

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный
исследовательский технический университет имени К.И.Сатпаева»

Институт геологии и нефтегазового дела имени К. Турысова

Кафедра Химической и биохимической инженерии

Ситчихина Анастасия Викторовна

«Синтез и исследование полимерных систем пролонгированного действия для стоматологии»

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

Специальность 6B05101 – Химическая и биохимическая инженерия

Алматы 2024

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

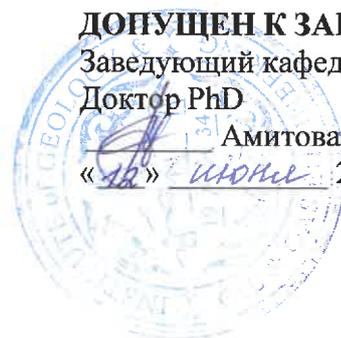
Некоммерческое акционерное общество «Каззахский национальный
исследовательский технический университет имени К.И.Сатпаева»

Институт геологии и нефтегазового дела имени К. Турысова

Кафедра Химической и биохимической инженерии

ДОНУЩЕН К ЗАЩИТЕ
Заведующий кафедрой «ХиБИ»
Доктор PhD

 Амитова А.А.
«12» июня 2024 г.



ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

На тему: «Синтез и исследование полимерных систем пролонгированного действия для
стоматологии»

6B05101- Химическая и биохимическая инженерия

Выполнила

Ситчихина А.В.

Рецензент
Профессор, д.б.н. Кафедра биотехнологии
КазНУ имени Аль-Фараби, факультет
биологии и биотехнологии
Ивашенко А.Т
(подпись)

«12» июня 2024 г.



Научный руководитель
доктор PhD,
ассоциированный профессор
Берилло Д.А
(подпись)

«12» июня 2024 г.



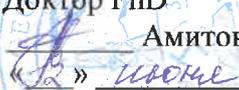
Алматы 2024

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН

Некоммерческое акционерное общество «Казахский национальный
исследовательский технический университет имени К.И.Сатпаева»

Институт геологии и нефтегазового дела имени К. Турысова

Кафедра Химической и биохимической инженерии

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой «ХиБИ»
Доктор PhD
 Амито́ва А.А.
«12» июня 2024 г.



ЗАДАНИЕ
на выполнение дипломной работы

Обучающейся Ситчихиной Анастасии Викторовне

Тема: «Синтез и исследование полимерных систем пролонгированного действия для
стоматологии»

Утверждена приказом Ректора университета № 548-П/Ө от «4» декабря 2023г.

Срок сдачи законченной работы «03» июня 2024г.

Исходные данные к дипломной работе: результаты теоретических и практических исследований криогелей в качестве матрицы для контролируемой доставки лекарственных средств

Краткое содержание дипломной работы:

- а) Литературный обзор
- б) Материалы и методика исследования
- в) Результаты исследований

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей): представлены 27 слайдов презентации работы

Рекомендуемая основная литература состоит из 44 наименований

ГРАФИК
подготовки дипломной работы

Наименование разделов, перечень разрабатываемых вопросов	Сроки представления научному руководителю	Примечание
Формулирование цели и задачи	15 ноября 2023 г.	Выполнено
Литературный обзор	18 января 2024 г.	Выполнено
Материалы и методы	19 февраля 2024 г.	Выполнено
Результаты исследования	24 апреля 2024 г.	Выполнено
Обсуждение полученных экспериментальных данных	19 апреля – 30 мая 2024 г.	Выполнено

Подписи

консультантов и нормоконтролера на законченную дипломную работу с указанием относящихся к ним разделов работы

Наименования разделов	Консультанты, И.О.Ф.(уч. степень, звание)	Дата подписания	Подпись
Формулирование цели и задачи	доктор PhD , ассоциированный профессор, Берилло Д.А.	22 ноября 2023 г.	
Литературный обзор	доктор PhD , ассоциированный профессор, Берилло Д.А.	25 января 2024 г.	
Материалы и методы	доктор PhD , ассоциированный профессор, Берилло Д.А.	26 февраля 2024 г.	
Результаты исследования	доктор PhD , ассоциированный профессор, Берилло Д.А.	2 мая 2024 г.	
Обсуждение полученных экспериментальных данных	доктор PhD , ассоциированный профессор, Берилло Д.А.	30 мая 2024 г.	
Подготовка презентации к защите	доктор PhD , ассоциированный профессор, Берилло Д.А.	22 апреля 2024 г.	
Проверка оформления работы по ГОСТу	доктор PhD , ассоциированный профессор, Берилло Д.А.	12 июня 2024 г.	

Научный руководитель



Берилло Д.А.

Задание принял к исполнению обучающийся



Ситчихина А.В.

Дата

подпись

« 12 » июня 2024 г

АНДАТПА

Дипломдық жұмыс қағаз тасығышта 57 бет көлемінде орындалған. Дипломдық жұмыс 16 суреттен, 11 кестеден және 44 қолданылған әдебиеттерден тұрады.

Өзектілігі. Әдеттегі, бар дәрілік формалар ауыз қуысының терең жараларын емдеу үшін тиісті терапиялық әсер етпейді, олар ауыз қуысынан тез жуылып кетеді (мысалы, майлар, гельдер), кейбіреулері қан айналымына теріс әсер етеді. Сондықтан стоматологияға арналған ұзақ әсер ететін полимерлік жүйелерді синтездеу және зерттеу өзекті, өйткені бұл жүйелер дәрілік заттың терапиялық дозасын азайтуға, оның ұзақ уақыт бойы босатылуын қамтамасыз етуге және ағзаға зиянды әсерін барынша азайтуға мүмкіндік береді.

Жұмыстың мақсаты: стоматологияда қолдануға арналған ұзақ әсер ететін қаңқалы таблетканы жасау үшін әртүрлі құрамдағы криогельдерді зерттеу.

Жұмыстың ғылыми және практикалық маңыздылығы криогельдердің қасиеттерін зерттеуден, оларды стоматологияда дәрілік заттарды ұзақ мерзімді жеткізу үшін пайдалану перспективаларынан тұрады.

Кілт сөздер: криогельдер, антибиотиктер, ұзақ әсер ету, адсорбция, босату.

АННОТАЦИЯ

Дипломная работа выполнена на бумажном носителе в объеме 57 страниц. Дипломная работа включает в себя 16 рисунков, 11 таблиц, список использованной литературы из 44 наименований.

Актуальность. Привычные, уже существующие формы лекарственных средств не позволяют оказывать должное терапевтическое действие для лечения глубоких ран полости рта, они быстро вымываются из ротовой полости (например, мази, гели), некоторые оказывают негативное воздействие на кровотоки. Поэтому синтез и исследование полимерных систем пролонгированного действия для стоматологии актуально, так как данные системы позволяют снизить терапевтическую дозу лекарственного средства, обеспечить долгосрочное его высвобождение и минимизировать пагубное воздействие на организм.

Цель работы: исследование криогелей различного состава для создания каркасной таблетки пролонгированного действия для использования в стоматологии.

Научная и практическая значимость работы заключается в изучении свойств криогелей с перспективой их использования в стоматологии для пролонгированной доставки лекарственных средств.

Ключевые слова: криогели, антибиотики, пролонгированное действие, адсорбция, высвобождение.

ANNOTATION

The thesis is presented in a paper format with a total volume of 57 pages.

The thesis includes 16 figures, 11 tables, and a list of references consisting of 44 sources.

Relevance. Conventional, existing forms of medicinal products do not provide adequate therapeutic effects for the treatment of deep oral cavity wounds, as they are quickly washed out from the oral cavity (e.g., ointments, gels), and some have a negative impact on blood circulation. Therefore, the synthesis and study of prolonged-release polymer systems for dentistry are relevant, as these systems allow for a reduction in the therapeutic dose of the medicinal product, ensure its long-term release, and minimize its harmful effects on the body.

Objective: to study cryogels of various compositions for the creation of a prolonged-release scaffold tablet for use in dentistry.

The scientific and practical significance of the work lies in the study of the properties of cryogels with the prospect of their use in dentistry for prolonged drug delivery.

Keywords: cryogels, antibiotics, prolonged action, adsorption, release.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	10
1. Литературный обзор	11
1.1 Полимерные материалы, используемые в медицине	11
1.2 Полимерные системы, применяемые в стоматологии	16
1.3 Матрицы, применяемые в стоматологии для контролируемой доставки лекарственных средств	20
1.4 Вспомогательные терапевтические вещества в полимерных системах, используемые в стоматологии	23
2 Методика работы, материалы и объекты	28
2.1 Материалы и объекты	28
2.2 Изучение свойств криогелей	28
2.2.1 Качественная реакция на определение количества аминокрупп в криогеле	28
2.2.2 Проверка пористости и набухания криогелей	29
2.3 Исследование адсорбционной способности криогелей с помощью лекарственных средств – метронидазол, цефтриаксон, офлоксацин и цетилпиридиний бромид	30
2.3.1 Исследование адсорбционной способности криогеля состава 30:15:55	31
2.3.2 Исследование адсорбционной способности криогеля состава НРА=DMAAm	32
2.3.3 Исследование адсорбционной способности криогеля состава 30:30:40	32
2.3.4 Исследование адсорбционной способности криогеля состава BisAAm – tretBuAEMA – МАAc (50-50%) (третбутиламин этилметакрилат)	33
2.4 Модификация криогелей и оптимизация условий адсорбирования	33
2.4.1 Модификация криогеля раствором ванилина	33
2.4.2 Оптимизация условий адсорбирования	35
2.4.3 Получение микрочастиц хитозана для модификации криогелей	36
2.4.4 Модификация криогелей с помощью наночастиц на основе аллиламина и бисакриламида	37
2.5 Наблюдение кинетики высвобождения адсорбированного лекарственного средства	39
2.6 Проверка антибактериальной активности криогелей с лекарственным средством	39
3 Результаты и обсуждения	41
3.1 Расчеты пористости и количества аминокрупп криогелей	41
3.2 Результаты наблюдения кинетики адсорбции криогелей	44
3.3 Результаты кинетики высвобождения лекарственных средств из криогелей	44

3.4 Вычисление скорости пропускания криогелей	47
3.5 Результаты проверки антибактериальной активности криогелей с лекарственным средством	48
3.6 Результаты СЭМ – анализа криогеля состава 30:15:55	50
Заключение	52
Список использованной литературы	53

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность. В связи с ускоренными темпами развития науки и техники биосовместимые полимерные системы всё чаще стали рассматриваться в перспективе их использования для адресной и контролируемой доставки лекарственных средств. Синтезировано и исследовано множество полимерных систем на основе природных и синтетических материалов (композитные материалы, криогели, гидрогели, биопленки), нагруженных фармацевтическими субстанциями, для использования в различных областях медицины. Привычные, уже существующие формы лекарственных средств не позволяют оказывать должное терапевтическое действие для лечения глубоких ран полости рта, они быстро вымываются из ротовой полости (например, мази, гели), некоторые оказывают негативное воздействие на кровоток. Поэтому синтез и исследование полимерных систем пролонгированного действия для стоматологии актуально, так как данные системы позволяют снизить терапевтическую дозу лекарственного средства, обеспечить долгосрочное его высвобождение и минимизировать пагубное воздействие на организм.

Цель работы: исследование криогелей различного состава для создания каркасной таблетки пролонгированного действия для использования в стоматологии

Задачи:

1. Изучение свойств криогелей
2. Исследование адсорбционной способности криогелей с помощью лекарственных средств – метронидазол, цефтриаксон, офлоксацин, цетилпиридиний бромид
3. Наблюдение кинетики высвобождения адсорбированного лекарственного средства
4. Модифицировать криогели и условия адсорбции для повышения сорбционной способности
5. Проверка антибактериальной активности криогелей с лекарственным средством

Научная и практическая значимость работы заключается в изучении свойств криогелей с перспективой их использования в стоматологии для пролонгированной доставки лекарственных средств.

1 Литературный обзор

1.1 Полимерные материалы, используемые в медицине

В последнее время уделяется особое внимание проблемам использования полимерных материалов в медицине, включая их применение в эндопротезировании, хирургии, стоматологии, офтальмологии и других направлениях [1].

Регенеративная медицина и тканевая инженерия стремятся создавать биологические заменители, которые могут поддерживать, улучшать или восстанавливать функции тканей, используя каркасы, клетки и биоактивные молекулы [1].

В сфере медицины широко используются разнообразные полимерные изделия: начиная от сердечных клапанов и искусственных кровеносных сосудов, и заканчивая искусственными костями и их фрагментами. Кроме того, полимеры применяются в создании заменителей мышечной ткани, стоматологических материалах, контактных линзах, искусственных хрусталиках, глазных протезах, а также в различных хирургических инструментах. Они находят применение также в аппаратах и контейнерах для транспортировки крови, тонких пленках для покрытия операционных столов, перевязочных материалах, клеях для склеивания тканей, хирургических нитях и препаратах с продолжительным действием и адресной доставкой. Очевидно, что полимерные материалы, как синтетические, так и натуральные, признаны наиболее подходящими в сравнении с другими нефизиологическими материалами как с точки зрения их воздействия на организм, так и по физико-механическим свойствам, особенно с учетом длительного использования в организме [2].

В общем и целом полимеры делятся на синтетические и природные. Преимущества и недостатки природных и синтетических полимеров указаны в таблице 1 [7, 13, 15].

Таблица 1 - Преимущества и недостатки природных и синтетических полимеров [7].

Полимер	Преимущества	Недостатки
Природный	Содержит подавляющее количество адгезивных молекул, которые поддерживают клеточную адгезию	Довольно сложная технологичность, их механические свойства неподходящие, изменение от партии к партии может вызвать иммунный ответ живой ткани
Синтетический	Обладает более контролируемыми, настраиваемыми	Низкое взаимодействие клеток с каркасом (низкая адгезионная

	физико-химическими, механическими свойствами и способностью к разложению, легко поддаются манипуляциям с ними, биоинертны	способность), при приготовлении используются токсичные растворители
--	--	--

Рассмотрены новые тенденции в биомедицинском применении гибридных полимерных гидрогелей, полученных путем объединения природных полимеров с синтетическими полимерами [6].

Одним из перспективных направлений контролируемого высвобождения обезболивающих веществ является их включение в структуру полимерных биосовместимых пленок. В состав некоторых пленок, состоящих из одного или нескольких слоев, или пленок на основе термочувствительного гидрогеля, могут входить синтетические или натуральные полимеры. В лекарственной форме лекарственное средство высвобождается из матрицы в ротовую полость за счет эрозии и контролируемой диффузии. Полимеры, которые чаще всего используются в области стоматологии в качестве мукоадгезива, являются преимущественно гидрофильными полимерами, которые набухают и обеспечивают цепное взаимодействие с молекулами муцина в слизистой оболочке щеки. Примеры таких набухающих полимеров включают гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу натрия, карбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидон и хитозан [3,4,5].

Гомополисахариды, гетерополисахариды, а также полипептиды, белки и нуклеиновые кислоты, представлены с точки зрения их способности образовывать гидрогели с синтетическими полимерами, процедур получения полимерных органических гибридных гидрогелей, общих физико-химических свойств и основных биомедицинских применений (т.е. тканевой инженерии, перевязки ран, доставки лекарств и т.д.) [6].

Важнейшими полимерами в медицине являются гидрогели.

Гидрогели, созданные на основе полимеров, представляют собой уникальные материалы, образованные путем сшивания гидрофильных полимерных цепей. Их выдающаяся способность к поглощению и удержанию больших объемов воды и биологических жидкостей делает их важными для различных областей, включая медицину и промышленность. При этом они сохраняют свою трехмерную структуру, что делает их особенно эффективными в качестве материалов для контролируемой доставки лекарств, создания биосенсоров, тканевой инженерии и других приложений [11].

Существует ряд факторов, которые учитываются при классификации гидрогелей. Эти факторы включают источник материала, методы получения, структуру сетки (например, химически сшитые или физически сшитые),

размеры (макрогели, микрогели, наногели), чувствительность к раздражителям (физическим, химическим, биохимическим стимулам), заряд полимерной сетки (неионный, ионный, цвиттерионный, амфотерный), физический аспект (микро-/наночастицы, пленки, матрицы, гели и др.), конфигурацию (аморфную, полукристаллическую), состав (гомополимерные, мультиполимерные, гетерополимерные, сополимерные, взаимопроникающие полимерные сетки, гибриды, композиты) и разлагаемость (биоразлагаемые, биоабсорбируемые, биоэродируемые, разлагаемые контролируемым образом) [6].

Существует четыре основных типа природных биоразлагаемых полимеров, используемых в гибридных гидрогелях (таблица 2) [6, 15].

Таблица 2 - Натуральные полимеры, используемые в органических гибридных гидрогелях для медицинского применения [6].

Полисахариды		Полипептиды и белки	Полинуклеотиды и другие
Гомополисахариды	Гетерополисахариды		
Целлюлоза и производные	Хитозан и производные	Желатин	ДНК
Крахмал и производные	Хитин	Коллаген	РНК
Декстран	Альгиновая кислота и производные	Альбумины	Лигнин
Декстрины и циклодекстрины	Гиалуроновая кислота	Эластин	
Каррагинан и производные	Ксантановая камедь	Фибрин	
Гликоген	Гепарин	Фибронектин	
Инулин	Гликозаминогликаны	Фибриноген	
Гуаровая камедь	Глюкоманан	Иммуноглобулины	
Пектин	Протеогликаны	Соевый белок	
	Агар	Сывороточный протеин	
	Арабиниксиланы	Шелк	
		Лактоферрин	
		Кератин	

		Казеин	
		Синтетические белки	
		Проламины(глютен, глиадин)	
		Лизоцим	
		Гистоны	
		Ферменты	
		Гемоглобин	
		Цитохром С	
		Белковые гормоны	
		Интерферон	

Наиболее распространенными синтетическими биоразлагаемыми полимерами, используемыми в медицине, являются, поли-(α -гидроксикислоты), включая, поли - (гликолевую кислоту) (PGA), поли - (молочную кислоту) (PLA) и полидиоксанон (PDS) [9].

Полимер полимолочная кислота или более известный под аббревиатурой PLA, представляет собой универсальный биополимер. Соответствующие медицинские применения могут варьироваться от тканевой инженерии, регенеративной медицины до ортопедических средств индивидуальной защиты медицинского оборудования, кардиологии и стоматологии [8].

Целлюлоза — один из наиболее распространенных биополимеров, так как она является ключевым компонентом в различных биологических процессах. Однако синтез гидрогелей из целлюлозы сталкивается с основной проблемой: целлюлоза не растворяется в воде и других обычных растворителях. Стандартный подход к увеличению ее растворимости заключается в этерификации гидроксильных групп метиловыми или этиловыми компонентами [10].

Современные тенденции в разработке гидрогелевых систем доставки лекарств нацелены на высвобождение препаратов в ответ на различные специфические триггеры, такие как изменения в pH, температурные изменения

или присутствие определенных ферментов. Это позволяет достигать адресной доставки лекарств к нужным участкам организма и минимизировать потенциальную системную токсичность [11].

В последнее время полисахарид хитозан проявил уникальные свойства, которые делают его весьма перспективным в регенеративной медицине. Помимо его превосходных антимикробных и ранозаживляющих характеристик, этот биополимер обладает такими благоприятными свойствами, как биосовместимость, биоразлагаемость, а также способность формировать пленки и волокна [12].

Полисахариды, наиболее распространенные природные полимеры, используют ковалентные гликозидные связи для соединения своих повторяющихся мономерных звеньев [12].

Этот полисахарид, содержащий повторяющиеся звенья β -(1,4)-2-ацетамидо-2-дезоксид-Д-глюкозы, обладает широким спектром биологических и физико-химических характеристик. Это связано с наличием различных функциональных групп в этом поликатионном полисахариде, которые могут быть легко модифицированы с помощью различных химических реакций. Например, аминогруппа ($-\text{NH}_2$) может подвергаться многочисленным процессам, таким как реакция с альдегидами и кетонами посредством реакции Шиффа, хелатирование металлов, сульфирование, алкилирование, ацетилирование, карбоксиметилирование и другие. Новое применение этого полисахарида включает его использование в доставке лекарств и тканевой инженерии, где он может выступать в качестве матричной молекулы в промышленной фармацевтике [12].

Из-за крайне низкой биодоступности препаратов, наносимых на поверхность глазного яблока, разработка офтальмологических лекарственных средств является технологически сложной задачей [14].

Синтетические полимеры, одобренные Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) для офтальмологического и клинического применения, включают полиэтиленгликоль (PEG), поливиниловый спирт (PVA), полигликолевую кислоту (PGA), поли(молочную ко-гликолевую кислоту) (PLGA), поли[2-(диметиламино)этилметакрилат] (DMAEM), поликапролактон (PCL), полиакриловую кислоту (PAA) и полиамидоамин (PAMAM) [13].

К распространенным биологическим полимерам, применяемым для создания глазных биоматериалов и систем доставки лекарств, относятся целлюлоза, хитозан, гиалуроновая кислота, коллаген, карбоксиметилцеллюлоза, желатин, декстран, гуаровая камедь, пуллулан и полидопамин [13].

Таким образом, установлена взаимодополняющая связь между синтетическими и натуральными полимерами. Гибридные полимеры представляют большой интерес в доставке лекарственных средств. Синтетические биополимеры отличаются большей устойчивостью к ответным реакциям организма. Натуральные же имеют хорошую адгезивность.

1.2 Полимерные системы, применяемые в стоматологии

Поражения слизистой оболочки полости рта, вызванные различными патологическими агентами - инфекционными, механическими, химическими, термическими - широко распространены в различных направлениях стоматологии [7].

Встречая препятствия из-за недостаточной адгезионной прочности и, как следствие, ограниченного времени удержания лекарственного средства, обычные пероральные терапевтические препараты часто сталкиваются с трудностями в достижении необходимой эффективности [23].

Основные категории стоматологических материалов включают полимеры, керамику, металлические сплавы и композиты. Полимеры, среди них, выделяются своей универсальностью и многофункциональностью. В стоматологии наиболее распространены полимерные материалы, такие как полиметилметакрилат (PMMA), целлулоид, фенолформальдегид, поливинилхлорид (ПВХ) и гидрогели. Среди полисахаридов - хитозан, целлюлоза, гиалуроновая кислота, альгинаты и агароза являются наиболее широко используемыми и исследованными [15].

При выборе полимера следует учитывать его безопасность для всех тканей полости рта — десен, слизистой оболочки, пульпы и костей — дополнительно устраняя риск вымывания или диффузии токсичных компонентов из материалов [15].

Карбоксиметилхитозан, производный от натурального биологического материала хитозана, представляет широкие перспективы в области тканевой инженерии благодаря его уникальной водорастворимости, способности формировать пленки и обеспечивать замедленное высвобождение. В отличие от хитозана, карбоксиметилхитозан обладает улучшенной способностью образовывать мембраны и связывать ионы, что значительно расширяет его применение в тканевой инженерии полости рта [17].

Карбоксиметилхитозан проявляет ожидаемые результаты в экспериментах, независимо от того, применяется ли он отдельно для антибактериального действия и стимуляции пролиферации и дифференциации клеток, или используется в качестве материала для создания каркасов, гидрогелей, модифицированных веществ и биологически активных компонентов и факторов роста [17].

Исследование показало, что гидрогельная смесь, содержащая полинуклеотиды и гиалуроновую кислоту, может улучшить процесс заживления ран. Этот эффект обусловлен стимуляцией роста и жизнеспособности клеток, а также поддержанием формирования плотных многослойных клеточных структур в моделях фибробластов десны *in vitro* (вне организма) [15].

Клинические исследования показывают, что положительный эффект от применения гиалуроновой кислоты также наблюдался у пациентов с

хроническими воспалительными заболеваниями десен и пародонта и у пациентов с язвами полости рта [16].

В результате одного из исследований было выявлено, что наногидроксиапатит обладает способностью способствовать заживлению. Использование гидрогелевой основы с добавлением гидроксиапатита способствует регенерации как костной, так и мягкой ткани. Путем введения частиц наногидроксиапатита в состав гидрогеля был создан композитный каркас ГН для стентов. При внедрении материала ГН в резцы нижней челюсти у крыс после удаления зуба было замечено более чем 50% увеличение площади новой кости и более чем 60% увеличение альвеолярного отростка через 4 недели. Кроме того, мягкие ткани раны зажили в течение 1 недели [18].

Для увеличения объема мягких тканей в стоматологической хирургии часто используются имплантируемые расширители. Эти устройства должны постепенно увеличивать свой объем, оказывая постоянное давление на окружающие ткани в течение нескольких недель [20].

Разработаны расширители тканей на основе гидрогелей, обладающих возможностью регулируемого расширения. Эти гидрогели синтезированы из сополимеров определенных метакрилатов и винилпирролидона, а также объединены с использованием комбинации неразлагаемых (гликольдиметакрилатов) и гидролитически разлагаемых (N, одиметакрилоилгидроксиламин) сшивающих агентов [20].

Анестетик бензокаин был включен в состав гидрогелей, и эксперименты по кинетическому высвобождению показали, что большая часть препарата (90%) высвобождалась в течение 48 часов [20].

Самонадувающиеся расширители мягких тканей представляют собой важный метод в реконструктивной хирургии. Они основаны на сополимерах поли(стирол-альт-малеинового ангидрида), ковалентно связанных с р-дивинилбензолом. Гидрогели проявляли набухание в результате гидролиза, с периодом индукции в первые два дня, когда изменение объема минимально, и последующим постепенным увеличением объема в течение 30 дней в забуференном физиологическом растворе. Их окончательный объем после набухания увеличивался более чем в 14 раз по сравнению с сухим объемом и практически не зависел от содержания сшивающего агента. Модуль упругости при сжатии составлял от 750 до 850 кПа [19].

Термочувствительные гидрогели также широко применяются. Для их создания использовалась система инициирования окисления и восстановления, включающая персульфат аммония и тетраметилэтилендиамин, а также сшивающий агент N, N'-метиленбисакриламид, дополненный N-гидроксиметилакриламидом в концентрации 8,5%. Компоненты N-изопропилакриламид и N-гидроксиметилакриламид растворялись в деионизированной воде и взаимодействовали с N, N'-метиленбисакриламидом, персульфатом аммония и тетраметилэтилендиамином в течение 3 часов при комнатной температуре. В результате получался бесцветный прозрачный гель в цилиндрической форме, который затем замачивался в деионизированной воде и

высушивался. Биосовместимость материала *in vitro* подтверждалась тестами на цитотоксичность, взаимодействие клеток/каркасов, гемолиз и пирогенность [21].

Синтезированный гидрогель оказался термочувствительным, что соответствует ожиданиям, с нижней критической температурой раствора на уровне 38 °С. С помощью сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) было обнаружено плотное соединение клеток и каркасов, образующее идеальную границу раздела, а форма клеток оставалась сохранной. Уровень гемолиза составил 2,54%, и не было обнаружено реакций на пирогены [21].

Особые свойства геллана, позволяющие ему образовывать гели в различных средах, стали основой для создания форм с контролируемым высвобождением. Эти формы были исследованы для применения в различных областях, включая оральные, офтальмологические, назальные и другие. Недавние исследования предполагают, что материалы, основанные на геллане, могут также быть использованы в регенеративной медицине, стоматологии или технологии генной терапии. Полимерная структура геллана состоит из повторяющихся звеньев тетрасахаридов l-рамнозы, d-глюкозы и d-глюкуроната [22].

Мезопористые наночастицы диоксида кремния (MSN) перспективны в качестве безопасных и эффективных средств доставки лекарств для лечения различных заболеваний полости рта. Недавно были созданы системы доставки лекарств на основе MSN, которые предназначены для борьбы с пародонтитом, раком, гиперчувствительностью дентина и кариозными полостями [24].

MSN, используемые в качестве системы доставки лекарств, могут быть настроены для эффективного сочетания с различными лекарственными препаратами, преодолевая системную токсичность и проблемы с низкой растворимостью. В качестве универсальной наноплатформы для совместной доставки нескольких соединений MSN способствуют повышению эффективности терапии и обещают успешные результаты в борьбе с устойчивостью к антибиотикам [24].

Наноматериалы, благодаря своим выдающимся антибактериальным свойствам, биосовместимости и высокой электропроводности, открывают широкие перспективы в области биомедицины. Они активно применяются для профилактики и лечения заболеваний полости рта. Их малые размеры частиц и способность к биоразложению делают их перспективными решениями для тканевой инженерии, особенно в контексте реабилитации и регенерации тканей полости рта [25].

Среди этих наноматериалов выделяется наноразмерный диоксид титана (nano-TiO₂), который широко признан в стоматологии благодаря своей выдающейся биосовместимости, антибактериальной и фотокаталитической активности. Его потенциал также оценивается в различных областях, включая модификацию поверхности зубных имплантатов, тканевую инженерию, носители для доставки лекарств, добавки в стоматологические материалы, а также в диагностике и лечении опухолей полости рта [26].

Однако биобезопасность nano-TiO_2 вызывает споры и стала ключевым препятствием при разработке nano-TiO_2 в стоматологии [26].

Челюстно-лицевая инфекция является распространенным заболеванием в стоматологии и трудно поддается лечению из-за ее высокой способности распространяться на жизненно важные анатомические структуры. Чрезмерные уровни активных форм кислорода (АФК) в инфицированных тканях приводят к повреждению клеток и препятствуют регенерации тканей [27].

Системы наночастиц для удаления АФК и ремоделирования воспалительного микроокружения являются многообещающими в лечении челюстно-лицевого воспаления [27].

Была разработана новая наноплатформа доставки лекарств, реагирующая на стимулы микросреды (NMPB@Cur@PDA), основанная на функционализированном полидопамином (PDA) полумезопористом нанозиме берлинской лазури (NMPB) для доставки куркумина (Cur) при лечении челюстно-лицевой инфекции [27].

Низкий pH и избыток АФК в воспалительной микросреде вызывают деградацию внешнего слоя PDA наноконплекса, обнажая нанозим NMPB и загруженный Cur, который синергически действуют как поглотитель АФК и противовоспалительный агент, соответственно, и индуцируют поляризацию макрофагов [27].

Эксперименты в условиях *in vitro* представили убедительные доказательства эффективности новых наноконплексов для удаления различных активных форм кислорода и подавления воспалительных процессов, вызванных липополисахаридами. Кроме того, результаты исследований *in vivo* на модели инфекции челюстно-лицевой области у мышей показали, что NMPB@Cur@PDA обладает высокой биосовместимостью, существенно снижает воспалительные реакции в пародонтальных тканях и способствует заживлению поврежденных тканей [27].

Липосомы представляют собой сферические везикулы с двухслойной мембранной структурой, спонтанно образующиеся из фосфолипидов, диспергированных в водной среде. Липосомы являются отличным переносчиком лекарственных средств с амфифильными свойствами [28].

Липосомы характеризуются высокой биосовместимостью, способностью к биоразложению и отсутствием иммуногенности. Они могут быть использованы для доставки лекарственных препаратов, улучшения их растворимости, стабильности и терапевтического эффекта, а также для снижения их токсичности. В последние годы липосомные системы доставки препаратов нашли широкое применение в стоматологии [28].

Синтетический гидроксипатит играет важную роль в области имплантологии, стоматологии и регенеративной медицины. Благодаря своей низкой токсичности и совместимости с костной и минерализованной тканью зубов, он используется в качестве заменителя кости. Его пористая структура и способность нанокристаллического гидроксипатита к высокой нагрузке

позволяют применять его в фармацевтике как носитель для лекарственных препаратов или систему для контролируемой доставки лекарств [29].

Полимолочно-когликолевая кислота (PLGA) представляет собой сополимер, содержащий молочную и гликолевую кислоты. Этот синтетический полимер является биоразлагаемым и биосовместимым, что делает его широко применимым в области биомедицины и фармацевтики. PLGA химически представляет собой сложный полиэфир, включающий молочную и гликолевую кислоты [30].

В зависимости от соотношения PLA и PGA, используемого в процессе полимеризации, PLGA может принимать различные формы. Эти формы обычно определяются на основе молярной доли мономеров, использованных в процессе (например, PLGA 75:25 обозначает сополимер, в котором содержится 75% PLA и 25% PGA). Кристалличность PLGA может варьироваться от полностью аморфного до полностью кристаллического состояния в зависимости от структуры блоков и молярного соотношения [31].

Свойства PLGA, такие как температура стеклования (T_g) и степень кристалличности, могут быть изменены путем изменения соотношения молочной и гликолевой кислот в его составе. PLGA также совместим с несколькими другими полимерами, а также со своими собственными мономерами, и сообщается о его применении для контролируемой доставки лекарств [30].

PLA представляет собой сложный полиэфир, который формируется путем конденсации гидроксильных и карбоксильных групп мономеров молочной кислоты или раскрытия лактидного кольца [31].

PGA - это биоразлагаемый термопластичный полимер и простейший линейный алифатический полиэфир. Он может быть получен из гликолевой кислоты путем поликонденсации или полимеризации с раскрытием кольца. Комбинирование сетки PGA с раствором PLA привело к значительному увеличению устойчивости к сжатию по сравнению с использованием только PGA [31].

Полимер PLGA синтезируется различными методами. В основном реакциями поликонденсации или полимеризацией двух мономеров, лактида и гликолида с раскрытием цикла, в присутствии катализатора, такого как октоат олова, в высоком вакууме и при температуре 160 °C-190 °C. Лактиды и гликолиды представляют собой циклические димеры, полученные в результате дегидратации молочной и гликолевой кислот [32].

1.3 Матрицы, применяемые в стоматологии для контролируемой доставки лекарственных средств

В полимерных системах сами полимеры - пленки, гидрогели, криогели, композитные материалы являются матрицами и оказывают пролонгирующее действие. То есть замедляют время высвобождения лекарственного средства на очаг поражения.

Биосовместимые и биоразлагаемые полимерные наночастицы показали значительный потенциал в области контролируемой доставки лекарств, демонстрируя высокий терапевтический эффект. Лекарственные препараты, основанные на полимерных наночастицах, обеспечивают глубокое проникновение в ткани, продлевая время действия лекарства и повышая его эффективность, при этом минимизируя побочные эффекты [33].

Наночастицы серебра, полученные восстановлением нитрата серебра борогидридом, проявляют долговременную активность в отношении устойчивых микроорганизмов, вызывающих кариес, периодонтит, периимплантит, воспаление корневых каналов и кандидоз полости рта [33].

Наночастицы хитозана формируются путем коагуляции полимера из растворов различной концентрации, обработки уксусной кислотой и сшивания триполифосфатом натрия, что приводит к образованию полимерного комплекса. Эти наночастицы, изготовленные из биологически активного, биосовместимого и биоразлагаемого хитозана, используются в качестве носителей для целенаправленной доставки лекарств, таких как доксициклин, амоксициллин и клавулановая кислота, а также симвастатин, к поврежденным тканям зубов. Это обеспечивает длительное высвобождение лекарства и, таким образом, позволяет снизить терапевтическую дозу [33].

Был разработан нанокомпозит Sponge-C-MTR, который представляет собой губку на основе гиалуроната, насыщенную метронидазолом (MTR), и наноструктурированные липидные носители, содержащие куркумин (CUR-NLC), обернутые мембраной. CUR-NLC, полученные путем гомогенизации и обработки липидной смеси с использованием высокочастотного ультразвука, проявили высокую емкость нагрузки (5% масс./масс.) и эффективное извлечение лекарственного средства (95% масс./масс.) [35].

Гель на основе хлоргексидина (Chlosite, ГИМАС, Казалеккио-ди-Рено, Болонья, Италия) содержит две активные формы хлоргексидина, включенные в ксантан (полимер на основе сахара), который служит носителем для 0,5% хлоргексидина диглюконата и 1% хлоргексидина дигидрохлорида. Ксантановый носитель обеспечивает постепенное высвобождение компонентов геля до двух недель, поддерживая концентрацию хлоргексидина на уровне выше 100 мкг / мл, что обеспечивает эффективное уничтожение патогенных бактерий [36].

Другой метод доставки хлоргексидина - это перичип (пародонтальный вкладыш RegioChip 2,5 мг, Dexcel Pharma Technologies Ltd., Нортгемптоншир, Великобритания). Этот вкладыш имеет форму небольшого листа размером 2 × 3 мм и содержит 2,5 мг хлоргексидина глюконата, который связан с желатиновой матрицей. Постепенное гидролизирование матрицы обеспечивает высвобождение хлоргексидина до ее биологического разложения. Основное преимущество Перичипа перед другими формами хлоргексидина заключается в его фармакокинетических свойствах. Высвобождение вещества из чипа происходит двухфазно: в течение первых 24 часов освобождается 40%

препарата, а затем в течение следующих 7-10 дней хлоргексидин постепенно высвобождается до конца [36].

Весьма перспективной формой доставки лекарственных средств на сегодняшний день являются криогели.

Криогели - это пористые полимерные материалы с системой сообщающихся пор. Термин "криогель" впервые был использован В.И. Лозинским для обозначения гелей, приготовленных в среде замороженного растворителя. Криогели синтезируются методом криогелирования (криогенного гелеобразования), основанным на использовании эффекта понижения температуры ниже точки замерзания чистого растворителя. Визуально смесь представляет собой твердое вещество [41].

Системы доставки лекарств и биомолекул на основе криогеля являются предметом интенсивных исследований. Биополимеры широко используются для создания таких материалов путем их сочетания с синтетическими полимерами, формирования полимерных комплексов и по отдельности. Важно отметить, что для систем доставки лекарственных средств важным условием является не только и не столько пористость гелевого материала, но и связывание лекарственного средства с полимерной матрицей. Часто для конъюгации лекарственного средства с матрицей используют гидролитически расщепляемые связи, такие как простые и сложноэфирные связи. Эти типы связей обеспечивают долгосрочное высвобождение лекарств и увеличивают период их полувыведения из организма [41].

Как правило, криогели имеют пористость 90% и макроканалы размером 30-200 мкм, в зависимости от условий приготовления. Криогели обладают способностью неограниченного проникновения растворенных веществ, а также большой площадью поверхности для прикрепления и пролиферации клеток млекопитающих [42].

Криогелям по-прежнему уделяется значительное научное и промышленное внимание из-за их выдающихся свойств, таких как суперадсорбирующие свойства, высокая пропускная способность, способность модулировать профиль высвобождения лекарственных средств и биосовместимость. Они находят применение в создании каркасов тканей, доставке лекарственных препаратов, трансплантации клеток и терапии на основе стволовых клеток благодаря своей превосходной биосовместимости [43].

В одном из исследований новые системы доставки лекарств для заживления ран на основе акриловых (A) и стирольных (S) мономеров $\alpha/\beta/\gamma$ -циклодекстрина ($\alpha/\beta/\gamma$ -CD) были синтезированы и сополимеризованы с 2-гидроксиэтилметакрилатом (HEMA) с помощью технологии криополимеризации. Трехмерные макропористые криогели, содержащие гидрофобные полости, были загружены ломефлоксацином (LOM), пироксикамом (PIR) и флуконазолом (FLU) с эффективностью загрузки лекарств (DLE) до 78%. В зависимости от разработанных систем было

достигнуто высвобождение лекарств при различных воздействиях с эффективностью от 23 до 95% [43].

Противогрибковый агент вориконазол был включен в состав физически сшитого криогеля, содержащего ПВС и хитозан (CS), с добавлением N-изопропилакриламида - NIPAAm (CS-g-PNIPAM) для нанесения на слизистые оболочки. Анализы на клеточных культурах подтвердили, что криогели не токсичны, а профили высвобождения вориконазола из геля CS-g-PNIPAM / PVA 75/25 показали высвобождение до 80% инкапсулированного препарата в течение 8 часов. Пролонгированное высвобождение диклофенака в течение двух недель изучали с использованием природных биополимерных криогелей на основе кефирана. Кефиран - это биосовместимый водорастворимый разветвленный полисахарид, выделенный из зерен кефира. Каркасы были получены путем криогелирования 2% мас./об. водного раствора кефирана без использования каких-либо сшивающих агентов [44].

1.4 Вспомогательные терапевтические вещества в полимерных системах, используемые в стоматологии

В качестве вспомогательных терапевтических веществ в полимерных системах могут служить противовоспалительные препараты, антибактериальные, ранозаживляющие, кровоостанавливающие, антисептические, обезболивающие.

Накопление патогенных микроорганизмов на дентальных имплантатах и их компонентах может спровоцировать воспалительные процессы в тканях вокруг имплантата и вызвать развитие периимплантита. Применение антимикробных препаратов направлено на снижение числа микроорганизмов в области имплантации. Исследования показали, что использование антибиотиков для местного применения при лечении периимплантита сопровождается улучшением глубины зондирования, что значительно ниже по сравнению с группой контроля (без лечения). Антимикробные препараты могут включать в себя хлоргексидин и антибиотики [36].

Метронидазол (MTR) - антибиотик из семейства нитро-5-имидазолов, часто используемый для лечения поражений пародонта из-за его действия против анаэробных организмов, тесно связанных с повреждением тканей пародонта [35]. Метронидазол выпускается в виде крема для полости рта и обладает широким спектром бактерицидного действия против облигатных анаэробов полости рта, даже против изолятов из инфицированной некротической пульпы [38].

Куркумин (CUR) - это полифенольный компонент, известный своим разнообразным спектром терапевтических свойств и биологической активности, включая антиоксидантные, противовоспалительные, противомикробные, противоартритные и химиопрофилактические свойства. В стоматологии он также нашел широкое применение. После удаления зуба его местное применение может снизить воспаление мягких тканей, защитить рану

от бактериальной инфекции, способствовать образованию коллагена и стимулировать рост клеток, что в свою очередь улучшает процесс регенерации тканей [35].

Доступные широкому кругу людей натуральные продукты могут стать альтернативой или дополнением к противокариесной терапии. Иногда комбинированное использование двух компонентов приводит к более сильному противомикробному эффекту, чем простое суммирование их индивидуальных свойств. Такие синергетические сочетания часто являются предпочтительными вариантами лечения, поскольку отдельные препараты могут не обладать достаточной эффективностью, когда применяются по отдельности. Клюква содержит фенольные соединения, такие как проантоцианидины (РАС), которые препятствуют образованию биопленки. Мед манука богат агентом метилглиоксалем (MGO), проявляющим кариостатическое действие. Различные экстракты клюквы были протестированы в парах с медом манука или MGO с использованием анализа с хорошо диффузирующими и 96-лунным анализом в присутствии *Streptococcus mutans* для оценки синергизма. Синергетический эффект был выявлен в экстрактах клюквы типа R и RE в сочетании с медом манука и MGO [37].

Корень *Polygoni cuspidati* является богатым ресвератролом источником с противовоспалительным, ангиогенным и нейропротекторным действием. Сырье было стандартизировано по содержанию ресвератрола, для которого существует специальное обоснование для введения в слизистую оболочку полости рта. Для улучшения растворимости ресвератрола и обеспечения его высокого содержания в растительном материале был применен метод экстракции с помощью ультразвука. Было обнаружено, что добавление циклодекстрина повышает эффективность извлечения ресвератрола (с 13 до 297 мкг на 1 г растительного сырья в случае экстрактов из 50% этанола) и усиливает его антиоксидантную активность по сравнению с чистым экстрактом *Polygoni cuspidati*/ресвератролом. Циклодекстрин играет роль функционального экстракта с точки зрения технологических свойств (увеличивает извлечение ресвератрола из экстракта, улучшает мукоадгезивные свойства). Циклодекстрин повышает эффективность извлечения ресвератрола из корневища *Polygoni cuspidati*, которое является богатым источником ресвератрола, а его экстракт, заключенный в мукоадгезивную таблетку, гарантирует пролонгированное действие в месте введения [34].

Макролиды, класс поликетидов, полученных из натуральных продуктов, которые состоят из большого макроциклического лактонового кольца, обычно используются для лечения инфекций, вызываемых β -гемолитическими стрептококками, пневмококками, стафилококками и энтерококками, обладающих несколько более широким антимикробным спектром, чем пенициллин. Эритромицин является макролидным антибиотиком для лечения ряда бактериальных инфекций [38].

Фторид, основной анион фтора, является одним из наиболее эффективных средств для предотвращения развития кариеса. Исследования

показали, что фторид также способен ингибировать енолазу - ключевой фермент гликолитического пути. Это ингибирование приводит к уменьшению роста и снижению выработки кислоты стрептококками полости рта, такими как *S. Mutans* [38].

В таблице 3 приведены некоторые противомикробные препараты, применяемые в стоматологической практике. [39]

Таблица 3 - Противомикробные препараты, полезные в стоматологической практике [39].

Инфекция	Подход к лечению
Острый некротизирующий язвенный гингивит	Основным выбором является метронидазол в дополнение к пенициллиновой группе
Одонтогенная инфекция	Предпочтительные фторхинолоны, в частности моксифлоксацин Амоксициллин+клавуланат
Грамотрицательные одонтогенные инфекции	Аминогликозиды
Инфекции костей и тканей десны	Тетрациклины
Анаэробные бактериальные инфекции	Клиндамицин
Облигатные анаэробные инфекции	Метронидазол
Инфекция полости рта, но не гиперчувствительность I типа к препаратам группы пенициллина.	Цефалоспорины

В настоящее время в клинической стоматологии в качестве новейших технологий разрабатываются формы лекарственных средств на основе иммобилизации их на различных биополимерных матрицах. Основное преимущество данных форм – обеспечение длительной адресной доставки лекарственных средств, при которой создается высокая концентрация на очаге поражения полости рта и минимальная концентрация в кровотоке, что позволяет минимизировать негативное воздействие на организм (например, развитие резистентных штаммов в желудочно-кишечном тракте) [40].

В таблицах 4-6 представлена классификация лекарственных средств, применяемых в стоматологии [40].

Таблица 4 - Классификация антимикробных лекарственных средств, применяемых в стоматологии [40].

Класс	Примеры
Тетрациклины	Доксициклин, Метациклин, Окситетрациклин,
β-лактамы антибиотики.	Природные: бензилпенициллин,

Пенициллины		феноксиметилпенициллин; Полусинтетически: метициллин, оксациллин, ампициллин, амоксициллин
β -лактамы Цефалоспорины	антибиотики.	Цефалотин, Цефуроксим, Цефотаксим Цефтриаксон, Цефпиром, Цефтобипрол
β -лактамы Карбапенемы	антибиотики.	Имипенем,
β -лактамы Монобактамы	антибиотики.	Азтреонам,
Макролиды и азалиды		эритромицин, олеандомицин, азитромицин, спирамицин, джозамицин, мидекамицин, Кларитромицин,
Аминогликозиды		Стрептомицин, Гентамицин, Тобрамицин, Амикацин,
Линкозамиды		Клиндамицин,
Производные нитроимидазола	имидазола и	Тинидазол, Метронидазол,
Хинолоны		Офлоксацин, Ципрофлоксацин, Левифлоксацин,

В таблице 5 представлена классификация антимикробных лекарственных средств, применяемых в стоматологии [40].

Таблица 5 - Противовирусные лекарственные средства в стоматологии[40].

Класс	Примеры
Средства обезболивания	1% пиромикаиновая мазь, 10% аэрозоль лидокаина.
Специфические противовирусные средства	Ацикловир, Валацикловир, Пенциклавир, Бонафтон
Лекарственные средства местного симптоматического действия.	Сангвиритрин, Этоний, Мефенаминат натрия,
Протеолитические ферменты	Трипсин, Химотрипсин
Кератопластические средства	Солкосерил, Масло шиповника, облепиховое масло, Бетакаротен (каротолин), Алоэ линимент.

В таблице 6 представлена классификация противовоспалительных лекарственных средств, применяемых в стоматологии [40].

Таблица 6 - Противовоспалительные лекарственные средства в стоматологии [40].

Класс	Примеры
Стероидные противовоспалительные средства	Гидрокортизон, Дексаметазон, Преднизолон, Флуоцинолона ацетонид, Триамцинолон
Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	Кетопрофен, Ибупрофен, Диклофенак натрия, Ацеклофенак
Ферментные средства	мазь «Лингезин»

2 Методика работы, материалы и объекты

2.1 Материалы и объекты

Объекты:

Имеется четыре вида макропористых криогеля на основе метакриловой кислоты, акриламида, аллиламина, диметилакриламида, бисакриламида, гидроксипропил акрилата следующего состава, (бисакриламид – как сшивающий агент):

- 30:15:55 (Метакриловая кислота : аллиламин : акриламид / бисакриламид)

- 30:30:40 (Метакриловая кислота : аллиламин : акриламид / бисакриламид)

- НРА=DMAAm (НРА – гидроксипропил акрилат, DMAAm - диметилакриламид)

- BisAAm – tretBuAEMA – МААс (50-50%) (третбутиламин этилметакрилат)

Материалы:

Соляная кислота, карбонат натрия, натрия хлорид, додецилсульфат натрия, питательный агар (ТМ Media), ванилин, хитозан.

Используемые лекарственные субстанции:

- Метронидазол - антибиотик (торговое название «Метрид», раствор для инфузий, концентрация 0,5%, 500 мг на 100 мл)

- Цефтриаксон - антибиотик (порошок для приготовления раствора для инъекций, 1г)

- Офлоксацин - антибиотик (торговое название «Офло», раствор для инфузий, концентрация 0,2%, 200 мг на 100 мл)

- Цетилпиридиний бромид – антисептическое средство наружного применения, применяется в стоматологии (раствор из сухой навески, 0,04 моль/л)

Используемые приборы: УФ – спектрофотометр (SHIMADZU UV – 2600i), сушильный шкаф, лабораторная посуда, рН-метр (BIOBASE PH – 210), аналитические электронные весы (Fa3004), автоклав, лиофильная сушилка, вытяжной шкаф, ламинарный бокс, автоматический дозатор, электрическая плита.

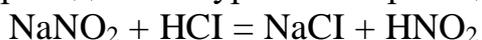
2.2 Изучение свойств криогелей

2.2.1 Качественная реакция на определение количества аминогрупп в криогеле

Для проведения качественной реакции на определение аминогрупп в криогеле было использовано свойство криогелей, связываться с аминогруппами

азотистой кислоты. Количество аминогрупп определялось с помощью титрования азотистой кислоты перманганатом калия.

Готовится 0,01 молярная азотистая кислота в мерной колбе на 100 мл. Для этого берется 0,069 г нитрата натрия и 2 мл соляной кислоты 0,5 молярной, исходя из ниже приведенного уравнения реакции:



Титрующим раствором был взят раствор перманганата калия с концентрацией 0,002 моль/л.

После приготовления всех необходимых растворов, была сделана проверка активности азотистой кислоты путём проведения титрования азотистой кислоты перманганатом калия без криогелей. Проверка была сделана три раза.

После проверки были взяты гели следующих составов – криогель состава 30:30:40 массой = 0,0582 г и криогель состава 30:15:55 массой = 0,0126 г. Гели были помещены в раствор азотистой кислоты в объеме 10 мл на одни сутки, после чего они были извлечены.

Далее было проведено титрование перманганатом калия растворов после извлечения криогелей. После чего произведены расчеты на определение количества аминогрупп на грамм сухого криогеля. На рисунке 1 представлена установка для титрования.



Рисунок 1 - Установка для титрования

2.2.2 Проверка пористости и набухания криогелей

Проверка пористости и набухания криогелей проводилась в дистиллированной воде и в изопропиловом спирте, который используется в качестве одного из вариантов растворителя для сорбции субстанций. А также степень набухания была определена в карбонатном буфере (концентрация 0,1 моль/л), так как он используется как растворитель для лекарственных субстанций – метронидазол, офлоксацин.

Каждый образец был взвешен в сухом состоянии. Все образцы гелей были помещены для набухания в вышеприведенные растворы на один день.

После этого были взвешены влажные образцы, удаляя лишнюю влагу. Произведены расчеты.

Процесс замачивания криогелей в растворах для проверки пористости представлен на рисунке 2.

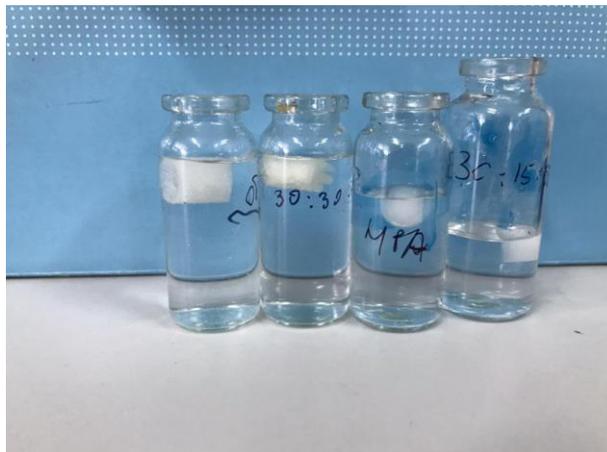


Рисунок 2 - Процесс замачивания криогелей для проверки пористости и набухания

2.3 Исследование адсорбционной способности криогелей с помощью лекарственных средств – метронидазол, цефтриаксон, офлоксацин и цетилпиридиний бромид.

Первоначально для проведения сорбции были приготовлены растворы с лекарственными средствами.

Для приготовления растворов метронидазола и офлоксацина для проведения сорбции использовался карбонатный буфер с концентрацией 0,1 моль/л, со значением $pH = 7,4$. Бралась точная навеска карбоната натрия и помещалась в мерную колбу, далее прибавлялось небольшое количество дистиллированной воды, после чего раствор постепенно подкислялся 0,5 М соляной кислотой до достижения метки мерной колбы и значения $pH = 7,4$.

Для приготовления раствора цефтриаксона использовался физиологический раствор натрия хлорида 0,9%, со значением $pH = 7,1$.

Для приготовления раствора цетилпиридиний бромида как растворитель была взята дистиллированная вода. Раствор готовился в концентрации выше критической концентрации мицеллообразования в 5 раз, равной 0,04 моль/л (критическая концентрация мицеллообразования = 0,0075 моль/л).

Использовались различные соотношения лекарственных средств в растворителе для нахождения оптимального значения оптической плотности, чтобы удобнее смотреть процесс сорбции и десорбции лекарственных средств. Оптическая плотность (absorbance, OD) использовалась не выше значения = 1,5.

Сорбция наблюдалась для каждого образца криогеля с помощью спектрофотометра по оптической плотности, то есть по степени поглощения исследуемого раствора, в который помещен криогель. Пик поглощения

раствора цефтриаксона наблюдался при длине волны равной 291 нм (нанометр), метронидазола - 319 нм, офлоксацина - 293 нм, цетилпиридиний бромида – 288 нм.

Измерения проводились сначала для коротких промежутков времени – каждые 2-3 минуты, далее время наблюдения увеличивалось. Наблюдение сорбции прекращалось на вторые сутки пребывания криогеля в растворе.

Для антибиотиков - метронидазол, цефтриаксон и офлоксацин использовался метод замачивания криогелей, то есть, исследуемые образцы криогелей непосредственно помещаются в растворы лекарственных средств, после чего начинаются измерения оптической плотности раствора на УФ – спектрофотометре.

Для цетилпиридиний бромида использовался метод пропускания данного раствора через гель. Гель помещается в стеклянную трубочку, далее постепенно сверху приливается раствор цетилпиридиний бромида. У пропущенного раствора измеряется рН и проверяется оптическая плотность растворов до и после пропускания через гель.

2.3.1 Исследование адсорбционной способности криогеля состава 30:15:55

Сорбция проводилась в следующих условиях:

1. Сорбция метронидазола проводилась в растворе метронидазола в карбонатном буфере в объеме 10 мл при значении рН 7,5. В соотношении субстанции и растворителя - 1:1 (0,025 мг/мл), масса криогеля = 0,0034 г.

2. Сорбция цефтриаксона проводилась в растворе натрия хлорида 0,9 % в объеме 10 мл при значении рН 7,6. В соотношении субстанции и растворителя - 1:2 (0,0187 мг/мл), масса криогеля = 0,0070 г.

3. Сорбция офлоксацина проводилась в растворе карбонатного буфера в объеме 10 мл при значении рН = 7,5. В соотношении субстанции и растворителя – 1:2 (0,0133 мг/мл), масса криогеля = 0,0145 г.

4. Сорбция цетилпиридиний бромида проводилась с помощью пропускания данного раствора через гель, концентрация раствора = 0,04 моль/л. Криогель помещался в стеклянную трубочку, закрепленную на штатив вертикально. После чего пропустила через него дистиллированную воду трижды, измеряя её массу. Это необходимо для сравнения скорости пропускания геля через воду и раствор цетилпиридиний бромида. Далее через гель был пропущен раствор цетилпиридиний бромида. О сорбции цетилпиридиний бромида свидетельствовало изменение значений рН раствора до и после пропускания.



Рисунок 3 - Процесс пропускания цетилпиридиний бромида через криогель состава 30:15:55

2.3.2 Исследование адсорбционной способности криогеля состава НРА=DMAAm

Сорбция проводилась в следующих условиях:

1. Сорбция метронидазола проводилась в растворе метронидазола в карбонатном буфере в объеме 10 мл при значении рН 7,6. В соотношении субстанции и растворителя - 1:1(0,025 мг/мл), масса криогеля = 0,0124 г.

2. Сорбция цефтриаксона проводилась в растворе натрия хлорида 0,9 % в объеме 10 мл при значении рН 7,5. В соотношении субстанции и растворителя - 1:3(0,014 мг/мл), масса криогеля = 0,0124 г.

3. Сорбция офлоксацина проводилась в растворе карбонатного буфера в объеме 10 мл при значении рН = 7,4. В соотношении субстанции и растворителя – 1:2 (0,0133 мг/мл), масса криогеля = 0,0129 г.

2.3.3 Исследование адсорбционной способности криогеля состава 30:30:40

Сорбция проводилась в следующих условиях:

1. Сорбция цефтриаксона проводилась в растворе натрия хлорида 0,9 % в объеме 10 мл при значении рН 7,3. В соотношении субстанции и растворителя - 1:3 (0,014 мг/мл), масса = 0,0725 г.

2. Сорбция метронидазола проводилась в растворе метронидазола в карбонатном буфере в объеме 10 мл при значении рН 7,4. В соотношении субстанции и растворителя - 1:1(0,025 мг/мл), масса криогеля = 0,0245 г.

3. Сорбция офлоксацина проводилась в растворе карбонатного буфера в объеме 10 мл при значении рН = 7,4. В соотношении субстанции и растворителя – 1:2 (0,0133 мг/мл), масса криогеля = 0,0345 г.

2.3.4 Исследование адсорбционной способности криогеля состава BisAAm – tretBuAEMA – МААс (50-50%) (третбутиламин этилметакрилат)

Для сорбции офлоксацина применялся метод замачивания криогеля состава третбутиламин этилметакрилат в растворе карбонатного буфера в объеме 10 мл при значении рН = 7,4. В соотношении субстанции и растворителя – 1:2 (0,0133 мг/мл), масса криогеля = 0,0616 г.

Также исследовалось сорбирование цетилпиридиний бромид криогелем данного состава. Для этого в 10 мл раствора цетилпиридиний бромид с концентрацией 0,04 моль/л помещался криогель и подогревался при 40-45 градусах по Цельсию в течение 15 минут. Успешность сорбирования вещества определялось на спектрофотометре и при помощи измерения рН до и после нагревания.

2.4 Модификация криогелей и оптимизация условий адсорбирования

2.4.1 Модификация криогеля раствором ванилина

Для модификации был использован криогель состава 30:30:40.

Был приготовлен раствор ванилина в концентрации 2,5 ммоль/л в изопропиловом спирте. Для погружения криогелей сделано разведение данного раствора в объеме 10 мл в соотношении 1:10 до достижения концентрации раствора ванилина 0,1 ммоль/л.

Были взяты три образца данного криогеля. Массы кусочков гелей до погружения в раствор: 1- 0,1339 г, 2- 0, 2084 г, 3- 0, 2064 г.

После приготовления раствора ванилина в изопропиловом спирте, все три образца были погружены в 10 мл данного раствора 0,1 ммоль/л. Криогели в растворе были оставлены на сутки при комнатной температуре в темном месте.

Процесс модификации криогеля показан на рисунке 4.



Рисунок 4 - Процесс модификации криогеля состава 30:30:40.

Через сутки данный раствор с криогелями был помещён в сушильный шкаф при 60 градусах по Цельсию на сутки. При этом весь спирт был выпарен, криогели были высушены.

Далее в высушенные криогели был добавлен чистый изопропиловый спирт в объеме 10 мл, для удаления остатков непрореагировавшего ванилина (рисунок 5).

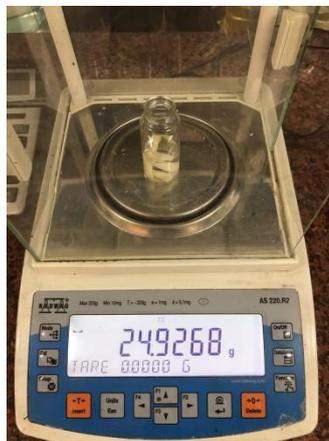


Рисунок 5 - Замачивание криогелей в изопропиловом спирте

Успешность модификации проверялась на спектрофотометре. Сравнивались растворы ванилина в изопропиловом спирте и изопропиловый спирт, после вымачивания в них криогелей при вышеприведенных условиях.

После модификации криогели стали желтоватыми, что также говорит об успешности модификации. На рисунке 6 можно проследить разницу в цвете криогелей модифицированных и не модифицированных ванилином, в процессе их сорбции лекарственных средств.



Рисунок 6 - Процесс сорбции лекарственных средств криогелей модифицированных и не модифицированных ванилином (первые два образца – модифицированные ванилином криогели состава 30:30:40).

После всех проведенных опытов и измерений оптической плотности растворов на спектрофотометре в процессе модификации, криогели вновь были высушены в сушильном шкафу при 60 градусах по Цельсию.

Далее были произведены расчеты количества аминогрупп, как метод характеристики криогелей данного состава. Результаты расчетов свидетельствовали о том, прошла реакция свободных групп криогеля с ванилином или нет.

После вышеизложенной модификации криогелей данного состава была проверена их сорбционная способность следующим образом:

1) Сорбция метронидазола проводилась в растворе карбонатного буфера в 10 мл в соотношении антибиотика и растворителя 1:3 (0,0125 мг/мл) при значении рН 7,3; масса криогеля = 0,0735 г.

2) Сорбция цефтриаксона проводилась в растворе натрия хлорида в 10 мл при значении рН 7,2 масса криогеля = 0,0657 г, в соотношении антибиотика и растворителя 1:4 (0,0112 мг/л).

3) Сорбция офлоксацина проводилась в растворе карбонатного буфера в 10 мл в соотношении антибиотика и растворителя 1:2 (0,0133 мг/мл) при значении рН 7,2; масса криогеля = 0,0482 г.

2.4.2 Оптимизация условий адсорбирования

Для оптимизации условий адсорбирования в растворы лекарственных субстанций добавлялась соль – натрий хлорид до достижения концентрации 1 моль/л, и подкислялись растворы соляной кислотой до значений рН 4,5- 5,5. Для исследования брались криогели состава – 30:15:55, 30:30:40, модифицированные ванилином криогели состава 30:30:40, НРА=DMAAm.

Сорбционная способность была проверена следующим образом:

1) Сорбция метронидазола проводилась в растворе карбонатного буфера в объеме 10 мл при значении рН 6,5; масса криогеля = 0,1256г, в соотношении 1:3 (0,0125 мг/мл), с добавлением натрия хлорида до значения концентрации 1 моль/л. Использовался криогель состава НРА=DMAAm.

2) Сорбция цефтриаксона проводилась в растворе натрия хлорида в объеме 10 мл при значении рН 4,4; масса криогеля = 0,0189 г, в соотношении 1:4 (0,0112 мг/л), подкисляя соляной кислотой. Использовался криогель состава НРА=DMAAm.

3) Сорбция цефтриаксона проводилась при значении рН 6,8; масса криогеля = 0,0184г, в соотношении 1:4 (0,0112 мг/л) в объеме 10 мл, добавлялся 1 молярный натрий хлорид. Использовался криогель состава НРА=DMAAm.

4) Сорбция цефтриаксона также проводилась при значении рН = 4,5; масса криогеля = 0,0824 г, в соотношении 1:4 (0,0112 мг/л) в объеме 10 мл. Гель брался модифицированный ванилином состава 30:30:40.

5) Для модификации условий сорбирования криогеля состава 30:30:40 уже к имеющимся растворам с цефтриаксоном и офлоксацином добавлялась

соляная кислота для подкисления, до значения $pH = 5,6$. Таким же образом уже к имеющимся растворам с криогелями состава 30:30:40 добавлялся натрий хлорид до достижения концентрации 1 моль/л.

7) Для криогеля состава 30:15:55 также уже к имеющимся растворам с антибиотиками добавлялась соляная кислота и натрий хлорид, как описано выше.

2.4.3 Получение микрочастиц хитозана для модификации криогелей

Для получения микрочастиц из хитозана для модификации криогелей путем пропускания этих микрочастиц через криогели была проделана следующая работа.

Готовился хитозан 4% и разбавлялся 27,5 мл дистиллированной воды, раствор тщательно перемешивался. Получился 0,5% раствор хитозана.

Был приготовлен раствор коричневого альдегида 20% в изопропиловом спирте.

После приготовления растворов к 30 мл 0,5% хитозана был добавлен 0,1 мл 20% раствора коричневого альдегида. Получившийся раствор тщательно перемешан на вортексе. После чего этот раствор диспергировался при помощи ультразвука в течение пяти минут.

Значение pH получившегося раствора был равным 3,3. С помощью карбоната натрия pH необходимо было довести до значения равного 9. После чего раствор снова был диспергирован ультразвуком в течение 25 минут.

Образование микрочастиц проверялось с помощью спектрофотометра. Максимальная оптическая плотность раствора была обнаружена при длине волны равной 330 нм. Также проверялась мутность раствора при длинах волн 600 нм и 620 нм.

Далее добавлялся хлорид натрия для ускорения образования микрочастиц. Сначала в концентрации 0,5 моль/л. После чего сняты спектры раствора. Значительных изменений не было, поэтому хлорид натрия был прибавлен до достижения концентрации раствора 1 моль/л. Значения оптической плотности мутности при 620 нм незначительно повысились с 0,055 нм до 0,059 нм. Внешних изменений раствора не наблюдалось. После чего раствор был подогрет до 70 градусов по Цельсию в течение 15 минут. После остывания раствор оставлен при комнатной температуре в темном месте на один день.

Далее готовился раствор додецилсульфата натрия в дистиллированной воде (додецилсульфат натрия - анионоактивное поверхностно-активное вещество, анионное ПАВ) в концентрации 0,08 моль/л (данная концентрация – критическая концентрация мицеллообразования для додецилсульфата натрия). После чего, ранее приготовленный раствор хитозана с коричневым альдегидом и солью был разделен на две части. В первую часть прибавлено 0,5 мл раствора додецилсульфата натрия, во вторую часть 1 мл того же раствора.

Растворы сразу помутнели с равной интенсивностью, исходя из внешних изменений. Начала наблюдаться опалесценция растворов, появились взвеси микрочастиц хитозана. На спектрофотометре зафиксирована мутность при 620 нм. Там где прибавлено 0,5 мл раствора додецилсульфата натрия (ДДС), значение оптической плотности стало равняться 1,56, а где прибавлено 1 мл, значение оптической плотности стало равным 1,47.

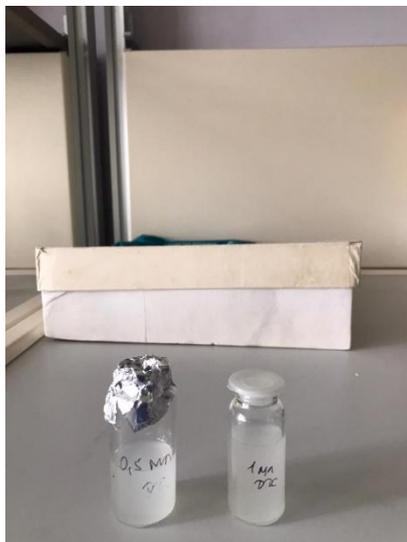


Рисунок 7 - Приготовление микрочастиц хитозана (слева – с добавлением 0,5 мл ДДС, справа – с добавлением 1 мл ДДС)

Для дальнейшего использования получившихся микрочастиц хитозана необходимо удалить хлорид натрия из растворов с помощью диализа. После этого модификацию криогелей микрочастицами следует проводить с помощью пропускания раствора данных микрочастиц через криогели.

2.4.4 Модификация криогелей с помощью наночастиц на основе аллиламина и бисакриламида

Сначала готовился раствор наночастиц в растворе карбонатного буфера 0,1 молярного. К 30 мл буфера прибавлено 25 мг сухой навески наночастиц.



Рисунок 8 - Раствор наночастиц на основе аллиламина и бисакриламида

После чего собрана установка для пропускания частиц через криогели. Криогели помещались в стеклянную трубочку, закрепленную штативом. Затем пропускалась через гели дистиллированная вода и уже после раствор с наночастицами. Таким способом сравнивалась скорость пропускания.



Рисунок 9 - Процесс пропускания наночастиц на основе аллиламина и бисакриламида через криогели

Использовались криогели состава 30:15:55, затем состава 30:30:40.

Для обнаружения наночастиц на поверхности криогеля после пропускания, криогель состава 30:15:55 был лиофильно высушен и отправлен в Назарбаев Университет для SEM – анализа (SEM - scanning electron microscope), то есть для получения изображений криогеля высокого разрешения с помощью сканирующего электронного микроскопа.

После пропускания криогель состава 30:15:55 был проверен на сорбционную способность антибиотика цефтриаксона. Был взят кусочек массой = 0,2054 г влажного геля, в пересчете на сухой масса равна 0,07176 г. Гель помещался в раствор цефтриаксона в соотношении растворителя и антибиотика 1:4 (0,0112 мг/л) в объеме 10 мл. Изменение концентрации антибиотика наблюдалось на спектрофотометре. Данный раствор подогревался до 45 градусов по Цельсию в течение 5 минут, после чего раствор также проверялся на спектрофотометре. Далее данный раствор подкислялся соляной кислотой концентрацией 0,5 моль/л до значения pH = 5,5.

Другой кусочек этого же геля был погружен в раствор с офлоксацином в соотношении растворителя и антибиотика 1:2 (0,0133 мг/мл) в объеме 10 мл. Изменение концентрации антибиотика проверялось на спектрофотометре.

Криогель состава 30:30:40 после пропускания также был исследован на сорбционную способность.

Один кусочек погружен в раствор с офлоксацином в соотношении растворителя и антибиотика 1:2 (0,0133 мг/мл) в объеме 10 мл, измеряя изменение оптической плотности с помощью спектрофотометра, после чего

раствор подогрет в течение 5 минут при 45 градусах по Цельсию, далее продолжились измерения.

Другой кусочек этого же геля помещен в раствор цефтриаксона в соотношении растворителя и антибиотика 1:2 (0,0187 мг/мл) в объеме 10 мл. Проверено изменение концентрации с помощью спектрофотометра. Далее данный раствор доведен до значения рН = 5,8 соляной кислотой концентрацией 0,5 моль/л и продолжились измерения на спектрофотометре.

2.5 Наблюдение кинетики высвобождения адсорбированного лекарственного средства

Для наблюдения кинетики высвобождения адсорбированного лекарственного средства три образца после вышеописанной адсорбции отправились на лиофильную сушку.

Десорбция проводилась в карбонатном буфере в 10 мл при значении рН = 7,4 для следующих образцов:

1) Криогель после сорбции цефтриаксона в соотношении растворителя и антибиотика 1:4, гель модифицированный ванилином состава 30:30:40 (масса до сорбции = 0,0657 г, масса мокрого после сорбции = 0,9227 г, масса после лиофилизации = 0,1419 г).

2) Криогель после сорбции цефтриаксона в соотношении растворителя и антибиотика 1:3, немодифицированный гель состава 30:30:40 (масса до сорбции = 0,0725 г, масса мокрого после сорбции = 0,9935 г, масса после лиофилизации = 0,0720 г).

3) Криогель после сорбции метронидазола в соотношении растворителя и антибиотика 1:3, модифицированный ванилином гель состава 30:30:40, (масса до сорбции = 0,0735 г, масса мокрого после сорбции = 0,0974 г, масса после лиофилизации = 0,0974 г).

Каждый криогель был помещен в раствор карбонатного буфера, засекалось время на секундомере и проверялось изменение концентрации антибиотика в растворе при помощи спектрофотометра. Сначала через короткие промежутки времени 2-3 минуты, затем время измерения увеличивалось.

2.6 Проверка антибактериальной активности криогелей с лекарственным средством

Для проверки антибактериальной активности были взяты гели, которые использовались для сорбции офлоксацина, цефтриаксона и цетилпиридиний бромида.

Для начала была приготовлена питательная среда для посева бактерий. Бралась сухая навеска агара (23 г на 1 литр дистиллированной воды) и растворялась в необходимом объеме. Для растворения агара смешивали его в

дистиллированной воде, и нагревали в колбе на электрической плите до растворения, постоянно помешивая. После чего раствор агар и чашки Петри были помещены в автоклав для стерилизации.

После автоклавирования был совершен посев микроорганизмов. Разлила агар по чашкам Петри, подготовила все необходимые материалы. Посев производился с помощью стеклянного шпателя. Используемые бактерии – *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*. Все манипуляции с бактериями проводились в ламинарном боксе.

Для проверки использовались гели состава 30:15:55 и 30:30:40 замоченные в офлоксацине и цефтриаксоне; и гель состава 30:15:55, через который пропускался раствор цетилпиридиний бромида. Кроме того, была проверена активность лекарственных средств без гелей. Для этого кусочек стерильной фильтровальной бумаги помещался на чашку Петри с питательной средой, капнув на нее одну каплю исследуемого лекарственного средства не допуская растекания.

Исследуемые образцы криогелей извлекались из раствора, удаляя с них лишнюю влагу, после чего они были разрезаны на тонкие пластинки и помещались в чашки Петри с посеянными на питательную среду микроорганизмами.

Далее чашки были помещены в термостат при температуре 37 градусов по Цельсию на сутки. После чего была зафиксирована зона ингибирования.

3 Результаты и обсуждения

3.1 Расчеты пористости и количества аминогрупп криогелей

Как указывалось в методике, сначала проверялась сходимость результатов титрования без криогелей. Для этого совершены расчеты результатов титрования по следующему уравнению реакции:



Результаты титрования: на первое титрование ушло 16,4 мл перманганата калия, на второе – 17 мл, на третье – 15,5 мл.

Сходимость результатов считаю по эквивалентности концентрации и объема перманганата калия и азотистой кислоты, ушедших на титрование, вычислялись по формуле (1):

$$n^*(\text{HNO}_2) * C(\text{KMnO}_4) * V(\text{KMnO}_4) = n^*(\text{KMnO}_4) * C(\text{HNO}_2) * V(\text{HNO}_2),$$

(1)

где n – количество молекул данного вещества, C – концентрация данного вещества (моль/л), V = объем вещества ушедшего на титрование (мл).

Первое титрование:

$$7 * 16,4 * 0,002 = 2 * 10 * 0,01$$

$$0,23 = 0,2$$

Второе титрование:

$$7 * 17 * 0,002 = 2 * 10 * 0,01$$

$$0,24 = 0,2$$

Третье титрование:

$$7 * 15,5 * 0,002 = 2 * 10 * 0,01$$

$$0,22 = 0,2$$

Расчет количества моль аминогрупп на грамм сухого криогеля после титрования растворов, в которые были помещены криогели:

Для криогеля состава 30:30:40

Объем перманганата, ушедшего на титрование = 6,4 мл, масса криогеля = 0,0582 г. Так как при проверке сходимости перманганата калия уходило незначительно больше, объем берется с поправкой на кислород. Получается объем перманганата калия = 5,76 мл.

Расчет количества моль аминогрупп:

$$7 * 5,76 * 0,002 = 2 * 10 * x$$

$$x = 0,004032 \text{ моль/л}$$

$$(5,76 * 0,004032) / 1000 = 0,00002322 \text{ моль/л}$$

$$0,00002322 / 0,0582 = 0,00039904 \text{ моль / г сухого криогеля.}$$

Для криогеля состава 30:15:55

Объем перманганата, ушедшего на титрование = 3,2 мл, масса криогеля = 0,0128 г. Так как при проверке сходимости перманганата калия уходило незначительно больше, объем берется с поправкой на кислород. Получается объем перманганата калия = 2,88 мл.

Расчет количества моль аминогрупп:

$$7 \cdot 2,88 \cdot 0,002 = 2 \cdot 10 \cdot x$$

$$x = 0,002016 \text{ моль/л}$$

$$(2,88 \cdot 0,002016) / 1000 = 0,00000581 \text{ моль/л}$$

$$0,00000581 / 0,0128 = 0,0004536 \text{ моль/г сухого криогеля.}$$

Для криогеля состава 30:30:40, после модификации ванилином

Изначальная концентрация ванилина в изопропиловом спирте = 0,1 ммоль/л

Концентрация после вымачивания гелей в изопропиловом спирте = 0,001467 ммоль/л.

$$\text{Ушло ванилина: } 0,1 - 0,001467 = 0,098533 \text{ ммоль/л} = 0,000098533 \text{ моль/л}$$

$$\text{Количество моль: } (10 \cdot 0,000098533) / 1000 = 0,00000098533 \text{ моль}$$

$$0,00000098533 / 0,5487 = 0,00000179575 \text{ моль/г сухого криогеля}$$

Таблица 7 - Результаты расчетов количества аминогрупп

Криогель	Масса криогеля, г	Кол-во моль аминогрупп на грамм сухого криогеля
30:30:40, реакция азотистой кислотой с	0,0582	0,00039904
30:30:40, реакция ванилином с	0,5487	0,00000179575
30:15:55, реакция азотистой кислотой с	0,0128	0,0004536

Наибольшее количество моль аминогрупп на грамм сухого криогеля показал криогель состава 30:15:55 после вымачивания в азотистой кислоте. Из этого следует вывод, что он способен сорбировать больше лекарственных веществ, содержащих аминогруппы, чем остальные криогели.

Проверка пористости криогелей

Пористость рассчитывается по формуле (2):

$$P = \frac{m(\text{влажного}) - m(\text{сухого})}{m(\text{влажного})} \times 100\% \quad (2)$$

Данные по массам сухих и влажных криогелей, а также значение пористости в изопропиловом спирте и степени набухания в воде и карбонатном буфере представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Расчетные данные по значениям набухания и пористости криогелей

	Масса сухого геля, г	Масса влажного геля, г	Р-значение пористости и степени набухания, %
Спирт изопропиловый (30:30:40)	0,1339	0,4315	68,97
Спирт изопропиловый (30:30:40)	0,2084	0,8137	74,39
Спирт изопропиловый (30:30:40)	0,2064	0,5205	60,35
Вода (30:30:40)	0,0593	0,4027	85,27
Вода (30:15:55)	0,0107	0,1826	94,14
Вода (HРА=DMAAm)	0,0205	0,4170	95,08
Вода (третбутиламин этилметакрилат)	0,0616	0,6097	89,89
Карбонатный буфер (30:30:40)	0,0627	0,4743	86,78
Карбонатный буфер (30:15:55)	0,0140	0,2543	94,49
Карбонатный буфер (HРА=DMAAm)	0,0202	0,4264	95,26

Карбонатный буфер (третбутиламин этилметакрилат)	0,0665	0,8743	92,39
--	--------	--------	-------

Так как гели гидрофильны, согласно литературным источникам, они хорошо поглощают воду, что и доказано с помощью опыта проверки на набухание.

3.2 Результаты наблюдения кинетики адсорбции криогелей

Сорбцию лекарственного средства показал криогель состава 30:30:40, не модифицированный. Сорбция проводилась без оптимизации условий.

Для криогеля после сорбции цефтриаксона в соотношении растворителя и антибиотика 1:3 была составлена кривая кинетики адсорбции.

Начальное содержание антибиотика в растворе 0,014 мг/мл. Количество сорбированного антибиотика на вторые сутки измерения = 0,01 мг/мл. То есть сорбировано 71,43 % цефтриаксона от общего количества.

На рисунке 10 представлена кинетика адсорбции цефтриаксона гелем состава 30:30:40

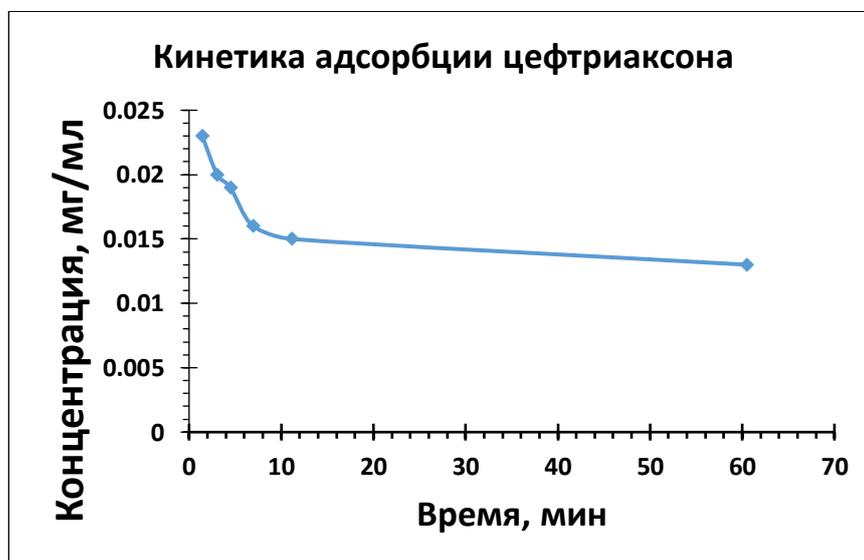


Рисунок 10 - Кинетика адсорбции цефтриаксона криогелем состава 30:30:40

3.3 Результаты наблюдения кинетики высвобождения

После высушивания криогелей с помощью лиофилизации, была исследована их десорбция в карбонатном буфере.

1. Кинетика высвобождения криогеля после сорбции цефтриаксона в соотношении растворителя и антибиотика 1:4, гель модифицированный ванилином состава 30:30:40, показана на рисунке 11.

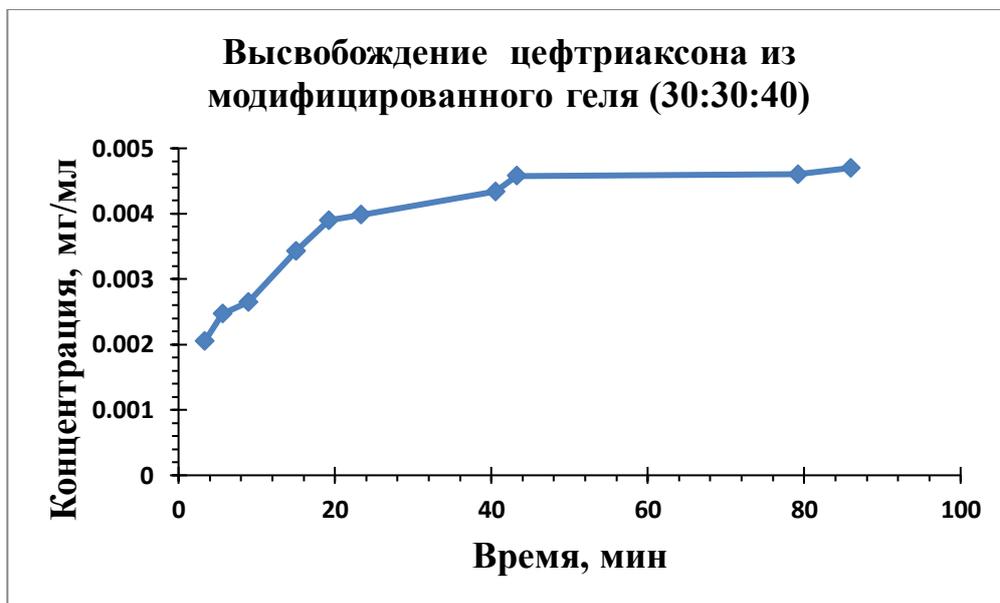


Рисунок 11 - Кинетика высвобождения цефтриаксона из модифицированного криогеля состава 30:30:40

Концентрация антибиотика при сорбции = 0,0112 мг/мл. Концентрация высвободившегося цефтриаксона на вторые сутки измерения = 0,0047 мг/мл. То есть высвободилось 41,96% от общего количества.

Данный криогель не показал сорбционной активности, следовательно, можно сделать вывод, что антибиотик оседает на поверхность криогеля, не взаимодействуя со свободными группами самого криогеля.

2. Кинетика высвобождения криогеля после сорбции цефтриаксона в соотношении растворителя и антибиотика 1:3, не модифицированный гель состава 30:30:40. Данный гель показал сорбционную активность, представленную в результатах наблюдения кинетики адсорбции.

Сорбировано антибиотика в концентрации 0,01 мг/мл. После сорбции гель был лиофильно высушен и помещен в карбонатный буфер для десорбции цефтриаксона. На вторые сутки измерений концентрация выделившегося антибиотика из геля составила 0,0091 мг/мл. То есть 91% от концентрации сорбированного вещества.

Кинетика высвобождения цефтриаксона из не модифицированного геля состава 30:30:40 представлена на рисунке 12.

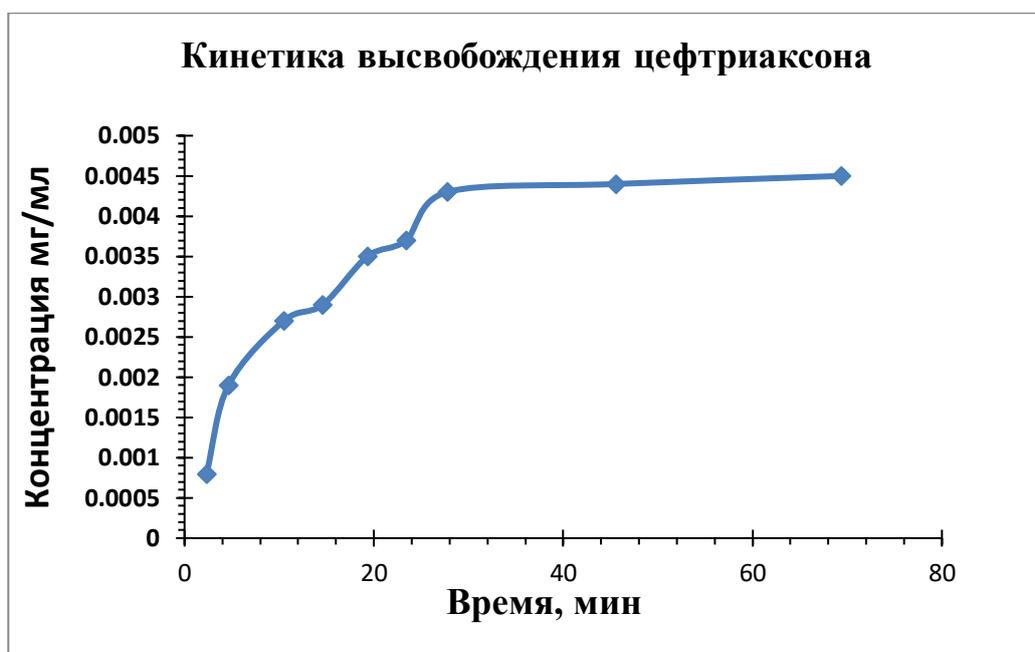


Рисунок 12 - Кинетика высвобождения цефтриаксона из не модифицированного геля состава 30:30:40

Таблица 9 - Результаты сорбции и десорбции цефтриаксона из криогеля состава 30:30:40.

Начальное содержание цефтриаксона, мг/мл	Количество сорбированного антибиотика, мг/мл	Количество выделившегося антибиотика, мг/мл
0,014	0,01	0,0091

Из представленных данных видно, что криогель данного состава хоть и сорбировал антибиотик, но высвободил его в первые два часа. Можно прийти к выводу, что не модифицированный криогель данного состава не обладает пролонгированным действием доставки лекарственного средства.

3. Кинетика высвобождения криогеля после сорбции метронидазола в соотношении растворителя и антибиотика 1:3, модифицированный ванилином гель состава 30:30:40 показана на рисунке 13.



Рисунок 13 - Кинетика высвобождения после сорбции метронидазола криогелем состава 30:30:40

Концентрация антибиотика при сорбции = 0,0125 мг/мл. Концентрация высвободившегося метронидазола на вторые сутки измерения = 0,00299 мг/мл. То есть высвободилось 23,92% от общего количества, использованного при замачивании.

Данный криогель не показал сорбционной активности, следовательно, можно сделать вывод, что антибиотик оседает на поверхность криогеля.

3.4 Вычисление скорости пропускания криогелей

Скорость пропускания сравнивалась между следующими гелями и растворами:

- дистиллированная вода и раствор наночастиц в карбонатном буфере на основе аллиламина и бисакриламида (гели состава 30:30:40 и 30:15:55) pH 7,6
- дистиллированная вода и раствор цетилпиридиний бромид в воде (гель состава 30:15:55)

Имеются экспериментальные данные – масса пропущенных растворов и воды через криогели; время пропускания; диаметр стеклянной трубочки, в которую помещались криогели.

Исходя из этого, можно использовать формулу для нахождения скорости пропускания по формуле (3):

$$V = \frac{v}{t \cdot S} ; (3)$$

где V – скорость пропускания криогеля, v- количество пропущенного раствора за время t, г; t – время, за которое определенное количество раствора или воды прошло сквозь криогель, мин; S – площадь поперечного сечения стеклянной трубочки, м².

Площадь поперечного сечения трубочки = $28,3 * 10^{-6} \text{ м}^2$.

Результаты опытных данных и расчеты скорости пропускания представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Результаты опытных данных и расчеты скорости пропускания представлены в таблице.

Образец геля и пропущенный через него раствор	Усредненное кол-во пропущенного раствора с трех измерений, г	Время пропускания, мин	Скорость пропускания, г/мин* м ²
Гель 30:30:40(дист вода)	0,7939	3	$9,4 * 10^3$
Гель 30:30:40 (наночастицы)	0,2363	3	$2,8 * 10^3$
Гель 30:15:55(дист вода)	9,18	2	$162,2 * 10^3$
Гель 30:15:55 (наночастицы)	1,23	3	$14,5 * 10^3$
Гель 30:15:55(цетилпиридиний бромид)	8,02	2	$141,7 * 10^3$

Из расчетов видно, что содержание наночастиц в растворе для пропускания влияют на скорость пропускания данных растворов через криогели. Это может способствовать оседанию наночастиц на поверхность криогеля за счет электростатических взаимодействий.

Также замечено уменьшение скорости пропускания раствора цетилпиридиний бромида через гель состава 30:15:55 по сравнению с пропусканием через него воды. По литературным данным известно, что амфотерные криогели способны к комплексообразованию по отношению к поверхностно – активным веществам. Проведенные вышеописанные опыты и расчеты как раз-таки свидетельствуют о том, что криогель образует комплекс с цетилпиридиний бромид, за счет чего уменьшается скорость протекания раствора через криогель.

3.5 Результаты проверки антибактериальной активности криогелей с лекарственным средством

После инкубирования чашек Петри с исследуемыми образцами на агаре с бактериями, получились следующие результаты.

На рисунке 14 видно, что гели с офлоксацином и цетилпиридиний бромидом проявляют антибактериальную активность по отношению к *Escherichia coli*.

Зона ингибирования с гелем 30:15:55 = 3 мм, а с гелем 30:30:40 = 4 мм. Оба геля содержат антибиотик офлоксацин.

Зона ингибирования с гелем 30:15:55 содержащего цетилпиридиний бромид составила 1 мм.



Рисунок 14 - Результаты проверки антибактериальной активности криогелей с использованием бактерий (слева - гель 30:15:55 с цетилпиридиний бромидом, справа - гели 30:15:55 и 30:30:40 с офлоксацином).

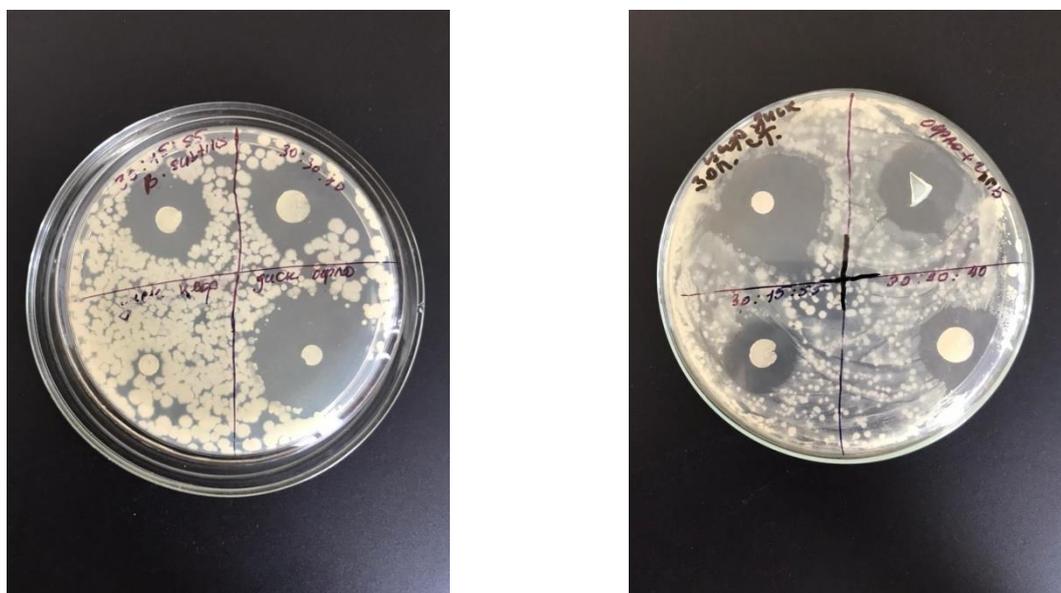


Рисунок 15 - Результаты проверки антибактериальной активности криогелей с использованием бактерий *Bacillus subtilis* (слева) и *Staphylococcus aureus* (справа).

На рисунке 15 представлены чашки с бактериями - *Bacillus subtilis* (а) и *Staphylococcus aureus* (б) справа.

Как выяснилось в ходе исследования, цефтриаксон оказывает наибольшее ингибирующее действие на *Staphylococcus aureus*.

На рисунке 15 представлены следующие образцы:

Изображение слева (а) – сверху слева гель состава 30:15:55 нагруженный офлоксацином 8мм, справа сверху гель состава 30:30:40 нагруженный офлоксацином 7мм, слева снизу контроль с цефтриаксоном 1мм, справа снизу контроль с офлоксацином 13мм;

Изображение справа (б) - сверху слева контроль с цефтриаксоном 12мм, слева снизу гель состава 30:15:55 нагруженный цефтриаксоном 5мм, снизу справа гель состава 30:30:40 нагруженный офлоксацином 4мм.

Таблица 11 - Результаты проверки антибактериальной активности криогелей, нагруженных лекарственными средствами

Используемые бактерии	Лекарство	Образец криогеля	Зона ингибирования, радиус, мм
<i>Escherichia coli</i>	Цетилпиридиний бромид	30:15:55	1
<i>Escherichia coli</i>	Офлоксацин	30:15:55	3
<i>Escherichia coli</i>	Офлоксацин	30:30:40	4
<i>Bacillus subtilis</i>	Офлоксацин	30:15:55	8
<i>Bacillus subtilis</i>	Офлоксацин	30:30:40	7
<i>Staphylococcus aureus</i>	Офлоксацин	30:30:40	4
<i>Staphylococcus aureus</i>	Цефтриаксон	30:15:55	5

Как видно из таблицы 11 наибольшее ингибирующее действие оказывает антибиотик офлоксацин на бактериях *Bacillus subtilis*.

3.6 Результаты СЭМ – анализа криогеля состава 30:15:55

Снимки со сканирующего электронного микроскопа криогеля состава 30:15:55 сделанные в Назарбаев Университете представлены на рисунке 16.

С помощью программы image J были рассчитаны размеры пор криогеля данного состава.

Средний размер пор варьируется от 40 до 70 мкм.

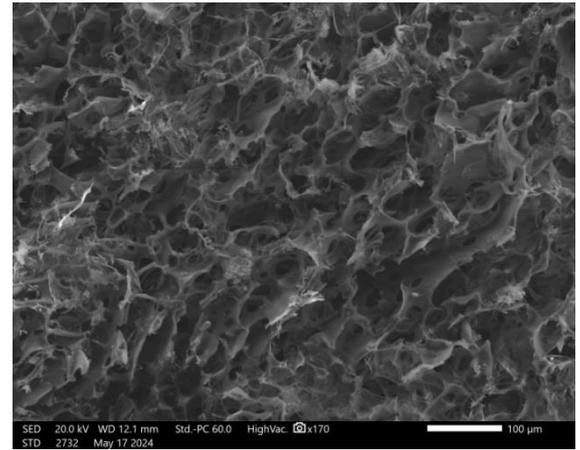
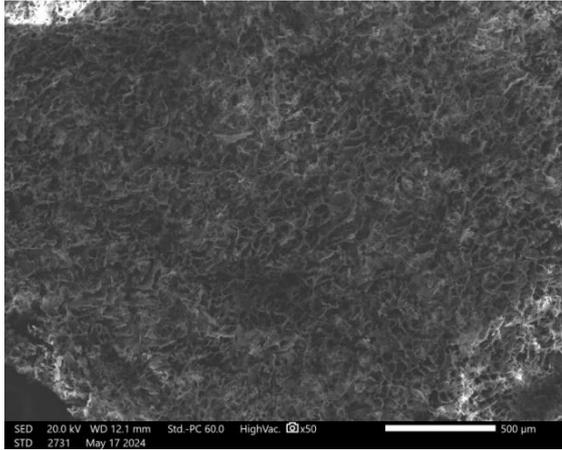


Рисунок 16 - СЭМ - изображения криогеля состава 30:15:55 (слева – при увеличении 500 микрометров, справа – при 100 микрометрах)

Полученные расчетные данные подтверждают известные литературные данные по размерам пор макропористых криогелей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной дипломной работе были исследованы криогели различного состава для создания каркасной таблетки пролонгированного действия для использования в стоматологии.

Представленные криогели на основе метакриловой кислоты, акриламида, аллиламина, диметилакриламида и бисакриламида, за счет свободных аминогрупп и карбоксильных после сорбции субстанции должны образовывать связи, за счет чего удерживаться в криогеле. Данное свойство было использовано для адсорбции метронидазола, цефтриаксона, офлоксацина и цетилпиридиний бромид. Исходя из проведенных опытов, отсутствие сорбции объясняется электростатическим отталкиванием одноименно заряженных функциональных групп криогелей и лекарственных средств. Криогели гидрофильны, так как капля воды не держится на их поверхности и моментально впитывается и распределяется по порам. Поэтому в первую очередь стоит задача сделать криогель гидрофобным, путем модификации самих криогелей и оптимизации условий.

В ходе выполнения дипломной работы были выполнены следующие поставленные задачи:

1. Исследована пористость криогелей в изопропиловом спирте. А также степень их набухания. В воде и карбонатном буфере они проявляют степень набухания более 90%. Это доказывает то, что криогели гидрофильны и в первую очередь при сорбции сорбировали воду, а не лекарственное средство.

2. Адсорбционную способность проявил только один образец геля состава 30:30:40 с использованием антибиотика цефтриаксона, не модифицированный, при обычных условиях сорбирования.

3. Кинетику высвобождения пронаблюдала у геля, который сорбировал цефтриаксон, лекарство высвободилось практически полностью за первые часы наблюдения. Гель не проявил пролонгированного действия высвобождения для доставки лекарственного средства.

4. Оптимизация в кислой среде и раствором 1 М натрия хлорида не смогли улучшить сорбцию криогелей. Модификация криогелей также не смогла улучшить сорбционную способность. Поэтому следует вести поиск лучшего варианта модификации криогелей и оптимизации условий сорбирования.

5. Проверка антибактериальной активности показала, что лекарственные средства проявляют ингибирующее действие к таким бактериям как *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*. Наибольший диаметр зоны ингибирования наблюдался у криогеля состава 30:15:55, нагруженный офлоксацином, на бактериях - *Bacillus subtilis*.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Asadi N. et al. Common biocompatible polymeric materials for tissue engineering and regenerative medicine //Materials Chemistry and Physics. – 2020. – Т. 242. – С. 122528.
- 2 Lordanskii A. L., Zaikov G., Rudakova T. E. Interactions of Polymers with Bioactive and Corrosive Media. – CRC Press, 2023.
- 3 Daza, J.H.U.; Righetto, G.M.; Chaud, M.V.; Martins, V.C.A.; Camargo, I.L.B.C.; Plepis, A.M.d.G. PVA/anionic collagen membranes as drug carriers of ciprofloxacin hydrochloride with sustained antibacterial activity and potential use in the treatment of ulcerative keratitis. J. Biomater. Appl. 2020, 35, 1–12.
- 4 Santos, L.S.; Andrade, T.d.A.; de Carvalho, Y.M.B.G.; Oliveira, A.M.S.; de Souza, E.P.B.S.S.; dos Santos, C.P.; Frank, L.A.; Guterres, S.S.; Lima, Á.S.; Chaud, M.V.; et al. Gelatin-based mucoadhesive membranes containing inclusion complex of thymol/ β -cyclodextrin for treatment of oral infections. Int. J. Polym. Mater. Polym. Biomater. 2019, 12, 1–11.
- 5 Alves, T. F., Rios, A. C., da Silva Pontes, K., Portella, D. L., Aranha, N., Severino, P., ... & Chaud, M. V. (2020). Bilayer mucoadhesive buccal film for mucosal ulcers treatment: Development, characterization, and single study case. *Pharmaceutics*, 12(7), 657.
- 6 Vasile C. et al. New developments in medical applications of hybrid hydrogels containing natural polymers //Molecules. – 2020. – Т. 25. – №. 7. – С. 1539.
- 7 Romanova YuYu, Makeeva MK. Barrier drugs with prolonged release in dental practice. *Stomatologiya*. 2018;97(3):65-68. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/stomat201897365>
- 8 DeStefano V., Khan S., Tabada A. Applications of PLA in modern medicine //Engineered Regeneration. – 2020. – Т. 1. – С. 76-87.
- 9 Suzuki S., Ikada Y. Medical applications //Poly (Lactic Acid) Synthesis, Structures, Properties, Processing, Applications, and End of Life. – 2022. – С. 581-604.
- 10 Sabbagh F., Kim B. S. Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems //Journal of controlled release. – 2022. – Т. 341. – С. 132-146.
- 11 Thang N. H., Chien T. B., Cuong D. X. Polymer-based hydrogels applied in drug delivery: An overview //Gels. – 2023. – Т. 9. – №. 7. – С. 523.

- 12 Rezaei F. S. et al. Chitosan films and scaffolds for regenerative medicine applications: A review //Carbohydrate polymers. – 2021. – T. 273. – C. 118631.
- 13 Allyn M. M. et al. Considerations for polymers used in ocular drug delivery //Frontiers in medicine. – 2022. – T. 8. – C. 787644.
- 14 Wroblewska K. B., Jadach B., Muszalska-Kolos I. Progress in drug formulation design and delivery of medicinal substances used in ophthalmology //International Journal of Pharmaceutics. – 2021. – T. 607. – C. 121012.
- 15 Paradowska-Stolarz A. et al. Natural polymers for the maintenance of oral health: Review of recent advances and perspectives //International journal of molecular sciences. – 2021. – T. 22. – №. 19. – C. 10337. <https://doi.org/10.3390/ijms221910337>
- 16 Casale, M.; Moffa, A.; Vella, P.; Sabatino, L.; Capuano, F.; Salvinelli, B.; Lopez, M.A.; Carinci, F.; Salvinelli, F. Hyaluronic acid: Perspectives in dentistry. A systematic review. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2016, 29, 572–582.
- 17 Mingrui, Zong;Haiyan, Liu;Bing, Li;Xiuping, Wu Application of carboxymethyl chitosan in tissue engineering of stomatology Chinese Journal of Tissue Engineering Research; vol. 27; nb. 3; (2023); p. 447 – 452
- 18 Pan, Yongsheng; Zhao, Yue; Kuang, Rong; Liu, Hou; Sun, Duo; Mao, Tianjiao; Jiang, Kexin; Yang, Xinting; Watanabe, Nobumoto; Mayo, Kevin H.; Lin, Quan; Li, Jiang Injectable hydrogel-loaded nano-hydroxyapatite that improves bone regeneration and alveolar ridge promotion Materials science and engineering. C, Biomimetic and supramolecular systems; vol. 116; (2020); Art.No: 111158
- 19 Hrib, Jakub; Krumbholcova, Eva Chylikova; Duskova-Smrckova, Miroslava; Hobzova, Radka; Sirc, Jakub; Hruby, Martin; Michalek, Jiri; Hodan, Jiri; Lesny, Petr; Smucler, Roman Hydrogel tissue expanders for stomatology. Part II. Poly(styrene-maleic anhydride) hydrogels Polymers; vol. 11; nb. 7; (2019); Art.No: 87
- 20 Hrib, Jakub; Sirc, Jakub; Lesny, Petr; Hobzova, Radka; Duskova-Smrckova, Miroslava; Michalek, Jiri; Smucler, Roman Hydrogel tissue expanders for stomatology. Part I. Methacrylate-based polymers Journal of Materials Science: Materials in Medicine; vol. 28; nb. 1; (2017); Art.No: 12
- 21 He, Yu; Yang, Shu-Hua; Ye, Shu-Nan; Li, Tao Biocompatibility of an implantable thermosensitive hydrogel in vitro Chinese Journal of Tissue Engineering Research; vol. 13; nb. 51; (2009); p. 10101 – 10104

- 22 Osmalek, Tomasz; Froelich, Anna; Tasarek, Sylwia Application of gellan gum in pharmacy and medicine *International Journal of Pharmaceutics*; vol. 466; nb. 1-2; (2014); p. 328 – 340
- 23 Mao, Yilin; Xu, Zhengyi; He, Zihan; Wang, Jian; Zhu, Zhou Wet-adhesive materials of oral and maxillofacial region: From design to application *Chinese Chemical Letters*; vol. 34; nb. 1; (2023); Art.No: 107461
- 24 Fang, Lixin; Zhou, Huoxiang; Cheng, Long; Wang, Yiyi; Liu, Fei; Wang, Suping The application of mesoporous silica nanoparticles as a drug delivery vehicle in oral disease treatment *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*; vol. 13; (2023); Art.No: 1124411
- 25 Jiang, Tong; Su, Wen; Li, Yan; Jiang, Mingyuan; Zhang, Yonghong; Xian, Cory J.; Zhai, Yuankun Research Progress on Nanomaterials for Tissue Engineering in Oral Diseases *Journal of Functional Biomaterials*; vol. 14; nb. 8; (2023); Art.No: 404
- 26 Liu, Shuang; Chen, Xingzhu; Yu, Mingyue; Li, Jianing; Liu, Jinyao; Xie, Zunxuan; Gao, Fengxiang; Liu, Yuyan Applications of Titanium Dioxide Nanostructure in Stomatology *Molecules*; vol. 27; nb. 12; (2022); Art.No: 3881
- 27 Da, Junlong; Li, Ying; Zhang, Kai; Ren, Junyu; Wang, Jianqun; Liu, Xinpeng; Liu, Xiaoyao; Zhang, Jiahui; Liu, Lixue; Zhang, Wen-xuan; Zhang, Shujian; Guo, Yuyao; Zhang, Bin; Jin, Han Functionalized Prussian Blue Nanozyme as Dual-Responsive Drug Therapeutic Nanoplatfrom Against Maxillofacial Infection via Macrophage Polarization *International Journal of Nanomedicine*; vol. 17; (2022); p. 5851 – 5868
- 28 Hu, Zhimin; Liu, Siying; Yang, Hongye; Huang, Cui Research progress of liposome drug delivery system in stomatology *Chinese Journal of Stomatology*; vol. 56; nb. 3; (2021); p. 294 – 300
- 29 Kolmas, Joanna; Krukowski, Sylwester; Laskus, Aleksandra; Jurkitewicz, Maria Synthetic hydroxyapatite in pharmaceutical applications *Ceramics International*; vol. 42; nb. 2; (2016); p. 2472 – 2487
- 30 Joshi G. et al. Polylactic coglycolic acid (PLGA)-based green materials for drug delivery // *Applications of Advanced Green Materials*. – Woodhead Publishing, 2021. – C. 425-440. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820484-9.00017-9>
- 31 Özcan M. et al. Materials and manufacturing techniques for polymeric and ceramic scaffolds used in implant dentistry // *Journal of Composites Science*. – 2021. – T. 5. – №. 3. – C. 78. <https://doi.org/10.3390/jcs5030078>

- 32 Chavan Y. R. et al. Redefining the importance of polylactide-co-glycolide acid (PLGA) in drug delivery //Annales Pharmaceutiques Françaises. – Elsevier Masson, 2022. – Т. 80. – №. 5. – С. 603-616. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2021.11.009>
- 33 Yudaev P. et al. Polymeric dental nanomaterials: Antimicrobial action //Polymers. – 2022. – Т. 14. – №. 5. – С. 864. <https://doi.org/10.3390/polym14050864>
- 34 Paczkowska-Walendowska M. et al. Cyclodextrin as functional carrier in development of mucoadhesive tablets containing Polygoni cuspidati extract with potential for dental applications //Pharmaceutics. – 2021. – Т. 13. – №. 11. – С. 1916. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111916>
- 35 Murgia D. et al. Development of a multifunctional bioerodible nanocomposite containing metronidazole and curcumin to apply on l-prf clot to promote tissue regeneration in dentistry //Biomedicines. – 2020. – Т. 8. – №. 10. – С. 425. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8100425>
- 36 Wychowański P. et al. Methods of topical administration of drugs and biological active substances for dental implants—A narrative review //Antibiotics. – 2021. – Т. 10. – №. 8. – С. 919.
- 37 Prince A., Roy S., McDonald D. Exploration of the antimicrobial synergy between selected natural substances on Streptococcus mutans to identify candidates for the control of dental caries //Microbiology Spectrum. – 2022. – Т. 10. – №. 3. – С. e02357-21. DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.02357-21>
- 38 Qiu W. et al. Application of antibiotics/antimicrobial agents on dental caries //BioMed Research International. – 2020. – Т. 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5658212>
- 39 Subramaniyan V. et al. Dental Infections and Antimicrobials //Journal of Drug and Alcohol Research. – 2021. – Т. 10. – №. 4. – С. 1-5. Article ID 236121,5 pages
- 40 Клиническая фармакология в стоматологии : пособие / М.Р. Конорев, О.П. Дорожкина, Т.М. Соболенко, Е.К. Мастыкова, И.И. Крапивко (под ред. М.Р. Конорева). – Витебск: ВГМУ, 2018. – 196 с. ISBN 978-985-466-856-7
- 41 Klivenko, A.N., Mussabayeva, B.Kh., Gaisina, B.S., & Sabitova, A.N. (2021) Biocompatible cryogels: preparation and application. Bulletin of the University of Karaganda – Chemistry, 103(3), 4-20. <https://doi.org/10.31489/2021Ch3/4-20>

- 42 Berillo, D., & Zheng, Y. (2020). CRYOGELS CONTAINING POLYELECTROLYTE COMPLEX FOR TISSUE ENGINEERING. International conference " MODERN PERSPECTIVES FOR BIOMEDICAL SCIENCES: FROM BENCH TO BEDSIDE"; National Laboratory Astana. <http://nur.nu.edu.kz/handle/123456789/5117>
- 43 Zagni, C., Coco, A., Mecca, T., Curcuruto, G., Patamia, V., Mangano, K., ... & Carroccio, S. C. (2023). Sponge-like macroporous cyclodextrin-based cryogels for controlled drug delivery. *Materials Chemistry Frontiers*, 7(13), 2693-2705. DOI: [10.1039/D3QM00139C](https://doi.org/10.1039/D3QM00139C)
- 44 Jones, L. O., Williams, L., Boam, T., Kalmet, M., Oguike, C., & Hatton, F. L. (2021). Cryogels: recent applications in 3D-bioprinting, injectable cryogels, drug delivery, and wound healing. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 17(1), 2553-2569. <https://doi.org/10.3762/bjoc.17.171>

РЕЦЕНЗИЯ

на дипломную работу

Ситчихина Анастасия Викторовна

6B05101 – Химическая и биохимическая инженерия

На тему: «Синтез и исследование полимерных систем пролонгированного действия для стоматологии»

ЗАМЕЧАНИЯ К РАБОТЕ

Дипломная работа Ситчихиной А.В. посвящена исследованию полимерных систем, а именно криогелей, для контролируемой доставки лекарственных средств. Дипломная работа содержит 54 страницы, 16 рисунков, 11 таблиц, список использованной литературы из 47 наименований.

В работе ясно излагается актуальность темы для применения данных полимерных систем в стоматологии. Обзор научно-методической литературы полностью соответствует тематике исследования и охватывает актуальные источники последних лет. Рассмотрены свойства криогелей, их способность к поглощению и высвобождению представленных лекарственных средств.

В дипломной работе исследуются 4 вида макропористых криогеля и 4 вида лекарственных средств.

Поставленные задачи исследования выполнены, заключение соответствует цели. Просматривается полноценная работа по каждому разделу рассматриваемой темы. Исходя из всего вышеперечисленного, можно сделать вывод, что студент овладел отличным теоретическим и практическим опытом во время выполнения данной дипломной работы. Существенных недостатков в работе не наблюдается.

Оценка работы

Дипломная работа соответствует всем методическим требованиям. Изложенный материал имеет логическую последовательность изложения. В связи с этим, работа может быть оценена на 95 %.



Рецензент

Профессор, д.б.н.

Кафедра биотехнологии, факультет

биологии и биотехнологии КазНУ имени Аль-Фараби

Иващенко А.Т.

(подпись)

«12» 11.06.2024г.

ОТЗЫВ

НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

на дипломную работу

Ситчихиной Анастасии Викторовны

6B05101 – Химическая и биохимическая инженерия

Тема: «Синтез и исследование полимерных систем пролонгированного действия для стоматологии»

Дипломная работа Ситчихиной А.В. направлена на создание теоретической базы, которая необходима для разработки новых полимерных систем с контролируемой доставкой лекарственных средств. Указаны актуальность и перспективы исследования данной работы. Поставленные цель и задачи соответствуют тематике дипломной работы.

Литературный обзор охватывает актуальные научные работы за последние годы. Подробно описаны матрицы, используемые для доставки лекарственных средств в стоматологии, а также актуальная классификация антибиотиков, которые применяются в стоматологической практике.

Практическая часть работы имеет полноценное изложение и описание проведенных опытов, с предоставлением рисунков и таблиц. В заключительной части выводы по поставленным задачам сформулированы грамотно и четко. В дипломной работе исследуются 4 вида макропористых криогеля и 4 вида лекарственных средств.

Дипломная работа Ситчихиной А.В. не содержит существенных недостатков и замечаний. Работа соответствует всем требованиям по содержанию и объему, предъявляемым к дипломным работам. В связи с этим, работа может быть представлена к защите с оценкой – 100 %.



Научный руководитель

доктор PhD, асоциированный профессор

Берилло Д.А.

(подпись)

«12»

ноября 2024 г.



Метаданные

Название

Синтез и исследование полимерных систем пролонгированного действия для стоматологии

Автор

Ситчихина Анастасия Викторовна

Научный руководитель / Эксперт

Дмитрий Берилло

Подразделение

ИГИНГД

Тревога

В этом разделе вы найдете информацию, касающуюся текстовых искажений. Эти искажения в тексте могут говорить о ВОЗМОЖНЫХ манипуляциях в тексте. Искажения в тексте могут носить преднамеренный характер, но чаще, характер технических ошибок при конвертации документа и его сохранении, поэтому мы рекомендуем вам подходить к анализу этого модуля со всей долей ответственности. В случае возникновения вопросов, просим обращаться в нашу службу поддержки.

Замена букв		5
Интервалы		0
Микропробелы		34
Белые знаки		0
Парафразы (SmartMarks)		5

Объем найденных подоби

КП-ия определяют, какой процент текста по отношению к общему объему текста был найден в различных источниках.. Обратите внимание! Высокие значения коэффициентов не означают плагиат. Отчет должен быть проанализирован экспертом.



КП1

25

Длина фразы для коэффициента подобия 2



КП2

9055

Количество слов



КЦ

72982

Количество символов

Подобия по списку источников

Ниже представлен список источников. В этом списке представлены источники из различных баз данных. Цвет текста означает в каком источнике он был найден. Эти источники и значения Коэффициента Подобия не отражают прямого плагиата. Необходимо открыть каждый источник и проанализировать содержание и правильность оформления источника.

10 самых длинных фраз

Цвет текста

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ И АДРЕС ИСТОЧНИКА URL (НАЗВАНИЕ БАЗЫ)	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	https://tdayurveda.ru/raznoe/ukoly-v-desna-pri-parodontoze-linkomicinom-lechenie-parodontoza-vozpalenie-desen-lechenie-parodontita.html	22	0.24 %
2	https://tdayurveda.ru/raznoe/ukoly-v-desna-pri-parodontoze-linkomicinom-lechenie-parodontoza-vozpalenie-desen-lechenie-parodontita.html	17	0.19 %
3	https://scilead.ru/article/3945-gialuronovaya-kislota-i-eyo-rol-v-stomatologii	12	0.13 %
4	https://tdayurveda.ru/raznoe/ukoly-v-desna-pri-parodontoze-linkomicinom-lechenie-parodontoza-vozpalenie-desen-lechenie-parodontita.html	12	0.13 %

5	https://tdayurveda.ru/raznoe/ukoly-v-desna-pri-parodontoze-linkomicinom-lechenie-parodontoza-vospalenie-desen-lechenie-parodontita.html	5	0.06 %
---	---	---	--------

из базы данных RefBooks (0.00 %) ■

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	---

из домашней базы данных (0.00 %) ■

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	---

из программы обмена базами данных (0.00 %) ■

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	НАЗВАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	----------	---

из интернета (0.75 %) ■

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	ИСТОЧНИК URL	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)	
1	https://tdayurveda.ru/raznoe/ukoly-v-desna-pri-parodontoze-linkomicinom-lechenie-parodontoza-vospalenie-desen-lechenie-parodontita.html	56 (4)	0.62 %
2	https://scilead.ru/article/3945-gialuronovaya-kislota-i-eyo-rol-v-stomatologi	12 (1)	0.13 %

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР	СОДЕРЖАНИЕ	КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)
------------------	------------	---