

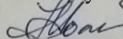
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КІЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

Факультет біотехнології і біотехніки

Кафедра біоенергетики, біоінформатики та екобіотехнології

«На правах рукопису»
УДК 616-089.168.1-0894

До захисту допущено:
Завідувач кафедри

 **Наталія ГОЛУБ**

«27» травня 2024 р.

Магістерська дисертація

на здобуття ступеня магістра

за освітньо-науковою програмою «Біотехнології»

зі спеціальності 162 «Біотехнології та біоінженерія»

**на тему: «Біотехнологія створення та застосування біомедичних
пов'язок на основі хітозанового нанокомпозиту»**

Виконав:

студент 2 курсу, групи ББ-21 мн

Баланенко Максим Володимирович

Науковий керівник:

Професор кафедри біоенергетики,

біоінформатики та екобіотехнології, д.б.н., проф.,

Горго Юрій Павлович

Консультант з розділу: економічна частина

Доц. каф. економіки і підприємництва, к.е.н., доц.

Погребняк Анна Юріївна

Рецензент:

Ст.н.с. відділу математичних та технічних методів

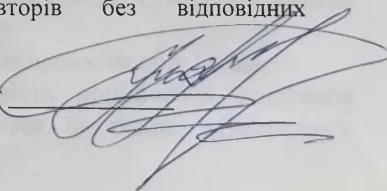
у біології та медицині Міжнародного науково-

навчального центру інформаційних технологій

та систем НАН та МОН України, к.б.н., ст.н.с.,

Гонтар Тетяна Михайлівна

Засвідчую, що у цій магістерській
дисертації немає запозичень з праць
інших авторів без відповідних
посилань.

Студент 

Київ – 2024 рік

Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»
Факультет біотехнології і біотехніки
Кафедра біоенергетики, біоінформатики та екобіотехнології

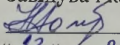
Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Спеціальність – 162 «Біотехнології та біоінженерія»

Освітньо-наукова програма «Біотехнології»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

 **Наталія ГОЛУБ**
«13» 01 2024 р.

ЗАВДАННЯ
на магістерську дисертацію студенту
Баланенко Максима Володимировича

1. Тема дисертації «Біотехнологія створення та застосування біомедичних пов'язок на основі хітозанового нанокompозиту», науковий керівник дисертації Горго Юрій Павлович, докт. біол. наук, професор, затверджені наказом по університету від «08» 04 2024 р. № 1595-с
2. Термін подання студентом дисертації 10.06.2024 _____
3. Об'єкт дослідження: особливості біотехнології створення ефективних біомедичних пов'язок на основі хітозанового нанокompозиту.
4. Вихідні дані - визначити особливості технології створення хітозанового нанокompозиту при застосуванні в біомедичних пов'язках та ефективність ранозаживляючої дії пов'язок на щурах для створення вітчизняної продукції.
5. Перелік завдань, які потрібно розробити
 1. Освоїти методики створення хітозанової емульсії, гідрогелю та комбінованих матеріалів для ранозахисного покриття хітозановим нанокompозитом.
 2. Дослідити фізико-хімічні та структурні особливості синтезованого гелевого покриття за допомогою методу електронної скануючої мікроскопії.
 3. Дослідити знезаражувальні та ранозахисні властивості створених зразків покриттів на основі хітозанового нанокompозиту.
 4. Провести дослідження ефективності дії ранозахисних засобів на щурах.
 5. Провести оцінку та визначити ефективність доцільності створення вітчизняного виробництва біомедичних пов'язок на основі хітозанового нанокompозиту.

6. Орієнтовний перелік ілюстративного матеріалу - презентація

7. Орієнтовний перелік публікацій .

1. Баланенко М.В., Мамілов С.О., Горго Ю.П. Модифікація технології використання пульсоксиметрії для моніторингу СО людини. Мат. XIV міжн. конф. по біоніці і прикладній біофізиці, 4-5 11 2021, Київ, 2021, с. 4-5.

2. Баланенко М.В., Мамілов С.О., Горго Ю.П. Технологія виготовлення сорбційної, протеолітичної та репараційної дії. «Біотехнологія XXI століття»: Мат. XVII Міжн. науково-практичної конф., 19 05 2023. Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2023, с. 68-69.

8. Консультанти розділів дисертації*

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Старт-ап проект	Погребняк А.Ю., к.е.н., доц		

9. Дата видачі завдання 18 березня 2024 р. _____

Календарний план роботи

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Визначення предмету дослідження	25. 03. 2024	виконано
2	Характеристика об'єкту дослідження, підготовка плану дисертації	04. 04. 2024	виконано
3	Підготовка огляду літератури та цитованих джерел	22. 04. 2024	виконано
4	Підготовка визначених матеріалів і методів дослідження	29. 04. 2024	виконано
5	Підготовка експериментальної частини роботи	13. 05. 2024	виконано
6	Аналіз отриманих результатів та підготовка висновків	20. 05. 2024	виконано
7	Розробка стартап-проекту	31. 05. 2024	виконано
8	Оформлення магістерської дисертації та підготовка презентації для захисту	07. 06. 2024	виконано

Студент

Науковий керівник

Максим БАЛАНЕНКО

Юрій ГОРГО

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	8
ВСТУП	9
РОЗДІЛ 1. ХІТОЗАН: ФІЗИЧНІ, ХІМІЧНІ, БІОАКТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В РАНОЗАХИСНИХ ЗАСОБАХ	13
1.1 Хітозан і його властивості.	18
1.2 Хімічні властивості хітозану.....	19
1.3 Біологічні властивості хітозану.	27
1.4 Хітозан в ранозахисних засобах.	29
1.5 Ранозахисні пов'язки і покриття. Загальні вимоги та новітні розробки.....	33
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	44
РОЗДІЛ 3. СТВОРЕННЯ БІОМЕДИЧНИХ ПОВ'ЯЗОК НА ОСНОВІ ХІТОЗАНОВОГО НАНОКОМПОЗИТУ	46
3.1 Апаратура для виготовлення і специфікація.	47
3.2 Характеристика сировини, допоміжних матеріалів і речовин	48
3.3 Опис технологічного процесу.....	48
3.4 Імпрегнування текстильного носія з використанням гелевого плівкоутворювача для виготовлення покриття на основі хітозанового нанокомпозиту.	51
3.5 Блок-схема установки нанесення хітозанового біогелевого покриття на текстильний носій.	52
3.6 Основні правила безпечного проведення процесів отримання робочих розчинів.....	53
3.7 Віходи виробництва, стічні води та викиди в атмосферу	53
3.8 Перелік обов'язкових інструкцій.....	53
РОЗДІЛ 4. ЕЛЕКТРОННА МІКРОСКОПІЯ ЗРАЗКІВ ПОКРИТТІВ	55
РОЗДІЛ 5. ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЇ РАНОЗАХИСНИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ХІТОЗАНОВОГО НАНОКОМПОЗИТУ НА ЩУРАХ.....	58

РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ПОТЕНЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ КОМЕРЦІАЛІЗАЦІЇ ПРЕДМЕТУ ДОСЛІДЖЕННЯ	71
ВИСНОВКИ	112
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	114

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ХЗ – хітозан.

КМЦ – карбоксиметилцелюлоза.

ХП – хітозанова пов'язка.

ДС – декстран сульфат.

ПВС – полівініловий спирт.

дКМЦ – діальдегід карбоксиметилцелюлози.

ВСТУП

В успішності хірургічного лікування суттєву роль може виявляти якість первинного захисту ран від інфекційної враженості, бактерицидна, антикоагулянтна, антитромбогенна, ранозаживлююча дія і властивості матеріалу покриття рани та частота його поновлення[1].

Від якості, хімічного складу і структури ранозахисного покриття і реакції на нього оточуючих тканин значно залежить результат лікування.[2]

На сьогодні виробництво перев'язувальних матеріалів нового покоління, насамперед за кордоном, перетворилось у інтенсивно розвинену галузь хімії полімерів медичного призначення. Сучасні перев'язувальні матеріали по своєму оформленню та властивостям суттєво відрізняються від традиційних. Звичні текстильні матеріали (марля, сітки, трикотаж, неткане полотно та ін.) доповнилися різними видами плівок, плівок-композитів, губок, гідроколоїдів, паст, гелів та комбінації інших різних матеріалів [4–6].

Цьому сприяло ряд факторів, в тому числі зміна поглядів на оптимальні умови заживлення ран, згідно з якими вологе середовище добре сприяє активації репараційних процесів, а покриття ран має не тільки дренаж пораненої поверхні, а і підтримку оптимального мікроклімату, насамперед паро- та повітропроникності [7].

Розвиток і ускладнення медичних технологій спрямовані на підвищення ефективності надання першої медичної допомоги, післяопераційного лікування та кращого естетичного результату загоєння ранових поверхонь, у тому числі опікових. Окрім того, що ранозахисне покриття має добре прилягати до рани, бути атравматичним, забезпечувати можливість безконтактного візуального контролю за раною, не створювати

токсичного і місцево-подразнюючої дії, воно ще має бути стійким до стерилізації, комфортним у носінні, простим у застосуванні, тривало експлуатуватись на рані. Від перев'язувального матеріалу очікується і лікувальна дія, тому багато з них є носіями біологічно активних речовин, дозовано десорбованих в рану у необхідних дозах. Названі властивості – ознаки „ідеального матеріалу покриття для ран”, що є орієнтиром і предметом науково-дослідних робіт у цій галузі [3].

Головна роль у здійсненні названих функцій ранозахисного покриття належить полімерній матриці. Розмаїття створених до цього часу покриттів для ран пояснюється широким спектром нових полімерів, оскільки саме комплекс їх фізико-хімічних властивостей визначає властивості і функції пов'язки. Незважаючи на те, що кількість покриттів для ран нараховує вже більше трьох сотень, універсальної пов'язки для всіх типів ран до цього часу не створено.

Мета магістерської дисертації: створити та перевірити на щурах ефективність біомедичних пов'язок на основі хітозанового нанокompозиту.

Об'єкт дослідження: біомедичні пов'язки на основі хітозанового нанокompозиту.

Предмет дослідження: процес загоєння ран у піддослідних щурів за використання пов'язок на основі хітозанового нанокompозиту.

Наукова новизна полягає у порівнянні ефективності загоєння опікових та різаних ран при застосуванні біомедичних пов'язок із вмістом хітозану 5% та 10%.

Завдання:

1. Обґрунтувати вибір технології виробництва хітозанового нанокompозиту на основі аналізу літературних джерел.
2. Перевірити можливість виготовлення ранозахисних засобів на основі хітозанового нанокompозиту в Україні.
3. Виготовити біомедичні пов'язки із концентраціями хітозану 5% та 10%.
4. Дослідити структурні особливості синтезованого покриття за допомогою методу електронної скануючої мікроскопії.
5. Провести дослідження ефективності дії ранозахисних засобів на щурах.
6. Провести оцінку та визначити ефективність доцільності створення вітчизняного виробництва біомедичних пов'язок на основі хітозанового нанокompозиту.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень були апробовані в доповіді на конференції:

Баланенко М.В., Мамілов С.О., Горго Ю.П. Технологія виготовлення аплікацій з полімерним біологічно активним покриттям комплексної сорбційної, протеолітичної та репараційної дії. «Біотехнологія XXI століття»: Мат. XVII Міжн. науково-практичної конф., 19 05 2023. Київ: КПІ ім. Ігоря Сікорського, 2023, с. 68-69.

Практична частина роботи виконувалася у відділі прикладної біофізики Інституту магнетизму НАН України. Роботу виконано відповідно до основних напрямів наукових досліджень відділу прикладної біофізики Інституту

магнетизму НАН то МОН України – вивчення фізичних явищ в біологічних структурах та фізики процесів взаємодії в біотехнічних структурах.

РОЗДІЛ 1. ХІТОЗАН: ФІЗИЧНІ, ХІМІЧНІ, БІОАКТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В РАНОЗАХИСНИХ ЗАСОБАХ

Станом на сьогодні, індустрія перев'язочних матеріалів нового покоління, насамперед за кордоном, перетворилось у сферу хімії полімерів, призначених для використання в медицині, яка активно розвивається та отримує чималі інвестиції. Новітні матеріали для перев'язки за своїм оформленням та властивостями суттєво відрізняються від традиційних. Тривіальні текстильні матеріали (неткане полотно, сітки, трикотаж, марля та ін.) доповнилися різними видами плівок, плівок-композитів, губок, гідроколоїдів, паст, гелів та комбінації інших матеріалів[2].

Цьому сприяв ряд факторів, в тому числі переосмислення бачення оптимальних умов заживлення поранень, відповідно до яких, середовище із високою вологістю активно індукує репараційні явища, а покриття ран має не тільки дренаж пораненої поверхні, а і підтримку оптимального мікроклімату, насамперед паро- та повітропроникності[8, 9].

Розвиток і ускладнення медичних технологій спрямовані на підвищення ефективності надання першої медичної допомоги, післяопераційного лікування та кращого естетичного результату загоєння ранових поверхонь, у тому числі опікових. Окрім того, що ранозахисне покриття має добре прилягати до рани, воно має бути атравматичним, запроваджувати здатність візуально оцінити стан загоєння, не призводити до інтоксикації і не створювати осередків локального запалення. Воно, серед іншого, має бути стійким до стерилізації, комфортним у носінні, простим у застосуванні, тривало експлуатуватись. Окрім перерахованих вище вимог, перев'язувальний матеріал має чинити лікувальну дію, що зумовлює наявність у багатьох із них фармакологічних речовин, які поступово десорбуються в

рану у необхідних дозах. Названі властивості – ознаки «ідеального матеріалу покриття для ран», що є орієнтиром і предметом науково-дослідницьких робіт в даній сфері[10, 11].

Різноманіття покриттів для ран у наш час зумовлено широким вибором нових полімерів, так як безпосередньо від сукупності їх фізико-хімічних властивостей і будуть залежати параметри та функціональність покриття чи пов'язки. Попри той факт, що сукупна кількість покриттів для поранень нараховує вже більше двох сотень, універсального перев'язочного матеріалу для всіх типів пошкоджень тканин до цього часу не створено.

Всім покриттям ран в тій або іншій мірі властиві наступні властивості, наведені в таблиці 1.1[2].

Таблиця 1.1. Основні властивості ранозахисних покриттів.

Властивість	Характеристика
Захисна	Запобігання вторгненню інфекції та захист від механічних пошкоджень рани
Сорбційна	Можливість сорбувати ексудат, який виділяється з рани, та запобігати його накопиченню під покриттям.
Лікувальна	Можливість забезпечення анестезії, гемостатична дія, здатність запобігати розвитку інфекції в рані, сприяння загоєнню рани та сумісність з лікарськими засобами
Транспортна	Проникність повітря та можливість уповільнення випаровування ексудату через верхній шар пов'язки
Технологічна	Ціна, складність структури та виробничої технології, рівень стерильності

Ідеальне покриття для ран має відповідати вимогам, наведеним у діаграмі на рисунку 1.1[12].



Рисунок 1.1. – властивості «ідеального ранозахисного покриття».

На рисунку 1.2. наведені інші властивості, які мають бути притаманні біомедичним пов'язкам[12].



Рисунок 1.2. – Інші властивості, необхідні для створення якісної біомедичної пов'язки.

В залежності від типу медикаментів, які використовуються при виготовленні загоюючих пов'язок, вони можуть мати різні властивості і показання до застосування. За стійкістю покриття можна біомедичні пов'язки можна

розділити на два види(рисунок1.3)[12].

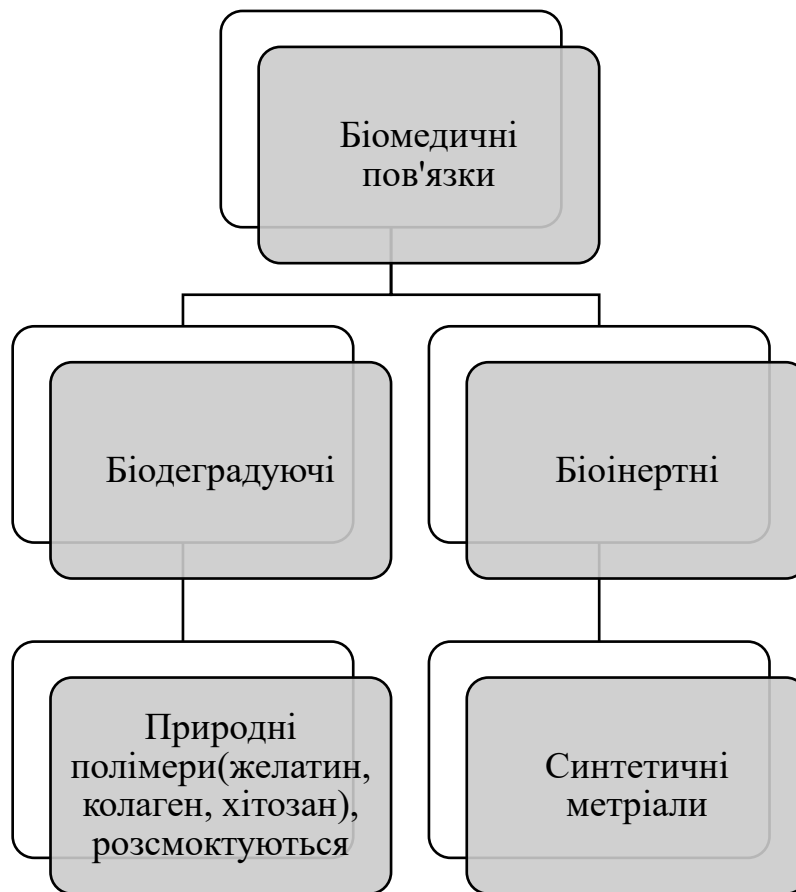


Рисунок 1.3. – Класифікація біомедичних пов'язок за стійкістю покриття).

Лікування опікових і гнійних ран залишається однією із найскладніших проблем у хірургії. У стаціонарах 35-40% хворих хірургічного профілю становлять пацієнти із гнійно-запальними захворюваннями. Залежно від специфіки стаціонару, виду проведених оперативних втручань, стафілококи виділяються від 30 до 83%. Аналіз статистичних даних свідчить про те, що у лікувальних закладах, спеціалізованих на хірургії, рівень летальних випадків внаслідок інфекційних ускладнень сягає від 42% до 60%. Клостридіальна і неклостридіальна флора частіше бере участь у змішаних аеробно-анаеробних інфекціях, плин яких обтяжується внаслідок синергизму дії зазначених

мікробних асоціацій. Ефективність медикаментозного лікування ран з використанням існуючого асортименту традиційних лікарських препаратів впродовж останніх років падає. Активність багатьох лікарських препаратів, наприклад антибіотиків, довгий час із успіхом використовуваних для терапії гнійних ран, стала недостатньою щодо сили лікувального ефекту. Тому є необхідність у розробці нових, більш ефективних способів лікування гнійних і опікових ран, що вирішують проблему швидкого, якісного очищення ран від мікроорганізмів і детриту. Щодо цього досить успішним виявилось застосування сорбентів у гнійній хірургії, однак, евакуація з рани гнійного вмісту пов'язана з ушкодженням навколишніх тканин[13].

1.1 Хітозан і його властивості.

Хітозан викликав великий інтерес завдяки своїм властивостям і можливим застосуванням. З кожним роком кількість публікацій і патентів по дослідженню цього полімеру зростає. Хітозан погано розчиняється в нейтральних і лужних середовищах, що обмежує його використання в таких умовах. Ще одна серйозна перешкода безпосередньо пов'язана з його природним походженням. Хітозан — це не окремий полімер із певною структурою, а сімейство молекул із відмінностями у складі, розмірі та розподілі мономерів. Ці властивості мають фундаментальний вплив на біологічні та технологічні характеристики полімеру[14].

За хімічними властивостями хітозан є В-(1-4)-2-аміно-2-дезоксид-глікополісахаридом, тобто, амінополісахарид. Це катіонний поліамін, з високою щільністю заряду при рН нижче 6.5, здатністю прилипати до негативно заряджених поверхонь, змінювати в'язкість від високої до низької та високу здатність до хімічної модифікації[15].

Хітозан найчастіше отримують переробкою панциру креветок і крабів[16].

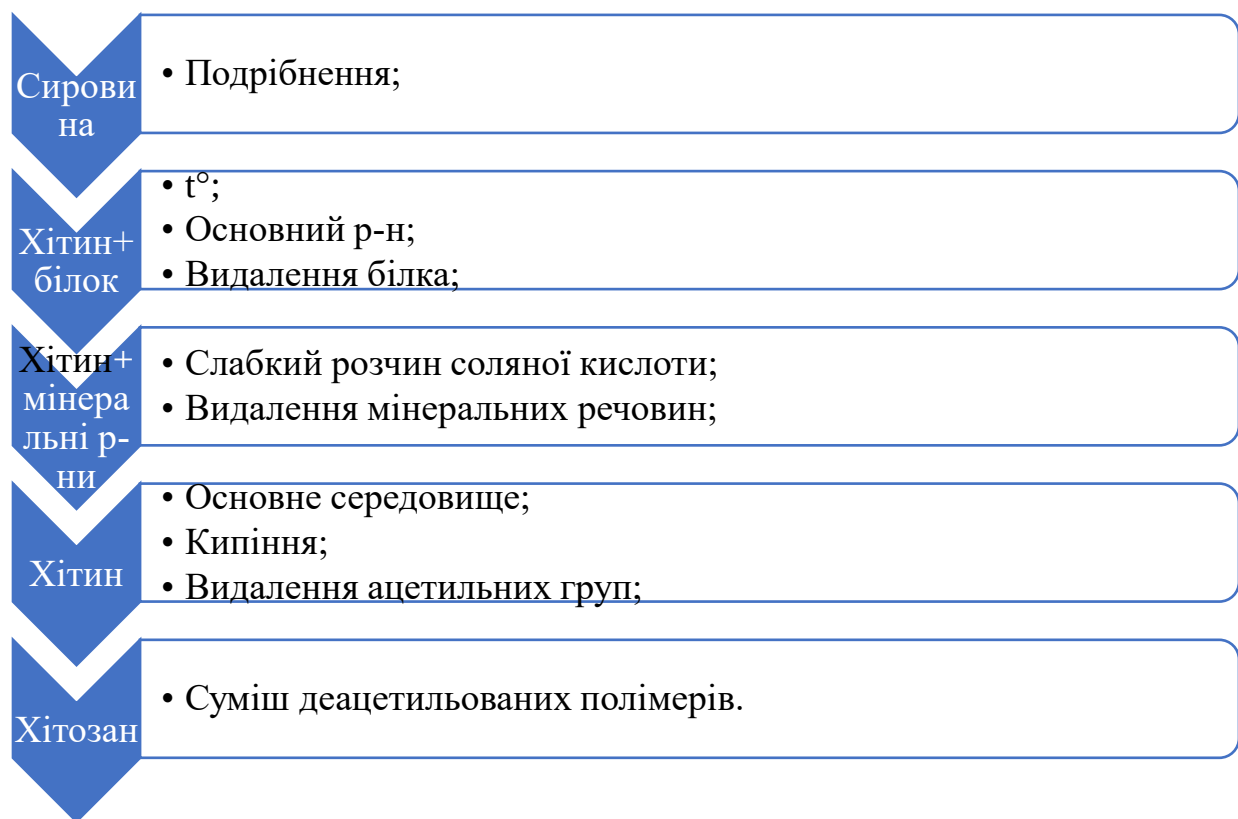


Рисунок 1.4. – Узагальнена схема отримання хітозану.

На рисунку 1.4 представлено спрощену схему отримання хітозану із панцирів креветок/крабів.

1.2Хімічні властивості хітозану.

Як видно на рисунку 1.5, реакційно здатними групами, знайденими в хітозані, є первинна аміногрупа (C2) і первинні та вторинні гідроксильні групи (C6, C3). Глікозидні зв'язки та ацетамідну групу також можна вважати функціональними групами. Ці функціональні групи допускають велику кількість модифікацій, утворюючи полімери з новими властивостями та поведінкою[14, 17, 18].

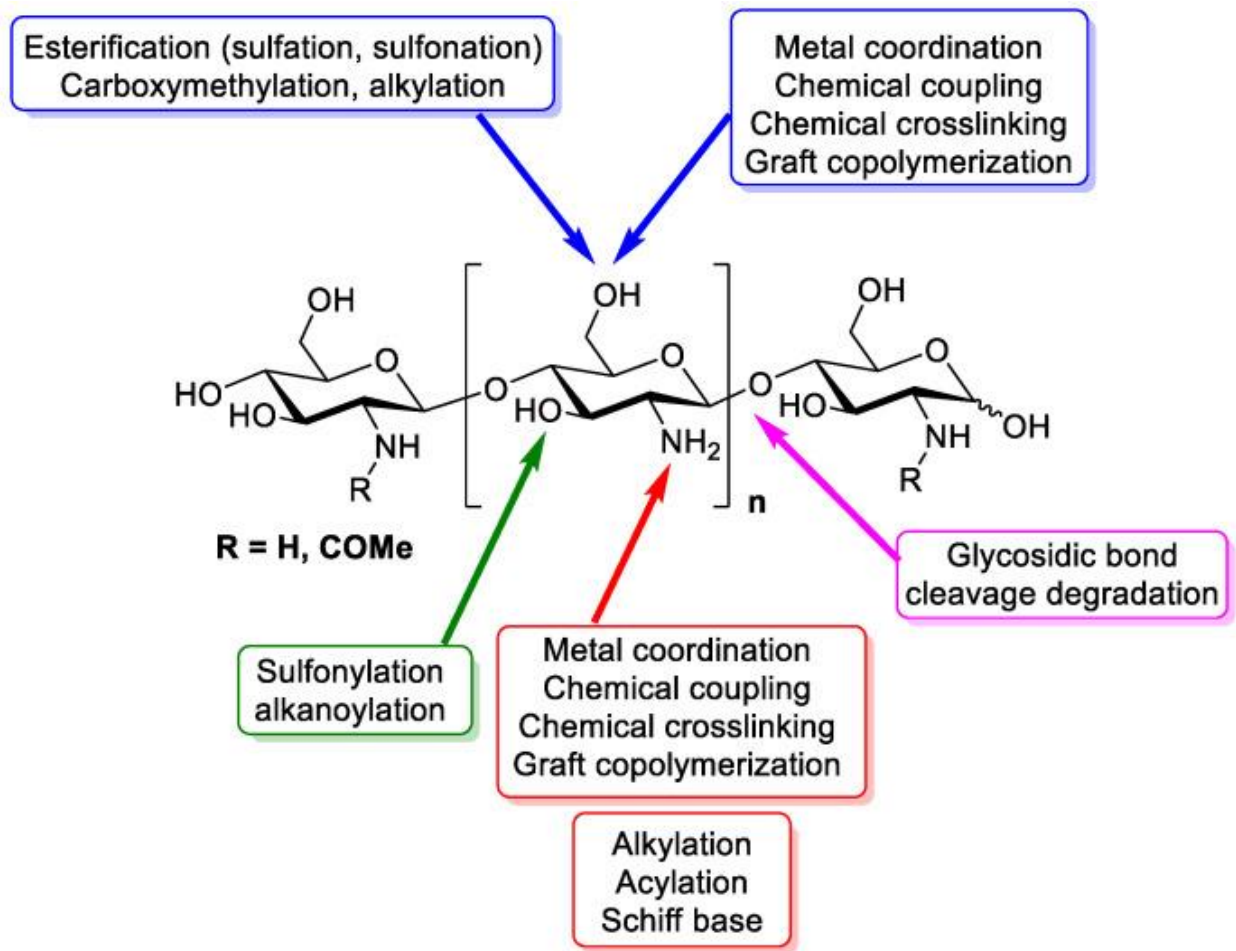


Рисунок 1.5. - Функціональні групи в структурі хітозану, які здатні до хімічних перетворень.

Похідні хітозану були вироблені з метою покращення властивостей хітозану, таких як розчинність або здатність до біологічного розкладання, або для впровадження нових функцій чи властивостей. Наприклад, розчинність була покращена у водних середовищах шляхом деацетилювання, деполімеризації або кватернізації серед інших процесів. Повідомлялося про нові дії хітозану після його модифікації, наприклад, 6-О-сульфатований хітозан сприяє диференціації нейронів, тоді як фосфорильований хітозан пригнічує корозію[19–21].

Область хімії хітозану занадто широка, щоб розкрити її у даному літературному огляді, тому зосередимося на двох типах процесів - фосфорилуванні та деградації хітозану. Група дослідників розробила фосфорильовану похідну за допомогою простого методу(рисунок 1.6), в якому хітозан і фосфорна кислота змішуються в однаковому співвідношенні та додається формальдегід при 70 °C[22–24].

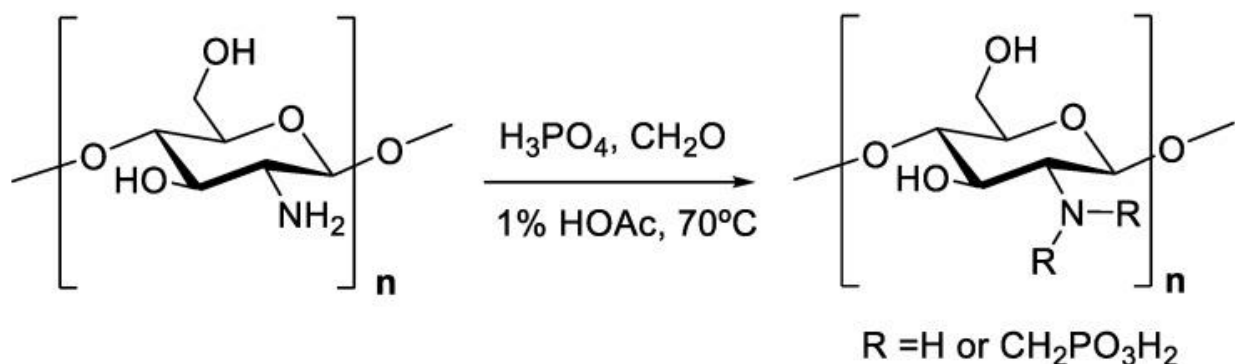


Рисунок 1.6. - Схема синтезу фосфорильованих похідних хітозану.

Цей N-метиленфосфоновий хітозан розчинний у воді та зберігає плівкоутворювальні властивості вихідного хітозану. За аналогічною методикою отримують розчинний у воді N-метиленфенілфосфоновий хітозан. Крім того, шляхом N-алкілювання N-метиленфосфонового хітозану було отримано похідну поверхнево-активну речовину N-лаурил-N-метиленфосфонічний хітозан. Ця похідна має нижчу розчинність у водному середовищі порівняно з N-метиленфосфоновим хітозаном, але кращу розчинність в органічних середовищах і утворює міцели. N-метиленфосфоновий N-метиленкарбоновий хітозан отримують у водорозчинній формі з використанням N-метиленфосфонового хітозану та гліоксилової кислоти. Полімер зберігає плівкогенні властивості вихідного

хітозану, і через наявність мультидентатних лігандів пропонується його використання як двовалентного металохелатного агента[25–27].

Хоча повідомлялося про використання хітозану як носія генів, використання цього біополімеру в цій сфері обмежене через відносно низьку трансгенну ефективність. Фосфорильовані похідні показали кращу ефективність (трансфекція була покращена в 100 разів), і тому вони більш придатні для цієї мети, ніж хітозан. Крім того, фосфорильовані похідні також виявляють і покращують хелатну активність іонів металів порівняно з вихідним хітозаном[28, 29].

Завдяки наявності розривних глікозидних зв'язків можливе розкладання хітозану, що призводить до зменшення його молекулярної маси. Як зазначалося раніше, контроль деполімеризації хітозану (розмір полімеру) дозволяє контролювати деякі властивості, такі як розчинність або в'язкість. Крім того, біологічні та технологічні властивості хітозану пов'язані з розміром, серед інших властивостей, як було розглянуто раніше. Деградація хітозану може відбуватися за допомогою різних механізмів, таких як кислотний гідроліз, окислювально-відновна або азотиста кислотна деполімеризація, ультразвукова деградація або ферментативна деградація за допомогою специфічних і неспецифічних ферментів. Хітозан має чотири типи глікозидних зв'язків -D-D-, -A-A-, -A-D- і -D-A- (де А і D позначають мономері N-ацетилглюкозаміну та глюкозаміну відповідно). Залежно від процесу, існує поширеність розриву певних зв'язків, і тому різні зразки можуть бути виготовлені з того самого вихідного хітозану шляхом вибору різних методологій. Хімічні та фізичні методи є менш вибірковими, ніж ферментативні, для отримання специфічних візерунків завдяки розпізнаванню

специфічних ферментів, але шляхом контролю параметрів процесу можна отримати певний контроль над складом[30–33].

Ультразвукова диспергація хітозану не впливає на ступінь ацетилювання або полідисперсності відновлених полімерів, дозволяючи помірну диспергацію полімеру. Швидкість процесу залежить від ступеня ацетилювання вихідного хітозану, а не від початкової молекулярної маси[34].

Перекис водню викликає випадкову деградацію хітозану швидше, ніж ультразвукові методології, утворюючи значну кількість мономерів і хітоолігосахаридів, склад яких залежить від температури та концентрації H_2O_2 . Деполімеризацію азотистої кислоти можна вважати певною мірою специфічною, оскільки HNO_2 атакує первинний амін у глюкозаміні, і згодом відбувається розщеплення глікозидних зв'язків. Тобто, тільки глікозидний зв'язок, наступний за D-одиноцею, може бути розщеплений. Хімічні процеси дають велику кількість мономерів (D-глюкозамін), і коли передбачуваними кінцевими продуктами є хітоолігосахариди, а не низькомолекулярний хітозан, вихід низький. HNO_2 провокує утворення 2,5-ангідро-D-манози на новому відновному кінці, що можна вважати недоліком цієї кислоти. Коли хітозан розщеплюється HCl , полімер не тільки страждає від гідролізу O-глікозидного зв'язку між залишками, але також може бути гідролізований N-ацетильний зв'язок, але з меншою швидкістю. Швидкість гідролізу глікозидних зв'язків D-D і D-A нижча, ніж гідролізу A-A і A-D, тому на відновлювальних кінцях переважають ацетильовані одиниці. Використовуючи метод контрольованого осадження метанолом, вдалося отримати хітоолігосахариди з DP до 16 з кількома низькомолекулярними олігомерами з хорошим виходом[35–37].

Специфічне ферментативне розкладання хітозану відбувається за допомогою сімейства ферментів, які називаються хітозаназами (EC 3.2.1.132)

і хітиназами (ЕС 3.2.1.14). Хітозанази — це глікозилгідролази, які каталізують ендогідроліз β -1,4-глікозидних зв'язків частково ацетильованого хітозану з вивільненням хітозанових олігосахаридів (COS) з невеликим вивільненням мономеру. Хітозаназа спеціально гідролізує хітозан шляхом розщеплення глікозидних зв'язків із структурою -DD·DA- або -DD·DD. Хітинази, які зустрічаються в сімействах GH18 і GH 19, є глікозилгідролазами, які можуть руйнувати як А-А, так і А-Д зв'язки і не проявляють активності проти D-D зв'язків. За способом дії хітинази можна розділити на дві основні категорії (ендохітинази та екзохітинази)[38–40].

Неспецифічні ферменти, також звані безладними ферментами, також здатні розкладати хітозан. Ці ферменти належать до сімейств протеаз, ліпаз, целюлаз і геміцелюлаз, серед інших. Лізоцим є одним із найбільш вивчених завдяки його зв'язку з біодеградацією полімерів. цей фермент є протеазою, яка гідролізує хітозан шляхом розщеплення глікозидних зв'язків з А-А-А-А-паттерном або А-А-А-Д-паттерном, тоді як А-Д-А-паттерн або D-D-A-A не гідролізуються або дуже повільно гідролізуються лізоцимом. Крім згаданого раніше лізоциму, інші протеолітичні ферменти, такі як пепсин, папаїн і проназа, викликали деполімеризацію хітозану, утворюючи низькомолекулярні хітозани (4–10 кДа) як основні продукти та хітоолігосахариди та мономери в менших кількостях. Результати показали, що папаїн і пепсин мали подібну дію. Обидва ферменти знижували ступінь ацетилювання LMWC порівняно з вихідним хітозаном; ДП 2–6 були виявлені в супернатантних мономерах (D і А) та олігомерах. Проназа показала іншу поведінку, оскільки глюкозамін не був виявлений. Він показав селективність через А-А та А-Д, що призвело до продуктів, що містять мономери А на відновлювальному кінці[41–44].

Нейтральна протеаза розщеплювала хітозан залежно від ступеня деацетилювання. Чим вищий DD, тим вищий K_m і нижчий V_{max} . Під час розкладання спостерігалось зниження DD відновлених низькомолекулярних хітозанів. Аналіз частково гідролізованого хітозану показав, що фермент розщеплює D-D і A-D β -1,4-глікозидні зв'язки, утворюючи суміш гетероолігосахаридів, що містять залишок A на відновлювальному кінці. Ці ж автори вивчали вплив молекулярної маси хітозану на ферментативну активність, оскільки цей параметр впливає на гнучкість його ланцюга в розчині, що, у свою чергу, може вплинути на його спорідненість до ферменту в реакціях гідролізу. Їх результати показали нижчу спорідненість ферменту з повільнішою швидкістю розкладання, коли тестували зразки високомолекулярного хітозану[45, 46].

Геміцелюлаза, фермент, пов'язаний з деградацією геміцелюлози, довів свою здатність зменшувати молекулярну масу хітозану залежно від ступеня деацетилювання хітозану, створюючи зразки з меншою молекулярною масою, коли тестували зразок хітозану з DD 85%. . Димери, тримери, тетрамери, пентамери та гексамери спостерігалися після 4 годин реакції, і фермент вважався ендодіючим, оскільки не було виявлено N-ацетилглюкозаміну[47].

Ліпази також довели свою здатність гідролізувати хітозан, хоча темпи розпаду нижчі, ніж ті, про які повідомляють інші ферменти, такі як протеази або геміцелюлоза. Контролюючи температуру реакції, комерційна ліпаза перетворювала низькомолекулярні зразки або хітоолігосахариди. Ця ліпаза діяла в режимі екзо- та ендо-розщеплення. Наявність кінцевих продуктів D вказує на те, що він діяв на хітозан у режимі екзотипу, тоді як різке зниження в'язкості під час гідролізу вказує на те, що на початковій стадії гідролізу відбулося ендорозщеплення. Таким чином, контролюючи час реакції, кінцеві

продукти можна привести до олігомерів з високим DP або мономерів. Полідисперсність полімеру залежала від використовуваного ферменту, ліпаза із зародків пшениці створювала зразки з дуже широкою молекулярною масою, тоді як ліпаза з *R. jaronicus* продемонструвала кращий контроль над полідисперсністю[48].

Дані раніше показали, що можна якимось чином відібрати продукти розпаду (НМГ хітозани або олігосахариди), вибравши відповідну методологію (табл. 1.2)[49].

Таблиця 1.2. - Основні продукти, отримані при ферментативному розпаді хітозану[50].

Фермент	Основний продукт
Хітозаназа	Олігомери зі сутпенем деполімеризації(СД) 2–3
Геміцелюлаза	Димери, тримери, тетрамери, пентамери та гексамери
Пепсин	Глюкозамін, олігомери N-ацетилглюкозаміну із СД 2–6
Проназа	Залишки масою 4-10 тисяч Да
Папаїн	Глюкозамін, олігомери N-ацетилглюкозаміну із СД 2–6
Ліпаза	Високий СД

Як бачимо, специфічна біологічна та технологічна поведінка продуктів розкладання хітозану залежить не тільки від методу (фізичного, хімічного або ферментативного), обраного для розкладання хітозану, але також від типу хімікату або ферменту, що використовується для здійснення цього процесу. Цей ефект більше пов'язаний із структурою деградованого полімеру, а не з розміром або ступенем ацетилювання зразків[51, 52].

1.3 Біологічні властивості хітозану.

Хітин, хітозан, олігосахариди та похідні проявляють багато біологічних дій, включаючи протипухлинну, протимікробну, антиоксидантну та протизапальну дії, які можна використовувати як терапевтичні полімери. Примітно, що сьогодні хітозан і гідрохлорид хітозану прийняті регулюючими органами лише як допоміжні речовини, а не як препарат для лікування захворювань.

Протимікробна активність хітозану.

Стійкість бактерій до антибіотиків є критичною проблемою громадського здоров'я, тому існує термінова необхідність знайти альтернативи антибіотикам. Хітозан, похідні хітозану та хітоолігосахариди виявляють антимікробну дію проти різних мікроорганізмів, включаючи бактерії, нитчасті гриби та дріжджі; деякі приклади різних мікроорганізмів, чутливих до хітозану, наведені в таблиці 1.3. Схоже, що хітозан має інгібіторну активність, оскільки бактерії здатні рости після видалення полімеру із середовища. Це важливо, оскільки стійкі популяції можуть виникнути, якщо клітини адаптуються до хітозану[53–55].

Таблиця 1.3. - Антимікробна та протигрибкова активність хітозану.

Сполука	Мікроорганізм	Антимікробний ефект	Посилання
Хітозан	<i>Aeromonas hydrophila</i> <i>Edwardsiella ictalurid</i> <i>Flavobacterium columnare</i>	Повний 0,4% (Е I, F C) 0,8% (А. Н)	[55]
Хітозан	<i>Candida albicans</i> Gram-positive bacteria (such as <i>Bacillus cereus</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Bacillus megaterium</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Lactobacillus brevis</i> , and <i>Lactobacillus bulgaricus</i>) Gram-negative bacteria (such as <i>Salmonella typhimurium</i> , <i>E. coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>Vibrio parahaemolyticus</i>)	Стійкий ефект	[56, 57]

1.4Хітозан в ранозахисних засобах.

Завдяки комплексу унікальних властивостей, а саме: високій біосумісності, здатності до гідролітичної біодеструкції, високому рівню поверхневої адгезії для клітин ссавців, бактерицидній дії, протизапальним та гомеостатичним ефектам, хітозан та його похідні сполуки знайшли широке застосування в біомедичній практиці для виготовлення суцільних та структурованих біогелей, сорбентів для направленого та пролонгованого транспорту ліків. Мікро- і нанодисперсні гелеві композити з хітозану використовують для виготовлення плівок штучної шкіри для лікування опіків, травматичних пошкоджень, трофічних виразок, а також в якості покриття для металевих та полімерних стоматологічних імплантатів[58, 59].

Основною структурною ознакою полімерних ланцюгів таких полісахаридів є лінійна конформація, що фіксується численними водневими зв'язками. Подібні молекули розташовуються приблизно паралельними пучками та утворюють регулярні структури в трьох вимірах, що є характерним для будови кристалів. N-ацетилглюкозамін входить до складу мукополісахаридів (глюкозаміногліканів) сполучної тканини (гіалуронової кислоти, хондроєтинсульфатів, гепарину), білкових комплексів, що відповідають за групову належність крові, та інших численних гликопротеїнів. Залишок N-ацетил-D-глюкозаміну, як правило, знаходиться у відновленому кінці вуглеводневих ланцюгів гликопротеїнів та формує особливий тип хімічного зв'язку „вуглевод-білок”[60, 61].

Природне походження, біосумісність, відсутність токсичної дії, високі сорбційні якості по відношенню до води, іонів металів, органічних молекул, біологічно активних речовин та високі механічні якості плівкових виробів на основі хітозану обумовлюють перспективність їх застосування. Висока

розчинність в водних розчинах значно спрощує та знижує процеси переробки хітину і хітозану з сировини в кінцеві вироби[62, 63].

З точки зору молекулярної організації, хітозан та його похідні являються стереорегулярними відносно жорстколанцюговими кристалізуючими полімерами. В численних дослідях підтверджена можливість регулювання ступіню кристалоутворення в хітозанових плівках в залежності від молекулярної маси, концентрації полімеру в розчині, а також способу формування плівки (сухий термічний, мокрий коагуляційний) та подальшої обробки[64, 65]. Високомолекулярний хітозан, макромолекули якого мають невелику рухомість в водних розчинах, утворює плівки з низьким рівнем кристалічності, меншими розмірами кристалів та збільшеною їх дефектністю відносно низько молекулярного хітозану[66]. Рентгеноструктурними та електронномікроскопійними методами аналізу плівок і волокон з хітозану, водних суспензій і заморожених розчинів хітозану виявлено, що цей полісахарид здатен утворювати кристалічні надмолекулярні структури сферичної та фібрилярної форми[67, 68]. Кристалічні області в структурі визначають міцність плівки, а зони аморфності, в яких макромолекули мають більшу рухомість при набуханні в водних розчинах, відповідають за сорбційні та транспортні властивості полімеризованої хітозанової плівки або мембрани[69]. Тому питанням розробки методів синтеза, визначенню складу кополімерів, що дозволяють регулювання структурною організацією хітозанових плівок, приділяється велика увага фахівців в галузі біоорганічного синтезу[70, 71].

Хітозан, будучи гідроколоїдом, може сам по собі втримувати воду. Крім цього, взаємодіючи з білками і ліпідами епідермісу і утворюючи

пов'язану з ними плівку, він поліпшує вологоутримуючі властивості шкіри[72].

Здатність хітозану формувати плівку і його біоадгезія залежать від щільності поверхневого заряду, тобто від ступеня деацетиляції полімеру. Відсутність NoАцетилової групи, що відповідає за полікатіонну природу хітозану, у той час як її наявність відповідає за гідрофобне зв'язування[50, 73].

Традиційно хітозанові плівки формуються з водно-кислотних розчинів, в яких полімер знаходиться в сольовій формі (С-форма), з наступним переводом полімеру у водонерозчинну поліосновну форму (О-форма) в результаті обробки гідроксидом натрія або іншою лужною сполукою. Розчинником, як правило, застосовують розбавлені розчини одноосновних карбонових кислот: оцтової, щавлевої, мурашиної, молочної та інших. Плівки, що готуються на основі розчинів мінеральних кислот при відсутності пластифікатора, характеризуються більшою міцністю, високою хрупкістю та розтріскуванням при твердінні і мають значно менше застосування[74, 75].

При формуванні хітозанових плівок сухим термічним способом провідними факторами структурної організації полімеру являються молекулярна маса та однорідність олігосахариду, склад та якість розчинника, концентрація олігосахариду в розчині, температура полімеризації та товщина рідкої плівки при полімеризації[28]. В процесі полімеризації таких плівок за рахунок випарювання розчинника відбувається порушення фазової рівноваги в системі полімер /розчинник, остання стає термодинамічно нестійкою, що призводить до переходу полімера в гелеподібну форму та відокремленню рідкої фази. Різниця в швидкості випарювання розчинника на різній глибині рідкої плівки викликає збагачення системи висококип'ячими компонентами та погіршення якості розчинника, що в свою чергу викликає нерівномірне фазове

розділення системи та структурну гетерогенність плівки. На характер структурної гетерогенності хітозанової плівки впливає рівень утворення кристалоїдів та співвідношення аморфно-кристалічних зон[33]. Останні обумовлюють формування капілярно-пористої структури полімеризованого плівкового матеріалу. При висиханні/полімеризації поряд з формуванням структурної організації зовнішньої рідкої плівки у самій хітозановій плівці відбувається внутрішньомолекулярна перебудова полімера, а саме протонізація аміногруп в макромолекулах хітозана. Встановлено, що найбільша структурна неоднорідність хітозанової плівки формується при використанні для її виготовлення 1-2% розчинів хітозану в оцтовій кислоті та при застосуванні метода сухої полімеризації[76]. Одержані в результаті фазового розділення в системі олігосахарид/розчинник хітозанові плівки являють собою імпрегновані водою гетерогенні пористо-капілярні структури. Варіювання умовами синтезу та додаткова обробка сформованої плівки надає можливість змінити її структурну організацію на гомогенну (вплив температури, хімічних реагентів, тиск), або, навпаки, закріпити та посилити надмолекулярну гетерогенність, тобто посилити утворення капілярно-пористих структур. Саме гетерогенність структурної організації хітозанових плівок обумовлює їх унікальні якості: високу швидкість набухання (співрозмірну з капілярним натіканням), високі сорбційні, іоно-обмінні, газороздільні, зворотньоосмотичні та комплексоутворюючі властивості.[77–79]

Розробка хітозанових плівок та хітозанового покриття, модифікованого кополімерами, поліелектролітами, сурфактантами, біологічно активними речовинами та перехрестно зв'язуючими реагентами, безумовно, надає можливість для широкого маніпулювання якостями полісахаридних

плівкових матеріалів, які розробляються для застосування в медичній практиці. Шовні та плівкові матеріали, вироблені на основі нативного та модифікованого хітозану, добре зарекомендували себе в якості імплантатів для зрощування кісток, штучних замінниках шкіри при опіках, кровоупиняючих засобів в хірургії та травматології[80].

Ранозаживлююча дія. Використання хітозанових серветок і плівок прискорює загоєння ран приблизно на 30%. При біологічних значеннях рН поверхні клітин несуть негативний заряд. Цей заряд обумовлений різними хімічними групами (білками, глікопротеїнами, негативно зарядженими фосфоліпідами), які є із зовнішньої сторони клітинної мембрани. Таким чином, такі позитивно заряджені речовини як хітозан легко зв'язуються із клітинною поверхнею[81, 82].

Протиопікова дія. Хітозанові плівки формуються прямо на опіковій поверхні при нанесенні водного розчину ацетату хітозану. Цей розчин, незважаючи на те, що є кислим, має охолоджуваний і зм'якшувачий ефект. Іншою важливою особливістю хітозанової плівки є й те, що вона пропускає повітря і дозволяє шкірі "дихати". Крім того, хітозанова плівка всмоктує воду, що з однієї сторони запобігає шкірі від висихання, а з іншого — не дає рані (опіку) "намокнути". Важливо і те, що хітозанова плівка розкладається природнім шляхом під дією ферментів організму, тому немає необхідності її забирати і зайвий раз травмувати уражену ділянку.[1, 83]

1.5 Ранозахисні пов'язки і покриття. Загальні вимоги та новітні розробки.

Впродовж багатьох століть пов'язки застосовувалися головним чином для зупинки кровотечі і захисту рани. Умовами, що забезпечують оптимальне загоєння рани, визнано : вологість ранової поверхні; достатня напруга кисню

в тканинах рани; відсутність надлишкової кількості ранового ексудату; захист від зовнішніх травмуючих чинників; запобігання вторинному інфікуванню; захист від надлишкових теплових втрат. [2]

Виходячи з цього пов'язки для ран мають відповідати деяким вимогам, а саме ефективно видаляти надлишок ранового ексудату і його токсичних компонентів; сприяти створенню оптимальної вологості ранової поверхні; забезпечувати адекватний газообмін між раною і атмосферою; перешкоджати втратам тепла; запобігати вторинному інфікуванню рани і контамінації об'єктів довкілля; не містити токсичні сполуки; володіти антиадгезивними властивостями по відношенню до ранової поверхні; добре драпіруватися; мати достатню механічну міцність; не бути легко займистими; довго зберігатися.[2]

За властивостями ранові пов'язки розділяються на: 1) сорбційні; 2) захисні; 3) лікарські; 4) атравматичні. Найкращими мали б бути такі, що забезпечують функції всіх груп, забезпечуючи швидкість знезараження та за живлення. Проте до цього часу таких пов'язок не створено. Переважає значна кількість видів пов'язок з перевагами в тій чи іншій спеціалізації.

Серед численної номенклатури захисних пов'язок і ранових покриттів відомо і деякі розробки із застосуванням хітозану як складової.

Виробництво ранових пов'язок з хітозаном в Україні не налагоджено. На ринку України домінують ранозахисні засоби закордонного виробництва.

Хіміко-технологічні підходи при створенні ранозахисних покриттів і пов'язок з хітозановими складовими.

Ранові покриття - це одноразові засоби зовнішнього застосування. По механізму дії раневі покриття близькі до трансдермальних терапевтичних

систем захисту та лікування ран, і забезпечується широкою номенклатурою покриттів та матеріалів, які вирізняються як ефективністю дії, так і формою, складом діючих субстанцій, використанням різної матричної основи тощо.[12, 84]

Найпростішими рановими пов'язками є: марлеві, бинтові, ранові пов'язки на основі целюлози, її похідних, полімерні на основі, колагену, комбінованих матеріалів, коли в покриттях використовуються, наприклад, такі біополімери як гіалуронат, його суміш з желатином або суміш желатину з колагеном, хітозаном, альгінатом, а також гентаміцина сульфат, сульфадіазін срібла або інші біологічно активні речовини. Для раневих покриттів активно використовується принцип багатошаровості. При цьому комбінуються полімерні матеріали різної хімічної природи і фізичної форми, оскільки це дозволяє повною мірою використовувати їх властивості. Зазвичай прилеглий до рани шар є атравматичним, він забезпечує максимальний відтік відокремлюваного і утримування його в шарі сорбенту. Як правило, один з шарів пов'язки містить антимікробну речовину, кількість і швидкість десорбції якого регулюють, варіюючи будову лікарської речовини, тип волокнистого матеріалу і хімічного зв'язку між активним компонентом і матеріалом. Набувають поширення ранові гідрогелеві покриття у вигляді пластин щільного гелю із захисним шаром або аморфного гелю, який наноситься на рану, а зверху накривається серветкою. Невисихаючі покриття гідрогелеві мають ряд переваг над марлевими пов'язками. Проте наголошується, що у тому випадку, коли пов'язки гідрогелеві не містять антимікробної речовини, створюються сприятливі умови для інфікування рани.[53, 61, 85]

У створенні різних форм біологічно активних пов'язок широко використовується синтетичний полімер - полівініловий спирт, для якого

відзначається висока біосумісність і гідрофільність. Перевагою таких полімерів є пластичність, що забезпечує добрий контакт пов'язки на рановій поверхні. Якщо плівки прозорі, є можливість здійснювати візуальний контроль за станом рани. Відомо, що на стадії очищення рани від некротичних тканин знайшли застосування ранові покриття, що містять протеолітичні ферменти. Виготовлення і застосування таких пов'язок і покриттів дещо обмежується складністю іммобілізації ферменту на полімерних носіях, їх здатністю змінювати не лише його активність і стабільність, але в ряді випадків – і фізико-хімічні характеристики. Для підвищення лікувальної дії на рану створено ряд засобів і покриттів з протеолітичною і антимікробною та ферментативною дією, коли в їх склад додатково вводять антимікробну речовину. Передбачається, що застосування таких ранозахисних матеріалів сприяє процесу очищення гнійної рани, придушенню мікрофлори і створенню умов для подальшої репарації.[3]

Раневі покриття на основі похідних хітину, зокрема хітозану можна виділити в окрему групу. Унікальність хітозану як носія лікарських речовин полягає в його хімічній природі – це катіонний біодеградаційний полімер із власною фізіологічною активністю. Фізична форма перев'язних засобів з хітозану різноманітна: волокниста, у вигляді плівок, губчатої асиметричної мембрани. Більшість покриттів не містить лікарських речовин.[4, 6]

Для поліпшення фізико-механічних властивостей хітозанових покриттів до їхнього складу вводять полімери іншої хімічної природи. Хітозанова плівка з антимікробною дією, може містити до 20% іншого гідрофільного полімеру (наприклад, полівінілового спирту, желатину, колагену, поліакрилової кислоти, поліметакрилової кислоти), який підвищує міцність плівки і її адгезію. Зшивка полімеру, наприклад епіхлоргідринової

добавки дозволяє регулювати адсорбуючу здатність плівки, від 500-1500%.[85, 86]

Ранові покриття отримані на основі комплексу хітозану і альгінату, як у вигляді плівки, так і у вигляді губки, імпрегненої сульфодіазинном срібла. Рівноважна сорбція губки і виділення лікарської речовини контролюються умовами утворення поліелектролітного комплексу хітозан-альгінова кислота.[77, 83, 87]

Шляхом комбінації хітозанових матеріалів різної фізичної форми отримані двошарові покриття. Відоме неприлипаюче ранове покриття складається із двох шарів, верхній шар карбоксиметилхітиновий гідрогель, нижній шар - біоматеріал, імпрегнований антимікробною речовиною. Гідрогелевий шар діє як механічний і мікробний бар'єр і сорбує ексудат (4г/г) з рани. Нижній шар, виконаний з піни ацетату хітозану, імпрегнований хлоргексидину глюконатом. Сполука оптимізована таким чином, що в умовах *in vivo* антимікробна речовина виділяється в поранене середовище протягом 24 годин.[6, 32]

З хітозанового покриття із щільним верхнім і губчатим нижнім шарами, що містять сульфадіазин срібла, у перший день лікарська речовина виділяється ударною дозою, а потім - з набагато меншою швидкістю. В експерименті *in vitro* покриття ефективно пригнічує ріст патогенної мікрофлори протягом тижня.[40]

Особливості хімічної будови і надмолекулярної структури біополімерів (полісахаридів, білків) надають широкі можливості для нових конструкційних рішень раневих покриттів.[49]

На кінетику десорбції з них антимікробних речовин впливає спорідненість лікарської речовини до полімеру - носієві. Із плівок, що містять йод, катапол або діоксидин, у модельних умовах (фізрозчин, 20 °С) діоксидин виділяється швидше інших антимікробних речовин: до кінця добової експозиції в плівці залишається приблизно 20 % антисептика. [74, 87]

Показане, що ступінь виділення антимікробної речовини з полівінілспиртових плівок зменшується зі збільшенням його молекулярної маси і ступеню набрякання плівки, тому для пролонгування десорбції використовують полімерну антимікробну речовину - діметилбензилалкиламонієву сіль співполімеру кротонової кислоти з вінілпірролідом. Введення до складу плівки полімеру з високим набуханням - карбоксиметилцелюлози також сповільнює десорбцію лікарської речовини (трихополу, йоду, леворину), але в той же час знижує її міцність, яку, однак, можна підвищити введенням реагенту, що зшиває, - борної кислоти.[3]

Одним з обов'язкових вимог до пов'язок для ран є їхня стерильність. Тому вибір способу стерилізації і вивчення його впливу на стабільність, як полімерної матриці, так і біологічно активних речовин, є одним з важливих питань у загальному рішенні завдання щодо створення нових покриттів для ран. Результати досліджень про вплив стерилізації на фізико- хімічні і біологічні властивості матеріалів, що містять антимікробні речовини, наведені в багатьох роботах.

Привабливими з хімічної точки зору є похідні хітину і хітозану, що містять набір функціональних груп, у тому числі основного типу, що і виявляють власну біологічну активність. У роботі трипсин іммобілізований у хітозанові плівки, зовнішні шари яких являють собою нерозчинний поліелектролітний комплекс додецилсульфат натрію - хітозан, що забезпечує

високу ступінь набрякання модифікованої хітозанової плівки (більш 4000 %). Фермент входить як до складу оболонки, так і внутрішнього водорозчинного шару, проявляючи сумарну активність на рівні 42 % від введеної.[88, 89]

У структуру плівок і губок з карбоксиметилового ефіру хітину іммобілізовані терилітин і колагенази підшлункової залози краба. В оптимальних для кожного ферменту умовах іммобілізації активність іммобілізованого терилітину становила 80 - 90 % від нативного і була приблизно в 2 рази вище активності колагенази, включеної в структуру плівки. Збільшення молекулярної маси полімеру-носія приводило до зниження активності іммобілізованого терилітину з 95 до 80 %, а колагенази - з 80 до 50 %, що може пояснюватися екрануванням активного центру об'ємними макромолекулами карбоксиметилхітину. У той же час при іммобілізації ферментів у структурі губок, одержуваних ліофільним сушінням, молекулярна маса полімеру на активність ферментів не впливала, що, на думку авторів, пояснюється відсутністю істотної взаємодії між компонентами системи. Можливо, що в процесі низькотемпературного сушіння відбувається формування надмолекулярної структури, що не впливає на дифузійні ускладнення при визначенні активності.[3, 21, 58]

Для підвищення лікувального впливу на засоби для перев'язування ран з ферментативною дією до їхнього складу додатково вводять антимікробну речовину. Застосування таких матеріалів сприяє процесу очищення гнійної рани, придушенню мікрофлори і створенню умов для наступної репарації.[10, 41]

Відомі винаходи, спрямовані на рішення завдання створення ефективного матеріалу для лікування ран будь-якої етіології, у тому числі опікових, на різних стадіях загоєння, створення умов для неускладненого

плину процесу і своєчасної епітелізації рани і мають наступні переваги: абсолютна атравматичність; пролонгований лікувальний ефект завдяки десорбції із плівки біологічно активних речовин; прозорість; невисока адсорбуюча здатність (не більш 400%); мембранний ефект - обмежена паропроникність; пластичність, що забезпечує повну конгруентність із рановій поверхнею; висока міцність у вологому стані; можливість своєчасного видалення ранового відокремлюваного завдяки перфорації; рівномірна лікувальна дія на рану по всій її площі; експозиція плівки на рані протягом тривалого строку - до 7 доби; формостійкість плівки[34, 74].

Зазначені результати досягаються тим, що для лікування ран застосовано плівку на основі хітозану, що включає глутаровий альдегід і біологічно активну добавку. Хітозан у вигляді солі органічної кислоти, додатково включає полівініловий спирт поліетиленгліколь або оксиетилування гідроване касторове масло, екстракти лікарських рослин. Пов'язка для лікування гнійно-септичних і інфікованих ран, що містить шар гідрофільної проникної вуглецевмісної тканини, відрізняється від існуючих тим, що виконується із графітованої віскозної тканини, що має питому поверхню 3-4,5 м²/г. Така тканина, маючи низьку сорбційну здатність, перешкоджає зміні сполуки рідкого відокремлюваного ексудату і випаданню фібрину. Тому пов'язка тривалий час зберігає проникність для ранових виділень і для лікувальних препаратів, а також не ускладнює аерацію тканини рани.[3, 36]

Досліджена антибактеріальна дія високомолекулярного хітозана у відношенні клінічних ізолятів ентеробактерій і стафілококів, виділених у пацієнтів з дисбактеріозом кишечника. Показано, що грампозитивні

стафілококи більш чутливі до хітозану, ніж грамнегативні ентеробактерії.[5, 76]

Наведені дані інформаційних досліджень свідчать, що у наш час виробництво перев'язувальних засобів нового покоління являє собою інтенсивно прогресуючу галузь хімії полімерів медичного призначення. Сучасні перев'язувальні засоби за своєю будовою і властивостям істотно відрізняються від традиційних. Під терміном ранове покриття маються на увазі не тільки звичні текстильні матеріали (марля, сітка, трикотаж, неткана полотнина), але і плівки, плівко-композиції, губки, гідроколоїди, гелі, пасти і комбінації різних матеріалів.[5, 6]

Дослідження останніх двох десятиліть сформували нові погляди на оптимальні умови загоєння ран, згідно яким вологе середовище сприяє протіканню репараційних процесів. З цього випливає, що ранове покриття повинне не тільки дренувати поверхню рани, але і підтримувати оптимальний мікроклімат, зокрема паро- і повітропроникність. Зросли й інші вимоги до пов'язок і покриттів, обумовлені розвитком і ускладненням медичних технологій, необхідністю підвищення ефективності надання першої лікарської допомоги, післяопераційного лікування, а також значимістю зовнішнього косметичного результату. Для досягнення поставлених цілей пов'язка або покриття повинні добре моделюватися на рані, бути атравматичними, забезпечувати можливість безконтактного візуального контролю за раною, не чинити токсичної і місцево-дратівної дії, бути стійкими до стерилізації, комфортними в носінні, простими в обходженні, довгостроково експлуатуватися на рані. Крім того, від перев'язувальних засобів вимагається і лікувальна дія, тому багато з них є носіями біологічно активних речовин, що десорбуються в рану у необхідному дозуванні.[12, 13]

Головна роль у здійсненні зазначених вище функцій перев'язувальних матеріалів належить полімерній матриці. Велика різноманітність створених на наш час покриттів для лікування ран пояснюється широким спектром використовуваних полімерів, оскільки саме комплекс їх фізико-хімічних характеристик визначає властивості і функції покриття. Тенденціями розвитку пов'язок і покриттів для лікування ран на сучасному етапі є послідовне відмовлення від традиційної текстильної основи і розширення сировинної бази, що дозволяє поліпшити властивості покриттів і розширити їх функції; підвищення атравматичності, зниження витрати лікарських засобів завдяки високій ефективності їх використання за рахунок дозованої подачі, і зручність при використанні.[4, 12]

Однією із найпростіших технологій виготовлення хітозанового нанокомозиту із усіх проаналізованих у літературному огляді є наведена у [3]. Застосовані матеріали(за виключенням хітозану та діальдегіду КМЦ), такі як ПВС, декстрану сульфат та гліцерин, є доступними та недорогими.

В якості носія для полімеру добре підходить спанбонд завдяки своїм економічним(дешевизна) та фізико-хімічним(міцність, сорбція та повітро-паропроникність).[90]

Висновки до розділу 1.

У даному розділі проаналізовано основні вимоги до ранозахисних покриттів, приведено різноманітні технічні рішення які застосовуються для виробництва медичних пов'язок та засобів для захисту ран. Описано основні переваги застосування хітозанових композицій у ранозахисних засобах, а саме – еластичність, протимікробна дія, повітро- та паропроникність, висока поглинаюча здатність. Обрано технологію виробництва хітозанового

нанокомпозиту для імпрегнування текстилю на підставі простоти, швидкості виготовлення та доступності матеріалів. Із недоліків можна навести необхідність закупаування певних компонентів із-за кордону.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

В ході виконання дисертації було створено і досліджено зразки композиційних біосумісних гелевих матеріалів з хітозаном. Проведено тестові дослідження ранозахисних пов'язок різної матеріалоемності з нанесеними покриттями композиціями на основі хітозану і його похідних, речовинами, які б були потенційно біологічно безпечними, не токсичними, виявляли б ранозагоюючу дію та мали б відповідно високі структурно-споживчі якості.

Як контрольні і порівняльні використовувались раневі пов'язки і покриття для ран, що виробляються зарубіжними виробниками, а саме «Аква-Гель» (Польша) та ЛЕОПЕД (Леон-Фарм).

Одночасно за участі фахівців Інституту фізіології ім. Богомольця НАН України проведено експериментальні дослідження дії створених зразків ранозахисних засобів на щурах, у яких штучно створювались механічні та опікові рани. Як контроль і порівняння використовувались два види ранових пов'язок, наявних на ринку.

Використані речовини та тварини.

1. Декстран сульфат натрієва сіль, ДСТУ 4643:2006.
2. Молочна кислота , ДСТУ 4621:2006.
3. Полівініловий спирт MERCK, 814894.1001.
4. Хітозан ACROS, 349050500.
5. Гліцерин дистильований ДСТУ ISO 1614:2003.
6. Вода дистильована ДСТУ ISO 3696:2003.
7. Карбоксиметилцелюлоза натрієва сіль , ТУ У 2231-037-26289127-2001.
8. Діоксизоль UA/8021/01/01.

9. Для біологічних випробувань використовували щурів чистої лінії «Вістар».

В таблиці 2.1 представлені використані методи досліджень.

Таблиця 2.1. Методи досліджень

№пп	Метод дослідження	Використані прилади
1	Визначення маси	Ваги А-200, ДСТУ 45501
2	Віскозиметрія	Капілярний віскозиметр Убеллоде за ДСТУ 9155:2021
3	Визначення товщини зразків	Товщиномір ТН 10-60 ДСТУ Б В. 2.5-29:2006, ДСТУ 4219-2003
4	Електронна скануюча мікроскопія	JEOL 5410, ДСТУ Б А.1.1-9-94
5	Біологічні випробування на лабораторних тваринах	Заживлення гнійних та опікових ранових поверхонь

Висновки до розділу 2.

В розділі наведено речовини та тварин, а також методи досліджень, прилади та їх нормативну відповідність, які є доступними в Україні і застосовувалися для виготовлення і дослідження ефективності ранозахисних пов'язок на основі хітозанового нанокompозиту.

РОЗДІЛ 3. СТВОРЕННЯ БІОМЕДИЧНИХ ПОВ'ЯЗОК НА ОСНОВІ ХІТОЗАНОВОГО НАНОКОМПОЗИТУ

Характеристика створеного продукту.

Полімерний гідрогелевий композит з хітозаном для створення ранозахисних пов'язок та інших лікарських форм захисту та лікування ран представляє із себе первинний матеріал для виготовлення ранозахисних засобів у різних лікарських формах.

Основне призначення: Забезпечення виготовлення ранозахисних пов'язок для зменшення термінів лікування та зменшення бактеріальної ураженості.

Загальна характеристика продукції.

Полімерний гідрогелевий композит з хітозаном для створення ранозахисних пов'язок та інших лікарських форм захисту та лікування ран відноситься до категорії плівкоутворюючого гелевого продукту, який утворюється при хімічній взаємодії хітозану, декстрану сульфата, полівінілового спирту, діальдегіду КМЦ та інших компонентів.

Схема лабораторного виготовлення продукту

Процес виготовлення гелевого плівкоутворювача складається з наступних етапів:

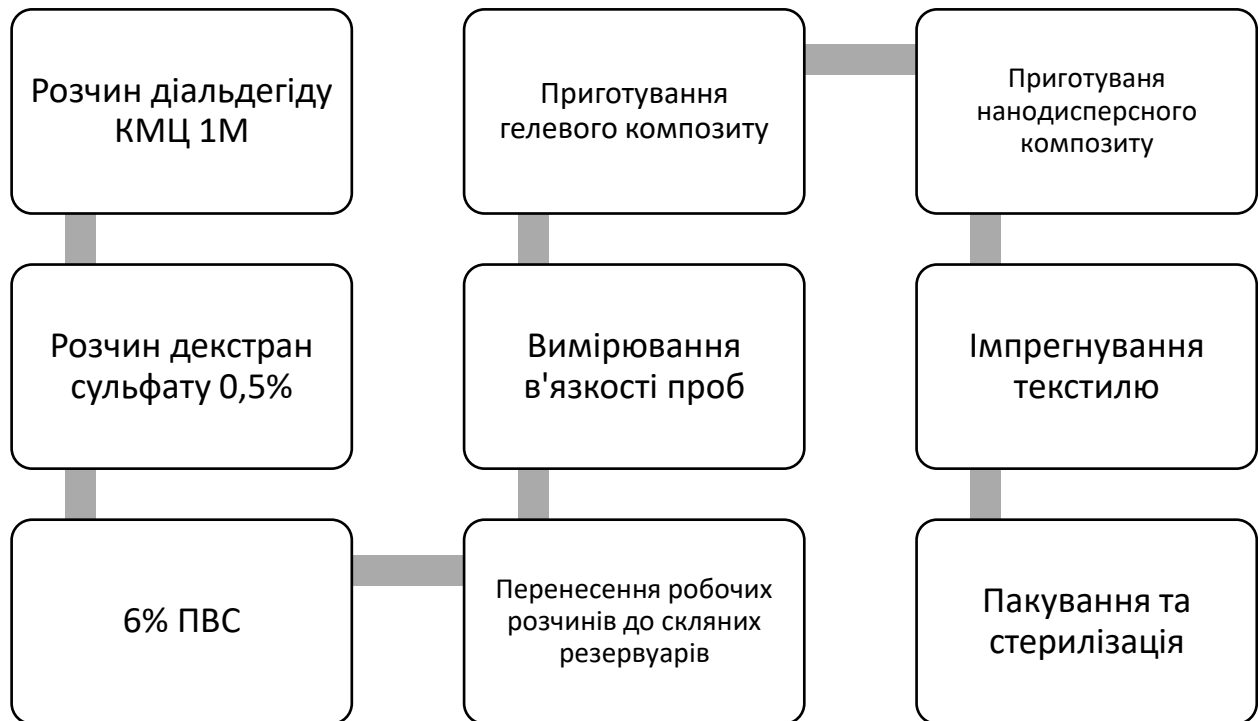


Рисунок 3.1 – Блок схема технологічного процесу.

Блок-схема узагальнено показує послідовність стадій і операцій та комунікацій при виготовленні біомедичних пов'язок відповідно до технології [3].

3.1 Апаратура для виготовлення і специфікація.

Таблиця 3.1. Апаратура та матеріали.

№	Обладнання
1	Ваги аналітичні 2 класу з границями вимірювань 0-100 г за ДСТУ 45501
2	Колба конічна за ДСТУ 19908-90
3	Циліндр мірний за ДСТУ ISO 6706

Продовження таблиці 3.1

№	Обладнання
4	Термометр скляний за ДСТУ ISO 386:2018
5	Лабораторний годинник/секундомір за ДСТУ 7230:2011
6	Капілярний віскозиметр Убеллоде за ДСТУ 9155:2021
7	Термостат лабораторний
8	Ваги лабораторні за ДСТУ 45501
9	Диспергатор УЗДН-2Т

3.2 Характеристика сировини, допоміжних матеріалів і речовин

Таблиця 3.2. Характеристика використаних матеріалів

№пп	Назва реагенту	Нормативне посилання
3	Молочна кислота	ДСТУ 4621:2006
4	Хітозан	ACROS, 349050500
6	Діальдегід КМЦ	ТУ У 2231-037-26289127-2001
7	Декстран сульфат натрієва сіль	ДСТУ 4643:2006
8	Полівініловий спирт	MERCK, 814894.1001
11	Вода дистильована	ДСТУ ISO 3696:2003
12	Пластифікатор: гліцерин	ДСТУ ISO 1614:2003
13	Діоксизоль	UA/8021/01/01

3.3 Опис технологічного процесу

Для отримання гелевого композиту із використанням хітозану за методикою використано:

- 6% розчин полівінілового спирту (ПВС) в молочній кислоті;

- 99,8% розчин пластифікатора - гліцерину;
- 3% мас розчину діальдегіду КМЦ;
- 0,5% мас. розчину декстран сульфату;
- Біологічна добавка – діоксизоль.

Приготування робочих розчинів.

1. Розчин діальдегіду КМЦ.

Розчин діальдегіду КМЦ 1М вимішують при температурі 25°C до гомогенного стану на магнітному вимішувачі з додаванням молочної кислоти до рівня рН 3,89-4,3.

2. Розчин ПВС.

Для отримання 6% розчину полівінілового спирту (ПВС) його вимішують до гомогенного стану на магнітному вимішувачі протягом 2-3 годин при температурі 60-75°C, додають молочну кислоту до рН розчину на рівні 3,89-4,3.

3. Розчин декстрана сульфату.

0,5% декстрана сульфату у дистильованій воді вимішують до гомогенного стану на магнітному вимішувачі з додаванням молочної кислоти до рівня рН 4,1.

Отримані робочі розчини для створення гелевого композиту вносять у скляну колбу та вимішують до гомогенного стану на магнітному вимішувачі протягом 2-3 годин при температурі 30-37°C. рН розчину підтримується на рівні 5,9-6,3.

Таблиця 3.3 - Співвідношення компонентів, %:

Компонент	Розчин 1	Розчин 2
Розчин ПВС 6%	89,5	84,5
Хітозан	5,0	10,0
Розчин декстрана сульфату 0,5%	1,0	1,0
Розчин діальдегіду КМЦ 1М	1,0	1,0
Розчин гліцерину 99,8%	1,0	1,0
Діоксизоль	2,5	2,5

Для синтезу нанодисперсного хітозанового композиту використовувалися розчини із вмістом хітозану 5% та 10%. Для формування частинок рівномірного розміру у робочих розчинах застосовували ультразвуковий диспергатор УЗДН-2Т. Робочі розчини оброблювалися за допомогою диспергатору впродовж 1 год.

Готові розчини нанокompозиту далі застосовуються на етапі імпрегнування текстильного полотна.

Таблиця 3.4. Вихідні показники якості використаного текстильного матеріалу.

№пп	Показник, одиниця виміру	Спандбонд	
1	Поверхнева щільність, г/м ²	80	
2	Розривна нагрузка полоски матеріалу розмірами 50х200 мм, Н:	за основою(за довжиною) за утком(за шириною)	80-170 20-130
3	Повітропроникність, дм ³ /(м ² *с)	Не менше 150-300	
4	Гігроскопічність, %	Не менше 4-7	

3.4 Імпрегнування текстильного носія з використанням гелевого плівкоутворювача для виготовлення покриття на основі хітозанового нанокompозиту.

Схема експериментальної установки імпрегнування текстильного носія

Технічні характеристики установки:

1. Погонаж обробки текстилю: 10-50 м.

Швидкість протяжки : 0,75 м/хв

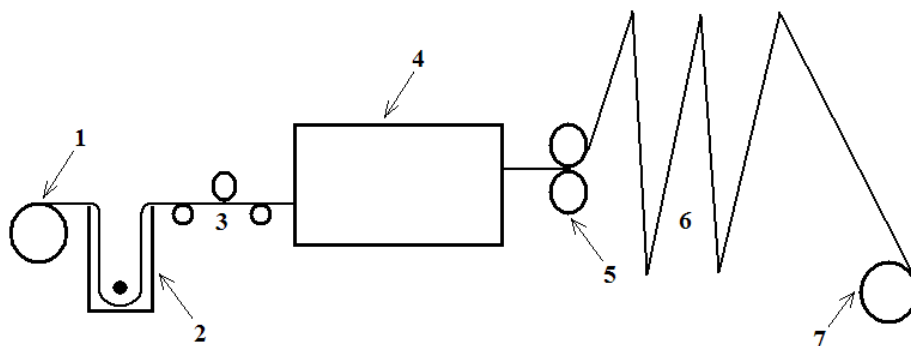
2. Ванна обробки:

- температурні режими 20-37⁰С;
- постійне перемішування робочих розчинів;
- об'єми робочих розчинів 0,5л-1,0л;

3. Наявність подаючих і прийомних касет.

4. Температура сушки гарячим повітрям 90⁰С.

3.5 Блок-схема установки нанесення хітозанового біогелевого покриття на текстильний носій.



- 1- бобина з вихідним текстилем;
- 2- вана з гелевим плівкоутворювачем для імпрегнування;
- 3- секція направляючих і віджимних вальців;
- 4- секція попередньої сушки при температурі 37⁰С;
- 5- секція направляючих вальців для кінцевої сушки;
- 6- сушильна секція при температурі 90⁰С;
- 7- прийомна бобіна кінцевого продукту імпрегнування текстилю.

На установці по нанесенню покриття текстильний матеріал з вхідного пакування із швидкістю 0,75 м/хв поступає в ванну для обробки гелевою сумішшю:

Плівкоутворювач	рН розчину	Температура розчину, °С
Нанокомпозит хітозану	5,9-6,3	30-47

- проходить через систему направляючих і віджимних вальців;
- секція попередньої сушки при температурі 37°C;
- сушиться в потоці повітря з температурою 70 - 90°C ;
- намотується на приймальну бобіну.

В залежності від бажаної товщини хітозанового покриття процес нанесення хітозанового біогеля проводять декілька разів.

За один прохід товщина хітозанового покриття становить 0,2-0,3 мм.

Концентрація робочих розчинів може змінюватись в залежності від щільності і товщини, інших показників вихідних зразків текстильного матеріалу.

Висушений до постійної маси погонаж спанбонда пакують у пластикові пакети, маркують за типом і стерилізують за нормативними вимогами.

3.6 Основні правила безпечного проведення процесів отримання робочих розчинів.

Компоненти робочих розчинів пожежовибухобезпечні.

- всі роботи проводяться у приміщенні, яке забезпечене приточно-втяжною вентиляцією;
- лабораторний персонал забезпечується засобами індивідуального захисту: спецодягом з х/б тканини, резиновими рукавичками, окулярами.

3.7 Віходи виробництва, стічні води та викиди в атмосферу

Відходів виробництва, токсичних стічних вод та викидів в атмосферу в даному процесі немає.

3.8 Перелік обов'язкових інструкцій

-інструкція по техніці безпеки и протипожежної безпеки

- інструкція по техніці безпеки при роботі з пильовими порошками та органічними рідинами.

Висновки до розділу 3.

В ході виконання даного розділу були виготовлені ранозахисні покриття на основі хітозанового нанокompозиту із концентрацією хітозану 5% та 10%. Було застосовано матеріали та обладнання, доступні на території України, що доводить можливість створення вітчизняного виробництва такого продукту.

РОЗДІЛ 4. ЕЛЕКТРОННА МІКРОСКОПІЯ ЗРАЗКІВ ПОКРИТТІВ

В даному розділі за допомогою електронного мікроскопу було проведено порівняльний аналіз зразків покриттів, які пройшли етап УЗ диспергації із утворенням наночасток до зразку, із яким такої модифікації проведено не було.

Електронний мікроскоп під'єднується до комп'ютера за допомогою СОМ-порту. Для контролю процесів та отримання електронного зображення застосовувалося фірмове ПЗ JEOL Scanning Electron Microscope.

Отримані результати у вигляді графічних зображень наведені нижче.

Збільшення на фото – х4400.

На першому фото можна побачити відсутність чітко виражених наноструктур.



Рисунок 4.1 – зображення результатів електронної мікроскопії зразку пов'язки, із гелевою основою, із якою не проводилася УЗ-диспергація.

На зразках, з якими було проведено процедуру УЗ-диспергування можна спостерігати чітко виражені рельєфні наноструктури, які збільшують питому поверхню контакту із раною, таким чином підвищуючи ефективність поглинання нею діючих речовин.

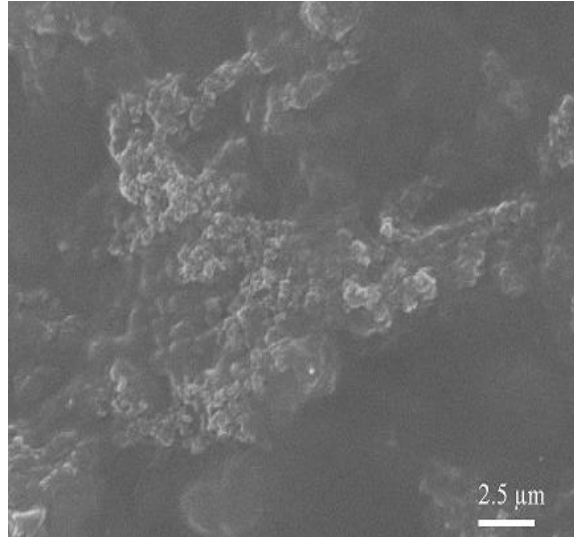


Рисунок 4.2 – Зображення результатів електронної мікроскопії зразку пов'язки, гель із вмістом хітозану 5%, із проведеним УЗ-диспергуванням.

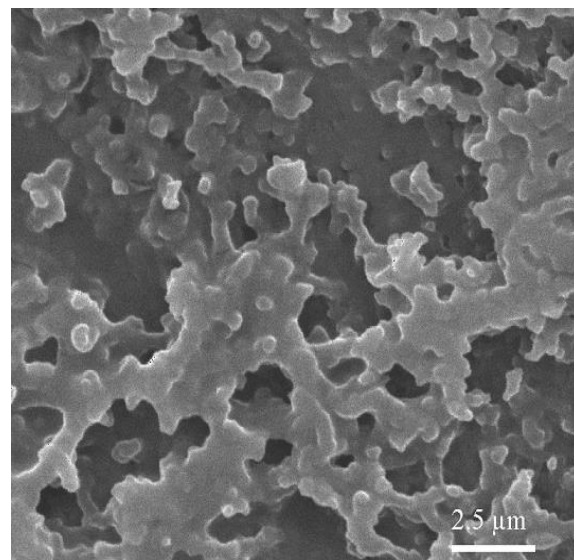


Рисунок 4.3 – Зображення результатів електронної мікроскопії зразку пов'язки, гель із вмістом хітозану 10%, із проведеним УЗ-диспергуванням.

Висновки до розділу 4.

За допомогою методу електронної скануючої мікроскопії, було підтверджено доцільність УЗ-диспергування робочих розчинів для імпрегнування текстилю. На зразку, над яким такої процедури проведено не було, не виявлено системних нанорельєфних структур, в той же час як на зразках, гель для яких був диспергованим – дані структури, із різним ступенем вираженості, наявні.

РОЗДІЛ 5. ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ДІЇ РАНОЗАХИСНИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ ХІТОЗАНОВОГО НАНОКОМПОЗИТУ НА ЩУРАХ

Цей розділ роботи виконувався восени 2022 року за участю фахівців Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Їм надавались зразки виготовлених пов'язок, а також, для порівняльного контролю, зразки ранозахисних пов'язок Леопед, Леон-Фарм(Україна) та Aqua-Gel, KIKGEL (Польща).

Вивчення лікувальної дії пов'язок гелів «ХП» різних модифікацій проводили на білих щурах лінії «Вістар» вагою 150-200 г. З врахуванням композиційного складу пов'язок гелів і передбачуваної сфери їх застосування експеримент проводили на моделях штучного операційного раневого враження і опікового враження.

40 щурам в міжлопатковій області формували повношарові шкірні рани, розміром 1,0x2,0 см, 20 щурам – опікові, 20 – різані.

Групи щурів із кожним типом ран були розділені на 4 підгрупи за типом раневого покриття:

1. Леопед, Україна;
2. Kikgel, Польща;
3. Зразок власного виробництва із вмістом хітозану 5%;
4. Зразок власного виробництва із вмістом хітозану 10%.

Аналоги були обрані за економічним показником – найближчі по вартості до продукту власного виробництва.

Накладення пов'язок різних модифікацій починали з першої доби після нанесення рани та замінювали із періодичністю раз у три дні.

Контроль перебігу раневого процесу виробляли на підставі:

1) даних спостереження за характером перебігу раневого процесу:

- наявність або відсутність в області рани набряку м'яких тканин, гіперемії шкірних покривів, хворобливості при маніпуляціях;

- наявність або відсутність на поверхні рани некротичного детриту і раневого ексудату;

- на підставі спостережень відзначали термін очищення рани від гнійно-некротичного детриту, час купірування явищ перифокального запалення, появи грануляційної тканини, її зрілості, початку епітелізації.

2) об'єктивних критеріїв оцінки перебігу раневого процесу:

За результатами випробувань біодеградованих раневих покриттів формували основні висновки відносно гелевих пов'язок, які включають:

- здатність моделюватися на раневій поверхні,
- забезпечувати оптимальний парообмін,
- атравматичність.

У таблиці 5.1 наведені спостереження впродовж усього ходу попередніх випробувань.

Таблиця 5.1. Спостереження за час досліджень.

Пов'язка	Леопед	Aqua-gel	ХП 5%	ХП 10%
Виробник, країна	Леон-Фарм, Україна	KIKGEL, Польща	Україна	Україна
Номер групи	1К	2К	3Д	4Д
23.11.2022	Операція та первинне нанесення пов'язки	Операція та первинне нанесення пов'язки	Операція та первинне нанесення пов'язки	Операція та первинне нанесення пов'язки
29.11.2022	Рана різана – почала затягуватися. Рана опікова - спечена кірка	Рана різана - затягується. Рана опікова - спечена кірка	Рана різана - затягується. Рана опікова - спечена кірка	Рана різана - затягується. Рана опікова - спечена кірка
08.12.2022	Рана різана - затягується, звужується (на ~ 4-5 мм), довжина зменшується. Рана опікова - спечена кірка	Рана різана - затягнулася до ~ 1,5 мм в діаметрі. Рана опікова - вкрита шерстю	Рана різана - майже затягнулася, лишився тільки слід, невелика цятка. Рана опікова - вкрита шерстю	Рана різана - звузилася до ~1,0 мм. Рана опікова - вкрита шерстю
09.12.2022	Рана різана - продовжує звужуватись. Рана опікова - спечена кірка	Рана різана - заживає. Рана опікова - вкрита шерстю	Рана різана - зажила. Рана опікова - вкрита шерстю та кіркою	Рана різана – видима цятка, майже загоїлася. Рана опікова - вкрита шерстю та кіркою

Продовження таблиці 5.1.

Пов'язка	Леопед	Aqua-gel	ХП 5%	ХП 10%
Виробник, країна	Леон-Фарм, Україна	KIKGEL, Польща	Україна	Україна
Номер групи	1К	2К	3Д	4Д
13.12.2022	Рана різана - майже затягнулася, однак не зовсім ~2мм х 12-13 мм. Рана опікова - ще закрита спеченою шкірою, важко дізнатись що під нею	Рана різана - можна вважати, що зажила, лишилась наче мітка, заросла шерстю. Рана опікова - струп вкритий шерстю, шерсть коротка	Рана різана - зажила повністю. Рана опікова - струп вкритий шерстю, шерсть коротка	Рана різана - зажила. Рана опікова - струп вкритий шерстю, ще тримається, але задня частина виглядає так, ніби вже відстає
14.12.2022	Рана різана - продовжує заживати. Рана опікова - ще закрита спеченою шкірою, струп ще не сходить	Рана різана - лишився тільки слід, заросла шерстю. Рана опікова - струп вкритий шерстю відстав, тримається тільки на задньому краю рани	Рана різана - зажила повністю. Рана опікова - струп, спостерігаються ознаки відшаровування	Рана різана - зажила. Рана опікова - струп з задньої частини рани починає відшаровуватись

Продовження таблиці 5.1.

Пов'язка	Леопед	Aqua-gel	ХП 5%	ХП 10%
Виробник, країна	Леон-Фарм, Україна	KIKGEL, Польща	Україна	Україна
Номер групи	1К	2К	3Д	4Д
15.12.2022	Рана різана - заживає, але ще є слід. Рана опікова - ще закрита спеченою шкірою, струп ще не сходить	Рана різана - майже зажила, лишився тільки слід, заросла шерстю. Рана опікова - струп вкритий шерстю, відшарувався, але тримається на задньому краю рани	Рана різана - зажила повністю. Рана опікова - струп почав потроху відшаровуватись	Рана різана - зажила. Рана опікова - струп відшарувався із ~50% поверхні рани
20.12.2022	Рана різана - майже зажила, але ще є незначний слід. Рана опікова - струп ще не зійшов, шерсті на ньому немає і не росте	Рана різана - зажила, лишився тільки слід, заросла шерстю. Рана опікова - струп зійшов, рана зажила, збоку заростає шерстю	Рана різана - зажила, повністю заросла. Рана опікова - струп відшарувався, тримається тільки на лівому краї рани	Рана різана - зажила. Рана опікова - струп зійшов, рана затягнулась, але не заросла шерстю

Продовження таблиці 5.1.

Пов'язка	Леопед	Aqua-gel	ХП 5%	ХП 10%
Виробник, країна	Леон-Фарм, Україна	KIKGEL, Польща	Україна	Україна
Номер групи	1К	2К	3Д	4Д
27.12.2022	Рана різана - майже зажила, є незначний слід. Рана опікова - струп зійшов, заживає, суха, не зменшується	Рана різана - зажила, лишився тільки слід, заросла шерстю. Рана опікова - струп зійшов, рана зажила, заросла шерстю	Рана різана - зажила, повністю заросла. Рана опікова - струп зійшов, зажила, суха, сильно звузилась, шерстю ще не заросла	Рана різана - зажила. Рана опікова - зажила, висохла, активно заростає шерстю. Цікаво відмітити те, що те шерсть, яку вистригли на задній частині щура, щоб позначити щура, не відросла

Фотографії ран із лінійкою в якості еталону були оброблені за допомогою програми ImageJ. Отримані результати були занесені в ПЗ Excel та усереднені по групах, зводячи до середньої площі ран кожного типу у кожного щура із різних груп.

У таблицях нижче наведено дані стосовно динаміки загоєння обох типів ран упродовж випробувань.

Таблиця 5.2 - Динаміка загоєння опікових ран, мм².

Номер групи	1К	2К	3Д	4Д
Виробник, країна	Леон-Фарм, Україна	KIKGEL, Польща	Україна	Україна
Пов'язка	Леопед	Aqua-gel	ХП 5%	ХП 10%
23.11.2022	200	216	210	218
29.11.2022	172	168	152	138
01.12.2022	130	132	125	117
06.12.2022	125	110	115	110
08.12.2022	122	109	112	106
09.12.2022	120	101	106	99
13.12.2022	87	68	75	64
14.12.2022	64	50	54	47
15.12.2022	51	34	38	32
20.12.2022	42	21	22	17
27.12.2022	26	0	5	0

Таблиця 5.3 - Динаміка загоєння опікових ран, %.

Номер групи	1К	2К	3Д	4Д
Виробник, країна	Леон-Фарм, Україна	KIKGEL, Польща	Україна	Україна
Пов'язка	Леопед	Aqua-gel	ХП 5%	ХП 10%
23.11.2022	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
29.11.2022	14,0%	22,2%	27,6%	36,7%
01.12.2022	35,0%	38,9%	40,5%	46,3%
06.12.2022	37,5%	49,1%	45,2%	49,5%
08.12.2022	39,0%	49,5%	46,7%	51,4%
09.12.2022	40,0%	53,2%	49,5%	54,6%
13.12.2022	56,5%	68,5%	64,3%	70,6%
14.12.2022	68,0%	76,9%	74,3%	78,4%
15.12.2022	74,5%	84,3%	81,9%	85,3%
20.12.2022	79,0%	90,3%	89,5%	92,2%
27.12.2022	87,0%	100,0%	97,6%	100,0%

Таблиця 5.4 - Динаміка загоєння Різаних ран, мм².

Номер групи	1К	2К	3Д	4Д
Виробник, країна	Леон-Фарм, Україна	KIKGEL, Польща	Україна	Україна
Пов'язка	Леопед	Aqua-gel	ХП 5%	ХП 10%
23.11.2022	204	208	210	214
29.11.2022	130	120	112	104
01.12.2022	84	70	61	58
06.12.2022	43	32	28	18
08.12.2022	34	8	4	2
09.12.2022	31	5	0	2
13.12.2022	26	1	0	0
14.12.2022	22	0	0	0
15.12.2022	17	0	0	0
20.12.2022	7	0	0	0
27.12.2022	2	0	0	0

Таблиця 5.5 - Динаміка загоєння різаних ран, %.

Номер групи	1К	2К	3Д	4Д
Виробник, країна	Леон-Фарм, Україна	KIKGEL, Польща	Україна	Україна
Пов'язка	Леопед	Aqua-gel	ХП 5%	ХП 10%
23.11.2022	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
29.11.2022	36,3%	42,3%	46,7%	51,4%
01.12.2022	58,8%	66,3%	71,0%	72,9%
06.12.2022	78,9%	84,6%	86,7%	91,6%
08.12.2022	83,3%	96,2%	98,1%	99,1%
09.12.2022	84,8%	97,6%	100,0%	99,1%
13.12.2022	87,3%	99,5%	100,0%	100,0%
14.12.2022	89,2%	100,0%	100,0%	100,0%
15.12.2022	91,7%	100,0%	100,0%	100,0%
20.12.2022	96,6%	100,0%	100,0%	100,0%
27.12.2022	99,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Для зручності сприйняття, дані були оброблені за допомогою ПЗ Microsoft Excel та створено на їх основі діаграми динаміки заживлення ран.

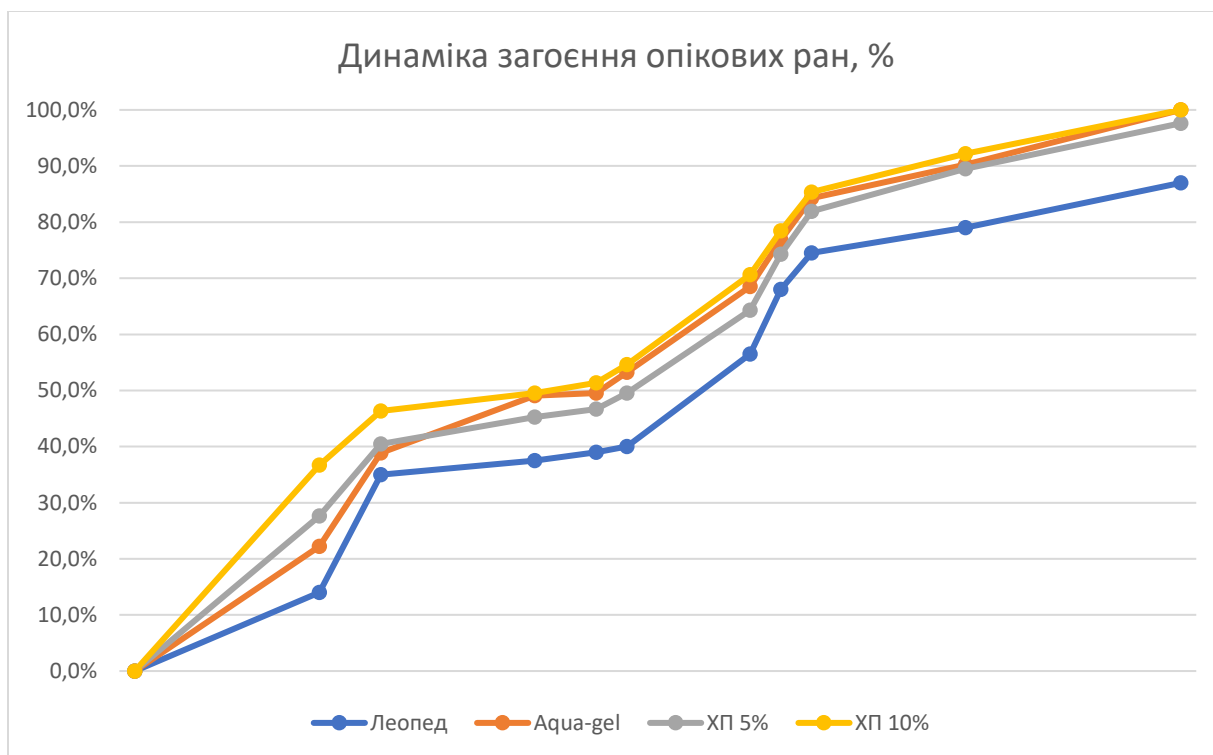


Рисунок 5.1 - Динаміка загоєння опікових ран, %.

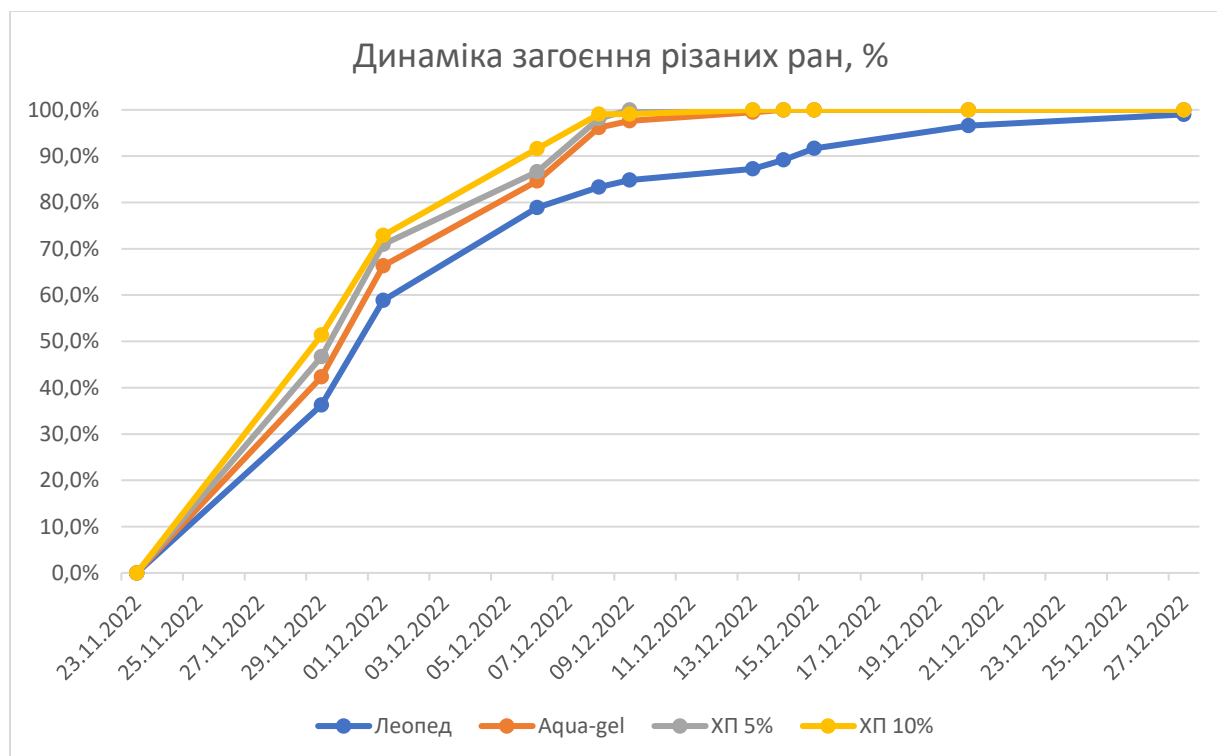


Рисунок 5.2 - Динаміка загоєння різаних ран, %.

Для простоти розуміння, було проведено додаткове порівняння у вигляді відношення темпів загоєння кожного типу ран при застосуванні зразків власного виробництва до контрольних засобів.

Таблиця 5.6 - Відношення динаміки загоєння опікових ран.

ХП5%/Леопед	ХП5%/Kikgel	ХП10%/Леопед	ХП10%/Kikgel
0	0	0	0
1,97	1,24	2,62	1,65
1,16	1,04	1,32	1,19
1,21	0,92	1,32	1,01
1,20	0,94	1,32	1,04
1,24	0,93	1,36	1,03
1,14	0,94	1,25	1,03
1,09	0,97	1,15	1,02
1,10	0,97	1,15	1,01
1,13	0,99	1,17	1,02
1,12	0,98	1,15	1,00

Таблиця 5.7 - Відношення динаміки загоєння різаних ран.

ХП5%/Леопед	ХП5%/Kikgel	ХП10%/Леопед	ХП10%/Kikgel
0	0	0	0
1,29	1,10	1,42	1,21
1,21	1,07	1,24	1,10
1,10	1,02	1,16	1,08
1,18	1,02	1,19	1,03
1,18	1,02	1,17	1,02
1,15	1,00	1,15	1,00
1,12	1,00	1,12	1,00

Продовження таблиці 5.7.

ХП5%/Леопед	ХП5%/Kikgel	ХП10%/Леопед	ХП10%/Kikgel
1,09	1,00	1,09	1,00
1,04	1,00	1,04	1,00
1,01	1,00	1,01	1,00

Висновки до розділу 5.

В ході експериментальних досліджень ефективності виготовлених ранозахисних засобів на щурах було виявлено їх високу ефективність – швидкість загоєння ран при використанні засобів із 5% вмістом хітозану для опікових рана була в середньому в 1,24 більша ніж така у Леопед; приблизно однаковою(0,99 в середньому) із Kikgel. Швидкість загоєння ран при використанні засобів із 10% вмістом хітозану для опікових рана була в середньому в 1,38 більша ніж така у Леопед; в 1,10 більша, ніж у Kikgel. Найбільша різниця спостерігалася на 6-й день після операції – показники 5% та 10% виробів пришвидшили загоєння у порівнянні із українським аналогом у 1,97 та 2,62 рази відповідно; із польським – у 1,24 та 1,65 разів.

У випадку різаних ран – 5% засіб дав у середньому в 1,14 разів швидше загоєння у порівнянні із Леопед та в 1,02 рази у порівнянні із Kikgel. Для 10% засобу – в 1,16 разів у порівнянні із українським, та в 1,04 у порівнянні із польським виробом.

РОЗДІЛ 6. ОЦІНКА ПОТЕНЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ КОМЕРЦІАЛІЗАЦІЇ ПРЕДМЕТУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою даного розділу магістерської дисертації є оцінка доцільності створення підприємства із виробництва біомедичних пов'язок на основі хітозанового нанокompозиту.

Резюме: конкретизація бізнес-ідеї, мети стартапу, об'єкту дослідження, місця розробки у інноваційному ланцюжку цінності.

Таблиця 6.1 - Резюме стартап-проекту.

Показник	Характеристика
1. Сутність ідеї	<i>Виробництво лікувальних пов'язок на основі хітозанового нанокompозиту</i>
2. Наявність аналогів або прототипів ідеї	<i>Наявні аналоги представлені на ринку</i>
3. Основна потреба, яку задовольнить реалізований стартап	<i>Збереження/покращення здоров'я</i>
4. Ступінь розробленості технології реалізації	<i>Готова лабораторна технологія із необхідністю доробки та уточнення певних технологічних параметрів для переведення у виробництво</i>

Продовження таблиці 6.1

Показник	Характеристика
5. Класифікація продукту стартапу за міжнародною класифікацією товарів	<i>Товари медичного призначення</i>
6. КВЕД, до якого може належати дане виробництво	<i>21.20 - Виробництво фармацевтичних препаратів і матеріалів</i>
7. Очікувана потужність стартапу	<i>мікро- або мале підприємство</i>
8. За масштабом виробництва	<i>масове</i>
9. За рівнем спеціалізації	<i>вузькопрофільне</i>
10. За ресурсами, що споживатимуться	<i>працемістке, матеріаломістке, капіталомістке</i>
11. За чисельністю персоналу	<i>мікро- або мале підприємство</i>
12. Органи управління при реалізації стартапу	<i>національні</i>

Продовження таблиці 6.1

Показник	Характеристика
13. Бажане географічне розташування - потужностей стартапу; - офісу стартапу; - збутової мережі; - постачальників комплектуючих.	<i>Україна</i>
14. Місце ідеї у ланцюжку цінностей інноваційного процесу	<i>Виробництво</i>
15. Гранична корисність ідеї стартапу	<i>Пришвидшення одужання при різаних/опікових ранах/післяопераційному відновленні</i>
16. Бізнес-модель стартапу	<i>Бізнес для бізнесу (B2B)</i>

Продовження таблиці 6.1

Показник	Характеристика
17. Конкуренти вітчизняні (ціна, на якому етапі реалізації знаходяться, основні конкурентні переваги, фактори успіху)	<i>Леопед, Леон-Фарм(Україна)</i>
18. Конкуренти іноземні (ціна, на якому етапі реалізації знаходяться, основні конкурентні переваги, фактори успіху)	<i>Aqua-Gel, KIKGEL (Польща)</i>
19. Ключові фактори успіху стартапу	<i>Інвестиції, державний контракт</i>
20. Споживачі	<i>ЗСУ, відділення хірургії, рідше - роздріб в аптеках</i>
21. Планова кількість продукту розробки для першого етапу реалізації	<i>2 400 000 шт</i>

Продовження таблиці 6.1

Показник	Характеристика
22. Мінімальна кількість виробництва за методом точки беззбитковості	<i>1 297 615 шт</i>
23. Споживачі на етапі розвитку	<i>ЗСУ, відділення хірургії, рідше - роздріб в аптеках</i>
24. Споживачі на етапі зрілості	<i>ЗСУ, відділення хірургії, рідше - роздріб в аптеках</i>
25. Конкурентна ціна на продукт стартапу	<i>11 грн/шт</i>
26. Плановий рівень рентабельності при реалізації продукту	<i>10,33%</i>
27. Капіталовкладення в проект	<i>14 273 756</i>
28. Період повернення капіталовкладень у проект	<i>5,77</i>

Продовження таблиці 6.1

Показник	Характеристика
29. Джерела фінансування	<i>Зовнішні інвестори</i>
30. Основні компоненти продукції стартапу	<i>Реактиви та устаткування</i>
31. Потенційні постачальники складових компонентів розробки	<i>"Мило Опт", "Лабстар"</i>
32. Планове місце реалізації результату розробки	<i>Державні закупівлі, аптеки</i>
33. Наявність посередників при реалізації	<i>Державні утсанови із закупівель</i>
34. Методи просування результатів розробки на ринок	<i>пропаганда, реклама, особистий продаж, стимулювання збуту</i>

Таблиця 6.2 - Аналіз загроз і можливостей зовнішнього середовища.

	Загрози	Можливості
Економіка		
Створено лояльні умови для розвитку малого бізнесу	Легкість появи конкурентів	Легкість розвитку на найважливіших етапах - початкових
Висока інфляція	Підвищення цін на компоненти виробництва	Низька ймовірність дефляції(продукт не буде дешевшим за собівартість)
Політика		
Відносна твердість політичного курсу	Підвищені ризики від потенційних корупційних складових	Стабільність державних закупівель
Науково-технічний прогрес		
Розробка досконаліших аналогів/діючих речовин	Утворення потужного конкурента	Удосконалення власного продукту

Таблиця 6.3 - Аналіз факторів зовнішнього оперативного середовища.

Фактор		Переваги	Недоліки
Конкуренти	<i>Леопед, Леон-Фарм(Україна)</i>	Наявність готового циклу виробництва, ринку збуту та конкурентна ціна	Підверженість впливу інфляції може відобразитися на ціні
	<i>Aqua-Gel, KIKGEL (Польща)</i>	Наявність готового циклу виробництва, ринку збуту та конкурентна ціна	Нестабільність на кордоні може негативно вплинути на логістику
Постачальники	<i>"Лабстар"</i>	Наявність обладнання за конкурентною ціною	Інфляція може відобразитися на ціні. Страйки на кордоні можуть вплинути на ланцюги поставок
	<i>"Мило Оптима"</i>	Наявність реактивів за конкурентною ціною	Інфляція може відобразитися на ціні. Страйки на кордоні можуть вплинути на ланцюги поставок

Таблиця 6.4 - Аналіз зацікавлених сторін.

Зацікавлена сторона	Вплив на реалізацію проекту	Цікавість до проекту	Загальний коефіцієнт впливу на проект
Суб'єкти зовнішнього оперативного середовища			
Виробник	1	1	1
Постачальник	1	0,8	0,8
Споживачі	1	0,7	0,7
Посередники	0,7	0,7	0,49
Зовнішнє середовище			
Політичні структури	0,8	0,7	0,56
Суб'єкти економічного середовища	0,7	0,6	0,42
Власники географічних об'єктів	1	0,6	0,6
Суб'єкти НТП	1	0,8	0,8

Таблиця 6.5 - Переваги і недоліки внутрішнього середовища.

Фактор	Переваги	Недоліки
Організаційна структура	-Чіткий організаційний поділ	-Відсутність досвіду у організації проектів даного типу
	-Готовність до дій та ризиків	-Недостатня кваліфікація у методах організації такого бізнесу
Маркетинг	Політика вільної реклами фармацевтичних засобів	Доступність для конкурентів
	Велика кількість рекламних агенцій	Висока вартість
Виробництво	Наявність сировини	Підвищення цін
	Вузький профіль	Відсутність диверсифікації
	Експортні можливості	Велика конкуренція
Персонал	Велика кількість кваліфікованих кадрів	Високі вимоги до заробітної плати

Таблиця 6.6 - Оцінка характеристики за методом Шонфільда.

Характеристи ка	Коефіцієнт вагомості характеристики	Оцінка характеристик		
		Наш продукт	<i>Леонед, Леон- Фарм(Укр аїна)</i>	<i>Aqua- Gel, KIKGEL (Польща)</i>
Ціна	0,3	5	4	4
Ефективність	0,2	4	3,5	3
Дотримання вимог нормативної документації	0,1	4	3	4
Якість матеріалів	0,3	4	4	3
Якість пакування	0,1	4	3	3

З урахування коефіцієнту вагомості характеристики визначаємо бальну оцінку кожної характеристики для продукції нашої та конкурентів.

Таблиця 6.7 - Бальні характеристики за методом Шонфільда.

Характеристика	Бальна оцінка характеристик		
	Наш продукт	<i>Леонед, Леон- Фарм(Украї на)</i>	<i>Aqua- Gel, KIKGEL (Польща)</i>
Ціна	1,5	1,2	1,2
Ефективність	0,8	0,7	0,6
Дотримання вимог нормативної документації	0,4	0,3	0,4
Якість матеріалів	1,2	1,2	0,9
Якість пакування	0,4	0,3	0,3

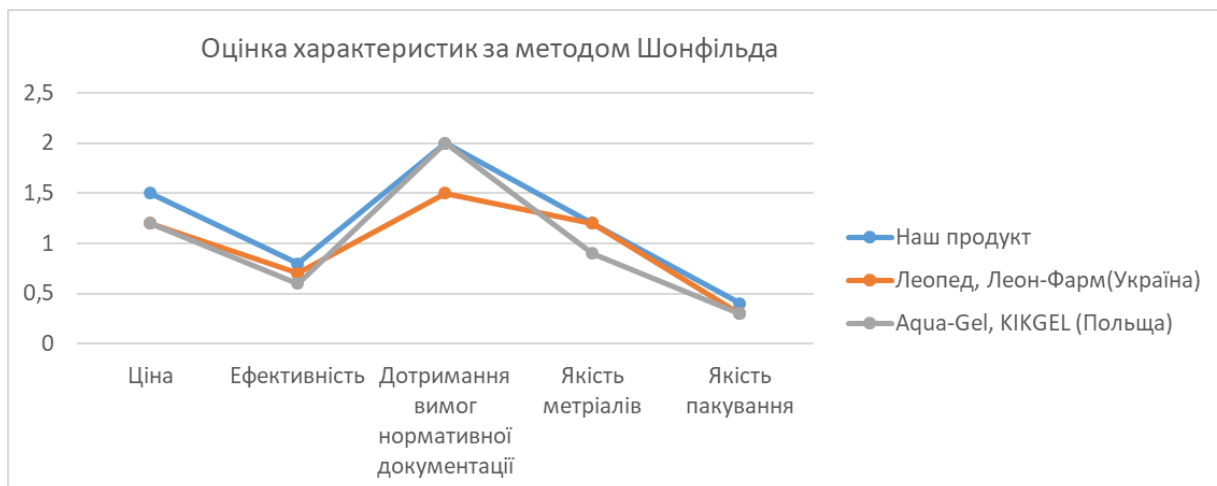


Рисунок 6.1 – Порівняння конкурентних переваг підприємства з конкурентами.

Таким чином, враховуючи наведені вище результати, отримані порівнюючи продукт до конкурентів на ринку методом Шонфільда, його можна назвати конкурентним.

Ключовими факторами успіху продукту є його ціна, ефективність та якість пакування.

Таблиця 6.8 - Варіанти розвитку ідеї стартапу.

Варіант	Стислий опис можливого розвитку
1. Реалізація стартапу	Залучення зовнішнього фінансування(можливе встановлення обраного інвестором генерального директора) задля реалізації проекту з подальшим отриманням прибутку
2. Патентування та отримання прибутку у вигляді роялті	Найменш затратний сценарій, але і найменш прибутковий. Реєстрація патенту, переконання компаній в прибутковості його застосування, і отримання прибутку шляхом впровадження технології на виробничих потужностях інших компаній

Продовження таблиці 6.8

Варіант	Стислий опис можливого розвитку
3. Доля прибутку в якості орендної плати	Використання виробничих потужностей іншого підприємства і виплата йому долі прибутку в якості орендної плати

Таблиця 6.9 - Класифікація потенційних споживачів.

Критерій	Значення
1. Юридична особа	
1. Форма власності (державне, приватне, колективне, комунальне, змішане,...)	Державне
2. КВЕД	46.18 Діяльність посередників, що спеціалізуються в торгівлі іншими; 86.21 Загальна медична практика; 86.22 Спеціалізована медична практика товарами
3. За потужністю (малі, середні, великі)	Великі
4. За масштабом виробництва (одиничні, серійні, масові)	Невиробничі підприємства
5. За рівнем спеціалізації (вузькопрофільні, багатoproфільні, комбіновані)	Вузькопрофільні

Продовження таблиці 6.9

Критерій	Значення
6. За ресурсами, що споживаються (працемісткі, матеріаломісткі, капіталомісткі, інформація)	Працемісткі, матеріаломісткі, капіталомісткі
7. За чисельністю персоналу (малі, середні, великі)	Від малих до великих
8. За сферою діяльності (виробничі, комерційні, фінансові, посередницькі, страхові.)	Медичні, посередницькі
9. За приналежністю капіталу і контролю (національні, іноземні, спільні багатонаціональні,..)	Національні
10. За географічним розташуванням	Україна
11. За віддаленістю органів управління (національні, міжнародні, офшорні, транснаціональні,..)	Національні
12. За характером господарської діяльності (промислові, сільськогосподарські, транспортні, будівельні, фінансово-кредитні, страхові, туристичні, консалтингові,..),	Медичні, посередницькі
13. За рівнем технологічної цілісності (провідні, дочірні, філії,..)	Будь-які

Продовження таблиці 6.9

Критерій	Значення
14. За долею іноземного капіталу (з іноземними інвестиціями (більше 10%), іноземне підприємство (100%)).	Будь-які
15. За формуванням статутного капіталу (унітарні, корпоративні)	Будь-які
16. За організацією виробничих процесів (періодичні, безперервні)	Будь-які
17. За роботою протягом року (сезонні, позасезонні)	Будь-які
18. За географічним розташуванням на території України	Будь-які
19. За наявністю вільних ОбЗ (коштів)	Із наявними коштами на закупівлю
20. За динамікою розвитку регіону розташування юридичної особи: - Регіон - Чисельність населення - Динаміка росту регіону - Структура регіону - Правові обмеження торгівлі	Регіони із розвиненою медичною галуззю/активними бойовими діями
2. Фізична особа	
1. Вік	Будь-який
2. За платоспроможністю (визначити розмір готовності платити за придбання продукту, послуги)	Платоспроможні або застраховані приватно чи державою особи

Продовження таблиці 6.9

Критерій	Значення
3. За соціальним рівнем споживачів (кількість майна, рівень зарплати, доступ до ресурсів)	Всі
4. За способом життя (звички, традиції, стереотипи поведінки) - Фізичні - Психологічні - Емоційні - Духовні - Соціальні - Інтелектуальні	Всі
5. Тип особистості споживачів (традиціоналіст, ідеаліст, фрустрант (низька самооцінка), реаліст, гедоніст (задоволення тут і зараз))	Всі
6. За ставленням до товару - Мотивація придбання - Пошук вигоди - Ставлення до товару - Інформованість про товар - Інтенсивність споживання товару	Всі
7. За сімейними цінностями (склад сім'ї, рівень сімейного доходу, етап життєвого циклу сім'ї, традиції)	Всі
8. За співвідношенням бажання придбати і цінової межі (порівняти цифри парами «місячний дохід - вартість одиниці товару»)	€8000...€∞ - €10,10

Продовження таблиці 6.9

Критерій	Значення
9. За інтенсивністю споживання товару - Разове придбання - Періодичне придбання - Систематичне придбання	Разове/періодичне
10. За інформованістю (самоосвіта, ЗМІ, спеціальні джерела)	Загальна інформованість про даний вид продуктів

Таблиця 6.10 – Паспорт потенційного клієнта.

Характеристика		Значення	Примітка
Організаційно-правова форма		Будь-яка	-
Класифікація	-за потужністю	Середнє	-
	-за чисельністю персоналу	Середнє	
	-за обсягом виробництва	Масове	
	-за сезонністю виробництва	Позасезонне	
	-інше		
Розташування	-місто	Будь-яке	-
	-сміт		
	-село		
	-інше		
Вид продукту, який потрібен споживачеві		Медичні пов'язки	-

Продовження таблиці 6.10

Характеристика		Значення	Примітка
Призначення придбаної розробки	-за призначенням	За призначенням	-
	-інше		
Класифікація персоналу підприємства	-робочі	-робочі	-
	-службовці	-службовці	
	-керівники	-керівники	
	-спеціалісти	-спеціалісти	
Потенційний обсяг споживання розробки	-одиниця	одиниця	-
	-1 – 5		
	-інше		
Хто приймає рішення про придбання розробки (узагальнена характеристика працівника)		Директор виробництва	-

Таблиця 6.11 – Запланований обсяг реалізації стартап-продукту (товарів, послуг).

	Січень, 2025	Лютий, 2025	Березень, 2025	Квітень, 2025	Травень, 2025	Червень, 2025	Липень, 2025	Серпень, 2025	Вересень, 2025	Жовтень, 2025	Листопад, 2025	Грудень, 2025
Обсяг, план	200 000 шт	200 000 шт	200 000 шт	200 000 шт	200 000 шт	200 000 шт	200 000 шт	200 000 шт	200 000 шт	200 000 шт	200 000 шт	200 000 шт

Таблиця 6.12 – Проектні ціни продажу ідеї, технології, методики, програми

Найменування товару	Планові обсяги продажу		Аналоги, прототипи	
	Кількість, од	Ціна, грн/од	Кількість, од	Ціна, грн/од
Медичні пов'язки	1	10,10	1	10,90

Основні методи ціноутворення:

1. Метод, орієнтований на витрати:

$$Ц = С + \text{фіксований відсоток прибутку (від собівартості)} [\text{грн/од}]$$

(або середня норма прибутку до даному виду товару),

де Ц – прогнозована ціна товару, грн/од,

С – розрахована автором ідеї, технології, методики очікувана собівартість товару, грн/од.

$$Ц = 9,97 + 9,97 * 0,10 = 11 \text{ грн/шт.}$$

Параметричний метод.

Продукт	Параметри						Балова оцінка
	Ціна		Ефективність		Дотримання вимог нормативної документації		
	бали	коефіцієнт	бали	коефіцієнт	бали	коефіцієнт	
Аналог	1,20	0,30	0,60	0,20	2,00	0,50	1,48
Новий	1,50	0,30	0,80	0,20	2,00	0,50	1,61

$$C_{\text{нovoї моделі}} = 10,1 * (1,61/1,48) = \text{€}10,98716216.$$

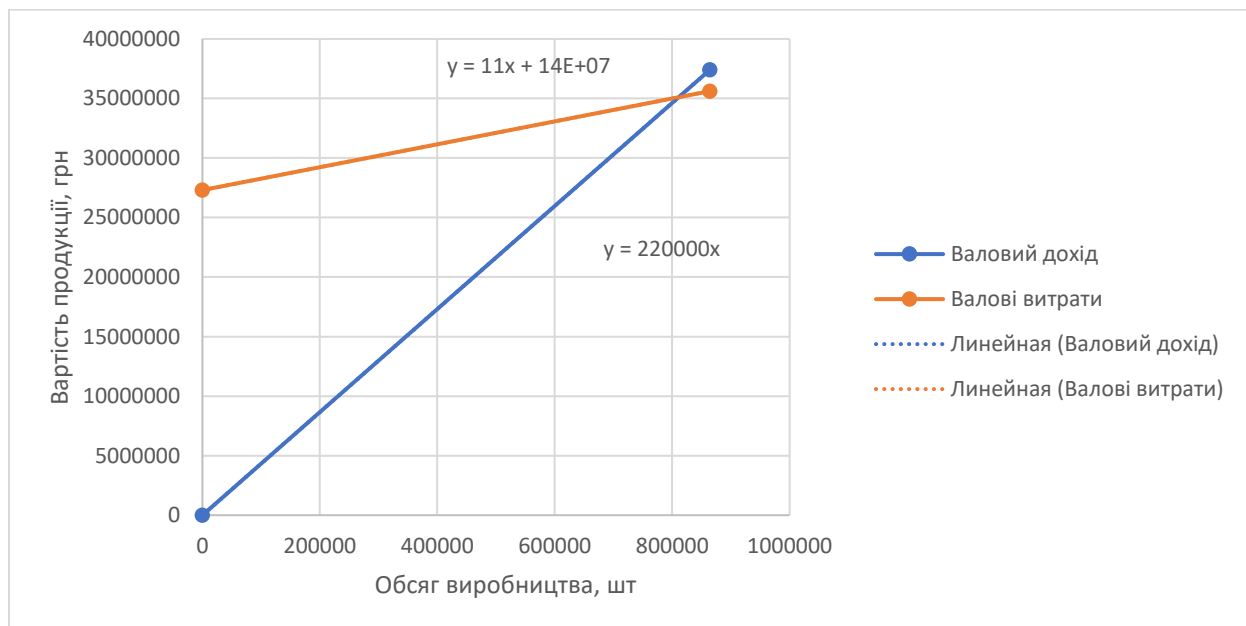


Рисунок 6.2 – Графік точки беззбитковості.

Таким чином, точка беззбитковості настає при виробництві *1 297 615 шт* продукції.

Виходячи з отриманих розрахунків встановлюємо ціну 11 грн/од., яка надасть мінімальний прибуток і є конкурентною на ринку.

Таблиця 6.13 – Калькуляція собівартості стартап-продукту

№ п/п	Етап розробки/елемент собівартості	Кількі сний показ ник	Вартісний показник
1	Етап розробки ідеї	-	3327,27 грн/доба
	-сировина, матеріали		2338,53 грн/доба
	-амортизація		140000 грн/рік
	-заробітна плата і нарахування ЄСВ		73200 грн/міс
	-електроенергія, паливо		25,04 КВт*год
2	Етап ринкового дослідження	-	3327,27 грн/доба
	-сировина, матеріали		2338,53 грн/доба
	-амортизація		140000 грн/рік
	-заробітна плата і нарахування ЄСВ		73200 грн/міс

	-електроенергія, паливо		25,04 КВт*год
3	Етап впровадження	-	9375,06 грн/доба
	-сировина, матеріали		1948,77 грн/доба
	-амортизація		140000 грн/рік
	-заробітна плата і нарахування ЄСВ		154940 грн/міс
	-електроенергія, паливо		25,04 КВт*год
4	Етап виходу на планову потужність	-	9375,06 грн/доба
	-сировина, матеріали		1948,77 грн/доба
	-амортизація		140000 грн/рік
	-заробітна плата і нарахування ЄСВ		154940 грн/міс
	-електроенергія, паливо		25,04 КВт*год
Собівартість			9,97 грн/шт

Таблиця 6.14 – Забезпеченість проекту основними засобами.

Місце ОЗ у технологічному процесі	Назва ОЗ	Повна початкова вартість ОЗ	Плановий період експлуатації ОЗ	Очікуваний постачальник	Джерело фінансування, придбання
Виробництво	Приміщення	€900 000	30 років	Приватна особа	Кредит
Виробництво	Обладнання	€1,1 млн	10 років	Liber Manufacturing Group	Кредит

Таблиця 6.15 – Забезпеченість проекту оборотними фондами.

Група ОБФ	Назва	Норма витрати на рік	Ціна, грн/од	Очікувальний постачальник	Джерело фінансування
Сировина	Реактиви	150 кг	€2907,84	Мило Опт	Інвестори
Матеріали	Текстиль	10 800 м ²	€7,25	Growtex Net	Інвестори

Таблиця 6.16 - Забезпеченість проекту трудовими ресурсами

Категорія кадрів	Назва посади	Чисельність за списком на посаді	Кваліфікаційні вимоги	Плановий рівень заробітної плати		Джерело фінансування ФОП
Робочі основні	Апаратник	1	Професійна освіта за фахом	ЗП	13 000,00 ₴	За коштом підприємства
				ПДФО(18%)	2 340,00 ₴	
				ВЗ(1,5%)	195,00 ₴	
				ЄСВ(22%)	2 860,00 ₴	
				ЗП на руки	10 465,00 ₴	
				Загалом	15 860,00 ₴	

Продовження таблиці 6.16

Категорія кадрів	Назва посади	Чисельність за списком на посаді	Кваліфікаційні вимоги	Плановий рівень заробітної плати	Джерело фінансування ФОП	
Робочі допоміжні	Прибиральник	2	Середня спеціальна освіта	ЗП	8 000,00	
				ПДФО(18 %)	1 440,00	
				ВЗ(1,5%)	120,00	
				ЄСВ(22%)	1 760,00	
				ЗП на руки	6 440,00	
				Загалом	19 520,00	

Продовження таблиці 6.16

Категорія кадрів	Назва посади	Чисельність за списком на посаді	Кваліфікаційні вимоги	Плановий рівень заробітної плати	Джерело фінансування ФОП	
	Слюсар-електрик	1	Професійна освіта за фахом	ЗП	10 000,00 ₴	
				ПДФО(18%)	1 800,00 ₴	
				ВЗ(1,5%)	150,00 ₴	
				ЄСВ(2%)	2 200,00 ₴	
				ЗП на руки	8 050,00 ₴	
				Загалом	12 200,00 ₴	

Продовження таблиці 6.16

Категорія кадрів	Назва посади	Чисельність за списком на посаді	Кваліфікаційні вимоги	Плановий рівень заробітної плати	Джерело фінансування ФОП
Спеціалісти	Інженер - технолог	1	Повна вища освіта за відповідною кваліфікацією	ЗП	15 000,00 ₴
				ПДФО(18%)	2 700,00 ₴
				ВЗ(1,5%)	225,00 ₴
				ЄСВ(22%)	3 300,00 ₴
				ЗП на руки	12 075,00 ₴
				Загалом	18 300,00 ₴
	Технік-технолог	1	Повна вища освіта за відповідною кваліфікацією	ЗП	13 000,00 ₴
				ПДФО(18%)	2 340,00 ₴
				ВЗ(1,5%)	195,00 ₴
				ЄСВ(22%)	2 860,00 ₴
				ЗП на руки	10 465,00 ₴
				Загалом	15 860,00 ₴

Продовження таблиці 6.16

Категорія кадрів	Назва посади	Чисельність за списком на посаді	Кваліфікаційні вимоги	Плановий рівень заробітної плати	Джерело фінансування ФОП
Керівники	Начальник дільниці	1	Повна вища освіта за відповідною кваліфікацією	ЗП	20 000,00 ₴
				ПДФО(18 %)	3 600,00 ₴
				ВЗ(1,5%)	300,00 ₴
				ЄСВ(22%)	4 400,00 ₴
				ЗП на руки	16 100,00 ₴
				Загалом	24 400,00 ₴
	Директор виробництва	1	Повна вища освіта за відповідною кваліфікацією	ЗП	40 000,00 ₴
				ПДФО(18 %)	7 200,00 ₴
				ВЗ(1,5%)	600,00 ₴
				ЄСВ(22%)	8 800,00 ₴
				ЗП на руки	32 200,00 ₴
				Загалом	48 800,00 ₴
Сума					154 940,00 ₴

Розрахунок фонду оплати праці на рік:

$$\text{ФОП} = 154\,940,00 \text{ ₴} \times 12 = 1\,859\,280,00 \text{ ₴}$$

Таблиця 6.17 – Техніко-економічні показники проекту

Показники	Одиниця виміру	Умовне позначення
1. Річний обсяг реалізації ідеї, технології, методики	шт	2 400 000
2. Середньорічна чисельність персоналу за списком	Осіб	8
3. У тому числі	Осіб	
- основних		1
- допоміжних		3
- інженерно-технічного персоналу		2
- керівники		2
4. Середньорічний виробіток робітника	шт/особу	300 000
5. Капіталовкладення у проект	грн	14 273 756
6. Повна собівартість	грн/шт	9,97
7. Відносний прибуток	грн	2 472 000

Продовження таблиці 6.17

Показники	Одиниця виміру	Умовне позначення
8. Рентабельність	%	10,33
9. Період повернення капіталовкладень	років	5,77
10. Фондовіддача виробничих фондів	грн./грн	13,2
11. Фондоємкість	грн/грн	0,0757
12. Продуктивність праці	шт/ (люд*рік)	51 993,06
13. Коефіцієнт економічної ефективності	-	0,1733

Таблиця 6.18 – Карта бізнес процесів виконання стартап-проекту

Стадія реалізації стартап проекту	Бізнес-процеси	Характеристики		
		Задіяні ресурси	Орієнтовна тривалість процесу	Верхня межа фінансових витрат
Розробка ідеї стартапу	Розробка стартап-проекту	Робота розробників	2 місяці	100 000
Реалізація ідеї	Підписання юридичних угод, контрактів	Робота керівної ланки, основного персоналу та компаній по будівництву	3 місяці	220 000
	Закупівля матеріалів та обладнання			
	Підведення комунікацій			
	Купівля основних виробничих споруд			
	Тестування та введення в експлуатацію			

Продовження таблиці 6.18

Стадія реалізації стартап проекту	Бізнес- процеси	Характеристики		
		Задіяні ресурси	Орієнтовна тривалість процесу	Верхня межа фінансових витрат
Впровадження у виробництво	Продаж пластирів	Робота персоналу виробництва та керівників	3 місяці	
	Придбання запасних частин та додаткових матеріалів			
Масова реалізація	Продаж пластирів	Робота персоналу виробництва та керівників	1 рік	1 859 280
	Придбання запасних частин та додаткових матеріалів			

Таблиця 6.19 – Системний аналіз бізнес процесів стартапу.

Функції	Елементи					
	Розробник	Директор виробництва	Начальник дільниці	Спеціалісти	Робочі основні	Робочі допоміжні
Підписання юридичних угод	+	-	-	-	-	-
Закупівля матеріалів та обладнання	+	+	+	-	-	-
Підведення комунікацій	-	-	-	+	+	+
Купівля основних виробничих споруд	+	+	-	-	-	-
Тестування та введення в експлуатацію	-	+	+	+	+	+
Придбання ремкомплектів та запасних матеріалів	-	+	+	-	-	-

Продовження таблиці 6.19

Функції	Елементи					
	Розробник	Директор виробництва	Начальник дільниці	Спеціалісти	Робочі основні	Робочі допоміжні
Продаж пластирів	-	+	-	-	-	-

Таблиця 6.20 – Ризики інноваційної розробки.

Назва процесу/стадії реалізації стартап проекту	Бізнес-процеси	Зовнішні ризики	Внутрішні ризики
Етап розробки	Розробка плану та ідеї стартапу	Зменшення попиту/загострення політичної ситуації	Низька мотивація

Продовження таблиці 6.20

Назва процесу/стадії реалізації стартап проекту	Бізнес-процеси	Зовнішні ризики	Внутрішні ризики
Етап реалізації	Підписання юридичних документів	Труднощі із отриманням дозволів	Низька мотивація
		Складнощі у пошуку інвесторів	
	Закупівля апаратури та речовин	Ріст цін, інфляція	Нестача коштів
	Підведення комунікацій	Зростання ціни	Дефіцит фінансування
		Ненадійні підрядники	

Продовження таблиці 6.20

Назва процесу/стадії реалізації стартап проекту	Бізнес-процеси	Зовнішні ризики	Внутрішні ризики
Впровадження у виробництво	Продаж пластирів	Демпінг конкурентів	Деморалізовані співробітники
		Низький попит	
	Придбання запасних частин та додаткових матеріалів	Інфляція	Нестача бюджету
Масова реалізація	Продаж пластирів	Демпінг конкурентів	Деморалізовані співробітники
		Низький попит	
	Придбання запасних частин та додаткових матеріалів	Інфляція	Нестача бюджету

Таблиця 6.21 – Ризики інноваційної розробки та ймовірність їх настання.

Види ризиків	Назва ризику	Ймовірність настання	Вплив на очікуваний результат
Зовнішні ризики			
Економічні	Інфляція	Висока	Високий
	Зниження попиту	Середня	Середній
Політичні	Зміна політичного курсу	Висока	Середній
Демографічні	Падіння кількості споживачів	Середня	Середній
Науково-технічний прогрес	Підвищення ЗП	Середня	Високий
	Нові конкуренти	Низька	Низький
Внутрішні ризики			
Виробничі	Нестача фінансів	Висока	Високий
Персонал	Падіння мотивації	Середня	Середній
Організація виробництва	Професійне вигоряння керівництва	Середня	Низький

Таблиця 6.22 – Матриця оцінки ризиків.

Критерій ризику	Числове значення	Низька ймовірність	Середня ймовірність	Висока ймовірність
		1	2	3
Високий рівень впливу	3	0	1	2
Середній рівень впливу	2	0	3	1
Низький рівень впливу	1	1	1	0

Таблиця 6.23 – План заходів з управління ризиками.

Назва ризику	Назва методу управління	Відповідальні виконавці	Період виконання/застосування методу	Очікувані результати від впровадження методів управління
Дефіцит бюджету	Пошук нових інвесторів	Директор підприємства	1-2 місяці	Збільшення оборотних коштів

Продовження таблиці 6.23

Назва ризику	Назва методу управління	Відповідальні виконавці	Період виконання/застосування методу	Очікувані результати від впровадження методів управління
Падіння мотивації	Підвищення зарплат та створення оптимальних умов праці, бронювання від мобілізації	Директор підприємства	2-3 місяці	Підвищення ефективності праці
Падіння кількості споживачів	Віднайдення альтернативних ринків збуту	Директор підприємства	2-3 місяці	Ріст продажів та бюджету
Падіння попиту	Віднайдення альтернативних ринків збуту	Директор підприємства	2-3 місяці	Ріст продажів та бюджету

Висновки до розділу 6.

Враховуючи наведені у розділі калькуляції, графіки та порівняльні таблиці, можна стверджувати що розробка біомедичних пластирів на основі хітозанового нанокompозиту є перспективним напрямком біотехнології, і

може складати конкуренцію існуючим на ринку продуктам-аналогам, створюючи цінність для споживача та приносячи прибуток розробнику/інвесторам.

ВИСНОВКИ

1. У ході аналізу вимог до ранозахисних покриттів, приведено різноманітні технічні рішення які застосовуються для виробництва медичних пов'язок та засобів для захисту ран. Описано основні переваги застосування хітозанових композицій у ранозахисних засобах, а саме – еластичність, протимікробна дія, повітро- та паропроникність, висока поглинаюча здатність. Обрано технологію виробництва хітозанового нанокompозиту для імпрегнування текстилю на підставі простоти, швидкості виготовлення та доступності більшості матеріалів. Із недоліків можна навести необхідність закупаування певних компонентів із-за кордону.
2. Наведено речовини та тварин, а також методи досліджень, прилади та їх нормативну відповідність, які є доступними в Україні і застосовувалися для виготовлення і дослідження ефективності ранозахисних пов'язок на основі хітозанового нанокompозиту.
3. Були виготовлені ранозахисні покриття на основі хітозанового нанокompозиту із концентрацією хітозану 5% та 10%. Застосовано матеріали та обладнання, доступні на території України, що доводить можливість створення вітчизняного виробництва такого продукту.
4. За допомогою методу електронної скануючої мікроскопії, було підтверджено доцільність УЗ-диспергування робочих розчинів для імпрегнування текстилю. На зразку, над яким такої процедури проведено не було, не виявлено системних нанорельєфних структур, в той же час як на зразках, гель для яких

був диспергованим – наявні кулясті, трубчасті та тонельні структури розміром від 200 нанометрів до 20 мікрометрів.

5. В ході експериментальних досліджень ефективності виготовлених ранозахисних засобів на щурах було виявлено їх високу ефективність – швидкість загоєння ран при використанні засобів із 5% вмістом хітозану для опікових рана була в середньому в 1,24 більша ніж така у Леопед; приблизно однаковою (0,99 в середньому) із Kikgel. Швидкість загоєння ран при використанні засобів із 10% вмістом хітозану для опікових рана була в середньому в 1,38 більша ніж така у Леопед; в 1,10 більша, ніж у Kikgel. Найбільша різниця спостерігалася на 6-й день після операції – показники 5% та 10% виробів пришвидшили загоєння у порівнянні із українським аналогом у 1,97 та 2,62 рази відповідно; із польським – у 1,24 та 1,65 разів. У випадку різаних ран – 5% засіб дав у середньому в 1,14 разів швидше загоєння у порівнянні із Леопед та в 1,02 рази у порівнянні із Kikgel. Для 10% засобу – в 1,16 разів у порівнянні із українським, та в 1,04 у порівнянні із польським виробом.
6. Враховуючи наведені у стартапі калькуляції, графіки та порівняльні таблиці, можна стверджувати що розробка біомедичних пластирів на основі хітозанового нанокompозиту є перспективним напрямком біотехнології, і може складати конкуренцію існуючим на ринку продуктам-аналогам, створюючи цінність для споживача та приносячи прибуток розробнику/інвесторам.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Handa, M., Maharana, S. K., Pal, K., та ін. Biocompatible Nanomaterials for Burns. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2022. Vol. 23, No. 12. С. 1514–1526.
2. Obagi, Z., Damiani, G., Grada, A., та ін. Principles of Wound Dressings: A Review. *Surgical technology international*. 2019. Vol. 35. С. 50–57.
3. Zou, P., Lee, W.-H., Gao, Z., та ін. Wound dressing from polyvinyl alcohol/chitosan nanoparticles. *Carbohydrate Polymers*. 2020. Vol. 232. С. 115786.
4. Alven, S., Aderibigbe, B. A. Chitosan and Cellulose-Based Hydrogels for Wound Management. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, No. 24. С. 9656.
5. Zhou, L., Zhao, X., Li, M., та ін. Antibacterial and wound healing–promoting effect of sponge-like chitosan-loaded silver nanoparticles biosynthesized by iturin. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. Vol. 181. С. 1183–1195.
6. Chen, X., Yan, G., Chen, M., та ін. Alkylated chitosan-attapulgit composite sponge for rapid hemostasis. *Biomaterials Advances*. 2023. Vol. 153. С. 213569.
7. Kantak, M. N., Bharate, S. S. Analysis of clinical trials on biomaterial and therapeutic applications of chitosan: A review. *Carbohydrate Polymers*. 2022. Vol. 278. С. 118999.
8. Guo, W., Ding, X., Zhang, H., та ін. Recent Advances of Chitosan-Based Hydrogels for Skin-Wound Dressings. *Gels*. 2024. Vol. 10, No. 3. С. 175.

9. Yu, N., Li, Y., Wang, Y., та ін. Healing effect of carboxymethyl chitosan-plantamajoside hydrogel on burn wound skin. *Burns*. 2022. Vol. 48, No. 4. C. 902–914.
10. Shafique, M., Sohail, M., Minhas, M. U., та ін. Bio-functional hydrogel membranes loaded with chitosan nanoparticles for accelerated wound healing. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. Vol. 170. C. 207–221.
11. Verma, D., Okhawilai, M., Goh, K. L., та ін. Sustainable functionalized chitosan based nano-composites for wound dressings applications: A review. *Environmental Research*. 2023. Vol. 235. C. 116580.
12. Lindholm, C., Searle, R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. *International Wound Journal*. 2016. Vol. 13, No. S2. C. 5–15.
13. Yao, K., Bae, L., Yew, W. P. Post-operative wound management. *Australian family physician*. 2013. Vol. 42, No. 12. C. 867–70.
14. Kou SG, Peters LM, M. M. Chitosan: A review of sources and preparation methods. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021.
15. Aranaz, I., Alcántara, A.R., Civera, M.C., Arias, C., Elorza, B., Heras Caballero, A. and Acosta, N. Chitosan: An overview of its properties and applications. *Polymers*, 13. 2021.
16. Li, Q., Dunn, E.T., Grandmaison, E.W. and Goosen, M. F. Applications and properties of chitosan. *Applications of Chitan and Chitosan*. 2020.
17. Rashki, S., Asgarpour, K., Tarrahimofrad, H., та ін. Chitosan-based nanoparticles against bacterial infections. *Carbohydrate Polymers*. 2021. Vol.

251. C. 117108.
18. Ma, L., Tan, Y., Chen, X., та ін. Injectable oxidized alginate/carboxylmethyl chitosan hydrogels functionalized with nanoparticles for wound repair. *Carbohydrate Polymers*. 2022. Vol. 293. C. 119733.
 19. Frigaard, J., Jensen, J. L., Galtung, H. K., та ін. The Potential of Chitosan in Nanomedicine: An Overview of the Cytotoxicity of Chitosan Based Nanoparticles. *Frontiers in Pharmacology*. 2022. Vol. 13.
 20. Fahimirad, S., Abtahi, H., Satei, P., та ін. Wound healing performance of PCL/chitosan based electrospun nanofiber electrosprayed with curcumin loaded chitosan nanoparticles. *Carbohydrate Polymers*. 2021. Vol. 259. C. 117640.
 21. Tayel, A. A., Moussa, S., El-Tras, W. F., та ін. Anticandidal action of fungal chitosan against *Candida albicans*. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2010. Vol. 47, No. 4. C. 454–457.
 22. Borhani, M., Dadpour, S., Haghighizadeh, A., та ін. Crosslinked hydrogel loaded with chitosan-supported iron oxide and silver nanoparticles as burn wound dressing. *Pharmaceutical Development and Technology*. 2023. Vol. 28, No. 10. C. 962–977.
 23. Khan, F., Pham, D. T. N., Oloketuyi, S. F., та ін. Chitosan and their derivatives: Antibiofilm drugs against pathogenic bacteria. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020. Vol. 185. C. 110627.
 24. Ababneh, H., Hameed, B. H. Chitosan-derived hydrothermally carbonized materials and its applications: A review of recent literature. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. Vol. 186. C. 314–327.

25. Kou, S. (Gabriel), Peters, L., Mucalo, M. Chitosan: A review of molecular structure, bioactivities and interactions with the human body and micro-organisms. *Carbohydrate Polymers*. 2022. Vol. 282. C. 119132.
26. Fan, P., Zeng, Y., Zaldivar-Silva, D., та ін. Chitosan-Based Hemostatic Hydrogels: The Concept, Mechanism, Application, and Prospects. *Molecules*. 2023. Vol. 28, No. 3. C. 1473.
27. Costa, E. M., Silva, S., Veiga, M., та ін. Chitosan's biological activity upon skin-related microorganisms and its potential textile applications. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*. 2018. Vol. 34, No. 7. C. 93.
28. Szulc, M., Lewandowska, K. Biomaterials Based on Chitosan and Its Derivatives and Their Potential in Tissue Engineering and Other Biomedical Applications—A Review. *Molecules*. 2022. Vol. 28, No. 1. C. 247.
29. Knidri, H. El, Belaabed, R., Addaou, A., та ін. Extraction, chemical modification and characterization of chitin and chitosan. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018. Vol. 120. C. 1181–1189.
30. Alnazza Alhamad, A., Zeghoud, S., Amor, I. Ben, та ін. Chitosan-based hydrogels for wound healing: correspondence. *International Journal of Surgery*. 2023. Vol. 109, No. 6. C. 1821–1822.
31. Raik, S. V., Gasilova, E. R., Dubashynskaya, N. V., та ін. Diethylaminoethyl chitosan–hyaluronic acid polyelectrolyte complexes. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. Vol. 146. C. 1161–1168.
32. Buntum, T., Kongprayoon, A., Mungyoi, W., та ін. Wound-aided semi-solid poly(vinyl alcohol) hydrogels incorporating essential oil-loaded chitosan nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021. Vol.

189. C. 135–141.

33. Russo, C., Piccioni, M., Lorenzini, M. L., та ін. Bud-Poplar-Extract-Embedded Chitosan Films as Multifunctional Wound Healing Dressing. *Molecules*. 2022. Vol. 27, No. 22. C. 7757.
34. Hosseinnjad, M., Jafari, S. M. Evaluation of different factors affecting antimicrobial properties of chitosan. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016. Vol. 85. C. 467–475.
35. Rizeq, B. R., Younes, N. N., Rasool, K., та ін. Synthesis, Bioapplications, and Toxicity Evaluation of Chitosan-Based Nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, No. 22. C. 5776.
36. Matica, Aachmann, Tøndervik, та ін. Chitosan as a Wound Dressing Starting Material: Antimicrobial Properties and Mode of Action. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. Vol. 20, No. 23. C. 5889.
37. Wang, X., Song, R., Johnson, M., та ін. Chitosan-Based Hydrogels for Infected Wound Treatment. *Macromolecular Bioscience*. 2023. Vol. 23, No. 9.
38. Vigani, B., Rossi, S., Sandri, G., та ін. Hyaluronic acid and chitosan-based nanosystems: a new dressing generation for wound care. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2019. Vol. 16, No. 7. C. 715–740.
39. Tsai, H.-C., Sheng, C., Chang, L.-S., та ін. Chitosan-microencapsulated rhEGF in promoting wound healing. *Journal of Wound Care*. 2021. Vol. 30, No. Sup9a. C. IXi–IXxi.
40. Shehabeldine, A. M., Salem, S. S., Ali, O. M., та ін. Multifunctional Silver Nanoparticles Based on Chitosan: Antibacterial, Antibiofilm, Antifungal, Antioxidant, and Wound-Healing Activities. *Journal of Fungi*. 2022. Vol. 8,

No. 6. C. 612.

41. Yildirim-Aksoy, M., Beck, B. H. Antimicrobial activity of chitosan and a chitosan oligomer against bacterial pathogens of warmwater fish. *Journal of Applied Microbiology*. 2017. Vol. 122, No. 6. C. 1570–1578.
42. Qin, Y., Li, P. Antimicrobial Chitosan Conjugates: Current Synthetic Strategies and Potential Applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, No. 2. C. 499.
43. Kankariya, Y., Chatterjee, B. Biomedical Application of Chitosan and Chitosan Derivatives: A Comprehensive Review. *Current Pharmaceutical Design*. 2023. Vol. 29, No. 17. C. 1311–1325.
44. Krishnan, S., Chakraborty, K., Dhara, S. Biomedical potential of β -chitosan from cuttlebone of cephalopods. *Carbohydrate Polymers*. 2021. Vol. 273. C. 118591.
45. Loo, H. L., Goh, B. H., Lee, L.-H., та ін. Application of chitosan-based nanoparticles in skin wound healing. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022. Vol. 17, No. 3. C. 299–332.
46. Yan, D., Li, Y., Liu, Y., та ін. Antimicrobial Properties of Chitosan and Chitosan Derivatives in the Treatment of Enteric Infections. *Molecules*. 2021. Vol. 26, No. 23. C. 7136.
47. Shariatnia, Z. Carboxymethyl chitosan: Properties and biomedical applications. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018. Vol. 120. C. 1406–1419.
48. Lunkov, A. P., Zubareva, A. A., Varlamov, V. P., та ін. Chemical modification of chitosan for developing of new hemostatic materials: A review.

- International Journal of Biological Macromolecules. 2023. Vol. 253. C. 127608.
49. Kazemi Shariat Panahi, H., Dehghani, M., Amiri, H., та ін. Current and emerging applications of saccharide-modified chitosan: a critical review. *Biotechnology Advances*. 2023. Vol. 66. C. 108172.
 50. Cohen, E., Poverenov, E. Hydrophilic Chitosan Derivatives: Synthesis and Applications. *Chemistry – A European Journal*. 2022. Vol. 28, No. 67.
 51. Vijayakumar, B. G., Ramesh, D., Santhosh Manikandan, K., та ін. Chitosan with pendant (E)-5-((4-acetylphenyl)diazenyl)-6-aminouracil groups as synergetic antimicrobial agents. *Journal of Materials Chemistry B*. 2022. Vol. 10, No. 21. C. 4048–4058.
 52. Bonin, M., Sreekumar, S., Cord-Landwehr, S., та ін. Preparation of Defined Chitosan Oligosaccharides Using Chitin Deacetylases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, No. 21. C. 7835.
 53. Chircov, C., Bejenaru, I. T., Nicoară, A. I., та ін. Chitosan-Dextran-Glycerol Hydrogels Loaded with Iron Oxide Nanoparticles for Wound Dressing Applications. *Pharmaceutics*. 2022. Vol. 14, No. 12. C. 2620.
 54. Wang, W., Xue, C., Mao, X. Chitosan: Structural modification, biological activity and application. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. Vol. 164. C. 4532–4546.
 55. Lin, X., Gong, X., Ruan, Q., та ін. Antimicrobial Application of Chitosan Derivatives and their Nanocomposites. *Current Medicinal Chemistry*. 2023. Vol. 30, No. 15. C. 1736–1755.
 56. Dou, X., Fan, N., Yang, J., та ін. Research progress on chitosan and its

- derivatives in the fields of corrosion inhibition and antimicrobial activity. *Environmental Science and Pollution Research*. 2024. Vol. 31, No. 21. C. 30353–30369.
57. Confederat, L. G., Tuchilus, C. G., Dragan, M., та ін. Preparation and Antimicrobial Activity of Chitosan and Its Derivatives: A Concise Review. *Molecules*. 2021. Vol. 26, No. 12. C. 3694.
58. Bashir, S. M., Ahmed Rather, G., Patrício, A., та ін. Chitosan Nanoparticles: A Versatile Platform for Biomedical Applications. *Materials*. 2022. Vol. 15, No. 19. C. 6521.
59. Gholap, A. D., Rojekar, S., Kapare, H. S., та ін. Chitosan scaffolds: Expanding horizons in biomedical applications. *Carbohydrate Polymers*. 2024. Vol. 323. C. 121394.
60. Sacco, P., Cok, M., Scognamiglio, F., та ін. Glycosylated-Chitosan Derivatives: A Systematic Review. *Molecules*. 2020. Vol. 25, No. 7. C. 1534.
61. Yao, Y., Shi, X., Zhao, Z., та ін. Dendronization of chitosan to afford unprecedented thermoresponsiveness and tunable microconfinement. *Journal of Materials Chemistry B*. 2023. Vol. 11, No. 46. C. 11024–11034.
62. Matalqah, S. M., Aiedeh, K., Mhaidat, N. M., та ін. Chitosan Nanoparticles as a Novel Drug Delivery System: A Review Article. *Current Drug Targets*. 2020. Vol. 21, No. 15. C. 1613–1624.
63. Budiarso, I. J., Rini, N. D. W., Tsalsabila, A., та ін. Chitosan-Based Smart Biomaterials for Biomedical Applications: Progress and Perspectives. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2023. Vol. 9, No. 6. C. 3084–3115.
64. Stanescu, P.-O., Radu, I.-C., Leu Alexa, R., та ін. Novel chitosan and bacterial

- cellulose biocomposites tailored with polymeric nanoparticles for modern wound dressing development. *Drug Delivery*. 2021. Vol. 28, No. 1. C. 1932–1950.
65. Naveed, M., Phil, L., Sohail, M., та ін. Chitosan oligosaccharide (COS): An overview. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 129. C. 827–843.
66. Karimi Dehkordi, N., Minaiyan, M., Talebi, A., та ін. Nanocrystalline cellulose–hyaluronic acid composite enriched with GM-CSF loaded chitosan nanoparticles for enhanced wound healing. *Biomedical Materials*. 2019. Vol. 14, No. 3. C. 035003.
67. Yang, Y., Gupta, V. K., Amiri, H., та ін. Recent developments in improving the emulsifying properties of chitosan. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023. Vol. 239. C. 124210.
68. Manna, S., Seth, A., Gupta, P., та ін. Chitosan Derivatives as Carriers for Drug Delivery and Biomedical Applications. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2023. Vol. 9, No. 5. C. 2181–2202.
69. Hashem, A. H., Shehabeldine, A. M., Ali, O. M., та ін. Synthesis of Chitosan-Based Gold Nanoparticles: Antimicrobial and Wound-Healing Activities. *Polymers*. 2022. Vol. 14, No. 11. C. 2293.
70. Rajinikanth B, S., Rajkumar, D. S. R., K, K., та ін. Chitosan-Based Biomaterial in Wound Healing: A Review. *Cureus*. 2024.
71. Kravanja, G., Primožič, M., Knez, Ž., та ін. Chitosan-Based (Nano)Materials for Novel Biomedical Applications. *Molecules*. 2019. Vol. 24, No. 10. C. 1960.

72. Jaferník, K., Ładniak, A., Blicharska, E., та ін. Chitosan-Based Nanoparticles as Effective Drug Delivery Systems—A review. *Molecules*. 2023. Vol. 28, No. 4. C. 1963.
73. Abourehab, M. A. S., Pramanik, S., Abdelgawad, M. A., та ін. Recent Advances of Chitosan Formulations in Biomedical Applications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, No. 18. C. 10975.
74. Ma, J., Zhong, L., Peng, X., та ін. Functional Chitosan-based Materials for Biological Applications. *Current Medicinal Chemistry*. 2020. Vol. 27, No. 28. C. 4660–4672.
75. Aghbashlo, M., Amiri, H., Moosavi Basri, S. M., та ін. Tuning chitosan's chemical structure for enhanced biological functions. *Trends in Biotechnology*. 2023. Vol. 41, No. 6. C. 785–797.
76. Ardean, C., Davidescu, C. M., Nemeş, N. S., та ін. Factors Influencing the Antibacterial Activity of Chitosan and Chitosan Modified by Functionalization. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, No. 14. C. 7449.
77. Isa, M. T., Abdulkarim, A. Y., Bello, A., та ін. Synthesis and characterization of chitosan for medical applications: A review. *Journal of Biomaterials Applications*. 2024. Vol. 38, No. 10. C. 1036–1057.
78. Phuangkaew, T., Booranabunyat, N., Kiatkamjornwong, S., та ін. Amphiphilic quaternized chitosan: Synthesis, characterization, and anti-cariogenic biofilm property. *Carbohydrate Polymers*. 2022. Vol. 277. C. 118882.
79. Fenice, M., Gorrasi, S. *Advances in Chitin and Chitosan Science*. *Molecules*. 2021. Vol. 26, No. 6. C. 1805.

80. Pathak, R., Bhatt, S., Punetha, V. D., та ін. Chitosan nanoparticles and based composites as a biocompatible vehicle for drug delivery: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2023. Vol. 253. C. 127369.
81. Antony, R., Arun, T., Manickam, S. T. D. A review on applications of chitosan-based Schiff bases. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 129. C. 615–633.
82. Kurakula, M., N., N. R. Prospection of recent chitosan biomedical trends: Evidence from patent analysis (2009–2020). *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. Vol. 165. C. 1924–1938.
83. Huang, S.-W., Yeh, F.-C., Ji, Y.-R., та ін. Chitosan-based hydrogels to treat hydrofluoric acid burns and prevent infection. *Drug Delivery and Translational Research*. 2021. Vol. 11, No. 4. C. 1532–1544.
84. Biranje, S. S., Madiwale, P. V., Patankar, K. C., та ін. Hemostasis and anti-necrotic activity of wound-healing dressing containing chitosan nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019. Vol. 121. C. 936–946.
85. McCarthy, P. C., Zhang, Y., Abebe, F. Recent Applications of Dual-Stimuli Responsive Chitosan Hydrogel Nanocomposites as Drug Delivery Tools. *Molecules*. 2021. Vol. 26, No. 16. C. 4735.
86. Vaz, J. M., Pezzoli, D., Chevallier, P., та ін. Antibacterial Coatings Based on Chitosan for Pharmaceutical and Biomedical Applications. *Current Pharmaceutical Design*. 2018. Vol. 24, No. 8. C. 866–885.
87. Qin, Y., Li, P., Guo, Z. Cationic chitosan derivatives as potential antifungals: A

- review of structural optimization and applications. Carbohydrate Polymers. 2020. Vol. 236. C. 116002.
88. Shahid-ul-Islam, Butola, B. S. Recent advances in chitosan polysaccharide and its derivatives in antimicrobial modification of textile materials. International Journal of Biological Macromolecules. 2019. Vol. 121. C. 905–912.
89. Azmana, M., Mahmood, S., Hilles, A. R., та ін. A review on chitosan and chitosan-based bionanocomposites: Promising material for combatting global issues and its applications. International Journal of Biological Macromolecules. 2021. Vol. 185. C. 832–848.
90. Applications of Spunbond Fabrics in Various Industries: URL:
https://www.linkedin.com/pulse/applications-spunbond-fabrics-various-industries-medpos-nonwoven?trk=article-ssr-frontend-pulse_more-articles_related-content-card.