

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**Фармацевтичний факультет**  
**Кафедра промислової технології ліків та косметичних засобів**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**  
на тему **«РОЗРОБКА АДГЕЗИВНОЇ ПОЛІМЕРНОЇ ПЛІВКИ ДЛЯ**  
**ГЕРМЕТИЗАЦІЇ ІМПЛАНТАЦІЙНОГО ПРОСТОРУ ПРИ**  
**ЕНДОПРОТЕЗУВАННІ»**

**Виконала:** здобувачка вищої освіти групи Фм21(4,10д)-01  
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньо-професійної програми «Фармація»  
Олександра ОРЛОВСЬКА

**Керівник:** доктор фармацевтичних наук, професор  
кафедри промислової технології ліків та косметичних  
засобів Олена РУБАН

**Рецензент:** завідувачка кафедри аптечної технології ліків,  
доктор фармацевтичних наук, професор Лілія  
ВИШНЕВСЬКА

## АНОТАЦІЯ

Кваліфікаційна робота містить 65 сторінки, 5 таблиць, 5 рисунків, список літератури з 56 найменувань.

З метою створення адгезивної полімерної плівки для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні було розроблено два види плівок: поліетиленову поверхневу, стійку до біодеградації плівку та трансдермальну біодеградуєчу плівку, для якої в якості плівкоутворювача був обраний хітозан, а в якості активного фармацевтичного інгредієнта було обрано мірамістин. На підставі проведених досліджень та характеристик готового продукту запропоновано раціональні склади плівок та технології їх одержання.

*Ключові слова:* адгезивна полімерна плівка, герметизація імплантаційного простору, ендопротезування

## ANNOTATION

The qualification work contains 65 pages, 5 tables, 5 figures, a list of literature with 56 titles.

In order to create an adhesive polymer film for hermetic protection of the implantation site in endoprosthetics, two types of films were developed: a polyethylene surface film resistant to biodegradation and a transdermal biodegradable film, for which chitosan was chosen as a film-forming agent, and miramistin was chosen as an active pharmaceutical ingredient. Based on the conducted research and characteristics of the finished product, rational compositions of the films and technologies for their production were proposed.

*Key words:* adhesive polymer film, hermetic protection of the implantation site, endoprosthetics

## ЗМІСТ

ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПРОТЕЗУВАННЯ ТА ГЕРМЕТИЗАЦІЇ ІМПЛАНТАЦІЙНОГО ПРОСТОРУ	9
1.1. Актуальність та розвиток протезування в сучасній медицині	9
1.2. Ендопротезування як сучасний метод відновлення функції органів і тканин	11
1.3. Основні ускладнення після ендопротезування	14
1.4. Проблема мікропідтікання та інфікування імплантаційного простору	16
1.5. Сучасні матеріали для покриття імплантатів	18
1.6. Перспективи та переваги використання адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні	22
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1	25
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА	27
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕОРЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ПЛІВОК	27
2.1. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку засобів для догляду за шкірою кукси	27
2.2. Характеристика обраної лікарської форми	28
2.3. Види полімерів, які використовуються для виготовлення адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні	30
2.4. Види адгезивів, які використовуються для виготовлення адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні	35

2.5. Обґрунтування вибору АФІ у складі трансдермальних біодеградуючих адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні	37
2.6. Характеристика об'єктів та методів дослідження	39
2.7. Розробка складів адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні	42
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2	46
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ АДГЕЗИВНИХ ПОЛІМЕРНИХ ПЛІВОК ДЛЯ ГЕРМЕТИЗАЦІЇ ІМПЛАНТАЦІЙНОГО ПРОСТОРУ ПРИ ЕНДОПРОТЕЗУВАННІ	49
3.1. Способи одержання адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні	49
3.2. Розробка технології одержання адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні	53
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3	58
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ	59
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	60

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ**

АФІ – активний фармацевтичний інгредієнт

ПЕВЩ – поліетилен високої щільності

ПЕГ – поліетиленгліколь

FDA – Food and Drug Administration

## ВСТУП

**Актуальність теми.** Триває п'ятий рік повномасштабної війни в Україні. За різними оцінками, від 200 000 до 500 000 військовослужбовців та цивільних осіб втратили кінцівки, що робить питання протезування та ендопротезування критично важливим, особливо у військовому секторі, де продовження бойових дій призводить до важких та складних травм [1].

У цьому контексті розробка систем доставки ліків у формі адгезивної полімерної плівки для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні є перспективним напрямком у сучасній фармацевтичній технології. Такі системи забезпечують контрольоване вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів, покращені біосумісність та терапевтичні результати [2].

Ця галузь досліджень особливо актуальна для України, де війна спричинила різке зростання травматичних ушкоджень та ампутацій кінцівок. Для пацієнтів, які перенесли ампутацію, протезування та подальшу реабілітацію, адгезивні полімерні плівки з інтегрованими функціями доставки ліків та герметизації пропонують можливість локалізованого лікування болю, запалення та інфекції безпосередньо на межі кукси та протеза. Такий цілеспрямований підхід може сприяти кращому загоєнню, зменшувати ускладнення та значно покращувати якість життя пацієнтів [2].

Тому розроблення адгезивних плівок як інноваційної лікарської форми для герметизації імплантаційного простору та цілеспрямованої, тривалої доставки ліків є своєчасним та важливим для вирішення складних медичних проблем, пов'язаних із сучасною війною [2].

**Мета та завдання дослідження.** Розроблення складу, технологічних параметрів і фізико-хімічних властивостей полімерної адгезивної плівки медичного призначення, для захисту імплантаційного простору від дії навколишнього середовища, зокрема вологи, мікроорганізмів і механічних факторів. Розробка рецептури плівки, що забезпечує адгезію до поверхні

ендопротезу, герметичність з'єднання та біосумісність з тканинами організму. В ході роботи необхідно було забезпечити послідовне виконання наступних завдань:

- провести літературний аналіз по темі, висвітлити сучасні підходи та невирішені проблеми в цій галузі;
- проаналізувати ринок лікарських форм для догляду та захисту імплантаційного простору при ендопротезуванні в світі та Україні та обґрунтувати доцільність розробки нової позиції;
- підібрати оптимальний склад плівкоутворювача та інших допоміжних речовин для одержання готового продукту;
- провести науковий та експериментальний пошук методів одержання полімерної адгезивної плівки та оптимальних технологічних параметрів процесу виготовлення цієї лікарської форми;
- навести технологію одержання полімерної адгезивної плівки з описом постадійного контролю параметрів виробництва та готового препарату.

**Об'єкт дослідження** – створення адгезивної полімерної плівки для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні.

**Предмет дослідження.** Встановлення АФІ та ексципієнтів у складі адгезивної плівки; проведення необхідних лабораторних випробувань; обґрунтування технології виробництва адгезивної плівки.

**Методи дослідження.** У даній кваліфікаційній роботі використано бібліосемантичний та біофармацевтичний методи дослідження.

**Апробація результатів дослідження і публікації.** За результатами досліджень опубліковано тези доповідей. Результати проведених досліджень було представлено на науково-практичній конференції "ВІЙСЬКОВА ФАРМАЦІЯ: ВИКЛИКИ ЧАСУ", присвяченій 30-річчю заснування кафедри військової фармації Української військово-медичної академії у м. Київ, 25-26 листопада 2025 року, на Youth Pharmacy Science: VI Всеукраїнській науково-

практичній конференції з міжнародною участю у м. Харків, 10-11 грудня 2025 року, а також на спеціалізованій XIII науково-практичній конференції з міжнародною участю Школи молодих науковців Фармак «НАУКА, ІННОВАЦІЇ ТА ЯКІСТЬ В СУЧАСНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ ВИРОБНИЦТВІ», присвяченої 100-річчю компанії Фармак.

**Структура та обсяг кваліфікації роботи.** Робота складається основних п'яти частин: вступ, три розділи та список використаної літератури. Зміст роботи описано на 60 сторінках основного тексту, що включає 5 таблиць, 5 рисунків та 2 технологічні схеми.

## РОЗДІЛ 1

# СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПРОТЕЗУВАННЯ ТА ГЕРМЕТИЗАЦІЇ ІМПЛАНТАЦІЙНОГО ПРОСТОРУ

### 1.1. Актуальність та розвиток протезування в сучасній медицині

Війна Росії створила виклики, які вимагають надзвичайних та довгострокових відповідей як від уряду, так і від суспільства, не лише у відбудові зруйнованої економіки. Найнагальнішим завданням є забезпечення того, щоб кожна людина, постраждала від війни – солдат чи цивільна – могла повернутися до гідного життя. Добробут людей та майбутнє нації значною мірою залежатимуть від успіху цих зусиль [3].

Український сектор протезування продовжує розширюватися та розвиватися. Наразі по всій країні працює понад 100 протезно-ортопедичних центрів, тоді як щорічна кількість пацієнтів з ампутованими кінцівками залишається стабільною. У період з січня 2022 року по грудень 2025 року приблизно 120 000 людей пережили травматичні ампутації кінцівок, причому близько 16% цих випадків пов'язані з посттурнікетним синдромом [4].

Широке використання гемостатичних турнікетів дозволило більшості українських солдатів з травмами кінцівок пережити важкі травми на полі бою. Однак, хоча ці пристрої є важливими для порятунку життів, вони також збільшують ймовірність ампутацій кінцівок. В умовах інтенсивних боїв та безперервного вогню противника часто неможливо евакуювати поранених солдатів або надати кваліфіковану медичну допомогу протягом багатьох годин. Тривале обмеження кровотоку, спричинене турнікетом, призводить до некрозу тканин ураженої кінцівки, процесу, який зазвичай стає незворотним через шість годин [5].

Оскільки протези є важливими для відновлення функцій та покращення якості життя людей з втратою кінцівок, їх розвиток був безперервним процесом протягом усієї історії. Ранні спроби замінити відсутні верхні або

нижні кінцівки можна простежити ще з давніх цивілізацій, де прості протезні елементи виготовлялися з таких матеріалів, як дерево та шкіра тварин. Відтоді технологія протезування значно просунулася, перетворившись на складні системи, що використовують мікропроцесорне керування, а нещодавно – механізми на основі штучного інтелекту. Розвиток цих технологічних удосконалень проілюстровано на рис.1.1. [6].

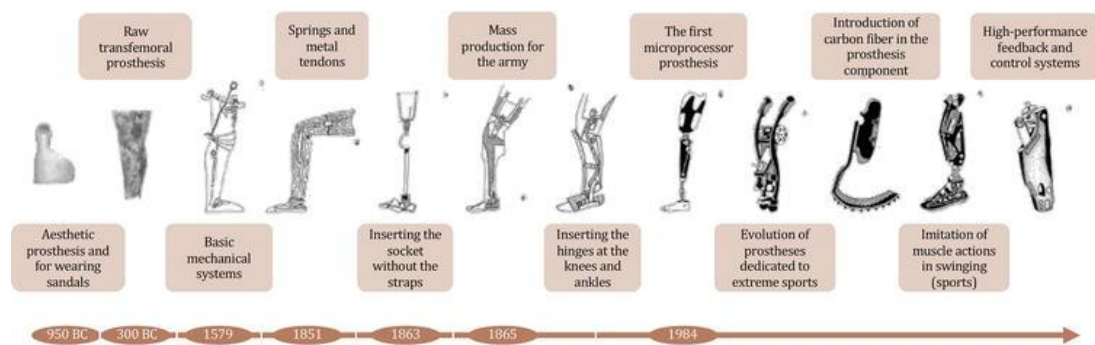


Рис. 1.1. Еволюція протезів нижніх кінцівок

Еволюція протезних технологій відображає століття безперервних інновацій, спрямованих на відновлення мобільності та функціональності людей з втратою кінцівок. Найперші пристрої були простими конструкціями з дерева та шкіри тварин, які поступово перетворилися на рудиментарні протезні системи та механічно керовані протези. Такі інновації, як використання металевих пружин, ще більше розширили функціональні можливості ранніх протезів. Особливо помітним прогресом стала розробка протезних гільз, що кріпляться до решти кінцівки за допомогою присоски, що усунуло потребу в додаткових ремінцях [6].

Періоди військових конфліктів історично прискорювали розвиток протезування. Велика кількість ампутацій на полі бою створила нагальну потребу в масово вироблених пристроях, що дозволило реінтеграцію військових та цивільних громадян з ампутуваними кінцівками у суспільство. Пізніші інновації включали протези з шарнірними механізмами, що забезпечувало більш природний рух. Впровадження мікропроцесорних

протезних систем стало значним кроком вперед, що дозволило використовувати високопродуктивні засоби, такі як протези для екстремальних видів спорту, та інтеграцію передових матеріалів, таких як вуглеволокно [6].

В останні роки з'явилися роботизовані протези з інтелектуальними системами керування та можливостями біологічного зворотного зв'язку, що підвищує адаптивність протезів до індивідуальних потреб користувачів. Ці пристрої можуть імітувати фази циклу ходи людини, забезпечувати персоналізовані налаштування та покращувати загальну взаємодію між користувачем та протезом. Сучасні транстібіальні протези навіть включають механізми, які автоматично регулюють довжину відповідно до зросту дитини-реципієнта [6].

Заглядаючи в майбутнє, дослідження та розробки все більше зосереджуються на біонічних протезах, інтегрованих за допомогою остеointegraції, які встановлюють стабільний та міцний зв'язок з опорною системою пацієнта. Такі пристрої покращують рухливість і дозволяють користувачам сприймати протез як природне продовження свого тіла. Нейропротезні технології, розроблені для безпосередньої взаємодії з нервовою системою, ще більше посилюють цю інтеграцію, відновлюючи сенсорний зворотний зв'язок та забезпечуючи більш інтуїтивний контроль над рухами протеза. Ці інновації обіцяють значно покращити якість життя та соціальну реінтеграцію для людей з втраченими кінцівками [6].

## **1.2. Ендопротезування як сучасний метод відновлення функції органів і тканин**

Ендопротезування - це операція із заміни компонентів суглоба або кістки імплантатами, що мають анатомічну форму здорової кінцівки та дозволяють виконувати весь діапазон рухів [1]. Цей тип хірургічного

втручання став одним із найважливіших досягнень у сучасній ортопедичній та реконструктивній медицині, дозволяючи пацієнтам з важкими травмами відновити функціональну рухливість. Воно є найкращим методом реконструкції після мінно-вибухових травм, уламкових поранень та травм від розтрощення [1]. Такі травми часто призводять до значного пошкодження як кісток, так і навколишніх м'яких тканин, що робить традиційні методи реконструкції недостатніми в багатьох випадках. Ці модульні системи дозволяють хірургам адаптувати імпланти до конкретних анатомічних та функціональних потреб кожного пацієнта, покращуючи хірургічні результати та довгострокову функціональність.

Наразі, ендопротези пропонують військовослужбовцям такі переваги, як покращена мобільність та незалежність після травм кінцівок або суглобів, особливо з використанням сучасних технологій остеоінтеграції. Ендопротези можуть значно зменшити біль, що призводить до покращення емоційного стану та дозволяє пацієнту досягти більшої незалежності [1]. Відновлення рухливості також відіграє вирішальну роль у покращенні психологічного відновлення, оскільки допомагає пацієнтам відновити впевненість у собі та повернутися до повсякденного життя. Також, вони чудово підходять для реконструкції кінцівок після видалення великих ділянок кістки, що має вирішальне значення для порятунку якомога більшої кількості тканин [1].

Крім того, сучасні остеоінтеграційні імпланти можуть забезпечити більш стабільне з'єднання та зменшити деякі ускладнення, пов'язані з традиційними протезами на основі гільзи [1]. На відміну від звичайних систем на основі гільзи, які покладаються на зовнішнє кріплення до залишкової кінцівки, остеоінтегровані імпланти створюють прямий зв'язок між протезом та кісткою, покращуючи передачу навантаження та загальну стабільність. Такий підхід може покращити пропріоцепцію, яку часто називають остеоперцепцією, дозволяючи пацієнтам краще сприймати рух та тиск через протез. В результаті пацієнти можуть відчувати покращений

баланс, більш природні моделі ходи та більший комфорт під час повсякденної діяльності [7].

Однак ендопротезування також має недоліки, включаючи високу вартість, потенційні ускладнення, ризик інфекцій, а також високий ризик розхитування або ерозії кістки через інтенсивне, тривале використання. Механічне зношування компонентів протеза з часом може призвести до зниження стабільності імплантата та може вимагати додаткового медичного втручання. Потреба в спеціалізованих, більш міцних імплантатах та потенційні обмеження фізичної активності також є суттєвими проблемами. Під час повсякденного життя компоненти протезів часто піддаються підвищеному механічному навантаженню, що може прискорити знос імплантатів та скоротити термін служби пристрою [1].

Недоліки ендопротезування для військовослужбовців також включають часті та дорогі ревізії, і потенційну можливість виникнення хронічного болю як від протеза, так і від компенсаторної механіки тіла. Зміни постави та моделей руху можуть створювати додаткове навантаження на інші суглоби та м'язи, що іноді призводить до вторинних проблем з опорно-руховим апаратом. Крім того, протези можуть бути важкими, незручними, спричиняти проблеми зі шкірою та бути фізично виснажливими, що потенційно обмежує експлуатаційну придатність, особливо для пристроїв, що приводяться в дію тілом [1].

Також, вартість імплантів та необхідних операцій може бути надзвичайно високою, і заміна часто є відповідальністю пацієнта. Це фінансове навантаження може обмежувати доступ до передових протезних технологій, особливо в країнах з обмеженими ресурсами охорони здоров'я або недостатнім страховим покриттям. Крім того, постійне обслуговування, реабілітація та потенційні повторні операції можуть створювати додаткові довгострокові витрати для пацієнтів та систем охорони здоров'я. Незважаючи на ці труднощі, постійні дослідження та технологічний розвиток у галузі дизайну протезів, біоматеріалів та хірургічних методів спрямовані на

покращення довговічності, функціональності та доступності рішень для заміни суглобів як для цивільного населення, так і для військових[1].

### **1.3. Основні ускладнення після ендопротезування**

Ускладнення, пов'язані з ендопротезуванням, потребують ретельного розгляду, оскільки важкі травми суглобів можуть виникати як у цивільного населення, так і у військових. Високоенергетичні травми, такі як вибухові травми, осколкові поранення, травми від роздавлювання, часто спричиняють складні пошкодження кісток, м'яких тканин, нервів та судинних структур. Ці травми часто потребують складних реконструктивних операцій та тривалої реабілітації. Крім того, забруднення ран та значні пошкодження тканин можуть значно збільшити ризик післяопераційних ускладнень та вплинути на довгостроковий успіх реконструкції суглобів.

По-перше, інфекція та інфіковані рани є основними та найчастішими проблемами, що ускладнюють ендопротезування, наприклад, після бойових травм: вибухові та уламкові проникаючі поранення часто призводять до полімікробного забруднення девіталізованих м'яких тканин та відкритих кісток, що призводить до високого рівня глибокої інфекції, інфекції, пов'язаної з переломами, та перипротезної інфекції, що можуть вимагати видалення імплантатів, поетапної реконструкції, тривалих курсів антибіотиків або навіть подальшої більшої ампутації кінцівки [1].

По-друге, серйозне руйнування м'яких тканин, втрата та низька якість кісткової тканини, типові, наприклад, для мінно-вибухових травм, створюють складні умови реконструкції, що підвищують ризики асептичного розхитування, перипротезних переломів та нестабільності імплантату. Коли покриття м'якими тканинами недостатнє або якість кістки порушена, досягнення стабільної фіксації протезного імплантату стає складнішим. У таких випадках реконструктивним хірургам може знадобитися використовувати передові методи, такі як кісткова пластика, пересадка

васкуляризованих тканин або використання індивідуальних протезних компонентів, розроблених для компенсації значних анатомічних дефектів. Ці проблеми часто вимагають використання спеціалізованих імплантатів та багатоетапних хірургічних стратегій, що подовжує одужання та підвищує ризик післяопераційних ускладнень [1].

По-третє, важливим фактором у ендопротезуванні саме військових є воєнна обстановка, яка характеризується затримкою в отриманні остаточної спеціалізованої допомоги, контамінацією ран під час евакуації з поля бою та варіабельністю хірургічного досвіду в різних медичних установах. Все це суттєво посилює як системні, так і періопераційні ускладнення, включаючи тромбоемболічні явища, мацерацію ран, нейроваскулярні ушкодження та гетеротопічну осифікацію. Такі умови також підвищують функціональні та психологічні наслідки та сприяють зростанню числа складних та рецидивуючих ускладнень, що вимагають скоординованого міждисциплінарного ведення та ретельно вибудованих програм реабілітації [1].

Механічне перевантаження та ранній знос також є важливими ускладненнями ендопротезування саме у військовослужбовців або цивільного населення з активним способом життя. Високі та тривалі фізичні навантаження та силові тренування можуть прискорити знос імплантату, деградацію матеріалу, з якого вироблений ендопротез, та підвищити навантаження на межі кістки та імплантату. В результаті активна категорія населення більш схильна до раннього асептичного розхитування, прискореного зносу компонентів та механічного руйнування, що може вимагати ревізійної операції набагато раніше, ніж очікується у стандартній ортопедичній практиці [1].

Крім того, ускладнення, що пов'язані з м'якими тканинами, є поширеними в контексті саме вибухових травм, коли значне пошкодження м'язів, сухожилів та нервів призводить до нестабільності, недостатнього покриття м'якими тканинами та порушення пропріоцепції. Втрата ключових

стабілізуючих структур у поєднанні з пошкодженням нервів та післяопераційним рубцюванням часто призводить до стійкої нестабільності суглобів, епізодів вивихів, обмеженого діапазону рухів та труднощів у досягненні стабільної та функціональної ходи. Ці дефіцити м'яких тканин не тільки знижують ефективність імплантованого протеза, але й подовжують реабілітацію та обмежують потенціал пацієнта до відновлення самостійної рухливості [1].

Зрештою, хронічні больові синдроми, включаючи невроми, комплексний регіонарний больовий синдром та фантомний біль у кінцівках у випадках їх часткової втрати, можуть значно ускладнити реабілітацію та погіршити функціональні результати після ендопротезної реконструкції. Пов'язані з бойовими діями травми нервів, повторні операції та тривала нерухомість сприяють виникненню стійких больових синдромів, які часто потребують багатопрофільного лікування болю. Коли хронічний біль співіснує з механічними або інфекційними проблемами, лікування стає ще складнішим, знижуючи ефективність реабілітації та негативно впливаючи на якість життя в довгостроковій перспективі [1].

#### **1.4. Проблема мікропідтікання та інфікування імплантаційного простору**

Інфекції імплантаційного простору є величезним тягарем як для окремих пацієнтів, так і для світової галузі охорони здоров'я. Належне розпізнавання та лікування є критично важливими для збереження або відновлення адекватної функції та запобігання надмірній захворюваності [8].

Такі інфекції пов'язані з тривалою госпіталізацією, збільшенням витрат на охорону здоров'я та необхідністю повторних хірургічних втручань. Ці ускладнення можуть суттєво вплинути на процес відновлення та загальну якість життя пацієнтів, які проходять протезну реконструкцію [8].

Різні види грам-позитивних бактерій *Staphylococcus* становлять до двох третин патогенів, відповідальних за ортопедичні інфекції імплантатів, і є основними збудниками двох основних, - септичного артрити та остеомієліту, - які включають запальне руйнування тканин суглобів та кісток. Адгезія бактерій до поверхні імплантата є першим і найважливішим етапом розвитку інфекцій, пов'язаних з ендопротезуванням. Цей процес є складним і залежить від багатьох факторів, включаючи умови навколишнього середовища, характеристики бактерій, властивості матеріалу імплантата та наявність сироваткових або тканинних білків [9].

Фактори, пов'язані з матеріалом, такі як хімічний склад імплантата, заряд поверхні, гідрофобність, шорсткість поверхні та адсорбція специфічних білків на поверхні, відіграють значну роль у початковому прикріпленні бактеріальних клітин. Після адгезії бактерії можуть утворювати біоплівки на поверхні імплантата. Цей спосіб росту за допомогою біоплівки захищає мікроорганізми від імунної відповіді хазяїна та значно знижує ефективність лікування антибіотиками [9].

Перипротезна інфекція також може виникати з кількох інших причин, включаючи розхитування на межі кістка-імплантат, перипротезні переломи, переломи протезних компонентів, знос матеріалу, неправильне положення імплантату або його нестабільність. Однією з найпоширеніших причин інфекції є поступова втрата фіксації між імплантатом та навколишньою кістковою тканиною, що може бути результатом повторного механічного навантаження, біологічних реакцій у кістці або недостатньої інтеграції імплантату з тканиною господаря. Такі механічні та біологічні фактори можуть поставити під загрозу стабільність імплантату та створити сприятливі умови для бактеріальної колонізації та розвитку інфекції [8].

Наявність щілини на межі між імплантатом та куксою призводить до мікропідтікання та накопичення бактерій, що може вплинути на успішне протезування та постампутаційну реабілітацію. Неправильне прилягання імплантатів призводить до колонізації бактерій на межі розділу та є серйозною

проблемою для успішного ендопротезування. З цієї причини, запобігання мікропротіканню та покращення прилягання імплантату є важливими завданнями в сучасному дизайні протезів та хірургічній практиці [10].

### **1.5. Сучасні матеріали для покриття імплантатів**

Використання ортопедичних імплантатів у сучасній хірургічній практиці значно сприяло відновленню фізіологічних функцій у пацієнтів з травмами опорно-рухового апарату або дегенеративними захворюваннями. Незважаючи на клінічний успіх, ортопедичні імплантати все ще можуть бути пов'язані з різними ускладненнями та часто не можуть повністю відтворити функцію рідних біологічних тканин. Найпоширенішими проблемами є асептичне розхитування, яке може виникати внаслідок недостатньої інтеграції кістки, а також інфекції в місці імплантації, спричинені бактеріальною колонізацією [11].

Сучасні досягнення в біоінженерії та матеріалознавстві суттєво покращили життєздатність медичних імплантатів. Попит на оптимізовані технології призвів до розробки передових покриттів, які покращують біосумісність, антимікробну активність та довговічність. Виробники імплантатів та хірурги повинні передбачати як біологічні, так і механічні проблеми під час впровадження пристроїв для використання пацієнтами [12].

Для вирішення цих проблем було розроблено різні передові стратегії покриття імплантатів для зниження ризику інфекцій та покращення інтеграції кістки на межі імплантатів: титанові сплави, нержавіюча сталь та кобальт-хромові сплави, біокерамічні покриття, полімерні покриття тощо [12].

У табл. 1.1 наведено стислий огляд різних покривних матеріалів, які зазвичай використовуються в ортопедичних імплантатах. Кожен метод покриття забезпечує унікальні переваги, які можна вибрати та адаптувати до потреб кожного окремого пацієнта [12].

Таблиця 1.1

## Огляд сучасних типів покриттів для ортопедичних імплантатів

Тип покриття	Репрезентативні матеріали	Основні функції	Помітні обмеження
1	2	3	4
Біокерамічні покриття	Гідроксиапатит, карбонатний гідроксиапатит, трикальційфосфат, діоксид цирконію; із модифікаціями, такими як заміщення іонів кремнію, стронцію та фтору	Покращення osteointegraції за допомогою біоактивних керамічних сполук; сприяння утворенню кісткової тканини та васкуляризації; модуляція біомеханічних, хімічних та антимікробних властивостей шляхом заміщення сплавів/іонів	Крихкість, нерівномірна деградація з часом, труднощі з масштабуванням виробництва для широкого використання

Продовж. табл. 1.1

1	2	3	4
Полімерні покриття	Поліефірефіркетон, хітозан, полімолочна кислота, полікапролактон, гідрогелі	Усунення механічної невідповідності з навколишніми тканинами; запобігання інфекції шляхом доставки антимікробних препаратів; забезпечення локалізованої доставки ліків	Змінні швидкості деградації; механічні властивості можуть не підходити для всіх застосувань, що несуть навантаження

1	2	3	4
Металеві та композитні покриття	Діоксид титану, легований сріблом TiO <sub>2</sub> , нітрид титану, нітрид хрому, карбонітрид хрому, потрійні/четвертинні системи (TiZrN, TiAlCN, TiCrCN), алмазоподібний вуглець, металополімерні композити, вуглець-металеві композити	Сприяють утворенню апатиту; забезпечують фотокаталітичні антибактеріальні властивості; вирішують трибологічні проблеми; забезпечують твердість та зносостійкість	Міжфазна пластична деформація (TiN); цитотоксичність наночастинок та їх накопичення в навколишньому середовищі; деякі типи вуглецевих нанотрубок, пов'язані із запальними реакціями
Функціоналізація поверхні (силанові покриття)	Молекули силану в поєднанні з епоксидними смолами, наночастинками лантаноїдів, четвертинними амонієвими сполуками	Захист від корозії; вплив на адсорбцію білків; запобігання бактеріальній колонізації шляхом модифікації поверхні на молекулярному рівні	Розкладання протягом 12–14 днів у змодельованій рідині організму; питання щодо довготривалої стабільності та ефективності in vivo

Інтеграція передових технологій нанесення покриттів у протези та імплантати для ендопротезування сприяє покращенню продуктивності, довговічності та біосумісності. Сучасні методи нанесення покриттів на межі імплантат-кістка та майбутні досягнення в матеріалах і методах нанесення на межі імплантат-кукса можуть вирішити проблеми корозії, зносу, бактеріальної колонізації та імунних реакцій, пов'язаних з такими біомедичними пристроями [12].

### **1.6. Перспективи та переваги використання адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні**

Полімерні покриття продовжують використовуватися у все більш різноманітних галузях та секторах. Від простих бар'єрних покриттів до складних композитних конструкцій на основі нанотехнологій, полімери пропонують цілий ряд функціональних можливостей. У галузі біомедицини такі характеристики включають зносостійкість, покращену механічну міцність, захист від корозії та інфекцій, шляхом доставки антимікробних препаратів, забезпечення локалізованої доставки ліків, покращену біосумісність та остеоінтеграцію [13].

Протягом останніх кількох десятиліть з'явилося безліч нових гнучких полімерів з адгезивними властивостями, які пропонують альтернативи традиційним методам покриття та герметизації. Ці полімери мають здатність заповнювати порожнини неправильної форми або розподілятися по великих ділянках тканин, швидко утворюючи герметичність [14].

Використання полімерних адгезивних плівок викликає інтерес у хірургічному та ортопедичному застосуванні завдяки кільком перевагам, таким як: менший час операції, зменшення ризику інфекції, запобігання мікропідтіканню, легке нанесення, зменшення болю у пацієнтів, відсутність необхідності подальших процедур видалення. Ідеальна полімерна адгезивна

плівка повинна мати певні властивості: біосумісність з протизапальною активністю, нетоксичністю та гіпоалергенністю; легке нанесення на поверхню цільової тканини; біодеградування після виконання своїх функцій; гнучкість, подібна до цільової тканини, для повторення розширення/скорочення залежно від фізіологічних умов; висока ефективність адгезії для забезпечення належних механічних властивостей; підтримка адгезії у вологому фізіологічному середовищі [15].

Виробництво такої лікарської форми як адгезивні полімерні плівки, окрім можливості герметизації імплантаційного простору, передбачає також використання технологій доставки ліків для досягнення оптимальних механічних та терапевтичних характеристик. Ключові технологічні аспекти включають вибір біосумісних еластомерів або полімерних матриць, включення активних фармацевтичних інгредієнтів шляхом просочення, покриття або вбудовування мікро/наночастинок, а також розробку механізмів контрольованого вивільнення, адаптованих до терапевтичних потреб. Виробничі процеси зазвичай включають лиття, екструзію або багат шарове ламінування з подальшим рівномірним розподілом ліків та тестуванням параметрів якості для забезпечення постійної товщини, еластичності, адгезії та кінетики вивільнення. Ці технологічні параметри разом визначають довговічність, комфорт плівки та його здатність підтримувати стабільну та передбачувану доставку ліків за динамічних механічних умов [2].

З біофармацевтичної точки зору, адгезивні полімерні плівки можуть функціонувати також як місцевий засіб доставки ліків, що забезпечить точне вивільнення активних фармацевтичних інгредієнтів. Їхня ефективність залежить від розчинності АФІ в полімерній матриці, швидкості їх дифузії, взаємодії зі шкірою або м'якими тканинами та стабільності препарату при механічному навантаженні. Підтримуючи тісний та тривалий контакт з цільовою ділянкою, вони можуть підвищувати локальну біодоступність, зменшувати необхідну дозу АФІ та мінімізувати системний вплив. Це особливо важливо для лікування запалення, інфекції та нейропатичного болю

в постампутаційних куксах або ендопротезах, де постійна мікротравма та накопичення вологи можуть ускладнювати загоєння [2].

Адгезивні полімерні плівки можуть бути як поверхневими, так і трансдермальними. Поверхневі можуть діяти переважно на зону контакту тканини із засобом, вивільняючи активні фармацевтичні інгредієнти локально без значного трансдермального проникнення. Їх локалізована дія дозволила би точно направляти терапевтичну дію, що є важливим для запобігання дерматологічних ускладнень, які часто виникають у людей з ампутованими кінцівками, що використовують ендопротези [2].

Трансдермальні адгезивні плівки передбачають використання для полегшення контрольованого проникнення активних фармацевтичних інгредієнтів через шкірний бар'єр, що забезпечило б тривалу системну або місцеву дію. Вони мають кілька прогнозованих переваг: обходять ефект першого проходження, стабільно доставляють ліки протягом тривалого часу та покращують дотримання пацієнтами режиму лікування. У постампутаційній реабілітації плівки можуть доставляти знеболювальні, протизапальні засоби або вазодилататори безпосередньо на імплантаційний простір, підтримуючи як комфорт, так і відновлення тканин [2].

Крім того, плівки можуть бути біодеградуєчими. Вони можуть містити активні фармацевтичні інгредієнти в матрицях, які поступово розпадаються на нетоксичні побічні продукти, що усуває необхідність видалення або їх заміни. Це особливо доцільно в клінічних ситуаціях, коли потрібна тривала присутність лікарського засобу, але часті маніпуляції з куксою небажані. Біодеградуєчі системи можуть забезпечити поетапне вивільнення, тривалу терапевтичну дію, зменшити ризик інфекції та підтримувати регенерацію тканин. До того ж, біорозкладні плівки мінімізують екологічні відходи та спрощують догляд за пацієнтами, що робить їх актуальними для використання у військовій медицині та після ампутаційної реабілітації [2].

Отже, різні етапи постімплантаційної реабілітації вимагають використання полімерних плівок зі специфічними функціональними

властивостями. Плівки, призначені переважно для герметизації імплантаційного простору, повинні бути стійкими до деградації та забезпечувати стабільний механічний бар'єр, а також можуть містити на своїй поверхні активні фармацевтичні інгредієнти, такі як антисептичні або протизапальні засоби, для запобігання інфекції та зменшення запалення. Біодеградуючі плівки, навпаки, більше підходять під час активних запальних процесів, оскільки вони забезпечують контрольоване вивільнення АФІ, сприяють загоєнню тканин та усувають необхідність їх видалення після виконання своєї функції.

## **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1**

1. Протезування відіграє критично важливу роль у сучасній медицині, особливо в контексті травм, пов'язаних з війною, де кількість ампутацій значно зросла. Постійний технологічний прогрес, включаючи протези з мікропроцесорним керуванням та біонічні протези, сприяє покращенню функціональності, реабілітації та якості життя пацієнтів.

2. Ендопротезування є ефективним методом відновлення функції кінцівок та суглобів, забезпечуючи покращену рухливість, зменшення болю та підвищення незалежності пацієнта. Однак, незважаючи на значний технологічний прогрес, такі обмеження, як висока вартість, ризик ускладнень, інфекцій та знос імплантатів, залишаються важливими проблемами.

3. Ендопротезування пов'язане з широким спектром ускладнень, включаючи ризики інфекції, асептичного розхитування, перипротезних переломів та нестабільності імплантату, механічні перевантаження та ранній знос, що можуть суттєво вплинути на результати лікування. Ці ризики особливо виражені у випадках важкої травми та вимагають комплексного міждисциплінарного лікування та реабілітації.

4. Мікропротікання та інфекції, пов'язані з імплантатами, залишаються критичними проблемами в ендопротезуванні, значною мірою

через бактеріальну адгезію. Забезпечення належного прилягання імплантатів та запобігання бактеріальній колонізації є важливими для покращення довгострокового успіху протезування.

5. Сучасні матеріали для покриття імплантатів на межі кістка-протез, включаючи біокераміку, полімери та покриття на основі металів, значно покращують остеоінтеграцію, довговічність та антимікробні властивості. Однак обмеження, такі як механічна нестабільність, деградація та потенційна токсичність, вказують на необхідність подальших досліджень методів нанесення на межі імплантат-кукса, що можуть вирішити проблеми корозії, зносу, бактеріальної колонізації та імунних реакцій.

6. Адгезивні полімерні плівки є перспективним підходом до герметизації простору імплантації та локальної доставки терапевтичних засобів. Їхня біосумісність, здатність запобігати мікропідтіканню та потенціал для контрольованого вивільнення ліків роблять їх перспективним рішенням для покращення результатів ендопротезування та реабілітації після ампутації.

7. Таким чином, вибір полімерних плівок слід диференціювати залежно від виду та стадії реабілітації. У неускладнених періодах поверхневі плівки, стійкі до біодеградації, в основному використовуються для забезпечення стабільного захисного бар'єру та підтримки функціональної цілісності імплантату. Натомість, під час ускладнених або запальних стадій трансдермальні біорозкладні плівки з контрольованим вивільненням ліків є більш доцільними, оскільки вони допомагають запобігти інфекції, зменшити запалення та сприяють загоєнню тканин.

## ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

### РОЗДІЛ 2

#### ОБ'ЄКТИ, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ СКЛАДУ ПЛІВОК

##### 2.1. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку засобів для догляду за шкірою кукси

Матеріалами для дослідження слугували інформаційно-пошукова система «Державний реєстр лікарських засобів України» [16], «Державний формуляр лікарських засобів України» [17], довідник Компендіум [18] та офіційні дані системи «Таблетки юа» [19].

Після ампутації кінцівки шкіра потребує особливого догляду. У післяопераційному періоді, при протезуванні, шкіра кукси ноги або руки піддається підвищеним навантаженням, стає більш схильною до інфікувань та травм. Належний догляд має забезпечити шкіру від травм, подразнень, інфекцій, лікування яких є складнішим процесом, ніж профілактика [20].

Оптимальним засобом для захисту, герметизації та догляду за імплантаційним простором при ендопротезуванні є адгезивна полімерна плівка медичного призначення. На жаль, на вітчизняних та іноземних фармацевтичних ринках не представлені товари даного призначення. В Україні представлений достатньо вузький асортимент інших продуктів (креми, мазі, силіконові лосьйони), що направлені саме на догляд за шкірою кукси та мають усі необхідні властивості. Усі засоби імпортуються до нашої країни із-за кордону та є доступними для придбання в мережі Інтернет [20].

Доступним на сьогодні є крем Derma Prevent від німецької фірми Ottobock, який призначений для догляду за шкірою кукси. Він запобігає натиранню шкіри, створює ковзку захисну плівку на поверхні кукси, перешкоджає посиленому потовиділенню та утворенню запаху [20].

Також на ринку України представлений силіконовий лосьйон для шкіри від американської фірми ALPS. Він зменшує дискомфорт, допомагає заспокоїти суху та чутливу шкіру кукси, крім того є гіпоалергенним [20].

Resilience Chafe Barrier Cream (Anti-Friction Cream) від американської фірми Amputee Essentials також направлений на зменшення тертя та догляд за шкірою кукси. Цей крем розроблений спеціально для захисту шкіри кукси від потертостей, а також для забезпечення її зволоження [20].

Крім того, на фармацевтичному ринку представлені силіконові підкладки Padsil™ від американської фірми ALPS. Вони вироблені з м'якого медичного силікону, що є довговічним і має властивість добре тримати форму, але ці вироби не призначені для ендопротезованих кінцівок, що робить їх не придатними для використання більшістю пацієнтів з ампутованими кінцівками [21].

Отже, на українському фармацевтичному ринку не має прямо спрямованих засобів для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні. Важливою є розробка нашого вітчизняного засобу, що буде підходити для захисту та догляду за постімплантаційним простором, а також буде доступним для наших військових та цивільних, що, на жаль, втратили свої кінцівки [20].

## **2.2. Характеристика обраної лікарської форми**

Адгезивні полімерні плівки медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні - це спеціалізовані багатошарові полімерні або силіконові засоби, що призначені для герметизації імплантаційного простору, контрольованого вивільнення та доставки активних фармацевтичних інгредієнтів, одночасно виконуючи роль захисного або підтримуючого шару між м'якою тканиною та зовнішнім пристроєм, таким як протезна гільза [2].

Вони функціонують як універсальний засіб, що забезпечує захист та герметизацію постімплантаційної ділянки, локалізоване, тривале вивільнення АФІ, підвищує біосумісність та створює комфорт для пацієнтів. У клінічному застосуванні, зокрема у процесі догляду при носінні протезу та постампутаційному догляді, лайнери допомагають зменшити запалення та біль, а також запобігають інфекціям на межі кукси та протеза, підтримують регенерацію тканин та покращують загальну функціональність і переносимість зовнішнього пристрою [2].

Адгезивні полімерні плівки медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні можна класифікувати на поверхневі та трансдермальні. Поверхневі пропонують функцію захисту та герметизації постімплантаційного простору, що вирішить проблему мікропідтікання, без вивільнення АФІ. Полімери є основними допоміжними речовинами у складі рецептур цих плівок [22].

Трансдермальні адгезивні плівки розроблені для полегшення контрольованого проникнення АФІ через шкірний бар'єр, що забезпечує тривалу системну або місцеву дію. Вони мають кілька переваг: обходять ефект першого проходження, стабільно доставляють ліки протягом тривалого часу та покращують дотримання пацієнтами режиму лікування. У постампутаційній реабілітації лайнери можуть доставляти знеболювальні, протизапальні засоби або вазодилататори безпосередньо на поверхню кукси, підтримуючи як комфорт, так і відновлення тканин. Крім того, плівки можуть бути біодеградуєчими. Вони містять активні фармацевтичні інгредієнти в матрицях, які поступово розпадаються на нетоксичні побічні продукти, що усуває необхідність видалення або заміни лайнера. Це особливо доцільно в клінічних ситуаціях, коли потрібна тривала присутність лікарського засобу, але часті маніпуляції з куксою небажані [2]. Для такої плівки найбільш прийнятним вибором матеріалу є біодеградуєчий біомедичний полімер [23].

### **2.3. Види полімерів, які використовуються для виготовлення адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні**

Першим етапом нашого дослідження було обґрунтування виду полімерів у складі плівок для герметизації імплантаційного простору при ускладненому та неускладненому постампутаційному періоді.

Полімери широко використовуються в медичних виробках, від простих продуктів, таких як шприци та катетери, до складних імплантованих пристроїв та діагностичного обладнання. Вибір відповідного полімеру є вкрай важливим, оскільки матеріал безпосередньо впливає на функціональність пристрою, його довговічність та сумісність з організмом людини. Правильний вибір може покращити результати лікування та безпеку пацієнтів, тоді як неправильний вибір може призвести до відторгнення пристрою, побічних реакцій або регуляторних перешкод [24].

Біомедичні полімери – це матеріали, що повинні відповідати багатьом фізичним та біологічним вимогам: біосумісність та нетоксичність, біорозкладність чи нерозкладність, водорозчинність чи нерозчинність, твердість чи м'якість, жорсткість чи гнучкість, гідрофобність чи гідрофільність, а також біоактивність чи біонеактивність [25].

Біомедичні полімери поділяються на кілька широких категорій, включаючи синтетичні полімери, що розкладаються полілактид, полігліколід, полікапролактон, полідіоксанон, синтетичні нерозкладні полімери (наприклад, поліетилен, поліуретан, політетрафторетилен) та природні полімери (наприклад, колаген, гіалуронова кислота, хітозан, альгінат). Кожен клас пропонує чіткі переваги: синтетичні полімери забезпечують передбачувані механічні профілі та профілі деградації, тоді як природні полімери пропонують біоактивність та можливості взаємодії з клітинами [26].

Природні полімери переважно складаються з білків та полісахаридів, кожен з яких походить з різних біологічних джерел. Полімери на основі білків

можуть бути отримані з продуктів тваринного походження (наприклад, колаген, желатин, фібрин, казеїн, еластин) або рослинного (наприклад, пшенична клейковина, соєвий білок, зеїн). Полісахариди, з іншого боку, можуть бути отримані з рослин (наприклад, целюлоза, агар-агар, крохмаль, пектин, карагенан, гуар, альгінати), тварин (наприклад, хітин, хітозан, гіалуронан) та мікроорганізмів (наприклад, курдлан, ксантан, геллан, пуллулан). Синтетичні полімери, навпаки, часто отримують з мономерів на основі нафти, таких як полікапролактони, або біологічних мономерів, таких як полімолочна кислота, що пропонує універсальну платформу для дизайну матеріалів [23]. Синтетичні біорозкладні полімери призначені для розпаду у фізіологічному середовищі, що робить їх ідеальними для тимчасових біомедичних пристроїв. Ці полімери пропонують ряд механічних профілів та профілів деградації, які можна адаптувати до конкретних термінів загоєння тканин [26]. До синтетичних біодеградуючих полімерів, які найкраще підходять для фармацевтичної практики відносяться полімолочна кислота, полілактид-ко-гліколева кислота, поліпролактон, полігідроксиалканоати та поліанігідриди [23].

Серед найперспективніших біорозкладних пластмас є полімолочна кислота - продукт конденсації молочної кислоти. Це біорозкладний термопластик, широко відомий своєю сприятливою механічною міцністю, біосумісністю та нетоксичними продуктами розпаду, що робить його придатним для різноманітного застосування у біомедицині та фармації. Її потенціал у доставці ліків був продемонстрований численними дослідженнями, що стосуються полімолочної кислоти та її кополімерів. Вона відома своєю подвійною функціональністю: біорозкладна, що робить її придатною для короткочасного використання та біосумісна, що дозволяє її безпечно застосування в медичних пристроях, таких як імплантати, шви та системи доставки ліків [23].

Крім того, ще один полімер, здатний до біодеградації, це полікапролактон, що відрізняється своєю біосумісністю та повільною

швидкістю деградації *in vivo* (1–2 роки). Це робить його придатним для медичного застосування, що вимагає поступової біорезорбції, такого як деякі шовні матеріали, системи доставки ліків та каркаси для тканинної інженерії [23].

До того ж, серед різноманітних доступних біорозкладних полімерів зростає інтерес до групи, відомої як полігідроксиалканоати, які являють собою полієфіри різних мономерів гідроксиалканоатів. Вони, як правило, біорозкладні та термооброблювані, що робить їх привабливими біоматеріалами для застосування в звичайних медичних пристроях, доставці ліків та тканинній інженерії. Біорозкладні полімери, що містять захоплений препарат, можна вводити в організм для локалізованої доставки ліків, що супроводжується контрольованим вивільненням препарату протягом кількох місяців. Деградація цих полімерів в тканинах організму дає можливість поєднати це явище з вивільненням біоактивних сполук, таких як, наприклад, антибіотики або протипухлинні препарати [23].

Також, поліангідриди утворюють новий клас біорозкладних полімерів у родині біоматеріалів і мають гідрофобний каркас з гідролітично лабільними ангідридними зв'язками, таким чином, гідролітичну деградацію можна контролювати шляхом маніпуляцій зі складом полімеру. Вони становлять великий інтерес, оскільки не виявляють ознак запальної реакції. Вони розкладаються *in vitro*, а також *in vivo* до своїх кислотних аналогів як немутагенні та нецитотоксичні продукти. Поліангідриди біосумісні та мають чудові характеристики контрольованого вивільнення [23].

До природних біодеградуючих полімерів, які є найбільш перспективними у фармацевтичній практиці, відносяться хітозан, альгінат тощо [23].

Найбільш перспективним біополімером є хітозан - це біорозкладний природний полімер з багатьма перевагами, такими як нетоксичність, біосумісність та біорозкладність. Як носій для доставки ліків, він має великий потенціал. Однак, хітозан надзвичайно важко розчинити у воді, але можна

розчинити в кислому розчині. Його нерозчинність у воді є основним обмеженням для його використання в медичних цілях. Та модифікований хітозан має хімічні властивості, що перевершують немодифікований хітозан. Наприклад, наночастинки, отримані з похідних хітозану, можуть бути використані для доставки ліків завдяки їхній стабільності та біосумісності. Крім того, також представлено застосування наночастинок на основі хітозану в доставці ліків, доставці вакцин та застосуванні антибіотиків, а також в регенерації тканин [23].

Крім того, ще одним перспективним біополімером є альгінат, що демонструє широкий спектр потенційного застосування в полімерних системах доставки ліків. Модифікована форма альгінатів забезпечила високий рівень властивостей у біомедичній та фармацевтичній промисловості. Амфіфільний альгінат є сучасним вибором для систем доставки ліків, і він демонструє такі властивості, як низька токсичність, добра біосумісність, механічна жорсткість, зв'язування та вивільнення ліків після модифікації, а також він зменшує побічні ефекти та підвищує спорідненість з ліками [23].

Синтетичні нерозкладні полімери призначені для тривалого перебування всередині організму, забезпечуючи довготривалу міцність постійних імплантатів та біомедичних пристроїв. Ці полімери стійкі до гідролізу, окислення та ферментативного розкладання, що робить їх важливими в клінічних застосуваннях, де потрібна механічна надійність та структурна стабільність протягом багатьох років або навіть десятиліть [26].

Наприклад, поліетилен - це хімічно стабільний та високозносостійкий полімер, який широко використовується в ортопедії та медицині. Його надвисокомолекулярна форма демонструє виняткову міцність, низький коефіцієнт тертя та видатну стійкість під час експлуатації, що робить його золотим стандартом для застосування при герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні. Біостабільність поліетилену гарантує, що він не руйнується за фізіологічних умов, а його механічні властивості витримують багаторазове навантаження без руйнування [26].

Поліетилен високої щільності (ПЕВЩ) є найпоширенішим типом поліетилену. Молекулярна структура ПЕВЩ значно варіюється, що дозволяє створювати полімери різної молекулярної маси, розподілу молекулярних мас, складу кінцевих груп та інших характеристик, що, у свою чергу, впливає на такі властивості, як жорсткість полімеру, блиск або прозорість, стійкість до розриву, хімічна стійкість та електроізоляційні властивості. Низька температура плавлення та висока хімічна стабільність ПЕВЩ полегшують його обробку багатьма традиційними методами, включаючи лиття під тиском, видувне формування тощо [27].

Саме ПЕВЩ зазвичай використовується для виробів медичного призначення, наприклад, у протезах та ендопротезах кульшового або колінного суглобів, завдяки своїй стійкості до деградації, міцності та біосумісності [27].

Поліпропілен - ще один широко використовуваний нерозкладний полімер, що поєднує такі властивості, як міцність, висока щільність та стійкість до деградації. Його гідрофобна природа та висока міцність роблять поліпропілен одним з найкращим матеріалом для адгезивних плівок, що використовуються для захисту постімплантаційного простору. Поліпропілен зберігає свої механічні властивості з часом, не зазнає значних пошкоджень під фізіологічними навантаженнями та демонструє чудову стійкість. Ці якості дозволяють плівкам на основі поліпропілену залишатися функціональними та стабільними протягом усього життя пацієнта [26].

Отже, адгезивні полімерні плівки медичного призначення для герметизації імплантаційного простору можуть бути як поверхневими, так і трансдермальними [2]. Спосіб застосування та механізм дії плівки залежить від вибору матеріалу. Для поверхневих адгезивних плівок оптимальним вибором є стійкий до біодеградації синтетичний біомедичний полімер. Для трансдермальних адгезивних плівок наразі існує безліч біорозкладних синтетичних та натуральних біомедичних полімерів.

Таким чином, проведений аналіз літературних джерел дозволив встановити найбільш оптимальні полімери для створення плівок. Найвдалішим матеріалом для виготовлення поверхневої адгезивної плівки є стійкий до біодеградації синтетичний біомедичний полімер - поліетилен - завдяки своїй біосумісності, хімічній стійкості та механічній міцності. Він легкий, міцний і може витримувати багаторазове використання без значної деградації. Крім того, його низька вартість та легкість обробки сприяють його широкому використанню і в інших медичних пристроях [22].

Для трансдермальної біодеградуєчої адгезивної плівки найбільш прийнятним вибором матеріалу є біорозкладний біомедичний полімер - хітозан, завдяки своїй низькій токсичності, високій біосумісності та хорошій механічній жорсткості, що робить його придатним для біомедичних застосувань. Він також може забезпечити зв'язування з лікарськими засобами та контрольоване вивільнення, одночасно зменшуючи побічні ефекти та покращуючи спорідненість препарату [23].

#### **2.4. Види адгезивів, які використовуються для виготовлення адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні**

Адгезив – це загальний термін, який включає інші поширені терміни, такі як клей, паста та сполучний агент. Адгезиви визначаються як речовини, здатні склеювати матеріали разом шляхом з'єднання поверхонь. Сам зв'язок має достатню внутрішню міцність - когезію. Вже доісторичні мисливці виявили, що кров людини або тварин може бути використана як клей. У стародавньому Китаї використовувалися клеї рослинного походження, тоді як єгиптяни використовували гуміарабік. Вражаючий прорив відбувся з розвитком хімічної промисловості на початку 20 століття, що призвело до відкриття фенольних, епоксидних, ціаноакрилатних та багатьох інших смол. Адгезиви швидко знайшли своє застосування в медицині [28].

Тканинні адгезиви використовуються для створення функціональних з'єднань між пошкодженими тканинами, а також між тканинами та імплантатами при ендопротезуванні. Мільйони пацієнтів у всьому світі страждають від хірургічних ран або розрізів, постімплантаційної реабілітації, які потребують ефективного закриття, прискореного загоєння та регенерації тканин [28].

Ідеальний адгезив повинен відповідати основним: відсутність токсичності, біосумісність продуктів розпаду, гіпоалергенність, достатньо висока міцність зчеплення для надійної фіксації, легкість та швидкість у застосуванні, офіційне схвалення для клінічного використання [29].

Доступні тканинні адгезиви можна розділити на натуральні та синтетичні. Синтетичні адгезиви мають потрібні механічні властивості, низьку швидкість розкладання, але продукти їх деградації іноді є цитотоксичними, що обмежує їх клінічне застосування. Натуральні адгезиви включають фібринові клеї, адгезиви на основі полісахаридів тощо [28].

Фібринові адгезиви, що виготовляються з плазми людини або тварин, є біорозкладними, простими у використанні та можуть зберігатися за кімнатної температури. Фібриновий клей має сильні гемостатичні властивості. Основними компонентами клею є фібриноген і тромбін. Основними перевагами використання клеїв на основі фібрину є відсутність токсичності, біосумісність та природний процес деградації [28].

Адгезиви також виготовляють з полісахаридів, таких як декстран, хітозан або альгінат тощо. Вони, як правило, біосумісні та не викликають запалення. Крім того, деякі полісахариди, такі як хітозан, мають власні антибактеріальні властивості [29].

Найбільшу групу синтетичних тканинних адгезивів складають поліакрилати, які значною мірою замінили самоклеючі адгезиви на основі каучуку завдяки їхній чудовій адгезії, підвищеній стабільності, міцності та низькому алергенному потенціалу. Це сімейство полімерів є біосумісним, ефективно прилипає до шкіри та демонструє чудову сумісність з широким спектром лікарських засобів, що робить його ідеальним для систем

трансдермальної доставки ліків. Більшість акрилових клеїв дозволені для контакту зі шкірою, однак деякі з них можуть спричинити легке подразнення шкіри після видалення [29].

Крім того, одним з найоптимальніших сучасних синтетичних адгезивів є вільна кислота кополімеру метилвінілового ефіру та малеїнового ангідриду у формі порошку під торговою назвою OraRez® MS MA. Особливостями та перевагами цього адгезиву є його біосумісність, водорозчинність, відмінні біоадгезивні/мукоадгезивні, а також когезійні властивості. OraRez® MS MA найчастіше використовується як біоадгезив для зубних протезів, покриття для ран, плівок для захисту та герметизації, а також у системах доставки ліків. Також, виробництво цього біоадгезиву проводять за стандартами GMP, що робить його безпечним та ефективним [30].

Отже, проаналізувавши особливості, переваги та недоліки різних видів біоадгезивів можна зробити висновок, що найоптимальнішим біоадгезивом для адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні є OraRez® MS MA.

## **2.5. Обґрунтування вибору АФІ у складі трансдермальних біодеградуючих адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні**

Існування вільного простору на межі між імплантатом та куксою може призвести до мікропідтікання та накопичення бактерій, що негативно впливає на результати протезування та реабілітацію після ампутації. Неправильне прилягання імпланта сприяє колонізації бактерій та становить значну проблему для успішного ендопротезування. Тому мінімізація мікропідтікання та забезпечення належного прилягання імпланта є ключовими завданнями [10]. Однак, інфекція та інфіковані рани все одно є основними та найчастішими проблемами, що ускладнюють ендопротезування, особливо після бойових травм [1].

Інфекція є основною причиною затримки нормального процесу реабілітації після ампутацій кінцівок та в постімплантаційний період. Через негативний вплив мікроорганізмів на процес загоєння ран та стабільність ендопротезу, антимікробна активність є необхідним компонентом сучасних місцевих препаратів для догляду за імплантаційним простором при ендопротезуванні [31].

Мірамістин — це місцевий антисептик із широким спектром антимікробної активності та доброю переносимістю. Його бактерицидний та противірусний ефект зумовлений гідрофобною взаємодією з цитоплазматичними мембранами мікроорганізмів. Він активний проти грампозитивних та грамнегативних, аеробних та анаеробних, спороутворюючих та неспороутворюючих мікроорганізмів, включаючи як змішані, так і монокультури, а також госпітальні штами з множинною лікарською стійкістю [32].

Мірамістин демонструє ефективність проти грампозитивних бактерій (таких як *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Streptococcus pneumoniae*) та грамнегативних бактерій (включаючи *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*). Він також активний проти збудників інфекцій, що передаються статевим шляхом, включаючи *Chlamydia spp.*, *Treponema spp.*, *Trichomonas vaginalis* та *Neisseria gonorrhoeae*, а також вірусів, таких як герпесвіруси та вірус імунодефіциту людини [18].

Крім того, Мірамістин проявляє протигрибкову активність проти аскоміцетів (наприклад, видів *Aspergillus* та *Penicillium*), дріжджів (*Rhodotorula rubra*, *Torulopsis glabrata*), дріжджоподібних грибів (*Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida krusei*), дерматофітів (*Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Microsporum species*) та інших патогенних грибів, таких як *Malassezia furfur*. Він залишається ефективним як при монокультурах, так і при змішаних інфекціях, включаючи штами, стійкі до хіміотерапевтичних препаратів [18].

Більше того, Мірамістин може знижувати мікробну стійкість до антибіотиків. Завдяки широкому антимікробному спектру він ефективно запобігає інфекції ран та опіків, одночасно сприяючи регенерації тканин. Він посилює місцевий імунний захист, стимулюючи фагоцитарну активність та активуючи систему мононуклеарних фагоцитів. Його виражені гіперосмолярні властивості допомагають зменшити запалення, абсорбувати гнійний ексудат та сприяти утворенню сухого струпа. Важливо, що він не пошкоджує грануляційну тканину або життєздатні клітини шкіри, не пригнічує епітелізацію та не має алергенної або місцевопоздразнюючої дії [18].

Отже, комбінація властивостей хітозану та мірамістину в трансдермальних адгезивних біодеградуючих плівках забезпечуватиме широку антимікробну дію та стимулюватиме регенерацію тканин імплантаційного простору, а також створюватиме сприятливі умови для ефективної реабілітації та стабільності ендопротезу.

## 2.6. Характеристика об'єктів та методів дослідження

Враховуючи проведений аналіз, для формування поверхневої адгезивної плівки, стійкої до біодеградації, був обраний ряд речовин, які наведені в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

### Характеристика інгредієнтів, обраних для дослідження

Інгредієнт	Функціональне призначення
Поліетилен високої щільності	Плівкоутворювач
Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ 400)	Пластифікатор
Вода очищена	Розчинник
OraRez® MS MA	Адгезив

Опис компонентів:

- Поліетилен високої щільності – це стійкий до багатьох розчинників, висококристалізований термопластичний полімер у формі білих гранул, середнє значення температури плавлення якого приблизно 131 °С [33, 34].
- ПЕГ-400 – прозора, безбарвна, в'язка рідина без запаху; нейтральний, водорозчинний полімер; неіоногенна поверхнево-активна речовина [35, 36].
- Вода очищена – індиферентний розчинник, прозора, безбарвна речовина без смаку і запаху.
- OraRez® MS MA – біосумісний водорозчинний полімер з гарними мукоадгезивними властивостями у формі білого порошку без запаху та смаку [30].

Враховуючи проведений аналіз до складу трансдермальної біодеградуєчої адгезивної плівки в якості АФІ було обрано мірамістин, а для формування плівки ряд речовин, які наведені в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

#### Характеристика інгредієнтів, обраних для дослідження

Інгредієнт	Функціональне призначення
Мірамістин	АФІ
Хітозан	Плівкоутворювач (матриця-носій)
Вода очищена	Розчинник
Розчин оцтової кислоти 1%	Розчинник
Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ 400)	Пластифікатор
OraRez® MS MA	Адгезив

#### Опис компонентів:

- Мірамістин – це безбарвна прозора рідина, що піниться при струшуванні; місцевий антисептик із широкою антимікробною дією; водорозчинна катіонна поверхнево-активна речовина, а саме четвертинна амонієва сполука [36, 37].
- Хітозан – це блідо-жовта порошкоподібна речовина без запаху та смаку; деацетильованне похідне хітину, лінійний полісахарид, розчинний у водному кислому середовищі при рН менше 6 [38, 39].
- Вода очищена – індиферентний розчинник, прозора, безбарвна речовина без смаку і запаху.
- 1% водний розчин оцтової кислоти – розчин органічної кислоти, безбарвна, прозора рідина з характерним кислим запахом і смаком [40].
- ПЕГ-400 – прозора, безбарвна, в'язка рідина без запаху; нейтральний, водорозчинний полімер; неіоногенна поверхнево-активна речовина [35, 36].
- OraRez® MS MA – біосумісний водорозчинний полімер з гарними мукоадгезивними властивостями у формі білого порошку без запаху та смаку [30].

#### Методи дослідження:

- бібліосемантичний метод дослідження використовували для оцінки поточного стану досліджень проблеми та визначення потенційних підходів до її вирішення шляхом аналізу попередніх досліджень, представлених у науковій літературі та електронних джерелах.
- біофармацевтичний метод дослідження було використано для вивчення фізико-хімічних властивостей, біоадгезії та функціональних характеристик розробленої адгезивної полімерної плівки, а також її взаємодії з біологічними тканинами та її придатності для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні.

## **2.7. Розробка складів адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні**

Бактеріостатична, захисна дія є одним із основних факторів, пов'язаних з розробкою функціональних покриттів для герметизації простору між куксою та імплантованим біомедичним пристроєм, адже адсорбція бактерій на поверхні може призвести до низки негативних реакцій в організмі людини [41]. Крім того, до таких функціональних покриттів, як, наприклад, адгезивні плівки, висувається ряд вимог: міцність, стійкість, гнучкість, біосумісність, здатність до біодеградації або, навпаки, стійкість до неї, легке використання.

Поверхневі адгезивні плівки, спрямовані на герметизацію та захист імплантаційного простору при ендопротезуванні мають бути гнучкими, стійкими до біодеградації, міцними, а також біосумісними [42].

До складу поверхневої адгезивної полімерної плівки в якості плівкоутворювача був обраний поліетилен, який має багато переваг як біоматеріал і володіє усіма характеристиками, важливими для плівок медичного призначення [42]. Поліетилен широко використовується у виробництві медичних адгезивних плівок завдяки своїм властивостям: гнучкість, водостійкість та гладка поверхня, ідеальна для контакту зі шкірою. Поліетиленові плівки також можуть діяти як надійний бар'єр від вологи та зовнішніх забруднень, що робить їх особливо корисним для догляду за ранами та постімплантаційним простором. Такий матеріал, як поліетилен може забезпечити необхідну довговічність та захист без перешкод для повітропроникності чи дискомфорту [43].

Серед пластифікаторів обрали поліетиленгліколь 400 (ПЕГ-400), лінійний полімер, що завдяки своїм сприятливим фізико-хімічним властивостям підвищує стабільність та стійкість систем доставки ліків. Пластифікатори – це добавки, що підвищують гнучкість матеріалів. Вибір

пластифікатора значно впливає на властивості покриття [44]. Широко використовується в лікарських засобах завдяки своїм різноманітним властивостям, а саме: гідрофільність, біосумісність тощо.

Як адгезив обрали водорозчинний полімер з мукоадгезивними властивостями під торговою назвою OraRez® MS MA.

Щоб знайти найоптимальніший склад інгредієнтів, було розроблено п'ять різних рецептур, кожна з яких відрізняється кількістю використуваних компонентів. Ці конкретні співвідношення детально описані в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

### Відсотковий склад рецептур поверхневих плівок на основі поліетилену

Інгредієнт	Склад № 1	Склад № 2	Склад № 3	Склад № 4	Склад № 5
Поліетилен високої щільності	90	70	75	85	82
Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ-400)	2	5	12	3	5
Вода очищена	5	10	5	7	5
OraRez® MS MA	3	15	8	5	8

На основі порівняльного аналізу п'яти запропонованих рецептур, склад № 5 визначено оптимальним вибором для розробки поверхневих полімерних плівок. Ця рецептура досягає критичного балансу між механічною міцністю, що забезпечується поліетиленовою матрицею, та покращеними функціональними властивостями, що сприяють інтеграції OraRez® MS MA. Додавання ПЕГ-400 як пластифікатора разом із контрольованою кількістю очищеної води для належної гідратації полімеру забезпечує однорідну структуру з чудовою гнучкістю та адгезією. Отже, це збалансоване співвідношення забезпечує необхідну структурну цілісність, щоб витримувати навантаження, зберігаючи при цьому свої функції та цілісність [45, 46].

Завданням трансдермальних біодеградуєчих плівок є доставка АФІ до рани, постімплантаційного простору тощо, в залежності від направленості дії активного фармацевтичного інгредієнта. Крім того, такі плівки обов'язково мають бути біосумісними, довговічними, комфортними та мати здатність підтримувати стабільну та передбачувану доставку ліків за динамічних механічних умов [2].

Як АФІ обрали мірамістин, завдяки його широкому спектру антимікробної активності та добрій переносимості. Крім того, він допомагає зменшити запалення та полегшити симптоми, пов'язані із запаленням, сприяє та полегшує загоєння ран, стимулює відновлення шкіри та слизової оболонки [18].

В якості плівкоутворювача був обраний хітозан — це природний біополімер, який широко використовується як високофункціональний матеріал, завдяки своїм властивостям, таким як біосумісність та біорозкладність. Він схвалений FDA та відомий у сфері лікування ран своїми гемостатичними, зволожуючими та протизапальними властивостями. Крім того, хітозан має здатність стимулювати проліферацію клітин, він є бактеріостатичним та фунгістатичним, а також сприяє швидкій регенерації та реепітелізації шкіри, діючи таким чином як прискорювач загоєння ран. Плівки на основі хітозану тонкі, але володіють такими властивостями, як міцність, гнучкість, еластичність та жорсткість. Включення терапевтичних агентів до адгезивних плівок з хітозану, як новий підхід до запобігання інфекції, контролю запалення та підтримки процесу загоєння ран, є активною сферою сучасних досліджень [47].

Крім того, вибір пластифікатора значно впливає на швидкість вивільнення ліків та властивості покриття [44]. Як пластифікатор був обраний ПЕГ-400, який також виступає як носій для доставки ліків та сольобілізатор, покращує профіль розчинення активних фармацевтичних інгредієнтів, що призводить до покращеного профілю абсорбції, розподілу, метаболізму та виведення АФІ [35].

Як адгезив було обрано OraRez® MS MA, водорозчинний полімер, відомий своїми мукоадгезивними властивостями та біосумісністю.

Як розчинник був обраний розчин оцтової кислоти 1%. Хітозан – це полімер, що має високу чутливість до рН через свій поліамінний характер, що забезпечує розчинність при кислотних значеннях рН (5,5-6,0) [48].

Для визначення оптимального складу інгредієнтів було розроблено п'ять рецептур з різними кількісними профілями. Їхній конкретний склад наведено в таблиці 2.4.

Таблиця 2.4

#### Відсотковий склад рецептур трансдермальних плівок на основі хітозану

Інгредієнт	Склад № 1	Склад № 2	Склад № 3	Склад № 4	Склад № 5
Мірамістин	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Хітозан	2,0	4,0	3,0	2,5	3,0
Поліетиленгліколь 400 (ПЕГ-400)	5,0	5,0	8,0	3,0	5,0
OraRez® MS MA	2,0	2,0	4,0	8,0	5,0
Розчин оцтової кислоти 1%	90,9	88,9	84,9	86,4	86,9

На основі результатів, представлених у Таблиці 2.4, Склад № 5 був обраний як оптимальна рецептура для розробки трансдермальних біорозкладних адгезивних плівок. Використання 1% розчину оцтової кислоти забезпечує необхідне кисле середовище для повного розчинення хітозану, забезпечуючи однорідну структуру гелю. Включення OraRez® MS MA у концентрації 5,0% посилює мукоадгезивні властивості системи шляхом утворення полімерного комплексу з хітозаном, тоді як ПЕГ-400 діє як ефективний пластифікатор для запобігання крихкості плівки та покращення еластичності після випаровування розчинника. Це збалансоване кількісне

співвідношення забезпечує чудові технологічні характеристики, що дозволяє формувати стабільну, гнучку плівку з точною концентрацією мірамістину для терапевтичної ефективності [35, 39, 49].

Окрім того, за допомогою візуального та тактильного контролю, доцільно оцінити органолептичні властивості обох плівок, щоб переконатися, що вони відповідають певним критеріям якості для виробів медичного призначення. Зовнішній вигляд плівок оцінюється візуально, зосереджуючись на однорідності поверхні, прозорості та відсутності механічних включень. Текстуру поверхні та гнучкість оцінюють тактильно, контролюючи необхідну адгезію та відповідну еластичність плівок [38].

Для поверхневої адгезивної плівки, стійкої до біодеградації, на основі поліетилену (Склад № 5) візуальний огляд має виявити гладку, матову та суцільну поверхню без тріщин або розшарування. За результатами тактильного контролю має бути підтверджена міцна, гнучка та довговічна текстура, здатна зберігати цілісність при механічному навантаженні, що підтвердить ефективну інтеграцію PEG 400 та OraRez® MS MA в поліетиленову матрицю [38].

Для трансдермальної біорозкладної адгезивної плівки на основі хітозану (Склад № 5) візуальний контроль має показати прозору, однорідну та злегка жовтувату плівку з гладкою поверхнею, що свідчить про повне розчинення АФІ та пластифікатора в матриці хітозану. Тактильний контроль підтвердить м'яку, гнучку текстуру з хорошими характеристиками адгезії [38].

## **ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 2**

1. Аналіз фармацевтичного ринку виявив відсутність спеціалізованих продуктів, розроблених спеціально для герметизації імплантаційного простору в ендопротезуванні. Це підкреслює необхідність

розробки інноваційних вітчизняних рішень, які можуть покращити догляд після ампутації та бути доступними як для цивільних, так і для військових.

2. Адгезивні полімерні плівки є ефективною лікарською формою для герметизації імплантаційного простору, поєднуючи функції бар'єрного захисту та доставки ліків. Їх класифікація на поверхневі та трансдермальні системи дозволяє цілеспрямовано застосовувати їх залежно від клінічних потреб, забезпечуючи як механічний захист, так і терапевтичну ефективність.

3. Біомедичні полімери, як синтетичні, так і природні, є універсальними матеріалами для розробки адгезивних плівок завдяки своїм різноманітним фізико-хімічним та біологічним властивостям. Вибір між біодеградуєчими та стійкими до біодеградації полімерами залежить від цільового застосування, зокрема від того, чи потрібна довготривала стабільність, чи контрольована деградація та доставка ліків.

4. Під час огляду літератури, поліетилен та хітозан були визначені як найоптимальніші полімерні основи для відповідних плівок. Хоча поліетилен є кращим для поверхневих адгезивних плівок завдяки своїй механічній міцності та хімічній стабільності, хітозан служить ідеальним плівкоутворювачем для трансдермальної адгезивної плівки систем завдяки своїй біорозкладності, низькій токсичності та чудовій здатності до контрольованого вивільнення ліків.

5. Пошук оптимального адгезиву для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні підкреслює необхідність використання матеріалів, які є одночасно механічно міцними, нетоксичними та біосумісними. Серед розглянутих варіантів OraRez® MS MA має унікальні якості завдяки своїй водорозчинній природі та чудовим біоадгезивним характеристикам, що робить його найбільш життєздатним компонентом для виробництва адгезивної плівки медичного призначення.

6. Вибір активних фармацевтичних інгредієнтів має вирішальне значення для забезпечення антимікробного захисту. Поєднання хітозану та мірамістину в біорозкладних плівках забезпечує ефективний контроль

інфекцій та регенерацію тканин, тоді як плівки на основі поліетилену гарантують надійну герметизацію, захист та довговічність.

7. Оцінюючи різні співвідношення інгредієнтів, є важливим визначити оптимальні рецептури, які забезпечать необхідну гнучкість, адгезію та властивості контрольованого вивільнення. Такий систематичний підхід гарантує, що як поверхневі, так і трансдермальні біорозкладні адгезивні плівки відповідають суворим механічним та біологічним вимогам до герметизації імплантаційного простору та вивільнення АФІ.

### РОЗДІЛ 3

## РОЗРОБКА ТЕХНОЛОГІЇ АДГЕЗИВНИХ ПОЛІМЕРНИХ ПЛІВОК ДЛЯ ГЕРМЕТИЗАЦІЇ ІМПЛАНТАЦІЙНОГО ПРОСТОРУ ПРИ ЕНДОПРОТЕЗУВАННІ

### 3.1. Способи одержання адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні

Існує кілька методів виготовлення адгезивних полімерних плівок. Найбільш широко використовувані методи включають вилуговування сіллю, центрифугування, мікрофлюїдне прядіння, 3D-друк, лиття під тиском і лиття розчинника. Ці методи дозволяють точно проектувати характеристики плівки, такі як товщина, пористість, специфічні структури, гнучкість, жорсткість, адгезія та здатність до набухання, адаптовані до потреб відновлення постімплантаційного простору [50].

Сольове вилуговування вважається одним із найстаріших методів виготовлення адгезивних пористих полімерних плівок. Цей метод базується на методі лиття з розчинника, коли до них додають неорганічні солі для розчинення біорозкладних полімерів. Через погану розчинність неорганічних солей у типових органічних розчинниках можна виготовляти плівки з певними пористими структурами. Під час процесу приготування, солі послідовно зміщуються з розчином полімеру, утворюючи основу для подальшої пористої структури. Після формування плівки, солі поступово розчиняються та вилуговуються шляхом замочування або промивання водою чи іншими розчинниками, залишаючи бажані порові структури. Цей критичний крок визначає структуру та розмір пор кінцевих плівкових продуктів. Метод сольового вилуговування пропонує такі переваги, як простота, економічна ефективність та контрольована архітектура пор. Однак, важливо вибрати відповідні полімери та солі, контролювати швидкість вилуговування солі та

керувати наступними етапами обробки, щоб забезпечити бажану пористу структуру плівки. Незважаючи на ці переваги, точний контроль над кількістю, розміщенням та налаштуванням пор залишається проблемою, крім того основним недоліком цього методу є обмеження використання водорозчинних матеріалів, так як вони можуть вимиватися разом із сіллю. Ці полімерні адгезивні пористі плівки корисні в тканинній інженерії та системах доставки ліків, пропонуючи збільшену площу поверхні та покращену біосумісність [50].

Центрифугування — це дуже ефективний, з точки зору часу та витрат, метод отримання плівок з гладкою поверхнею. Цей метод передбачає заливання рівномірно диспергованого полімерного розчину на обертову підкладку, де відцентрові сили рівномірно розподіляють розчин по підкладці, контролюючи товщину плівки від десятків нанометрів до кількох мікрометрів. Товщину плівки регулюють за допомогою швидкості обертання, поверхневого натягу та в'язкості рідини. Крім того, швидкість випаровування розчинника та температура можуть впливати на кристалічність та морфологію поверхні плівок. Оптимізуючи ці параметри, можна ефективно контролювати властивості та структуру центрифугованих плівок. Центрифугування широко використовується для отримання одношарових та багатшарових адгезивних плівок. Але незважаючи на такі переваги, як низька вартість, простота та швидкість виготовлення, висока керованість та відтворюваність, метод центрифугування має обмеження, наприклад, ефективність використання матеріалів [50].

Мікрофлюїдне прядіння базується на мікромасштабній гідродинаміці, де потоки рідини ядра та оболонки утворюють коаксіальний потік у спеціально розробленому мікроканалі. Потім полімерна дисперсія твердне за допомогою ультрафіолетового опромінення, іонного або хімічного зшивання або обміну розчинниками. Важливою перевагою цього методу є можливість створення тривимірних волокнистих структур шляхом контрольованої маніпуляції окремими волокнами. Однак ця техніка пов'язана зі збільшенням вартості та вищим споживанням енергії [43].

Технологія 3D-друку – це одна з інновацій, принесена індустріальною епохою. Вона існує в нашому житті вже багато років. Вона швидко розвивається та використовується в багатьох секторах, таких як авіація та оборонна промисловість. Цей сучасний метод виробництва часто користується попитом у медичній сфері останніми роками [51].

3D-друк передбачає накопичення серії 2D-шарів, які в результаті створюють 3D-геометрію. Універсальність методів 3D-друку разом із нижчою вартістю необхідного обладнання означає, що ці методи стають дедалі популярнішими, що сприяло розвитку технологій для впровадження в клінічну практику. Застосування технологій 3D-друку дозволяє персоналізувати фармакологічні методи лікування надзвичайно точно та індивідуалізовано, адаптуючи їх до потреб кожного пацієнта [52].

Вибір матеріалу для 3D-друку залежить від лікарської форми та направленості дії лікарського засобу. Для виробів медичного призначення, наприклад, для трансдермальних адгезивних плівок, традиційно використовують такі синтетичні біорозкладні матеріали, як полімолочна кислота, полівініловий спирт, гідроксипропілметилцелюлоза тощо. Із розвитком методу 3D-друку з'явилися також нові біочорнила, виготовлені з желатинметакрилоїлу та ксантанової камеді, що мають чудові властивості друку та набухання. Хітозан – один із найперспективніших полісахаридів природного походження, що використовується як біочорнило, завдяки своїм привабливим властивостям, таким як біорозкладність, біосумісність, низька вартість та нетоксичність [52].

Переваги 3D-друку виходять за рамки вибору матеріалу. Його фундаментальна здатність налаштовувати лікарські форми, складні геометрії та профілі вивільнення ліків знаменує собою нову еру охорони здоров'я, орієнтованої на пацієнта [53]. Існує кілька методів 3D-друку, але більшість лікарських форм та виробів медичного призначення друкуються за допомогою моделювання плавленим осадженням [52].

Екструзія матеріалів, така як моделювання плавленим осадженням, виділяється як один з найекономічніших методів друку систем доставки ліків. Він обробляє широкий спектр матеріалів, включаючи біополімери, віск, гелі тощо, що дозволяє здійснювати універсальне виготовлення. Моделювання плавленим осадженням працює шляхом нагрівання вхідного філаменту до розплавленого стану та його нанесення шар за шаром на друкарську платформу за допомогою рухомого сопла. Цей метод застосовується для виготовлення пероральних таблеток, імплантатів, трансдермальних плівок тощо [53].

Нещодавні досягнення в області 3D-друку для індивідуальних пристроїв дозволили широкому колу людей з обмеженими можливостями покращити загальну якість життя. За допомогою високоякісних технологій, 3D-друк дає можливість створити точний анатомічний протез або плівку, які використовуються в різних медичних цілях [54]. Технології 3D-друку продемонстрували значну здатність створювати адгезивні плівки, адаптовані до потреб пацієнта, які повністю задовольняють естетичні та функціональні потреби пацієнтів. Процес створення адгезивної плівки, надрукованої на 3D-принтері, набагато швидший і дешевший порівняно з іншими альтернативними рішеннями [52].

При формуванні плівок методом лиття під тиском полімерна сировина у вигляді гранул або порошку змішується з необхідними допоміжними речовинами та нагрівається до розплавленого стану у зворотно-поступальному шнеці всередині циліндра, рухаючись через зазор між шнеком і нагрітим циліндром [55, 56]. Утворений однорідний розплав потрапляє в камеру для інжекції, а шнек в цей час рухається назад під час обертання. Після досягнення потрібного розміру порції зворотний рух шнека зупиняється на кінцевому вимикачі, що потім запускає гідравлічний циліндр, який штовхає шнек вперед. Цей рух шнека вперед змушує розплавлений пластик потрапляти в порожнину форми. Зворотний клапан запобігає зворотному потоку розплаву. Форми закриваються, і продукт охолоджується, пропускаючи охолоджувальну рідину

через охолоджувальні лінії. Поки продукт охолоджується, шнек рухається назад, починаючи наступний цикл. Після встановленого часу охолодження форма відкривається, і охолоджений продукт виходить з форми. Виштовхувачі допомагають видалити продукт з форми [56].

Серед кількох методів виробництва плівок, лиття розчинника є найкращим та широко використовуваним методом, головним чином завдяки простому виробничому процесу та низькій вартості [38]. Лиття розчинника являє собою методологію виготовлення полімерних плівок, яка включає розчинення полімеру у відповідному розчиннику для утворення однорідного розчину та випаровування розчинника для остаточного отримання плівок. Критичним етапом у процесі приготування є забезпечення повного розчинення полімеру в розчиннику за рівномірного перемішування. На цьому етапі також можна додавати біоактивні компоненти або частинки лікарських засобів. Після випаровування розчинника плівку обережно знімають для візуального огляду, оцінки її цілісності, кольору та непрозорості. Регулюючи концентрацію та температуру випаровування розчину, можна контролювати товщину та інші властивості плівок. Крім того, шляхом проектування форм можна виготовляти плівки різної форми для застосування на різних органах та кінцівках, в тому числі для постімплантаційного простору при ендопротезуванні. Хоча лиття розчинника пропонує простий та здійснений метод виробництва міцних плівок, його основним обмеженням є неможливість контролювати лиття пористих та інших точних структур [50].

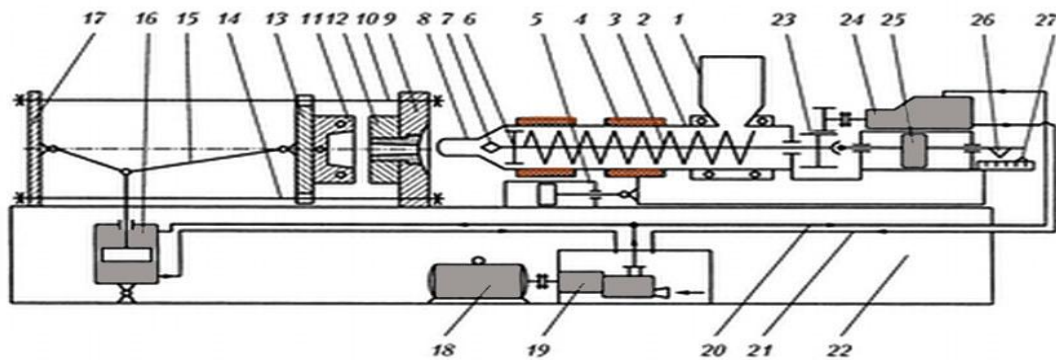
### **3.2. Розробка технології одержання адгезивних полімерних плівок медичного призначення для герметизації імплантаційного простору при ендопротезуванні**

Склад поверхневої адгезивної плівки, стійкої до біодеградації, був розроблений відповідно до методу лиття під тиском.

Щоб приготувати плівкоутворювальний розчин за допомогою термопластавтомату, поліетилен у формі гранул або порошку спочатку нагрівається до розплавленого стану в нагрітому циліндрі за допомогою обертового зворотно-поступального шнека, а потім додаємо пластифікатор Поліетиленгліколь 400 та біoadгезив OraRez® MS MA. У міру руху матеріалу вздовж шнека утворюватиметься однорідний розплав, який буде переноситись в камеру для інжекції. Потім шнек рухатиметься вперед під гідравлічним тиском, впорскуючи розплавлений поліетилен у закриту порожнину форми, а зворотний клапан буде запобігати зворотному потоку матеріалу.

Після інжекції форма охолоджується за допомогою циркулюючої охолоджувальної рідини, що дозволить матеріалу затвердіти та сформувати бажану структуру плівки. Після завершення охолодження форму відкривають, і сформований виріб видаляють за допомогою ежекторів.

Схема термопластавтомату та технологічна схема отримання експериментальних зразків поверхневої адгезивної плівки, стійкої до біодеградації, наведені на рис. 3.1. та 3.2.



**Схема термопластавтомату**

- 1 – бункер; 2 – матеріальний циліндр; 3 – шнек; 4 – нагрівач; 5 – гідропривід; 6 – зворотній клапан; 7 – наконечник; 8 – мундштук; 9, 17 – прила-стійка; 10, 14 – напрямні колони; 11, 12 – пресформа; 13 – повзун; 15, 16 – важільно-гідравлічний механізм; 18 – електродвигун; 19 – насосний блок; 20 – система трубопроводів високого тиску; 21 – система трубопроводів низького тиску; 23 – гідродвигун; 24 – передача; 25 – плунжер; 26 – кінцевий вимикач; 27 - лінійка

Рисунок 3.1. Схема термопластавтомату



Рис. 3.2. Технологія промислового одержання плівок методом лиття під пресом

Склад трансдермальної адгезивної полімерної плівки був розроблений відповідно до методу лиття з розчинника.

Щоб приготувати плівкоутворювальний розчин, хітозан розчиняємо у 1% водному розчині оцтової кислоти для отримання 2% концентрації полімеру та перемішуємо зі швидкістю 500 об/хв за кімнатної температури до повного розчинення. Потім додаємо мірамістин, поліетиленгліколь 400 (ПЕГ-400) як пластифікатор, OraRez® MS MA як адгезив, і суміш перемішуємо при 40 °С протягом 1 години для досягнення однорідності. Отриманий розчин дегазуємо у вакуумі для видалення бульбашок повітря, розливаємо у скляні чашки Петрі та сушимо при 40 °С протягом 48 годин. Утворені плівки видаляємо, кондиціонуємо при контрольованій температурі та вологості та розрізаємо на зразки необхідного розміру та форми [49].

Схема отримання плівок методом лиття з розчинника [49] та технологічна схема отримання трансдермальної біодеградуючої адгезивної плівки наведені на рис. 3.3 та 3.4.

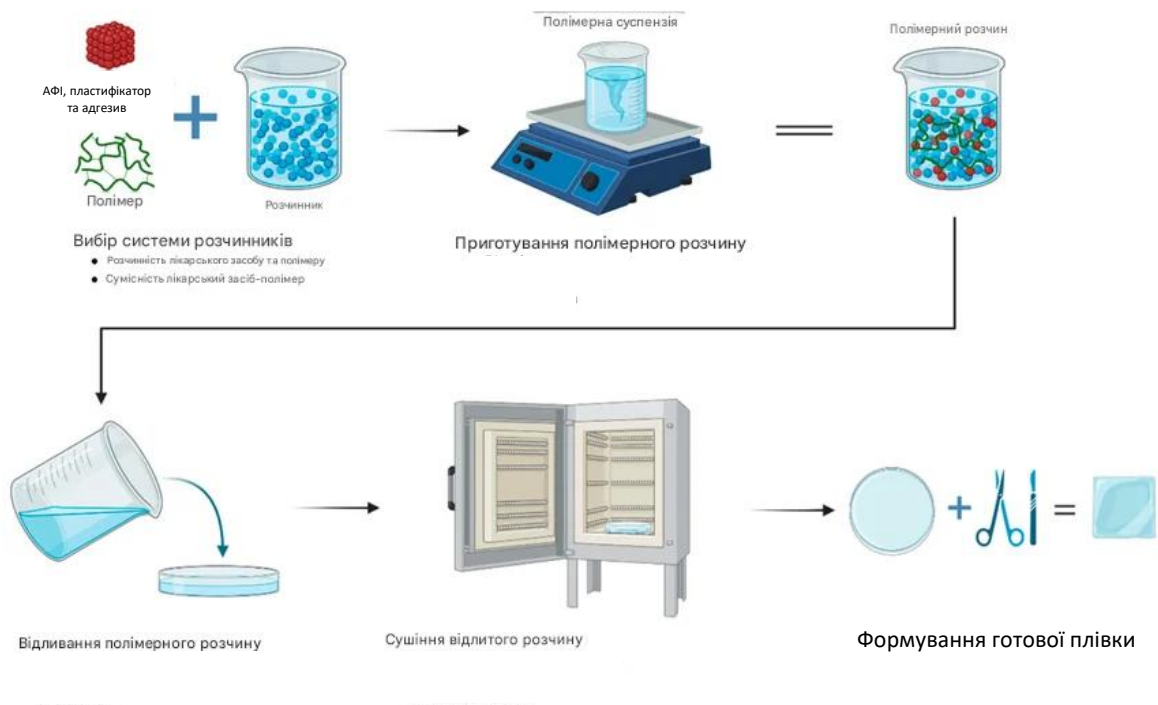


Рис. 3.3. Схема отримання плівок методом лиття з розчинника

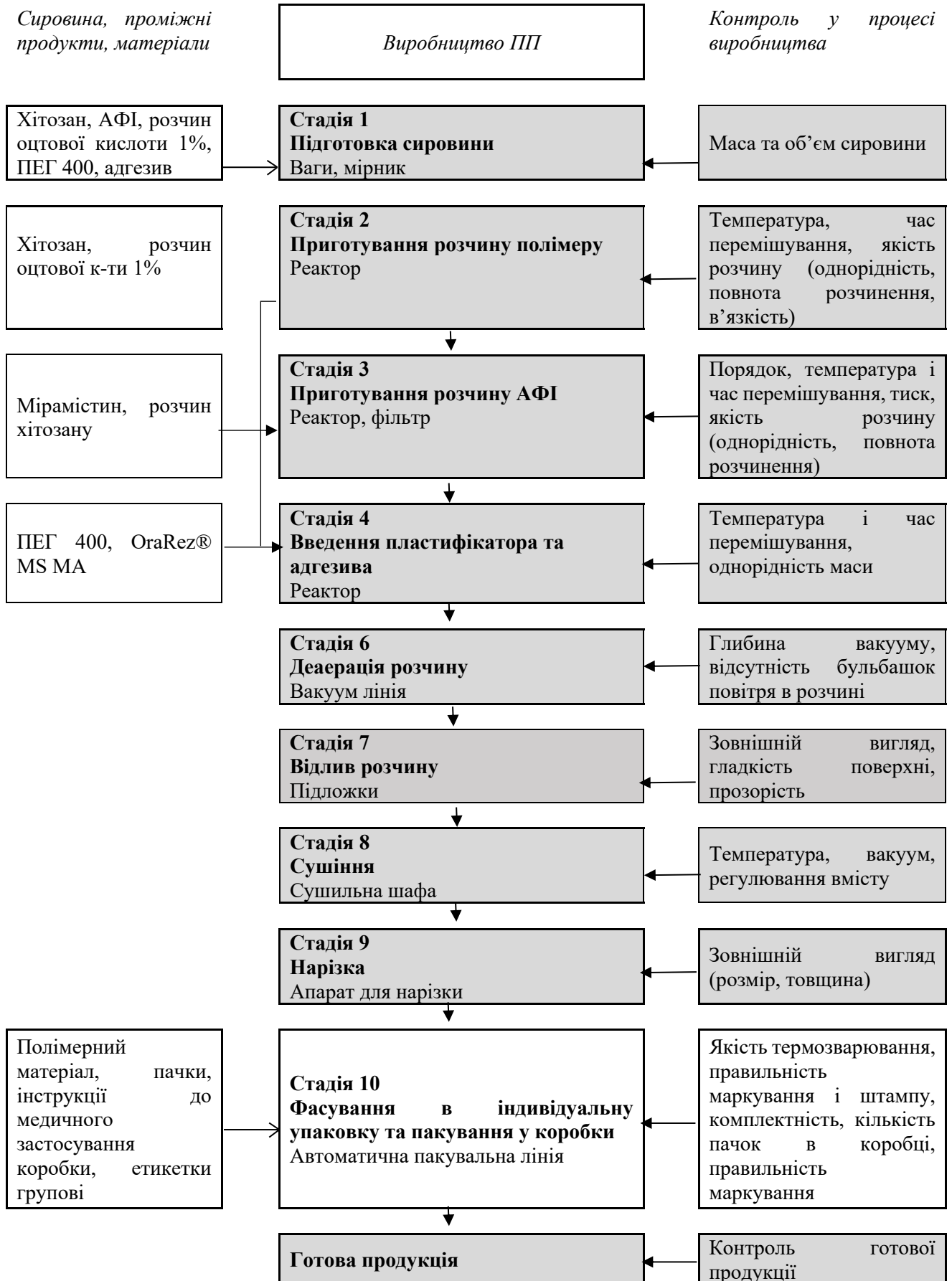


Рис. 3.3. Технологія промислового одержання трансдермальних біодеградуючих адгезивних плівок методом лиття з розчинника

### ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3

1. Порівняльний аналіз різних методів одержання адгезивних плівок виявляє широкий спектр методів, починаючи від традиційного методу лиття з розчинника і закінчуючи інноваційним 3D-друком, кожен з яких пропонує унікальні переваги в контролі товщини плівки, пористості та геометрії. Зрештою, вибір конкретного методу виробництва визначається необхідною структурною точністю та фізико-хімічними властивостями полімерів, що використовуються для забезпечення оптимальної герметизації простору імплантації.

2. Промислове виробництво адгезивних плівок може здійснюватись за допомогою двох різних технологічних шляхів: лиття під тиском для поверхневих адгезивних плівок, стійких до біодеградації, на основі поліетилену та лиття з розчинника для трансдермальних біорозкладних плівок. Кожен процес структурований за чіткими етапами, що забезпечує необхідну однорідність, структурну цілісність та терапевтичну ефективність отриманих плівок для клінічного використання.

## ВИСНОВКИ

1. Висока частота важких травм кінцівок та ампутацій під час війни, що триває в Україні, підкреслює критичну необхідність у передових фармацевтичних рішеннях у галузі ендопротезування та реабілітації.
2. Адгезивні полімерні плівки були визначені як перспективна інноваційна лікарська форма, здатна забезпечити локалізоване лікування та ефективну герметизацію імплантаційного простору.
3. Комплексний аналіз світового та внутрішнього ринків підтвердив доцільність розробки нового плівкового продукту для усунення існуючих прогалин у післяопераційному догляді та захисті.
4. Завдяки огляду сучасної наукової літератури дослідження встановило теоретичну основу для використання біосумісних плівкоутворювальних агентів для забезпечення контрольованої доставки ліків та інтеграції тканин.
5. Згідно з даними літературних джерел в якості полімерних плівкоутворювачів були підібрані синтетичний, стійкий до біодеградації, поліетилен високої щільності та природний, біорозкладний хітозан, а також інші допоміжні речовини для одержання готового продукту. Крім того, в обох варіантах в якості пластифікатора був обраний поліетиленгліколь, а як біоадгезив – полімер OraRez® MS MA.
6. Інтеграція активного фармацевтичного інгредієнту у трансдермальну адгезивну плівку, такого як Мірамістин, забезпечить потужний антимікробний захист та регенерацію тканин, ефективно поєднуючи механічне герметизування з цілеспрямованою терапевтичною доставкою.
7. Були розроблені оптимізовані методи виробництва, включаючи лиття під тиском та лиття розчинником, для забезпечення структурної цілісності, точної товщини та суворих стандартів якості, необхідних для клінічного використання.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Орловська О. М. Проблеми та ускладнення ендопротезування кінцівок у військових. *Військова фармація: виклики часу* : матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 30-річчю заснування каф. військової фармації Української військово-медичної академії, м. Київ, 25-26 листоп 2025 р. Київ, 2025. С. 50–53.
2. Орловська О. М. Лайнери як перспективна форма доставки АФІ: технологічні та біофармацевтичні аспекти. *Youth Pharmacy Science* : матеріали VI Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Харків, 10-11 груд. 2025 р. Харків : НФаУ, 2025. С. 118–119.
3. Sitenko O. Development of the rehabilitation system in ukraine. Organizational aspects. *Orthopaedics traumatology and prosthetics*. 2023. № 2. P. 77–83. DOI: 10.15674/0030-59872023277-83.
4. Проблеми та перспективи медичної реабілітації інвалідів війни та інших вразливих груп населення в Україні. URL: <https://niss.gov.ua/doslidzhennya/sotsialna-polityka/problemy-ta-perspektyvy-medychnoyi-reabilitatsiyi-invalidiv-viyny> (дата звернення: 20.03.2026).
5. Can Ukraine meet the growing demand for prosthetics? URL: <https://lifeinwar.com/en/publications/protezuвання> (Date of access: 20.03.2026).
6. Fodor D. C., Chitariu D. F., Sehedyn N. E. Modern Limb Prosthetics: Classifications, Innovations, Challenges, and the Future of Human Augmentation. URL: <https://www.intechopen.com/online-first/89818> (Date of access: 20.03.2026).
7. Остеоінтеграція: нова ера протезування URL: <https://implantsgroup.com.ua/osseoint-doctors/> (дата звернення: 20.03.2026).
8. Tande A. J., Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin. Microbiol. Rev.* 2014. Vol. 27(2). P. 302–345.
9. Ribeiro M., Monteiro F. J., Ferraz M. P. Infection of orthopedic implants with emphasis on bacterial adhesion process and techniques used in studying bacterial-material interactions. *Biomatter*. 2012. Vol. 2(4). P. 176–194.

10. Mishra S. K., Chowdhary R., Kumari S. Microleakage at the different implant abutment interface: a systematic review. *J. Clin. Diagn. Res.* 2017. Vol. 11(6). P. ZE10–ZE15.
11. Smriti Bohara, Jackrit Suthakorn. Surface coating of orthopedic implant to enhance the osseointegration and reduction of bacterial colonization: a review. *Biomater Res.* 2022. Vol. 26(1). P. 26.
12. Next-Generation Biomaterials: Advanced Coatings and Smart Interfaces for implant technology: a Narrative Review / A. K. Movva et al. *Coatings.* 2026. Vol. 16(1). P. 87.
13. Smith J. R., Lamprou D. A. Polymer coatings for biomedical applications: a review. *Transactions of the IMF.* 2014. Vol. 92(1). P. 9–19.
14. Vernengo A. J. Adhesive Materials for Biomedical Applications. 2016. DOI: 10.5772/64958.
15. Progress of tissue adhesives based on proteins and synthetic polymers / Gi-Yeon Han et al. *Biomater Res.* 2023. Vol. 27(1). P. 57.
16. Державний реєстр лікарських засобів України. URL: <http://www.drlz.com.ua> (дата звернення: 20.03.2026).
17. Державний формуляр лікарських засобів. URL: [https://moz.gov.ua/storage/uploads/9ca84a3c-4400-4ea7-9757-908bebb49e85/dn\\_971\\_13062025\\_dod.pdf/](https://moz.gov.ua/storage/uploads/9ca84a3c-4400-4ea7-9757-908bebb49e85/dn_971_13062025_dod.pdf/) (дата звернення: 20.03.2026).
18. Компендіум. Лікарські препарати України : офіційний сайт. URL: <https://compendium.com.ua/uk/> (дата звернення: 20.03.2026).
19. Tabletki.ua : офіційний сайт. URL: <https://tabletki.ua/> (дата звернення: 20.03.2026).
20. Орловська О. М. Аналіз фармацевтичного ринку засобів догляду за шкірою кукси. *Сучасні досягнення фармацевтичної технології* : матеріали XI Міжнар. наук.-практ. конф., м. Харків, 27 листоп. 2024 р. Харків : НФаУ, 2024. С. 13–15.
21. PadSil. URL: <https://alpsukraine.com/product/komponenty/padsil> (Date of access: 20.03.2026).

22. The Medical Uses of Polypropylene. URL: <https://www.lcpetrochemical.com/What-Are-The-Medical-Uses-of-Polypropylene-id49980585.html> (Date of access: 20.03.2026).
23. Орловська О. М. Огляд біодеградуєчих полімерів у фармацевтичній практиці. *КиївLvivPharma-2025. Фармацевтична технологія та фармакологія у забезпеченні активного довголіття», присвяченої 95-річчю заснування КНУТД та XIII спеціалізованої науково-практичної конференції за міжнародною участю школи молодих вчених ВАТ «Фармак» «Наука, інновації та якість у сучасному фармацевтичному виробництві», присвяченої 100-річчю компанії «Фармак»* : зб. тез доп. VII Міжнар. наук.-практ. конф., м. Київ, Львів, 20-21 листоп. 2025 р. Київ ; Львів, 2025. С. 264–267.
24. Polymer Choice and Material Selection for Medical Devices. URL: <https://europlaz.co.uk/polymer-medical-devices/> (Date of access: 20.03.2026).
25. Biomedical Polymer. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/materials-science/biomedical-polymer> (Date of access: 20.03.2026).
26. Polymers for Biomedical Application / I. Riasat et al. *Essentials of Industrial Pharmacy*. 2022. Vol. 15. P. 251–259.
27. McDaniel M. P., DesLauriers P. J. Ethylene Polymers. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*. 2015. P. 1–40.
28. Medical Adhesives and Their Role in Laparoscopic Surgery–A Review of Literature / M. Mazur et al. *Materials (Basel)*. 2022. Vol. 15(15). P. 5215. DOI: 10.3390/ma15155215.
29. Biocompatible Glues: Recent Progress and Emerging Frontiers in Surgical Adhesion Literature / M. Boursier et al. *Polymers (Basel)*. 2025. Vol. 17(13). P. 1749. DOI: 10.3390/polym17131749.
30. OraRez® MS MA. URL: <https://www.knowde.com/stores/nky-pharma/products/orarez-ms-ma> (Date of access: 20.03.2026).
31. Rautskis V. P., Khimich S. D. Role of antimicrobial activity of collagenase-based ointment in the treatment of infected wounds in experiment. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2024. Vol. 28(3). P. 383–388.

32. The antiseptic Miramistin: a review of its comparative in vitro and clinical activity / A. Osmanov et al. *FEMS microbiology reviews*. 2020. Vol. 44(4). P. 399–417.
33. High-Density Polyethylene (HDPE): A Comprehensive Scientific Overview. URL: <https://www.alfa-chemistry.com/plastics/resources/high-density-polyethylene-hdpe-a-comprehensive-scientific-overview.html> (Date of access: 20.03.2026).
34. Overview of materials for High Density Polyethylene (HDPE), Injection Molded. URL: [https://www.lookpolymers.com/polymer\\_Overview-of-materials-for-High-Density-Polyethylene-HDPE-Injection-Molded.php](https://www.lookpolymers.com/polymer_Overview-of-materials-for-High-Density-Polyethylene-HDPE-Injection-Molded.php) (Date of access: 20.03.2026).
35. The Ubiquitous Use of Polyethylene Glycol in Pharmaceutical Design and Development: Technological Aspects and Future Perspectives / I. Christoforou et al. *Nanomaterials*. 2025. Vol. 15(23). P. 1762. DOI: 10.3390/nano15231762.
36. Polyethylene Glycol 400 (PEG 400). URL: <https://www.jeiferpharm.com/knowledge/information/polyethylene-glycol-400-for-injection-bp-ep-usp-pharma-grade-chemical-buy-supplier-manufacturer-factory-price.html> (Date of access: 20.03.2026).
37. Мірамістин. URL: <https://uk.wikipedia.org/w/index.php?title=%D0%9C%D1%96%D1%80%D0%B0%D0%BC%D1%96%D1%81%D1%82%D0%B8%D0%BD&oldid=44962199> (дата звернення: 20.03.2026).
38. Thin films as an emerging platform for drug delivery / S. Karki et al. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2016. Vol. 11(5). P. 559–574.
39. Chitosan: An Overview of Its Properties and Applications / I. Aranaz et al. *Polymers (Basel)*. 2021. Vol. 13(19). P. 3256. DOI: 10.3390/polym13193256.
40. Acetic acid. URL: [https://en.wikipedia.org/wiki/Acetic\\_acid](https://en.wikipedia.org/wiki/Acetic_acid) (Date of access: 20.03.2026).
41. Recent developments in functional organic polymer coatings for biomedical applications in i Yinuo Yang. mplantd devices / J. Yiran et al. *Friction*. 2024. Vol. 12(11). P. 2399–2440.

42. Biomedical applications of polyethylene / N. Paxton et al. *European Polymer Journal*. 2019. Vol. 118(3). P. 412–428.
43. Review of advances in polymeric wound dressing films / I. Savencu et al. *European Polymer Journal*. 2021. Vol. 168(6). P. 105–129.
44. Polyethylene Glycol in Pharmacy. URL: <https://peg.bocsci.com/resources/polyethylene-glycol-in-pharmacy.html> (Date of access: 20.03.2026).
45. Tahir Muhammad. Polymer and biopolymer blends in wound healing and bone repair -a review / S. Vicini et al. *Engineering of Biomaterials*. 2024. Vol. 27(172). P. 12–22.
46. Chemistry and mechanisms of water absorption properties of bioadhesives: A review / Md Nazrul Islam et al. *International Journal of Adhesion and Adhesives*. 2025. Vol. 142. P. 104–105.
47. Development of bioactive compounds-loaded chitosan films by using a QbD approach – a novel and potential wound dressing material / I. Colobatiu et al. *Reactive and Functional Polymers*. 2019. Vol. 138. P. 46–58.
48. Mechanical, structural and physical aspects of chitosan-based films as antimicrobial dressings / A. A. Escárcega-Galaz et al. *International journal of biological macromolecules*. 2018. Vol. 116. P. 472–481.
49. Gadgery K. K. Investigation of mechanical properties of chitosan based films prepared from narmada riverside crab shells. *International journal of mechanical engineering and technology*. 2020. Vol. 11(6). P. 21–28.
50. Stimuli-responsive biomedical polymeric films for tissue regeneration / Z. Xu et al. *Microstructures*. 2025. Vol. 5(3). P. 1–28.
51. Bozkurt Y. 3D printing technology; methods, biomedical applications, future opportunities and trends. *Journal of Materials Research and Technology*. 2021. Vol. 14. P. 1430–1450.
52. 3D Printing Technologies in Personalized Medicine, Nanomedicines, and Biopharmaceuticals / D. S. Serrano et al. *Pharmaceutics*. 2023. Vol. 15(2). P. 313.

53. Three-Dimensional Printing Technology in Drug Design and Development: Feasibility, Challenges, and Potential Applications / M. S. Simon et al. *Journal of Personalized Medicine*. 2024. Vol. 14(11). P. 1080.

54. Medical Applications for 3D Printing: Recent Developments / G. M. Paul et al. *Mo. Med.* 2018. Vol. 115(1). P. 75–81.

55. Polyethylene (PE): Types, Applications and Processing. URL: <https://www.useon.com/polyethylene/> (Date of access: 20.03.2026).

56. Injection Molding of Polyethylene. URL: <https://www.cavitymold.com/injection-molding-of-polyethylene/> (Date of access: 20.03.2026).