

# ПОЛІЕЛЕКТРОЛІТНИЙ КОМПЛЕКС АЛЬГІНАТУ НАТРІЮ З ПОЛІЕТИЛЕНІМІНОМ ТА КОМПЛЕКСОМ ВКЛЮЧЕННЯ СУЛЬФОБУТИЛОВОГО ЕТЕРУ $\beta$ -ЦИКЛОДЕКСТРИНУ – ДЕКСАМЕТАЗОН

Л. В. Кобріна, С. І. Синельников, В. В. Бойко, **В. І. Штомпель**, С. В. Рябов

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України,  
Харківське шосе 48, Київ 02155, Україна,  
e-mail: kobrina.larisa@gmail.com

Із водних розчинів сформовано поліелектролітний комплекс (ПЕК) альгінату натрію з поліетиленіміном, наповнений (5 мас.%) комплексом включення (КВ) сульфобутилового етеру  $\beta$ -циклодекстрину з дексаметазоном. Дексаметазон (ДМ) – це медичний і ветеринарний препарат, синтетичний глюкокортикостероїд, який чинить проти-запальну та імунодепресивну дію і який використовують у терапії багатьох захворювань. Шляхом аналізу рентгенівських дифрактограм досліджено структуру отриманих композицій і доведено існування взаємодії між ПЕК і КВ за рахунок як кулонівських сил між йонними групами самого ПЕК, так і водневих зв'язків між протонодонорними і протоноакцепторними полярними групами ПЕК і КВ, що підтверджують результати піролітичної мас-спектрометрії та диференціальної сканувальної калориметрії. На користь зроблених висновків свідчить і зниження ступеня набухання ПЕК. Випробування одержаних плівкових зразків ПЕК на вивільнення лікарського препарату методом УФ-спектроскопії показало, що кінетика процесу є нелінійною і частково залежить від середовища вивільнення, отже, їх можна розглядати як потенційний матеріал для створення полімерних матриць із пролонгованою терапевтичною дією.

**Ключові слова:** поліелектролітний комплекс, комплекс включення, натрієва сіль сульфобутилового етеру  $\beta$ -циклодекстрину, дексаметазон, полімерна матриця, пролонгована терапевтична дія.

**ВСТУП.** Полімерні матеріали, такі як поліелектролітні комплекси (ПЕК), полімерні матриці, комплекси включення супрамолекулярних сполук з органічними речовинами останнім часом широко використовують у фармацевтичній галузі та в медичній практиці як системи з контрольованим вивільненням лікарських речовин (drug-

delivery systems), засоби адресного доставлення лікарських препаратів і ліків із високою терапевтичною активністю, системи для інкапсулювання біологічних речовин, антибактеріальні плівки для тимчасового захисту і терапії зовнішніх ушкоджень шкіри, покриття для загоювання ран, субстрати для генної терапії тощо [1–5]. Як основу

в цих матеріалах зазвичай використовують природні полімери, зокрема полісахариди, наприклад, альгінові кислоти, хітозан, циклодекстрини і т. п. [6–9]. Альгінові кислоти та їхні солі (альгінати) мають високу водоутримувальну здатність, вони нетоксичні і біодеградабельні, є природними поліаніонами. Їх використовують у синтезі ПЕК. З іншого боку, для створення систем доставки лікарських препаратів альгінати можна застосовувати як полімерні матриці разом із циклодекстринами, зокрема з  $\beta$ -циклодекстрином та його похідними [10,11]. Спроможність циклодекстринів утворювати комплекси включення з різними органічними субстратами дає змогу значно підвищити розчинність лікарських препаратів і пролонгацію їхньої терапевтичної дії. Тому перспективною є комбінація таких різних за своєю природою компонентів, як ПЕК на основі альгінату натрію й комплекс включення циклодекстрину з лікарською речовиною, що може дати цікавий синергійний ефект при вивільненні препарату з цієї полімерної системи.

Отже, метою цієї роботи є дослідження полімерного матеріалу, одержаного комбінацією поліелектролітного комплексу альгінату натрію та поліетиленіміну з комп-

лексом включення сульфобутилового етеру  $\beta$ -циклодекстрину з дексаметазоном.

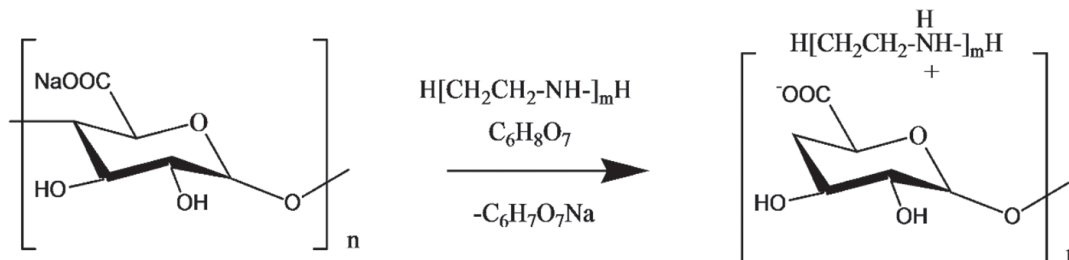
**ЕКСПЕРИМЕНТ І ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.** Для одержання поліелектролітного комплексу використовували:

– альгінат натрію (АН), ММ (мономерного фрагмента  $C_6H_7O_6Na$ ) 198; реактив фірми Aldrich;

– поліетиленімін (ПЕІ) – синтетичний полімер виробництва фірми Aldrich,  $M_n = 10000$ ;

– лимонну кислоту (ЛК) формули  $C_6H_8O_7$ , ММ 192 від ТОВ «Хімлаборреактив».

Синтез ПЕК (зразок 1) проводили за такою методикою: готували 2 % (тут і далі скрізь мас.%) водні розчини компонентів АН, ПЕІ, ЛК. До 4 г розчину АН додавали 0,22 г розчину ПЕІ (співвідношення 1:0.25 г/екв) і перемішували 5 хв за кімнатної температури. Потім додавали 0,32 г розчину ЛК і перемішували ще 5 хв за кімнатної температури. Експериментальні зразки плівок готували методом поливу: формувальний розчин наносили на поліпропіленову поверхню й сушили плівку за кімнатної температури до сталої ваги. Схему синтезу ПЕК наведено на рис. 1.



Альгінат натрію ПЕІ + лимонна кислота ПЕК

Рис. 1. Схеми синтезу ПЕК  
Fig. 1. Scheme of PEK synthesis.

Натрієву сіль сульфобутилового етеру  $\beta$ -циклодекстину (СБ- $\beta$ -ЦД) фірми CycloLab Ltd., ступінь заміщення DS = 6,5 (рис. 2) використовували без додаткового очищення.

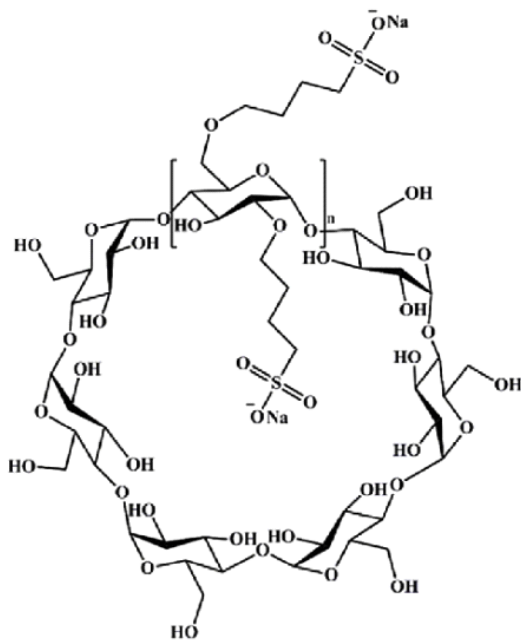


Рис. 2. Структурна формула СБ- $\beta$ -ЦД  
Fig. 2. Structural formula of SB- $\beta$ -CD.

Дексаметазон (ДМ) ( $C_{22}H_{29}FO_5$ ; 9-фторо-11,17-дигідрокси-17-(2-гідроксиацетил)-10,13,16-триметил-6,7,8,11,12,14,15,16-октагідроциклопента-[а]фенантрен-3-ОН) (рис. 3) – це медичний і ветеринарний лікарський засіб, синтетичний глюкокортикостероїд (аналог преднізолону), чинить протизапальну та імунодепресивну дію, його використовують у терапії багатьох захворювань.

Дексаметазон – це речовина, нерозчинна у воді, солюбілізацію якої можна підвищити, одержавши комплекс включення з похідним  $\beta$ -циклодекстину.

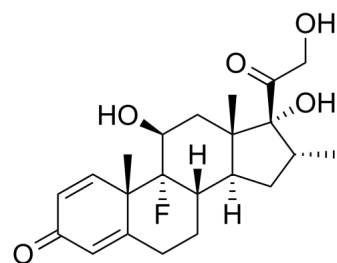


Рис. 3. Структурна формула дексаметазону  
Fig. 3. Structural formula of dexamethasone.

Комплекс включення (КВ) СБ- $\beta$ -ЦД із ДМ (зразок 2) одержували шляхом змішування компонентів у водному середовищі у співвідношенні компонентів 1:1 упродовж 24 год за кімнатної температури. Отриманий розчин фільтрували і сушили за 60°C до сталої ваги.

Комбінацію ПЕК із КВ (зразок 3) одержували шляхом введення комплексу включення в ПЕК під час синтезу. Вміст КВ у ПЕК становив 5 мас. %.

*Обладнання.* ПЕК, КВ та їхню комбінацію досліджували за допомогою таких методів:

- дифракції рентгенівських променів (XRD) із використанням рентгенівського дифрактометра XRD-7000 (Shimadzu, Японія), дослідження проводили в  $CuK_{\alpha}$  випромінюванні;

- піролітичної мас-спектрометрії (ПМС) на мас-спектрометрі MX-1321, який забезпечує визначення компонентів газових сумішей у діапазоні масових чисел 1–4000. Зразки нагрівали до 400 °C із запрограмованою швидкістю нагрівання (6±1) °C/хв. Точність визначення температури зразка (±1) °C; дослідження проводили за методикою, наведеною в роботі [12]:

- диференціальної сканувальної калориметрії (ДСК) на диференціальному сканувальному калориметрі TA Instruments DSC

Q2000 (США). Аналіз проводили в температурному інтервалі 20–200 °С при нагріванні зі швидкістю 10 °С/хв ;

– набухання зразків вивчали за методикою: 0,1 г полімеру заливали надлишком дистильованої води, витримували 24 год, потім вимірювали масу гелю. Ступінь набухання( $\alpha$ ) обчислювали за формулою:

$$\alpha = \frac{m - m_0}{m_0} \cdot 100\%,$$

де  $m_0$  і  $m$  – маса полімеру вихідна й після набухання у воді відповідно;

– УФ-спектроскопії на спектрофотометрі Shimadzu UV-2401 PC (Японія) у діапазоні частот 190–800 нм.

За даними методу дифракції рентгенівських променів альгінат натрію має аморфно-кристалічну структуру з відносним рівнем кристалічності  $X_{cr} \approx 20,4\%$ , а у ПЕІ аморфна структура. Синтезований на їхній основі ПЕК також має аморфно-кристалічну структуру, в якій домінує структура АН із  $X_{cr} \approx 7,0\%$ . Аморфно-кристалічною структурою характеризуються як СБ- $\beta$ -ЦД ( $X_{cr} \approx 42\%$ ), так і комплекс включення з дексаметазоном. Розмір кристалітів у структурі СБ- $\beta$ -ЦД (за рівнянням Шеррера) близько 2,3 нм.

Порівняння рентгенівських дифрактограм вихідного ПЕК і ПЕК+КВ (рис. 4) вказує на відмінності в їхній структурі. На дифрактограмі комбінації ПЕК+КВ чіткішою стала вершина дифракційного максимуму при  $2\theta_m \approx 21,6^\circ$ , також фіксується малоінтенсивний дифракційний максимум при  $2\theta_m \approx 37,8^\circ$ . Виявлені відмінності рентгенівських дифрактограм досліджуваних зразків можуть бути свідченням існування взаємодії між ПЕК і КВ за рахунок як кулонівських сил між іонними групами самого

ПЕК, так і водневих зв'язків між протондонорними і протонакцепторними полярними групами ПЕК і КВ.

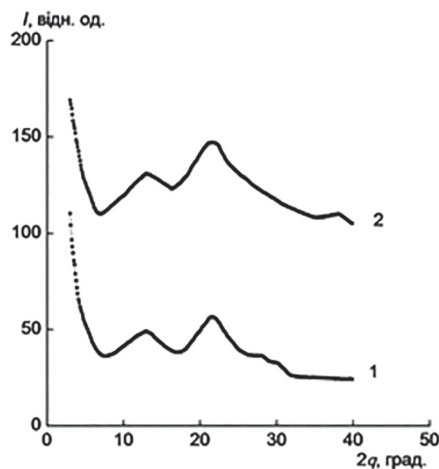


Рис. 4. Рентгенівські дифрактограми ПЕК(1) і ПЕК+КВ (2)

Fig. 4. X-ray diffraction patterns of PEK (1) and PEK+KV (2).

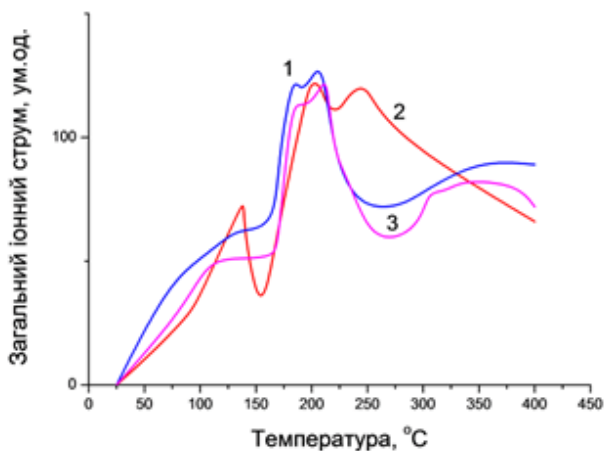


Рис. 5. Температурна залежність загального іонного струму виділення летких продуктів термодеструкції ПЕК (1); КВ (2); комбінації ПЕК+КВ (3)

Fig. 5. Temperature dependence of the total ion current of the release of volatile products of thermal decomposition of PEK (1); KV (2); the combination of PEK+KV (3).

Відмінності у структурній організації ПЕК та його комбінації з КВ встановлено також методом ПМС.

На рис. 5 наведено криві температурної залежності загального іонного струму виділення летких продуктів термодеструкції об'єктів дослідження (термограми), а в таблиці – загальні показники термодеструкції за відповідної температури.

Як видно з термограми ПЕК (рис. 5, крива 1), перший етап терморозкладання поліелектролітного комплексу відбувається в інтервалі температур 150–250°C із максимумом за температури 210 °C з утворенням 59 од. іонних фрагментів із показником загального іонного струму 131 ум. од. (таблиця). Найбільш інтенсивні піки в мас-спектрі ПЕК за цієї температури спостерігаємо для ІФ з  $m/z = 44$  ( $\text{CHCH}_2\text{OH}$ ,

$\text{CO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CHO}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_6\text{N}$ ); 18 ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{NH}_4^+$ ); 17 ( $\text{OH}$ ,  $\text{NH}_3$ ); 43 ( $\text{C}_3\text{H}_7$ ,  $\text{CH}_2\text{CHOC}_2\text{H}_5\text{N}$ ); 28 ( $\text{CO}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_4$ ,  $\text{N}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{N}$ ); 29 ( $\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $\text{CHO}$ ,  $\text{N}_2\text{H}$ ) та інші. В діапазоні температур 250–300 °C показник загального іонного струму майже не змінюється, залишаючись у межах  $75 \pm 3$  ум. од. Далі цей показник поступово зростає і за температури 350 °C досягає величини 91 ум.од. При цьому кількість іонних фрагментів, що реєструються в мас-спектрі за цієї температури, становить 94 од. Тобто відбувається другий етап термодеструкції ПЕК.

Термограма комплексу включення СБ- $\beta$ -ЦД із дексаметазоном (рис. 5, крива 2) налічує три максимуми: за температури 140 °C ( $J = 61$  ум. од.,  $K = 15$  од.), 200 °C ( $J = 122$  ум. од.,  $K = 76$  од.) та 250 °C ( $J = 120$  ум. од.,  $K = 71$  од.) (таблиця).

Таблиця. Температура розкладання, загальний іонний струм та кількість іонних фрагментів при піролізі об'єктів дослідження  
Table. Decomposition temperature, total ion current and amount of ionic fragments upon pyrolysis of the research objects.

Температура, °C	Показники	Об'єкти дослідження		
		Зразок 1 (ПЕК)	Зразок 2 (КВ)	Зразок 3 (ПЕК + КВ)
100	Загальний іонний струм, ум. од.	51	36	44
	Кількість іонних фрагментів, од.	10	12	11
140	Загальний іонний струм, ум. од.	–	61	–
	Кількість іонних фрагментів, од.	–	15	–
200	Загальний іонний струм, ум. од.	–	122	–
	Кількість іонних фрагментів, од.	–	76	–

Температура, °С	Показники	Об'єкти дослідження		
		Зразок 1 (ПЕК)	Зразок 2 (КВ)	Зразок 3 (ПЕК + КВ)
210	Загальний іонний струм, ум. од.	131	–	–
	Кількість іонних фрагментів, од.	59		
214	Загальний іонний струм, ум. од.	–	–	122
	Кількість іонних фрагментів, од.			44
250	Загальний іонний струм, ум. од.	–	120	–
	Кількість іонних фрагментів, од.		71	
320	Загальний іонний струм, ум. од.	–	–	78
	Кількість іонних фрагментів, од.			79
350	Загальний іонний струм, ум. од.	91	–	–
	Кількість іонних фрагментів, од.	94		

У мас-спектрі (крива 2) КВ за цих значень температури реєструють леткі компоненти, характерні для  $\beta$ -ЦД та інших його похідних [11], а саме іонні фрагменти з  $m/z = 17$  ( $\text{OH}^-$ ); 18 ( $\text{H}_2\text{O}$ ); 31 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 44 ( $\text{CH}_3\text{CHO}$ ,  $\text{CH}_2\text{CHOH}$ ); 45 ( $\text{CH}_3\text{CHOH}$ ); 60 ( $\text{O}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{OH}$ ); 73 ( $\text{HOCCCH}_2\text{CHOH}$ ). Крім цього він фіксує іонні фрагменти, що утворюються при руйнуванні сульфобутилової групи СБ- $\beta$ -ЦД:  $m/z = 27$  ( $\text{C}_2\text{H}_3$ ); 28 ( $\text{C}_2\text{H}_4$ ); 29 ( $\text{C}_2\text{H}_5$ ); 39 ( $\text{C}_3\text{H}_3$ ); 41 ( $\text{C}_3\text{H}_5$ ); 42 ( $\text{C}_3\text{H}_6$ ); 43 ( $\text{C}_3\text{H}_7$ ); 44 ( $\text{C}_3\text{H}_8$ ); 54 ( $\text{C}_4\text{H}_6$ ); 55 ( $\text{C}_4\text{H}_7$ ); 57 ( $\text{C}_4\text{H}_9$ ); 69 ( $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}$ ); 70 ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$ ); 71 ( $\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$ ) та ін. Також за температури

200 °С та 250 °С у мас-спектрі комплексу реєструються леткі компоненти з  $m/z = 19$  та 37, які можна ідентифікувати як іони Флуору у складі молекули дексаметазону.

Термограма зразка 3(ПЕК+КВ) характеризується відсутністю екстремального піку в діапазоні 100–160 °С, який спостерігаємо на термограмі КВ, і подібна до термограми вихідного ПЕК, але з меншими показниками загального іонного струму (рис. 5, крива 3). Загалом як показник ЗІС, так і кількість іонних фрагментів у мас-спектрах цього зразка менші, ніж у вихідних компонентів (таблиця). Відмінністю мас-спектра

зразка 3 є відсутність іонних фрагментів Флуору ( $m/z = 19$  та  $37$ ). Тобто комбінація ПЕК із КВ є більш термостабільною, ніж окремі ПЕК та комплекс включення. Це, вочевидь, пов'язано з утворенням більшої кількості міжмолекулярних зв'язків у зразку 3, що добре корелює з результатами рентгеноструктурного аналізу.

Для з'ясування механізму взаємодії ПЕК із комплексом включення зразки піддавали циклічному нагріванню в ході калориметричного дослідження.

На рис. 6 наведено термограму нагрівання вихідного СБ- $\beta$ -ЦД. Для зазначеної речовини характерна аморфно-кристалічна структура, тому на кривій нагрівання зразка фіксують ендопік за  $63^\circ\text{C}$ .

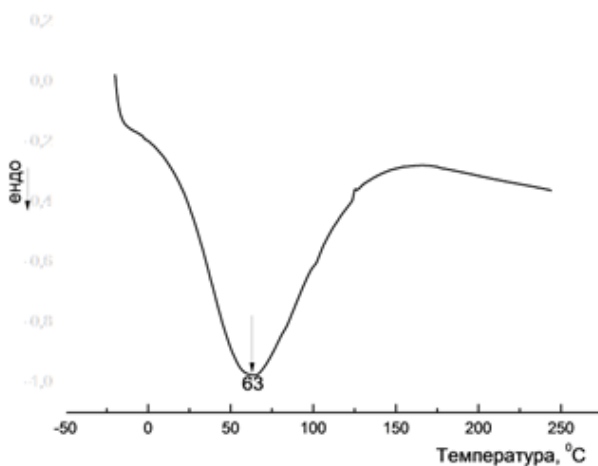


Рис. 6. Термограма нагрівання зразка СБ- $\beta$ -ЦД  
Fig. 6. Heating thermogram of the SB- $\beta$ -CD sample.

Коли молекула-«гість» (дексаметазон) розміщується в порожнині СБ- $\beta$ -ЦД, то її теплофізичні характеристики змінюються і на термограмі нагрівання КВ пік плавлення (ендопік) дексаметазону не проявляється (рис.7 крива 2).

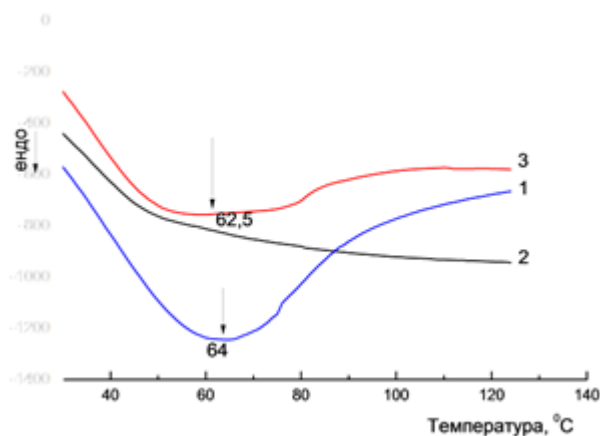


Рис. 7. Термограми нагрівання зразків АН (1); КВ (2); ПЕК+КВ (3)

Fig. 7. Heating thermograms of the samples of AN (1); KV (2); PEEK+KV (3).

На термограмі нагрівання вихідного альгінату натрію реєструють ендотермічний пік плавлення за  $64^\circ\text{C}$  (рис. 7, крива 1). Своєю чергою, на термограмі зразка 3 (ПЕК+КВ) ендопік, пов'язаний з плавленням АН, зменшується, розширюється і трохи зміщується в низькотемпературну область ( $62^\circ\text{C}$ ). Можливо, це пов'язано з тим, що в зразках ПЕК функціональні групи альгінату натрію перебувають як у «зшитому стані» (з групами ПЕІ), так і частково у вільному, отже, наявні зони гетерогенності в об'ємі ПЕК.

Аналіз результатів калориметричних досліджень також є свідченням, що введення КВ у ПЕК спричинює реалізацію різних типів зв'язування: крім електростатичної взаємодії між карбоксильними групами АН та аміногрупами ПЕІ утворюються також і водневі зв'язки, до того ж відбуваються певні міжмолекулярні взаємодії між групами ПЕК та КВ, що підтверджується також і зниженням ступеня набухання зразка 3 у

воді порівняно зі зразком 1 на 6600 % (для ПЕК  $\alpha = 11500$  %; для комбінації ПЕК із КВ  $\alpha = 4900$  %). Водночас втрата маси зразків після набухання та сушіння становить 10 % для ПЕК та 75 % для комбінації ПЕК із КВ. Велика втрата маси для зразка 3, вочевидь, пов'язана з розчиненням комплексу включення у воді.

Дослідження процесу вивільнення КВ зі

зразка 3 проводили з використанням методу УФ-спектроскопії. Оптичну густина вимірювали за довжини хвилі 239 нм, яка є характерною для дексаметазону, і обчислювали концентрацію препарату в розчині.

На рис. 8 наведено криві кінетики вивільнення дексаметазону зі зразків комбінації ПЕК+КВ у дистильованій воді та в фізіологічному розчині.

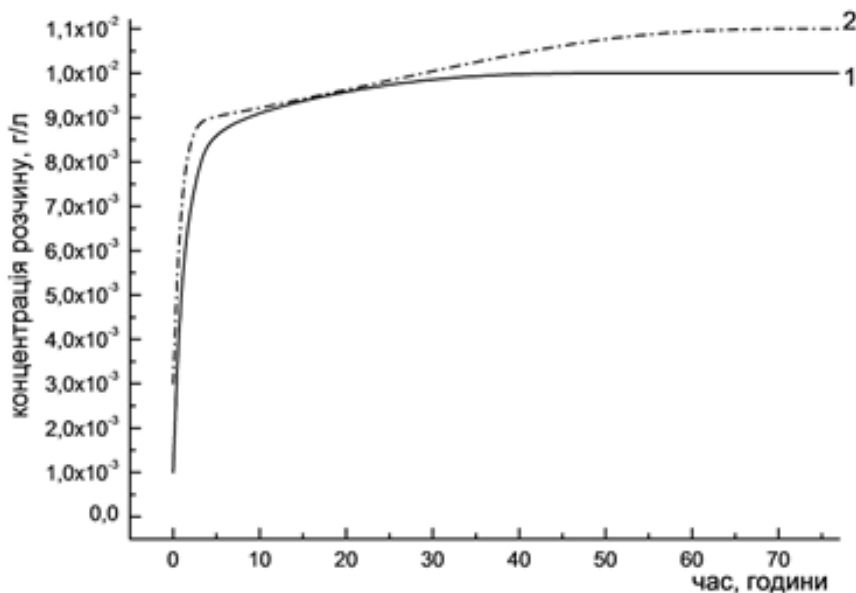


Рис. 8. Кінетика вивільнення дексаметазону зі зразків ПЕК+КВ у дистильованій воді (1) та в фізіологічному розчині (2)

Fig. 8. Kinetics of dexamethasone release from ПЕК+KV samples in distilled water (1) and in physiological solution (2).

Слід відзначити, що практично в усіх зразках вихід дексаметазону був неповним навіть упродовж двох діб. Дослідження показало, що вивільнення дексаметазону частково залежить від середовища: у фізіологічному розчині показники концентрації дексаметазону вищі. Загалом вивільнення дексаметазону становить ~85%.

**ВИСНОВКИ.** Досліджено структуру полімерної системи, одержану комбінацією

поліелектролітного комплексу альгілату натрію та поліетиленіміну з комплексом включення сульфобутилової етер $\beta$ -циклодекстрину – дексаметазон, і доведено наявність взаємодії між ПЕК і КВ за рахунок як кулонівських сил між іонними групами самого ПЕК, так і водневих зв'язків між протонодонорними і протоноакцепторними полярними групами ПЕК і КВ. Така комбінована система відзначається більшою

термостабільністю і меншим ступенем набухання порівняно з її складовими, що також свідчить про формування численних міжмолекулярних зв'язків. Вивчення кінетики виходу дексаметазону вводу і у фізіологічний розчин показало, що препарат вивільнюється з плівкових зразків нелінійно, а значення виходу залежить від виду середовища. Отже, на підставі проведених досліджень можна зробити висновок про потенційну придатність поліелектролітного комплексу альгінату натрію та поліетиленіміну з комплексом включення сульфо-

бутилового етеру  $\beta$ -циклодекстрину з дексаметазоном для різних видів терапії як матеріалу полімерної матриці зі здатністю пролонгованої дії лікарських препаратів.



**Роботу виконано в межах відомчої теми «Наукові засади створення та модифікації поліелектролітних комплексів та полімерних наносистем багатофункціонального призначення на основі природних та синтетичних сполук», державний реєстраційний номер РК 0121U114675.**

**POLYELECTROLYTE COMPLEX OF SODIUM ALGINATE - POLYETHYLENIMINE WITH THE INCLUSION COMPLEX OF SULFOBUTYL ETHER  $\beta$ -CYCLODEXTRIN - DEXAMETHASONE.**

**L.V. Kobrina, S.I. Synelnykov, V.V. Boyko, V.I. Shtompel, S.V. Riabov**

*Institute of Macromolecular Chemistry, the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv  
48 Kharkivske Shosse, 02155 Kyiv, Ukraine  
e-mail: kobrina.larisa@gmail.com*

A polyelectrolyte complex (PEC) of sodium alginate with polyethyleneimine, loaded with (5 wt.%) inclusion complex (IC) of sulfobutylether  $\beta$ -cyclodextrin with dexamethasone, was formed from aqueous solutions. Dexamethasone (DM) is a medical and veterinary synthetic glucocorticosteroid with anti-inflammatory and immunosuppressive effects, used in the treatment of various diseases. The

structure of the obtained compositions was analyzed by X-ray diffraction method, confirming the interaction PEC and IC through both Coulombic forces between the ionic groups of PEC and hydrogen bonding involving the proton-donor and proton-acceptor polar groups of PEC and IC. These findings were supported by pyrolytic mass spectrometry data and differential scanning calorimetry. The decrease in PEC swelling degree further supports the above conclusions. Testing the obtained PEC films for drug release using UV spectrophotometry revealed that the release kinetics were nonlinear and partially dependent on the release medium, indicating their potential as materials for creating polymer matrices with prolonged therapeutic effects.

**Keywords:** polyelectrolyte complex, inclusion complex, sodium salt of sulfobutyl ether  $\beta$ -cyclodextrin, dexamethasone, polymer matrix, prolonged therapeutic effect.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Sung Y.K., Kim S.W. Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomaterials Research*. 2020. 24 (1). P. 1–12.
2. Abasian P. et al. Polymeric nanocarriers in targeted drug delivery systems: A review. *Polymers for Advanced Technologies*. 2020. 31 (12). P. 2939–2954.
3. Adepu S., Ramakrishna S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions. *Molecules*. 2021. 26 (19). 5905 p.
4. Tong X. et al. Recent advances in natural polymer-based drug delivery systems. *Reactive and Functional Polymers*. 2020. 148. 104501 p.
5. Putro J.N., Lunardi V.B., Soetaredjo F.E., Yuliana M., Santoso S.P., Wenten I.G., & Ismadji S. A review of gum hydrocolloid polyelectrolyte complexes (Pec) for biomedical applications: Their properties and drug delivery studies. *Processes*. 2021. 9(10). 1796 p.
6. Kumar A., Sood A., & Han S.S. Poly (vinyl alcohol)-alginate as potential matrix for various applications: A focused review. *Carbohydrate Polymers*. 2022. 277. 118881p.
7. Idrees H., Zaidi S.Z.J., Sabir A., Khan R.U., Zhang X., & Hassan S.U. A review of biodegradable natural polymer-based nanoparticles for drug delivery applications. *Nanomaterials*. 2020. 10(10). 1970 p.
8. Liu Z., Ye L., Xi J., Wang J., & Feng Z G. Cyclodextrin polymers: Structure, synthesis, and use as drug carriers. *Progress in Polymer Science*. 2021. 118. 101408 p.
9. Pardeshi C.V., Kothawade R.V., Markad A.R., Pardeshi S.R., Kulkarni A.D., Chaudhari P.J., ... & García M.C. Sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin: A functional biopolymer for drug delivery applications. *Carbohydrate Polymers*. 2023. 301. 120347 p.
10. Орел Л. А., Синельніков С. І., Кобріна Л. В., Бойко В. В., Рябов С. В. Полімерні матриці на основі альгінату натрію: синтез і кінетика вивільнення метопрололу. *Питання хімії та хімічної технології*. 2017. 6. С. 32–38.
11. Орел Л. А., Синельніков С. І., Кобріна Л. В., Радченко О. А., Бойко В. В., Рябов С. В. Вплив  $\beta$ -циклодекстринів в альгінатній матриці на кінетику вивільнення кверцетину. *Укр. хім. журнал*. 2018. 84 (4). С. 86–93.
12. Бойко В. В., Рябов С. В., Кобріна Л. В., Дмитрієва Т. В., Штомпель В. І., Гайдук Р. Л., Керча Ю. Ю. Процеси біодеградації сегментованих поліуретанів. *Укр. хім. журнал*. 2007. 73(7). С. 51–60.

## REFERENCES

1. Sung Y.K., Kim S.W. Recent advances in polymeric drug delivery systems. *Biomaterials Research*. 2020. 24 (1):1–12.
2. Abasian P. et al. Polymeric nanocarriers in targeted drug delivery systems: A review. *Polymers for Advanced Technologies*. 2020. 31 (12): 2939–2954.
3. Adepu S., Ramakrishna S. Controlled drug delivery systems: current status and future directions. *Molecules*. 2021. 26 (19): 5905.
4. Tong X. et al. Recent advances in natural polymer-based drug delivery systems. *Reactive and Functional Polymers*. 2020. 148: 104501.
5. Putro J.N., Lunardi V.B., Soetaredjo F.E., Yuliana M., Santoso S.P., Wenten I.G., & Ismadji S. A review of gum hydrocolloid polyelectrolyte complexes (Pec) for biomedical applications: Their properties and drug delivery studies. *Processes*. 2021. 9 (10): 1796.
6. Kumar A., Sood A., & Han S.S. Poly (vinyl alcohol)-alginate as potential matrix for various applications: A focused review. *Carbohydrate Polymers*. 2022. 277: 118881.
7. Idrees H., Zaidi S.Z.J., Sabir A., Khan R.U., Zhang X., & Hassan S.U. A review of biodegradable natural polymer-based nanoparticles for drug delivery applications. *Nanomaterials*. 2020. 10 (10): 1970.

8. Liu Z., Ye L., Xi J., Wang J., & Feng Z G. Cyclodextrin polymers: Structure, synthesis, and use as drug carriers. *Progress in Polymer Science*. 2021. **118**: 101408.
9. Pardeshi C.V., Kothawade R.V., Markad A.R., Pardeshi S.R., Kulkarni A.D., Chaudhari P.J., ... & García M.C. Sulfobutylether- $\beta$ -cyclodextrin: A functional biopolymer for drug delivery applications. *Carbohydrate Polymers*. 2023. **301**: 120347.
10. Orel L.A., Sinelnikov S.I., Kobrina L.V., Boyko V.V., Riabov S.V. Polymer matrices based on sodium alginate: synthesis and kinetics of the release of metoprolol. *Voprosy khimiii khimicheskoi technologii*. 2017. **6**: 32–38.
11. Orel L.A., Sinelnikov S.I., Radchenko O.A., Kobrina L.V., Boyko V.V., Riabov S.V.  $\beta$ -cyclodextrins influence in alginate matrices on the release kinetics of quercetin. *Ukr. chem. journal*. 2018. **84**(4): 86–93.
12. Boyko V.V., Riabov S.V., Kobrina L.V., Dmitrieva T.V., Shompel' V.I., Gaiduk R.I., Kercha Yu. Yu. Segmented polyurethane biodegradation processes. *Ukr. chem. journal*. 2007. **73** (7): 51–60.

Стаття надійшла 25. 09. 2024.