособие для студентов мед. вузов. Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2012. 57 с.

279. Crank J. The mathematics of diffusion. 2nd ed. Oxford: Clarendon Press, 1975. 414 p.

280. Bakirova E. R., Lazdin R. Y., Shurshina A. S. [et al.]. Influence of conditions for obtaining polylactide-based materials on their physical-mechanical and rheological characteristics. // Russian Journal of Physical Chemistry B. 2024. Vol. 18, № 2. P. 549–554. DOI: 10.1134/S1990793124020040.

281. MacDonald R. T., McCarthy S. P., Gross R. A. Enzymatic Degradability of Poly(ε-caprolactone) as a Function of Chain Length and Crystallinity. // Macromolecules. 1996. Vol. 29, № 22. P. 7356–7361. DOI: 10.1021/ma960251u.

282. Schramm G. A. Practical Approach to Rheology and Rheometry. 2nd ed. Karlsruhe: Thermo Electron GmbH, 2000. 291 p.

283. Бакирова Э. Р., Лаздин Р. Ю., Чернова В. В., Кулиш Е. И. Влияние условий переработки на некоторые характеристики полилактида. // Бутлеровские сообщения. 2022. Т. 69, № 4. С. 59–64. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/22-70-4-59.

284. Zhang J., Tsuji H., Noda I. [et al.]. Structural Changes of Poly(l-lactide) during Surface Hydrolysis: A Raman Spectroscopic Study. // Macromolecules. 2004. Vol. 37, № 17. P. 6433–6442. DOI: 10.1021/ma049141f.

285. Бакирова Э. Р., Лаздин Р. Ю., Гизбуллина Е. М., Кулиш Е. И. Влияние условий переработки на некоторые характеристики поликапролактона. //

Бутлеровские сообщения. 2023. Т. 74, № 4. С. 72–76. DOI: 10.37952/ROI-jbc-01/23-74-4-72.

286. De Silva R., Pasbakhsh P., Goh K. [et al.]. Physico-chemical characterisation of halloysite–polycaprolactone nanocomposites. // Journal of Composite Materials. 2014. Vol. 48, № 1. P. 1–11. DOI: 10.1177/0021998313513046.

287. Han W., Ren J., Xuan H. [et al.]. Preparation and properties of polylactic acid (PLA)/chitosan composite membranes. // Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 2018. Vol. 541. P. 128–134. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2018.01.031.

288. Dodda J. M., Azar M. G., Belsky P. [et al.]. Preparation and characterization of polylactic acid/chitosan based bionanocomposites. // International Journal of Biological Macromolecules. 2023. Vol. 248. P. 126654. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2023.126654.

289. Archer E., Torretti M., Madbouly S. Recent advances in polylactic acid (PLA) based materials for tissue engineering. // Physical Sciences Reviews. 2023. Vol. 8, № 11. P. 4391–4412. DOI: 10.1515/psr-2020-0074.

290. Sachan R., Warkar S. G., Purwar R. Recent advances in the field of polylactic acid based nanocomposites. // Polymer-Plastics Technology and Materials. 2023. Vol. 62, № 2. P. 327–346. DOI: 10.1080/25740881.2022.2113890.

291. Li C., Guo C., Fitzpatrick V. [et al.]. Design of biodegradable, implantable devices for medical applications. // Nature Reviews Materials. 2020. Vol. 5, № 1. P. 61–81. DOI: 10.1038/s41578-019-0150-z.

292. Kim E. V., Petronyuk Y. S., Guseynov N. A. [et al.]. Morphological and Mechanical Characteristics of Chitosan-Based Scaffolds. // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2021. Vol. 170, № 3. P. 356–359. DOI: 10.1007/s10517-021-05066-x.

293. Роговина С. З., Алексанян К. В., Владимиров Л. В. [и др.]. Биоразлагаемые полимерные материалы на основе полилактида. // Химическая физика. 2019. Т. 38, № 9. С. 39–46. DOI: 10.1134/S0207401X19090097.

294. Ahmad S. I., Ahmad R., Khan M. S. [et al.]. Chitosan as a potential candidate for wound healing: A review. // International Journal of Biological Macromolecules. 2020. Vol. 164. P. 526–539. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2020.07.098.

295. Sherin M. J., Krishnamoorthy S., Paranthaman R. [et al.]. Recent trends in chitosan based hydrogels for wound healing. // Carbohydrate Polymer Technologies and Applications. 2021. Vol. 2. P. 100036. DOI: 10.1016/j.carpta.2021.100036.

296. Vasile D., Pamfil M., Rapa R. N. [и др.]. Chitosan Based Materials for Biomedical Applications. // Journal of Composites Science. 2018. Vol. 2, № 2. P. 32. DOI: 10.3390/jcs2020032.

297. Tagandurdyyeva N. A., Trube M. A., Shemyakin I. O. [et al.]. Recent Advances in Chitosan-Based Hydrogels for Tissue Engineering. // Polymers. 2023. Vol. 15, № 15. P. 3323. DOI: 10.3390/polym15153323.

298. Osman M. A., Virgilio N., Rouabhia M. [et al.]. Polycaprolactone/Chitosan Blends for Tissue Engineering. // Polymers. 2022. Vol. 14, № 23. P. 5079. DOI: 10.3390/polym14235079.

299. Nanda R., Sasmal A., Nayak P. L. Preparation and characterization of chitosan–polylactide composites for drug delivery. // Carbohydrate Polymers. 2011. Vol. 83, № 3. P. 988–994. DOI: 10.1016/j.carbpol.2010.09.001.

300. Zakaria Z., Islam M. S., Hassan A. [et al.]. Mechanical Properties and Morphological Characterization of PLA/Chitosan/Epoxidized Natural Rubber Composites. // Advances in Materials Science and Engineering. 2013. Vol. 2013. P. 1–10. DOI: 10.1155/2013/629092.

301. Luque-Agudo V., Gallardo-Moreno M. M., González-Martín M. L. Understanding the Adhesion of Chitosan to Poly(Lactic Acid) Surfaces. // Polymers. 2021. Vol. 13, № 24. P. 4289. DOI: 10.3390/polym13244289.

302. Tian Y., Wu D., Cui Y. [et al.]. Antimicrobial Properties of Poly(Lactic Acid)/Chitosan Composites. // Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. 2022. Vol. 10. P. 899760. DOI: 10.3389/fbioe.2022.899760.

303. Vach Agocsova S., Culenova M., Birova I. [et al.]. Hydrogels and Their Use in Regenerative Medicine. // Materials. 2023. Vol. 16, № 12. P. 4267. DOI: 10.3390/ma16124267.

304. Бакирова Э. Р., Лаздин Р. Ю., Чернова В. В., Кулиш Е. И. О возможности получения материалов на основе смесей полилактида с хитином и хитозаном. // Вестник Технологического университета. 2022. Т. 25, № 11. С. 87–91. DOI: 10.55421/1998-7072_2022_25_11_87.

305. Бакирова Э. Р., Сунаргулов А. Б., Гарипова Л. Г., Кулиш Е. И. Изучение свойств пленочных материалов на основе смесей полилактида, хитозана и антибиотика. // Вестник Башкирского университета. 2025. Т. 30, № 2. С. 78–83. DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2025.2.3.

306. Bakirova E. R., Sunargulov A. B., Lazdin R. Y. [et al.]. Study of Properties of Polymer Film Materials Based on Polycaprolactone–Chitosan–Ceftriaxone Blends. // Polymer Science. Series A. 2025. DOI: 10.1134/S0965545X25600279.

307. Иорданский А. Л., Косенко Р. Ю., Маркин В. С. [и др.]. Диффузионная кинетика и гидролиз биоразлагаемых полимеров: потеря массы и контроль высвобождения низкомолекулярных веществ. // Химико-фармацевтический журнал. 2007. Т. 41, № 12. С. 27–39.

308. Olkhov A. A., Iordanskii A. L. [et al.]. Investigation of water sorption, gas barrier and antimicrobial properties of polycaprolactone composites. // Journal of Materials Science. 2020. Vol. 55. P. 16544–16556. DOI: 10.1007/s10853-020-05187-y.

309. Липатов Ю. С. Физико-химия наполненных полимеров. М.: Химия, 1977. 304 с.

310. Iordanskii A. L., Rudakova T. E., Zaikov G. E. Water Transport and Control Release in Bio-Polymers. New York: Nova Science Publishers, 2004. 268 p.

311. Vasile C., Chiriac A. P. [et al.]. Polymeric Nanocomposites Containing ZnO Nanoparticles. // Pharmaceutics. 2021. Vol. 13, № 11. P. 1846. DOI: 10.3390/pharmaceutics13111846.

312. Mallakpour S., Azadi E. Polycaprolactone/ZnO nanocomposites: A review on fundamental characteristics and applications. // Polymer-Plastics Technology and Materials. 2020. Vol. 59, № 12. P. 1251–1269. DOI: 10.1080/25740881.2020.1738473.

313. Иорданский А. Л. [и др.]. Диффузионные и структурные характеристики композиций на основе полигидроксибутирата и хитозана. // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. 2011. Т. 53, № 8. С. 1383–1392.

314. Kosenko R. Yu., Iordanskii A. L., Zaikov G. E. Transport of Water as a Probe for the Structure of Biodegradable Polyhydroxybutyrate–Chitosan Blends. // Journal of Applied Polymer Science. 2009. Vol. 111, № 5. P. 2282–2291. DOI: 10.1002/app.29255.

315. Bonilla J., Fortunati L. [et al.]. Physical properties of chitosan–poly(lactic acid) blends and nanobiocomposites. // Food Hydrocolloids. 2013. Vol. 32. P. 1–9. DOI: 10.1016/j.foodhyd.2012.11.017.

316. Chen X., Cheng Z., Chen G. [et al.]. Structural and antimicrobial property changes of veterinary antibiotics in thermal treatment. // Environmental Pollution. 2023. Vol. 316, Pt. 1. Art. 120519. DOI: 10.1016/j.envpol.2022.120519.

317. Тулеубаев Б. Е., Сагинова Д. А., Ташметов Э. Р. [и др.]. Микробиологическая оценка воздействия высокой температуры на антибактериальную активность противомикробных препаратов. // Медицина (Алматы). 2019. № 1 (199). С. 27–31. DOI: 10.31082/1728-452X-2019-199-1-27-31.

318. Lenshin A. S., Frolova V. E., Kannykin S. V., Domashevskaya E. P. Microstructural and Hydrophilic Properties of Polylactide Polymer Samples with Various 3D Printing Patterns. // Polymers. 2024. Vol. 16, № 9. P. 1281. DOI: 10.3390/polym16091281.

319. Азаров Д. С. Биоразлагаемые полимерные композиции на основе полилактида. // Вестник науки. 2020. № 8 (29). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/biorazlagaemye-polimernye-kompozitsii-na-osnove-polilaktida (дата обращения: 07.12.2025).

320. Ranakoti L., Gangil B., Mishra S. K. [et al.]. Critical Review on Polylactic Acid: Properties, Structure, Processing, Biocomposites, and Nanocomposites. // Materials. 2022. Vol. 15, № 12. P. 4312. DOI: 10.3390/ma15124312.

321. Priselac D., Mahović Poljaček S., Tomašegović T. [et al.]. Blends Based on Poly(ε-Caprolactone) with Addition of Poly(Lactic Acid) and Coconut Fibers: Thermal Analysis, Ageing Behavior and Application for Embossing Process. // Polymers. 2022. Vol. 14, № 9. P. 1792. DOI: 10.3390/polym14091792.

322. Кулезнев В. Н. Химия и физика полимеров : учебник. 3-е изд., перераб. Санкт-Петербург: Лань, 2014. 336 с.