



Оригинальная статья / Research article

Хроматографические методы контроля биологически активных добавок в смывах с имитационных моделей силиконовых лайнеров

С. В. Грибанова¹, И. Л. Удянская¹, В. Г. Янкова¹, Т. К. Слонская¹✉, Н. Б. Эпштейн², А. А. Жукова¹, О. Н. Плахотная¹, В. Н. Кузина¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ). 115409, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 31

✉ Контактное лицо: Слонская Татьяна Кимовна. E-mail: slonskaya_t_k@staff.sechenov.ru

ORCID: С. В. Грибанова – <https://orcid.org/0000-0003-2005-2425>; И. Л. Удянская – <https://orcid.org/0000-0002-2564-1846>;
В. Г. Янкова – <https://orcid.org/0000-0002-8233-5087>; Т. К. Слонская – <https://orcid.org/0000-0001-6963-9804>;
Н. Б. Эпштейн – <https://orcid.org/0000-0002-3118-2252>; А. А. Жукова – <https://orcid.org/0000-0003-4511-1882>;
О. Н. Плахотная – <https://orcid.org/0000-0001-7266-2933>; В. Н. Кузина – <https://orcid.org/0000-0003-2972-5331>.

Статья поступила: 26.04.2023

Статья принята в печать: 19.01.2024

Статья опубликована: 19.01.2024

Резюме

Введение. В современной медицине ужесточаются требования к качеству используемых материалов, серьезное беспокойство вызывает проблема бактериальной и грибковой контаминации, возникающая при использовании полимерных изделий на основе силиконов, находящихся в тесном контакте с тканями и биологическими жидкостями организма. В связи с этим представляется актуальным введение в силиконовые изделия медицинского назначения различных биологически активных веществ (БАВ), в том числе с антимикробными свойствами.

Цель. В работе была изучена целесообразность введения БАВ в силиконовые изделия медицинского назначения для улучшения их качества и предотвращения негативных последствий их использования. Авторы статьи ставили перед собой задачу доказать возможность высвобождения выбранных БАВ из силиконовых изделий в процессе контакта с кожей и, как следствие, возникающий в ходе высвобождения БАВ бактериостатический эффект. Для этого важно было подтвердить факт присутствия БАВ в смывах с силиконовых дисков, что, в свою очередь, является доказательством того, что биологически активные добавки, первоначально равномерно распределенные в объеме силиконового диска, способны диффундировать к поверхности и далее высвобождаться с нее при механическом воздействии, а также при обработке спиртом и спиртосодержащими растворами.

Материалы и методы. В качестве БАВ выбраны симдиол и бисабол – вещества с доказанными антимикробными, противовоспалительными и увлажняющими свойствами. Использовали бисабол в виде препарата «Драгосантол 100» и симдиол в виде «SymDiol 68T». В качестве имитационной модели силиконовых лайнеров использовали силиконовые диски (СД), импрегнированные БАВ (0,2 % от объема). Высвобождение БАВ из имитационных моделей силиконовых лайнеров контролировали методами тонкослойной и газожидкостной хроматографии.

Результаты и обсуждение. Была отработана методика введения БАВ в СД, подобраны оптимальные концентрации этих веществ для введения в силиконовую основу. Подтверждена возможность высвобождения импрегнированных добавок из изделия. Полученные в ходе эксперимента данные позволяют с уверенностью утверждать, что из силиконового диска даже при кратковременном и малоинтенсивном механическом контакте с кожей происходит высвобождение введенного препарата (симдиола и бисаболола), обладающего стабильным бактериостатическим действием на широкий спектр микроорганизмов. Процессу высвобождения БАВ из СД также способствует периодическая обработка изделия спиртосодержащими растворами, необходимость которой предусмотрена правилами эксплуатации. Полученные результаты хроматографических исследований вполне коррелируют с данными предшествующих микробиологических опытов по изучаемой проблеме. Высвобождение изученных БАВ из полимерных изделий в процессе эксплуатации в течение не менее 3 месяцев подтверждает целесообразность введения БАВ в силиконовую основу.

Заключение. В исследовании было подтверждено высвобождение биологически активных добавок из силиконовых изделий, применяемых в ортопедии. Введение БАВ в имитационные модели силиконовых лайнеров, безусловно, улучшает качество этих продуктов медицинского назначения и делает целесообразным их применение в различных областях протезирования и ортезирования.

Ключевые слова: силиконовые лайнеры, высвобождение биологически активных веществ, протезирование, капиллярная газожидкостная хроматография, тонкослойная хроматография

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. С. В. Грибанова, И. Л. Удянская и В. Г. Янкова придумали, разработали и провели эксперимент (тонкослойная хроматография). Т. К. Слонская принимала участие в разработке эксперимента, оформлении результатов, осуществляла написание текста статьи. Н. Б. Эпштейн и В. Н. Кузина принимали участие в проведении эксперимента (газожидкостная хроматография). А. А. Жукова осуществляла подбор литературы, участвовала в работе над текстом статьи. О. Н. Плахотная участвовала в написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Соответствие принципам этики. Исследование было одобрено независимым локальным этическим комитетом Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Для цитирования: Грибанова С. В., Удянская И. Л., Янкова В. Г., Слонская Т. К., Эпштейн Н. Б., Жукова А. А., Плaxотная О. Н., Кузина В. Н. Хроматографические методы контроля биологически активных добавок в смывах с имитационных моделей силиконовых лайнеров. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2024;13(1):34–44. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1468>

Release Control of Biologically Active Substances from Simulation Model of Silicone Liners

Svetlana V. Griбанова¹, Irina L. Udyanskaya¹, Viktoriya G. Yankova¹, Tatiana K. Slonskaya¹✉, Natalia B. Epshtein², Anna A. Zhukova¹, Olga N. Plakhotnaya¹, Vera N. Kuzina¹

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

² National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute). 31, Kashirskoe highway, Moscow, 115409, Russia

✉ **Corresponding author:** Tatiana K. Slonskaya. **E-mail:** slonskaya_t_k@staff.sechenov.ru

ORCID: Svetlana V. Griбанова – <https://orcid.org/0000-0003-2005-2425>; Irina L. Udyanskaya – <https://orcid.org/0000-0002-2564-1846>; Viktoriya G. Yankova – <https://orcid.org/0000-0002-8233-5087>; Tatiana K. Slonskaya – <https://orcid.org/0000-0001-6963-9804>; Natalia B. Epshtein – <https://orcid.org/0000-0002-3118-2252>; Anna A. Zhukova – <https://orcid.org/0000-0003-4511-1882>; Olga N. Plakhotnaya – <https://orcid.org/0000-0001-7266-2933>; Vera N. Kuzina – <https://orcid.org/0000-0003-2972-5331>.

Received: 26.04.2023

Revised: 19.01.2024

Published: 19.01.2024

Abstract

Introduction. In modern medicine, the requirements for the quality of used materials are getting stricter. There is serious concern about bacterial and fungal contamination related to the use of silicone polymeric products, especially those that are in direct contact with human tissues and body fluids. In this regard, the issue of impregnating silicone medical products with various biologically active substances (BAS), particularly with antimicrobial properties, appears relevant.

Aim. The research studies the relevance of adding BAS into silicone medical devices to improve their quality and prevent negative consequences of their use. The authors of the article aimed at proving prolonged release of the chosen BAS from silicone products during their contact with skin and the bacteriostatic effect emerging as a result of the BAS release. That required verifying the existence of BAS in the washouts from silicone disks, which, in turn, proves the fact that BAS initially distributed evenly in the volume of a silicone disk are capable of diffusing to the surface and then releasing from it under mechanical action, as well as when treating it with alcohol or alcohol-containing solutions.

Materials and methods. Symdiol and bisabolol were selected as the BAS for this study due to their proved antibacterial, anti-inflammatory and moisturizing properties. Bisabolol and symdiol were used in the form of Dragosantol 100 and SymDiol 68T preparations correspondingly. Silicone disks (SDs), impregnated with BAS (0,2 % of the volume) were used as a simulation model of silicone liners. The BAS release from silicone liner models was assessed using highly sensitive chromatographic methods of thin-layer and gas-liquid chromatography.

Results and discussion. The method of impregnating SDs with BAS was worked out, the optimal concentration of these substances to add them into the silicone base was selected. The release of the impregnated additives, as well as prolonged stable releasing effect, were confirmed. The data obtained during the experiment allows saying with confidence that the impregnated preparation (symdiol and bisabolol) releases from a SD even upon short and low-intensity mechanical contact with skin, which produces stable bacteriostatic effect on a wide range of microorganisms. The process of BAS release from SDs is also facilitated when treating the product periodically with alcohol-containing solutions, which is necessary according to the operating rules. The obtained results of the chromatographic research quite correlate with the data of the previous microbiological experiments regarding the studied topic. Release of the studied BAS from polymer products during their contact with the skin within the period of not less than 3 months justifies feasibility of adding these BAS into the silicone base.

Conclusions. The study confirmed the release of biologically active substances from silicone medical products. Adding BAS into silicone liners undoubtedly improves the quality of these medical products, which can be applied in prosthetics and orthoses.

Keywords: silicone liners, release of biologically active substances, prosthetics, capillary gas-liquid chromatography, thin-layer chromatography

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Svetlana V. Griбанова, Irina L. Udyanskaya and Viktoriya G. Yankova devised, designed and conducted the experiment (thin-layer chromatography). Tatiana K. Slonskaya both participated in designing the experiment and arranging the results, and wrote the text of the article. Natalia B. Epshtein and Vera N. Kuzina participated in conducting the experiment (gas-liquid chromatography). Anna A. Zhukova selected literature and participated in writing the text of the article. Olga N. Plakhotnaya participated in writing the text of the article. All the authors discussed the results.

Compliance with the principles of ethics. The study was approved by the independent local ethics committee of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

For citation: Griбанова S. V., Udyanskaya I. L., Yankova V. G., Slonskaya T. K., Epshtein N. B., Zhukova A. A., Plakhotnaya O. N., Kuzina V. N. Release control of biologically active substances from simulation model of silicone liners. *Drug development & registration.* 2024;13(1):34–44. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1468>

ВВЕДЕНИЕ

Многообразие физических и химических свойств полимеров открывает широчайшие возможности их применения во всех областях медицины, а именно: в гастроэнтерологии, дерматологии, урологии, гинеко-

логии, стоматологии, хирургии, ортопедии и т. д. [1–3]. В современной медицине ужесточаются требования к качеству используемых материалов, в связи с чем большое количество исследований направлено на улучшение потребительских свойств клинических

продуктов [4–10]. Серьезное беспокойство вызывает проблема бактериальной и грибковой контаминации, возникающая при использовании полимерных изделий на основе силиконов, в первую очередь находящихся в тесном контакте с тканями и биологическими жидкостями организма. На поверхности силиконового изделия при его длительном нахождении в организме образуются устойчивые бактериальные биопленки, резистентные к различным антимикробным препаратам [11, 12]. Анализ литературных источников позволил выделить два основных способа решения этой проблемы на современном этапе. Первый – модифицирование поверхности силикона антибактериальным агентом [13, 14]. Здесь подавляющее число исследователей предлагает вводить ионы серебра в поверхностный слой полимерных изделий. Контроль высвобождения ионов Ag^+ методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой показал [15], что относительно слабая адгезия обеспечивает быстрое высвобождение Ag^+ , в то время как сильная адгезия дает более низкую кумулятивную концентрацию Ag^+ . Покрытия давали кинетику замедленного высвобождения с максимальной кумулятивной концентрацией Ag^+ всего 0,45 мг/л после 45 дней выдерживания их в фосфатном буферном растворе, что было намного ниже токсичной концентрации для клеток человека. Недостатком этого метода является довольно слабая адгезия ионов Ag^+ к силиконовым поверхностям [15, 16], поэтому для увеличения ионной адгезии предлагаются различные способы обработки поверхностей [17–19].

Второй способ – введение и распределение антисептика по всему объему изделия. Здесь возможно использование широкого спектра веществ с доказанными биологически активными свойствами. Кроме того, введение данных веществ улучшает свойства самого силикона, повышая его устойчивость, эластичность и проч. [4, 20–22].

Важной задачей исследователей, работающих в данной области науки, является подтверждение и контроль высвобождения биологически активных веществ из объема или с поверхности силиконового медицинского изделия. В работе [17] за выделением ионов Ag^+ следили методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой. Высвобождение триклозана, введенного в силиконовые эластомеры с целью предотвращения образования биопленок и снижения случаев катетер-ассоциированных инфекций мочевыводящих путей, проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с УФ-детекцией [19]. Антибактериальная активность подтверждалась микробиологическими исследованиями. В работе [23] был исследован S-нитрозо-трет-додецилмеркаптан как источник долгосрочного донора NO в изделиях из силиконовой резины. Высвобождение оксида азота контролировали методом хемилюминесценции.

В работе [24] было проведено модифицирование поверхности полидиметилсилоксана комбинированными физико-химическими методами. Метод заключался в ионно-лучевой обработке с последующим введением акриловой кислоты и ее взаимодействием с имеющимися химическими веществами. В результате поверхность полимера модифицировалась аминогруппами и координационными соединениями цинка(II). Прикрепление клинических штаммов *Staphylococcus epidermidis* и *Klebsiella pneumoniae* к исходной и модифицированной поверхностям исследовали с помощью оптической микроскопии. Полученные результаты показали, что бактериальная контаминация поверхности модифицированного силиконового каучука значительно уменьшилась. Следовательно, можно предложить данный способ для антибактериальной обработки поверхностей медицинских изделий из силиконовой резины. В работе [25] предлагается вводить в полимерный субстрат в качестве биологически активного агента с контролируемым высвобождением повидон-йод.

В связи с ростом в современном обществе активности людей с ограниченными возможностями увеличивается частота и интенсивность использования изделий ортопедического назначения, в частности протезов конечностей. На сегодняшний день наиболее востребованным вариантом крепления протеза конечности к культе является крепление с помощью силиконовых лайнеров (рисунок 1) [26–28].

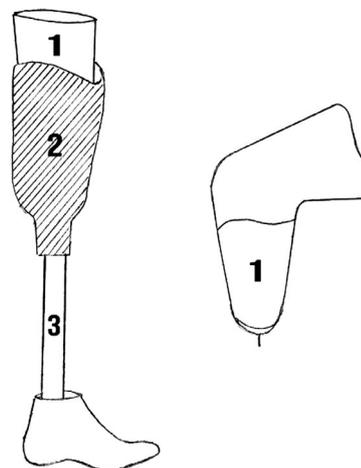


Рисунок 1. Силикон в изделиях медицинского назначения:

1 – силиконовый вкладыш; 2 – чехол для остаточной конечности; 3 – опорный модуль

Figure 1. Silicone in medical products:

1 – silicone liner; 2 – case for the residual limb; 3 – support module

Тем не менее длительный контакт лайнера с поверхностью кожи при систематическом ношении изделий ортопедического назначения вызывает различные побочные эффекты: натертости, воспаления и т. д.

В связи с этим представлялось целесообразным введение в основу при изготовлении силиконового чехла культей верхних и нижних конечностей биологически активных веществ с дезинфицирующими и ранозаживляющими свойствами. Предполагается, что при механическом контакте лайнера с поверхностью кожи культи будет происходить высвобождение введенных веществ из силиконовой основы лайнера и их благоприятное воздействие на кожу. Очевидно, что доказательство высвобождения добавок биологически активных веществ из силиконовых материалов в процессе эксплуатации является обоснованием целесообразности их введения в силиконовые изделия для протезирования. Интерес представляет исследование возможности диффузии БАВ к поверхности изделия и дальнейшего высвобождения с нее при механическом контакте с кожей.

Целью данного исследования являлось доказательство возможности высвобождения выбранных биологически активных добавок из силиконовых изделий медицинского назначения в процессе их эксплуатации в течение срока годности.

Задача исследования состояла в подтверждении присутствия БАВ в смывах с силиконовых дисков высокочувствительными методами, что, в свою очередь, доказывает возможность высвобождения добавок из силиконов.

Для введения в силиконовую основу в качестве биологически активных добавок были выбраны два вещества: бисаболол (1-метил-4-(1,5-диметил-1-гидрокси-4-гексенил)-циклогекс-1-ен) и симдиоол – смесь 1,2-гександиола и 1,2-октандиола в соотношении 1:1 (98 %) и трополона (2 %). Ранее авторами была разработана и апробирована методика введения этих веществ в силиконовую основу [29]. Эти вещества были выбраны как удовлетворяющие требованиям к добавкам по воздействию на кожу, токсикологической безопасности и доступности [30, 31].

По сведению авторов, в научной литературе практически не сообщается о методах исследования процессов высвобождения бисаболола и симдиола из содержащих эти БАВ силиконовых изделий медицинского назначения. В работе [32] авторы исследовали бактерицидное и бактериостатическое действие указанных БАВ при их высвобождении из имитационной модели силиконовых лайнеров. Принимая во внимание низкое содержание введенных в силиконы веществ и их химическую природу, для контроля высвобождения БАВ обосновано применение хроматографических методов анализа, а именно методов тонкослойной хроматографии (ТСХ) и газожидкостной хроматографии (ГЖХ) [33–37]. Методы ГЖХ и ТСХ выбраны как наиболее перспективные для решения задачи исследования, так как обладают достаточно высокой чувствительностью для обнаружения следовых количеств органических веществ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выбор БАВ определялся следующими требованиями:

- 1) хорошая смешиваемость препарата с компонентами силиконовых дисков (СД);
- 2) устойчивость к температурам, применяемым при изготовлении имитационной модели СД;
- 3) наличие антимикробного, противовоспалительного, увлажняющего, антиоксидантного, смягчающего действия;
- 4) доказанная токсикологическая безопасность препарата;
- 5) доступность.

Указанным требованиям в полной мере отвечали следующие БАВ [32–33]:

- 1) бисаболол (1-methyl-4-(1,5-dimethyl-1-hydroxy-4-hexenyl)-cyclohex-1-ene) в форме «Драгосантол 100» компании Symrise (Германия).

В качестве имитационной модели силиконовых лайнеров использовали СД, полученные из компонентов, предоставленных Реутовским экспериментальным заводом средств протезирования.

Выбранные активные добавки хорошо смешивались с компонентами силиконовой композиции и равномерно распределялись в объеме пластинки.

Введение БАВ в силиконовые лайнеры

Для изготовления имитационных моделей силиконовых лайнеров, импрегнированных БАВ, смешивали силиконовую основу с определенным количеством активной добавки (0,2 % по объему) в соответствии с ранее описанной методикой [29]. Смесь тщательно перемешивали для удаления пузырьков воздуха и термостатировали до полного застывания массы при температуре 80 °С в течение 60 минут. Качество готовых СД оценивали по полноте застывания и отсутствию липкости.

Методика введения добавок в имитационные модели силиконовых лайнеров отработана и описана авторами ранее [29]. В данном исследовании была предпринята попытка увеличить концентрации вводимых БАВ. Это потребовало корректировки температурного режима и времени вулканизации.

Для изготовления имитационных моделей силиконовых прокладок в чашках Петри смешивали по 10 мл вязких силиконовых компонентов А и В, затем мерной пипеткой добавляли в смесь необходимое количество активной добавки. Смесь тщательно перемешивали для удаления пузырьков воздуха и термостатировали до полного застывания массы при температуре 80 °С в течение 60 минут. Наблюдали полную гомогенизацию смесей БАВ и компонентов силиконовой композиции. Качество готовых прокладок оценивали по полноте застывания прокладок и отсутствию липкости. Результаты ввода активных добавок в силиконовые прокладки представлены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты ввода различных концентраций активных добавок в имитационные модели СД

Table 1. Results of adding various concentrations of active additives into SD simulation models

Активные добавки Active Additives	Концентрации введенных добавок, об.% Concentration of Added Additives, volume %				
	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5
Симдиол Symdiol	++	++	+	-	-
Драгосантол Dragosantol	++	++	+	-	-

Примечание. «++» – полное застывание, без липкости, «+» – полное застывание, с липкостью.

Note. "++" – complete freezing, without stickiness, "+" – complete freezing, with stickiness.

Как следует из данных таблицы 1, заданным качествам полностью удовлетворяли имитационные модели СД при введении всех активных добавок в концентрации не более 0,2 %. Застывание прокладок с концентрацией 0,3 % было удовлетворительным, но при соприкосновении с кожей ощущалась неприятная липкость.

Попытки внести изменения в технологические параметры процесса вулканизации (повышение температуры до 100–110 °С и увеличение времени вулканизации до 1,5–2,0 часов) с целью изготовления имитационных моделей силиконовых лайнеров с повышенным содержанием БАВ не привели к удовлетворительным результатам. При введении активных добавок в концентрациях, превышающих 0,2 %, полного затвердевания и отсутствия липкости получить не удалось.

Поэтому для дальнейших исследований для всех активных компонентов использовали концентрацию введения 0,2 %. Важно отметить, что эта концентрация входит в диапазон рекомендуемого производителем процентного ввода для всех испытуемых добавок.

Приготовление смывов с имитационных моделей СД, содержащих и не содержащих добавки БАВ, для проведения хроматографии

Для проведения испытаний использовались СД, приготовленные промышленным способом, с 0,2 % бисаболола, с 0,2 % симдиола и без введения добавок.

В целях максимального приближения условий опыта к реальным условиям эксплуатации СД предварительно выдерживали в термостате при $t = 37$ °С в течение часа. Смыв производили в одноразовых латексных перчатках ватным тампоном, смоченным 5 мл этилового спирта. СД обрабатывали ватным тампоном в течение 30 секунд. Ватный тампон отжимали в мерную пробирку. Объем смыва доводили этанолом до 5 мл.

Аналогичным образом получали смывы с СД с введенным бисабололом и симдиолом. Опыты проводили в трех повторностях.

Анализ высвобождения бисаболола и симдиола из СД методами ТСХ и ГЖХ

Тонкослойную хроматографию осуществляли на пластинах марки «Сорбфил ПТСХ-АФ-А» размером 50 × 70 мм с закрепленным слоем силикагеля в качестве адсорбента. ТСХ бисаболола проводили согласно методике, описанной в [33]: подвижная фаза представляла собой смесь равных объемов гексана и 5%-го раствора этилацетата в бензоле. Детектирование хроматографических зон осуществляли путем последовательного опрыскивания пластины 30%-м раствором сурьмы(III) хлорида в хлороформе и реактивом ЕР по Шталю (раствор парадиметиламинобензальдегида в бензоле) [33]. Для ТСХ симдиола использовали систему из *n*-бутанола, ледяной уксусной кислоты, диэтилового эфира и воды в соотношении 9:6:3:1, детектирование проводили опрыскиванием 1 моль/л водным раствором перманганата калия.

Газожидкостное хроматографирование исследуемых образцов бисаболола в смывах с СД проводили на газовом хроматографе «Кристаллюкс-4000М» (Россия) с использованием стеклянной капиллярной колонки HP-FFAP (Agilent Technologies, США) с полиэтиленгликолем, модифицированным нитротерефталевой кислотой, в качестве высокополярной неподвижной фазы. Колонка длиной 15 м с внутренним диаметром 0,53 мм, толщиной неподвижной фазы 1 мкм, температура колонки – 200 °С, газ-носитель – азот.

Хроматографирование образцов симдиола в смывах с СД проводили на газовом хроматографе «Кристалл 2000М» (ООО НПФ «Мета-хром», Россия) с использованием стеклянной капиллярной колонки длиной 60 м с внутренним диаметром 0,32 мм, толщиной неподвижной фазы 1 мкм, с неполярной неподвижной фазой марки DB-1 (Agilent Technologies, США), газ-носитель – гелий. В качестве температурного режима использовали программирование температуры от 60 до 250 °С со скоростью подъема температуры 8 °С/мин.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

ТСХ бисаболола

После опрыскивания хроматографической пластины 30%-м раствором сурьмы(III) хлорида в хлороформе на пластине появлялись оранжево-красные пятна, соответствующие хроматографическим зонам бисаболола, которые после применения реактива ЕР по Шталю окрашивались в сине-зеленый цвет, а по мере высыхания пластины превращались из темно-розовых в темно-бордовые в зависимости от концентрации бисаболола.

Хроматограммы стандарта бисаболола и пробы спиртовых смывов с имитационных моделей СД, импрегнированных бисабололом, непосредственно после изготовления, через 3 месяца и через 6 месяцев после изготовления СД с БАВ приведены на рисунке 2.

Идентичность бисабололу хроматографических зон в пробах спиртовых смывов (пробы 1, 2 и 3) доказывали сравнением значений относительных коэффициентов подвижности (R_f) стандартного раствора бисаболола и компонентов в изучаемых пробах. Коэффициент подвижности бисаболола в стандартном растворе составлял 0,26.

Результаты расчетов R_f приведены в таблице 2.

Таблица 2. Значения R_f хроматографических зон компонентов в пробах смывов относительно стандарта бисаболола

Table 2. R_f values of chromatographic zones in washout samples as to the bisabolol standard

Анализируемый объект Analyzed object	Проба 1 (спиртовой смыв непосредственно после изготовления) Sample 1 (alcohol washout right after preparation)	Проба 2 (спиртовой смыв через 3 месяца) Sample 2 (alcohol washout in three months)	Проба 3 (спиртовой смыв через 6 месяцев) Sample 3 (alcohol washout in six months)
$R_f \pm \Delta R_f$	1,07 ± 0,04	1,05 ± 0,05	1,00 ± 0,04

Представленные в таблице 2 данные показывают возможность применения данной методики для обнаружения низких концентраций бисаболола в спиртовых смывах с СД, импрегнированных этим веществом. Кроме того, важно отметить присутствие биологически активной добавки в спиртовых смывах с СД в течение всего срока годности изделия (до 6 месяцев).

ТСХ симдиола. При проведении ТСХ спиртовых смывов с СД, импрегнированных симдионом, хроматографическая зона «стандарта» легко обнаруживалась сразу после достижения подвижной фазой линии финиша в виде бликующего на свету пятна на влажном поле. После термического детектирования хроматографическую зону «стандарта» обнаруживали по бурому пятну на светлом фоне пластинки. После опрыскивания пластинки 1 моль/л раствором перманганата калия хроматографическую зону чистого симдиола обнаруживали по желтому пятну каплеобразной формы на розовом фоне пластинки.

Во всех случаях детектирования в нескольких повторностях на пластинке обнаруживалось пятно симдиола только в пробе «стандарта», т. е. в чистом симдиоле. При этом в данных условиях хроматографирования компоненты симдиола – гександиол и октандиол – не разделялись, а элюировались общей хроматографической зоной в виде вытянутого пятна с коэффициентом подвижности $R_f = 0,30$.

Для повышения чувствительности детектирования хроматографических зон в пробах растворов симдиола предпринимались попытки обработки пластинки более разбавленными растворами перманганата калия, чтобы обесцвечивание розовой окраски в зоне симдиола с низкой концентрацией было бы заметно. Однако положительных результатов не удалось достигнуть: зоны симдиола в пробах растворов не проявлялись.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что метод ТСХ в апробированных его экспериментальных вариантах недостаточно чувствителен к симдиолу и не позволяет регистрировать симдиол в спиртовых смывах с СД, в которых он находится в очень низкой концентрации. Очевидно, следует использовать более чувствительные и эффективные хроматографические методы анализа.

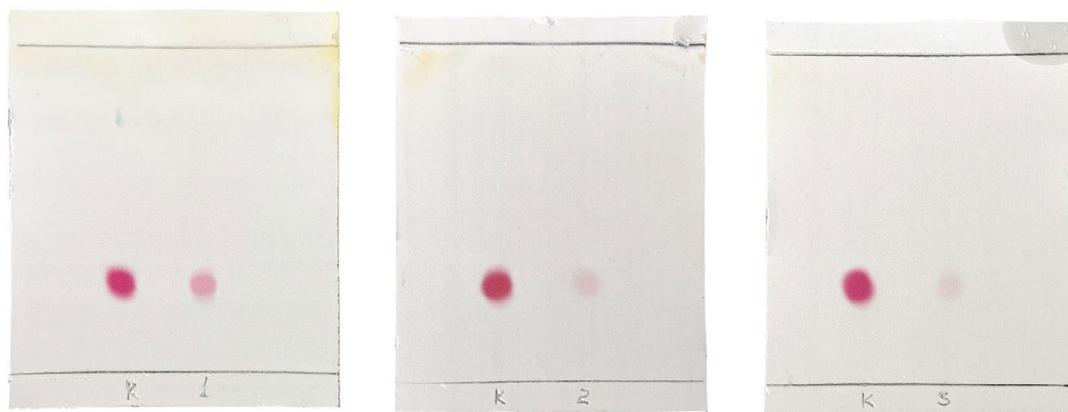


Рисунок 2. ТСХ спиртовых смывов с СД с 0,2 % бисаболола:

проба 1 – непосредственно после изготовления СД; проба 2 – через 3 месяца; проба 3 – через 6 месяцев

Figure 2. TLC of alcohol washouts from SDs with bisabolol 0,2 %:

sample 1 – right after preparation of a SD; sample 2 – in three months; sample 3 – in six months

При хроматографировании спиртовых смывов с СД без добавления БАВ («холостой опыт») в использованных системах не было обнаружено никаких хроматографических зон, что позволяет говорить об отсутствии высвобождения посторонних примесных веществ.

Метод капиллярной ГЖХ является высокоэффективным методом разделения многокомпонентных смесей близких по свойствам летучих веществ. Метод обладает высокой чувствительностью и воспроизводимостью. Поэтому представлялось целесообразным применение этого метода для анализа присутствия анализируемых БАВ в спиртовых смывах с СД, и в первую очередь симдиола, присутствие которого не удалось обнаружить методом ТСХ.

Задачей метода ГЖХ также являлось разделение симдиола на составляющие его компоненты, их идентификация и определение в смывах с СД.

Идентификацию бисаболола в пробах смывов проводили сравнением значений времен удерживания пика бисаболола в стандарте (рисунок 3 – 3,10 мин) с временем удерживания пиков на хроматограммах смывов (рисунок 4 – 3,09 мин). Сравнение хроматограмм показывает, что бисаболол однозначно обнаруживается в пробах смывов с СД, импрегнированных бисабололом, даже спустя 6 месяцев после изготовления изделия. В качестве «холостого опыта» была получена хроматограмма спиртового смыва с СД без введения бисаболола, показывающая отсутствие пика с временем удерживания около 3 минут. Полученные результаты указывают на пригодность метода ГЖХ при проведении исследования по использованной методике для обнаружения бисаболола в пробах с низкой концентрацией.

На хроматограмме стандарта симдиола было получено два отдельных пика с временами удержи-

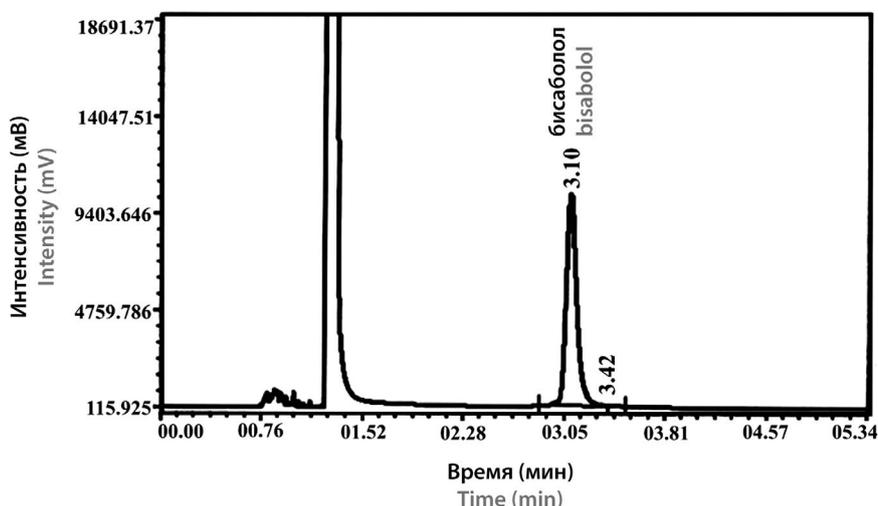


Рисунок 3. Хроматограмма стандарта бисаболола

Figure 3. Bisabolol standard chromatogram

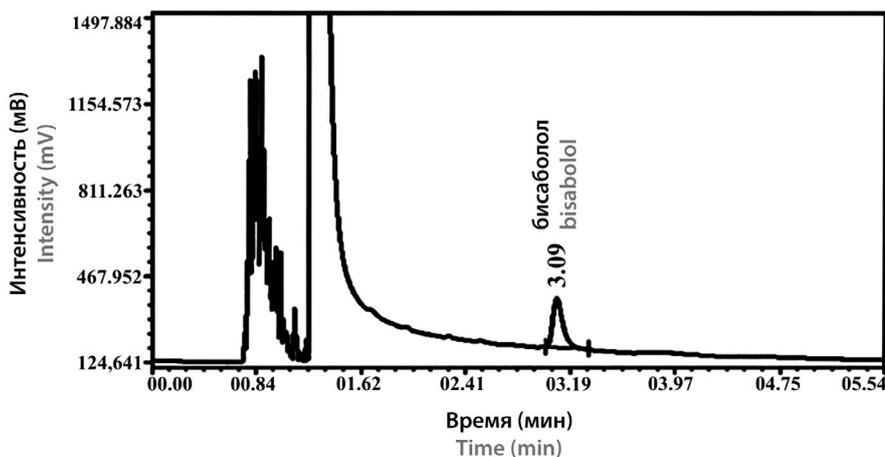


Рисунок 4. Хроматограмма пробы спиртового смыва с СД, импрегнированного бисабололом, через 3 месяца после изготовления

Figure 4. The chromatogram of the alcohol washout from a SD impregnated with bisabolol three months after preparation

вания 9,45 мин и 13,53 мин, что подтверждает присутствие в анализируемой пробе основных составляющих компонентов: гександиола и октандиола соответственно (рисунок 5).

Третий компонент симдиола – трополон – не идентифицировался по причине того, что является примесным компонентом в составе симдиола. Количественный расчет методом внутренней нормализации показал, что соотношение диолов в симдиоле составляет 48,6 : 51,4 %, т. е. примерно 1 : 1.

Рисунок 6 демонстрирует, что проба спиртового смыва представляла собой многокомпонентную смесь, поэтому для анализа образцов смывов целесообразно было использование режима ускоренного программирования температуры: от 60 до 250 °C со скоростью подъема температуры 8 °C/мин. Гек-

сандиол и октандиол были идентифицированы путем сравнения значений времен удерживания пиков на хроматограммах смывов с СД и хроматограмме стандартного образца симдиола, зарегистрированной в том же режиме программирования температуры. Были зафиксированы небольшие пики с временами удерживания 9,45 и 13,53 мин, что подтверждает наличие в спиртовых смывах компонентов, составляющих симдиол: гександиола и октандиола соответственно. Все остальные пики на хроматограммах смывов могут быть объяснены присутствием посторонних веществ, вымытых с поверхности изделия. Судя по симметричности пиков, это неполярные вещества, похожие по своему хроматографическому поведению на углеводороды. Было сделано предположение, что эти вещества представляют собой низкомолекуляр-

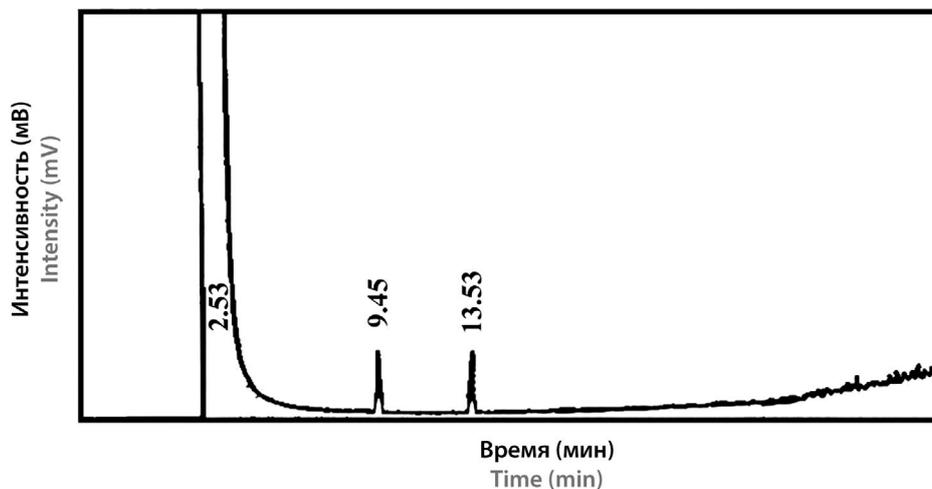


Рисунок 5. Хроматограмма стандарта симдиола

Figure 5. Symdiol standard chromatogram

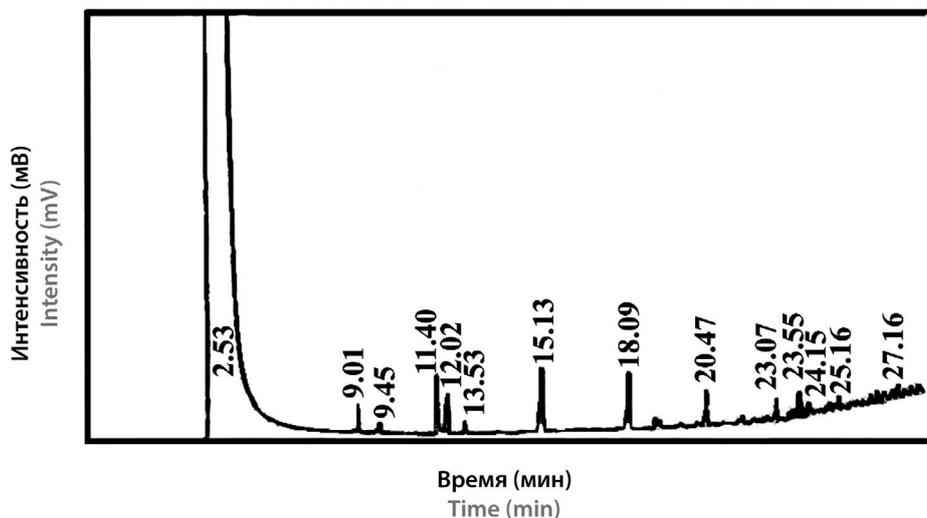


Рисунок 6. Хроматограмма пробы спиртового смыва с СД, импрегнированного симдионом, через 3 месяца после изготовления

Figure 6. Chromatogram of the alcohol washout from a SD impregnated with symdiol three months after preparation

ную фракцию изделиеобразующего силикона. Хроматограмма «холостого опыта» – смыва с СД без введения симдиола – не содержала пики с временами удерживания, соответствующими компонентам симдиола.

Результаты хроматографического анализа стандартов бисаболола и симдиола, а также их спиртовых смывов с силиконовых дисков, полученные через 6 месяцев, идентичны аналогичным образцам, исследованным через 3 месяца.

Полученные методом ГЖХ данные анализа спиртовых смывов свидетельствуют о пригодности этого метода для обнаружения симдиола и бисаболола в растворах с низкой его концентрацией. Симдиол однозначно обнаруживается на хроматограммах смывов, так как пики его компонентов не перекрываются пиками посторонних веществ, присутствующих в смывах.

Полученные результаты хроматографических исследований вполне коррелируют с результатами микробиологических опытов по данной проблеме, в которых было наглядно показано бактериостатическое действие изучаемых биологически активных добавок при их высвобождении из имитационных моделей силиконовых лайнеров при механическом контакте с кожей [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Была предложена и реализована на практике идея введения биологически активных добавок в силиконовые изделия медицинского назначения, применяемые при протезировании, для чего отработана методика введения в силиконовую основу различных БАВ, подобраны оптимальные концентрации бисаболола и симдиола для введения в имитационные модели силиконовых лайнеров.

При введении БАВ в силиконовые лайнеры нельзя исключить возможности образования прочных физико-химических связей вводимых веществ с основой изделия. При этом использование силиконовых прокладок с введенными в них биологически активными добавками целесообразно лишь при возможности диффузии БАВ к поверхности изделия и последующем высвобождении с данной поверхности для контакта с кожей в процессе ношения, т. е. при механическом контакте СД с кожей остаточных конечностей или при обработке СД перед применением этанолом или этанолсодержащими жидкостями, которая предусмотрена инструкцией по эксплуатации изделий, импрегнированных БАВ.

Высококочувствительными хроматографическими методами (ТСХ и ГЖХ) исследована и подтверждена возможность высвобождения из силиконовых изделий медицинского назначения биологически активных добавок (симдиола и бисаболола) – веществ с

доказанными антимикробными, противовоспалительными и увлажняющими свойствами.

Обоснована возможность применения метода ТСХ для контроля высвобождения бисаболола. При этом метод ТСХ в апробированных его экспериментальных вариантах оказался недостаточно чувствителен к симдиолу и не позволял регистрировать симдиол в спиртовых смывах с СД из-за очень низких концентраций. Очевидно, следует использовать более чувствительные и эффективные хроматографические методы анализа.

Метод ГЖХ для решения поставленных экспериментальных задач оказался более пригодным, поскольку позволил контролировать присутствие как бисаболола, так и симдиола в спиртовых смывах с имитационных моделей СД несмотря на очень низкие концентрации указанных БАВ.

Достоверно подтверждено, что постепенное высвобождение импрегнированных добавок с поверхности имитационной модели силиконового изделия происходит в течение не менее 6 месяцев, что соответствует среднему сроку годности силиконовых изделий медицинского назначения, применяемых при протезировании.

Результаты данного исследования подтверждают целесообразность введения бисаболола и симдиола (веществ, обладающих смягчающим и увлажняющим действием на кожу, а также бактериостатическим действием на широкий спектр микроорганизмов) в силиконовые изделия медицинского назначения для улучшения их потребительских свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Singh B., Bembalagi M., Nagmoti J. M., Patil R., Patil A. Comparison of effectiveness of silver zeolite as an antimicrobial agent in acrylic and silicone soft liners in complete denture patients: An in vivo study. *Indian Journal of Health Sciences and Biomedical Research*. 2018;11(2):170–174. DOI: 10.4103/kleuhsj.kleuhsj_243_17.
2. Azpiazu-Flores F.X., Leyva del Rio D., Schricker S.R., Johnston W.M., Lee D.J. Effect of three-dimensionally printed surface patterns on the peak tensile load of a plasticized acrylic-resin resilient liner. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2022. DOI: 10.1016/j.prosdent.2022.04.012.
3. Cagle J. C., Hafner B. J., Taflin N. B. S., Sanders J. E. Characterization of Prosthetic Liner Products for People with Transtibial Amputation. *JPO Journal of Prosthetics and Orthotics*. 2018;30(4):187–199. DOI: 10.1097/JPO.0000000000000205.
4. Yang X., Li Z., Jiang Z., Wang S., Liu H., Xu X., Wang D., Miao Y., Shang S., Song Z. Mechanical reinforcement of room-temperature-vulcanized silicone rubber using modified cellulose nanocrystals as cross-linker and nanofiller. *Carbohydrate Polymers*. 2020;229:115509. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115509.
5. Sanders J.E., Redd C.B., Larsen B.G., Vamos A.C., Brzostowski J.T., Hafner B.J., Allyn K.J., Henrikson K.M., McLean J.B., Hinrichs P.A. Novel Method for Assessing Prosthesis Use and Accommodation Practices of People with Transtibial Amputation. *JPO Journal of Prosthetics and Orthotics*. 2018;30(4):214–230. DOI: 10.1097/jpo.0000000000000209.
6. Zhu J., Ke J., Zhang L. Anti-biofouling and Antimicrobial Biomaterials for Tissue Engineering. In: Li B., Moriarty Th. F., Webster Th., Xing M. eds. *Racing for the Surface*. Cham: Springer International Publishing. 2020. P. 333–354. DOI: 10.1007/978-3-030-34471-9.

7. Rai P., Jankiraman V., Teacher M., Velu R., Kumar S. A., Binedell T., Subburaj K. Design and optimization of a 3D printed prosthetic socket for transtibial amputees. *Materials Today: Proceedings*. 2022;70:454–464. DOI: 10.1016/j.matpr.2022.09.365.
8. Sathya S., Shanmuganathan B., Manirathinam G., Ruckmani K., Devi K. P. α -Bisabolol loaded solid lipid nanoparticles attenuates A β aggregation and protects Neuro-2a cells from A β induced neurotoxicity. *Journal of Molecular Liquids*. 2018;264:431–441. DOI: 10.1016/j.molliq.2018.05.075.
9. Antoniac I., Sinescu C., Antoniac A. Adhesion aspects in biomaterials and medical devices. *Journal of Adhesion Science and Technology*. 2016;30(16):1711–1715. DOI: 10.1080/01694243.2016.1170959.
10. Chooi W. H., Yee S. COVID 19: The safety profile of common disinfectants used for sanitization. *Progress in Drug Discovery & Biomedical Science*. 2020;3(1):a0000112. DOI: 10.36877/pddbs.a0000112.
11. Francolini I., Vuotto C., Piozzi A., Donelli G. Antifouling and antimicrobial biomaterials: an overview. *APMIS*. 2017;125(4):392–417. DOI: 10.1111/apm.12675.
12. Erathodiyil N., Chan H.-M., Wu H., Ying J.Y. Zwitterionic polymers and hydrogels for antibiofouling applications in implantable devices. *Materials Today*. 2020;38:84–98. DOI: 10.1016/j.mattod.2020.03.024.
13. Chladek G., Barszczewska-Rybarek I., Lukaszczyk J. Developing the procedure of modifying the denture soft liner by silver nanoparticles. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*. 2012;14(1):23–29.
14. Deng J., Ren L., Pan Y., Gao H., Meng X. Antifungal property of acrylic denture soft liner containing silver nanoparticles synthesized in situ. *Journal of Dentistry*. 2021;106:103589. DOI: 10.1016/j.jdent.2021.103589.
15. Guo R. J., Yin G. D., Sha X. J., Zhao Q., Wei L. Q., Wang H. F. The significant adhesion enhancement of Ag-polytetrafluoroethylene antibacterial coatings by using of molecular bridge. *Applied Surface Science*. 2015;341:13–18. DOI: 10.1016/j.apsusc.2015.02.131.
16. Zhu A., Wang Y. F. Momentive Performance Materials Inc, assignee. Silicone rubber exhibiting effective antimicrobial activity. EP Patent EP2254421A1. 2010-12-01. Available at: <https://patents.google.com/patent/EP2254421A1/en>. Accessed: 29.09.2023.
17. Guo R., Wen J., Gao Y., Li T., Yan H., Wang H., Niu B., Jiang K. Effect of the adhesion of Ag coatings on the effectiveness and durability of antibacterial properties. *Journal of Materials Science*. 2018;53:4759–4767. DOI: 10.1007/s10853-017-1939-z.
18. Jordan R. P. C., Malic S., Waters M. G., Sticker D. J., Williams D. W. Development of an antimicrobial urinary catheter to inhibit urinary catheter encrustation. *Microbiology Discovery*. 2015;3(1):1–7. DOI: 10.7243/2052-6180-3-1.
19. Aoki S., Yamakawa K., Kubo K., Takeshita J. Antibacterial Properties of Silicone Membranes after a Simple Two-Step Immersion Process in Iodine and Silver Nitrate Solutions. *Biocontrol Science*. 2018;23(3):97–105. DOI: 10.4265/bio.23.97.
20. Aysa N. H., Al-Maamori M. H., Al-Maamori N. A. A. Effect of the Unmodified and Modified ZnO Nanoparticles on the Mechanical and Antibacterial Properties of Silicone Rubber Using in Medical Applications. *Journal of NanoScience, NanoEngineering & Applications*. 2015;1(3):119–124.
21. McBride M. C., Malcolm R. K., Woolfson A. D., Gorman S. P. Persistence of antimicrobial activity through sustained release of triclosan from pegylated silicone elastomers. *Biomaterials*. 2009;30(35):6739–6747. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.08.047.
22. Mustachich R. V., Lucas D. S., Stone R. L., inventors. Procter and Gamble Co, assignee. Antimicrobial polymer compositions. US Patent 4479795A. 30.10.1984.
23. Ketchum A. R., Kappler M. P., Wu J., Xi C., Meyerhoff M. E. The preparation and characterization of nitric oxide releasing silicone rubber materials impregnated with S-nitroso-tert-dodecyl mercaptan. *Journal of Materials Chemistry B*. 2016;4(3):422–430. DOI: 10.1039/C5TB01664A.
24. Карпунина Т. И., Якушева Д. Э., Кисельков Д. М., Великанова М. С., Якушев Р. М. Модификация поверхности медицинских изделий из силиконового каучука: проблемы и перспективы. *Вестник «Здоровье и образование в XXI веке»*. 2015;17(11):1–6.
25. Usala A. L. Immunix Inc, assignee. Polymeric substrates containing povidone-iodine as a control release biologically active agent. Jp Patent CA2003169A1. 17.05.1990.
26. Shit S. C., Shah P. A. Review on Silicone Rubber. *National Academy Science Letters*. 2013;36(4):355–365. DOI: 10.1007/s40009-013-0150-2.
27. Schäfer M. Silikone in der technischen Orthopädie. *Medizinisch-Orthopädische Technik MOT*. 2008;32:7–16.
28. Ватолинский, Л. Е., Хмелевская, И. О., Щетинина, Л. Г., Белевцова Л. О., Гришко Е. К. Силиконы в протезировании и ортезировании. *Ортопедия, травматология и протезирование*. 2010;1:41–45.
29. Удянская И. Л., Янкова В. Г., Слонская Т. К., Грибанова С. В., Плaxотная О. Н., Краснюк-мл. И. И., Хлопонина А. В., Рыбина А. Д. Биологически активные вещества как добавки в силиконовые изделия медицинского назначения. *Фармация*. 2016;65:37–39.
30. Sandasi M., Kamatou G. P., Viljoen A. M. An untargeted metabolomic approach in the chemotaxonomic assessment of two *Salvia* species as a potential source of α -bisabolol. *Phytochem*. 2012;84:94–101. DOI: 10.1016/j.phytochem.2012.08.009.
31. De Lucca A. J., Pauli A., Schilcher H., Sien T., Bhatnagar D., Walsh T. J. Fungicidal and Bactericidal Properties of Bisabolol and Dragosantol. *Journal of Essential Oil Research*. 2011;23(3):47–54. DOI: 10.1080/10412905.2011.9700457.
32. Ma Y., Li W., Mai J., Wang J., Wei Y., Ledesma-Amaro R., Ji X.-J. Engineering *Yarrowia lipolytica* for sustainable production of the chamomile sesquiterpene (–)- α -bisabolol. *Green Chemistry*. 2021;23:780–787. DOI: 10.1039/D0GC03180A.
33. Stahl E. Thin-Layer Chromatography: A Laboratory Handbook. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag. 1969. 1041 p.
34. Holloway T., Rios A., Okoro C., van Dam R. M. SP-053 – Replacing high-performance liquid chromatography (HPLC) with high-resolution thin layer chromatography (TLC) for rapid radiopharmaceutical analysis. *Nuclear Medicine and Biology*. 2021;96–97:563. DOI: 10.1016/S0969-8051(21)00370-X.
35. Xu L., Liu S. Forecasting structure of natural products through color formation process by thin layer chromatography. *Food Chemistry*. 2021;334:127496. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127496.
36. Makowska M., Pellinen T. Thin layer chromatography performed in stages to identify the presence of aromatic like fraction in chosen bitumen modifiers. *Journal of Traffic and Transportation Engineering (English Edition)*. 2021;8(3):453–466. DOI: 10.1016/j.jtte.2019.09.008.
37. Dlamini B., Rangarajan V., Clarke K. G. A simple thin layer chromatography based method for the quantitative analysis of biosurfactant surfactin vis-a-vis the presence of lipid and protein impurities in the processing liquid. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2020;25:101587. DOI: 10.1016/j.bcab.2020.101587.

REFERENCES

1. Singh B., Bembalagi M., Nagmoti J. M., Patil R., Patil A. Comparison of effectiveness of silver zeolite as an antimicrobial agent in acrylic and silicone soft liners in complete denture patients: An in vivo study. *Indian Journal of Health Sciences and Biomedical Research*. 2018;11(2):170–174. DOI: 10.4103/kleuhsj.kleuhsj_243_17.
2. Azpiazu-Flores F. X., Leyva del Rio D., Schrickler S. R., Johnston W. M., Lee D. J. Effect of three-dimensionally printed surface patterns on the peak tensile load of a plasticized acrylic-resin resilient liner. *The Journal of Prosthetic Dentistry*. 2022. DOI: 10.1016/j.prosdent.2022.04.012.
3. Cagle J. C., Hafner B. J., Taflin N. B. S., Sanders J. E. Characterization of Prosthetic Liner Products for People with Transtibial Amputation. *JPO Journal of Prosthetics and Orthotics*. 2018;30(4):187–199. DOI: 10.1097/JPO.0000000000000205.
4. Yang X., Li Z., Jiang Z., Wang S., Liu H., Xu X., Wang D., Miao Y., Shang S., Song Z. Mechanical reinforcement of room-temperature-vulcanized silicone rubber using modified cellulose nanocrystals as cross-linker and nanofiller. *Carbohydrate Polymers*. 2020;229:115509. DOI: 10.1016/j.carbpol.2019.115509.
5. Sanders J. E., Redd C. B., Larsen B. G., Vamos A. C., Brzostowski J. T., Hafner B. J., Allyn K. J., Henrikson K. M., McLean J. B., Hinrichs P. A. Novel Method for Assessing Prosthesis Use and Accommodation Practices of People with Transtibial Amputation. *JPO Journal of Prosthetics and Orthotics*. 2018;30(4):214–230. DOI: 10.1097/jpo.0000000000000209.

6. Zhu Y., Ke J., Zhang L. Anti-biofouling and Antimicrobial Biomaterials for Tissue Engineering. In: Li B., Moriarty Th. F., Webster Th., Xing M. eds. *Racing for the Surface*. Cham: Springer International Publishing. 2020. P. 333–354. DOI: 10.1007/978-3-030-34471-9.
7. Rai P., Jankiraman V., Teacher M., Velu R., Kumar S. A., Binedell T., Subburaj K. Design and optimization of a 3D printed prosthetic socket for transtibial amputees. *Materials Today: Proceedings*. 2022;70:454–464. DOI: 10.1016/j.matpr.2022.09.365.
8. Sathya S., Shanmuganathan B., Manirathinam G., Ruckmani K., Devi K. P. α -Bisabolol loaded solid lipid nanoparticles attenuates A β aggregation and protects Neuro-2a cells from A β induced neurotoxicity. *Journal of Molecular Liquids*. 2018;264:431–441. DOI: 10.1016/j.molliq.2018.05.075.
9. Antoniac I., Sinescu C., Antoniac A. Adhesion aspects in biomaterials and medical devices. *Journal of Adhesion Science and Technology*. 2016;30(16):1711–1715. DOI: 10.1080/01694243.2016.1170959.
10. Chooi W. H., Yee S. COVID 19: The safety profile of common disinfectants used for sanitization. *Progress in Drug Discovery & Biomedical Science*. 2020;3(1):a0000112. DOI: 10.36877/pddbs.a0000112.
11. Francolini I., Vuotto C., Piozzi A., Donelli G. Antifouling and antimicrobial biomaterials: an overview. *APMIS*. 2017;125(4):392–417. DOI: 10.1111/apm.12675.
12. Erathodiyil N., Chan H.-M., Wu H., Ying J.Y. Zwitterionic polymers and hydrogels for antibiofouling applications in implantable devices. *Materials Today*. 2020;38:84–98. DOI: 10.1016/j.mattod.2020.03.024.
13. Chladek G., Barszczewska-Rybarek I., Lukaszczuk J. Developing the procedure of modifying the denture soft liner by silver nanoparticles. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*. 2012;14(1):23–29.
14. Deng J., Ren L., Pan Y., Gao H., Meng X. Antifungal property of acrylic denture soft liner containing silver nanoparticles synthesized in situ. *Journal of Dentistry*. 2021;106:103589. DOI: 10.1016/j.jdent.2021.103589.
15. Guo R. J., Yin G. D., Sha X. J., Zhao Q., Wei L. Q., Wang H. F. The significant adhesion enhancement of Ag-polytetrafluoroethylene antibacterial coatings by using of molecular bridge. *Applied Surface Science*. 2015;341:13–18. DOI: 10.1016/j.apsusc.2015.02.131.
16. Zhu A., Wang Y. F. Momentive Performance Materials Inc, assignee. Silicone rubber exhibiting effective antimicrobial activity. EP Patent EP2254421A1. 2010-12-01. Available at: <https://patents.google.com/patent/EP2254421A1/en>. Accessed: 29.09.2023.
17. Guo R., Wen J., Gao Y., Li T., Yan H., Wang H., Niu B., Jiang K. Effect of the adhesion of Ag coatings on the effectiveness and durability of antibacterial properties. *Journal of Materials Science*. 2018;53:4759–4767. DOI: 10.1007/s10853-017-1939-z.
18. Jordan R. P. C., Malic S., Waters M. G., Sticker D. J., Williams D. W. Development of an antimicrobial urinary catheter to inhibit urinary catheter encrustation. *Microbiology Discovery*. 2015;3(1):1–7. DOI: 10.7243/2052-6180-3-1.
19. Aoki S., Yamakawa K., Kubo K., Takeshita J. Antibacterial Properties of Silicone Membranes after a Simple Two-Step Immersion Process in Iodine and Silver Nitrate Solutions. *Biocontrol Science*. 2018;23(3):97–105. DOI: 10.4265/bio.23.97.
20. Aysa N. H., Al-Maamori M. H., Al-Maamori N. A. A. Effect of the Unmodified and Modified ZnO Nanoparticles on the Mechanical and Antibacterial Properties of Silicone Rubber Using in Medical Applications. *Journal of NanoScience, NanoEngineering & Applications*. 2015;1(3):119–124.
21. McBride M. C., Malcolm R. K., Woolfson A. D., Gorman S. P. Persistence of antimicrobial activity through sustained release of triclosan from pegylated silicone elastomers. *Biomaterials*. 2009;30(35):6739–6747. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.08.047.
22. Mustacich R. V., Lucas D. S., Stone R. L., inventors. Procter and Gamble Co, assignee. Antimicrobial polymer compositions. US Patent 4479795A. 30.10.1984.
23. Ketchum A. R., Kappler M. P., Wu J., Xi C., Meyerhoff M. E. The preparation and characterization of nitric oxide releasing silicone rubber materials impregnated with S-nitroso-tert-dodecyl mercaptan. *Journal of Materials Chemistry B*. 2016;4(3):422–430. DOI: 10.1039/C5TB01664A.
24. Karpunina T. I., Yakusheva D. E., Kisel'kov D. M., Velikanova M. S., Yakushev R. M. Surface modification of silicon rubber medical devices: problems and perspectives. *Bulletin "Health and Education Millennium"*. 2015;17(11):1–6. (In Russ.)
25. Usala A. L. Immunix Inc, assignee. Polymeric substrates containing povidone-iodine as a control release biologically active agent. Jp Patent CA2003169A1. 17.05.1990.
26. Shit S. C., Shah P. A. Review on Silicone Rubber. *National Academy Science Letters*. 2013;36(4):355–365. DOI: 10.1007/s40009-013-0150-2.
27. Schäfer M. Silikone in der technischen Orthopädie. *Medizinisch-Orthopädische Technik MOT*. 2008;32:7–16.
28. Vatolinskiy, L. E., Khmelevskaya, I. O., Shchetinina, L. G., Belevtsova L. O., Grishko E. K. Silicones in prosthetics and orthotics. *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 2010;1:41–45. (In Russ.)
29. Udyanskaya I. L., Yankova V. G., Slonskaya T. K., Griбанова S. V., Plakhotnaya O. N., Krasnyuk I. I. (Jr.), Khloponina A. V., Rybina A. D. Biologically Active Substances as Additives in Silicone Medical Products. *Pharmacy*. 2016;65:37–39. (In Russ.)
30. Sandasi M., Kamatou G. P., Viljoen A. M. An untargeted metabolomic approach in the chemotaxonomic assessment of two *Salvia* species as a potential source of α -bisabolol. *Phytochem*. 2012;84:94–101. DOI: 10.1016/j.phytochem.2012.08.009.
31. De Lucca A. J., Pauli A., Schilcher H., Sien T., Bhatnagar D., Walsh T. J. Fungicidal and Bactericidal Properties of Bisabolol and Dragosantol. *Journal of Essential Oil Research*. 2011;23(3):47–54. DOI: 10.1080/10412905.2011.9700457.
32. Ma Y., Li W., Mai J., Wang J., Wei Y., Ledesma-Amaro R., Ji X.-J. Engineering *Yarrowia lipolytica* for sustainable production of the chomobile sesquiterpene (–)- α -bisabolol. *Green Chemistry*. 2021;23:780–787. DOI: 10.1039/D0GC03180A.
33. Stahl E. *Thin-Layer Chromatography: A Laboratory Handbook*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag. 1969. 1041 p.
34. Holloway T., Rios A., Okoro C., van Dam R. M. SP-053 – Replacing high-performance liquid chromatography (HPLC) with high-resolution thin layer chromatography (TLC) for rapid radiopharmaceutical analysis. *Nuclear Medicine and Biology*. 2021;96–97:S63. DOI: 10.1016/S0969-8051(21)00370-X.
35. Xu L., Liu S. Forecasting structure of natural products through color formation process by thin layer chromatography. *Food Chemistry*. 2021;334:127496. DOI: 10.1016/j.foodchem.2020.127496.
36. Makowska M., Pellinen T. Thin layer chromatography performed in stages to identify the presence of aromatic like fraction in chosen bitumen modifiers. *Journal of Traffic and Transportation Engineering (English Edition)*. 2021;8(3):453–466. DOI: 10.1016/j.jtte.2019.09.008.
37. Dlamini B., Rangarajan V., Clarke K. G. A simple thin layer chromatography based method for the quantitative analysis of bio-surfactant surfactin vis-a-vis the presence of lipid and protein impurities in the processing liquid. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2020;25:101587. DOI: 10.1016/j.bcab.2020.101587.