

СОЗДАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ ТАКСИФОЛИН-СОДЕРЖАЩИХ КОЛЛАГЕН-АКРИЛОВЫХ ГИДРОГЕЛЕЙ

Лунева О.В.*, Быкова К., Кашурин А.И., Морозкина С.Н., Успенская М.В.

Центр химической инженерии, Университет ИТМО

*ovlunevaitmo@gmail.com

Многообразие кожных заболеваний определяет важность многочисленных работ по созданию новых материалов, в том числе, раневых покрытий. Значительных успехов достигли разработки в области гидрогелевых повязок, содержащие биологически активные соединения, предназначенные для лечения ран различной степени тяжести. Целью данной работы является получение методом свободно-радикальной полимеризации таксифолин-содержащих гидрогелей на основе акрилата и коллагена в качестве основы для раневой повязки. Изучено влияние рецептурных параметров на время начала гелеобразования, кинетику сорбции на основании модели псевдо-второго порядка и математической модели, а также проведён анализ высвобождения таксифолина из полученных образцов на основе моделей Корсмейера – Пеппаса, Хигучи, Бейкера – Лонсдейла и Хиксон – Кроуэлла, соответственно. Получены экспериментальные данные по высвобождению в фосфатно-солевом буфере.

Ключевые слова: акриловые гидрогели, коллаген, таксифолин (дигидрокверцетин), сорбция, кинетика релиза, раневые повязки.

THE DEVELOPMENT AND INVESTIGATION OF TAXIFOLIN-CONTAINING COLLAGEN-ACRYLIC HYDROGELS

Luneva O.V., Bykova K., Kashurin A.I., Morozkina S.N., Uspenskaya M.V.

Chemistry Engineering Center, ITMO University

The variety of skin diseases determines the importance of numerous works on the creation of new materials, including wound coatings. Significant success has been achieved with hydrogel dressings containing biologically active molecules intended for wounds of varying severity. The aim of this work was to obtain free-radical polymerization of taxifolin-containing hydrogels based on acrylic and collagen as the basis for a wound dressing. The influence of synthesis parameters on the gelation time, sorption kinetics based on a pseudo-second order model and a mathematical model, as well as the drug release of the obtained samples based on the Korsmeyer – Peppas, Higuchi, Baker – Lonsdale and Hixon – Crowell models, respectively. The experimental data about taxifolin release in phosphate buffer solution were obtained.

Keywords: acrylic hydrogels, collagen, taxifolin (dihydroquercetin), sorption, release kinetics, wound dressings.

Кожа, являясь самым большим органом человеческого тела, защищает организм от нежелательных воздействий окружающей среды, препятствуя проникновению загрязнений и развитию инфекций [1]. Огромное количество различных кожных заболеваний, тяжелых, острых и хронических ран, диктует поиск альтернативных и эффективных вариантов лечения. Для процесса лечения ран требуется сложный и комплексный подход, ключевым этапом которого является выбор оптимального перевязочного средства. Отдельным классом раневых повязок могут служить покрытия на основе гидрогелей. Гидрогели являются наиболее подходящим материалом для раневых повязок, применимы для традиционных целей и в тканевой инженерии в качестве скаффолдов для усиления регенерации поврежденных участков.

Гидрогели представляют собой нерастворимые в воде, но имеющие способность набухать в воде или реагировать на изменения, происходящие под воздействием окружающей среды трехмерные сетки, образованные посредством химических и/или физических связей [2]. Они могут поглощать большое количество воды благодаря наличию гидрофильных групп, таких как –ОН, –CONH–, –CONH₂– и –SO₃H в структуре полимера [3].

Использование гидрогелевых материалов в биомедицине объясняется наличием у них уникальных свойств, таких как высокая газовая проницаемость, биосовместимость, способность сохранять влажную среду для заживления ран [4]. В частности, подобные материалы широко применяются в качестве раневых покрытий, так как имеют ряд преимуществ в сравнении с традиционными повязками [5].

Гидрогелевые повязки ускоряют заживление ран, контролируя уровень влажности в ране, поглощают и удерживают раневую экссудат, что способствует пролиферации фибробластов и миграции кератиноцитов [6, 7].

Сетчатая структура гидрогелей является матрицей для биологически активных молекул, например, антибиотиков, обеспечивающая транспорт лекарственного препарата в рану во время процесса высвобождения после контакта гидрогелей с поврежденным участком кожи [8–12]. Примером биологически активных молекул, обладающих свойствами широкого спектра действия, является Таксифолин (дегидрокверцетин), входящий в группу флавоноидов, класс растительных полифенолов (рис. 1). Флавоноиды - пищевые добавки, понижающие риски возникновения рака, сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза и других возрастных дегенеративных заболеваний [13]. Таксифолин обладает антибактериальной активностью широкого спектра, сохраняя эффективность даже для антибиотикорезистентных бактерий [14]. Таксифолин способен ингибировать коллагеназы MMP-1, MMP-2 и MMP-9, отвечающие за деградацию коллагена, эластина и фибронектина кожи. Таким образом, таксифолин оказывает регенерирующее воздействие на кожные покровы [15, 16]. Кроме того, таксифолин проявляет дозозависимую антипролиферативную активность в отношении кератиноцитов, тем самым замедляя разрастание патологических новообразований [17].

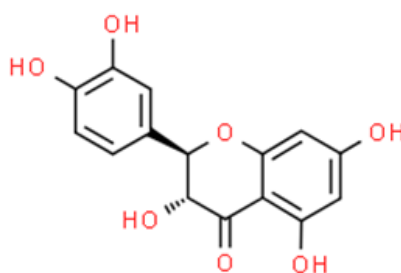


Рис. 1. Структура таксифолина

В качестве основы для гидрогелевых повязок могут служить как синтетические так и природные полимеры, в том числе, с внедрёнными биологически активными молекулами. Независимо от природы полимера важными характеристиками являются биологическая активность, биоразлагаемость и биосовместимость. Гидрогели на основе акрилатов обладают высокой сорбционной способностью и биосовместимостью. Коллаген – фибриллярный белок, создающий на коже защитный влагоудерживающий слой, увлажняя её и поддерживая водно-липидный баланс. Коллаген биосовместим и обладает низкой антигенностью [18].

Предполагается, что совместное добавление коллагена и таксифолина в гидрогель будет оказывать синергетический эффект для заживления кожных покровов. Таким образом, разрабатываемая гидрогелевая матрица, содержащая таксифолин, может стать альтернативой современным раневым повязкам. Целью данной работы являлся синтез и исследование свойств таксифолин-содержащих коллаген-акриловых гидрогелей.

Материалы и методы

Акриловая кислота (ЗАО «Вектон» CAS 79-10-7), акриламид (ЗАО «Вектон» CAS 79-06-1), пероксисульфат аммония (АО «ЛенРеактив» CAS 7727-54-0), N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин (Sigma-Aldrich, CAS 110-18-9), N,N'-метиленбисакриламид (ЗАО «Вектон», CAS 110-26-9), таксифолин (ООО «В-МИН», CAS 79-06-1), фосфатно-солевой буфер, таблетированный (ООО «Эко-Сервис»), коллаген (пищевой), калия гидроксид (ЗАО «Вектон», CAS 1310-58-3), дистиллированная вода.

Методы

Акриловую кислоту и акриламид брали в соотношении 8:2. Коллаген по отношению к мономерам в соотношении 1:5. Содержание таксифолина по массе 0,5 % и 3 %.

Приготовление раствора таксифолина. Таксифолин измельчали в ступке до однородной массы и растворяли в этиловом спирте в соотношении 1:10.

Синтез гидрогелей

К 10 % раствору коллагена, растворённого в дистиллированной воде при 37 °С, добавляли предварительно нейтрализованную акриловую кислоту (степень нейтрализации акриловой кислоты 0,8). Смесь перемешивали на магнитной мешалке при 40 °С (температура, необходимая для начала полимеризации), и последовательно добавляли акриламид (при соотношении АК : ААм = 80:20 %), спиртовой раствор

таксифолина (концентрация 0,5 % к массе полимерной смеси), инициирующую систему: окислитель – пероксидсульфат аммония и восстановитель – N,N,N',N' -тетраметилэтилендиамин, в качестве сшивающего агента был использован N,N -метилбисакриламид с концентрацией 0,2 масс. % в расчёте на количество мономеров. Полученный гидрогель оставляли застывать без доступа света [19, 20].

Анализ методом ИК-Фурье спектроскопии

ИК спектры были зарегистрированы на Фурье-ИК спектрометре Tensor 37 фирмы Bruker с помощью приставки НПВО (нарушенного полного внутреннего отражения) MIRacle фирмы Pike с кристаллом из ZnSe с алмазным напылением. Регистрация спектров проводилась в диапазоне $4000\text{--}600\text{ см}^{-1}$ с разрешением 2 см^{-1} и усреднением по 32 спектрам.

Измерение сорбционной способности

Набухание гидрогелей проводилось в фосфатном буфере (рН=7,2–7,6) в течение пяти суток при комнатной температуре ($25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Степень набухания рассчитывали по формуле:

$$Q_{\infty} = \frac{m_s - m_0}{m_0}, \quad (1)$$

где m_s – масса набухшего образца, г; m_0 – масса высушенного образца, г.

Математическая модель Фика [21], характеризующая процесс набухания на начальной стадии набухания (до $Q=0,6Q_{\max}$):

$$\frac{Q_t}{Q_{\infty}} = kt^n, \quad (2)$$

где Q_t и Q_{∞} – степень и равновесная степень набухания, соответственно, представляющие собой количество растворителя, диффундировавшего в гидрогель в момент времени t и в бесконечное время (состояние равновесия), отнесенное к 1 грамму сухого вещества; k является константой, связанной со структурой полимерной сетки; n – число, определяющее тип диффузии.

Кинетическая модель сорбции псевдвторого порядка [22]. Уравнение кинетики псевдвторого порядка описывает скорость диффузии молекул растворителя массой, равной первоначальной массе полимерной структуры:

$$Q_t = \frac{t}{\frac{1}{k_2 \cdot Q_{\infty}^2} + \frac{t}{Q_{\infty}}}, \quad (3)$$

где k_2 – константа скорости сорбции модели псевдвторого порядка ($\text{г} \cdot (\text{ммоль} \cdot \text{мин})^{-1}$), t – время (мин).

Исследование высвобождения таксифолина из гидрогелевой матрицы

Высвобождение таксифолина из гидрогелевой матрицы проводили в растворе фосфатно-солевого буфера (рН=7,2–7,6). Калибровочный график строили с использованием данных, полученных на двухлучевом сканирующем спектрофотометре UV-Vis высокого разрешения Unicó 2804, США. Спектры регистрировали в диапазоне $200\text{--}800\text{ см}^{-1}$ при средней скорости сканирования.

Предварительно строили калибровочный график зависимости относительной оптической плотности от концентрации таксифолина в растворе таксифолин – этиловый спирт.

Долю высвободившегося из гидрогеля таксифолина рассчитывали по формуле [23]:

$$\text{Кумулятивный релиз, \%} = \frac{M_t}{M_{\infty}} \cdot 100\%, \quad (4)$$

где M_t – масса таксифолина в растворе ПБС в момент времени; M_{∞} – масса таксифолина, загруженного в гидрогель.

Для описания высвобождения таксифолина из гидрогелевой матрицы применяли модель Хигучи, модель Корсмейера – Пеппаса, модель Бейкера – Лонсдейла и модель Хиксон – Кроуэлла. Математические выражения модели Хигучи (5), модель Корсмейера – Пеппаса (6), модели Бейкера – Лонсдейла (7) и модели Хиксон – Кроуэлла (8) [24–26]:

1) модель Корсмейера-Пеппаса описывает высвобождение лекарства из уравнения, основываясь на законе диффузии Фика для высвобождения лекарственных препаратов, распределенных в нерастворимой и набухающей матрице [27]:

$$\frac{\ln M_t}{M_0} = n \cdot \ln t + \ln K, \quad (5)$$

где M_t , M_{∞} – масса вещества, выделившегося в раствор в момент времени t загруженного в гидрогель, соответственно, г; K – константа в уравнении модели Корсмейера-Пеппаса; n – показатель диффузии;

2) модель Хигучи используется для описания систем с контролируемым высвобождением лекарств в процессе диффузии с рядом допущений, использованных при построении модели [28, 29]:

$$f = K_H \cdot t^{0.5}, \quad (6)$$

где K_H – константа в уравнении модели Хигучи, f – масса выделенного вещества к времени t распределенная на площадь образца, г/мм²;

3) модель Бейкера – Лонсдейла была разработана на основе модели Хигучи и описывает высвобождение из сферических матриц с помощью уравнения [30]:

$$K_{BL} \cdot l = 1.5 \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_0} \right)^{0.6} \right] - \frac{M_t}{M_0}, \quad (7)$$

где M_t , M_0 – масса вещества, выделившегося в раствор в момент времени t и в момент начальный момент времени; K_{BL} – константа в уравнении модели Корсмейера-Пеппаса;

4) модель Хиксон-Кроуэлла описывает высвобождение лекарственного препарата с учетом геометрии полимерной матрицы, принимая во внимание тот факт, что если размеры матрицы уменьшаются пропорционально, таким образом, что исходная геометрическая форма остается неизменной в течение всего процесса [31]:

$$\left(\frac{W_t}{W_0} \right)^{0.3a} = 1 - K_{HC} \cdot t, \quad (8)$$

где K_{HC} – константа в уравнении модели Хиксон-Кроуэлла; W_0 , W_t – масса вещества в начальный момент исследования и его остатка в образце к времени t , соответственно, г.

В ходе работы были получены композиционные гидрогели на основе полу-ВПС сополимера акриловой кислоты/акриламида и коллагена, наполненных таксифолином (концентрация таксифолина 0,5 %, растворенного в этаноле) методом свободнорадикальной полимеризации в водной среде. В процессе полимеризации нейтрализованная акриловая кислота была сшита с акриламидом с участием сшивающего агента N,N'-метилбисакриламид. Макромолекулярные линейные цепи коллагена встроены в акрилатный полу-ВПС сополимера акриловой кислоты/акриламида за счет электростатического притяжения. Время начала гелеобразования составило 13 мин, при этом полное застывание композитного гидрогеля произошло через 36 ч. ВНГ в настоящей работе было определено стандартным методом по потере текучести реакционной смеси.

На рис. 2 представлен ИК-спектр полимерного композита с концентрацией таксифолина 0,5 %. Широкая полоса поглощения относится к колебаниям валентных О–Н групп (3296 см⁻¹), валентные колебания ассиметричных –СН₃ связей характеризуют полосы поглощения в диапазоне 2922–2851 см⁻¹.

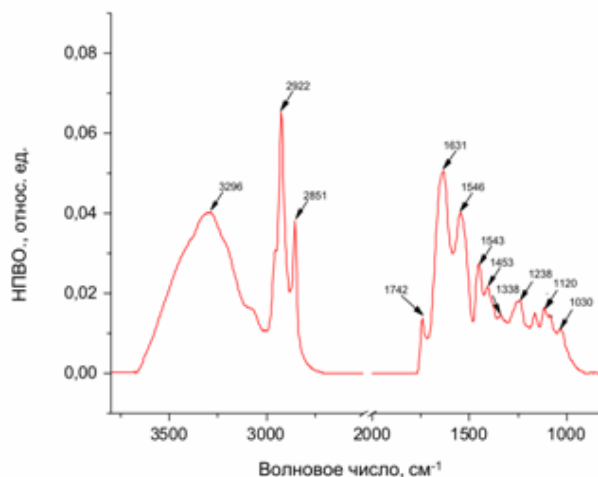


Рис. 2. ИК-спектр таксифолин-содержащего коллаген-акрилового гидрогеля

Полоса поглощения в области 1741 см⁻¹ относится к колебаниям валентных карбоксильных групп С=О. Полоса поглощения при 1631 см⁻¹ соответствует поглощениям группы С=О акриламидных мономеров, а поглощение при 1546 см⁻¹ – карбоксилатным группам мономера акрилата калия. Полоса 1453 см⁻¹ характеризует валентные колебания С=С в ароматическом кольце флавоноида. Колебания С–О–С в группах –С–О–С– проявляются в области 1238 см⁻¹. Полоса при 1407 см⁻¹ характеризует колебания валентных СОО⁻ симметричных связей и полоса при 1104 см⁻¹ характеризует валентные С–Н связи. Кроме того, наблюдаются полосы при 1338 см⁻¹ (между колебаниями О–Н групп и колебаний С–О групп в фенольном соединении), 1120 см⁻¹ (типичная полоса в 5,7-дигидроксизамещенных флавоноидах) [32–36].

На рис. 3 представлены кинетические кривые набухания в фосфатно-буферном растворе гидрогелевого таксифолин-содержащего коллаген-акрилового композита при температуре 25 °С, степень набухания образцов достигает значения 50 г/г.

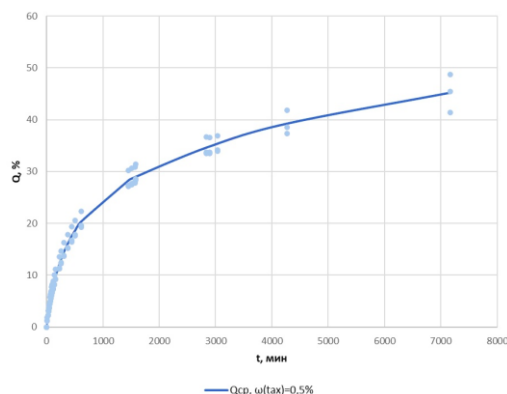


Рис. 3. Кинетические кривые набухания в фосфатно-буферном растворе таксифолин-содержащих коллаген-акриловых гидрогеля

В табл. 1 представлены некоторые сорбционные характеристики в фосфатно-буферном растворе (коэффициент диффузии (n), параметр сетки по Фику (k), константа скорости набухания по псевовторому порядку (k_2)) гидрогелевого таксифолин-содержащего коллаген-акрилового композита.

Математическая модель Пеппаса – Корсмейера описывает диффузию растворителя в гидрогелевую матрицу. Константа уравнения Фика характеризует скорость сорбции раствора гидрогелем на первоначальных стадиях набухания (до $Q=0,6Q_{\max}$). Анализируя относительные скорости диффузии и релаксации полимерной структуры по степенному показателю n , можно сделать вывод о типе диффузии. Коэффициент диффузии n – для данного образца лежит в диапазоне 0,5–1,0, что указывает на нефиковский (аномальный) механизм диффузии, который описывает те случаи, когда скорости диффузии и релаксации полимерных цепей сопоставимы.

Таблица 1

Сорбционные характеристики таксифолин-содержащего коллаген-акрилового гидрогеля в фосфатно-буферном растворе (рН=7,2-7,6) при комнатной температуре (25 °С)

$k_2 \cdot 10^3$, (г/(ммоль·мин))	n	k , мин ⁻¹	$Q_{\max}$, г/г	R-Square (2ПП)	R-Square (Фик)
1,67	0,6	0,009	50	0,98	0,99

Кумулятивное высвобождение таксифолина из полимерной матрицы показано на рис. 4. Высвобождение таксифолина из опытных образцов было схожим и происходило в две стадии, минуя стадию быстрого высвобождения. Первая стадия проходила с постепенным высвобождением таксифолина из матрицы гидрогеля в течение 2000 мин. Вторая стадия соответствовала пролонгируемому высвобождению таксифолина (от 2000 до 3000 мин).

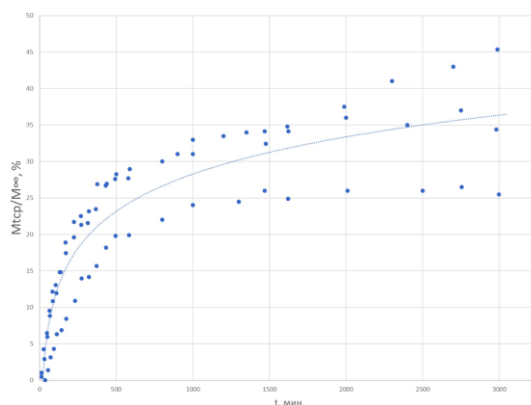


Рис. 4. Кумулятивное высвобождение таксифолина из коллаген-акриловой гидрогелевой матрицы

Параметры высвобождения таксифолина из гидрогелевой матрицы представлены в табл. 2. Показано, что модель Бейкера-Лонсдейла лучше всего соответствует данным по высвобождению согласно значению коэффициента корреляции ($R^2 = 0,98$).

Таблица 2

Параметры высвобождения таксифолина из коллаген-акриловой гидрогелевой матрицы

Модель Корсмейера – Пеппаса		Модель Хигучи		Модель Бейкера –Лонсдейла		Модель Хиксон –Кроуэлла	
K	R^2	K_H	R^2	R^2	K_{BL}	K_{HC}	R^2
–	0,87	–	0,86	0,98	0,0107	–	0,11

Получены композитные гидрогели на основе полу-ВПС сополимера акриловой кислоты и акриламида и коллагена, наполненных таксифолином, методом свободно-радикальной полимеризации.

Исследована зависимость времени начала гелеобразования от степени нейтрализации и температуры синтеза. Выявлено, что время начала гелеобразования составило 13 мин., при этом полное застывание композитного гидрогеля произошло через 36 ч.

Изучены сорбционные характеристики коллаген-акриловых композитов в фосфатно-солевом буфере. Процесс сорбции растворителя в полимерную сетку описывается аномальной диффузией Фика.

Процесс высвобождения таксифолина описывается моделью Бейкера – Лонсдейла, при этом высвобождение проходит в две стадии.

Библиография

1. Grice E.A., Segre J.A. The Skin Microbiome // *Nature Reviews Microbiology*. 2011. V. 9. P. 244–253.
2. Rao M.T., Chvs, P., Yamini M.; Prasad C.H. Hydrogels the three dimensional networks: A review // *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2021. P. 12–17.
3. Nagam S., Jyothi A., Poojitha J., Aruna S., Nadendla R.R. A Comprehensive Review on Hydrogels // *International Journal of Current Pharmaceutical Research*. 2016. V. 8. P. 19–23.
4. Koehler J., Brandl F.P., Goepferich A.M. Hydrogel Wound Dressings for Bioactive Treatment of Acute and Chronic Wounds // *European polymer journal*. 2018. V. 100. P. 1–11.
5. Tavakoli S., Klar A.S. Advanced Hydrogels as Wound Dressings // *Biomolecules*. 2020. V. 10. P. 1169.
6. Op't Veld R.C., Walboomers X.F., Jansen J.A., Wagener F.A.D.T.G. Design Considerations for Hydrogel Wound Dressings: Strategic and Molecular Advances // *Tissue engineering. Part B, Reviews*. 2020. V. 26. P. 230–248.
7. Murphy P.S., Evans G.R.D. Advances in Wound Healing: A Review of Current Wound Healing Products // *Plastic surgery international*. 2012. V. 2012. P. 1–8.
8. Yang K., Han Q., Chen B., Zheng Y., Zhang K., Li Q., Wang J. Antimicrobial Hydrogels: Promising Materials for Medical Application // *International journal of nanomedicine*. 2018. V. 13. P. 2217–2263.
9. Wang C., Varshney R.R., Wang D.-A. Therapeutic Cell Delivery and Fate Control in Hydrogels and Hydrogel Hybrids // *Advanced drug delivery reviews*. 2010. V. 62. P. 699–710.
10. Kashyap N., Kumar N., Kumar M.N.V.R. Hydrogels for Pharmaceutical and Biomedical Applications // *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2005. P. 22.
11. Li J., Wang Y., Yang J., Liu W. Bacteria Activated-Macrophage Membrane-Coated Tough Nanocomposite Hydrogel with Targeted Photothermal Antibacterial Ability for Infected Wound Healing // *Journal of chemical engineering*. 2021. V. 420. P. 127638.
12. Singh A.V., Aditi A.S., Gade W.N., Vats, T., Lenardi, C., Milani P., Aditi A.S. Nanomaterials: New Generation Therapeutics in Wound Healing and Tissue Repair // *Current Nanoscience*. 2010. V. 6. P. 577–586.
13. Morris M.E., Zhang S. Flavonoid–Drug Interactions: Effects of Flavonoids on ABC Transporters // *Life sciences*. 2006. V. 78. P. 2116–2130.
14. Das A., Baidya R., Chakraborty T., Samanta A.K., Roy S. Pharmacological Basis and New Insights of Taxifolin: A Comprehensive Review // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021. V. 142. P. 112004.
15. Lee C.W., Park N.H., Kim J.W., Um B.H., Shpatov A.V., Shults E.E., Sorokina I.V., Popov S.A. Study of Skin Anti-Ageing and Anti-Inflammatory Effects of Dihydroquercetin, Natural Triterpenoids, and Their Synthetic Derivatives // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2012. V. 38. P. 328–334.
16. Zhou W., Liu Z., Wang M., Chen D., Zhou L., Guo L. Taxifolin Inhibits the Development of Scar Cell Carcinoma by Inducing Apoptosis, Cell Cycle Arrest, and Suppression of PI3K/ AKT/MTOR Pathway // *Journal of the Balkan Union of Oncology*. 2019. V. 24, N 2. P. 853–858.

17. Di T., Zhai C., Zhao J., Wang Y., Chen Z., Li P. Taxifolin Inhibits Keratinocyte Proliferation and Ameliorates Imiquimod-Induced Psoriasis-like Mouse Model via Regulating Cytoplasmic Phospholipase A2 and PPAR- γ Pathway // *International immunopharmacology*. 2021. V. 99. P. 107900.
18. Meyer M. Processing of Collagen Based Biomaterials and the Resulting Materials Properties // *Biomedical engineering online*. 2019. V. 18. P. 24.
19. Pourjavadi A., Kurdtabar M. Collagen-Based Highly Porous Hydrogel without Any Porogen: Synthesis and Characteristics // *European polymer journal*. 2007. V. 43. P. 877–889.
20. Uspenskaya M.V., Ignatyeva Ju.A., Kasanov K.N., Olekhnovich R.O., Strelnikova I.E. Wound Dressing on the Base of Polymer Nanocomposites // In: *Proceedings of the 2014 IEEE Conference on Biomedical Engineering and Sciences (IECBES)*. Kuala Lumpur: IEEE, 2014. P. 369–372.
21. Gierszewska-Drużyńska M., Ostrowska-Czubenko J. Mechanism of Water Diffusion into Noncrosslinked and Ionically Crosslinked Chitosan Membranes // *Progress on Chemistry and Application of Chitin and its Derivatives*. 2012. P. 63–70.
22. Fariba, G.; Farahani V.S., Farahani V.E., Theoretical Description Of Hydrogel Swelling: A Review // *Iranian polymer journal*. 2010. V. 19. P. 375–398.
23. Oustadi F., Haghbin Nazarpak M., Mansouri M., Ketabat F. Preparation, Characterization, and Drug Release Study of Ibuprofen-Loaded Poly(Vinyl Alcohol)/Poly(Vinyl Pyrrolidone) Bilayer Antibacterial Membrane // *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*. 2022. V. 71. P. 14–23.
24. Kiti K., Suwantong O. Bilayer Wound Dressing Based on Sodium Alginate Incorporated with Curcumin- β -Cyclodextrin Inclusion Complex/Chitosan Hydrogel // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020. V. 164. P. 4113–4124.
25. Tamahkar E., Özkahraman B., Süloğlu A.K., İdil N., Perçin I. A Novel Multilayer Hydrogel Wound Dressing for Antibiotic Release // *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020. V. 58. P. 101536.
26. Siepmann J., Siepmann F. Mathematical Modeling of Drug Delivery // *International journal of pharmaceuticals*. 2008. V. 364. P. 328–343.
27. Ilgin P., Ozay H., Ozay, O. A New Dual Stimuli Responsive Hydrogel: Modeling Approaches for the Prediction of Drug Loading and Release Profile // *European polymer journal*. 2019. V. 113. P. 244–253.
28. Peppas N.A., Narasimhan B. Mathematical Models in Drug Delivery: How Modeling Has Shaped the Way We Design New Drug Delivery Systems // *Journal of Controlled Release*. 2014. V. 190. P. 75–81.
29. Wu I.Y., Bala S., Škalko-Basnet N., di Cagno M.P. Interpreting Non-Linear Drug Diffusion Data: Utilizing Korsmeyer-Peppas Model to Study Drug Release from Liposomes // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019. V. 138. P. 105026.
30. Ramteke K.H., Dighe P.A., Kharat A.R., Patil S.V.. Mathematical Models of Drug Dissolution : A Review // *Scholars Academic Journal of Pharmacy*. 2014. V. 3, N 5. P. 388–396.
31. Dash S., Murthy P.N., Nath L., Chowdhury P. Kinetic modeling on drug release from controlled drug delivery systems // *Acta poloniae pharmaceutica*. 2010. V. 6, N 3. P. 217–223.
32. Sajadi-Javan Z.S., Varshosaz J., Mirian M., Manshaei M., Aminzadeh A. Thermo-Responsive Hydrogels Based on Methylcellulose/Persian Gum Loaded with Taxifolin Enhance Bone Regeneration: An in Vitro/in Vivo Study // *Cellulose*. 2022. V. 29. P. 2413–2433.
33. Hasibi F., Nasirpour A., Varshosaz J., García-Manrique P., Blanco-López M.C., Gutiérrez G., Matos M. Formulation and Characterization of Taxifolin-Loaded Lipid Nanovesicles (Liposomes, Niosomes, and Transfersomes) for Beverage Fortification // *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2020. V. 122. P. 1900105.
34. Zu S., Yang L., Huang J., Ma C., Wang W., Zhao C.; Zu Y. Micronization of Taxifolin by Supercritical Antisolvent Process and Evaluation of Radical Scavenging Activity // *International Journal of Molecular Sciences*. 2012. V. 13. P. 8869–8881.
35. Riaz T., Zeeshan R., Zarif F., Ilyas K., Muhammad N., Safi S.Z., Rahim A., Rizvi S.A.A., Rehman I.U. FTIR Analysis of Natural and Synthetic Collagen // *Applied spectroscopy reviews*. 2018. V. 53. P. 703–746.
36. Marandi G.B., Hariri S., Mahdavinia G.R. Effect of Hydrophobic Monomer on the Synthesis and Swelling Behaviour of a Collagen-Graft-Poly[(Acrylic Acid)-Co-(Sodium Acrylate)] Hydrogel // *Polymer international*. 2009. V. 58. P. 227–235.