

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

Отарбаева Сабина Нуржанқызы

Разработка технологии создания изделий медицинского назначения на основе гидрогелей

ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

6B05101– Химическая и биохимическая инженерия

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 им. К. Турысова

Кафедра «Химическая и биохимическая инженерия»



ДИПЛОМНАЯ РАБОТА

На тему: «Разработка технологии создания изделий медицинского назначения на основе гидрогелей»

6B05101- Химическая и биохимическая инженерия

Выполнила

Отарбаева С.Н

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



«12» 11/2024 2024 г.

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



«12» 11/2024 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 им. К. Турысова

Кафедра «Химическая и биохимическая инженерия»

УТВЕРЖДАЮ
Заведующий кафедрой «ХиБИ»
Доктор PhD
Амитова А.А.
«26» сентября 2024 г.



ЗАДАНИЕ
на выполнение дипломной работы

Обучающейся: Отарбаевой Сабине Нуржанқызы

Тема: «Разработка технологии создания изделий медицинского назначения на основе гидрогелей».

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

Срок сдачи законченной работы: «03» сентября 2024 г.

Исходные данные к дипломной работе: результаты теоретических и практических исследований гидрогелей в качестве матрицы для контролируемой доставки лекарств.

Краткое содержание дипломной работы: дипломная работа посвящена разработке технологии создания гидрогелевых полимерных матриц, с целью контролируемой доставки фармацевтических субстанций для потенциального применения в офтальмологии и в качестве антибактериальных пластырей. Исследование включает в себя анализ полученных экспериментальных данных, в том числе степень набухания гидрогелей, десорбция лекарств из матрицы, кинетику высвобождения препаратов, а также микробиологическое исследование.

- а) литературный обзор
- б) экспериментальная часть
- в) анализ и обсуждение результатов

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):
представлены 26 слайдов презентации работы

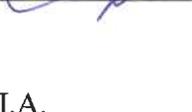
Рекомендуемая основная литература: из 103 наименований

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.

подпись

Задание принял к исполнению обучающийся



Отарбаева С.Н.

подпись

Дата

«12» июня 2024 г.

АНДАТПА

Дипломдық жұмыс қағаз түрінде 82 бетте орындалған. Диплом жұмысы кіріспеден (1 бет), 3 бөлімнен (59 бет), қорытынды және тұжырымдардан (1 бет), 103 атаудан тұратын әдебиеттер тізімінен, 12 кестеден, 35 суреттен тұрады.

Бұл дипломдық жұмыстың өзектілігі көз инфекцияларын, мысалы, бактериялық конъюнктивитті тиімді емдеу үшін дәрі-дәрмектерді жеткізу әдістерін жақсартуға арналған жаңа технологияларды әзірлеу қажеттілігінде жатыр. Сонымен қатар, гидрогельдердің биомедицина саласының басқа салаларында, мысалы, дәрі-дәрмектерді басқарылатын жеткізуге арналған медициналық пластырларды жасау үшін әлеуетті қолданылу мүмкіндігі осы технологияның кең ауқымды қолдану мүмкіндіктерін көрсетеді.

Бұл жұмыстың ғылыми жаңалығы гидрогельдердің қасиеттерін оңтайландыруға мүмкіндік беретін әртүрлі полимерлер мен комбинацияларды қолдануда, мысалы, су сіңіру дәрежесі, дәрі-дәрмектердің босатылу жылдамдығы және олардың ыдырауға төзімділігі, бұл емдеу тиімділігін арттыруға және мүмкін болатын жанама әсерлерді азайтуға ықпал етеді.

Зерттеудің мақсаты офтальмологияда дәрі-дәрмектерді басқарылатын жеткізуге арналған гидрогельдерді жасау технологиясын әзірлеу, оларды биомедицина саласының басқа салаларында әлеуетті қолдану мүмкіндігімен.

Дипломдық жұмыстың ғылыми және практикалық маңызы алынған нәтижелер инновациялық материалдарды жасау үшін қолданылуы мүмкіндігінде, мысалы, антибиотиктермен инкапсуляцияланған контакт линзалары және медициналық пластырлар үшін. Бұл биомедициналық технология саласында жаңа перспективаларды ашады, емдеу тиімділігін арттырады және инфекциялардың даму қаупін азайтады.

Кілт сөздер: гидрогельдер, антибиотиктер, десорбция, офтальмология, пластырлар.

АННОТАЦИЯ

Дипломная работа выполнена на бумажном носителе в объеме 82 страниц. Диплом включает введение (1 стр.), 3 раздела (59 стр.), заключение (1 стр.), библиографический список литературы из 103 наименований, 12 таблиц, 35 рисунков.

Актуальность данной дипломной работы заключается в необходимости разработки новых технологий для улучшения методов доставки лекарств в области офтальмологии для необходимости эффективного лечения инфекций глаз, таких как бактериальный конъюнктивит. Кроме того, перспектива потенциального применения гидрогелей в других областях биомедицины, например, для создания медицинских пластырей с контролируемой доставкой лекарственных веществ, указывает на широкий спектр возможностей использования данной технологии.

Научная новизна данной работы заключается в использовании различных полимеров и комбинаций, что позволяет оптимизировать свойства гидрогелей, такие как степень водопоглощения, скорость высвобождения лекарственных веществ и их устойчивость к деградации, что способствует повышению эффективности лечения и снижению возможных побочных эффектов.

Целью исследования разработка технологии создания гидрогелей для контролируемой доставки лекарств в офтальмологии, с возможной перспективой их потенциального применения в других областях биомедицины.

Научная и практическая ценность дипломной работы состоит в том, что полученные результаты могут быть использованы для разработки инновационных материалов для контактных линз и медицинских пластырей с интегрированными антибиотиками. Это открывает новые перспективы в области биомедицинской технологии, повышая эффективность лечения и снижая риск развития инфекций.

Ключевые слова: гидрогели, антибиотики, десорбция, офтальмология, пластыри.

ANNOTATION

The thesis is presented in paper format consisting of 82 pages. The thesis includes an introduction (1 page), 3 sections (59 pages), a conclusion (1 page), a bibliography of 103 references, 12 tables, and 35 figures.

The relevance of this thesis lies in the need to develop new technologies to improve drug delivery methods in ophthalmology for the effective treatment of eye infections, such as bacterial conjunctivitis. Additionally, the potential application of hydrogels in other areas of biomedicine, for example, in creating medical patches with controlled drug delivery, indicates a wide range of possibilities for using this technology.

The scientific novelty of this work lies in the use of various polymers and combinations, which allows optimizing the properties of hydrogels, such as the degree of water absorption, the rate of drug release, and their resistance to degradation, which contributes to increased treatment efficacy and reduced potential side effects.

The aim of the research was to develop technology for creating hydrogels for controlled drug delivery in ophthalmology, with the potential prospect of their application in other areas of biomedicine.

The scientific and practical value of the thesis lies in the fact that the obtained results can be used to develop innovative materials for contact lenses and medical patches with encapsulated antibiotics. This opens up new prospects in the field of biomedical technology, increasing treatment efficiency and reducing the risk of infections.

Keywords: hydrogels, antibiotics, desorption, ophthalmology, patches.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	10
1. Литературный обзор	11
1.1 Разработка гидрогелей для биомедицинских применений	11
1.1.1 Общая характеристика гидрогелей	11
1.1.2 Гидрогели из природных полимеров	12
1.1.3 Синтетические полимеры	17
1.1.4 Химически и физически сшитые гидрогели	22
1.1.5 Перспективы использования гидрогелевых систем	25
1.2 Гидрогелевые системы доставки препаратов для офтальмологического лечения глазных заболеваний	26
1.2.1 Влияние физиологических глазных барьеров и защитных систем на доставку лекарственных средств.	27
1.2.2 Глазные болезни и препараты	28
1.2.2.1 Бактериальный конъюнктивит	29
1.2.3 Основные биополимеры, используемые в разработке глазных гидрогелевых систем	30
1.3 Преимущества и недостатки основных методик изготовления контактных линз с лекарственным средством	33
2. Экспериментальная часть	36
2.1 Материалы и оборудование исследования	36
2.2 Приготовление растворов для исследования	36
2.3 Изготовление гелей из ПВС (M_w 146 000-186 000) и ДМСО	36
2.4 Изготовление гелей из ПВС (M_w 30 000-70 000) и ДМСО	39
2.5 Изготовление гелей ПВС-ДМСО-PLGA	39
2.6 Изготовление гелей ПВС-ДМСО-альгинат	41
2.7 Изготовление гелей ПВС-ДМСО-ПВП	41
2.8 Набухание гидрогелей	42
2.9 Загрузка лекарств Офлоксацина и Цефтриаксона в гидрогели ПВС-ДМСО, ПВС-ДМСО-альгинат и ПВС-ДМСО-ПВП, PLGA-ПВС-ДМСО	42
2.10 Высвобождение лекарств из гидрогелей в карбонатный буфер pH (7.4).	46
2.11 Высвобождение лекарств в агарозном геле.	46
2.12 Модификация гидрогелей, включение антибиотиков в мицеллы ПАВ и высвобождение субстанций	47
2.13 Микробиологическое исследование	47
2.13.1 Антибактериальная активность	48
2.13.2 Определение микробиологической чистоты гидрогелей	48
3. Анализ и обсуждение результатов	49
3.1 Анализ набухания гидрогелей	49

3.2 Анализ высвобождения лекарств из гидрогелей в карбонатный буфер рН 7.4	51
3.3 Анализ модификации гидрогелей, высвобождение включенных антибиотиков в мицеллы ПАВ	63
3.4 Анализ высвобождения лекарств в агарозном геле.	65
3.5 Анализ микробиологической активности	66
3.5.1 Антибактериальная активность	66
3.5.2 Анализ микробиологической чистоты	69
Заключение	70
Список сокращений	71
Список использованной литературы	73

ВВЕДЕНИЕ

Доставка лекарств офтальмологическим путем — это проблема, которую ученые пытаются решить в настоящее время путем разработки передовых систем доставки лекарств. Широко используемый подход основан на глазных каплях, которые относительно дешевы и просты в применении, хотя у них есть один очень серьезный недостаток — очень низкая биодоступность лекарства, которую они могут обеспечить, которая, по оценкам, составляет около 5%. Остальные 95% препарата вымываются из глаза, что увеличивает частоту приема препарата и одновременно приводит к потере огромного количества действующего вещества. Это результат множества тканевых барьеров и защитных механизмов, присутствующих в глазу; такие как роговица, конъюнктива, мигательный рефлекс и носослезная дренажная система. Одним из способов дольше удерживать препарат в глазу и тем самым повысить его биодоступность является использование контактных линз с лекарственным покрытием на основе гидрогелей.

Гидрогели благодаря своим особенностям на сегодняшний день стали наиболее предпочтительными материалами для биомедицинских применений. Гидрогели представляют собой трехмерные гидрофильные полимерные сети с высокой водоудерживающей способностью, а также способностью хранить биологические жидкости. Они играют немалую роль в заживлении ран, контактных линзах и тканевой инженерии.

Цель данного исследования: Разработать технологию создания гидрогелей для контролируемой доставки лекарств в офтальмологии, с возможной перспективой их потенциального применения в других областях биомедицины.

Для достижения заданной цели, необходимо выполнить ряд задач:

1. Разработать оптимальные составы полимерных материалов для гидрогелей с учетом выбранных фармацевтических субстанций для инкапсуляции лекарственных препаратов.
2. Исследовать влияние состава гидрогелей на скорость их набухания.
3. Провести исследование скорости высвобождения лекарственных средств из гидрогелей в модельных растворах
4. Провести микробиологические исследования для оценки антимикробной активности полученных гидрогелей.
5. Оценить пригодность полимерных матриц для доставки лекарственных препаратов в случае их неприменимости в офтальмологии.

1 Литературный обзор

1.1 Разработка гидрогелей для биомедицинских применений

Гидрогель – это полимерный материал, который обладает уникальными свойствами, поэтому находит широкое применение в различных областях биомедицины [1].

За последние 60 лет были разработаны разные типы гидрогелей, способные быть имплантированными, инъекционными. Недавно гидрогели стали предметом повышенного интереса в областях экологической инженерии, разработки мягких роботов и методов очистки сточных вод. С учетом непрерывного прогресса в технологиях их создания предполагается, что гидрогели будут использоваться в еще более широком диапазоне приложений. Однако основное внимание исследователей по-прежнему сосредоточено на биомедицинских применениях гидрогелей, что подтверждается свыше 25 000 научных работ, упоминающих их в этом контексте за последние пять лет [2].

1.1.1 Общая характеристика гидрогелей

Гидрогели - это структуры из сшитых гидрофильных полимеров с высоким содержанием воды. Их высокая влажность придает им отличную биосовместимость, что позволяет успешно применять их в различных областях медицины. Например, они используются для создания тканей, доставки лекарств, а также заживления ран [3]. Среди гидрофильных функциональных групп в основной полимерной цепи гидрогелей и криогелей можно отметить гидроксильные группы (ОН-), карбоксильную (COOH-), первичную (-NH₂) вторичную (-NH-R), третичную (-N(-R¹)-R), четвертичную аминную (-N⁺(R)₃), гетероциклические амины, имино (-N=C-R), амидную (R-C(=O)-NH₂) и производные амидов ((R-C(=O)-NH-R)) и сульфатную (SO₃H-) группы [4, 5].

Гидрогеливые матрицы могут быть образованы путем как химической, так и физической сшивкой, а также комбинацией этих методов [4]. В сфере биомедицины гидрогели выделяются благодаря их способности быть совместимыми с живыми тканями и не вызывать токсических реакций, а также обладать прочностью, эластичностью, стабильностью и способностью к биологическому разложению. Эти материалы должны иметь механические характеристики и биологические функции, сопоставимые с теми, которые имеют заменяемые ими ткани [4,6].

Гидрофильные группы, встроенные в полимерные сетки гидрогелей, способствуют их способности к впитыванию воды. Это явление обусловлено сильным термодинамическим сродством к воде, пористой природой и гладкой

поверхностью материала. Благодаря этим характеристикам, гидрогели могут эффективно подражать физиологическим тканям, что делает их идеальными для биомедицинских применений [7].

С тех пор, как Отто Вихтерле и Лим впервые синтезировали гидрогели, эти материалы привлекли значительное внимание в медицинской науке. Их уникальность заключается в возможности модификации физико-химических параметров для достижения сходства с естественными биологическими тканями, что открывает новые возможности в лечении организма [4]. А также гидрогели могут претерпевать адаптивные изменения своей формы или жесткости в состоянии покоя к внешним раздражителям, таким как свет, pH, температура, электрическое поле и т. д. [9]. В исторической публикации 1960 года, Вихтерле и Лим представили в своих статьях гидрогели на основе поли(2-гидроксиэтилметакрилата), открыв новые перспективы их использования. Они предложили применение таких материалов для заполнения после энуклеации глаза, изготовления контактных линз и артериальных протезов. (Вихтерле и Лим, 1960 год.)

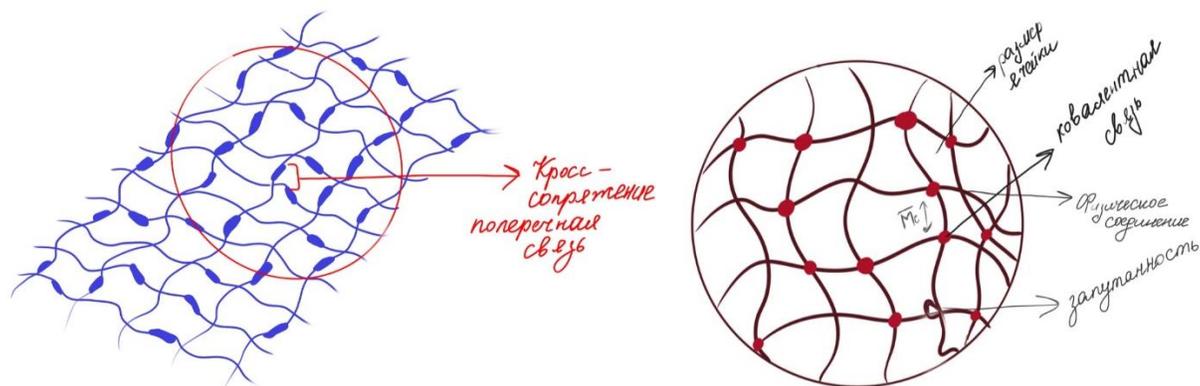


Рисунок 1 – Структура гидрогеля [7,9]

Гидрогели можно классифицировать в зависимости от источника, получения, ионного заряда, реакции, сшивки и физических свойств [8]. В зависимости от источника его можно разделить на натуральные, синтетические и гибридные или полусинтетические [8].

1.1.2 Гидрогели из природных полимеров

Гидрогели, изготовленные из природных полимеров, выделяются своей биосовместимостью, делая их идеальными для биомедицинских применений. Тем не менее, они могут обладать ограниченными механическими характеристиками. Коллаген, желатин, альгинат и хитозан — это примеры природных полимеров, среди которых хитозан состоит из N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкозамина. Получаемый путём деацетилирования хитина, обычно встречающегося в

экзоскелетах ракообразных, хитозан является положительно заряженным полимером [6,8].

Гидрогели на основе хитозана обладают способностью заживлению ран, борьбе с опухолями и остановке кровотечений, благодаря их низкой токсичности и эффективной биоразлагаемости. Эти гидрогели также привлекательны для доставки гидрофильных лекарственных средств, поскольку они могут содержать более 80% воды. Однако, из-за сильных внутримолекулярных водородных связей, многие хитозаны остаются нерастворимыми в воде, что затрудняет их практическое использование. Для улучшения растворимости хитозана, эффективным методом является химическая модификация, включающая введение гидрофильных групп в аминные и гидроксильные группы полимера [11].

Недавно был разработан инновационный фототермический гидрогель с биоактивными свойствами, созданный на основе N, O-карбоксиметилхитозана и с фаялитом (Fe_2SiO_4). Этот материал способен освобождать биоактивные ионы, обеспечивая тепловое воздействие на поражённые ткани, что способствует ангиогенезу и улучшает процесс заживления ран [12].

Исследовательская группа Михайловского в 2019 году продемонстрировала макропористые гидрогели, сформированные из компонентов хитозана (CHI), гидроксиапатита (HA), гепарина (Hep) и поливинилового спирта (PVA), с использованием глутаральдегида (GA) в качестве сшивающего агента. Введение PVA в реакцию смесь препятствовало быстрому формированию полиэлектролитного комплекса между CHI и Hep, что способствовало более равномерному смешиванию и созданию однородной матрицы. Процесс замораживания смесей CHI-HA-GA и PVA-Hep-HA приводил к формированию нестехиометрического полиэлектролитного комплекса между заряженными группами CHI и Hep, что было ключевым для последующей эффективной иммобилизации костного морфогенного белка 2. Эксперименты показали, что синтезированная криогель-матрица способствует высвобождению этого белка и стимулирует дифференцировку мезенхимальных стволовых клеток костного мозга крыс [13].

Агароза представляет собой нейтральный полисахарид, получаемый из морских водорослей. Она состоит из повторяющихся дисахаридных блоков D-галактозы и 3,6-ангидро-л-галактозы. Этот биополимер отличается биосовместимостью, биоразлагаемостью и способностью формировать гели при низких температурах, что делает его перспективным для использования в сферах, таких как противовирусная терапия, онкологическое лечение и создание биосенсоров [14]. Свойства гидрогеля из агарозы могут быть легко изменены путем включения других биополимеров. К примеру, смешивание с хитозаном может значительно улучшить механические свойства гидрогеля и его клеточно-адгезивной способности [15]. Коллаген I типа был смешан с 2% агарозой в концентрациях 2 и 4,5 мг/мл. В то время как гели с добавлением 4,5 мг/мл коллагена

показали значительное снижение модуля упругости, гели с 2 мг/мл коллагена обладали механическими характеристиками, сопоставимыми с чистой агарозой [14].

Альгинат является естественным полимером, состоящим из двух разновидностей сополимерных блоков: β -D-маннуроновой (M) и α -L-гулууроновой (G) кислот, соединенных в 1,4-гликозидной связью. Этот полисахарид уникален своей способностью к комплексообразованию с двухзарядными ионами, такими как ионы кальция Ca^{2+} и бария Ba^{2+} , что способствует формированию гидрогелевых структур и ионных связей между полимерными цепочками. Благодаря таким характеристикам, как биосовместимость, биоразложимость и минимальная токсичность, альгинат ценится в областях, связанных с тканевой инженерией, доставкой лекарственных препаратов и 3D-биопечатью. Молекулярный вес альгината может колебаться в диапазоне от 32 000 до 400 000 г/моль, что влияет на вязкость альгинатного геля: чем больше молекулярный вес, тем выше вязкость геля [16].

Другим отрицательно заряженным полисахаридом является пектин, который может образовывать физический гель. Жандосовым с сотрудниками получены гибридные гидрогели пектина с активированным углем, которые могут найти применение в качестве эффективных энтеросорбентов при отравлениях медикаментами или тяжелыми металлами [17].

Гиалурионовая кислота (ГК), обладающая линейной структурой и молекулярным весом от 6500 до 10900 кДа, является ключевым компонентом всех соединительных тканей. Особенностью ГК является её способность к химической модификации, позволяющей создавать крепкие межмолекулярные связи, что придает полимерам необходимую стабильность. Эти свойства делают ГК идеальным материалом для разработки гидрогелей, микросфер и композитных гидрогелевых систем с использованием разнообразных технологий [18].

Гиалурионовая кислота, вместе с её производными, получила широкое распространение в качестве компонента дермальных наполнителей, раневых покрытий, систем доставки лекарственных средств и в области тканевой инженерии. Это обусловлено её выдающимися характеристиками: исключительной гидратационной способностью, биосовместимостью, биоразлагаемостью, гидрофильностью и неиммуногенностью [19]. Таким образом, для создания гидрогелей ГК рекомендуются химические модификации, ковалентное сшивание и гелеобразующие агенты [18].

Другие естественные полимеры, включая желатин, коллаген, декстран, α - β - γ -циклодекстрины и фибрин, также активно используются в медицинской практике для регенерации тканей, лечения ран и доставки лекарств [20].

Пептидные системы доставки лекарственных средств является альтернативой традиционным синтетическим системам благодаря ряду преимуществ. Они отличаются повышенной биосовместимостью, оптимальными биохимическими и

биофизическими характеристиками, отсутствием токсичности и возможностью контроля молекулярной массы с помощью твердофазного синтеза и последующей очистки. В то время как лизосомы, твердые липидные наночастицы, дендримеры и полимерные мицеллы, используемые для внутривенного введения, имеют синтетическое происхождение и могут спровоцировать побочные эффекты, пептидные системы предлагают более естественный подход [20].

Желатин, биоразлагаемый белок, получаемый преимущественно из свинины или крупного рогатого скота, обладает отличной биосовместимостью, способностью к биодеградации, пластичностью и адгезивными свойствами. Тем не менее, его использование в некоторых приложениях ограничено из-за высокой гигроскопичности и ограниченных механических характеристик. В различных исследованиях была разработана оптимизированная формула смеси желатина и окисленного альгината в соотношении 1:1. Эта формула позволяет использовать технологии 3D-печати и создания криогелей для производства биосовместимых гидрогелевых матриц с высокой пористостью и порами экстра-большого размера ($d > 100$ мкм), что делает их идеальными для медицинских применений [22].

В исследовании Мукашевой с сотр продемонстрирует создание градиентных гидрогелевых каркасов, вдохновленных структурой натуральной костной ткани, направленных на повышение эффективности посева клеток и содействие остеодифференцировке мезенхимальных стволовых клеток. Каркасы были изготовлены с помощью 3D-печати с последующим нанесением чернил-прекурсоров различного состава и криогенной сшивкой для постоянной фиксации структуры. Полученные конструкции имели морфологию непрерывного градиента с размерами пор от 40 до 300 мкм. Градиентные каркасы продемонстрировали улучшенную механическую стабильность, устойчивую скорость деградации и повышенную эффективность посева клеток по сравнению с обычными однородными макропористыми каркасами со средним диаметром пор 160–200 мкм [23].

Для повышения эффективности использования желатина и коллагена часто применяется их комбинирование с другими полимерами или модификация при помощи функциональных групп. К примеру, создание гидрогеля на основе коллагена и хитозана с добавлением 2% тетраэтилортосиликата в качестве сшивающего агента позволило достичь постепенного высвобождения кофейной кислоты в течение 8 часов [24]. Коллагеновая сеть играет ключевую роль в замедлении высвобождения лекарственных средств, так как они должны пройти через поры гидрогеля. Особенно значительные результаты были достигнуты при использовании композитов COL-PLGA (коллаген с поли(молочно-гликолевой кислотой)) и COL-PCL (коллаген с поликапролактоном), которые обеспечивали стабильное высвобождение активного вещества на протяжении месяца. COL-PLGA имеет преимущество уменьшенный начальный выброс лекарства, который составляет примерно 10% от общего количества в первый день. Это соответствует

доле спиронолактона, не инкапсулированного в полимерные частицы, а задержанного в порах коллагеновой матрицы [25].

Декстран — это полисахарид, образованный линейными α -1,6-гликозидными связями D-глюкопиранозных остатков, отличающийся высокой биосовместимостью и функциональностью [26]. Недавно была разработана новая гидрогелевая повязка из гидрофобно модифицированного хитозана и окисленного декстрана. Эта повязка показала эффективность уничтожения бактерий *P.aeruginosa* и *S.aureus* до 96,4% и 95,0% соответственно, в то время как аналогичные показатели для гидрогеля на основе немодифицированного хитозана составили 93,1% и 99,9% при концентрации бактерий 10^8 КОЕ/мл. Гидрогель обладает множеством полезных свойств, включая способность к гемостазу, антибактериальную активность, адгезию к тканям, совместимость с клетками и ускорение заживления ран, что делает его перспективным материалом для использования в лечении ран и регенерации тканей [26].

В исследовании Волковой и Берилло 2021 изучены 3 состава макропористых гидрогелей состава окисленный декстран и желатин. Одна из главных ролей искусственных тканей – защита организма от обезвоживания. Для выполнения этой функции гель должен быть сильно гидратирован. Исследована зависимость свойств поверхности гидрогеля от состава полимерной композиции; более высокое содержание декстрана в материале может привести к возможному образованию H-связей с желатином, что является интересным наблюдением для дальнейшего использования этих новых материалов в тканевой инженерии [27].

Фибриноген, подвергаясь полимеризации, формирует фибриллярную структуру, которая превращается в фибрин. При травмировании тканей фибриноген вместе с тромбоцитами создаёт фибриновый сгусток. Декстран и фибрин, одобренные FDA, активно применяются в медицине, в том числе в противовоспалительных терапиях [28].

В процессе регенерации тканей фибриновый сгусток выполняет важные функции: он не только останавливает кровотечение, но и стимулирует выделение разнообразных факторов, которые способствуют формированию новых кровеносных сосудов. Современные исследования подтверждают активное участие фибриновой матрицы в регуляции ангиогенеза, а также в процессах заселения и инвазии клеток [29].

В исследовании, проведенном Campos, F. и коллегами, было установлено, что комбинация фибрина и агарозы не провоцирует хроническую воспалительную реакцию, связанную с инородными телами. Биodeградация фибрин-агарозных тканеподобных гидрогелей (далее FATLN) происходит значительно быстрее по сравнению с 8-месячным периодом, зафиксированным для 1,5% агарозных гидрогелей, имплантированных в крыс. Однако этот процесс медленнее, чем трехнедельная биodeградация чистых фибриновых гидрогелей. Результаты показывают, что добавление низкой концентрации (0,1%) агарозы типа VII в состав

FATLN эффективно замедляет процесс биодegradации до 9–12 недель, не вызывая при этом нежелательных локальных реакций или отрицательного воздействия на жизнеспособность клеток-хозяев. Включение небольшого количества агарозы в FATLN не влияет на биологические свойства фибрина, но способствует улучшению его биомеханических характеристик, избегая при этом побочных эффектов, которые часто возникают при использовании высоких концентраций агарозы [30].

1.1.3 Синтетические гидрогели

Естественные полимеры находят широкое применение в биомедицинских технологиях благодаря их биосовместимости, способности к биоразложению и содержанию компонентов, узнаваемых живыми организмами. Тем не менее, иногда они не соответствуют специфическим механическим требованиям, необходимым для определенных медицинских применений. Кроме того, естественные полимеры могут стать причиной иммунных и воспалительных реакций. В свою очередь, синтетические полимерные гидрогели можно разработать таким образом, чтобы они обладали подходящими механическими свойствами и другими характеристиками, необходимыми для конкретного использования, несмотря на отсутствие в них присущей биологической активности [34].

Полиэтиленгликоль (ПЭГ) представляет собой водорастворимую молекулу, которая не вызывает иммунных реакций и совместима с биологическими системами. Благодаря своей низкой токсичности и инертности, ПЭГ является идеальным выбором для использования в медицинских изделиях. Молекула ПЭГ может иметь линейную или разветвленную структуру, на концах которой расположены две или более гидроксильные группы. Эти группы могут модифицироваться путем добавления амино-, тиол-, акрилатных, метакрилатных групп, азидов и других функциональных групп, что обеспечивает ПЭГ гибкость в создании гидрогелей и конъюгации с биомолекулами. Особенности ПЭГ, такие как возможность фотополимеризации и регулируемость, делают гидрогели на его основе перспективным средством для доставки лекарственных средств [31]. В настоящее время гидрогель на основе ПЭГ становится универсальным биосовместимым материалом с изменяемой жесткостью, который точно имитирует физиологическую и патологическую среду [32]. Однако из-за биоинертности гидрогели ПЭГ не могут обеспечить идеальные условия для поддержания адгезии клеток и формирования тканей. Например, были созданы гидрогели путем модификации ПЭГ в альгинат. Это исследование показало, что общее количество ПЭГ, привитого к альгинату, может регулировать релаксацию напряжения и может стать новым подходом к настройке релаксации напряжения в альгинатных гидрогелях [33].

Используя методы ROP и клик-химии, были разработаны гидрогели на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ) и сополимера полиэтиленгликоля и поликапролактона (ПЭГ-ПКЛ). Эти гидрогели демонстрировали нефиковскую диффузию, но с увеличением содержания ПКЛ и уменьшением молекулярной массы ПЭГ, коэффициент диффузии снижался до значения 0,5, что соответствует фиковской диффузии. Аналогичные результаты были получены при изучении кинетики высвобождения диклофенака натрия: с увеличением плотности сшивок и концентрации ПКЛ, механизм высвобождения переходил от нефиковской к фиковской диффузии, что также приводило к уменьшению степени набухания и эластичности полимерных сеток [35].

Скорость высвобождения возрастает с увеличением молекулярной массы ПЭГ, а время высвобождения уменьшается обратно пропорционально. Гидрогель с содержанием 75% ПЭГ массой 2000 г/моль и 25% ПКЛ высвобождал около 78% диклофенака натрия за 57 часов, в то время как гидрогели с 50% и 25% содержанием ПЭГ и 50% и 75% содержанием ПКЛ высвобождали только около 38% и 14% диклофенака натрия соответственно. Видимо, что на скорость высвобождения могут влиять относительная гидрофобная/гидрофильная композиция и плотность поперечных связей. Высвобождение лекарственного средства замедляется, когда содержание гидрофобных веществ в гидрогеле наибольшее, например, 75% [35].

В ходе исследования были изучены возможности применения термочувствительного геля PLGA-PEG-PLGA для местного и субконъюнктивного введения лекарственных средств в различные сегменты глаза. Освобождение модельного гидрофильного красителя родамина В из термогеля (соотношение 1800-1500-1800 и LA:GA = 3:1) предполагается происходить за счет диффузии, что обеспечивает быстрое начальное высвобождение: около 50% красителя высвобождается в первые 10 дней, а полное высвобождение происходит в течение двух недель. Гидрофобные молекулы, как правило, накапливаются в гидрофобных доменах геля PLGA, и их высвобождение в основном регулируется процессом эрозии материала. Это может объяснить относительно медленный процесс высвобождения кумарина в течение первых двух недель, за которым следует ускоренное высвобождение во второй фазе, когда начинается разложение термогеля [36].

В исследовании, проведенном Sharma, P. K. и его коллегами, были разработаны гидрогели, отличающиеся биосовместимостью и биоразлагаемостью. Для достижения этих свойств использовалось соединение хитозана с бифункциональным альдегидом ПЭГ-глиоксидом (молекулярная масса 2000 Да) посредством ковалентных связей. Эксперименты выявили, что гидрогели с 0,5% содержанием хитозана и 12% ПЭГ обладали наиболее высокой скоростью гелеобразования. Было установлено, что гидрогели с 9% и 12% содержанием компонентов способны поддерживать высвобождение лекарственного вещества на протяжении 24 часов, при этом из них высвобождалось 89,67% и 82,98% активного

агента соответственно. Гидрогели с 6% содержанием компонентов высвобождали 85% введенного ципрофлоксацина за 12 часов, тогда как гидрогели с 3% содержанием компонентов высвобождали 95,81% ципрофлоксацина в течение первых 10 часов. Эти данные свидетельствуют о том, что повышение плотности сшивки приводит к замедлению скорости высвобождения. Коэффициенты диффузии, близкие к 0,5, подтверждают переход к фиковскому механизму диффузии антибиотика [37].

Поливиниловый спирт (ПВС), синтетический полимер с гидрофильными и полигидроксильными свойствами, получил одобрение FDA в качестве материала, который характеризуется биосовместимостью и отсутствием антигенной активности. Разнообразие молекулярных масс ПВС обеспечивает ему широкий спектр полимерных характеристик, включая способность к кристаллизации, адгезивные качества и механическую устойчивость [31]. Гидрогели на основе поливинилового спирта (ПВС) обладают рядом превосходных свойств, включая высокую биосовместимость, проницаемость и гидрофильность, благодаря чему они нашли широкое применение в качестве материалов для медицинских перевязочных средств и контактных линз. В процессе синтеза гидрогелей ПВС часто вводятся дополнительные компоненты для улучшения механических характеристик. Например, такие как нано целлюлоза, природные полисахариды и белки, являются биоразлагаемыми и биосовместимыми, что делает их востребованными в биомедицинских и тканево-инженерных приложениях [38].

Добавление биомолекул в гидрогели ПВС представляет собой подходящую альтернативу для удовлетворения требований к повязке для заживления ран: высокое содержание воды, мягкость, гибкость и биосовместимость [39-40]. Растворы поливинилового спирта способны формировать стабильные гидрогели через серию циклов замораживания-оттаивания, за которыми следует процесс старения при определённой температуре, часто при комнатной температуре или 37°C. В ходе этого процесса образуются микрокристаллические структуры, которые служат узлами физической сети гидрогеля. Морфология и стабильность гидрогелей зависят от концентрации ПВС, количества циклов замораживания-оттаивания и температуры старения [41].

Гидрогель с содержанием высокомолекулярного ПВС 89 000-98 000 Да, а также изготовленный с содержанием 60 мас. % диметилсульфооксида, показывали наиболее перспективные противозамерзающие свойства, после гелеобразования, оставаясь незамерзшим при температуре около -50°C [42].

Поли(2-гидроксиэтилметакрилат) (pНЭМА) — это термопластичный материал, который отличается устойчивостью к ферментативному разложению и гидролизу в кислых или щелочных средах. Гидрогели на основе pНЭМА являются доступными и обладают выдающейся биосовместимостью и умеренной тромбогенностью. Они содержат большое количество воды, совместимы с клеточными структурами и могут быть модифицированы с помощью

сополимеризации для настройки механических характеристик. Прозрачность этих гидрогелей делает их особенно привлекательными для использования в различных биомедицинских приложениях [44].

Поли(N-винилкапролактама) (P(NVCL)). P(NVCL) — биосовместимый термочувствительный синтетический полимер. Это термочувствительный полимер с нижней критической температурой растворения около 33°C в воде. Кроме того, линейные и/или разветвленные полимеры на основе P(NVCL) более подвержены несолюбилизации. С другой стороны, сшитые полимеры переходят из гидратированного состояния в дегидратированное. Стоит отметить, что нижнюю критическую температуру растворения P(NVCL) можно точно регулировать путем сополимеризации с другими мономерами, такими как N-винилпирролидон [46].

Гидрогели на основе поли(N-винилкапролактама) и итаконовой кислоты (P(NVCL-IA)) были насыщены надололом для исследования их способности к контролируемому высвобождению лекарств. Выявлено, что в течение 48 часов при pH 7,2 и температуре 37°C освобождается лишь 48% надолола. Это может быть связано с химической сшивкой гидрогелей и взаимодействием надолола с полимерной сетью через электростатические силы. В контексте пероральной доставки лекарств, физически сшитые гидрогели могут оказаться более предпочтительными, так как они способны полностью высвободить лекарственное средство в процессе прохождения через желудочно-кишечный тракт. Образцы с более высоким содержанием итаконовой кислоты, физически сшитые с использованием УФ-индуцированной свободнорадикальной полимеризации, показали увеличенное высвобождение ацетаминофена при pH 6,8. Так, P(NVCL 90-IA 10) обеспечил высвобождение 74% лекарственного средства за 6 часов, в то время как P(NVCL 100) высвободил только 14%. Гидрогели P(NVCL-IA) могут обеспечить защиту лекарства в кислой среде желудка и высвободить его в ответ на изменение pH, что делает их перспективными для целевой доставки лекарств. Результаты МТТ-теста подтверждают высокую биосовместимость гидрогелей и отсутствие токсичности [47].

Гидрогели на основе поли(N-винилкапролактама) были синтезированы с использованием фотохимического метода, который включал добавление диакрилата диэтиленгликоля в количестве от 2 до 6 мол.%. Этот метод позволил создать прозрачные и самостоятельные гидрогели. В качестве наполнителей в эти гидрогели были добавлены наногели и наноглины, что не повлияло на их прозрачность до концентрации в 0,3 и 1 масс. % соответственно. С увеличением содержания диакрилата диэтиленгликоля наблюдалось снижение водосодержания в гидрогелях при комнатной температуре, что указывает на то, что наполнитель служил дополнительными точками физического сшивания [48].

Примером также является исследование синтеза, сшитого поли-2-изопропил-2-оксазолин двухстадийным методом. Сначала синтезировали олиго-2-изопропил-

2-оксазолиновые цепи путем катионной полимеризации с раскрытием кольца, а затем сшивания бис(2-оксазолином) [49].

Поли-2-изопропил-2-оксазолин использовался в качестве матрицы для доставки лекарственных средств в виде наночастиц, растворимых полимерных конъюгатов и биоразлагаемых систем. Несмотря на это, исследований, посвященных применению гидрогелей на основе поли(2-изопропил-2-оксазолина) (РАОх) или других подобных сетей для доставки лекарств, проведено недостаточно. Ввиду способности гидрогелей РАОх изменять свою полярность и объем при набухании, они представляют собой многообещающие платформы для доставки лекарственных средств, обладающие совместимостью с разнообразными фармацевтическими препаратами и способностью к настройке профилей высвобождения [50].

В исследовании, проведенном Tsurube, M. и Takasu, A., боковые цепи поли(2-оксазолина) были успешно интегрированы в альгинат посредством простой химической модификации. Полученный в результате полимер продемонстрировал способность функционировать как инновационный гидрогель для консервации клеток, обеспечивая сохранность генетически модифицированных штаммов *Escherichia coli* до трех недель. Исходя из результатов, можно предположить, что гидрогель на основе поли(2-метил-2-оксазолина) с альгинатным трансплантатом способен хранить клетки-хозяева с рекомбинантной ДНК, кодирующей белки GFP или антигены COVID-19 [51].

В рамках исследования, проведенного Kurdtabar, M. и Rezanejade Bardajee, G., был создан новый стимулируемый гидрогель. Этот гидрогель был разработан путем одновременного синтеза наночастиц оксида железа и сшивки поли((2-диметиламино) этилметакрилата), который был привит на альгинат натрия. В исследовании было обнаружено, что доксорубин эффективно высвобождается из гидрогеля в кислой среде с pH 5,4 при температуре 25°C и 40°C. При температуре 25°C, примерно 91% доксорубина высвобождалось из гидрогеля в течение 870 минут. При повышении температуры до 40°C, высвобождение доксорубина увеличивалось до 97% за тот же период времени [52].

В рамках недавнего исследования были разработаны пористые гидрогели, включающие в себя, поли(диметиламиноэтилметакрилат) (PDMAEMA) и карбоксиметилцеллюлозу. Эти гидрогели были получены методом радикальной полимеризации, при которой наночастицы оксида железа (Fe_2O_3) использовались как агенты для формирования пор. Пористость материала возникает благодаря процессу элиминирования, в ходе которого наночастицы Fe_2O_3 и слабая кислота взаимодействуют внутри полимерной матрицы. Степень пористости гидрогеля может быть точно регулироваться путем изменения количества добавляемых наночастиц, что позволяет адаптировать материал под конкретные применения [53].

В новом исследовании были синтезированы инновационные гидрогелевые системы, используя карбоксиметилкрахмал и поли(2-диметиламиноэтилметакрилат) в качестве основных компонентов. Анализ данных, полученных с применением модели Корсмейера-Пеппаса, показал, что процесс высвобождения ибупрофена из гидрогелей соответствует диффузионному механизму Фика. В некоторых образцах было замечено нестандартное поведение высвобождения активного вещества, обусловленное одновременной релаксацией полимерных цепей и их набуханием, а также процессом диффузии. Выявлено две фазы высвобождения ибупрофена: начальная фаза с более интенсивным высвобождением в течение первых 200 минут, за которой следует вторая, более затяжная фаза с медленным высвобождением. После 500 минут эксперимента, скорость высвобождения ибупрофена стабилизировалась почти на одном уровне во всех испытанных образцах [54].

Так, на 14 минуте одна проба высвободила 57,5% ибупрофена, а первый - 55,8%, тогда как третий показал самый высокий процент высвобождения - 60,4%, а H2 самый низкий 53% ибупрофена. Это связано с тем, что некоторые молекулы ибупрофена могут оставаться захваченными в сетке гидрогеля, которые могут быть высвобождены только в результате разложения [54].

Исследователями была создана новая pH-чувствительная формула, содержащая сополимер поли (гидроксиэтилметакрилата и N,N-диметиламиноэтила) в сочетании с поли(этиленгликолем)диакрилатом, который выступает в роли сшивающего компонента. Экспериментальные данные по высвобождению показали, что при кислом pH 5,5 происходит высвобождение до 80% доксорубина, тогда как при физиологическом pH 7,4 максимальное высвобождение составляет около 23% [55].

Кроме того, среди широко используемых синтетических полимеров выделяются производные целлюлозы, виниловые полимеры, полимеры на основе акриловой кислоты. Основные недостатки этих полимеров заключаются в ограниченной клеточной адгезии, что часто требует проведения химических модификаций для улучшения этого. Кроме того, они обладают низкой проницаемостью для лекарственных средств и белков, а также не всегда могут обладать достаточной механической стабильностью [43].

1.1.4 Химически и физически сшитые гидрогели

Препараты, принимаемые внутрь, проходят через ферментативное разложение в желудочно-кишечном тракте и метаболизм на первом пути через печень, что снижает их эффективность. Внутривенные инъекции медикаментов являются инвазивными, вызывают болезненные ощущения и стресс для пациентов, а также увеличивают риск инфекций, повреждений тканей и других нежелательных

реакций. Исследуются альтернативные способы доставки лекарств, такие как трансдермальный, назальный, глазной и другие. Фармацевтические формы модифицируются с целью улучшения их стабильности при хранении, растворимости, усвоения и безопасности. Недавние исследования показали, что полимеры, реагирующие на раздражители, обеспечивают контролируемое высвобождение и повышают эффективность многих лекарств [56].

Химически сшиваемые гидрогели - это разновидность гидрогелей, которые могут быть превращены из жидкого состояния в твердое путем образования ковалентных связей. Этот метод также применяется для создания гидрогелевых систем на месте применения. Для формирования таких гидрогелей используются различные реакции, такие как оптическая полимеризация, ферментативные и "click" реакции. Гидрогели, полученные путем химического сшивания, привлекают внимание из-за своей высокой механической прочности [58]. Гидрогели с химической сшивкой, включая термическую или фотохимическую, радикальную полимеризацию, обычно используются в современной 3D-печати гидрогелей [58].

В биологической среде ферментативные реакции происходят под влиянием ферментов. Для осуществления сшивания с использованием ферментативных реакций необходимы оптимальные условия, такие как естественный pH, биологическая среда и оптимальная температура. Одним из значимых преимуществ этого метода формирования гидрогелей является наличие специального ферментного субстрата, который способен предотвратить попадание токсичных веществ, вызванных побочными реакциями [57]. В этой линии транслугтаминаза является наиболее часто используемым ферментом для осуществления этого типа сшивки [60].

При сопоставлении гелей, сформированных из желатина и хитозана с использованием тирозиназы или транслугтаминазы, результаты указывают на более быстрое образование гелей при использовании тирозиназы. Гели, полученные с помощью тирозиназы, в основном находят применение в качестве клея или медицинских повязок, а также могут использоваться для иммобилизации белков из-за их склонности к быстрой деградации. Тирозиназа также используется для сшивания тирозиновых остатков в фиброине, серицине и шелке, что приводит к образованию белково-полисахаридных конъюгатов [61].

Фосфопантетеинилтрансфераза, компактный фермент массой 16,2 кДа, способствует ковалентной реакции, эффективно связывая многочисленные полимеры вместе. В процессе создания синтетических гидрогелей каталитический процесс трансферазы заключается в переносе фосфопантетеиновой простетической группы из кофактора на сериновый остаток А-функционализированных ПЭГ-макромеров в специально разработанных белковых носителях [61].

Сортазы — это бактериальные ферменты, которые осуществляют ковалентное связывание определенных белков через процесс транспептидации [62].

Реакции типа клик-химии, такие как тиол-эн присоединение, алкин-азидное присоединение, азид-нитрильное присоединение и другие, описывают себя как быстрые, спонтанные, многофункциональные и чрезвычайно селективные. Они не порождают вторичных продуктов и обеспечивают высокие выходы молекулярных систем, содержащих гетероатомы, при широком спектре мягких реакционных условий [59].

Для производства гидрогелей методом свободнорадикальной полимеризации требуется применение синтетических, полусинтетических или натуральных гидрофильных полимеров [59].

Например, в научной группе Михайловского изучили амфотерные макропористые гели как потенциальные адсорбенты антидоты для экстренного удаления тяжелых металлов [63].

В сравнении с химически связанными гидрогелями, которые образованы с использованием химических соединений, гидрогели на основе природных полимеров, связанные физическими взаимодействиями, отличаются своей экологической безопасностью, поскольку они не содержат химических соединений, а также имеют ряд преимуществ благодаря разнообразным обратимым нековалентным связям [64]. Физические гидрогели образуются, когда жидкая среда переходит в гель из-за изменений в окружающей среде, таких как изменение pH, температуры, смешивание двух компонентов или изменение концентрации ионов. Они привлекательны своим отсутствием необходимости использования сшивающих агентов при их синтезе [65].

Позднее были разработаны двойные физически сшитые гидрогели, которые основаны на комбинированном действии двух типов физических взаимодействий для дополнительного укрепления механических характеристик. Эти новые гидрогели обладают значительным потенциалом для восстановления, обеспечивают высокую устойчивость к разрыву и превосходное растяжение. Они состоят из первого слоя полимерной сетки на основе гидрофобных мономеров DMAPMA-C18 (N- [3-(диметиламино)пропил]метакриламид) и DMAc (N,N-диметилакриламид), а также второго слоя сетки, усиленной добавлением CNC или CNC-C8 (нанокристаллы целлюлозы) для дополнительного укрепления физической прочности [66].

Метод водородной связи заключается в формировании водородных связей между полимерными цепями, что приводит к образованию наноструктурированной сетки. Однако было показано, что эта форма связи значительно зависит от pH геля. В своем исследовании Jing, H. и соавторы разработали гидрогели альгината/хитозана, чувствительные к pH, свойства которых можно регулировать в зависимости от кислотности или щелочности раствора [67].

1.1.5 Перспективы использования гидрогелевых систем

Гидрогели универсальны в применении в различных областях, таких как промышленность, удаление ионов металлов [5], впитывание красителей, управляемые выпускаемые устройства в сельском хозяйстве, биосенсоры, питомники роста, гидроизоляция, производство солнечного пара, 3D-печать, проницаемые мембраны, и средства гигиены [68].

В биомедицинской сфере гидрогели (Хитозан, альгинат, декстрин, поли (гликолевая кислота), поли (молочная кислота), ПЭГ, ПВС, PDMAEMA, pHEMA, PLGA, P(NVCL), поли (2-гидроксиэтилметакрилат) и т д) используются для доставки лекарств (Антибактериальных, противоопухолевых), перевязочный материал для ран, контактные линзы, искусственные кровеносные сосуды, иммуномодуляция, инкапсуляция клеток, хирургические клеи, регенеративные лекарства, и применения для заживления ран. В тканевой инженерии гидрогели используются в качестве наполнителя, поддержки клеток и помощника в формировании идеальных тканей [69].

В отличие от традиционных методов, которые могут приводить к нежелательному быстрому и полному высвобождению активных веществ, оказывая тем самым вредное воздействие на здоровые клетки, эти "умные" гидрогели способны откликаться на изменения в теле, такие как pH или температура. Это позволяет им точно регулировать скорость высвобождения лекарств, обеспечивая более целенаправленное и безопасное лечение с помощью механизмов, которые могут быть как импульсными, так и саморегулирующимися [68].

Благодаря слиянию материаловедения с современной медициной, передовые бионические гидрогели открывают перед собой широкие перспективы в биомедицинских приложениях за счет своей уникальной биологической активности и способности воспроизводить среду внеклеточного матрикса. В частности, синтез и практическое применение антимикробных гидрогелей на основе пептидов вызывают все возрастающий интерес среди исследователей как перспективный материал для биомедицинских целей [70].

На сегодняшний день широко используются различные мукоадгезивные компоненты, включающие гидрофильные полимеры, применяемые в производстве лекарств, относящихся к категории "искусственных слез". Эти материалы включают в себя синтетические производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натриевая соль, оксипропилцеллюлоза и другие. Кроме того, существуют и другие гидрофильные полимеры, применяемые в качестве компонентов, обеспечивающих продление действия офтальмологических препаратов, такие как карбомер, поливиниловый спирт и натриевый гиалуронат [71].

1.2 Гидрогелевые системы доставки препаратов для офтальмологического лечения глазных заболеваний

Гидрогели были исследованы в контексте доставки лекарств из-за их способности удерживать различные вещества внутри матрицы. Отмечается, что гидрогели способны доставлять антибиотики на место назначения (преодолевая побочные эффекты, свойственные системному введению), обеспечивая контролируемое высвобождение активных компонентов и обладая лучшей биосовместимостью по сравнению с традиционными системами доставки лекарств. Возможности этих преимуществ могут быть использованы при создании гидрогелевых систем для доставки лекарств в глаза. Учитывая универсальность гидрогелей и их возможность модификации в зависимости от окружающей среды и предполагаемых функций, такие системы могут быть чрезвычайно эффективны в доставке лекарств в глаза [72].

Растворы глазных капель являются распространенным средством для лечения различных заболеваний переднего отрезка глаза, включая инфекции, конъюнктивит, катаракту, синдром сухого глаза и глаукому. Они составляют основную часть офтальмологических препаратов на рынке, превышая 90% от общего числа препаратов. Однако их применение требует частого введения, что может затруднять полноценное лечение пациентами и ухудшать эффективность лечения некоторых глазных заболеваний. Эти растворы обладают низкой биодоступностью в глазах, не превышающей 1–5%, из-за таких факторов, как дренаж слез, слезотечение, моргание, ограниченное всасывание через конъюнктиву и низкая проницаемость роговицы. Важно отметить, что растворы глазных капель содержат консерванты, которые при длительном использовании могут вызывать сухость глаз и повреждение их тканей [73].

Для решения проблем с рецептурой глазных капель ученые исследуют новые способы доставки лекарств. Использование мягких контактных линз для доставки глазных препаратов кажется логичным выбором, так как миллионы людей безопасно носят контактные линзы уже десятилетия. Исследования на животных показали, что контактные линзы могут обеспечить освобождение глазных лекарств с биодоступностью более 50%, что является значительным преимуществом по сравнению со стандартными глазными каплями. Глазные препараты можно внедрить в контактные линзы как путем замачивания, так и путем включения в матрицу линзы во время ее производства [73]. Сообщалось о многих методах поддержания доставки лекарств (антибиотиков, антигистаминных препаратов, иммунодепрессантов, кортикостероидов и т.д.) с помощью контактных линз: метод замачивания, молекулярный импринтинг, захват коллоидных наночастиц, таких как липосомы, мицеллы, микроэмульсии и полимерные наночастицы или пленки с лекарственным средством [74].

1.2.1 Влияние физиологических глазных барьеров и защитных систем на доставку лекарственных средств

Глаз состоит из двух основных анатомических областей: переднего и заднего сегментов. Передний сегмент включает роговицу, конъюнктиву, переднюю склеру, радужку, цилиарное тело и хрусталик; задний сегмент состоит в основном из стекловидного тела, сетчатки, сосудистой оболочки, задней части склеры и зрительного диска. Несмотря на то, что каждый из этих слоев обладает определенной проницаемостью для транспорта лекарств, пять основных барьеров глаза включают слезную пленку, роговицу, конъюнктиву, гемато-водяной барьер и гемато-ретикулярный барьер [75].

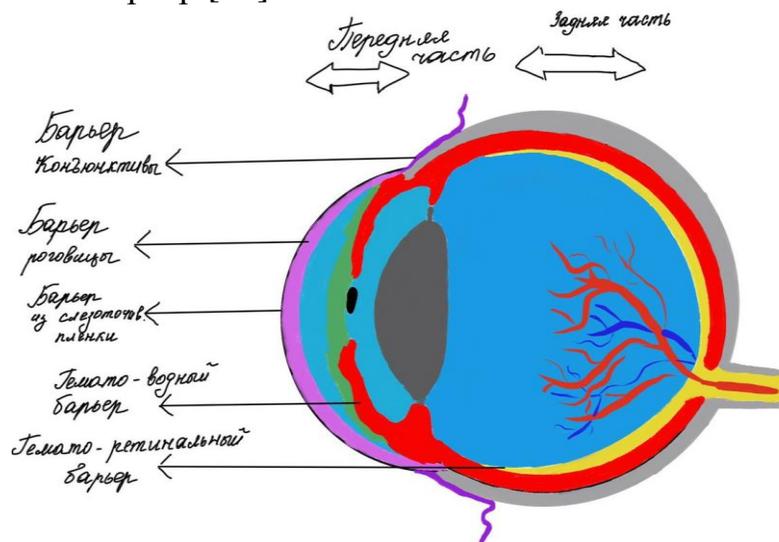


Рисунок 2 – Структура глаза и барьеры [75]

В настоящее время наиболее распространенным методом доставки лекарств в глаза является их местное введение в передний угол конъюнктивы. Конъюнктивальный мешок имеет объем примерно 15–30 мкл, в то время как естественная слезная пленка составляет 7–8 мкл, и общий объем слезы вырабатывается примерно 16% в минуту при нормальной частоте моргания в 15–20 миганий в минуту. Когда капля попадает в глаз, она остается в слезной пленке в течение непродолжительного времени, примерно 2 минуты [76]. Более того она разбавленная слезным секретом, а 95% препарата выводится слезной жидкостью, что сильно зависит от условий окружающей среды, особенно температуры и влажности. Препарат также может всасываться в значительных концентрациях в кровотоки через субконъюнктиву, строму и, главным образом, через слизистую оболочку носа и носоглотки. Как следствие, местное применение очень неэффективно, поскольку теряется значительный объем введенного лекарства, и только около 5% проникает через роговицу и достигает передней камеры [76].

Конъюнктива, плотно пронизанная кровеносными сосудами оболочка, охватывает значительную часть переднего сегмента глаза. Этот высокий уровень васкуляризации означает, что, хотя конъюнктиву можно использовать для передачи гидрофильных и крупных молекул, большая часть введенного препарата будет устранена через конъюнктиву и поступит в системное кровообращение до того, как достигнет глаза. Это также одна из ключевых причин, почему локальные препараты не могут эффективно доставляться в задний сегмент глаза [77].

Когда препарат наносится на поверхность глаза, то есть при его местном применении, он быстро устраняется из-за мигательного рефлекса и носослезного дренажа. Эта система дренажа выводит препарат из глаза через носослезный канал, где он попадает в нос и абсорбируется слизистой оболочкой, проникая в системное кровообращение. Это еще один фактор, который снижает биодоступность лекарственных препаратов для глаза, применяемых местно [77].

Глаза защищены гематоглазным барьером, который предотвращает проникновение в них различных веществ, циркулирующих в крови, и тем самым ограничивает доступ многих системных лекарств. Гематоглазный барьер имеет два типа: гемато-водный барьер, который состоит из эпителия цилиарных тел и обеспечивает защиту переднего сегмента глаза, а также гемато-ретиальный барьер, который контролирует проникновение лекарств из системного кровотока в полость стекловидного тела, защищая задний сегмент глаза [78].

1.2.2 Глазные болезни и препараты с использованием полимерных материалов и гидрогелей

Многие заболевания, такие как воспаление конъюнктивы, роговицы и сосудистой оболочки глаза, влияют на передний и задний сегменты глаза. Среди заболеваний, которые поражают зрительный нерв и сетчатку, можно выделить глаукому, возрастную макулярную дегенерацию и диабетическую ретинопатию. Одной из актуальных проблем является сильная боль в глазах, которая возникает при различных заболеваниях глаз и может быть эффективно лечиться местными препаратами, такими как стероидные производные, циклоплегики, гипотензивные глазные препараты и контактные линзы для обезболивания [79].

Использование полимеров в составе офтальмологических препаратов позволило продлить время воздействия активных фармацевтических компонентов на поверхность роговицы, что повысило их доступность для организма [80].

1.2.2.1 Бактериальный конъюнктивит

Среди детей, обращающихся к офтальмологу из-за проблем с глазами в поликлинике, наиболее распространенным случаем являются случаи конъюнктивита. Это заболевание составляет приблизительно 30% всех случаев воспалительных процессов на слизистой оболочке глаза среди детей. [81].

Для местного лечения глаз использовались антибактериальные препараты в виде капель и мазей. Препараты из группы аминогликозидов, такие как тобрамицин, были назначены 123 детям, что составляет более трети от общего числа исследованных. Затем применялись препараты из группы фторхинолонов, такие как офлоксацин и левофлоксацин, которые были использованы соответственно 108 детьми. Кроме того, у 67 детей применялся хлорамфеникол, а у 56 – сульфаниламиды [81].

Согласно данным о частоте положительных результатов посева у взрослых пациентов, обратившихся к терапевту с признаками покраснения глаз, гнойными или колючими выделениями на веках, примерно 32% из них страдают от бактериального конъюнктивита. Хотя бактериальный конъюнктивит обычно затрагивает один глаз, иногда оба глаза подвержены этому состоянию. Столкнувшись с бактериальным конъюнктивитом могут вызывающие аэробацию виды стафилококков, *Haemophilus influenzae* и *Streptococcus pneumoniae* у взрослых. У детей бактерии являются источником 50-75% случаев конъюнктивита, где наиболее часто встречаются *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* и *Haemophilus influenzae*, а в крайне тяжелых случаях бактериального конъюнктивита возбудителями могут быть как *Chlamydia trachomatis*, так и *Neisseria gonorrhoeae*. *Branhamella catarrhalis* и *Staphylococcus aureus* являются наиболее распространенными возбудителями у взрослых [82].

Недавно одобренный препарат для лечения бактериального конъюнктивита - это новый синтетический фторхинолон широкого спектра под названием безифлоксацин. Клинические исследования свидетельствуют о том, что безифлоксацин проявляет более высокую эффективность по сравнению с препаратами-носителями и считается клинически эквивалентным моксифлоксацину [83].

В данном исследовании самым распространенным антибиотиком, применяемым в офтальмологии, оказался полимиксин В-триметоприм, что подтверждается 2822 случаями (73,5%). За ним следует препарат эритромицин, который был использован в 677 случаях (17,6%). Офтальмологические стероиды не были прописаны ни одному пациенту [84].

Таблица 1 – Количество и частота назначения офтальмологических антибиотиков [84]

Антибиотики	(%) N = 3841
полимиксин В-триметоприм	2822 (73.5)
Эритромицин	677 (17.6)
Офлоксацин	237 (6.2)
Тобрамицин	73 (1.9)
Другой	32 (0.8)

Гонококковая инфекция глаз может возникнуть у новорожденных, родившихся через влагалищный канал инфицированных матерей. Лечение включает внутримышечное введение цефтриаксона у взрослых, детей и новорожденных, а также пероральное применение азитромицина или доксицилина у взрослых [85].

Метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) является причиной 3–64% всех глазных инфекций, вызванных стафилококками, и требует назначения офтальмологом антибиотиков, эффективных против MRSA, например, офтальмологической суспензии безифлоксацина [85].

При мягких и не угрожающих зрению бактериальных инфекциях, таких как конъюнктивит, рекомендуется использовать антибиотики старшего поколения. Для более серьезных инфекций рекомендуется применять антибиотики более позднего поколения, чтобы сократить возможность развития бактериальной резистентности на поверхности глаза. При средних и тяжелых случаях бактериального конъюнктивита фторхинолоны последнего поколения обеспечивают эффективное покрытие грамотрицательных и в некоторой степени грамположительных бактерий. В случаях с тяжелым течением инфекции могут применяться усиленные антибиотики. Системные антибиотики показаны при инфекциях, вызванных *N. gonorrhoeae* [86].

1.2.3 Основные биополимеры, используемые в разработке глазных гидрогелевых систем

Первым материалом, который использовался для изготовления контактных линз, был полиметилметакрилат (ПММА). Он характеризуется высокой жесткостью и долговечностью, но не обеспечивает достаточную проницаемость для кислорода, что делает его неудовлетворительным в качестве средства доставки лекарств [87].

В современном ассортименте контактных линз преобладают мягкие варианты, изготовленные из гидрофильных материалов. Эти композиции включают

различные комбинации мономеров, включая ГЭМА (гидроксиэтилметакрилат), МАА (метакриловая кислота), ДМА, НВП, ЭГДМА, ПДМС. Каждый из этих компонентов придает линзам уникальные свойства, улучшая процесс доставки и высвобождения лекарственных препаратов [94].

Сочетание МА и мицелл, состоящих из mPEG-PLA и загруженных тимололом и латанопростом, не только увеличило скорость высвобождения препаратов, но также значительно продлило среднее время удержания обоих препаратов. Это привело к увеличению биодоступности препаратов в 2,2 и 7,3 раза соответственно. В данном исследовании гидрогель НЕМА был использован как среда, обеспечивающая оптимальные оптические свойства и действуя как связующее звено между мицеллами, содержащими лекарственное вещество, и глазами. Это способствовало улучшению биосовместимости гидрофильных групп на поверхности мицелл и матрицы контактных линз. Использование комбинации МАА и ГЭМА в контактных линзах позволяет достичь повышенного содержания влаги, что является важным фактором для их эффективности [89].

Силикон-гидрогелевые контактные линзы в основном состоят из материалов на основе силикона, например поли(диметилсилоксан)диалканол (ПДМС) или другие силоксановые макромеры и гидрофильные мономеры, такие как ГЭМА, НВП или N,N -диметилакриламид (ДМА) [90].

Исследование DiPasquale и его коллег показало, что силикон-гидрогелевые контактные линзы способны успешно доставлять непрерывную терапевтическую дозу бромфенака *in vivo* в течение 8 дней. Эти линзы обеспечивают значительно более длительное удержание в прероговице и более высокую биодоступность слезной жидкости по сравнению с коммерчески доступными глазными каплями для местного применения [91].

Также по сравнению с традиционными одноразовыми контактными линзами, контактные линзы, высвобождающие антигистамин (этафилкон А с 0,019 мг кетотифена), не оказывают существенного влияния на целостность эпителия роговицы в течение 12-недельного периода ношения [92].

Аналогично МАА, N-винил-2-пирролидон (НВП) также обладает хорошей водорастворимостью и биосовместимостью. НВП выполняет роль функционального мономера благодаря своей лактамной структуре. Присутствие в молекуле НВП биполярной лактамной группы делает его высокополярным, что обеспечивает его гидрофильность. Введение гидрофильного мономера НВП в процесс полимеризации способствует улучшению времени образования геля, прозрачности, структуры, способности к набуханию и удержанию влаги гидрогеля. Кроме того, высвобождение норфлоксацина, загруженного в контактные линзы, можно контролировать в течение определенного временного интервала [93].

В отличие от других мономеров, таких как ГЭМА, МАА, НВП и ДМА, диметакрилат этиленгликоля (ЭГДМА) является наиболее распространенным и часто используемым компонентом. Он обладает функцией сшивания, которая

способна улучшить пространственную стабильность, прочность и твердость материала. Также ЭГДМА может регулировать процесс высвобождения лекарств из материала. Присутствие ЭГДМА способствует уплотнению структуры гидрогеля, делая связи между мономерами более плотными и способствуя образованию более компактной структуры. Гидрогельный сополимер с 0,4% массы ЭГДМА демонстрирует более продолжительное высвобождение лекарственного средства по сравнению с сополимером, содержащим 0,25% массы ЭГДМА. Таким образом, применение мономера ЭГДМА в сополимерных гидрогелях может дополнительно усилить свойство высвобождения лекарственных препаратов [94].

Исследование показало, что практически полное удаление лекарственного препарата из мягких контактных линз, изготовленных методом сферотокарного точения лазерным инструментом из силикон-гидрогеля, происходит примерно к 13-14-му дню. После этого времени в линзе остаются лишь незначительные концентрации лекарственного вещества (менее 5 мг) - 0,05%-го раствора циклоспорина А, которые не достигают терапевтической активности [95].

Исследование, проведенное Franco, P. и De Marco, I., представило новые контактные линзы, включающие наночастицы, состоящие из PCL (поли ε-капролактон), 2-гидроксиэтилметакрилата (ГЕМА) и диакрилата полиэтиленгликоля (ПЭГ-ДА), с целью доставки лекарств непосредственно в глаза. Эти линзы обладают эффективной системой загрузки и высвобождения лекарств. Особый интерес представляет гидрогель поли(НЕМА-со-NVP), встроенный в наночастицы, которые переносят препарат лотепреднол этабонат. Этот гидрогель показал более длительное кумулятивное высвобождение препарата на 7,5% по сравнению с наночастицами, несущими препарат, и гидрогелем отдельно. Это свидетельствует о высокой эффективности комбинации компонентов в доставке лекарств [96].

Успешно были разработаны гидрогели на основе цвиттерионных сополимеров, включающих сульфобетайнметакрилат, винилпирролидон и поли(этиленгликоль)диакрилат. Состав трех различных сополимеров были изучены как потенциальные материалы для производства мягких контактных линз, предназначенных для доставки малеата тимолола в глаза [98].

Изначальные материалы для силикон-гидрогелевых контактных линз представляли собой смеси гидрофильных мономеров, силиконовых макромономеров и небольших долей сшивающих мономеров. Исследования показали, что их кислородопроницаемость превосходит ту, что присуща обычным мягким гидрогелевым контактными линзам, что подтверждает эффективность данного материала [99].

Были созданы наномицеллы Dex путем использования сополимеров полигидроксиэтиласпартамида РНЕАС и пегилированного РНЕАС с целью локальной доставки лекарств в передний сегмент глаза. Эксперименты на животных были проведены во влажной среде глаз кроликов, и результаты показали,

что мицеллы с препаратом увеличили биодоступность лекарства для глаз на 40% по сравнению с суспензией Dex [100].

1.2 Преимущества и недостатки основных методик изготовления контактных линз с лекарственным средством

Таблица 2 – Плюсы и минусы основных методик изготовления контактных линз с лекарственным средством [96]

Метод	Плюсы	Минусы
Метод замачивания	Простой, быстрый и недорогой метод загрузки лекарств в контактные линзы	Массовое использование растворителей Низкая загрузка лекарственного средства, в основном из-за недостаточного проникновения в объем полимера. Высокий взрывной эффект в кинетике высвобождения Быстрое высвобождение препарата
Литье растворителем	Пролонгированное высвобождение препарата Пример: Дексаметазон, высвобождение в течение 160 часов [96]. Возможно обеспечение комфорта и удобства использования путем непосредственного применения тонких и гибких пленок, содержащих лекарственные препараты, в качестве контактных линз.	Возможная деградация активных соединений из-за высоких температур процесса.

<p>Загрузка витамина Е</p>	<p>Пролонгированное высвобождение препарата. Включение витамина Е линзы значительно увеличили продолжительность высвобождения до 0,90, 2,0 и 4,0 ч для загрузок 10%, 20% и 30% [97]. Дополнительные терапевтические свойства, в основном антиоксидантная активность Блокировка УФ-излучения, которое повреждает ткани глаза</p>	<p>Вероятно, хрусталик может потерять свои характеристики, такие как прозрачность, способность к увлажнению и проницаемость для кислорода. Диффузионный барьер в основном связан с гидрофильным соединением.</p>
<p>Внедрение наноструктур (липосомы, мицеллы, микроэмульсии и полимерные наночастицы) с лекарственными препаратами или кольцевых имплантатов</p>	<p>Пролонгированное высвобождение препарата [96]. Комбинация ГЕМА и мицеллы mPEG-PLA, нагруженные тимололом и латанопростом увеличило среднее время удержания двух препаратов на 79,6 раз и в 122,2 раза больше, чем глазные капли [88].</p>	<p>Вероятно, характеристики хрусталика, такие как прозрачность, способность к увлажнению и проницаемость для кислорода, могут ухудшиться. Метод замачивания, хотя и имеет свои недостатки, часто применяется для включения частиц с лекарственными веществами.</p>
<p>Молекулярный импринтинг</p>	<p>Образование полостей в опору контактных линз подходящего размера/формы и высокое сродство к конкретному лекарственному средству [96].</p>	<p>Возможные нежелательные постимпринтинговые явления, такие как перегруппировка полимерных цепей Выбранный препарат должен быть</p>

		стабильным при условиях полимеризации
Сверхкритические технологии	Высокие лекарственные нагрузки Пролонгированное высвобождение препарата Сохранение полимерной структуры	Возможное ухудшение оптических свойств линзы, в основном из-за возможного вспенивания полимера. Высокие эксплуатационные расходы из-за высокого давления

2 Экспериментальная часть

Экспериментальная часть проводилась на базе вуза Satbayev University.

2.1 Материалы и оборудование исследования

Поливиниловый спирт (ПВС) (Молекулярная масса от 146 до 186 кДА) (Nazarbayev University), Поливиниловый спирт (Молекулярная масса 30 до 70 кДА) (Satbayev University), Диметилсульфооксид (Димексид), Альгинат, Поливинилпирролидон (40 кДА), поли(молочно-ко-гликолевая кислота), Офлоказ (раствор для инфузий 2 мг/мл, активное вещество: Офлоксацин (далее ОФЛО), вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций). Цефтриаксон (далее ЦЕФ), карбонатный буфер ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) pH 7.4, цетилапиридиний бромистый ($\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{BrN} \cdot \text{H}_2\text{O}$), питательный агар (TM Media).

УФ-ВИД Спектрофотометры Satbayev University: SHIMADZU UV-2600i (ГМК), SHIMADZU 1900i (УНАТ), pH-метр BIOBASE PH-210, автоклав, термостат воздушный, сушильный шкаф, ламинарный бокс (Top Air Systems Inc), дозатор механический, плита нагревательная, шейкер vortex.

2.2 Приготовление растворов для исследования

- Карбонатный буфер: 0,1М Карбонатный буфер был приготовлен растворением 5,3 г $\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ в 300 мл дистиллированной воды, доведением 0,5М HCl до pH 7.4. Добавление дистиллированной воды до метки 500 мл.

- Раствор цетилапиридиния бромистого ($\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{BrN} \cdot \text{H}_2\text{O}$): Раствор ПАВ был приготовлен с учетом критической концентрацией мицелл $7,5 \times 10^{-3}$ моль/л. 0,15 г сухого порошка растворив в 50 мл дистиллированной воды, подвергли нагреванию до полного растворения. pH 6.9

- Раствор цефтриаксона: 0,0014 г антибиотика в 25 мл NaCl (0,009 мг/мл)

2.3 Изготовление гелей из ПВС (Mw 146 000-186 000) и ДМСО

Для изготовления гелей с ПВС в качестве образцового полимера готовила ДМСО и водные растворы с 10 мас. % растворенного ПВС (Mw 146 000-186 000), называемые растворы были ПВС-ДМСО и ПВС-вода. Готовила 10%-ные растворы ПВС путем растворения 10 грамм порошка ПВС в 100 мл дистиллированной воды и 5 грамм в 50 мл ДМСО соответственно при интенсивном перемешивании и нагревании (95°C). Растворы ПВС-ДМСО и водный ПВС смешивала в разных

соотношениях, проводила дегазацию и помещала в морозильную камеру при -20°C . Концентрация ДМСО была 60%, 70% и 80%, 0% и 100%.



Рисунок 3 – Приготовленные гели ПВС-ДМСО в концентрациях ДМСО 60%, 70%, 80%

Прозрачные гели образовывались в течение всего 3 минут при температуре -20°C , что можно было пронаблюдать визуально по гелю, оставшемуся на дне флакона после его переворачивания:



Рисунок 4 – Гелеобразование при -20°C

Растворы с нулевым и стопроцентным содержанием диметилсульфоксида (ДМСО) оставались в жидком состоянии в течение 20 минут, однако при длительном хранении в морозильной камере они замерзли. Раствор ПВС-ДМСО (содержание ДМСО 0%) при комнатной температуре демонстрировал незначительное оттаивание и недостаточные механические свойства, в то время как при содержании 100% ДМСО он сохранял свою гелеобразную консистенцию и прочность при комнатной температуре. Отсюда следует, что как молекулы воды, так и ДМСО способны взаимодействовать с ПВС. Однако в смеси воды и ДМСО взаимодействие между ними проявляется сильнее, чем с ПВС, что приводит к удалению сольватного слоя с полимерных цепей и образованию водородных связей между гидроксильными группами полимерных цепей. Эти водородные связи действуют как физические связи в геле. В то же время, благодаря сильной взаимосвязи между молекулами воды и ДМСО, образуется эвтектический растворитель, который снижает температуру замерзания ниже, чем у чистой воды

и ДМСО. Это обстоятельство позволяет гелям сохранять способность не замерзать при низких температурах, одновременно образуя гели. Температура замерзания варьируется в зависимости от содержания ДМСО.

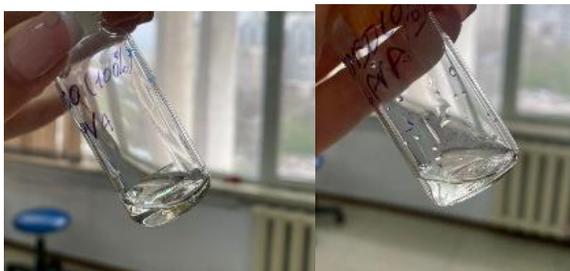


Рисунок 5 – Приготовленные гели ПВС-ДМСО в концентрациях ДМСО 0%, 100%

При долгом нахождении в морозильной камере (-20°C) гели (60%, 70%, 80%) показывали замерзание, но при этом происходило гелеобразование, в то время как гель содержащий 60% ДМСО показывал прозрачное гелеобразование без полного замерзания. Гель с содержанием 60% ДМСО оставался эластичным, его можно было завязывать и растягивать без каких-либо повреждений.

Многую были получены гели, которые остаются стабильными при замачивании в растворе, а также при комнатной температуре гель выделял влагу и уменьшался в диаметре, что показано на рисунке 6. Которые в дальнейшем были использованы в качестве матрицы для создания гидрогелей для биомедицинских применений, нагруженными антибиотиками.

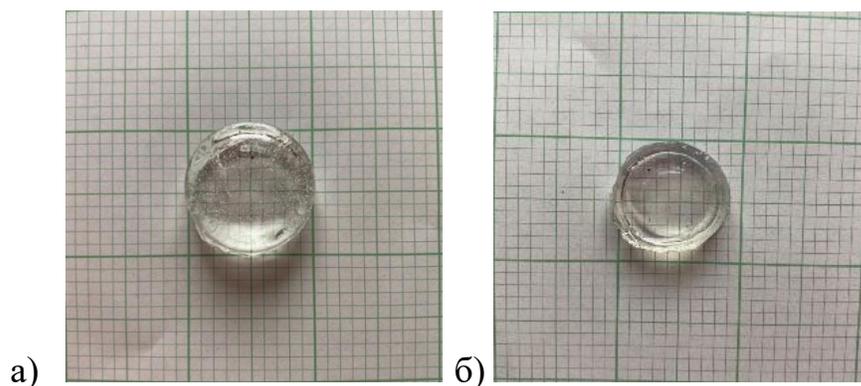


Рисунок 6 – Гель с содержанием 60% ДМСО: а) Диаметр свежеприготовленного геля $d=20$ мм; б) Диаметр геля после 24 часов при комнатной температуре 25°C $d=15$ мм

2.4 Изготовление гелей из ПВС (Mw 30 000-70 000) и ДМСО

Для изготовления гелей с ПВС (Mw 30 000-70 000) готовила ДМСО и водные растворы с 15 мас. % растворенного ПВС, называемые растворы ПВС-ДМСО и ПВС-вода аналогично предыдущей методике. Растворы ПВС-ДМСО и водный ПВС смешивала в разных соотношениях и помещала в морозильную камеру при -20 °С. Концентрация ДМСО была 60%, 70% и 80%.

После 10 минут гелеобразования не произошло. Оставив на 3 дня при -20 °С, гелеобразование по-прежнему не возникло. При модификации гелей ванилином, подкисленным HCL раствором до pH=1, растворы ПВС не давали гелеобразование. А также при добавлении третьего компонента альгината или поли (молочно-ко-гликолевой кислоты) также наблюдался отрицательный результат. Поливиниловый спирт (30 000-70 000), вероятно, не обладает такой же высокой способностью к образованию трехмерной сети как поливиниловый спирт с молекулярной массой (Mw 146 000-186 000) или не взаимодействует с ДМСО и водой таким образом, что препятствует образованию геля.



Рисунок 7 – Отрицательный результат по гелеобразованию низкомолекулярного ПВС (Mw 30 000-70 000)

Следовательно, молекулярная масса полимера, используемого для создания гелей, должна оказывать воздействие на их свойства. Например, из 15% концентрированных растворов ПВС с низкой молекулярной массой ($M < 70\ 000$) образуются растворы, которые не замерзают, поэтому для получения прочных гелей предпочтительно использовать ПВС с молекулярной массой $M > 80\ 000$.

2.5 Изготовление гелей ПВС-ДМСО-PLGA

Композиты ПВС-PLGA-ДМСО (далее ПВС-PLGA) были приготовлены с использованием предыдущей технологии замораживания. Пластинку PLGA добавляла в раствор ПВС (10%)-ДМСО в концентрации 4%. Смешивала раствор

ПВС-ДМСО-PLGA и ПВС-вода, 600 мкл и 400 мкл для приготовления геля. Данный гель подвергала замораживанию в морозильной камере при -20°C . Через 5 минут были получены мутные гели с содержанием PLGA 4%.



Рисунок 8 – Гидрогели с содержанием PLGA

Полученные гели из поли (молочно-ко-гликолевая кислоты) не уступали механическим свойствам гелям из ДМСО-ПВС. Добавление поли (молочно-ко-гликолевой кислоты) может приводить к изменению оптических свойств геля, делая его мутным. Это может происходить из-за образования внутренних микроструктур, осадков или изменений в структуре полимерной матрицы под воздействием добавленного полимера. Возможно, происходит образование микроскопических частиц или агрегатов полимера, что приводит к рассеиванию света и, следовательно, к мутности геля. Данные гели не могут быть пригодные в качестве контактных линз для офтальмологии. Данные мутные гели, несмотря на свою несовместимость использования в офтальмологии из-за необходимости четкого видения, могут быть полезны в других областях биомедицины.

Например, такие гели могут быть использованы в качестве заживляющих пластырей благодаря своей способности образовывать гибкую и упругую поверхность, которая может подходить для приклеивания к коже. В данном случае мутность гелей с содержанием поли (молочно-ко-гликолевой кислоты) не является проблемой, так как их основное предназначение - предоставить защиту и заживление. Кроме того, мутные гели могут быть использованы в качестве подложки для глазных аппликаций. При применении компрессов или лечении раздраженных глаз, данные гели могут быть использованы. То есть данные гели предоставляют мягкую и увлажняющую поддержку для глаз, помогая им заживляться и снимая дискомфорт.

2.6 Изготовление гелей ПВС-ДМСО-альгинат

При получении гелей ПВС-ДМСО-альгинат (далее ПВС-альгинат), в изначальный раствор ПВС-вода растворяла альгинат содержанием 1%. На 5 мл ПВС-воды 0.05 грамм альгината, смешивала подогревая и оставляла набухать на сутки. После чего был получен раствор с содержанием альгината, который в дальнейшем начал давать гелеобразование с раствором ПВС-ДМСО при комнатной температуре (25°C). Поставила в морозильную камеру на 5 минут, чтобы усилить данный процесс. Второй гель остался при комнатной температуре. Наблюдалось гелеобразование в обоих случаях. Альгинат способствует образованию трехмерной структуры в геле. Это происходит благодаря способности альгината формировать водородные связи и ионо-дипольные взаимодействия, что приводит к укреплению гель-образующих свойств смеси. То есть альгинат в дополнение является сшивающим агентом.

2.7 Изготовление гелей ПВС-ДМСО-ПВП

Водные растворы ПВС-ПВП готовила путем растворения 0,25 грамм ПВП в 5 мл ПВС-вода при 90°C и медленного перемешивания в течение 2 часов. После чего раствор оставался на 4 часа набухать и охлаждаться при комнатной температуре (25°C).

Для приготовления гелей состава ПВС-ДМСО-ПВП (далее ПВС-ПВП), к полученному водному раствору добавляла ДМСО-ПВС с содержанием ДМСО 60%, после чего образовывался прозрачный гель в морозильной камере за 5 минут.



Рисунок 9 – Гидрогели с содержанием поливинилпирролидона.

Поливинилпирролидон хорошо растворяется в растворе ПВС-ДМСО, обеспечивая однородное распределение полимера во всей системе без образования осадков или агрегатов, что делает гель более прозрачным чем в случае с полимером PLGA.

2.8 Набухание гидрогелей

Свойства набухания ненагруженных офлоксацином и цефтриаксоном образцов ПВС-ДМСО, ПВС-ПВП, ПВС-Альгинат и ПВС-PLGA в карбонатном буфере (рН 7.3), наблюдались для измерения процента набухания, который играет основную роль в достижении характеристик высвобождения лекарственного средства и захвата гидрогеля. Данные гидрогели были помещены в шприцы с сеткой и опущены в 50 мл карбонатного буфера. Через каждые 5 минут извлекала сетки, промокивала их фильтровальной бумагой и определяла изменение веса. Этот процесс повторяла до достижения постоянного веса. Для измерения коэффициента набухания использовала соответствующее уравнение (1), представленное ниже.

$$W(\text{коэффициент набухания}) = \frac{W_s - W_d}{W_d} * 100\% , \quad (1)$$

где W_s - масса набухшего геля, W_d -масса сухого геля

На основе полученных результатов был построен график, показывающий зависимость времени от коэффициента набухания геля в определенный промежуток времени.

2.9 Загрузка лекарств Офлоксацина и Цефтриаксона в гидрогели ПВС-ДМСО, ПВС-ДМСО-альгинат и ПВС-ДМСО-ПВП, ПВС-ДМСО-PLGA

При анализе УФ-спектров было обнаружено, что оптимальным для количественного спектрофотометрического определения офлоксацина в препарате "Офлоказ" является использование полос поглощения в диапазоне длин волн от 288 до 293 нм. На основе разведений в 0,1М карбонатном буфере ($\text{Na}_2\text{CO}_3 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$) рН 7.4 был построен калибровочный график для Офлоксацина при длине волны 293 нм. На рисунке 10а. изображен график спектра поглощения офлоксацина при длине волны 293 нм. Калибровочные графики для фармацевтической субстанции Цефтриаксон были построены путем приготовления раствора цефтриаксона, 0,0014 грамм, растворенного в 25 мл NaCl. Оптимальным диапазоном для цефтриаксона являлась длина волны 290 нм. На рисунке 10б. изображен график спектра поглощения цефтриаксона при длине волны 290 нм.

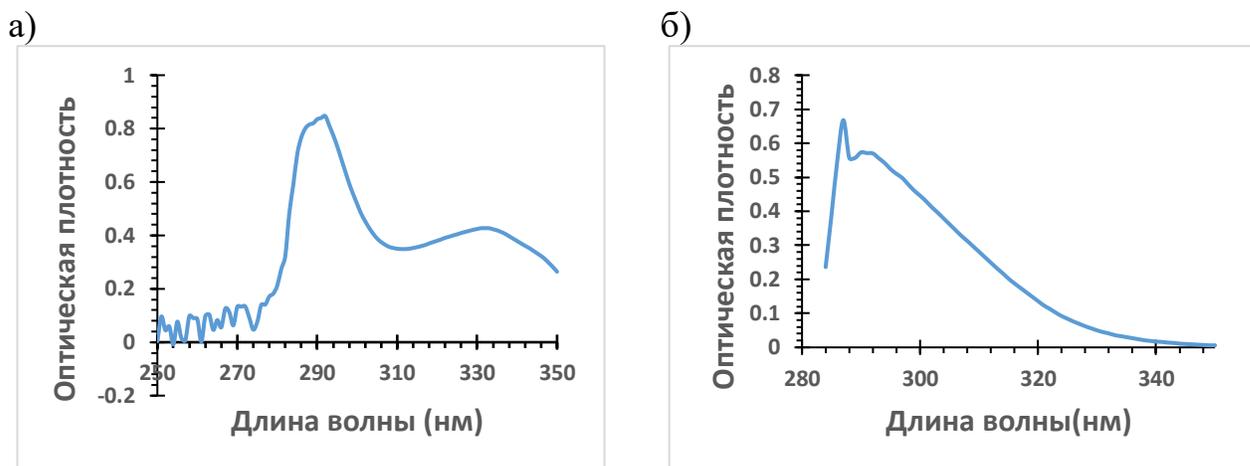


Рисунок 10 – Спектр поглощения, а) офлоксацина; б) цефтриаксона

Данные оптической плотности по разведениям препарата были получены из двух разных спектрофотометров Satbayev University: SHIMADZU UV-2600i (ГМК), SHIMADZU 6000i (УНАТ).

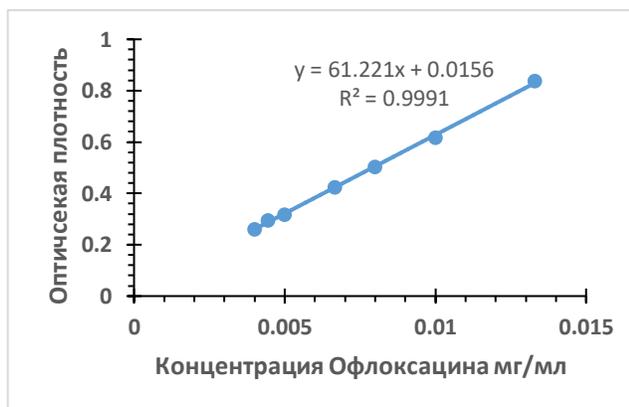


Рисунок 11 – Калибровочный график для Офлоксацина при 293 нм (SHIMADZU 6000i)

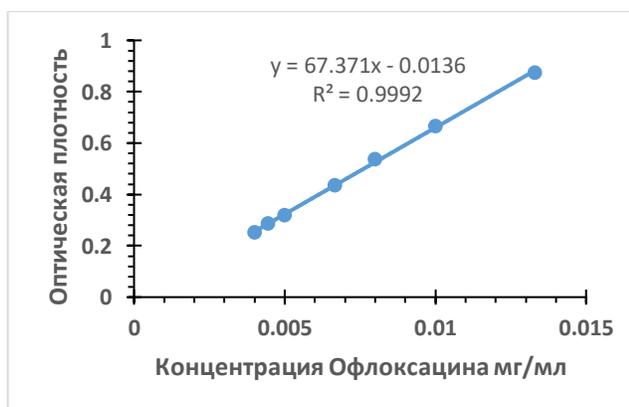


Рисунок 12 – Калибровочный график для Офлоксацина при 293 нм (SHIMADZU 2600i)

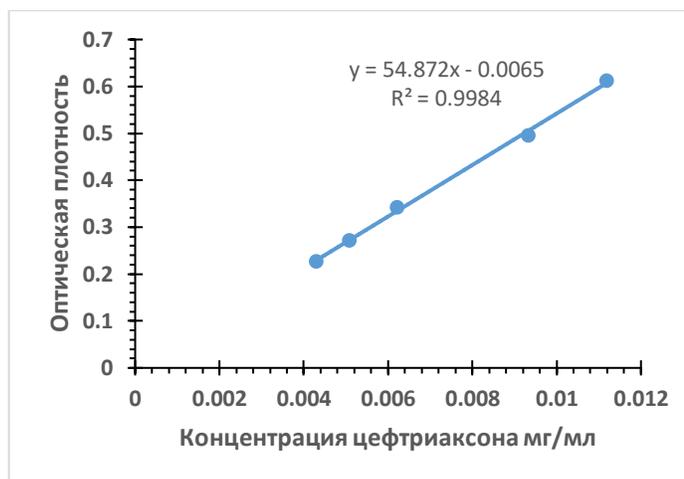


Рисунок 13 – Калибровочный график для Цефтриаксона при 290 нм (SHIMADZU 6000i)

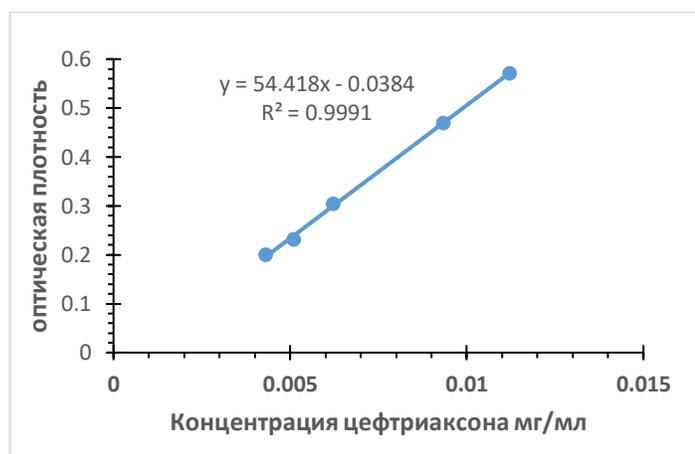


Рисунок 14 – Калибровочный график для Цефтриаксона при 290 нм (SHIMADZU 2600i)

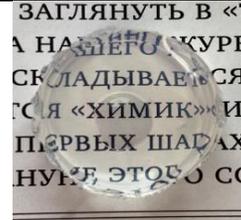
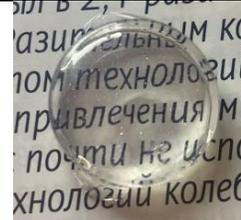
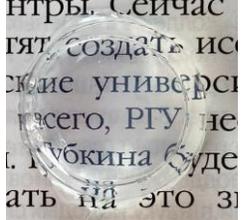
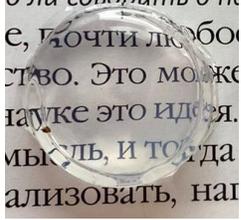
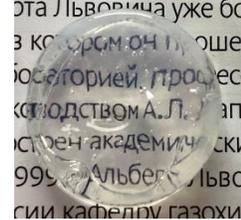
Фармацевтические субстанции загружала в гели путем сшивания на этапе приготовления в водные растворы ПВС, ПВС-альгинат, ПВС-ПВП. 200 мкл офлоксацина доводила до 5 мл данными растворами (разведение офлоксацина в 25 раз). Растворенный в NaCl цефтриаксон добавляла в отдельные ПВС растворы, в количестве 1 мл и доводила до 3 мл. После чего в отдельные пенициллиновые флаконы добавляла полученные растворы с лекарственными средствами и ДМСО-ПВС, гели, наполненные лекарственными средствами, были оставлены в морозильной камере на 1 час. Концентрации лекарств представлены в таблице ниже. Минимальная ингибирующая концентрация ОФЛО в отношении микроорганизмов, вызывающих инфекционное поражение глаз, включая грамотрицательные и грамположительные, составляет 2 мкг/мл, а для ЦЕФ от 0.03 до 2 мкг/мл.

Таблица 3 – Концентрация ЛВ в различных гидрогелях.

№	Состав гелей	Фарм. субстанция	Концентрация ЛС мкг/мл
1	ПВС-ДМСО	Офлоксацин	40
2		Цефтриаксон	7
3	ПВС-ДМСО- альгинат	Офлоксацин	8,6
4		Цефтриаксон	10,013
5	ПВС-ДМСО-ПВП	Офлоксацин	16
6		Цефтриаксон	9,785
7	ПВС-PLGA- ДМСО	Офлоксацин	11
8		Цефтриаксон	13

Высвобождение лекарственного средства контролировала с помощью спектрофотометров SHIMADZU UV-2600i (ГМК), SHIMADZU 6000i (УНАТ)

Таблица 4 – Прозрачность гелей без и с офлоксацином и цефтриаксоном.

	ПВС-ДМСО	ПВС-ПВП(1%) -ДМСО	ПВС- Альгинат(1%)- ДМСО	ПВС- PLGA(4%)- ДМСО
Без субста нции				
Офлок сацин				
Цефтр иаксон				

2.10 Высвобождение лекарств из гидрогелей в карбонатный буфер (рН 7.4)

Исследования высвобождения лекарственных средств проводились путем замачивания гелей с лекарственным средством в 4 мл карбонатного буфера (рН 7.4).

Застывшие гели помещали на аналитические весы, для измерения массы геля. Гидрогели, нагруженные лекарственными средствами при комнатной температуре, выделяли жидкость, которая была тоже исследована на высвобождение ЛС.

Динамическую концентрацию лекарственного средства в карбонатном буфере (среде высвобождения) анализировала путем измерения оптической плотности среды высвобождения при длине волны 293 нм для ОФЛО и 290 нм для ЦЕФ каждые 5 минут, а далее каждый определенный час/день до тех пор, пока такое же поглощение не было получено после трех последовательных измерений. Контрольное исследование проводилось путем замачивания линзы без препарата в Карбонатном буфере, и оптическую плотность измеряли на тех же длинах волн с помощью УФ-ВИД-спектрофотометра. Эксперимент по высвобождению лекарств проводился в пределах одного-пяти дней.

2.11 Высвобождение лекарств в агарозном геле

Для измерения зависимости глубины проникновения, диффундирующего в гель ЛВ от времени использован метод высвобождения в агаре. [103] Для спектрометрических измерений использовались спектрофотометры SHIMADZU UV-2600i (ГМК), SHIMADZU 6000i (УНАТ). Для изучения процесса диффузии в геле был использован агар. Гель как среду для диффузии получала смешиванием сухого порошка агара в нужной пропорции с дистиллированной водой и последующим нагреванием до полного растворения компонентов и получения однородного раствора. Содержание агара составляло 0,6% масс. При такой концентрации гель являлся оптически прозрачными, что позволяет проводить исследования бесконтактно оптическими методами. Приготовленный раствор геля я заливала в пластиковую кювету. После этого образцы медленно охлаждались в холодильнике до застывания геля. Сверху помещались исследуемые образцы с Офлоксацином и Цефтриаксоном, как представлено на рисунке 16, также использовался контроль геля без субстанций.



Рисунок 15 – Диффузия субстанций в Агар

2.12 Модификация гидрогелей, включение антибиотиков в мицеллы ПАВ и высвобождение субстанций

Один из простых и эффективных методов включает физическую модификацию антибиотиков, например, путем их иммобилизации в мицеллах органических поверхностно-активных веществ (ПАВ). Сами эти вещества могут обладать бактериостатическим и бактерицидным действием.

Альгинат содержащие гидрогели без субстанции, с офлоксацином и с цефтриаксоном погружала в раствор цетипиридиния бромид, с критической концентрацией мицелл $7,5 \times 10^{-3}$ моль/л. Проводила набухание данных гелей в водном растворе цитипиридиния. Каждые 5 минут измеряла изменение по массе и высчитывала степень набухания гидрогелей по формуле (1).

После было проведено исследование высвобождения субстанций офлоксацина и цефтриаксона в карбонатный буфер рН 7.4, контролируя десорбцию на спектрофотометре.

2.13 Микробиологическое исследование

Проведены микробиологические исследования с целью оценки антибактериальной активности и микробиологической чистоты. В рамках первого исследования изучалась активность антибактериальных свойств в отношении определенных микроорганизмов, включая анализ их чувствительности к антибиотикам. Второе исследование направлено на оценку общей микробиологической чистоты образцов, включая выявление потенциальных контаминаций.

2.13.1 Антибактериальная активность

Escherichia coli и *Bacillus subtilis* были выращены и изолированы на питательном агаре. Гели, содержащие офлоксацин и цефтриаксон, были помещены на агар, инокулированный *E. coli* и *B. subtilis*. Гель без какого-либо лекарственного препарата также был размещен на агаре, засеянном бактериями, чтобы использоваться в качестве отрицательного контроля. Гели с комбинацией цетипиридиния и офлоксацина, цетипиридиния и цефтриаксона также были помещены для оценки антимикробной активности. В качестве положительного контроля использовались диски с офлоксацином (40 мкг/мл) и цефтриаксоном (160 мкг/мл). Все процедуры проводились в ламинарном потоке для предотвращения загрязнения. Культуральные среды с гелями, содержащими лекарственные средства, инкубировались при 37°C в течение 24 часов. После инкубации чашки Петри переворачивали, помещали в хорошо освещенное помещение на черном фоне и измеряли диаметр зоны ингибирования.

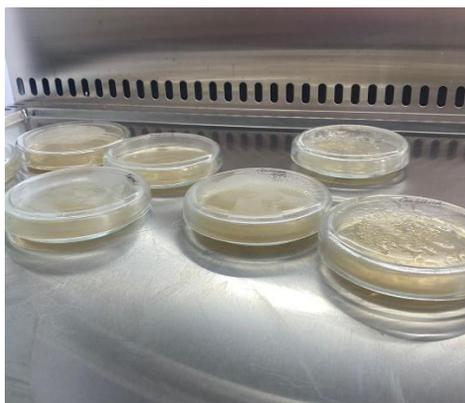


Рисунок 16 – Питательный агар на чашках Петри

2.13.2 Определение микробиологической чистоты гидрогелей

Подготовила агарную среду и чашки Петри, предварительно проавтоклавированные. Разлила среду по чашкам Петри, обеспечивая равномерное распределение. Нанесла на поверхность агара образцы гелей с цефтриаксоном, офлоксацином и без препарата. Инкубировала в течение 24 часов при 37°C в термостате. После инкубации проводился визуальный анализ чашек Петри на предмет наличия роста микроорганизмов. Отсутствие роста микроорганизмов на чашках Петри, загруженных гелями с цефтриаксоном и офлоксацином, указывает на их микробиологическую чистоту.

3 Анализ и обсуждение результатов

Статистический анализ данных проводился с использованием программного обеспечения Microsoft Excel Office.

3.1 Анализ набухания гидрогелей

Степень набухания играет значительную роль в скорости высвобождения лекарственного препарата из полимера. Оценка способности полимера к набуханию происходит на основе его абсорбции воды. Набухание представляет собой важный показатель, так как вода, проникающая в полимер, способствует растворению заключенного в нем лекарственного средства и переходу его из твердой фазы в жидкую. Этот процесс ускоряет проникновение лекарственного препарата через биологические мембраны организма.

$$W(\text{коэффициент набухания}) = \frac{W_s - W_d}{W_d} * 100\% \quad (1)$$

$$W_1(\text{коэффициент набухания ПВС}) = \frac{0,330 - 0,284}{0,284} * 100\% = 16,19\%$$

$$W_2(\text{коэффициент набухания с ПВП}) = \frac{0,442 - 0,3692}{0,3692} * 100\% = 19,72\%$$

$$W_3(\text{коэффициент набухания с Альгинатом}) = \frac{0,998 - 0,797}{0,797} * 100\% = 25,22\%$$

$$W_4(\text{коэффициент набухания с PLGA}) = \frac{0,75 - 0,564}{0,564} * 100\% = 32,9\%$$

$$SD = \sqrt{\frac{\sum(W_i - W_{cp})^2}{n-1}} \quad (2)$$

$$SD_1(\text{стандартное отклонение}) = \sqrt{\frac{(16,19 - 16,6)^2 + (16,67 - 16,6)^2 + (16,93 - 16,6)^2}{3-1}} = 0,4$$

$$SD_2(\text{стандартное отклонение}) = \sqrt{\frac{(19,72 - 19,8)^2 + (20,64 - 19,8)^2 + (19,04 - 19,8)^2}{3-1}} = 0,8$$

$$SD_3(\text{стандартное отклонение}) = \sqrt{\frac{(25,22 - 26,56)^2 + (26,52 - 26,56)^2 + (27,95 - 26,56)^2}{3-1}} = 1,4$$

$$SD_4(\text{стандартное отклонение}) = \sqrt{\frac{(32,9 - 32,1)^2 + (31,55 - 32,1)^2 + (31,85 - 32,1)^2}{3-1}} = 0,7$$

Таблица 5 – Коэффициент набухания гелей различного состава

Тип геля	Состав геля	Масса до набухания (граммы)	Масса набухшего геля (граммы)	Коэффициент набухания (W)	Среднее значение $W_{ср}$
ПВС-ДМСО	10% ПВС	0,284	0,330	16,19%	16,60% (±0,4)
		0,360	0,420	16,67%	
		0,319	0,373	16,93%	
ПВС-ПВП-ДМСО	10% ПВС, 1% ПВП	0,369	0,442	19,72%	19,8% (±0,8)
		0,373	0,450	20,64%	
		0,525	0,625	19,04%	
ПВС-Альгинат-ДМСО	10% ПВС, 1% Альгинат	0,797	0,998	25,22%	26,56% (±1,4)
		0,445	0,563	26,52%	
		0,365	0,467	27,95%	
ПВС-PLGA-ДМСО	10% ПВС, 4% PLGA	0,564	0,75	32,9%	32,1% (±0,7)
		0,336	0,442	31,55%	
		0,675	0,890	31,85%	

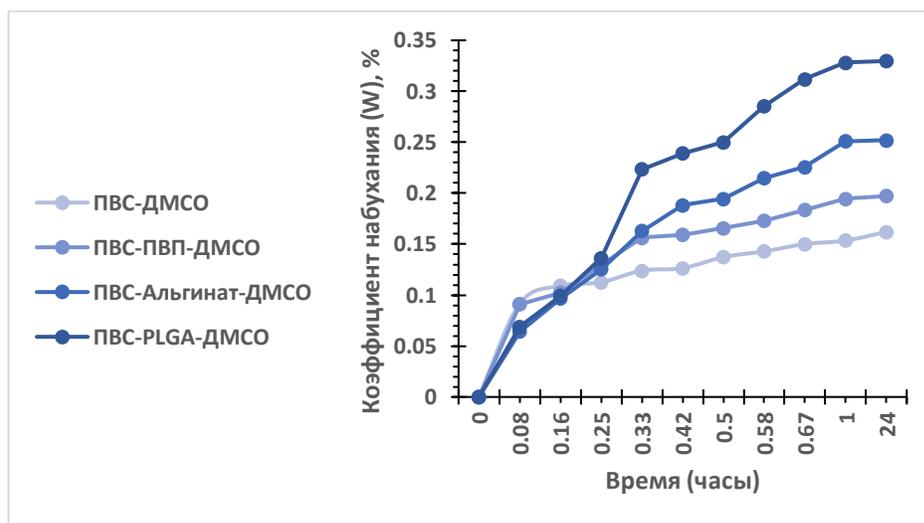


Рисунок 17 – График набухания гелей в карбонатном буфере pH 7.4

На рисунке 17 показана схожая тенденция к набуханию всех видов гелей. При контакте с водой молекулы полимера могут образовывать гидратированную сетку, в которой вода занимает пространство между полимерными цепями. Это приводит к увеличению объема геля. Результаты показывают, что характеристики водопоглощения гидрогели различаются в зависимости от двух основных факторов: количества гидрофильных групп; плотность связи полимерной системы. Гидрогель на основе простого поливинилового спирта имеет наименьший коэффициент

набухания, равный 16,6%. Добавление поливинилпирролидона (ПВП) к ПВС приводит к увеличению степени набухания геля до 19,8%. Поливинилпирролидон, вероятно, увеличивает гидрофильность геля и улучшает его способность к взаимодействию с водой. Добавление альгината к ПВС приводит к дальнейшему увеличению степени набухания до 26,56%. Альгинат, как биополимер, может обладать более выраженными гидрофильными свойствами и способствовать еще большему взаимодействию с водой. В гидрогелях с PLGA степень набухания 32,1%. Отсюда следует что скорость высвобождения лекарственных субстанций будет зависеть от степени набухания, соответственно гель с PLGA будет высвобождать ЛВ быстрее чем обычный ПВС-ДМСО. Так как благодаря проникновению определённого количества воды, лекарство растворяется в ней и высвобождается из полимерной матрицы.

3.2 Анализ высвобождения лекарств из гидрогелей в карбонатный буфер pH 7.4

Таблица 6 – Количество высвободившегося офлоксацина в % и мкг/мл из гидрогелей: а) ПВС-ДМСО; б) ПВС-Альгинат; в) ПВС-ПВП; г) ПВС-PLGA

а)

Время (час)	Кол-во высвободившегося офлоксацина мкг/мл	%
0,016	2,859	28,6%
0,13	3,14	31,4%
0,21	3,482	34,8%
0,33	3,631	36,3%
0,41	4,477	44,8%
24	8,87	88,8%
144	8,959	89,6%
192	8,989	89,9%
264	9,227	92,2%

б)

Время (час)	Кол-во Офлоксацина мкг/мл	%
0,03	2,228	25%
0,08	3,094	35%
0,16	3,633	42,20%
0,28	3,959	46%
0,33	4,35	50%
1,3	6,7	77%
24	8,092	94%
48	8,428	98%
96	8,43	98%

в)

Время(час)	Кол-во офлоксацина (мкг/мл)	%
0,03	3	19%
0,16	4,8	30%
0,25	6	38%

г)

Время (час)	Кол-во Офлоксацина мкг/мл	%
0,03	3,378	30,70%
0,08	4,447	40,40%
0,16	5,145	46,70%

0,33	7,2	45%
0,5	7,68	48%
24	14	89%
72	14,56	91%

0,25	5,649	51,20%
0,33	6,05	55%
0,5	6,79	61,70%
0,66	7,4	67,20%
24	9,85	89,50%
72	10,7	97%

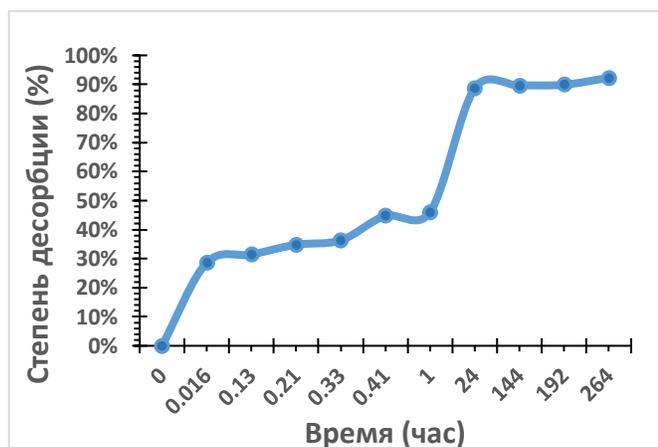


Рисунок 18 – График десорбции Офлоксацина из геля ПВС-ДМСО в карбонатный буфер

На графике 18 представлены результаты десорбции офлоксацина из геля ПВС-ДМСО, на котором видно, что уже за первые 25 минут, высвободилось около 45% препарата, на следующий день десорбция продолжалась и высвободилось уже 88,77% лекарственного вещества, как показано на графике остальные дни сильного отличия не было, соответственно в первые 24 часа высвободилась большая часть субстанции. В таблице ниже представлены результаты концентрации высвободившегося вещества в определенный момент времени.

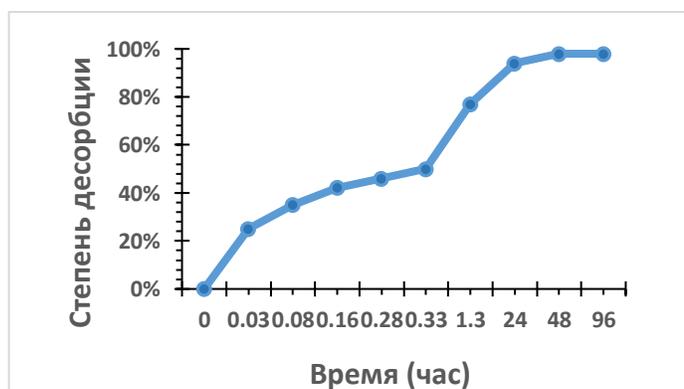


Рисунок 19 – График десорбции Офлоксацина из геля ПВС-Альгинат в карбонатный буфер

На данном графике представлена десорбция офлоксацина из геля с содержанием альгината натрия, как видно, наблюдался взрывной эффект высвобождения, и уже в 1 час выделилось около 77% офлоксацина. Процессам ионного обмена внутри матрицы гидрогеля может способствовать присутствие ионов в окружающей среде, таких как ионы натрия из альгината натрия. Этот ионный обмен может повлиять на высвобождение офлоксацина за счет изменения диффузионной способности гидрогеля и его набухания.

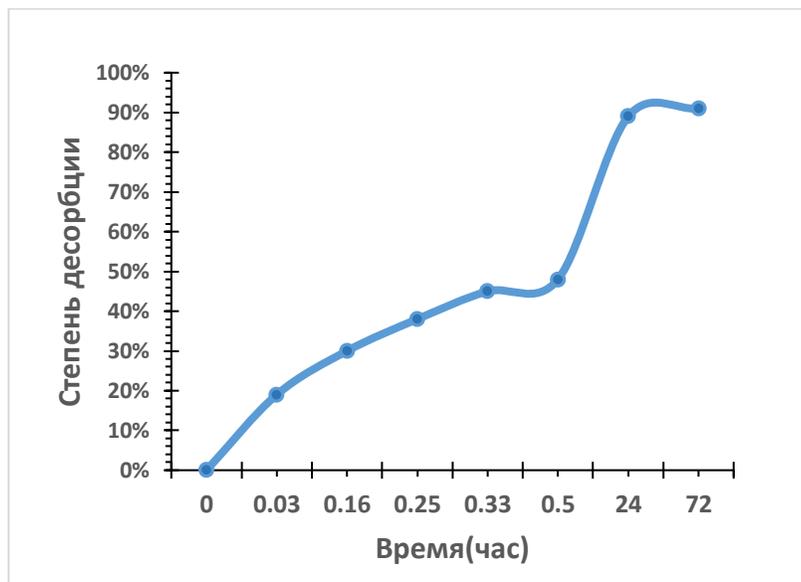


Рисунок 20 – График десорбции офлоксацина из ПВС-ПВП в карбонатный буфер

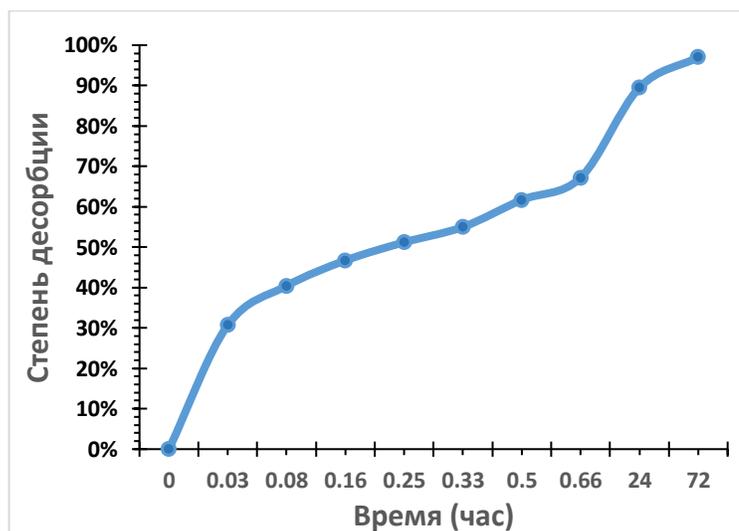


Рисунок 21 – График десорбции офлоксацина из ПВС-PLGA в карбонатный буфер

Анализируя графики высвобождения офлоксацина из гелей с содержанием PLGA и ПВП, видно аналогичная картина высвобождения препарата. То есть в первые 24 часа высвобождается больше половины препарата.

Это можно объяснить тем, что как только среда растворения проникает в полимерную матрицу, это приводит к диффузии молекулы лекарственного средства во внешнюю среду. Наблюдался двухфазный профиль высвобождения офлоксацина. Начальная фаза быстрого высвобождения лекарственного средства (взрывной эффект) на 40-50% лекарственного средства, высвободившегося в течение часа, следовала фаза медленного и устойчивого высвобождения. Фаза замедленного высвобождения постепенно продлевалась до 24 часов.

Начальное резкое высвобождение офлоксацина из матрицы может быть обусловлено диффузией молекул препарата, которые адсорбированы или скапливаются на поверхности матрицы. Этот первоначальный всплеск высвобождения часто предпочтителен для быстрого достижения оптимальных терапевтических концентраций. Последующая фаза медленного высвобождения преимущественно обусловлена диффузией молекул препарата, запертых в центральной части матрицы. Этот процесс обеспечивает поддержание концентрации препарата в желаемой области в течение длительного времени, что способствует повышению эффективности препарата в месте действия.

Для достижения более пролонгированного результата десорбции офлоксацина необходимо производить дальнейшую модификацию матрицы гидрогелей.

Таблица 7 – Количество высвободившегося цефтриаксона в % и мкг/мл из гидрогелей: а) ПВС-ДМСО; б) ПВС-Альгинат; в) ПВС-ПВП; г) ПВС-PLGA

а)

Время(час)	Кол-во Цеф(мкг/мл)	%
0,03	1,4	20%
0,08	1,57	22,46%
0,16	1,79	25,60%
0,25	1,82	26%
0,33	1,93	27,70%
0,5	2	29%
24	2,45	35,00%
48	2,59	37%
72	2,87	41%
96	3,15	45%
120	3,71	53%
144	5,25	75%

б)

Время (час)	Кол-во Цеф (мкг/мл)	%
0,05	2,457	24,50%
0,08	2,621	26,17%
0,16	2,621	28,53%
0,28	2,912	29%
0,33	3,093	30,88%
24	4,546	45,40%
48	5,206	52,00%
96	6,959	69,5%
120	8,010	80%
144	8,661	86,5%

в)

Время (час)	Кол-во Цеф(мкг/мл)	%
0,016	1,985	20%
0,16	2,821	28%
0,3	3,457	35%
0,45	3,911	39,90%
0,62	3,929	40%
24	4,802	49%
48	4,984	50,90%
72	5,441	55,61%
96	6,448	65,90%
144	7,838	80,11%

г)

Время (часы)	Кол-во Цеф(мкг/мл)	%
0,03	2,6	20,70%
0,08	3,77	29%
0,16	4,5	34,70%
0,25	4,5	35%
0,33	4,79	36,90%
0,5	5,03	38,70%
24	6,24	48%
48	7,39	56,90%
72	8,6	66,90%
96	9,85	75,80%
120	10,9	83,90%
144	11,3	87,60%

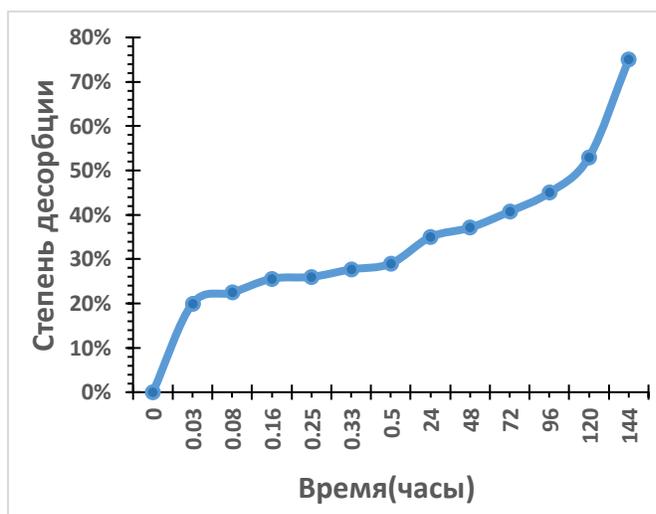


Рисунок 22 – График десорбции цефтриаксона из ПВС-ДМСО в карбонатный буфер

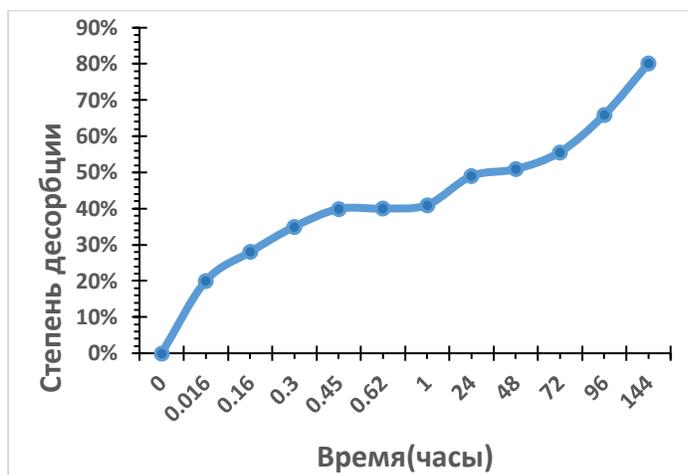


Рисунок 23 – График десорбции цефтриаксона из геля ПВС-ПВП в карбонатный буфер

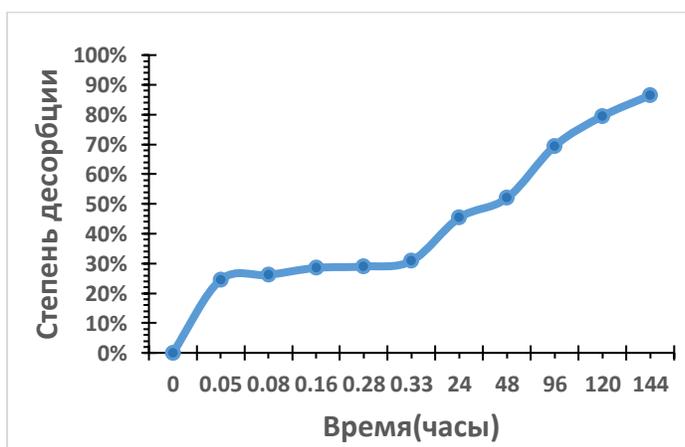


Рисунок 24 – График десорбции цефтриаксона из геля ПВС-Альгинат в карбонатный буфер

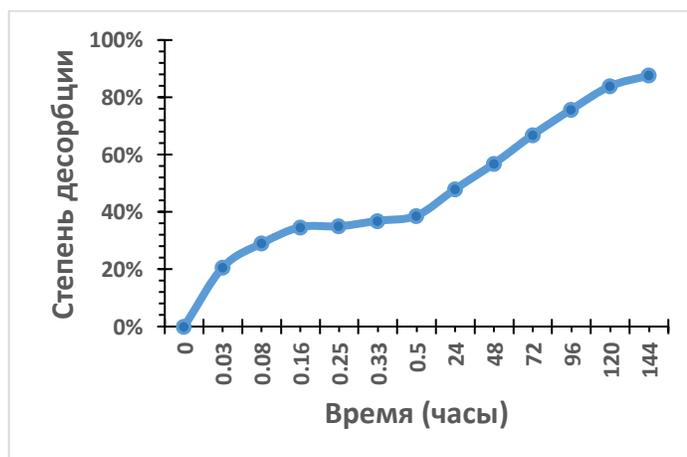


Рисунок 25 – График десорбции Цефтриаксона из геля ПВС- PLGA в карбонатный буфер

Как видно из графиков высвобождения цефтриаксона, происходило более медленное высвобождение по сравнению с офлоксацином, так в первые 30 минут высвобождалось примерно 30% препарата, а в первые 24 часа высвобождалось около 50% субстанции, то есть в случае цефтриаксона происходит более пролонгированное действие, которое продлевалось до 6 дней. Сделав анализ набухания всех видов гидрогелей, можно сделать вывод, как было уже сказано, процент набухания связан с высвобождением препарата. Чем больше процент набухания, тем быстрее лекарство будет диффундировать через полимерную матрицу.

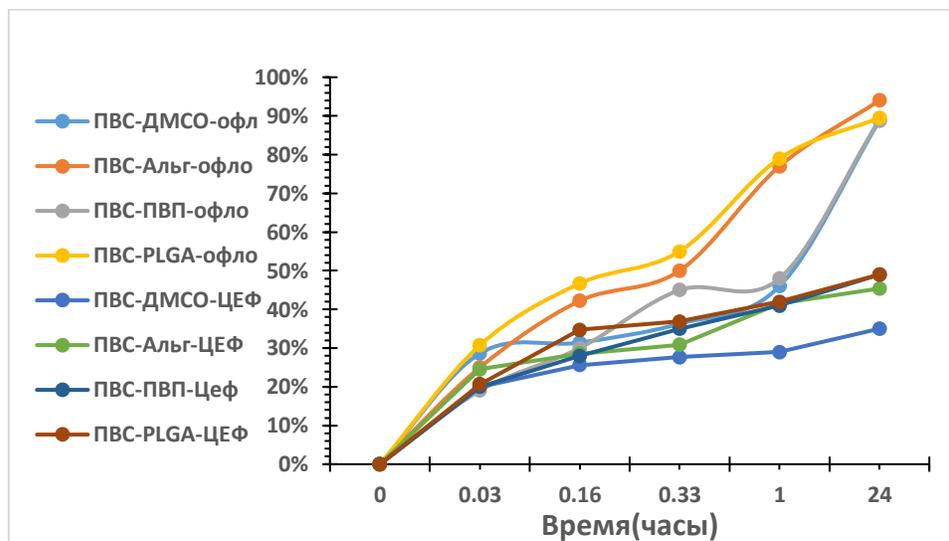


Рисунок 26 – График десорбции в сравнительном аспекте

В механизме высвобождения ЛС из гидрогелей на основе ПВС играют роль многочисленные факторы. Когда молекулы воды вступают в контакт с водной средой, матрица гидрогеля набухает, позволяя молекулам воды проникать в полимерную сетку и взаимодействовать с ней. В результате этого набухания создаются пути для диффузии молекул лекарственного средства из матрицы гидрогеля.

Градиенты концентрации обуславливают диффузию молекул цефтриаксона сквозь набухшую матрицу гидрогеля. Размер и заряд молекул препарата, а также пористость и размер ячеек матрицы гидрогеля влияют на скорость этой диффузии. Полимерная матрица гидрогеля подвержена разрушению в результате гидролиза, что может нарушить ее целостность и привести к высвобождению инкапсулированных молекул препарата. Следует отметить, что молекулярная масса и липофильность цефтриаксона превышают соответствующие показатели офлоксацина. В офлоксацине две метильные группы снижают растворимость в воде, увеличение липофильность, но у цефтриаксона она выше. Цефтриаксон – это антибиотик из группы цефалоспоринов, который имеет более крупную молекулярную структуру по сравнению с офлоксацином, который является

фторхинолоном. Большая молекулярная масса цефтриаксона может затруднять его диффузию через полимерную матрицу гидрогеля, что приводит к более медленному высвобождению из него.

В то время как, офлоксацин имеет более маленькую молекулярную массу и, соответственно, легче проникает через полимерную матрицу гидрогеля, что способствует более быстрому высвобождению из него. Отсюда и наблюдаются различия в высвобождении двух препаратов, так как молекулярная масса и размер молекул антибиотиков могут быть причиной более медленного высвобождения цефтриаксона из полимерной матрицы гидрогеля по сравнению с офлоксацином. В таблице 8 представлены основные свойства цефтриаксона и офлоксацина, влияющие на десорбцию.

Таблица 8 – Свойства ЛВ, которые влияют на скорость высвобождения из гидрогелей.

Лекарственное вещество	Молекулярная масса	Липофильность
Офлоксацин	361,4 г /моль	0,40
Цефтриаксон	661,61 г/моль	1,59

Высвобождение лекарств осуществляется путем проникновения жидкости через систему и достижения внутренних слоев, а также в результате реакции между лекарством и жидкостью. Это приводит к перемещению молекул к поверхности системы и последующему полному выходу из лекарственной формы.

Диффузионный механизм освобождения препарата включает смачивание поверхности и проникновение в матрицу, растворение препарата в гидратированной матрице и диффузию растворенного препарата через гидратированную матрицу в среду. Существует два механизма высвобождения: диффузия лекарства через полимер или разрушение полимера. Диффузия лекарственного средства пропорциональна содержанию полимера и его размеру, а также взаимодействию между полимером и растворенным веществом.

Существует несколько математических моделей для описания диффузии лекарственного вещества: кинетика высвобождения первого порядка, модель Хигучи, Модель Хопфенберга, Ритгера-Пеппаса, Космейера-Пеппаса и. т.д

Для изучения кинетики высвобождения офлоксацина и цефтриаксона из полимерных матриц я использовала модель Корсмейера-Пеппаса:

$$\frac{Mt}{M_{\infty}} = kt^n \quad (3)$$

где Mt/M_{∞} - доля лекарственного средства, высвобождаемого в момент времени t , k - константа скорости высвобождения, а n - показатель степени высвобождения.

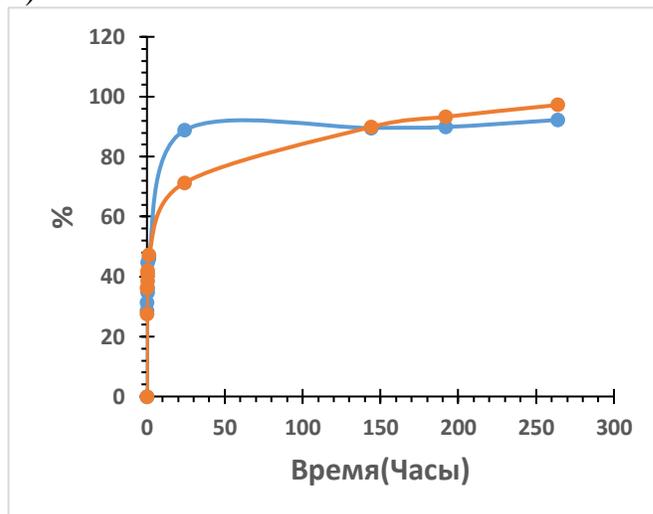
Значение n используется для характеристики механизма высвобождения лекарственного средства, как описано ниже.

Таблица 9 – Характеристика механизмов транспорта лекарства

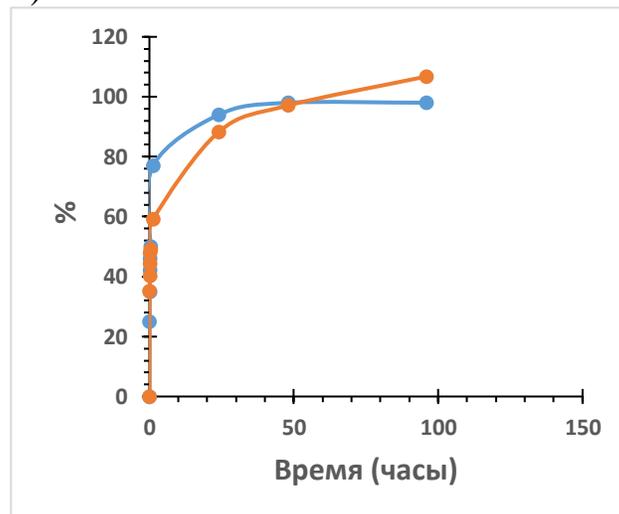
Показатель степени высвобождения (n)	Механизм транспорта лекарства	Скорость как функция времени
$n < 0,5$	Квазификовская диффузия	t^n
0,5	Фиковская диффузия	$t^{0,5}$
$0,5 < n < 1,0$	Аномальная (Не фиковская диффузия)	t^{n-1}
1,0	Транспортировка случая II	независимый от времени
> 1	Суперкейс II транспорт	t^{n-1}

Расчетные данные по модели Корсмейера-Пеппаса были получены с помощью программного обеспечения Microsoft Excel Office.

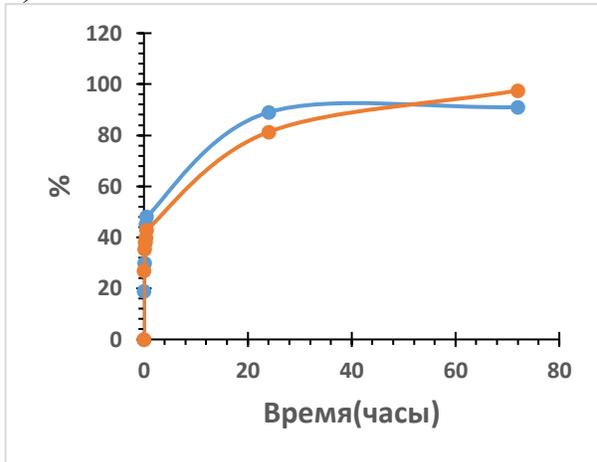
а)



б)



В)



Г)

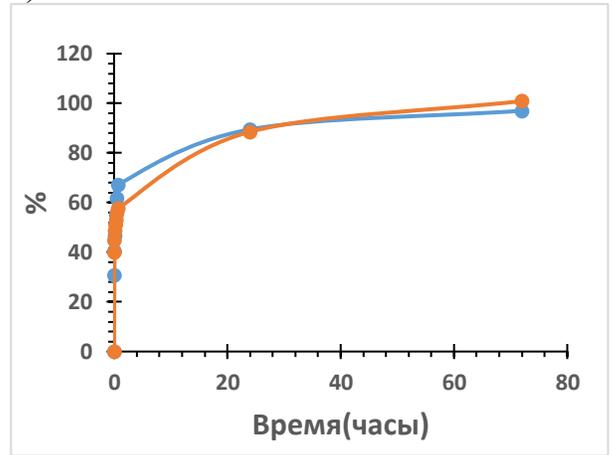
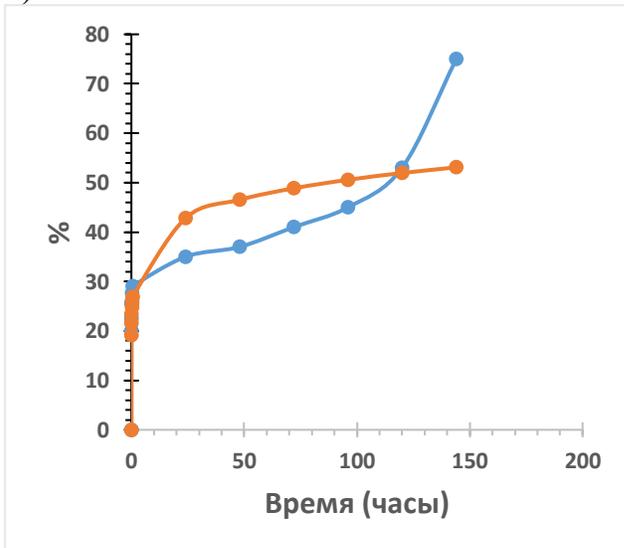
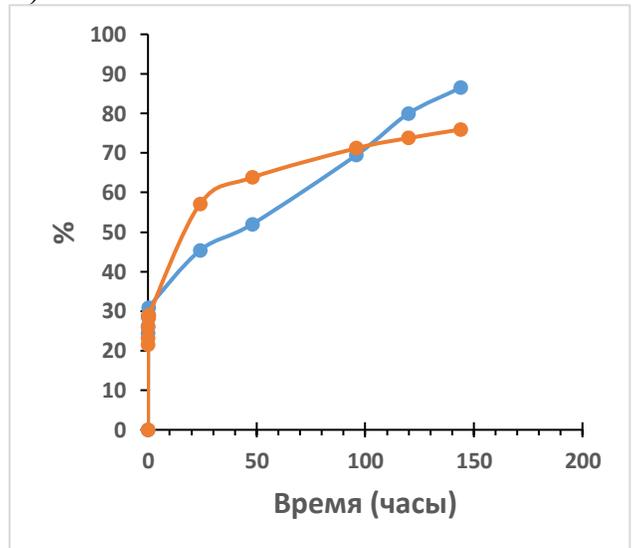


Рисунок 27 – Модели Корсмейера-Пеппаса для десорбции Офлоксацина из гелей:
 а) ПВС-ДМСО; б) ПВС-ДМСО-Альгинат; в) ПВС-ПВП-ДМСО; г) ПВС-PLGA-ДМСО

а)



б)



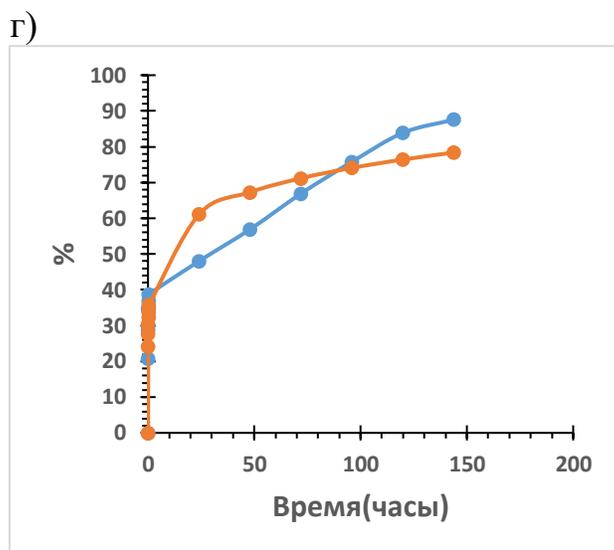
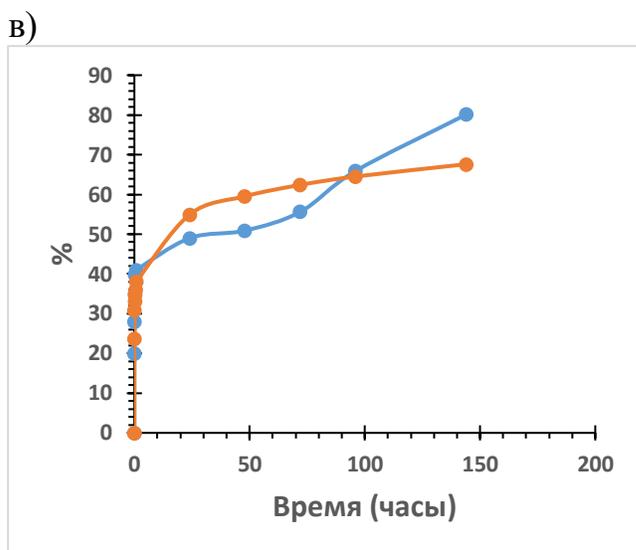


Рисунок 28 – Модели Корсмейера-Пеппаса для десорбции цефтриаксона из гелей:
 а) ПВС-ДМСО; б) ПВС-ДМСО-Альгинат; в) ПВС-ПВП-ДМСО; г) ПВС-PLGA-ДМСО

Таблица 10 – Параметры кинетики высвобождения ЦЕФ и ОФЛО из разных видов гелей, полученные с помощью модели Корсмейера-Пеппаса

Тип Геля	n	k, %/мин ⁿ	R ²
ПВС-ДМСО(офлоксацин)	0,129765	47,174	0,9704
ПВС-Альгиант-ДМСО(офлоксацин)	0,1373	57,052	0,9719
ПВС-ПВП-ДМСО(офлоксацин)	0,1655	48,033	0,9825
ПВС-PLGA-ДМСО(офлоксацин)	0,119	60,600	0,9819
ПВС-ДМСО(цефтриаксон)	0,120	29,23	0,9500
ПВС-Альгинат-ДМСО(цефтриаксон)	0,1585	34,529	0,9671
ПВС-ПВП-ДМСО(цефтриаксон)	0,115	38,0575	0,9588
ПВС-PLGA-ДМСО(цефтриаксон)	0,1389	39,2894	0,9684
Литературные данные(n):	ПВС гели (амоксициллин,	Гели, содержащие альгинат:	0,95-0,97

	гидрохлорид тетрациклина) =0,54-0,6) [101], Гели содержащие альгинат (2,5%) и ПВС 0,10-0,20 [102]	20-29[102]	
--	--	------------	--

Для всех наборов данных наблюдался высокий коэффициент корреляции (R^2) в диапазоне от 0,95 до 0,98, что свидетельствует о сильной связи между экспериментальными данными и примененным уравнением. Исследование показало, что профиль высвобождения офлоксацина и цефтриаксона из различных типов ПВС тесно соответствует модели Корсмейера-Пеппаса с показателем степени n (коэффициентом диффузии) приблизительно от 0,11 до 0,16 (см. таблицу 10). Это значение указывает на диффузионный процесс высвобождения, соответствующий квазификовской диффузии. Квазификовская диффузия относится к типу диффузии, который характеризуется быстрым начальным процессом диффузии, который затем замедляется. В контексте диффузии лекарственного вещества из полимерной матрицы гидрогеля это означает, что в начале процесса диффузии лекарственное вещество высвобождается из матрицы гидрогеля относительно быстро, но по мере продвижения во времени процесс замедляется, и скорость высвобождения уменьшается.

Фиковская диффузия лекарственного средства обычно происходит из набухших полимерных матриц. Профиль высвобождения и выбранная кинетическая модель доказывают, что на начальном этапе высвобождения матрица набухает, и основная часть высвобождения происходит за счет диффузии лекарственного средства и растворения полимерной матрицы. В отличие от полностью фиковской диффузии, где вещество полностью удерживается в матрице или среде, квазификсация означает, что часть вещества все еще может свободно диффундировать, но часть остается фиксированной в матрице или среде.

Высокие значения коэффициента корреляции (R^2 от 0,95 до 0,98) для модели высвобождения лекарственного средства свидетельствуют о значимости данной модели для процесса высвобождения офлоксацина и цефтриаксона. В случае фиковской диффузии изменение концентрации вещества прямо пропорционально разности концентраций в различных точках среды. Однако нефиковская диффузия описывает процессы, которые не подчиняются этому закону, что может быть вызвано различными факторами, такими как изменение свойств матрицы или наличие взаимодействий между диффундирующим веществом и матрицей.

Был проведен анализ полученных данных с литературными данными по коэффициенту диффузии, в большинстве источников n был равен от 0,54-0,6, что соответствует фиковской диффузии [101], в исследовании Singh, B., & Kumar, A. гели с содержанием альгината показывали коэффициент также равен 0,1-0,2 [102], что аналогично с моими экспериментальными данными. Исходя из этого можно сделать вывод, что различия коэффициентов в исследованиях может быть даже если полимерная матрица одинакова (например, гидрогель с содержанием ПВС), различные исследования могут использовать разные пропорции или типы вспомогательных веществ, которые могут влиять на свойства гидрогеля, включая его структуру. Различные условия эксперимента, такие как концентрация лекарственных веществ, размер частиц могут также влиять на скорость диффузии и, следовательно, на коэффициент диффузии.

3.3 Анализ модификации гидрогелей, высвобождение включенных антибиотиков в мицеллы ПАВ

Если к водному раствору добавить достаточное количество ПАВ, происходит агрегация его молекул, приводящая к образованию упорядоченных структур, называемых мицеллами. Мицеллы часто имеют сферическую форму, но при большей концентрации ПАВ они могут принимать иную, более искаженную форму. Пороговая концентрация, при которой начинают образовываться мицеллы, называется критической концентрацией мицелл (ККМ)

Другие вещества, присутствующие в растворе, могут проникать внутрь мицеллы, тем самым увеличивая общую растворимость вещества в воде за счет процесса, называемого мицеллярной солюбилизацией.

Стабилизированные ПАВ микроэмульсии, поверхностно активные мицеллы и полимерные мицеллы можно, также, как и липосомы, включать в гидрогелевые сетки, пролонгируя тем самым процесс высвобождения ЛВ.

Мицеллы состоят из гидрофобного ядра, которое служит резервуаром для гидрофобных лекарств, и гидрофильной оболочки, которая влияет на их фармакокинетическое поведение.

Гидрофобные лекарства могут быть физически захвачены в ядре мицелл и транспортированы в концентрациях, значительно превышающих их собственную растворимость в воде. Гидрофильные блоки могут образовывать водородные связи с водным окружением и образовывать плотную оболочку вокруг ядра мицеллы.

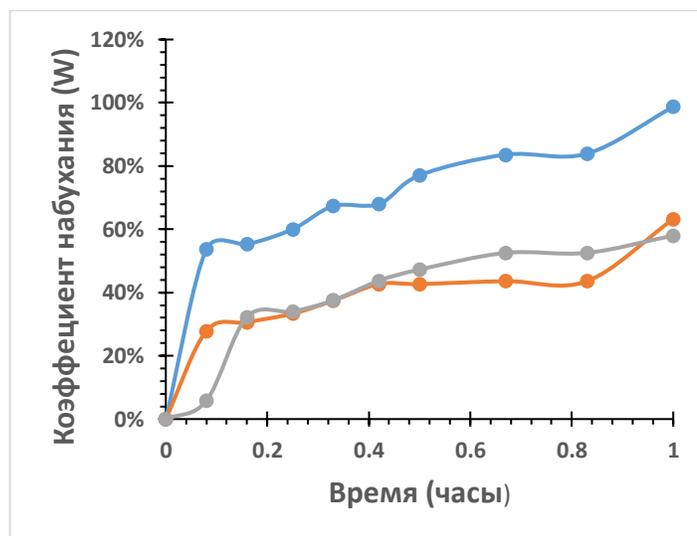


Рисунок 29 – Зависимость коэффициента набухания от времени для гелей с альгинатом, погруженных в ЦПБ

$$W(\text{коэффициент набухания}) = \frac{W_s - W_d}{W_d}$$

$$W(\text{коэффициент набухания без ЛВ}) = \frac{1248 - 628}{628} = 0,98 = 98\%$$

$$W(\text{коэффициент набухания с офло}) = \frac{715 - 438}{438} = 0,63 = 63\%$$

$$W(\text{коэффициент набухания без ЛВ}) = \frac{896 - 567}{567} = 0,58 = 58\%$$

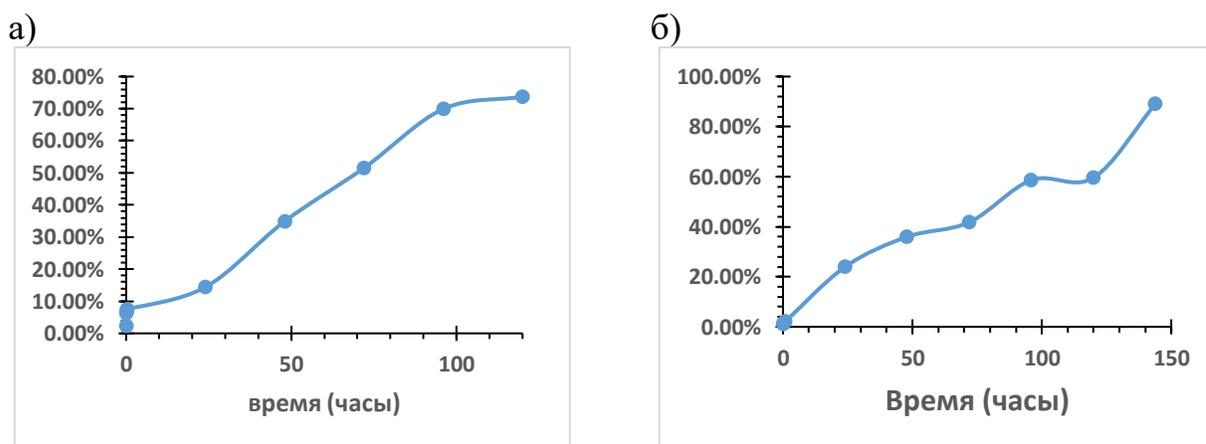


Рисунок 30 – Десорбция субстанций, захваченных в мицеллы ПАВ из альгината: а) Офлораксин; б) Цефтриаксон

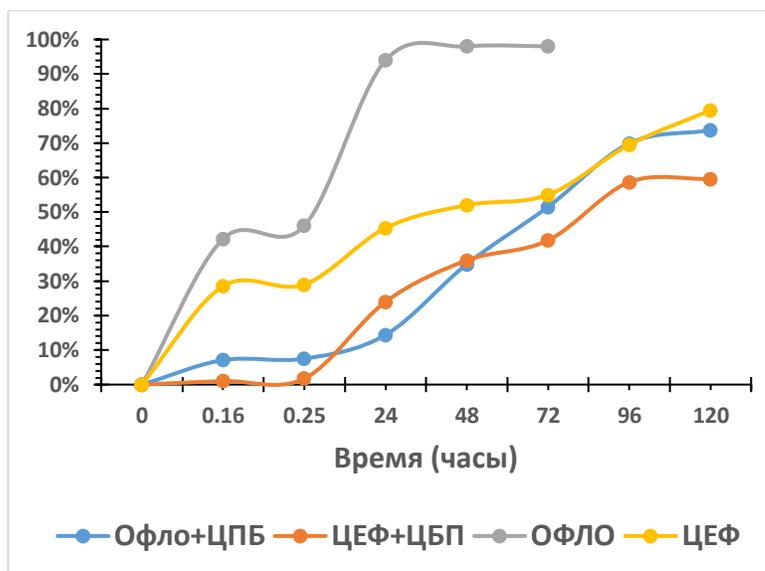


Рисунок 31 – График сравнения десорбции офлоксацина и цефтриаксона до и после захвата мицеллами ПАВ

Как видно из рисунков 30 и 31 при набухании гелей ПВС-Альгинат происходило образование комплекса антибиотика с мицеллами ПАВ, что указывает на захват субстанций в ядро мицелл и тем самым увеличивая время высвобождения препарата. За первые 24 часа высвободилось 14,4% офлоксацина, в то время как без ПАВ, офлоксацина за это же время высвободилось 94%.

За первые 15 минут цефтриаксона из обычного геля, с содержанием альгината выделилось 29%, в то время как комплекса цефтриаксона с ЦПБ высвободилось всего лишь 2%.

Отсюда следует, что благодаря включению субстанций в ПАВ, я смогла получить результаты пролонгированного высвобождения лекарств из полимерной матрицы.

3.4 Анализ высвобождения лекарств в агарозном геле

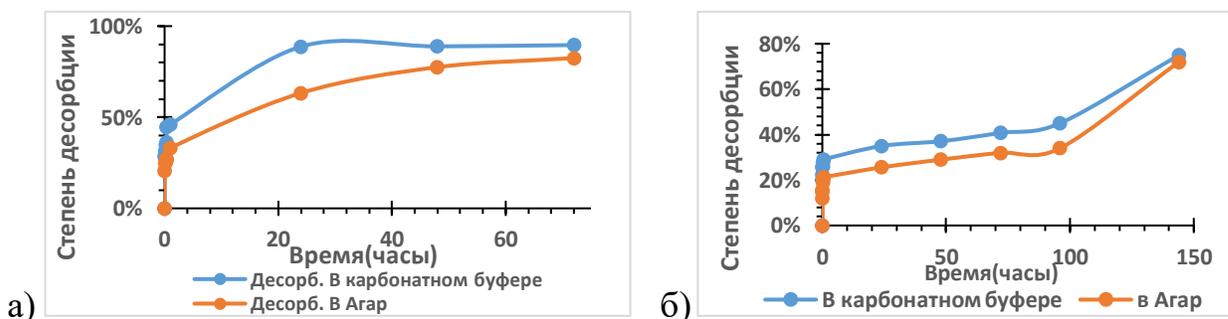


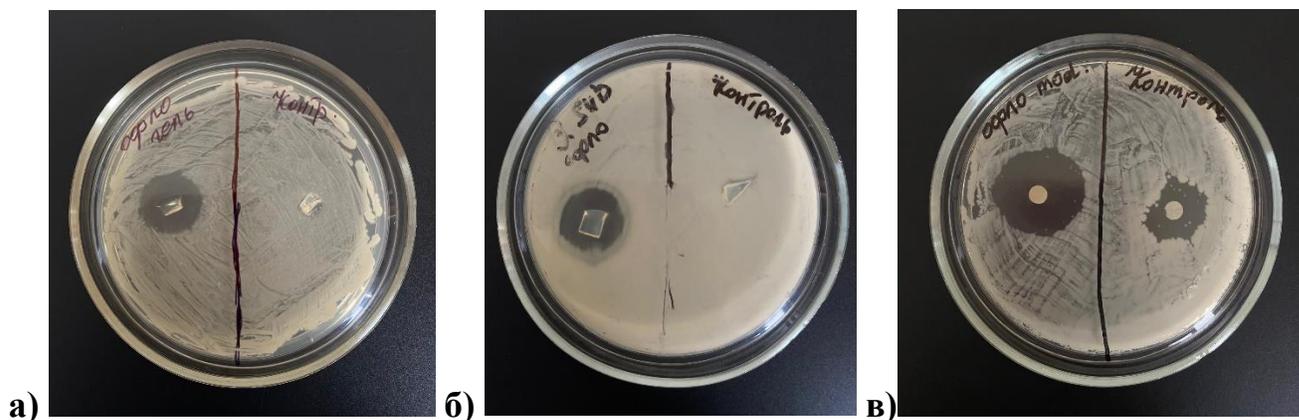
Рисунок 32 – Сравнение десорбции из ПВС-ДМСО в карбонатный буфер и агарозный гель: а) офлоксацина; б) цефтриаксона

В карбонатном буфере с рН 7.4 происходит быстрое высвобождение (89% офлоксацина за 24 часа), что может быть связано с тем, что данная среда ближе к физиологическому рН человеческих тканей. Это способствует быстрому высвобождению лекарственных препаратов. Очевидно, что в такой среде, как карбонатный буфер, препараты способны быстро диффундировать и достигать целевых тканей. В гелевой среде агарозы (содержание 0.6%) происходит более медленное высвобождение (63% офлоксацина за 24 часа). Это может быть обусловлено плотной структурой агарозного геля, которая создает дополнительные барьеры для диффузии препаратов. Такая структура может замедлить процесс высвобождения и продлить его длительность. В глазу также имеется плотная структура, но её характер отличается от гелевой среды агарозы. Глаз состоит из различных слоев тканей, каждый из которых имеет свою уникальную структуру и проницаемость.

3.5 Анализ микробиологической активности

Был проведен анализ результатов антимикробной активности и микробиологического исследования, измерены зоны ингибирования касемо первого исследования, а также визуальный осмотр на микробиологическую чистоту.

3.5.1 Антимикробная активность



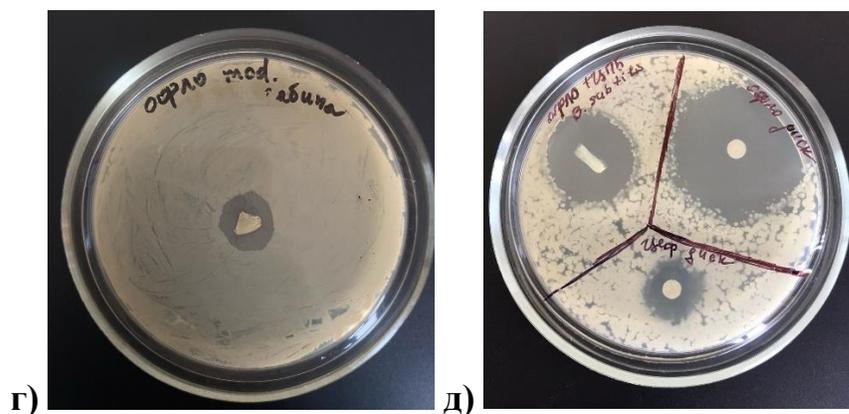


Рисунок 33 – Антибактериальная активность: а) Гель ПВС с офлоксаценом (*E. Coli*); б) Гель ПВС с офлоксаценом (*B. Subtilis*); в) Диск с офлоксаценом и цетипирридием (*E. Coli*); г) Гель с офлоксаценом и цетипирридиниим (*E. Coli*); д) Гель с офлоксаценом и ЦПБ, диск с офлоксаценом, диск с цефтриаксоном (*B. Subtilis*)

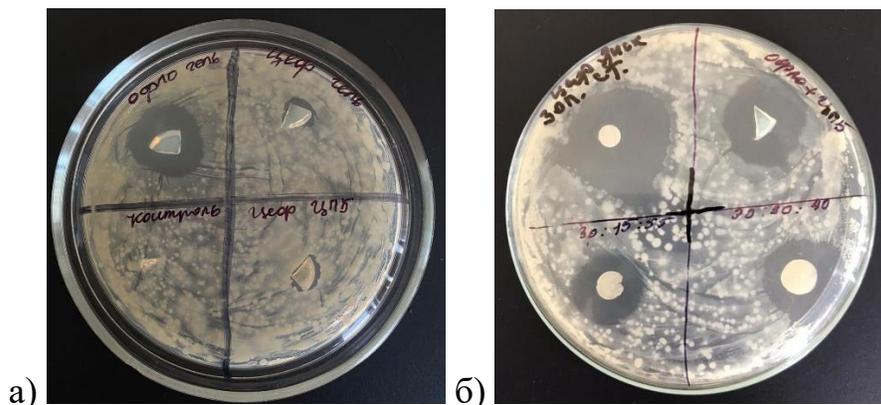


Рисунок 34 – Антибактериальная активность (*S. Aureus*): а) гель с ОФЛО, гель с ЦЕФ, ЦЕФ-ЦПБ; б) диск с Цеф, ОФЛО-ЦПБ,

Таблица 11 – Зоны ингибирования антибактериальной активности.

Образец	Зона ингибирования, мм	
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
Диск с офлоксаценом	30 мм(±1,2мм)	31 мм(± 1мм)
Гель ПВС с офлоксаценом	14 мм(±1 мм)	12 мм(± 1 мм)
Гель с офлоксаценом и цетипирридиниим	8 мм (±1,5 мм)	7.5 мм(±1,3 мм)
Диск с офлоксаценом и цетипирридием	24 мм(±1мм)	23 мм(±0,5 мм)

Контрольный образец	0 мм	0 мм
---------------------	------	------

Таблица 12 – Зоны ингибирования антибактериальной активности с цефтриаксоном

Образец	Зона ингибирования, мм		
	<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Диск цефтриаксона(160 мкг/мл)	0 мм	0 мм	0 мм
Диск цефтриаксона(4000мкг/мл)	-	8 мм	24 мм
Гель с цефтриаксоном(200 мкг/мл)	0 мм	0 мм	1,5 мм, + с ЦПБ 1,5 мм

Антимикробный анализ показал, что гели, нагруженные лекарственным средством, высвобождали загруженный офлоксацин, который был активен против *Escherichia coli* и *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*. Гели содержащие, офлоксацин обладали большей зоной ингибирования по отношению к *E. coli*, чем к *B. Subtilis*, то есть *E. coli* более чувствителен к антибиотику офлоксацину, с небольшой разницей. Результаты исследования показывают, что цетипиридиний обладает антибактериальной активностью. Преимущество его внедрения в полимерную матрицу заключается в том, что это позволяет контролировать высвобождение вещества, что может улучшить его эффективность и продолжительность действия.

Цефтриаксон в концентрации выше МИК в 80 раз, что составило 160 мкг/мл, не оказывал ингибирования ни на *Escherichia coli*, ни на *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*. Это означает, что даже при повышенной концентрации антибиотика, он не обладает достаточной активностью для подавления роста указанных бактерий. Гели, нагруженные 200 мкг/мл цефтриаксона, проявляли антимикробную активность только к *Staphylococcus aureus*, и зона ингибирования составляла всего лишь 1,5 мм. Это указывает на недостаточную эффективность данной концентрации антибиотика для полного подавления роста бактерий. Повышение концентрации цефтриаксона до 4000 мкг/мл привело к проявлению антимикробной активности, и зона ингибирования у *Staphylococcus aureus* была больше, чем у *Bacillus subtilis*. Это свидетельствует о том, что более высокая концентрация антибиотика способна обеспечить более эффективное подавление роста бактерий. Таким образом, результаты исследования показывают, что при

использовании методики нагрузки гидрогелевых матриц антибиотиками необходимо использовать более высокие концентрации цефтриаксона для достижения оптимальной антимикробной активности.

3.5.2 Анализ микробиологической чистоты

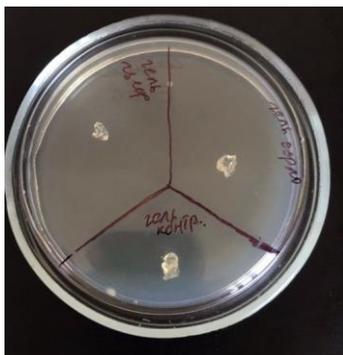


Рисунок 35 – Анализ микробиологической чистоты.

После инкубации проводился визуальный анализ чашек Петри на предмет наличия роста микроорганизмов.

Отсутствие роста микроорганизмов на чашках Петри, загруженных гелями с цефтриаксоном и офлоксацином, указывал на их микробиологическую чистоту

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследовательской работы были получены гидрогелиевые системы для доставки лекарственных препаратов на основе полимеров. Были выполнены следующие задачи:

1. Путем выбора подходящих составов и фармацевтических субстанций (цефтриаксон и офлоксацин) для инкапсуляции были разработаны методы контролируемой доставки лекарственных препаратов. Была осуществлена иммобилизация лекарственных препаратов в процессе создания гидрогелей, что способствовало эффективной доставке лекарственных средств и их стабильному высвобождению.

2. Исследовано влияние скорости набухания на высвобождение субстанций, в зависимости от состава полимера. В полученных результатах коэффициент набухания (W) варьировался от 16-32%, это означает, что гидрогель может поглотить воду или жидкость лишь до такой степени от своего собственного веса.

3. Проведено исследование скорости высвобождения лекарственных средств из гидрогелей, что позволило оценить их поведение в условиях, максимально приближенных к физиологическим. Результаты показали, что цефтриаксон высвобождался в 1,8 раз медленнее чем офлоксацин.

4. Проведены микробиологические испытания, которые показали, что полученные гидрогели обладают антимикробной активностью к *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis* и *Staphylococcus aureus*.

5. Была проведена модификация мицеллами ПАВ и достигнуто улучшение пролонгированного действия высвобождения препаратов из гидрогелей.

В результате исследований и анализа литературных данных было установлено, что оптимальным составом гидрогелей для пролонгированного высвобождения является композиция с цефтриаксоном ПВС (10%) - ПВП (1%) и ПВС (10%) – ДМСО (60%). Благодаря своей прозрачности данный состав подходит для офтальмологии. В ходе исследования получены гидрогели различного состава (ПВС-ДМСО, ПВС-ПВП, ПВС-альгинат, ПВС-PLGA) с цефтриаксоном, а также с офлоксацином и мицеллами ПАВ с пролонгированным действием, которые указывают на потенциальное применение материала в качестве основы для пластырей с антибиотиком, предназначенных для заживляющего эффекта. Гидрогель с антибиотиками может быть использован для локального лечения ран, порезов, ожогов и других повреждений кожи, где присутствует инфекционный процесс.

Таким образом, результаты данной работы подтверждают перспективы использования полимерной матрицы гидрогеля для разработки новых биомедицинских изделий.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

СНІ – хитозан
НА - гидроксиапатит
НЕР - гепарин
PVA/ПВС - Поливиниловый спирт
GA/ГА - глутаральдегид
ГК -Гиалоурановая кислота
COL- коллаген
PLGA- поли(молочно-со -гликолевая кислота)
PCL/ПКЛ - поликапролактан
PEG/ПЭГ- полиэтиленгликоль
DMSO/ДМСО- Диметилсульфоксид
pHEMA- Поли(2-гидроксиэтилметакрилат)
P(NVCL)/ПНВКЛ- Поли(N-винилкапролактан)
IA- итаконовая кислота
РАОх- Поли-2-изопропил-2-оксазолин
PDMAEMA- по поли[2-(диметиламино)этилметакрилат
PMMA- полиметилметакрилат
HEMA/ГЭМА- Гидроксиэтилметакрилат
MRSA - Метициллин-резистентный золотистый стафилококк
МАА- Метакриловая кислота
ПДМС- поли(диметилсилоксан)диалканол
НВП- N -винил-2-пирролидон
DMA – N,N –диметилакриламид
ЭГДМА - диметакрилат этиленгликоля
ПЭГ-ДА - диакрилата полиэтиленгликоля
ПВП- поливинилпирролидон

DMAPMA- (Н- [3-(диметиламино)пропил]метакриламид)

DMAст – N,N -диметилакриламид

PHEAC - полигидроксиэтиласпартамида

ЦПБ - цетилпиридиний бромистый

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ebhodaghe S. O. Hydrogel–based biopolymers for regenerative medicine applications: a critical review //International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. – 2022. – Т. 71. – №. 3. – С. 155-172. <https://doi.org/10.1080/00914037.2020.1809409>
2. Ho T. C. et al. Hydrogels: Properties and applications in biomedicine //Molecules. – 2022. – Т. 27. – №. 9. – С. 2902. <https://doi.org/10.3390/molecules27092902>
3. Mandal A. et al. Hydrogels in the clinic //Bioengineering & translational medicine. – 2020. – Т. 5. – №. 2. – С. e10158. <https://doi.org/10.1002/btm2.10158>
4. Bernhard S., Tibbitt M. W. Supramolecular engineering of hydrogels for drug delivery //Advanced Drug Delivery Reviews. – 2021. – Т. 171. – С.240-256. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.02.002>
5. Baimenov A. et al. A review of cryogels synthesis, characterization and applications on the removal of heavy metals from aqueous solutions //Advances in colloid and interface science. – 2020. – Т. 276. – С. 102088. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2019.102088>
6. Sultankulov B. et al. Progress in the development of chitosan-based biomaterials for tissue engineering and regenerative medicine //Biomolecules. – 2019. – Т. 9. – №. 9. – С. 470. <https://doi.org/10.3390/biom9090470>
7. Kasai R. D. et al. A review on hydrogels classification and recent developments in biomedical applications //International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials. – 2023. – Т. 72. – №. 13. – С. 1059-1069. <https://doi.org/10.1080/00914037.2022.2075872>
8. Aswathy S. H., Narendrakumar U., Manjubala I. Commercial hydrogels for biomedical applications //Heliyon. – 2020. – Т. 6. – №. 4. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03719>
9. Kumar A. et al. Polysaccharides, proteins, and synthetic polymers based multimodal hydrogels for various biomedical applications: A review //International Journal of Biological Macromolecules. – 2023. – С. 125606. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.125606>
10. Peers S., Montembault A., Ladavière C. Chitosan hydrogels for sustained drug delivery //Journal of Controlled Release. – 2020. – Т. 326. – С.150-163. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.06.012>
11. Alizadeh R. et al. Conductive hydrogels based on agarose/alginate/chitosan for neural disorder therapy //Carbohydrate polymers. – 2019. – Т. 224. – С. 115161. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.115161>

12. Sheng L. et al. A novel “hot spring”-mimetic hydrogel with excellent angiogenic properties for chronic wound healing //Biomaterials. – 2021. – T. 264. – C. 120414. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2020.120414>
13. Sultankulov B. et al. Composite cryogel with polyelectrolyte complexes for growth factor delivery //Pharmaceutics. – 2019. – T. 11. – №. 12. – C. 650. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11120650>
14. Cambria E. et al. Cell-laden agarose-collagen composite hydrogels for mechanotransduction studies //Frontiers in bioengineering and biotechnology. – 2020. – T. 8. – C. 346. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00346>
15. Bilal M. et al. Agarose-chitosan hydrogel-immobilized horseradish peroxidase with sustainable bio-catalytic and dye degradation properties //International journal of biological macromolecules. – 2019. – T. 124. – C. 742-749. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.220>
16. Raus R. A., Nawawi W. M. F. W., Nasaruddin R. R. Alginate and alginate composites for biomedical applications //Asian Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2021. – T. 16. – №. 3. – C. 280-306. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2020.10.001>
17. Jandosov J. et al. Activated carbon/pectin composite enterosorbent for human protection from intoxication with xenobiotics Pb (II) and sodium diclofenac //Molecules. – 2022. – T. 27. – №. 7. – C. 2296. <https://doi.org/10.3390/molecules27072296>
18. Trombino S. et al. Strategies for hyaluronic acid-based hydrogel design in drug delivery //Pharmaceutics. – 2019. – T. 11. – №. 8. – C. 407. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080407>
19. Choi K. Y. et al. Hyaluronic acid-based activatable nanomaterials for stimuli-responsive imaging and therapeutics: Beyond CD44-mediated, drug delivery //Advanced materials. – 2019. – T. 31. – №. 34. – C. 1803549. <https://doi.org/10.1002/adma.201803549>
20. Berillo D. et al. Peptide-based drug delivery systems //Medicina. – 2021. – T. 57. – №. 11. – C. 1209. <https://doi.org/10.3390/medicina57111209>
21. Wang Q. Q. et al. Alginate/gelatin blended hydrogel fibers cross-linked by Ca²⁺ and oxidized starch: Preparation and properties //Materials Science and Engineering: C. – 2019. – T. 99. – C. 1469-1476. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.02.091>
22. Moazzam M. et al. Macroporous 3D printed structures for regenerative medicine applications //Bioprinting. – 2022. – T. 28. – C. e00254. <https://doi.org/10.1016/j.bprint.2022.e00254>

23. Mukasheva F. et al. 3d Printed Hydrogel Scaffold with Gradient Structure for Improved Stem Cells Osteodifferentiation //Available at SSRN 4536366. <https://ssrn.com/abstract=4536366> / <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4536366>
24. Geanaliu-Nicolae R. E., Andronescu E. Blended natural support materials—collagen based hydrogels used in biomedicine //Materials. – 2020. – Т. 13. – №. 24. – С. 5641. <https://doi.org/10.3390/ma13245641>
25. Wang X. et al. Nanostructured dense collagen-polyester composite hydrogels as amphiphilic platforms for drug delivery //Advanced Science. – 2021. – Т. 8. – №. 7. – С. 2004213. <https://doi.org/10.1002/advs.202004213>
26. Du X. et al. Injectable hydrogel composed of hydrophobically modified chitosan/oxidized-dextran for wound healing //Materials science and engineering: C. – 2019. – Т. 104. – С. 109930. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.109930>
27. Volkova N., Berillo D. Water uptake as a crucial factor on the properties of cryogels of gelatine cross-linked by dextran dialdehyde //Gels. – 2021. – Т. 7. – №. 4. – С. 159. <https://doi.org/10.3390/gels7040159>
28. Tanaka R. et al. Preparation of fibrin hydrogels to promote the recruitment of anti-inflammatory macrophages //Acta biomaterialia. – 2019. – Т. 89. – С. 152-165. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.03.011>
29. Матвеева В. Г. и др. Фибрин–перспективный материал для тканевой сосудистой инженерии //Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2020. – Т. 22. – №. 1. – С. 196-208. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2020-1-196-208>
30. Campos F. et al. Evaluation of fibrin-agarose tissue-like hydrogels biocompatibility for tissue engineering applications //Frontiers in Bioengineering and Biotechnology. – 2020. – Т. 8. – С. 596. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00596>
31. Zhang Y., Huang Y. Rational design of smart hydrogels for biomedical applications //Frontiers in Chemistry. – 2021. – Т. 8. – С. 615665. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.615665>
32. Crocini C. et al. Three-dimensional encapsulation of adult mouse cardiomyocytes in hydrogels with tunable stiffness //Progress in biophysics and molecular biology. – 2020. – Т. 154. – С. 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2019.04.008>
33. Nam S. et al. Varying PEG density to control stress relaxation in alginate-PEG hydrogels for 3D cell culture studies //Biomaterials. – 2019. – Т. 200. – С. 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2019.02.004>

34. Madduma-Bandarage U. S. K., Madihally S. V. Synthetic hydrogels: Synthesis, novel trends, and applications //Journal of Applied Polymer Science. – 2021. – T. 138. – №. 19. – C. 50376. <https://doi.org/10.1002/app.50376>
35. Saidi M., Dabbaghi A., Rahmani S. Swelling and drug delivery kinetics of click-synthesized hydrogels based on various combinations of PEG and star-shaped PCL: influence of network parameters on swelling and release behavior //Polymer Bulletin. – 2020. – T. 77. – C. 3989-4010. <https://doi.org/10.1007/s00289-019-02948-z>
36. Chan P. S. et al. Biodegradable thermosensitive PLGA-PEG-PLGA polymer for non-irritating and sustained ophthalmic drug delivery //The AAPS Journal. – 2019. – T. 21. – C. 1-13. <https://doi.org/10.1208/s12248-019-0326-x>
37. Sharma P. K. et al. Antibacterial PEG-chitosan hydrogels for controlled antibiotic/protein delivery //ACS applied bio materials. – 2019. – T. 2. – №. 12. – C. 5313-5322. <https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00570>
38. Yang M. et al. The synthesis, mechanisms, and additives for bio-compatible polyvinyl alcohol hydrogels: A review on current advances, trends, and future outlook //Journal of Vinyl and Additive Technology. – 2023. – T. 29. – №. 6. – C. 939-959. <https://doi.org/10.1002/vnl.21962>
39. Ahmad Z. et al. Versatility of hydrogels: from synthetic strategies, classification, and properties to biomedical applications //Gels. – 2022. – T. 8. – №. 3. – C. 167. <https://doi.org/10.3390/gels8030167>
40. Tavakoli S., Klar A. S. Advanced hydrogels as wound dressings //Biomolecules. – 2020. – T. 10. – №. 8. – C. 1169. <https://doi.org/10.3390/biom10081169>
41. Bercea M. et al. Hybrid hydrogels for neomycin delivery: Synergistic effects of natural/synthetic polymers and proteins //Polymers. – 2023. – T. 15. – №. 3. – C. 630. <https://doi.org/10.3390/polym15030630>
42. Wu S. et al. Rapid and scalable fabrication of ultra-stretchable, anti-freezing conductive gels by cononsolvency effect //EcoMat. – 2021. – T. 3. – №. 2. – C. e12085. <https://doi.org/10.1002/eom2.12085>
43. Yasin S. N. N. et al. Polymer-Based Hydrogel Loaded with Honey in Drug Delivery System for Wound Healing Applications //Polymers. – 2023. – T. 15. – №. 14. – C. 3085. <https://doi.org/10.3390/polym15143085>
44. Sánchez-Cid P. et al. Novel trends in hydrogel development for biomedical applications: A review //Polymers. – 2022. – T. 14. – №. 15. – C. 3023. <https://doi.org/10.3390/polym14153023>

45. Yu Y. et al. Recent advances in thermo-sensitive hydrogels for drug delivery //Journal of Materials Chemistry B. – 2021. – T. 9. – №. 13. – C. 2979-2992.
46. Gonzalez-Urias A. et al. NVCL-Based Hydrogels and Composites for Biomedical Applications: Progress in the Last Ten Years //International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – T. 23. – №. 9. – C. 4722. <https://doi.org/10.3390/ijms23094722>
47. Fallon M. et al. Synthesis and characterisation of novel temperature and pH sensitive physically cross-linked poly (N-vinylcaprolactam-co-itaconic acid) hydrogels for drug delivery //Gels. – 2019. – T. 5. – №. 3. – C. 41. <https://doi.org/10.3390/gels5030041>
48. Cerda-Sumbarda Y. D. et al. Thermoresponsive nanocomposite hydrogels with improved properties based on poly (N-vinylcaprolactam) //Materials Today Communications. – 2020. – T. 24. – C. 101041. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2020.101041>
49. Amirova A. et al. Synthesis and investigation of thermo-induced gelation of partially cross-linked poly-2-isopropyl-2-oxazoline in aqueous media //Polymers. – 2020. – T. 12. – №. 3. – C. 698. <https://doi.org/10.3390/polym12030698>
50. Dargaville T. R., Park J. R., Hoogenboom R. Poly (2-oxazoline) Hydrogels: State-of-the-Art and Emerging Applications //Macromolecular bioscience. – 2018. – T. 18. – №. 6. – C. 1800070. <https://doi.org/10.1002/mabi.201800070>
51. Tsurube M., Takasu A. Preparation of Alginic Acid/Poly (2-Oxazoline) Hybrid Gels and Their Use in Cell Preservation //Macromolecular Materials and Engineering. – 2024. – T. 309. – №. 4. – C. 2300356. <https://doi.org/10.1002/mame.202300356>
52. Kurdtabar M., Rezanejade Bardajee G. Stimuli-responsive hydrogel based on poly ((2-dimethylamino) ethyl methacrylate) grafted onto sodium alginate as a drug delivery system //Polymer Science, Series B. – 2019. – T. 61. – №. 5. – C. 642-652. <https://doi.org/10.1134/S1560090419050099>
53. Chen Y. et al. Microporous PDMAEMA-based stimuli-responsive hydrogel and its application in drug release //Journal of Applied Polymer Science. – 2017. – T. 134. – №. 38. – C. 45326. <https://doi.org/10.1002/app.45326>
54. Nita L. E. et al. Stimuli Responsive Scaffolds Based on Carboxymethyl Starch and Poly (2-Dimethylaminoethyl Methacrylate) for Anti-Inflammatory Drug Delivery //Macromolecular bioscience. – 2020. – T. 20. – №. 4. – C. 1900412. <https://doi.org/10.1002/mabi.201900412>
55. Roointan A. et al. Smart pH responsive drug delivery system based on poly (HEMA-co-DMAEMA) nanohydrogel //International Journal of Pharmaceutics. – 2018. – T. 552. – №. 1-2. – C. 301-311. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2018.10.001>

56. Berillo D. et al. Stimuli-responsive polymers for transdermal, transmucosal and ocular drug delivery //Pharmaceutics. – 2021. – T. 13. – №. 12. – C. 2050. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122050>
57. Chamkouri H. et al. A review of hydrogels, their properties and applications in medicine //Am. J. Biomed. Sci. Res. – 2021. – T. 11. – №. 6. – C. 485-493. <https://doi.org/10.34297/AJBSR.2021.11.001682>
58. Jiang P. et al. 3D printing of dual-physical cross-linking hydrogel with ultrahigh strength and toughness //Chemistry of Materials. – 2020. – T. 32. – №. 23. – C. 9983-9995. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.0c02941>
59. Shahi S. et al. Stimuli-responsive destructible polymeric hydrogels based on irreversible covalent bond dissociation //Polymer Chemistry. – 2022. – T. 13. – №. 2. – C. 161-192. <https://doi.org/10.1039/D1PY01066B>
60. Perez-Puyana V. et al. Crosslinking of hybrid scaffolds produced from collagen and chitosan //International journal of biological macromolecules. – 2019. – T. 139. – C. 262-269. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.198>
61. Badali E. et al. Enzymatic crosslinked hydrogels for biomedical application //Polymer science, series A. – 2021. – T. 63. – №. Suppl 1. – C. S1-S22. <https://doi.org/10.1134/S0965545X22030026>
62. Naranjo-Alcazar R. et al. Research progress in enzymatically cross-linked hydrogels as injectable systems for bioprinting and tissue engineering //Gels. – 2023. – T. 9. – №. 3. – C. 230. <https://doi.org/10.3390/gels9030230>
63. Baimenov A. Z. et al. Synthetic amphoteric cryogels as an antidote against acute heavy metal poisoning //Molecules. – 2021. – T. 26. – №. 24. – C. 7601.
64. Yang J. et al. Constructions and properties of physically cross-linked hydrogels based on natural polymers //Polymer Reviews. – 2023. – T. 63. – №. 3. – C. 574-612. <https://doi.org/10.1080/15583724.2022.2137525>
65. Kesharwani P. et al. Biomedical applications of hydrogels in drug delivery system: An update //Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2021. – T. 66. – C. 102914. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102914>
66. Liu X. et al. Dual physically cross-linked hydrogels incorporating hydrophobic interactions with promising reparability and ultrahigh elongation //Advanced Functional Materials. – 2021. – T. 31. – №. 3. – C. 2008187. <https://doi.org/10.1002/adfm.202008187>
67. Jing H. et al. Facile synthesis of pH-responsive sodium alginate/carboxymethyl chitosan hydrogel beads promoted by hydrogen bond //Carbohydrate Polymers. – 2022. – T. 278. – C. 118993. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118993>

68. Qureshi M. A. U. R. et al. Chitosan and Carrageenan-based biocompatible hydrogel platforms for cosmeceutical, drug delivery, and biomedical applications //Starch-Stärke. – 2024. – Т. 76. – №. 1-2. – С. 2200052. <https://doi.org/10.1002/star.202200052>
69. Набиев Т. Т. Использование полимерных гидрогелей в медицине //Ответственный редактор. – 2023. – С. 7.
70. Qu H. et al. Current status of development and biomedical applications of peptide-based antimicrobial hydrogels //Advances in Colloid and Interface Science. – 2024. – С. 103099. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2024.103099>
71. Жилякова Е. Т. и др. Система доставки лекарственного средства в офтальмологии с использованием мягких контактных линз //Рекомендовано к изданию редакционно-издательским советом института фармации, химии и биологии НИУ «БелГУ»(протокол № 7 от 01.06. 2021) Рецензенты: КА Трчунян, доктор биологических наук, зам. министра образования, науки. – 2021. – С. 112.
72. Li S. et al. Antibacterial hydrogels //Advanced science. – 2018. – Т. 5. – №. 5. – С. 1700527. <https://doi.org/10.1002/advs.201700527>
73. Zhang X., Cao X., Qi P. Therapeutic contact lenses for ophthalmic drug delivery: major challenges //Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition. – 2020. – Т. 31. – №. 4. – С. 549-560. <https://doi.org/10.1080/09205063.2020.1712175>
74. Rykowska I., Nowak I., Nowak R. Soft contact lenses as drug delivery systems: a review //Molecules. – 2021. – Т. 26. – №. 18. – С. 5577. <https://doi.org/10.3390/molecules26185577>
75. Huang D., Chen Y. S., Rupenthal I. D. Overcoming ocular drug delivery barriers through the use of physical forces //Advanced drug delivery reviews. – 2018. – Т. 126. – С. 96-112. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2017.09.008>
76. Ferreira J. A. et al. Sustained drug release from contact lenses //Computer Modeling in Engineering and Sciences (CMES). – 2010. – Т. 60. – №. 2. – С. 151.
77. Lynch C. R. et al. Hydrogel biomaterials for application in ocular drug delivery //Frontiers in bioengineering and biotechnology. – 2020. – Т. 8. – С. 228. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00228>
78. Castro-Balado A. et al. New ophthalmic drug delivery systems //Farmacia Hospitalaria. – 2020. – Т. 44. – №. 4. – С. 149-157. <https://doi.org/10.7399/fh.11388>
79. Berillo D., Kadyrgaliev B. Review of Recent Advances in the Use of Drug Delivery Systems in Ophthalmology //Reviews and Advances in Chemistry. – 2023. – Т. 13. – №. 3. – С. 167-183. <https://doi.org/10.1134/S2634827623600081>

80. Бахрушина Е. О. и др. Системы доставки офтальмологических препаратов (обзор) //Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 10. – №. 1. – С. 57-66. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-57-66>
81. Ускенбаев Т. Б., Тилекеева У. М. Применение антибактериальных средств при конъюнктивитах у детей в амбулаторных условиях //Прикладные информационные аспекты медицины. – 2019. – Т. 22. – №. 3. – С. 28-32.
82. Al-Eryani S. A. et al. Bacterial conjunctivitis of adults: causes and ophthalmic antibiotic resistance patterns for the common bacterial isolates //Universal Journal of Pharmaceutical Research. – 2021. – Т. 6. – №. 1. – С. 25-28. <https://doi.org/10.22270/ujpr.v6i1.535>
83. Sridivya C. et al. A novel antibiotic to treat bacterial conjunctivitis–besifloxacin //International Journal of Pharmaceutical Drug Design. – 2023. <https://doi.org/10.62896/269mps08>
84. Frost H. M. et al. Ophthalmic antibiotic use for acute infectious conjunctivitis in children //Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. – 2021. – Т. 25. – №. 6. – С. 350. e1-350. e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2021.06.006>
85. Yeu E., Hauswirth S. A review of the differential diagnosis of acute infectious conjunctivitis: implications for treatment and management //Clinical Ophthalmology. – 2020. – С. 805-813. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S236571>
86. Kumar H. et al. A Review on Most Ophthalmic Viral Disease Conjunctivitis (Eye Flu) //Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology. – 2023. – Т. 2. – №. 4. – С. 96-100. <https://doi.org/10.55544/jrasb.2.4.13>
87. Mutlu Z., Es-haghi S. S.; Cakmak, M //Recent Trends in Advanced Contact Lenses. Adv. Healthcare Mater. – 2019. – Т. 8. – №. 10. – С. 1801390. <https://doi.org/10.1002/adhm.201801390>
88. Xu J. et al. Co-delivery of latanoprost and timolol from micelles-laden contact lenses for the treatment of glaucoma //Journal of controlled release. – 2019. – Т. 305. – С. 18-28. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.05.025>
89. Seo E. et al. Modified hydrogels based on poly (2-hydroxyethyl methacrylate) (pHEMA) with higher surface wettability and mechanical properties //Macromolecular Research. – 2017. – Т. 25. – С. 704-711. <https://doi.org/10.1007/s13233-017-5068-y>
90. Fang G. et al. Hydrogels-based ophthalmic drug delivery systems for treatment of ocular diseases //Materials Science and Engineering: C. – 2021. – Т. 127. – С. 112212. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112212>

91. DiPasquale S. A. et al. One Week Sustained In Vivo Therapeutic Release and Safety of Novel Extended-Wear Silicone Hydrogel Contact Lenses //Advanced Healthcare Materials. – 2022. – Т. 11. – №. 7. – С. 2101263. <https://doi.org/10.1002/adhm.202101263>
92. Pall B., Sun C. K. Evaluation of corneal staining with an antihistamine-releasing contact lens //Clinical and Experimental Optometry. – 2023. – Т. 106. – №. 4. – С. 380-385. <https://doi.org/10.1080/08164622.2022.2048174>
93. Chatterjee S. et al. Advances in chemistry and composition of soft materials for drug releasing contact lenses //RSC advances. – 2020. – Т. 10. – №. 60. – С. 36751-36777. <https://doi.org/10.1039/D0RA06681H>
94. Li Z. et al. Recent advances in new copolymer hydrogel-formed contact lenses for ophthalmic drug delivery //ChemNanoMat. – 2021. – Т. 7. – №. 6. – С. 564-579. <https://doi.org/10.1002/cnma.202100008>
95. Сафонова Т. Н., Гладкова О. В., Кинтюхина Н. П. Новый способ доставки лекарственных препаратов к глазной поверхности //Сибирский научный медицинский журнал. – 2018. – Т. 38. – №. 5. – С. 59-64. <https://doi.org/10.15372/SSMJ20180510>
96. Franco P., De Marco I. Contact lenses as ophthalmic drug delivery systems: A review //Polymers. – 2021. – Т. 13. – №. 7. – С. 1102. <https://doi.org/10.3390/polym13071102>
97. Dixon P. et al. In vitro drug release and in vivo safety of vitamin E and cysteamine loaded contact lenses //International journal of pharmaceutics. – 2018. – Т. 544. – №. 2. – С. 380-391. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.11.059>
98. Nikolova D. et al. Poly (Sulfobetaine Methacrylate-co-Vinyl Pyrrolidone) Hydrogels as Potential Contact Lenses Delivery Systems for Timolol Maleate //Gels. – 2023. – Т. 9. – №. 2. – С. 114. <https://doi.org/10.3390/gels9020114>
99. Ishihara K. et al. Biomimetic-engineered silicone hydrogel contact lens materials //ACS Applied Bio Materials. – 2023. – Т. 6. – №. 9. – С. 3600-3616. <https://doi.org/10.1021/acsabm.3c00296>
100. Akhter M. H. et al. Drug delivery challenges and current progress in nanocarrier-based ocular therapeutic system //Gels. – 2022. – Т. 8. – №. 2. – С. 82. <https://doi.org/10.3390/gels8020082>
101. Croitoru C. et al. Diffusion and controlled release in physically crosslinked poly (vinyl alcohol)/iota-carrageenan hydrogel blends //Polymers. – 2020. – Т. 12. – №. 7. – С. 1544. <https://doi.org/10.3390/polym12071544>

102. Singh B. et al. Synthesis and characterization of alginate and sterculia gum based hydrogel for brain drug delivery applications //International journal of biological macromolecules. – 2020. – Т. 148. – С. 248-257. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.01.147>

103. Храмцов Д.П., Сулягина О.А., Покусаев Б.Г., Вязьмин А.В., Некрасов Д.А. Нестационарный массоперенос в гелях с микроорганизмами // Теоретические основы химической технологии. - 2023. - Т. 57. - №1. - С. 71-80. <https://doi.org/10.31857/S0040357123010074>

РЕЦЕНЗИЯ

На дипломную работу

Отарбаева Сабина Нұржанқызы

По специальности 6В05101- Химическая и биохимическая инженерия

На тему: «Разработка технологии создания изделий медицинского назначения на основе гидрогелей».

ЗАМЕЧАНИЯ К РАБОТЕ

Дипломная работа Отарбаевой С.Н по содержанию целостная, объем и оформление соответствует заявленным требованиям. Данная работа посвящена разработки технологии создания контролируемой доставки лекарственных средств путем подбора оптимальных полимерных матриц, а также оптимизация процесса десорбции. Дано обоснование актуальности темы, в разделе литературного обзора обработано достаточной количество материала по исследуемым вопросам. Теоретическая часть включает в себя 3 подраздела, на основе проработки 100 источников литературы, это указывает на то, что студент действительно подробно изучил современную научную литературу.

Особую ценность представляет практическая и научная значимость работы. Полученные результаты могут найти применение в разработке инновационных материалов для контактных линз и антибактериальных пластырей, что подчеркивает важность исследования.

Поставленные задачи выполнены полностью, а заключение четко соответствует поставленной цели исследования.

В целом, дипломная работа Отарбаевой С.Н. заслуживает высокой оценки за качество выполнения, глубину изучения темы и практическую значимость полученных результатов. Автор продемонстрировал высокий уровень подготовки, что делает его исследование ценным вкладом в область научных исследований.

Оценка работы

Объем и содержание дипломной работы Отарбаевой Сабины соответствует всем методическим требованиям, существенных недостатков не выявлено. Дипломная работа имеет логическую последовательность и может быть допущена к защите. В связи с вышесказанным, работа может быть оценена на 95%

Рецензент

Профессор, д.б.н.

Кафедра биотехнологии, факультет

биологии и биотехнологии КазНУ им. Аль-Фараби

Иващенко А.Т

(подпись)

« 12.08.2024 г.

ОТЗЫВ

НАУЧНОГО РУКОВОДИТЕЛЯ

На дипломную работу

Отарбаева Сабина Нұржанқызы

По специальности 6B05101- Химическая и биохимическая инженерия

Тема: «Разработка технологии создания изделий медицинского назначения на основе гидрогелей».

Дипломная работа Отарбаевой С.Н в полной мере соответствует профилю специальности и представляет собой значимый вклад в область биомедицинских технологий. Большой объем данной работы посвящен разработке полимерных гидрогелевых систем с инкапсулированными антибиотиками, для пролонгированного высвобождения субстанций, с потенциальным применением в офтальмологии и в качестве пластырей. Актуальность и новизна исследования подтверждаются глубоким литературным обзором, охватывающим различные аспекты изучения полимеров, а также актуальные проблемы в доставке лекарственных препаратов против глазных инфекций, включая бактериальный конъюнктивит. Отарбаева С.Н успешно изготовила гидрогелевые системы разных типов и провела сравнительный анализ десорбции антибиотиков из полимерных матриц. Ее работа также включает применение методов математического моделирования для описания кинетики диффузии субстанции, что демонстрирует высокий уровень методологической подготовки.

В заключительной части представлены основные итоги, которые были получены в ходе анализа результатов, работа проиллюстрирована графическим материалом, таблицами и рисунками.

Студентка Отарбаева С.Н проявила добросовестность, ответственность и качественный подход к выполнению дипломной работы, включая лабораторные опыты на базе вуза. Цели и задачи работы достигнуты на высоком уровне, работа не содержит существенных недостатков и замечаний. Работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к дипломным работам образовательно-квалификационного уровня «Бакалавриат», к защите допускается, рекомендованная оценка – 100%.

Научный руководитель

доктор PhD,

ассоциированный профессор

Берилло Д.А

(подпись)

« 12 » *Июль* 2024 г.





Метаданные

Название

Разработка технологии создания изделий медицинского назначения на основе гидрогелей

Автор

Отарбаева Сабина Нұржанқызы

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		4
Интервалы		0
Микропробелы		44
Белые знаки		12
Парафразы (SmartMarks)		0

Объем найденных подобиий

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

13018

Количество слов



КЦ

103098

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)
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 (0.00 %)



ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР

ИСТОЧНИК URL

КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)

Список принятых фрагментов (нет принятых фрагментов)

ПОРЯДКОВЫЙ НОМЕР

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛИЧЕСТВО ИДЕНТИЧНЫХ СЛОВ (ФРАГМЕНТОВ)