

УДК 615.454.1

<https://doi.org/10.24959/nphj.21.57>Л. В. Іванов<sup>1</sup>, О. П. Безугла<sup>2</sup>, О. В. Щербак<sup>3</sup>, Л. В. Деримедвідь<sup>4</sup>, В. Г. Кравченко<sup>5</sup><sup>1</sup> Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України<sup>2</sup> Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів» НАН України<sup>3</sup> Харківська державна зооветеринарна академія, Україна<sup>4</sup> Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України<sup>5</sup> Українська медична стоматологічна академія, Україна

## М'які лікарські форми як інтерфейси

**Метою** нашої роботи став аналіз даних щодо комбінованих препаратів у вигляді м'яких лікарських форм як потенційних інтерфейсів ліків.

**Матеріали та методи.** У роботі використовували бібліосемантичний метод досліджень.

**Результати та їх обговорення.** Вивчено та проаналізовано низку м'яких лікарських форм (ЛФ), які за аналогією із зарубіжними інтерфейсами вуглецевих нанотрубок з нейронами можна розглядати як інтерфейси між неживими органічними структурами ЛФ і живими клітинами тканини шкіри і слизової оболонки. Інтерфейси – це полімерні матриці з поліетиленгліколю, високомолекулярних полісахаридів, карбомерів тощо. Карбомери можна розглядати як основу пластичних, конформаційно рухомих інтерфейсів між лікарською формою і живими клітинами шкіри і слизової. Виявлено, що механізм підвищення біосумісності за допомогою поліетиленгліколів зумовлений здатністю молекул ПЕГ за рахунок компактизації (спіралізації) або розширення набувати оптимальної конформації і віддавати свої гідрофобні або полярні групи для зв'язування, з одного боку, з лікарськими речовинами (ЛР), а з іншого, – з біооб'єктами. Спорідненість до ліпосом з фосфатидилхоліну ПЕГ-400 більша в 6 разів, а до ліпосом ПЕГ-1500 в 24 рази, ніж у пропіленгліколю. У разі контакту зі шкірою або слизовою структура інтерфейсу, напевно, руйнується тому, що компоненти лікарської форми мають різну спорідненість до мембран клітин біоповерхні – перші покидають лікарські форми поверхнево-активні речовини, які миттєво зв'язуються з ліпідним бішаром мембран тканини шкіри чи слизової як свої. Потім з різною швидкістю і по-різному зв'язуються з мембранами клітин інші допоміжні речовини інтерфейсу.

**Висновки.** Така лікарська форма, як інтерфейс, є динамічною матрицею, здатною перебудуватися і відповідно до контакту з мембранами клітин шкіри або слизової сприяти всмоктуванню ЛР за певною програмою.

**Ключові слова:** м'які лікарські форми; інтерфейси; динамічна полімерна матриця; різна спорідненість до мембран допоміжних речовин; карбомер; пропіленгліколь; ПЕГ-400; ПЕГ-1500

L. V. Ivanov<sup>1</sup>, O. P. Bezugla<sup>2</sup>, O. V. Shcherbak<sup>3</sup>, L. V. Derimedved<sup>4</sup>, V. G. Kravchenko<sup>5</sup><sup>1</sup> O. O. Chuyko Institute of Surface Chemistry, National Academy of Sciences of Ukraine<sup>2</sup> Scientific and Technological Complex "Institute of Monocrystals", National Academy of Sciences of Ukraine<sup>3</sup> Kharkiv State Veterinary Academy, Ukraine<sup>4</sup> National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine<sup>5</sup> Ukrainian Medical Dental Academy, Ukraine

### Soft dosage forms as interfaces

**Aim.** To analyze data on combined drugs in soft dosage forms as potential drug interfaces.

**Materials and methods.** The bibliosemantic research method was used in the work.

**Results and discussion.** By analogy with foreign interfaces of carbon nanotubes with neurons it has been proposed to consider a number of soft dosage forms as interfaces between inanimate organic structures of dosage forms and living cells of the skin tissue or the mucous membrane. A number of soft dosage forms, which can be considered as interfaces between the inanimate organics of dosage forms and living cells of the skin tissue and mucosa, has been studied and analyzed. Interfaces are polymer matrices made of polyethylene glycols, high molecular weight polysaccharides, carbomers, etc. A carbomer can be considered as the basis of plastic, conformationally mobile interfaces between the general dosage form and living cells of the skin and mucosa. It has been shown that the mechanism of increasing biocompatibility with the help of polyethylene glycols is the ability of PEG molecules due to compaction (spiralization) or expansion of the molecules to accept the optimal conformation, giving their hydrophobic or polar groups for the optimal binding, on the one hand, with medicinal substances (drugs), and, on the other hand, with bioobjects. It has been shown that the affinity for PEG-400 phosphatidylcholine liposomes is 6 times greater than that of propylene glycol, and the affinity for PEG-1500 liposomes is 24 times higher than that of propylene glycol. Upon contact with the skin or the mucosa the interface structure may be destroyed as the components of the dosage form have different affinities for membranes of cells of biological surfaces – surface active substances that quickly bind to the lipid bilayer of the membranes of the skin or mucous membranes are the first ones that leave the dosage forms. Then, other auxiliary substances of the interface bind to the cell membranes at different speeds and in different ways.

**Conclusions.** Therefore, a dosage form as an interface is a dynamic matrix that can rebuild and, as it contacts the membranes of skin cells or mucous membranes, promote absorption of the drug substance according to a specific program.

**Key words:** soft dosage forms; interfaces; dynamic polymer matrix; different affinity for excipient membranes; carbomer; propylene glycol; PEG-400; PEG-1500

Л. В. Иванов<sup>1</sup>, Е. П. Безуглая<sup>2</sup>, Е. В. Щербак<sup>3</sup>, Л.В Деримедведь<sup>4</sup>, В. Г. Кравченко<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Институт химии поверхности имени А. А. Чуйко НАН Украины

<sup>2</sup> Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов» НАН Украины

<sup>3</sup> Харьковская государственная зооветеринарная академия, Украина

<sup>4</sup> Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

<sup>5</sup> Украинская медицинская стоматологическая академия, Украина

## Мягкие лекарственные формы как интерфейсы

**Цель работы.** Целью нашей работы стал анализ данных комбинированных препаратов в виде мягких лекарственных форм как потенциальных интерфейсов лекарств.

**Материалы и методы.** В работе использовали библиосемантический метод исследований.

**Результаты и их обсуждение.** Изучено и проанализировано ряд мягких лекарственных форм, которые по аналогии с зарубежными интерфейсами углеродных нанотрубок с нейронами можно рассматривать как интерфейсы между неживыми органическими структурами ЛФ и живыми клетками ткани кожи или слизистой оболочки. Интерфейсы – это полимерные матрицы из полиэтиленгликолей, высокомолекулярных полисахаридов, карбомеров и т. п. Карбомер можно рассматривать как основу пластичных, конформационно подвижных интерфейсов между общей лекарственной формой и живыми клетками кожи и слизистой. Нами показано, что механизм повышения биосовместимости с помощью полиэтиленгликолей обусловлен способностью молекул ПЭГ за счет компактизации (спирализации) или расширения принимать оптимальную конформацию, давая свои гидрофобные или полярные группы для связывания, с одной стороны, с лекарственными веществами (ЛВ), а с другой – с биообъектами. Показано, что сродство к липосомам из фосфатидилхолина ПЭГ-400 больше в 6 раз, а к липосомам ПЭГ-1500 в 24 раза, чем у пропиленгликоля. При контакте с тканями кожи или слизистой структура интерфейса, возможно, разрушается потому, что компоненты лекарственной формы имеют разное сродство к мембранам клеток биологических поверхностей – первыми покидают лекарственные формы поверхностно-активные вещества, которые быстро связываются с липидным бислоем мембран тканей кожи или слизистой как свои. Затем с разной скоростью и по-разному связываются с мембранами клеток другие вспомогательные вещества интерфейса.

**Выводы.** Такая лекарственная форма, как интерфейс, является динамичной матрицей, способной перестраиваться и по мере контакта с мембранами клеток кожи или слизистой способствовать всасыванию лекарственного вещества по определенной программе.

**Ключевые слова:** мягкие лекарственные формы; интерфейсы; динамическая полимерная матрица; различное сродство к мембранам вспомогательных веществ; карбомер; пропиленгликоль; ПЭГ-400; ПЭГ-1500

**Вступ.** Останнім часом у медичних та фармацевтичних публікаціях часто вживають термін «інтерфейс» [1-4]. Під поняттям «інтерфейс» прийнято розуміти набір засобів, використовуваних для взаємодії двох систем. У перекладі з англійської слово «interface» означає «місце зіткнення», а під системами, між якими здійснюється така взаємодія, мають на увазі різні об'єкти.

У роботах [2-4] італійських і швейцарських дослідників останніх років йдеться про створення гібридних систем із живих і неживих елементів для впровадження імплантів, керованих нервовою системою з метою усунення її порушень. Для розв'язання цієї проблеми необхідно було створити біосумісний стабільний інтерфейс нервової клітини і відповідного неживого елемента. Результати наукових розвідок, отримані в різних дослідницьких лабораторіях, доводять, що вуглецеві нанотрубки можуть бути використані в нейроінженерії і для фундаментальних досліджень поведінки нервових клітин, і для практичного застосування – вивчення зростання і організації нейронної мережі, поліпшення ефективності передавання сигналів у нервовій системі, створення біосумісного інтерфейсу, наноелектродів [1, 2]. Як такі інтерфейси можна використовувати не тільки вуглецеві нанотрубки, але й інші наночастинки або полімерні композиції. Ця технологія є ключовою в розумінні і розробленні нейропротезів (мова про відновлення зору, нюху та ін. функцій), а також відновлення та поліпшення когнітивних функцій [2].

Вуглецеві нанотрубки застосовували в інженерії нервової тканини для дослідження і поліпшення поведінки клітин, для маркування і відстеження субклітинних компонентів, а також для вивчення зростання і організації нейронних мереж. Також нанотрубки можуть підтримувати і стимулювати електричну активність нейронів у мережах культивованих клітин, але способи, якими вони впливають на клітинну функцію, все ще недостатньо вивчено. Нанотрубки покращують чутливість нейронів, утворюючи тісні контакти з клітинними мембранами, які можуть сприяти скороченню електричного шляху між проксимальним і дистальним відділами нейрона. Ці міркування визначають перспективу, яка дозволить передбачити або спроектувати взаємодії між нейронами і вуглецевими нанотрубками [2].

У роботах G. Cellot та ін. [2] описано інтерфейс на основі одностінних нанотрубок (ОСНТ) та поліетиленгліколю (ПЕГ), що поліпшує біосумісність ОСНТ. Також є спроби створити інтерфейси між клітинами фагоцитів і наночастинками – вуглецевими наночорнами [3].

**Мета.** Метою нашої роботи став аналіз даних щодо комбінованих препаратів у вигляді м'яких лікарських форм як потенційних інтерфейсів ліків.

**Матеріали та методи.** У роботі використовували бібліосемантичний метод досліджень.

**Результати та їх обговорення.** Ми вважаємо, що в деяких випадках як інтерфейс можна розглядати м'яку лікарську форму (МЛФ) з її складовими у вигляді

активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), рівномірно розподілених у ній. Зазвичай МЛФ містить компоненти, схожі з елементами біомембран (наприклад, із фосфоліпідами) [5, 6].

Поліетиленгліколи, що входять до складу багатьох МЛФ і збільшують біосумісність ліпофільних лікарських речовин з клітинами, містять метиленові групи, подібні до метиленових груп фосфоліпідів біомембран. У цьому контексті вуглецеві наночастинки з ковалентно пришитими ПЕГ і їх взаємодія з мембранами клітин також укладаються в тему вивчення інтерфейсів з живими клітинами (чипізація, інтерфейси нейронів з наночастинками тощо).

Як інтерфейси можуть бути застосовані різні полімери. В останнє десятиліття особливу зацікавленість викликають так звані поліелектролітні комплекси (ПЕК), які утворюються в результаті електростатичної взаємодії різнойменно заряджених природних біополімерів. Створено різні лікарські форми (ЛФ) ПЕК за участі хітозану: наночастинки, мікрочастинки, таблетки, гелі, мембрани тощо [7]. Описано системи доставки ліків у вигляді мембран на основі хітозану [8-13]. Вони мають меншу цитотоксичність і низьку деградацію.

Використовують подібні системи доставки, виготовлені і на основі альгінатів, а також хітозан-альгінатних електролітних комплексів. Альгінати за рахунок карбоксильних кислотних груп набувають негативного заряду й здатні електростатично взаємодіяти з різними позитивно зарядженими катіонами, утворюючи гелі. Описано ПЕК альгінатів із хітозаном [10, 13]. У вищезазначених випадках хітозан-альгінатні електролітні комплекси, а також карбоксиметил постають високомолекулярним, полімерним інтерфейсом у разі контакту з живими клітинами тканини шкіри і слизової, реалізуючи багаточислове рівномірне зв'язування лікарської речовини з полімерним інтерфейсом і ефективне всмоктування ЛР у тканини шкіри або слизової оболонки [8-13].

В окремих випадках взаємодію між лікарською речовиною та живими клітинами тканини шкіри або клітинами слизової оболонки шлунка забезпечує полімер, який збільшує біосумісність і водорозчинність ЛР.

У наших попередніх роботах описано вплив поліетиленоксидів на плинність мембран і на мікрор'язкість цитозолів різних клітин, зокрема й епітелію шкіри [8-13].

Наприклад, препарат цидипол, розроблений в Українській медичній стоматологічній академії (УМСА) та Державному науковому центрі лікарських засобів (ДНЦЛЗ), є комбінованим ЛП у вигляді розчину хлор-коричного альдегіду (0,3 %) в димексиді (5 %) і ПЕГ-400 (94,7 %), де ліпофільний альдегід (диміналь) є головним активним фармацевтичним інгредієнтом [14, 15].

Лікарську форму цидиполу можна розглядати як найпростіший інтерфейс, тому що препарат містить ліпофільний диміналь (АФІ), незначну кількість димексиду і 95 % ПЕГ-400, який править за розчинник, а також збільшує біосумісність водонерозчинного диміналю з клітинами тканин і органів організму. Цидипол виявляє різні фармакотерапевтичні ефекти, з-поміж яких противірусний, ранозагоювальний, протигрибковий, протизапальний тощо [15, 16].

Механізм підвищення біосумісності за допомогою поліетиленгліколів зумовлений здатністю молекул ПЕГ за рахунок компактизації (спіралізації) або розширення набувати оптимальної конформації і віддавати свої гідрофобні або полярні групи для зв'язування, з одного боку, з наночастинками або ЛР, а з іншого, – з біооб'єктами [17].

У роботі проф. О. Н. Ляпунова зі співавторами [18, 19] як гелеутворювачі м'якої лікарської форми було досліджено різні карбомери, що їх можна розглядати як основу пластичних, конформаційно рухомих інтерфейсів між ЛФ і живими клітинами шкіри і слизової.

Спорідненість до ліпосом ПЕГ-400 більша в 6 разів, а ПЕГ-1500 в 24 рази, ніж у ПГ. Під час контакту зі шкірою або слизовою структура інтерфейсу, напевно, руйнується тому, що компоненти ЛФ мають різну спорідненість до мембран клітин біоповітряної (перші покидають лікарські форми ПАР, які миттєво зв'язуються з ліпідним бішаром мембран тканини шкіри або слизової). Потім з різною швидкістю зв'язуються з мембранами клітин інші допоміжні речовини інтерфейсу [20].

Результати досліджень авторів роботи уможливають здійснення раціонального вибору карбомерів як гелеутворювачів, а також дозволяють забезпечити пролонгований ефект [19, 20].

Тож, на наш погляд, така лікарська форма, як інтерфейс, є динамічною матрицею, здатною перебудуватися і відповідно до контакту з мембранами клітин шкіри або слизової сприяти всмоктуванню ЛР за певною програмою.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Полімерні матриці з поліетиленгліколю, високомолекулярних полісахаридів, карбомерів тощо можна розглядати як інтерфейси, а карбомери – як основу пластичних, конформаційно рухомих інтерфейсів між лікарською формою і живими клітинами шкіри і слизової.

Одним зі шляхів підвищення біосумісності за допомогою поліетиленгліколів є здатність молекул ПЕГ за рахунок компактизації (спіралізації) або розширення набувати оптимальної конформації, віддавати свої гідрофобні або полярні групи для зв'язування, з одного боку, з лікарськими речовинами, а з іншого, – з біооб'єктами.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Conductive single-walled carbon nanotube substrates modulate neuronal growth / E. B. Malarkey et al. *Nano letters*. 2009. Vol. 9. P. 264–268. DOI: <https://doi.org/10.1021/nl802855c>.
2. Carbon nanotubes might improve neuronal performance by favouring electrical shortcuts / G. Cellot et al. *Nature Nanotechnology*. 2009. Vol. 4. P. 126–133. DOI: <https://doi.org/10.1038/nnano.2008.374>.
3. Interfacing functionalized carbon nanohorns with primary phagocytic cells / S. Lacotte et al. *Advanced Materials*. 2008. Vol. 20, Iss. 12. P. 2421–2426. DOI: <https://doi.org/10.1002/adma.200702753>.
4. Interfacing neurons with carbon nanotubes: electrical signal transfer and synaptic stimulation in cultured brain circuits / A. Mazzatenta et al. *Journal of Neuroscience*. 2007. Vol. 27, Iss. 26. P. 6931–6936. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1051-07.2007>.
5. Scheuplein R. J., Blank I. H. Permeability of the skin. *Physiological Reviews*. 1971. Vol. 51, Iss. 4. P. 702–747. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.1971.51.4.702>.
6. Williams M. L., Elias P. M. The extracellular matrix of stratum corneum: role of lipids in normal and pathological function. *Critical Reviews In Therapeutic Drug Carrier Systems*. 1987. Vol. 3, Iss. 2. P. 95–112.
7. Polysaccharide-based polyelectrolyte complex nanoparticles from chitosan, heparin, and hyaluronan / S. Boddohi et al. *Biomacromolecules*. 2009. Vol. 10, Iss. 6. P. 1402–1409. DOI: <https://doi.org/10.1021/bm801513e>.
8. In vitro evaluation of a chitosan membrane cross-linked with genipin / F.-L. Mi et al. *Journal of biomaterials science. Polymer edition*. 2001. Vol. 12, Iss. 8. P. 835–850. DOI: <https://doi.org/10.1163/156856201753113051>.
9. A sandwich tubular scaffold derived from chitosan for blood vessel tissue engineering / L. Zhang et al. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2006. Vol. 77 A, Iss. 2. P. 277–284. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30614>.
10. Kara F., Demirel G., Tümtürk H. Immobilization of urease by using chitosan-alginatcand poly (acrylamide-co-acrylic acid)/kappa-carrageenan supports. *Bioprocess and Biosystems Engineering*. 2006. Vol. 29. P. 207–211. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00449-006-0073-0>.
11. Chitosan/carboxymethyl cashew gum polyelectrolyte complex : synthesis and thermal stability / J. S. Maciel et al. *European Polymer Journal*. 2005. Vol. 41, Iss. 11. P. 2726–2733. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2005.05.009>.
12. Bernabe P., Peniche C., Argiuelles-Monal W. Swelling behavior of chitosan/pectin polyelectrolyte complex membranes. Effect of thermal cross-linking. *Polymer Bulletin*. 2005. Vol. 55, Iss. 5. P. 367–375. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00289-005-0439-5>.
13. Alginate/chitosan particulate systems for sodium diclofenac release / M. L. Gonzales-Rodriguez et al. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002. Vol. 232, Iss. 1–2. P. 225–234. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00915-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00915-2).
14. Влияние ряда природных и модифицированных полисахаридов, как вспомогательных веществ, на биодоступность и фармакокинетический профиль нитазола при пероральном введении кроликам / Л. В. Иванов и др. *Поверхность*. 2019. № 11 (26). С. 566–576. DOI: <https://doi.org/10.15407/Surface.2019.11.566>.
15. Фармакокінетичне обґрунтування терапевтичної ефективності антисептичного препарату Цидипол при простатитах / В. Г. Кравченко та ін. *Вісник проблем біології і медицини*. 2018. Вип. 4, т. 2 (147). С. 143–148. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-143-148>.
16. Кравченко В. Г., Иванов Л. В., Щербак О. В. Перспективи лікування простатитів і доброякісної гіперплазії простати цидиполом з позицій нових даних про метаболізм циміналю в оксид азоту і досягненнях NO-терапії. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Вип. 1, т. 1 (148). С. 15–19. DOI: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-15-19>.
17. Изучение механизмов повышения биосовместимости различных веществ с биологическими структурами с помощью полиэтиленгликолей методом спиновых зондов / Л. В. Иванов и др. *Поверхность*. 2019. № 11 (26). С. 556–565. DOI: <https://doi.org/10.15407/Surface.2019.11.556>.
18. Иванов Л. В., Каргель Н. Т. Характеризация реологических свойств поверхности нанобиообъектов методом спиновых зондов. *Поверхность*. 2012. № 4 (19). С. 334–348.
19. Исследование гелей с карбомерами методами ротационной вискозиметрии и спиновых зондов / А. Н. Ляпунов и др. *Химико-фармацевтический журнал*. 2015. Т. 49, № 9. С. 51–56. DOI: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-9-51-56>.
20. Вивчення спорідненості до мембран допоміжних речовин й фармакологічно активних інгредієнтів методами флуоресцентних і спинових зондів / Л. В. Иванов та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2019. Т. 13, № 6. С. 434–442. DOI: <https://doi.org/10.33250/13.06.434>.

## REFERENCES

1. Malarkey, E. B., Fisher, K. A., Bekyarova, E., Liu, W., Haddon, R. C., Parpura, V. (2009). Conductive single-walled carbon nanotube substrates. *Nano Lett.*, 9, 264–268. doi: <https://doi.org/10.1021/nl802855c>.
2. Cellot, G., Giugliano, M., Cipollone, S., Rancic, V., Sucapane, A., Giordani, S. et al. (2008). Carbon nanotubes might improve neuronal performance by favouring electrical shortcuts. *Nature Nanotechnology*, 4, 126–133 doi: <https://doi.org/10.1038/nnano.2008.374>.
3. Lacotte, S., Garcia, A., Decossas, M., Al-Jamal, W. T., Li, S., Kostarelos, K., Muller, S., Prato, M., Dumortier, H., Bianco, A. (2008). Interfacing functionalized carbon nanohorns with primary phagocytic cells. *Adv. Mater.*, 20, 2421–2426. doi: <https://doi.org/10.1002/adma.200702753>.
4. Mazzatenta, A., Giugliano, M., Campidelli, S., Gambazzi, L., Businaro, L., Markram, H., Prato, M., Ballerini, L. (2007). Interfacing neurons with carbon nanotubes: electrical signal transfer and synaptic stimulation in cultured brain circuits. *J Neurosci.*, 27 (26), 6931-6. doi: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1051-07.2007>. PMID: 17596441.
5. Scheuplein, R. J., Blank, I. H. (1971). Permeability of the skin. *Physiol. Rev.*, 51, 702-747. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.1971.51.4.702>.
6. Williams, M., Elias, P. (1987). The extracellular matrix of stratum corneum: role of lipids in normal and pathological function. *CRC Crit. Ther. Drug Carrier Syst.*, 3, 95–112.
7. Boddohi, S., Moore, N., Johnson, P. A., Kipper, M. J. (2009). Polysaccharide-based polyelectrolyte complex nanoparticles from chitosan, heparin, and hyaluronan. *Biomacromolecules*, 10 (6), 1402–1409. doi: <https://doi.org/10.1021/bm801513e>.

8. Mi, F.-L., Tan, Y.-C., Liang, H.-C., Huang, R.-N., Sung, H.-W. (2001). In vitro evaluation of a chitosan membrane cross-linked with genipin. *Journal of biomaterials science. Polymer edition*, 12 (8), 835–850. doi: <https://doi.org/10.1163/156856201753113051>.
9. Zhang, L., Ao, Q., Wang, A., Lu, G., Kong, L., Gong, Y., Zhao, N., Zhang, X. (2006). A sandwich tubular scaffold derived from chitosan for blood vessel tissue engineering. *J. Biomed. Mater. Res. A.*, 77 (2), 277–284.
10. Kara, F., Demirel, G., Tımtırk, H. (2006). Immobilization of urease by using chitosan-alginate and poly(acrylamide-co-acrylic acid)/kappa-carrageenan supports. *Bioprocess Biosyst. Eng.*, 29, 207–211. doi: <https://doi.org/10.1007/s00449-006-0073-0>.
11. Maciel, J. S., Silva, D. A., Haroldo, C. B. Paula, R. C. M. (2005). Chitosan/carboxymethyl cashew gum polyelectrolyte complex: synthesis and thermal stability. *Eur. Polym. J.*, 41, 2726–2733. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2005.05.009>.
12. Bernabe, P., Peniche, C., Argiuelles-Monal, W. (2005). Swelling behavior of chitosan/pectin polyelectrolyte complex membranes. Effect of thermal cross-linking. *Polym. Bull.*, 55 (5), 367–375. doi: <https://doi.org/10.1007/s00289-005-0439-5>.
13. Gonzales-Rodriguez, M. L., Holgado, M. A., Sanches-Lafuente, C., Rabasco, A. M., Fini, A. (2002). Alginate/chitosan particulate systems for sodium diclofenac release. *Int. J. Pharm.*, 232 (1-2), 225–234. doi: [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(01\)00915-2](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(01)00915-2).
14. Ivanov, L. V., Kartel, N. T., Scherbak, O. V., Kravchenko, V. H. (2019). *Poverkhnost*, 11 (26), 566–576. doi: <https://doi.org/10.15407/Surface.2019.11.566>.
15. Kravchenko, V. H., Ivanov, L. V., Derymedvid, D. V., Shcherbak, O. V. (2018). *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 4 (2 (147)), 143–148. doi: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-143-148>.
16. Kravchenko, V. H., Ivanov, L. V., Shcherbak, O. V. (2019). *Visnyk problem biologii i medytsyny*, 1 (1 (148)), 15–19. doi: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-15-19>.
17. Ivanov, L. V., Kartel, N. T., Scherbak, O. V., Kravchenko, V. H. (2019). *Poverkhnost*, 11 (26), 556–565. doi: <https://doi.org/10.15407/Surface.2019.11.556>.
18. Ivanov, L. V., Kartel, N. T. (2012). *Poverkhnost*, 4 (19), 334–348.
19. Liapunov, A. N., Bezuhla, O. P., Liapunov, A. N., Kiriliuk, I. A. (2015). *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 49 (9), 51–56. doi: <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2015-49-9-51-56>.
20. Ivanov, L. V., Shcherbak, O. V., Kravchenko, V. H., Derymedvid, L. V., Bezuhla, O. P. (2019). *Farmakologhiia ta likarska toksykologhiia*, 13 (6), 434–442. doi: <https://doi.org/10.33250/13.06.434>.

**Відомості про авторів:**

Іванов Л. В., кандидат хім. наук, провідний науковий співробітник, Інститут хімії поверхні імені О. О. Чуйка НАН України.

E-mail: [ivleon@ukr.net](mailto:ivleon@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4235-2982>

Безугла О. П., кандидатка фармац. наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторії технології та аналізу лікарських засобів, Державна наукова установа «Науково-технологічний комплекс «Інститут монокристалів»

Національної академії наук України». E-mail: [bezugla.op@gmail.com](mailto:bezugla.op@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

Щербак О. В., кандидатка с.-г. наук, старший науковий співробітник, декан факультету біотехнології і природокористування, доцентка кафедри біотехнології, Харківська державна зооветеринарна академія. E-mail: [elenasherbak@ukr.net](mailto:elenasherbak@ukr.net).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4265-3355>

Деримедвідь Л. В., докторка мед. наук, професорка кафедри фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: [derimedved67@gmail.com](mailto:derimedved67@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5064-6550>

Кравченко В. Г., доктор мед. наук, професор кафедри дерматовенерології, Українська медична стоматологічна академія.

E-mail: [vladkrav38@gmail.com](mailto:vladkrav38@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5538-3991>

**Information about authors:**

Ivanov L. V., Candidate of Chemistry (Ph.D), leading researcher of the O. O. Chuiko Institute of Surface Chemistry National Academy of Sciences of Ukraine. E-mail: [ivleon@ukr.net](mailto:ivleon@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4235-2982>

Bezugla O. P., Candidate of Pharmacy (Ph.D), senior researcher, head of the Laboratory of Technology and Analysis of Medicines, Scientific and Technological Complex "Institute of Monocrystals", National Academy of Sciences of Ukraine.

E-mail: [bezugla.op@gmail.com](mailto:bezugla.op@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

Shcherbak O. V., Candidate of Agriculture (Ph.D), senior researcher, associate professor of the Department of Biotechnology, dean of the Faculty of Biotechnology and Environmental Management, Kharkiv State Veterinary Academy.

E-mail: [elenasherbak@ukr.net](mailto:elenasherbak@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4265-3355>

Derymedvid L. V., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmacology and Pharmacotherapy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: [derimedved67@gmail.com](mailto:derimedved67@gmail.com).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5064-6550>

Kravchenko V. G., Doctor of Medicine (Dr. habil.), professor of the Department of Dermatovenereology, Ukrainian Medical Stomatological Academy. E-mail: [vladkrav38@gmail.com](mailto:vladkrav38@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5538-3991>

**Сведения об авторах:**

Иванов Л. В., кандидат хим. наук, ведущий научный сотрудник, Институт химии поверхности имени А. А. Чуйко НАН Украины.

E-mail: [ivleon@ukr.net](mailto:ivleon@ukr.net). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4235-2982>

Безуглая Е. П., кандидат фармац. наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией технологии и анализа лекарственных средств, Государственное научное учреждение «Научно-технологический комплекс «Институт монокристаллов»

Национальной академии наук Украины». E-mail: [bezugla.op@gmail.com](mailto:bezugla.op@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3629-7059>

Щербак Е. В., кандидат с.-х. наук, старший научный сотрудник, декан факультета биотехнологии и природопользования, доцент кафедры биотехнологии, Харьковская государственная зооветеринарная академия. E-mail: [elenasherbak@ukr.net](mailto:elenasherbak@ukr.net).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4265-3355>

Деримедведь Л. В., доктор мед. наук, профессор кафедры фармакологии и фармакотерапии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: [derimedved67@gmail.com](mailto:derimedved67@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5064-6550>

Кравченко В. Г., доктор мед. наук, профессор кафедры дерматовенерологии, Украинская медицинская стоматологическая академия.

E-mail: [vladkrav38@gmail.com](mailto:vladkrav38@gmail.com). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5538-3991>

Надійшла до редакції 25.06.2021 р.