

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1462>
УДК 615.014.2



Обзорная статья / Review article

Актуальность разработки стоматологического *in situ* имплантата для применения в пострезекционной терапии (обзор)

М. В. Помыткина✉, Е. О. Бахрушина, П. С. Сахарова, П. Д. Коногорова, Н. Б. Демина

Институт фармации им. А. П. Нелюбина Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского Университета). 119571, Россия, г. Москва, просп. Вернадского, д. 96, корп. 1

✉ Контактное лицо: Помыткина Мария Владимировна. E-mail: mary.pom99@gmail.com

ORCID: М. В. Помыткина – <https://orcid.org/0000-0002-6380-1302>; Е. О. Бахрушина – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>;
П. С. Сахарова – <https://orcid.org/0000-0003-4870-6232>; П. Д. Коногорова – <https://orcid.org/0009-0009-8688-6079>;
Н. Б. Демина – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>.

Статья поступила: 11.04.2023

Статья принята в печать: 01.02.2024

Статья опубликована: 02.02.2024

Резюме

Введение. Проблема обезбоживания после хирургического вмешательства актуальна в современной стоматологии, так как контроль над болью является важной частью лечения. Помимо обезбоживания, существуют и другие проблемы пострезекционной терапии – кровотечение из раны, воспалительный процесс. Современная стоматологическая практика не располагает системой направленной доставки или медицинским изделием анальгезирующего, противовоспалительного, анестезирующего или кровоостанавливающего действия, обеспечивающими высокую приверженность пациентов проводимой пострезекционной терапии.

Текст. Для решения данной проблемы может быть предложена разработка системы *in situ*, а именно имплантата – лекарственной формы, формирующейся непосредственно в месте введения, в альвеолярной лунке. Такая система направленной доставки обладает сразу несколькими преимуществами, к которым можно отнести: отсутствие необходимости в применении перевязочного медицинского материала; отсутствие риска вторичной контаминации; точность дозирования и таргетность доставки в локус поражения; высокую мукоадгезию системы к месту нанесения; длительность высвобождения активного ингредиента и другие. Целью обзора является обоснование возможности и актуальности разработки новой системы в форме *in situ* имплантата для применения в стоматологической пострезекционной практике. Исследование проводилось по основным базам публикаций (Scopus, Web of Science, PubMed и другие), а также в базе данных патентного поиска по материалам, опубликованным за период с 2000 года по настоящее время. В ходе исследования были описаны существующие на данный момент *in situ* системы для решения стоматологических проблем, которые могли бы служить прототипом систем для доставки обезбоживающего вещества непосредственно в лунку зуба; полимеры, используемые для их создания и возможности высвобождения лекарственных веществ; а также приводится характеристика существующих лекарственных форм, применяющихся как местно, так и для оказания системного действия с целью обезбоживания, в сравнении с системами *in situ*, которые имеют определенные достоинства и большой потенциал для развития.

Заключение. По результатам работы сделано заключение о возможности проведения фармацевтической разработки имплантатов *in situ* для стоматологического применения, а также выделены наиболее перспективные полимеры для осуществления фазового перехода в альвеолярной лунке.

Ключевые слова: постоперационная боль, пострезекционная терапия, обезбоживание в стоматологии, системы доставки лекарств, *in situ* имплантат, биodeградируемые полимеры, фармацевтическая разработка

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

Вклад авторов. М. В. Помыткина – литературный и патентный поиск, написание текста статьи. Е. О. Бахрушина – руководство проведением исследования, разработка дизайна, редактирование текста статьи. П. С. Сахарова – литературный и патентный поиск, редактирование текста статьи. П. Д. Коногорова – литературный и патентный поиск, редактирование текста статьи. Н. Б. Демина – редакционные замечания и утверждение текста статьи к публикации. В написании статьи участвовали все соавторы.

Для цитирования: Помыткина М. В., Бахрушина Е. О., Сахарова П. С., Коногорова П. Д., Демина Н. Б. Актуальность разработки стоматологического *in situ* имплантата для применения в пострезекционной терапии. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2024;13(1):81–94. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1462>

Relevance of the Development of Dental *In situ* Implant for Post-resection Therapy (Review)

Maria V. Pomytkina✉, Elena O. Bakhrushina, Polina S. Sakharova, Polina D. Konogorova, Natalia B. Demina

A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy. I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 96/1, Vernadsky av., Moscow, 119571, Russia

✉ Corresponding author: Maria V. Pomytkina. E-mail: mary.pom99@gmail.com

© Помыткина М. В., Бахрушина Е. О., Сахарова П. С., Коногорова П. Д., Демина Н. Б., 2024

© Pomytkina M. V., Bakhrushina E. O., Sakharova P. S., Konogorova P. D., Demina N. B., 2024

ORCID: Maria V. Pomytkina – <https://orcid.org/0000-0002-6380-1302>; Elena O. Bakhrushina – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>;
Polina S. Sakharova – <https://orcid.org/0000-0003-4870-6232>; Polina D. Konogorova – <https://orcid.org/0009-0009-8688-6079>;
Natalia B. Demina – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>.

Received: 11.04.2023 Revised: 01.02.2024 Published: 02.02.2024

Abstract

Introduction. The problem of pain relief after surgery is relevant in modern dentistry, as pain control is an important part of treatment. In addition to anesthesia, there are other problems of post-resection therapy such as bleeding from the wound and inflammation. Modern dental practice does not have a targeted delivery system or a medical product with analgesic, anti-inflammatory, anesthetic or hemostatic action, which ensures high adherence of patients to the ongoing post-resection therapy.

Text. To solve this problem, it can be proposed to develop an *in situ* implant – a dosage form that is formed directly at the injection site, in the alveolar socket. Targeted delivery system has advantages: no need to use a medical dressing material; no risk of secondary contamination; dosing accuracy and target delivery to the lesion locus; high mucoadhesion to the site of application; the duration of the active ingredient release and others. The purpose of the review is to substantiate the possibility and relevance of developing a new *in situ* implant system for use in dental post-resection practice. The study was conducted on the main databases of publications (Scopus, Web of Science, PubMed and others), and patent search database on materials published from 2000 to the present. The study describes the currently existing *in situ* systems for dental problems, which could be a prototype of systems for delivering an anesthetic directly to the tooth socket, the polymers used to create them and the possibility of releasing drugs, and also characterizes existing drugs for the pain relief (applied both locally and for systemic action), in comparison with *in situ* systems, which have certain advantages and great potential for development.

Conclusion. Based on the results of the work, a conclusion about the possibility of pharmaceutical development of dental *in situ* implants was made, and the most promising polymers for phase transition in the alveolar socket were identified.

Keywords: postoperative pain, post-resection therapy, pain relief in dentistry, drug delivery systems, *in situ* implant, biodegradable polymers, pharmaceutical development

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. Maria V. Pomytkina – literary and patent search, writing the text of the article. Elena O. Bakhrushina – management of the research, design development, editing the text of the article. Polina S. Sakharova – literary and patent search, editing the text of the article. Polina D. Konogorova – literary and patent search, editing the text of the article. Natalia B. Demina – editorial comments and approval of the text of the article for publication. All co-authors participated in writing the article.

For citation: Pomytkina M. V., Bakhrushina E. O., Sakharova P. S., Konogorova P. D., Demina N. B. Relevance of the development of dental *in situ* implant for post-resection therapy. *Drug development & registration*. 2024;13(1):81–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-1-1462>

ВВЕДЕНИЕ

Проблема обезболивания после стоматологического хирургического вмешательства очень актуальна на данный момент [1]. В стоматологии контроль над болью является важной частью лечения, которая включает доставку лекарств, лечение послеоперационной или предоперационной, а также хронической боли [2].

Боль представляет собой защитную реакцию организма в ответ на повреждение ткани. Постоперационная боль может быть результатом хирургического лечения различных стоматологических заболеваний. Это острая боль, которая может ощущаться пациентом вплоть до 5 суток после операции [3]. Постоперационная боль по своей этиологии связана с активацией ноцицепторов в результате их повреждения во время хирургического вмешательства. Вследствие этого непосредственно на месте раны формируется зона первичной гипералгезии, а затем уже вокруг места повреждения образуется зона вторичной гипералгезии [4]. Постоперационный период сопровождается у пациента не только болью и отеком в месте вмешательства, но и нарушением метаболических,

гормональных и других процессов, протекающих в организме. В связи с этим неустранение боли может привести как к физическим и эмоциональным страданиям, так и к расстройствам гомеостаза [3].

Целью постоперационного обезболивания является устранение или уменьшение боли и связанного с ней дискомфорта. Это является обязательным условием для устранения лишних страданий пациента, улучшения качества жизни и снижения затрат на здравоохранение в результате отсутствия необходимости дополнительных посещений врача [5].

К лечебным мероприятиям по уменьшению постоперационной боли относятся: холодовой компресс (местная гипотермия операционного поля), медикаментозная терапия, рекомендации по гигиене полости рта и режиму питания, уменьшение постоперационного отека (дренирование раны, гемостаз), своевременное направление пациента на перевязку [6].

Как правило, при медикаментозной терапии используются такие лекарственные средства, как опиоиды, местные анестетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды, центральные анальгетики [3, 6].

Местные анестетики используются для облегчения постоперационной боли, уменьшения кровотечения и физиологической реакции на процедуру [7]. Однако эти лекарственные вещества действуют непродолжительно: период действия большинства из них составляет менее восьми часов. Например, однократная инъекция приводит к достижению максимальной концентрации анестетика в плазме в течение 30–45 минут, а полное его выведение происходит через 6 часов [8]. Несколько составов с пролонгированным высвобождением, содержащие местные анестетики, получили одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), включая инъекционный препарат с бупивакаином EXPAREL® [9] и кремы для местного обезболивания Emla® (содержит лидокаин и прилокаин) и SonoPrep® (содержит лидокаин) [10].

Пероральные опиоиды высокоэффективны для снятия боли, но требуют ответственного самолечения и обладают высоким потенциалом для развития неблагоприятных системных эффектов, включая нарушение сна, тошноту, неврологическую дисфункцию, угнетение кровообращения или дыхания и даже зависимость [11, 12]. Применение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в постоперационном периоде ограничено рядом противопоказаний, таких как язвенная болезнь, бронхиальная астма, почечная недостаточность, гиповолемия, тромбоцитопения, геморрагические проявления. В этих случаях для устранения болевого синдрома можно применять препараты центрального действия (парацетамол) [6, 13].

Основными параметрами, обеспечивающими высокую комплаентность пациента проводимой пострезекционной терапии, является скорость наступления эффекта и его продолжительность, отсутствие системных побочных эффектов, таргетность действия системы доставки, отсутствие необходимости в медицинской манипуляции по ее удалению. Все это не может быть достигнуто при применении вышеперечисленных средств в существующих на данный момент лекарственных формах.

Наиболее распространенным методом обезболивания в стоматологии по-прежнему является традиционная анестезия с использованием шприцов и игл. При использовании инъекционной анестезии происходит механическая травма слизистой оболочки полости рта и при этом пациент испытывает болевые ощущения еще до введения самого анестетика. Беспокойство и страх, возникающие до и во время инъекции, остаются препятствием для пациентов при получении стоматологического лечения [14].

Одной из проблем пероральных лекарственных форм является несоблюдение пациентом режима лечения, так как требуется частый и последовательный прием препарата для поддержания терапевтической

концентрации лекарственного вещества. Однако многие пациенты не соблюдают режим дозирования, и неудобство частого и постоянного применения снижает приверженность пациентов к лечению [15].

Таким образом, в настоящее время стоматологическая практика располагает не слишком широким инструментарием и возможностями по увеличению приверженности пациентов проводимой терапии, следовательно, современная стоматология нуждается в таких системах доставки обезболивающих веществ, которые бы повышали комплаентность пациентов.

Современные подходы к достижению длительного обезболивания предполагают включение лекарственного вещества в биосовместимый полимерный носитель, который контролирует кинетику его высвобождения [16].

Помимо обезболивания, существуют и другие проблемы пострезекционной терапии: кровотечение из раны, микробный воспалительный процесс. Особенно часто это происходит при развитии такого пострезекционного осложнения, как альвеолярный остит, при котором не осуществляется нормальная последовательность заживления лунки. Основной причиной этого является преждевременный лизис тромба, после чего возможно присоединение инфекции, сопровождающееся сильной болью и повышенной температурой. Вследствие этого пациенты вынуждены тратить время на дополнительное лечение. Данное обстоятельство, а также потеря продуктивного времени стоматолога-хирурга приводят к неизвестным, но потенциально значительным экономическим потерям для общества. В связи с этим необходима разработка экономичных методов обеспечения нормального заживления лунки после удаления зуба с минимальной болезненностью [17].

Для лечения пострезекционной боли требуется препарат, который одновременно служил бы кровоостанавливающим средством, а также средством контролируемой доставки обезболивающего вещества [18].

Современным решением вышеперечисленных проблем может стать разработка новой системы доставки, а именно имплантата, формируемого *in situ*, в том числе за счет включения соответствующих активных фармацевтических субстанций – обезболивающих, антифибринолитиков, антисептиков и антибиотиков.

Целью исследования являлось обобщение научных данных и обоснование актуальности вопроса фармацевтической разработки новой стоматологической системы доставки – *in situ* имплантата.

Объектом исследования являлись современные лекарственные формы, нашедшие применение в стоматологической практике. Особое внимание уделялось исследованию вопроса разработки таргетных систем *in situ* и удобных способов внедрения их в стоматологическую пострезекционную терапию.

Научный поиск осуществлялся по основным поисково-информационным и библиотечным базам публикаций: Science Direct, Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, E-library, а также в базе данных патентного поиска Федерального института промышленной собственности (ФИПС) с использованием ключевых слов: «постоперационная боль (postoperative pain)», «стоматологическая боль (dental pain)», «обезболивание в стоматологии (dental analgesia)», «стоматологические материалы (dental materials)», «*in situ* имплантат (*in situ* implant)», «стоматологические *in situ* системы (dental *in situ* systems)», «полимеры для *in situ* систем (*in situ* systems polymers)».

Поиск проводился с февраля по октябрь 2022 года. Анализировались публикации за период с 2000 года по настоящее время.

В статье описаны существующие на данный момент системы *in situ* для решения стоматологических проблем, которые могли бы служить прототипом системы доставки обезболивающего вещества непосредственно в лунку зуба; полимеры, используемые для их создания и возможности высвобождения лекарственных веществ; а также приводится обсуждение достоинств и недостатков существующих лекарственных форм, применяющихся как местно, так и для оказания системного действия с целью обезболивания, в сравнении с системами *in situ*, имеющими определенные преимущества и большой потенциал для развития.

По результатам поиска в одной из крупнейших англоязычных текстовых баз данных медицинских и биологических публикаций PubMed, созданной Национальным центром биотехнологической информации США (NCBI), виден возрастающий в последнее время интерес к *in situ* системам, а именно имплантатам: число результатов поиска по запросу «*in situ* forming implant» значительно возрастает в XXI веке (рисунок 1) и достигает наибольших значений в последние 5 лет с максимумом в 2020 году – 80 результатов (рисунок 2).

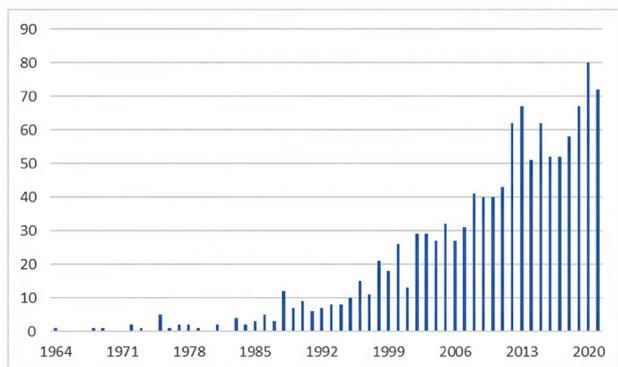


Рисунок 1. Распределение результатов поиска в базе данных PubMed по запросу «*in situ* forming implant» по годам

Figure 1. Distribution of search results in the PubMed database for the query "*in situ* forming implant" by year

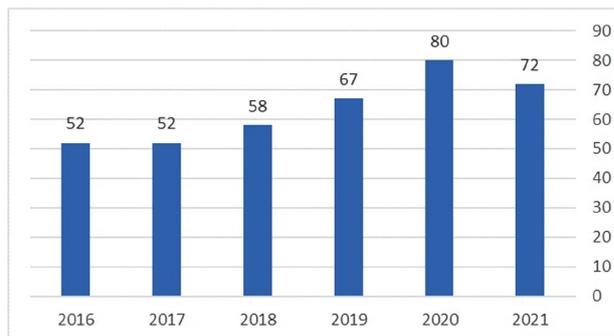


Рисунок 2. Количество результатов поиска в базе данных PubMed по запросу «*in situ* forming implant» за последние 5 лет:

2016 год – 52 результата; 2017 год – 52 результата; 2018 год – 58 результатов; 2019 год – 67 результатов; 2020 год – 80 результатов; 2021 год (по состоянию на 1 ноября) – 72 результата

Figure 2. Number of PubMed search results for "*in situ* forming implant" over the last 5 years:

2016 – 52 results; 2017 – 52 results; 2018 – 58 results; 2019 – 67 results; 2020 – 80 results; 2021 (as of November 1) – 72 results

Данная статистика наглядно демонстрирует, что разработка таких *in situ* систем, как имплантаты, – актуальное и перспективное направление современной фармацевтической разработки.

Ассортимент стоматологических лекарственных форм для применения в пострезекционной терапии

Существующие подходы к медикаментозному устранению стоматологической боли обладают определенным набором недостатков, которые связаны не только с фармакологическим эффектом той или иной группы лекарственных веществ, но и с теми лекарственными формами, в которых они применяются.

Так, растворы для полоскания не могут обеспечить длительный и необходимый по силе фармакологический эффект в связи с непродолжительным нахождением в ротовой полости и ограниченным контактом раствора с поврежденной слизистой оболочкой.

Недостатки лекарственных форм для местной доставки лекарственных веществ в виде гелей связаны с очищающим действием слюны, что приводит к быстрому удалению препарата из места нанесения и, соответственно, снижению фармакологического эффекта [19]. Несмотря на то что местноанестезирующие гели легко наносятся, они распределяются по всей слизистой оболочке полости рта, что вызывает онемение губ, языка и щек, а также высока вероятность проглатывания геля [20].

В отличие от растворов или гелей инъекционное введение местных анестетиков может обеспечить локальность действия, однако оказывает относительно

кратковременный эффект, не обеспечивая пролонгированное высвобождение [8], и связано с дополнительными болевыми ощущениями и, следовательно, дискомфортом пациента. Также при инъекционном введении повышается вероятность развития системных побочных эффектов [21].

Назначение твердых пероральных лекарственных форм – таблеток или капсул, содержащих НПВС, является наиболее популярным и высокоэффективным решением для лечения боли в стоматологии [12, 13, 22]. Но, помимо того, что в данном случае также отсутствует таргетность действия лекарственного вещества, прием НПВС сопряжен с развитием системных побочных эффектов, характерных для препаратов данной группы, риск развития которых обычно выше при приеме внутрь по сравнению с другими путями введения [23, 24].

В стоматологической практике также используются бинты, тампоны и турунды в качестве перевязочного материала, в том числе пропитанные раствором лекарственного вещества [25]. Но они имеют ряд недостатков, ограничивающих возможность их перспективного применения: как правило, состоят не из биodeградируемого материала, что обуславливает необходимость его извлечения, а значит, повторного визита к врачу [26]; их применение может приводить к вторичной контаминации раны, так как не обеспечивается полная стерильность при манипуляции с материалами из хлопка [27], а структура материала, очевидно, не может обеспечить контролируемое высвобождение лекарственного вещества.

В стоматологии в настоящее время нашли применение губки. Они представляют собой коллагеновую или желатиновую основу, которая может использоваться как самостоятельно (гемостатические губки), так и включать в себя лекарственные вещества – антифибринолитики, противомикробные и противовоспалительные средства. Губки используются для остановки постоперационного кровотечения или для лечения альвеолита путем закладывания в лунку после удаления зуба [26].

Известны коммерческие средства: КОЛАПОЛ¹ (ООО «Научно-производственная компания «ПОЛИСТОМ», Россия), представляющий собой коллагеновые пластины – губчатые фрагменты небольшого размера, которые могут содержать антибактериальные составляющие (линкомицин, метронидазол) и применяются в том числе после сложного удаления зуба, дентальной имплантации и других хирургических манипуляций; АЛЬВОСТАЗ² (ООО «НКФ Омега-Дент», Россия) – гемостатическая губка с йодоформом, ко-

торая представляет собой специальное средство для профилактики и лечения альвеолита. Она оказывает свое действие в течение нескольких часов, затем постепенно рассасывается в лунке зуба.

Однако эти средства не являются лекарственными препаратами, а относятся к стоматологическим материалам (медицинским изделиям), и, следовательно, к ним не предъявляются такие же требования в отношении стандартизации и контроля качества, как к лекарственным препаратам. По данным Государственного реестра лекарственных средств³ (ГРЛС), в настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрировано только одно лекарственное средство в лекарственной форме губки – «Губка гемостатическая коллагеновая», в показаниях к применению которого указано кровотечение из альвеолярной лунки после удаления зубов.

В целом губка как лекарственная форма довольно перспективна. В статье [28] описаны коллагеновые губки, содержащие хлорамфеникол. В исследовании они продемонстрировали не только противомикробную активность, но и замедленное высвобождение хлорамфеникола.

В исследовании [2] описаны губки с ибупрофеном, их получение; кроме того, изучено высвобождение ибупрофена *in vitro*. Исследованы их структурно-морфологические характеристики с помощью инфракрасной спектроскопии и тестов на водопоглощение, а также показано, что лекарственная форма обеспечивает замедленное высвобождение действующего вещества, а значит, может стать хорошим решением проблемы стоматологического обезболивания.

Как уже было сказано выше, преимущества губок заключаются в их биосовместимости (коллаген является биосовместимым веществом) [29], способности к биодеградации (их не нужно извлекать после применения в отличие от тампонов) [30]. Они способны обеспечивать замедленное высвобождение лекарственных веществ и, таким образом, пролонгировать фармакологический эффект [2, 28, 29]. Однако они также не лишены определенных недостатков: например, коллаген, используемый в качестве матрицы, несмотря на свойство биосовместимости и способность к биодеградации, является веществом животного происхождения, а это, в свою очередь, обуславливает трудности его получения из животного сырья [31] и стандартизации для использования в составе лекарственного препарата. Несмотря на то, что губки являются стерильными и вводятся в рану с соблюдением правил асептики, риск вторичной микробной контаминации сохраняется. Более того, наложение губок требует использования дополнительных материалов и инструментов – пинцетов, а если губку необходимо нарезать перед применением, очевидно, снижается точность дозирования.

³ Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по: <http://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на 31.10.2021.

¹ Инструкция по применению материала КОЛАПОЛ КП. Доступно по: <http://polystom.ru/instruktsiya-po-primeneniyu-materiala-kolapol-kp/> Ссылка активна на 29.10.2021.

² АЛЬВОСТАЗ губка – Омега Дент. Доступно по: <http://omegadent.ru/catalog/gemostatiki/483/> Ссылка активна на 29.10.2021.

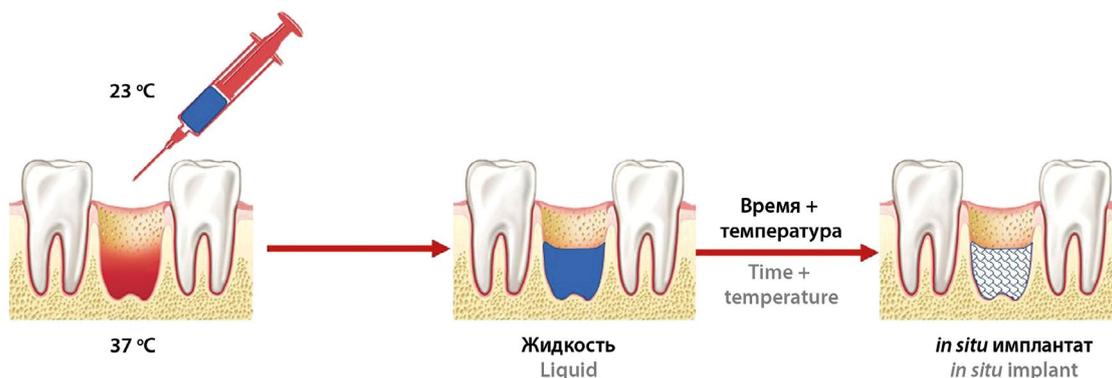


Рисунок 3. Формирование *in situ* имплантата на основе термореверсивного полимера в альвеолярной лунке после удаления зуба

Figure 3. *In situ* formation of a thermoreversible polymer implant in the alveolar socket after tooth extraction

ния. Это создает дополнительные трудности при применении лекарственной формы.

Таким образом, принимая во внимание достоинства и недостатки используемых в медицинской практике лекарственных форм и стоматологических материалов, а также связанные с их применением проблемы, можно прийти к заключению о необходимости поиска новых решений в фармацевтической разработке стоматологических лекарственных форм для обезболивания в пострезекционной терапии.

Стоматологические системы *in situ*

Решить вышеперечисленные проблемы, связанные с традиционными методами обезболивания, и, соответственно, повысить эффективность терапии могут системы доставки *in situ*. Одно из перспективных направлений в современной фармацевтической разработке – создание *in situ* имплантатов.

В соответствии с определением, приводимым в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания (ГФ РФ)¹, имплантат – это стерильная твердая лекарственная форма, имеющая подходящие для введения в ткани тела размеры и форму, предназначенная для имплантации и высвобождающая действующее вещество в течение длительного периода времени. Имплантаты представляют собой полимерную основу (матрикс) с равномерно распределенным в ней действующим веществом, которое способно в течение определенного времени высвободиться из основы в месте имплантации.

Имплантат *in situ* представляет собой лекарственную форму, формирующуюся непосредственно при контакте с тканями живого организма в результате фазового перехода из жидкости в гель в ответ на из-

менения условий среды, например температуры, pH, ионного состава [32].

Это зависит от того, полимер какого типа является его основой: он может обладать свойством термореверсивности, фазочувствительности или pH-ионной чувствительности и быть растворенным в воде, биосовместимом растворителе и/или буферном растворе.

Предполагаемый механизм формирования стоматологического *in situ* имплантата для использования в пострезекционной терапии можно представить следующим образом: система, состоящая из полимера, растворителя и действующего вещества, находящаяся в биофармацевтической упаковке (например, предзаполненном шприце), представляет собой жидкость при комнатной температуре и вводится в лунку зуба после его удаления и остановки кровотечения (при помощи стерильного тампона, гемостатической губки и/или путем ушивания десны). При этом в лунке формируется кровяной сгусток, то есть кровотечение из открытой раны на момент введения препарата отсутствует. При соприкосновении с тканями десны жидкость застывает (при температуре тела в месте введения, если полимер-гелеобразователь обладает свойством термочувствительности), точно принимая форму альвеолярной лунки (рисунок 3) и закрепляясь в ней за счет механической фиксации или посредством дополнительных медицинских приспособлений. Так, для закрепления в альвеолярной лунке препарата Atridox® специалистами используются составы стоматологических пленок или адгезивных паст (Coe-Pak™ или Oxydident™)[33].

В соответствии с ГФ РФ XIV издания биodeградируемые имплантаты, как правило, производятся из синтетических алифатических полиэфиров – полигликолевой кислоты, полимолочной кислоты, сополимеров полигликолевой и полимолочной кислот и др. Наиболее часто в качестве биodeградируемого полимера для производства имплантатов используют сополимер молочной и гликолевой кислот

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации. Доступно по: <http://www.femb.ru>. Ссылка активна на 31.10.2021.

(PLGA). Это подтверждается и результатами научно-го поиска: так, при поиске в базе данных PubMed по запросу «*in situ* implant...», где вместо «...» употреблялись названия наиболее распространенных полимеров, наибольшее число результатов было по запросу «PLGA *in situ* implant» (рисунок 4). В связи с этим в обзоре будут несколько более подробно рассмотрены свойства этих сополимеров для оценки возможности их использования при создании новой системы *in situ*.

Сополимеры молочной и гликолевой кислоты – поли-лактид-со-гликолиды (PLGA) давно известны и достаточно хорошо изучены, широко применяются для производства биodeградируемых нитей и материалов в хирургической практике, одобрены FDA и Европейским агентством лекарственных средств (EMA) для применения в системах доставки лекарственных средств, тканевой инженерии, медицинских и хирургических устройствах [34]. Это обусловлено такими свойствами, как высокая биосовместимость и способность к полной биodeградации [35]. В организме сополимеры гидролизуются до молочной и гликолевой кислот, а затем продукты гидролиза удаляются через цикл трикарбоновых кислот [36]. Они

характеризуются низкой токсичностью и хорошей биологической совместимостью с тканями живых организмов, а их свойства и скорость деструкции можно регулировать содержанием кристаллической фазы и соотношением звеньев мономеров молочной и гликолевой кислот [37].

PLGA относят к фазочувствительным полимерам, то есть совершающим фазовый переход при замене растворителя. Он растворим в органических растворителях, таких как дихлорметан, тетрагидрофуран, этилацетат, хлороформ, гексафторизопропанол, ацетон и бензиловый спирт, и нерастворим в воде [37]. Как правило, для приготовления систем *in situ* на основе PLGA используют такой биосовместимый и нетоксичный растворитель, как N-метил-пирролидон (NMP) [38–44]. Также имеются сведения, что данный растворитель способствует уменьшению начального выброса действующего вещества из системы [40]. При попадании в водную среду в физиологических условиях органический растворитель диффундирует в окружающие ткани, а вода проникает внутрь полимера, вызывая его осаждение [14, 44]. В условиях *in vitro* при изучении различных физико-химических свойств имплантатов, а также кинетики высвобожде-

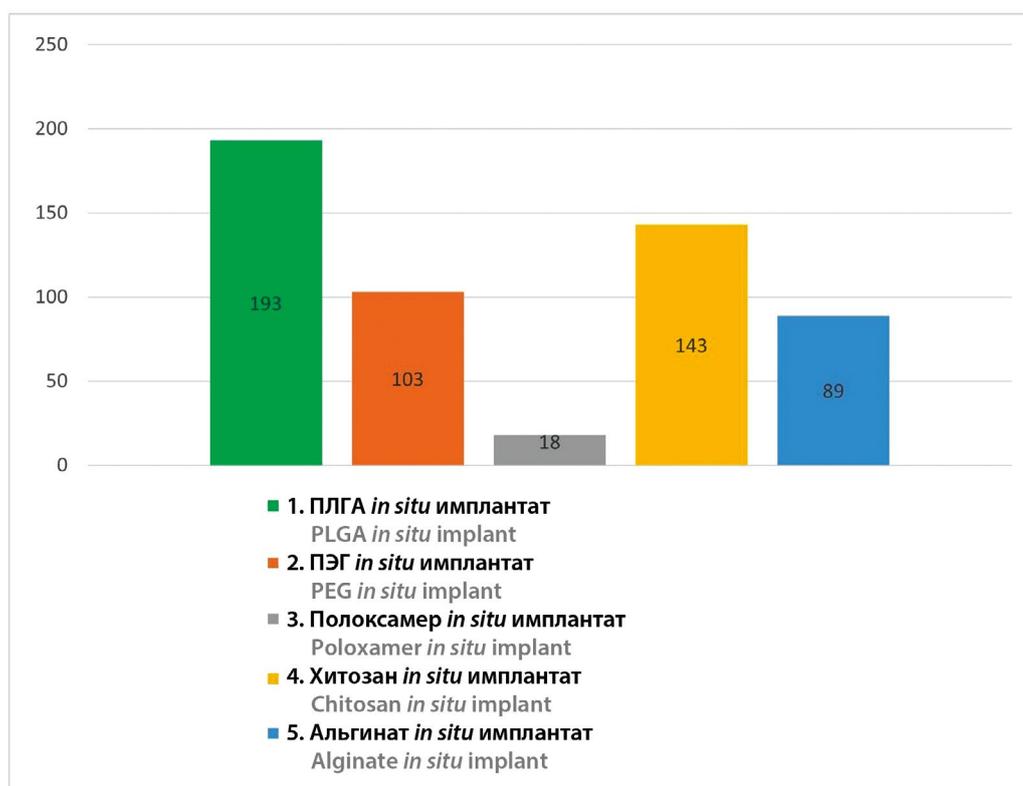


Рисунок 4. Число результатов поиска в базе данных PubMed по запросу «... *in situ* implant», где «...» – конкретный полимер:

1 – 193 результата по запросу «PLGA (poly-lactid-co-glycolid) *in situ* implant»; 2 – 103 результата по запросу «PEG (polyethylene glycol) *in situ* implant»; 3 – 18 результатов по запросу «poloxamer *in situ* implant»; 4 – 143 результата по запросу «chitosan *in situ* implant»; 5 – 89 результатов по запросу «alginate *in situ* implant»

Figure 4. Number of PubMed search results for "...*in situ* implant", where "... is a specific polymer:

1 – 193 results for "PLGA (poly-lactid-co-glycolid) *in situ* implant"; 2 – 103 results for the query "PEG (polyethylene glycol) *in situ* implant"; 3 – 18 results for "poloxamer *in situ* implant"; 4 – 143 results for "chitosan *in situ* implant"; 5 – 89 results for "alginate *in situ* implant"

ния действующего вещества получают имплантат путем замены растворителя и используют фосфатный буфер с pH около 7,3–7,4 [38–42].

Физико-химические свойства сополимеров PLGA в основном зависят от соотношения мономеров молочной и гликолевой кислот. У них более быстрая кинетика разложения, чем у их гомополимеров – полимолочной кислоты (PLA) или полигликолевой кислоты (PGA) – по отдельности [37]. Молочная кислота менее гидрофильна и, следовательно, имеет более медленную скорость разложения. Соответственно, при увеличении доли молочной кислоты в составе полимера скорость его разложения уменьшается. Наоборот, при увеличении доли гликолевой кислоты разложение PLGA ускоряется. Помимо этого, увеличение содержания гликолевой кислоты приводит к снижению прочности полимера на разрыв. Также от количества мономерных единиц PLA и PGA зависит степень кристалличности, что влияет на механические свойства, способность к набуханию и биодеградацию полимера [34].

Как правило, сополимеры PLGA аморфны и имеют температуру застывания около 45–55 °C. PLGA размягчается во влажной среде, что приводит к снижению температуры застывания и изменению механических свойств полимера [34]. Исследования био-разлагаемости *in vitro* позволяют сделать вывод, что деградация полимера происходит как в щелочной, так и в сильнокислой среде. Однако скорость разложения замедляется в слабокислой и нейтральной среде из-за автокатализа карбоксильными концевыми группами. Таким образом, чтобы настроить механизмы биодеградации полимера и высвобождения лекарственного вещества, необходимо учитывать все факторы для желаемого применения полимерной системы [37].

PLGA способен обеспечивать пролонгированное высвобождение, о чем сообщалось в исследованиях [35, 38–44, 18]. В исследовании [45] было продемонстрировано, что микрочастицы пентоксифиллина на основе PLGA оказывали более длительный эффект по сравнению со «стандартным» пентоксифиллином.

В статье [18] описаны микрочастицы PLGA с местным анестетиком – бупивакаином для лечения постоперационной зубной боли. Эта система с контролируемым высвобождением содержит микрочастицы бупивакаин-PLGA, заключенные в полимерную гемостатическую матрицу. Составы, которые демонстрировали устойчивое высвобождение бупивакаина *in vitro* в течение трех дней, были выбраны для последующего исследования на модели удаления зубов у грызунов. По мере заживления полости раны полимер и матрица растворяются, непрерывно высвобождая бупивакаин. По утверждению авторов, они стремились разработать систему обезболивания, которая сочетает в себе кровоостанавливающий агент и анестетик для контроля зубной боли и лучшего заживления раны после удаления зуба.

Однако, несмотря на широкое применение и множество разработанных систем доставки на его основе, PLGA не лишен определенных недостатков. Самыми значительными из них являются способность к «взрывному» высвобождению действующего вещества в первое время после введения [46], что связано с особенностями механизма деградации полимера; выделение при гидролизе кислот, что приводит к снижению pH в месте применения [47], а значит, может привести к дополнительному раздражению поврежденных тканей; а также довольно долгое время биодеградации [37].

Таким образом, с учетом вышеперечисленных особенностей потенциальная возможность применения сополимера PLGA в качестве основы для стоматологического имплантата *in situ* требует более детального изучения. В дальнейшем рассмотрены примеры существующих систем для стоматологического применения как на основе PLGA, так и других полимеров.

Возможно применение таких биосовместимых полимеров, как полиэтиленгликоль, альгинаты, хитозан, полоксамеры и др. [48–51].

В исследовании [52] изучали свойства полимеров-гелеобразователей для разработки стоматологического геля с цетилпиридиния хлоридом в качестве действующего вещества для лечения болезней пародонта. Представленные результаты о свойствах полимеров и их комбинаций могут быть полезны также при разработке систем *in situ*.

Характерным и важным свойством данной системы должна являться высокая мукоадгезивная способность, что препятствует преждевременной эвакуации имплантата из места нанесения. Использование мукоадгезивных полимеров (например, редкосшитых акриловых полимеров, камедей или гидроксиметилпропилцеллюлозы) улучшает контакт между лекарственной формой и тканями, что обеспечивает более длительное время пребывания на слизистой оболочке [43, 53], а образование геля обуславливает защиту от механических воздействий.

Преимуществами имплантата как системы доставки являются обеспечение длительного пребывания в месте применения и высвобождение лекарственного средства во времени; возможность достижения контролируемого высвобождения, что улучшает эффективность лечения за счет отсутствия необходимости повторного введения и возможности поддержания постоянной концентрации лекарственного вещества в месте применения; простота производственного процесса и минимальное инвазивное введение [54].

Помимо этого, к преимуществам можно отнести более простое введение по сравнению, например, с губками: при введении в рану через шприц жидкий раствор застывает в полости рта, образуя гелевую матрицу, принимающую форму лунки и закрепляющуюся в ней.

В настоящее время разработаны и описаны имплантаты, формирующиеся *in situ*, для различных путей введения, как парентеральных, так и непарентеральных. Но подобных систем для стоматологического применения в пострезекционной терапии практически не существует, патентный поиск в базе данных ФИПС по запросу «стоматологический *in situ* имплантат» не дал релевантных результатов: запатентованы системы для офтальмологического применения [55, 56], а также *in situ* имплантаты с бупренорфином для продолжительного обезболивания при особых состояниях [57]. Научные публикации посвящены созданию и изучению имплантатов *in situ*, которые предлагаются в основном для решения других проблем, в том числе стоматологических.

В обзоре Viganì B. et al. [58] содержится информация о системах доставки *in situ*, которые были разработаны и исследованы в последние 10 лет и применяются для непарентеральных путей введения: офтальмологического, интраназального, буккального, перорального, вагинального и т. д. Также рассматривается полимерный состав этих систем, механизм гелеобразования и результаты исследований высвобождения *in vitro*, что подтверждает существующий научный интерес к разработке и изучению свойств таких лекарственных форм.

Особое внимание следует обратить на буккальные системы доставки, которые применяются для лечения таких заболеваний, как мукозит ротовой полости и периодонтит. Буккальные системы доставки наиболее близки к потенциальным системам для постоперационного обезболивания, так как последние также предполагаются к применению в ротовой полости, то есть в тех же условиях, а следовательно, к ним будут предъявляться похожие требования, они должны обладать подобными свойствами и могут быть изготовлены из тех же полимеров. Таким образом, буккальные системы могут послужить прототипом обезболивающих *in situ* систем, предлагаемых к разработке.

В проведенной ранее этими учеными работе описан термочувствительный мукоадгезивный гель, который предлагается использовать для лечения мукозита – поражения слизистых оболочек полости рта. Гель получали, смешивая полимер триметилхитозан – катионный полисахарид основного характера – с глицеро-2-фосфатом и загружая бензидамина гидрохлоридом в качестве действующего вещества. Полученная система переходит в гель после введения в ротовую полость. По утверждению авторов, она обеспечивает контролируемое высвобождение лекарственного вещества и способна противостоять физиологическим механизмам удаления [59].

Также Viganì B. et al. [60] предложили для нанесения на слизистую оболочку полости рта систему *in situ*, состоящую из к-каррагинана и гидроксипропилцеллюлозы, обладающую низкой вязкостью при комнатной температуре. Система также обладает за-

щитным действием в месте применения и хорошими мукоадгезивными свойствами. К-каррагинан был использован разработчиками в качестве иончувствительного полимера, способного взаимодействовать с ионами слюны, гидроксипропилцеллюлоза – в качестве мукоадгезивного агента, а кальция хлорид – как соль, способная усиливать взаимодействие к-каррагинана с ионами слюны.

В работе G. Sandri et al. описана термочувствительная композиция в виде спрея для полости рта на основе полоксамера 407 и альгината натрия, используемая для местной доставки лизата тромбоцитов, обладающего ранозаживляющими свойствами. Состав лекарственной формы имеет низкую вязкость при 8 °С и быстро превращается в гель при 34–35 °С, то есть обладает термореверсивностью (за счет полоксамера 407) – одним из необходимых свойств *in situ* систем [61].

Для лечения другого заболевания – периодонтита, представляющего собой воспаление периодонта – пространства между костной тканью лунки и непосредственно зубом, описаны *in situ* системы на основе различных полимеров, предназначенные, как правило, для введения в пародонтальные карманы. А. А. Kassem et al. [62] разработаны системы доставки, содержащие либо мелоксикам (НПВС), либо миноциклина гидрохлорид (антимикробное средство) на основе полоксамера в качестве полимера-гелеобразователя. Было показано, что более высокая концентрация полоксамера обеспечивала большое количество полимерных мицелл, в результате чего высвобождение действующих веществ было пролонгированным. Клиническая оценка препарата с миноциклина гидрохлоридом показала хорошие результаты на пациентах благодаря уменьшению глубины кармана и воспаления десен. *In vitro* данная система высвобождала 85 % активного вещества в течение трех дней.

Для лечения периодонтита M. P. Do et al. [42] предложена разработка *in situ* имплантата с доксициклина гиклатом в качестве активного антимикробного компонента на основе PLGA, растворенного в N-метил-пирролидоне, для введения в пародонтальный карман. Были оценены механические и адгезивные свойства имплантата, определена антибактериальная активность *in vitro*. Для увеличения адгезивной способности имплантата дополнительно были введены пластификаторы – ацетилтрибутилцитрат и дибутылцитрат.

T. Phaechamud et al. [63] был предложен гель, формируемый *in situ*, для введения в пародонтальный карман, также содержащий в качестве действующего вещества доксициклина гиклат и N-метил-пирролидон как биосовместимый растворитель, однако в качестве гелеобразователя использовался холестерин. В качестве пластификатора в систему добавляли бензилбензоат. Были исследованы такие свойства системы, как вязкость, реология, пригодность для

шприцевания, гелеобразование, высвобождение лекарственного вещества, биодеградация и антимикробная активность. Высвобождение лекарственного средства замедлялось при увеличении количества бензилбензоата, в то время как вязкость системы увеличивалась. Системы легко вводились в целевой участок из-за их минимальной силы шприцевания и эффективно подавляли рост микроорганизмов.

В исследовании [43] изучали пролонгированное высвобождение лекарственного средства из биоразлагаемых *in situ* имплантатов для местной доставки метронидазола в пародонтальные карманы. Исследовали влияние полимера (PLGA с кэпом или без него), типа растворителя (смешивающийся с водой или не смешивающийся с водой) и соотношения полимер / лекарственное вещество на высвобождение лекарственного вещества *in vitro*. Длительное высвобождение и низкий начальный выброс метронидазола демонстрировали имплантаты *in situ*, состоящие из блокированного PLGA и N-метил-пирролидона. Для того, чтобы увеличить время пребывания систем доставки *in vivo*, вводили мукоадгезивный полимер (натрий-карбоксиметилцеллюлозу). Это изменяло адгезивную способность, увеличивало вязкость и время высвобождения лекарственного вещества из имплантата.

В работе [64] для лечения периодонтита был предложен загруженный антимикробным агентом гель, формируемый *in situ*, с использованием в качестве матрицы биосовместимого гидрофобного материала – лауриновой кислоты. Гели на основе лауриновой кислоты, нагруженные ванкомицином гидрохлоридом, были приготовлены с использованием различных растворителей: N-метил-пирролидона, 2-пирролидона и диметилсульфоксида (ДМСО). Высокие концентрации лауриновой кислоты обеспечивали более быстрое гелеобразование, так же как и использование ДМСО в качестве растворителя. Система обеспечивала пролонгированное высвобождение лекарственного средства в течение 6 дней благодаря гидрофобным свойствам лауриновой кислоты и быстрому гелеобразованию, что замедляло диффузию ванкомицина гидрохлорида. Гель показал эффективную антимикробную активность при лечении периодонтита. Препарат обладал низкой вязкостью и высокой инъекционной способностью, что обеспечивало простоту его применения.

Описаны комбинированные *in situ* имплантаты, включающие хлоргексидин в качестве антисептического средства и ибупрофен в качестве противовоспалительного. Предлагаемые системы содержат как дигидрохлорид хлоргексидина, так и ибупрофен для обеспечения двойной антибактериальной и противовоспалительной активности для контроля инфекции воспалительной реакции в пародонтальных карманах. Были исследованы их механические и антимикробные свойства. Возможность шприцевания исследуемых жидких форм имплантатов *in situ* и механиче-

ские свойства сформированных имплантатов определяли с помощью анализатора текстуры. Показано, что при увеличении лекарственной нагрузки усилие, необходимое для выталкивания состава из шприца, увеличивается. Предлагаемые составы затвердевали в пародонтальных карманах пациента, образуя твердые имплантаты, которые точно соответствуют размерам и геометрии полости кармана, что позволяет предполагать, что имплантаты будут оставаться в месте введения в течение необходимого периода времени. Имплантаты показали высокую антибактериальную активность при сохранении подходящих механических свойств. Одновременное высвобождение ибупрофена не уменьшало желаемого противомикробного действия хлоргексидина [44].

Известен и коммерчески доступен препарат Atridox^{®1} (TOLMAR Inc., FortColin, CO, США) для лечения хронического периодонтита, представляющий собой *in situ* имплантат с контролируемым высвобождением.

Препарат состоит из двух преднаполненных шприцов: шприц А содержит 450 мг полимолочной кислоты (полимер-гелеобразователь), растворенной в N-метил-пирролидоне (биосовместимый растворитель), а шприц В – 50 мг доксициклина гиклата (антимикробное вещество). Конечный продукт представляет собой смешанное содержимое этих двух шприцев, содержащее 10% доксициклина гиклата, которое также вводят непосредственно в пародонтальный карман. При контакте с тканью десны жидкость застывает, образуя депо, из которого лекарственное вещество высвобождается в течение 7 дней.

В работе [65] предложена система доставки лорноксикама, формирующая имплантаты *in situ*, для лечения стоматологической и послеоперационной боли. Исследовано два типа имплантатов: на полимерной и неполимерной основе. Растворы полимерных имплантатов были приготовлены с использованием различных концентраций поли-D-L-лактида или D-L-лактид/гликолидного сополимера. Неполимерные системы были приготовлены на основе различных концентраций липидов, таких как цетиловый спирт и стеариловый спирт, а также изобутирата ацетата сахарозы. Для оценки приготовленных смесей исследовали высвобождение действующего вещества *in vitro*, а также *in vivo* на модели кроликов. Полимерные системы показали высвобождение с очень медленной скоростью – в течение 72 часов. Исследование *in vivo* показало, что внутримышечно введенный *in situ* имплантат также демонстрирует длительный характер высвобождения. Таким образом, системы с лорноксикамом могут быть перспективными в качестве удобных инъекционных систем доставки с замедленным высвобождением для лечения стоматологической и послеоперационной боли.

¹ Atridox (Doxycycline Hyclate): Uses, Dosage, Side Effects, Interactions, Warning (rxlist.com). Доступно по: <https://www.rxlist.com/atridox-drug.htm>. Ссылка активна на 05.11.2021.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема обезболивания после хирургического вмешательства по удалению зубов очень актуальна в современной стоматологии. Своевременное и эффективное обезболивание является не только вопросом качества жизни пациента, но и целесообразности экономических затрат. Доступный на данный момент ассортимент лекарственных препаратов разных фармакологических групп, существующих в различных лекарственных формах, довольно широк, однако не может предложить систему доставки непосредственно в место вмешательства, которая бы сохранялась в альвеолярной лунке в течение постоперационного периода и обеспечивала контролируемое высвобождение лекарственного вещества и пролонгированное действие.

На основании рассмотренных в данном обзоре систем доставки можно сделать вывод, что разработка систем, формирующихся *in situ*, в том числе имплантатов, для лечения стоматологических заболеваний является перспективным направлением фармацевтической разработки, так как разработаны и активно изучаются *in situ* системы для решения таких стоматологических проблем, как мукозит ротовой полости и периодонтит. Таким образом, разработка стоматологического *in situ* имплантата для обезболивания в пострезекционной терапии обладает большим потенциалом.

Сведения о полимерах, на основе которых создаются *in situ* системы, их свойствах и особенностях (в том числе одного из наиболее популярных – PLGA), механизмах гелеобразования и биodeградации, поведении в условиях, приближенным к условиям *in vivo*, а также о биосовместимых растворителях и других вспомогательных веществах, должны лечь в основу фармацевтической разработки стоматологического *in situ* имплантата.

ЛИТЕРАТУРА

- Бибик И. В., Житина И. А., Бибик Е. Ю. Современные аспекты применения нестероидных противовоспалительных средств в стоматологической практике. *Морфологический Альманах имени В. Г. Ковешникова*. 2019;17(1):86–95.
- Tihan G. T., Rău I., Zgărian R. G., Ghica M. V. Collagen-based biomaterials for ibuprofen delivery. *Comptes Rendus Chimie*. 2016;19(3):390–394. DOI: 10.1016/j.crci.2015.09.008.
- Костина И. Н. Терапия послеоперационной боли в амбулаторной практике стоматолога. *Проблемы Стоматологии*. 2011;2(2):27–29.
- Овечкин А. М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. *Региональная анестезия и лечение острой боли*. 2015;9(2):29–39.
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012;116(2):248–273. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823c1030.
- Кузин А. В. Терапия постоперационного синдрома в хирургической стоматологии. *Институт Стоматологии*. 2018;3(80):90–93.
- Parekh S., Gardener C., Ashley P. F., Walsh T. Intraoperative local anaesthesia for reduction of postoperative pain following general anaesthesia for dental treatment in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(12):CD009742. DOI: 10.1002/14651858.CD009742.pub2.
- Hu D., Onel E., Singla N., Kramer W. G., Hadzic A. Pharmacokinetic profile of liposome bupivacaine injection following a single administration at the surgical site. *Clinical Drug Investigation*. 2013;33(2):109–115. DOI: 10.1007/s40261-012-0043-z.
- Saraghi M., Hersh E. V. Three newly approved analgesics: an update. *Anesthesia Progress*. 2013;60(4):178–187. DOI: 10.2344/0003-3006-60.4.178.
- Paudel K. S., Milewski M., Swadley C. L., Brogden N. K., Ghosh P., Stinchcomb A. L. Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Therapeutic Delivery*. 2010;1(1):109–131. DOI: 10.4155/tde.10.16.
- Becker D. E. Pain management: Part 1: Managing acute and postoperative dental pain. *Anesthesia Progress*. 2010;57(2):67–79. DOI: 10.2344/0003-3006-57.2.67.
- Hersh E. V., Moore P. A., Grosser T., Polomano R. C., Farrar J. T., Saraghi M., Juska S. A., Mitchell C. H., Theken K. N. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in postsurgical dental pain. *Journal of Dental Research*. 2020;99(7):777–786. DOI: 10.1177/0022034520914254.
- Moore P. A., Ziegler K. M., Lipman R. D., Aminoshariae A., Carrasco-Labra A., Mariotti A. Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain: An overview of systematic reviews. *The Journal of the American Dental Association*. 2018;149(4):256–265. DOI: 10.1016/j.adaj.2018.02.012.
- Ткаченко Т. Б., Фархуллин А. И., Фархуллина А. С. Альтернативные методы местного обезболивания в стоматологии (обзор литературы). *Вестник Новых Медицинских Технологий*. 2020;14(6):24–29. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16759.
- Hopkins K. A., Vike N., Li X., Kennedy J., Simmons E., Rispoli J., Solorio L. Noninvasive characterization of *in situ* forming implant diffusivity using diffusion-weighted MRI. *Journal of Controlled Release*. 2019;309:289–301. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.07.019.
- Weiniger C. F., Golovanevski L., Domb A. J., Ickowicz D. Extended release formulations for local anaesthetic agents. *Anaesthesia*. 2012;67(8):906–916.
- Vezeau P. J. Dental extraction wound management: medicating postextraction sockets. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2000;58(5):531–537. DOI: 10.1016/s0278-2391(00)90016-8.
- Shepherd S. D., O'Buckley S. C., Harrington J. M., Haines L. G., Rothrock G. D., Johnson L. M., Nackle A. G. A moldable sustained release bupivacaine formulation for tailored treatment of postoperative dental pain. *Scientific Reports*. 2018;8(12172):1–9. DOI: 10.1038/s41598-018-29696-w.
- De Araújo D. R., Ribeiro L. N. M., de Paula E. Lipid-based carriers for the delivery of local anesthetics. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2019;16(7):701–714. DOI: 10.1080/17425247.2019.1629415.
- Pandit A. P., Pol V. V., Kulkarni V. S. Xyloglucan based *in situ* gel of lidocaine HCl for the treatment of periodontitis. *Journal of Pharmaceutics*. 2016;2016:1–9. DOI: 10.1155/2016/3054321.
- Davoudi A., Rismanchian M., Akhavan A., Nosouhian S., Bajoghli F., Haghghat A., Arbabzadeh F., Samimi P., Fiez A., Shadmehr E., Tabari K., Jahadi S. A brief review on the efficacy of different possible and nonpharmacological techniques in eliminating discomfort of local anesthesia injection during dental procedures. *Anesthesia, Essays and Researches*. 2016;10(1):13–16. DOI: 10.4103/0259-1162.167846.
- Etikala A., Tattan M., Askar H., Wang H. L. Effects of NSAIDs on Periodontal and Dental Implant Therapy. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*. 2019;40(2):e1–e9.
- Pergolizzi J. V., Magnusson P., LeQuang J. A., Gharibo C., Varrassi G. The pharmacological management of dental pain. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020;21(5):591–601. DOI: 10.1080/14656566.2020.1718651.
- Матюшкин А. И., Иванова Е. А. Эффективность, безопасность и фармакокинетические характеристики нестероидных противовоспалительных препаратов в лекарственных формах для наружного применения (обзор). *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(5):490–493. DOI: 10.1007/s11094-021-02446-5.
- Турнаева Е. А. Современный взгляд на лечение постэкстракционного альвеолита в хирургической стоматологической практике. *Международный студенческий научный вестник*. 2018;(1):38.

26. Иорданишвили А. К., Пономарёв А. А., Музыкин М. И., Сериков А. А., Жмудь М. В., Гук В. А., Лысков Н. В., Коровин Н. В., Балин Д. В., Самсонов В. В., Холод Р. Н., Лобейко В. В., Заборовский К. А., Солдатов С. В., Пирожинский В. В., Амро А., Лыкова И. В. Сравнительная оценка эффективности средств для лечения альвеолита. *Институт Стоматологии*. 2017;1(74):51–53.
27. Mathew A., Lee S., Ha W., Nagendrababu V., Rossi-Fedele G. Microbial contamination comparison between cotton pellet and polytetrafluoroethylene tape endodontic spacers: A Systematic Review. *European Endodontic Journal*. 2021;6(2):143–150. DOI: 10.14744/ej.2021.52244.
28. Tihan G, Ungureanu C., Barbaresco R. C., Zgărian R. G., Rău I., Meghea A., Albu Kaya M. G., Ghica M. V. Chloramphenicol collagen sponges for local drug delivery in dentistry. *Comptes Rendus Chimie*. 2015;18(9):986–992. DOI: 10.1016/j.crci.2015.06.004.
29. Ioan D.-C., Rău I., Albu Kaya M. G., Radu N., Bostan M., Zgărian R. G., Tihan G. T., Dinu-Pirvu C. E., Lupuliasa A., Ghica M. V. Ciprofloxacin-Collagen-Based materials with potential oral surgical applications. *Polymers*. 2020;12(9):1915. DOI: 10.3390/polym12091915.
30. Imhof C., Schlösser L., Stiefel N., Wüest M. Collagen Sponge. European patent EP3034103A1. 2016 Jun. 2022. Available at: <https://patents.google.com/patent/EP3034103A1/en>. Accessed: 05.11.2021.
31. Felician F. F., Xia C., Qi W., Xu H. Collagen from Marine Biological Sources and Medical Applications. *Chemistry & Biodiversity*. 2018;15(5):e1700557. DOI: 10.1002/cbdv.201700557.
32. Kanwar N., Sinha V. R. In situ forming depot as sustained-release drug delivery systems. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2019;36(2):93–136. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2018025013.
33. Wanasathop A., Murawsky M., Li S. K. Modification of small dissolution chamber system for long-acting periodontal drug product evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022;618:121646. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121646.
34. Сурья Н., Бхаттачарья С. PLGA – перспективный полимер для доставки лекарственных средств. *Фармация и Фармакология*. 2021;9(5):334–345. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-334-345.
35. Ding D., Zhu Q. Recent advances of PLGA micro/nanoparticles for the delivery of biomacromolecular therapeutics. *Materials Science & Engineering: C*. 2018;92:1041–1060. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-334-345. DOI: 10.1016/j.msec.2017.12.036.
36. Nair L., Laurencin C. Biodegradable Polymers as Biomaterials. *Progress in Polymer Science*. 2007;32:762–798. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017.
37. Kapoor D. N., Bhatia A., Kaur R., Sharma R., Kaur G., Dhawan S. PLGA: a unique polymer for drug delivery. *Therapeutic Delivery*. 2015;6(1):41–58. DOI: 10.4155/tde.14.91.
38. Sheshala R., Hong G. C., Yee W. P., Meka V. S., Thakur R. R. S. In situ forming phase-inversion implants for sustained ocular delivery of triamcinolone acetonide. *Drug Delivery and Translational Research*. 2019;9(2):534–542. DOI: 10.1007/s13346-018-0491-y.
39. Bode C., Kranz H., Siepmann F., Siepmann J. In-situ forming PLGA implants for intraocular dexamethasone delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;548(1):337–348. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.013.
40. Kamali H., Khodaverdi E, Hadizadeh F, Mohajeri S. A. In-vitro, ex-vivo, and in-vivo evaluation of buprenorphine HCl release from an in situ forming gel of PLGA-PEG-PLGA using N-methyl-2-pyrrolidone as solvent. *Materials Science and Engineering: C*. 2019;96:561–575. DOI: 10.1016/j.msec.2018.11.058.
41. Zhang Q., Fassihi R. Release rate determination from in situ gel forming PLGA implant: a novel 'shape-controlled basket in tube' method. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2020;72(8):1038–1048. DOI: 10.1111/jphp.13277.
42. Do M. P., Neut C., Delcourt E., Seixas Certo T., Siepmann J., Siepmann F. In situ forming implants for periodontitis treatment with improved adhesive properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2014;88(2):342–350. DOI: 10.1016/j.ejpb.2014.05.006.
43. Kilicarslan M., Koerber M., Bodmeier R. In situ forming implants for the delivery of metronidazole to periodontal pockets: formulation and drug release studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2014;40(5):619–624. DOI: 10.3109/03639045.2013.873449.
44. Agossa K., Delepierre A., Lizambard M., Delcourt-Debruyne E., Siepmann J., Siepmann F., Neut C. In-situ forming implants for dual controlled release of chlorhexidine and ibuprofen for periodontitis treatment: Microbiological and mechanical key properties. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;60:101956. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101956.
45. Тимченко Т. В., Погорелый В. Е., Воронков А. В., Макарова Л. М., Щербаква Л. И., Компанцев В. А., Медвецкий А. И., Платонова А. Ю. Экспериментальное изучение антитромбоцитарной активности микрочастиц пентоксифиллина на основе поли-DL-лактид-ко-гликолида в сравнении с пентоксифиллином. *Фармация и фармакология*. 2019;7(2):97–104. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-97-104.
46. Paillard-Giteau A, Tran V. T., Thomas O., Garric X., Coudane J., Marchal S., Chourpa I., Benoit J. P., Montero-Menei C. N., Venier-Julienne M. C. Effect of various additives and polymers on lysozyme release from PLGA microspheres prepared by an s/o/w emulsion technique. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010;75(2):128–136. DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.03.005.
47. Houchin M. L., Topp E. M. Chemical degradation of peptides and proteins in PLGA: a review of reactions and mechanisms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008;97(7):2395–2404. DOI: 10.1002/jps.21176.
48. Hasnain M. S., Kiran V., Kurakula M., Rao G. K., Tabish M., Nayak A. K. Use of alginates for drug delivery in dentistry. *Alginates in Drug Delivery*. 2020:387–404. DOI: 10.1016/B978-0-12-817640-5.00015-7.
49. Bernkop-Schnürch A., Dünnhaupt S. Chitosan-based drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2012;81(3):463–469. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.04.007.
50. Okur N. Ü., Yağcılar A. P., Sıfaka P. I. Promising polymeric drug carriers for local delivery: The Case of in situ Gels. *Current Drug Delivery*. 2020;17(8):675–693. DOI: 10.2174/1567201817666200608145748.
51. Bansal M., Mittal N., Yadav S. K., Khan G., Gupta P., Mishra B., Nath G. Periodontal thermoresponsive, mucoadhesive dual antimicrobial loaded in-situ gel for the treatment of periodontal disease: Preparation, in-vitro characterization and antimicrobial study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2018;8(2):126–133. DOI: 10.1016/j.jobcr.2017.12.005.
52. Загоруйко Е. Ю., Караваева А. С. Подходы к выбору вспомогательных веществ для геля стоматологического с цетилпиридиния хлоридом. *Фармация и Фармакология*. 2021;9(1):54–63. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-54-63.
53. Bakhrushina E., Anurova M., Demina N., Kashperko A., Rastopchina O., Bardakov A., Krasnyuk I. Comparative study of the mucoadhesive properties of polymers for pharmaceutical use. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020;8(A):639–645. DOI: 10.3889/oamjms.2020.4930.
54. Suh M. S., Kastellorizios M., Tipnis N., Zou Y., Wang Y., Choi S., Burgess D. J. Effect of implant formation on drug release kinetics of in situ forming implants. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;592:120105. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.120105.
55. Robinson M. R., Burke J. A., Schiffrman R. M., Ghebremeskel A. N. Intracameral sustained release therapeutic agent implants. United States patent US10278919B2. 2014 Feb. 11. Available at: <https://patents.google.com/patent/US10278919B2/en>. Accessed: 05.11.2021.
56. Robinson M. R., Burke J. A., Liu H., Orilla W. C., Spada L. T., Whittcup S., Ghebremeskel A. N., Hughes P. M., Xu K., Do M. M. Intraocular sustained release drug delivery systems and methods for treating ocular conditions. United States patent US20100247606A1. 2010 Sep. 30. Available at: <https://patents.google.com/patent/US20100247606A1/en?q=US2010%2f0247606A1>. Accessed: 05.11.2021.
57. Norton R., Watkins A., Zhou M. Injectable flowable composition comprising buprenorphine. United Kingdom patent GB2513267A. 2014 Oct. 22. Available at: <https://patents.google.com/patent/GB2513267A/en?q=GB+2513267+A>. Accessed: 05.11.2021.
58. Vigani B., Rossi S., Sandri G., Bonferoni M. C., Caramella C. M., Ferrari F. Recent advances in the development of in situ gelling drug delivery systems for non-parenteral administration routes. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):859. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090859.
59. Rossi S., Marciello M., Bonferoni M. C., Ferrari F., Sandri G., Dacaro C., Grisoli P., Caramella, C. Thermally sensitive gels based on chitosan derivatives for the treatment of oral mucositis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010;74(2):248–254. DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.10.003.

60. Vignani B., Faccendini A., Rossi S., Sandri G., Bonferoni M. C., Gentile M., Ferrari F. Development of a mucoadhesive and in situ gelling formulation based on κ -Carrageenan for application on oral mucosa and esophagus walls. I. A Functional In Vitro Characterization. *Marine Drugs*. 2019;17(2):112. DOI: 10.3390/md17020112.
61. Sandri G., Bonferoni M. C., Ferrari F., Rossi S., Del Fante C., Perrotti C., Gallanti A., Caramella C. An in situ gelling buccal spray containing platelet lysate for the treatment of oral mucositis. *Current Drug Discovery Technologies*. 2011;8(3):277–285. DOI: 10.2174/157016311796799017.
62. Kassem A. A., Ismail F. A., Naggar V. F., Aboulmagd E. Comparative study to investigate the effect of meloxicam or minocycline HCl in situ gel system on local treatment of periodontal pockets. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(4):1021–1028. DOI: 10.1208/s12249-014-0118-7.
63. Phaechamud T., Setthajindalert O. Cholesterol in situ forming gel loaded with doxycycline hyclate for intra-periodontal pocket delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;99:258–265. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.12.023.
64. Chantadee T., Santimaleworagun W., Phorom Y., Chuenbarn T., Phaechamud T. Vancomycin HCl-loaded lauric acid in situ-forming gel with phase inversion for periodontitis treatment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;57:101615. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101615.
65. Yehia S. A., Halim S. A. A., Aziz M. Y. Polymeric and non polymeric injectable in-situ forming implant systems for sustained delivery of lornoxicam: in vitro and in vivo evaluation. *Current Drug Delivery*. 2018;15(8):1193–1203. DOI: 10.2174/1567201815666180320101125.
13. Moore P. A., Ziegler K. M., Lipman R. D., Aminoshariae A., Carrasco-Labra A., Mariotti A. Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain: An overview of systematic reviews. *The Journal of the American Dental Association*. 2018;149(4):256–265. DOI: 10.1016/j.adaj.2018.02.012.
14. Tkachenko T. B., Farkhullin A. I., Farkhullina A. S. Alternative methods of local anesthesia in the dentistry (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2020;14(6):24–29. (In Russ.) DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16759.
15. Hopkins K. A., Vike N., Li X., Kennedy J., Simmons E., Rispoli J., Solorio L. Noninvasive characterization of in situ forming implant diffusivity using diffusion-weighted MRI. *Journal of Controlled Release*. 2019;309:289–301. DOI: 10.1016/j.jconrel.2019.07.019.
16. Weiniger C. F., Golovanevski L., Domb A. J., Ickowicz D. Extended release formulations for local anaesthetic agents. *Anaesthesia*. 2012;67(8):906–916.
17. Vezeau P. J. Dental extraction wound management: medicating postextraction sockets. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2000;58(5):531–537. DOI: 10.1016/s0278-2391(00)90016-8.
18. Shepherd S. D., O'Buckley S. C., Harrington J. M., Haines L. G., Rothrock G. D., Johnson L. M., Nackle A. G. A moldable sustained release bupivacaine formulation for tailored treatment of postoperative dental pain. *Scientific Reports*. 2018;8(12172):1–9. DOI: 10.1038/s41598-018-29696-w.
19. De Araújo D. R., Ribeiro L. N. M., de Paula E. Lipid-based carriers for the delivery of local anesthetics. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2019;16(7):701–714. DOI: 10.1080/17425247.2019.1629415.
20. Pandit A. P., Pol V. V., Kulkarni V. S. Xyloglucan based in situ gel of lidocaine HCl for the treatment of periodontitis. *Journal of Pharmaceutics*. 2016;2016:1–9. DOI: 10.1155/2016/3054321.
21. Davoudi A., Rismanchian M., Akhavan A., Nosouhian S., Bajoghli F., Haghighat A., Arbabzadeh F., Samimi P., Fiez A., Shadmehr E., Tabari K., Jahadi S. A brief review on the efficacy of different possible and nonpharmacological techniques in eliminating discomfort of local anesthesia injection during dental procedures. *Anesthesia, Essays and Researches*. 2016;10(1):13–16. DOI: 10.4103/0259-1162.167846.
22. Etikala A., Tattan M., Askar H., Wang H. L. Effects of NSAIDs on Periodontal and Dental Implant Therapy. *Compendium of Continuing Education in Dentistry*. 2019;40(2):e1–e9.
23. Pergolizzi J. V., Magnusson P., LeQuang J. A., Gharibo C., Varrassi G. The pharmacological management of dental pain. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2020;21(5):591–601. DOI: 10.1080/14656566.2020.1718651.
24. Matyushkin A. I., Ivanova E. A. Efficacy and Safety of Topical Dosage Forms of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and their Pharmacokinetic Determinants (Review). *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(5):490–493. (In Russ.) DOI: 10.1007/s11094-021-02446-5.
25. Turnaeva E. A. Modern view on treatment of the post-extracting alveolitis in surgical stomatologic practice. *International Student Scientific Magazine*. 2018;1(1):38. (In Russ.)
26. Iordanishvili A. K., Ponomarev A. A., Muzykin M. I., Serikov A. A., Zhmud' M. V., Guk V. A., Lyskov N. V., Korovin N. V., Balin D. V., Samsonov V. V., Kholod R. N., Lobeyko V. V., Zaborovskiy K. A., Soldatov S. V., Pirozhinskiy V. V., Amro A., Lykova I. V. Comparative assessment of efficiency medicinal agents for treatment of the alveolitis. *The Dental Institute*. 2017;1(74):51–53. (In Russ.)
27. Mathew A., Lee S., Ha W., Nagendrababu V., Rossi-Fedele G. Microbial contamination comparison between cotton pellet and polytetrafluoroethylene tape endodontic spacers: A Systematic Review. *European Endodontic Journal*. 2021;6(2):143–150. DOI: 10.14744/eej.2021.52244.
28. Tihan G., Ungureanu C., Barbaresso R. C., Zgărian R. G., Rău I., Meghea A., Albu Kaya M. G., Ghica M. V. Chloramphenicol collagen sponges for local drug delivery in dentistry. *Comptes Rendus Chimie*. 2015;18(9):986–992. DOI: 10.1016/j.crci.2015.06.004.
29. Ioan D.-C., Rău I., Albu Kaya M. G., Radu N., Bostan M., Zgărian R. G., Tihan G. T., Dinu-Pirvu C. E., Lupuliasa A., Ghica M. V. Ciprofloxacin-Collagen-Based materials with potential oral surgical applications. *Polymers*. 2020;12(9):1915. DOI: 10.3390/polym12091915.
30. Imhof C., Schlösser L., Stiefel N., Wüest M., inventors. Collagen Sponge. European patent EP3034103A1. 2016 Jun 2022. Available at: <https://patents.google.com/patent/EP3034103A1/en>. Accessed: 05.11.2021.

REFERENCES

1. Bibik I. V., Zhitina I. A., Bibik E. Yu. Modern aspects of the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dental practice. *Morfologicheskii al'manakh imeni V. G. Koveshnikova*. 2019;17(1):86–95. (In Russ.)
2. Tihan G. T., Rău I., Zgărian R. G., Ghica M. V. Collagen-based biomaterials for ibuprofen delivery. *Comptes Rendus Chimie*. 2016;19(3):390–394. DOI: 10.1016/j.crci.2015.09.008.
3. Kostina I. N. Therapy of postoperative pain in the outpatient practice of a dentist. *Actual Problems in Dentistry*. 2011;2(2):27–29. (In Russ.)
4. Ovechkin A. M. Postoperative pain: state of the problem and current trends in postoperative pain relief. *Regional anesthesia and acute pain management*. 2015;9(2):29–39. (In Russ.)
5. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*. 2012;116(2):248–273. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31823c1030.
6. Kuzin A. V. Therapy of postoperative syndrome in surgical dentistry. *The Dental Institute*. 2018;3(80):90–93. (In Russ.)
7. Parekh S., Gardener C., Ashley P. F., Walsh T. Intraoperative local anaesthesia for reduction of postoperative pain following general anaesthesia for dental treatment in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;12:CD009742. DOI: 10.1002/14651858.CD009742.pub2.
8. Hu D., Onel E., Singla N., Kramer W. G., Hadzic A. Pharmacokinetic profile of liposome bupivacaine injection following a single administration at the surgical site. *Clinical Drug Investigation*. 2013;33(2):109–115. DOI: 10.1007/s40261-012-0043-z.
9. Saraghi M., Hersh E. V. Three newly approved analgesics: an update. *Anesthesia Progress*. 2013;60(4):178–187. DOI: 10.2344/0003-3006-60.4.178.
10. Paudel K. S., Milewski M., Swadley C. L., Brogden N. K., Ghosh P., Stinchcomb A. L. Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery. *Therapeutic Delivery*. 2010;1(1):109–131. DOI: 10.4155/tde.10.16.
11. Becker D. E. Pain management: Part 1: Managing acute and postoperative dental pain. *Anesthesia Progress*. 2010;57(2):67–79. DOI: 10.2344/0003-3006-57.2.67.
12. Hersh E. V., Moore P. A., Grosser T., Polomano R. C., Farrar J. T., Saraghi M., Juska S. A., Mitchell C. H., Theken K. N. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids in postsurgical dental pain. *Journal of Dental Research*. 2020;99(7):777–786. DOI: 10.1177/0022034520914254.

31. Felician F. F., Xia C., Qi W., Xu H. Collagen from Marine Biological Sources and Medical Applications. *Chemistry & Biodiversity*. 2018;15(5):e1700557. DOI: 10.1002/cbdv.201700557.
32. Kanwar N., Sinha V. R. In situ forming depot as sustained-release drug delivery systems. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*. 2019;36(2):93–136. DOI: 10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2018025013.
33. Wanasathop A., Murawsky M., Li S. K. Modification of small dissolution chamber system for long-acting periodontal drug product evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022;618:121646. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2022.121646.
34. Surya N., Bhattacharyya S. PLGA – the smart polymer for drug delivery. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(5):334–345. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-334-345.
35. Ding D., Zhu Q. Recent advances of PLGA micro/nanoparticles for the delivery of biomacromolecular therapeutics. *Materials Science & Engineering: C*. 2018;92:1041–1060. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-334-345. DOI: 10.1016/j.msec.2017.12.036.
36. Nair L., Laurencin C. Biodegradable Polymers as Biomaterials. *Progress in Polymer Science*. 2007;32:762–798. DOI: 10.1016/j.progpolymsci.2007.05.017.
37. Kapoor D. N., Bhatia A., Kaur R., Sharma R., Kaur G., Dhawan S. PLGA: a unique polymer for drug delivery. *Therapeutic Delivery*. 2015;6(1):41–58. DOI: 10.4155/tde.14.91.
38. Sheshala R., Hong G. C., Yee W. P., Meka V. S., Thakur R. R. S. In situ forming phase-inversion implants for sustained ocular delivery of triamcinolone acetonide. *Drug Delivery and Translational Research*. 2019;9(2):534–542. DOI: 10.1007/s13346-018-0491-y.
39. Bode C., Kranz H., Siepmann F., Siepmann J. In-situ forming PLGA implants for intraocular dexamethasone delivery. *International Journal of Pharmaceutics*. 2018;548(1):337–348. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.07.013.
40. Kamali H., Khodaverdi E., Hadizadeh F., Mohajeri S. A. In-vitro, ex-vivo, and in-vivo evaluation of buprenorphine HCl release from an in situ forming gel of PLGA-PEG-PLGA using N-methyl-2-pyrrolidone as solvent. *Materials Science and Engineering: C*. 2019;96:561–575. DOI: 10.1016/j.msec.2018.11.058.
41. Zhang Q., Fassihi R. Release rate determination from in situ gel forming PLGA implant: a novel 'shape-controlled basket in tube' method. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2020;72(8):1038–1048. DOI: 10.1111/jpph.13277.
42. Do M. P., Neut C., Delcourt E., Seixas Certo T., Siepmann J., Siepmann F. In situ forming implants for periodontitis treatment with improved adhesive properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2014;88(2):342–350. DOI: 10.1016/j.ejpb.2014.05.006.
43. Kilicarslan M., Koerber M., Bodmeier R. In situ forming implants for the delivery of metronidazole to periodontal pockets: formulation and drug release studies. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 2014;40(5):619–624. DOI: 10.3109/03639045.2013.873449.
44. Agossa K., Delepierre A., Lizambard M., Delcourt-Debruyne E., Siepmann J., Siepmann F., Neut C. In-situ forming implants for dual controlled release of chlorhexidine and ibuprofen for periodontitis treatment: Microbiological and mechanical key properties. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;60:101956. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101956.
45. Timchenko T. V., Pogorely V. E., Voronkov A. V., Makarova L. M., Scherbakova L. I., Kompantsev V. A., Medvetskiy A. I., Platonova A. Y. Experimental study of anti-thrombotic activity of pentoxifyllin microparticles: based on poly-DL-lactide-co-glycolide in comparison with pentoxifyllin. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(2):97–104. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-2-97-104.
46. Paillard-Giteau A., Tran V. T., Thomas O., Garric X., Coudane J., Marchal S., Chourpa I., Benoît J. P., Montero-Menei C. N., Venier-Julienne M. C. Effect of various additives and polymers on lysozyme release from PLGA microspheres prepared by an s/o/w emulsion technique. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010;75(2):128–136. DOI: 10.1016/j.ejpb.2010.03.005.
47. Houchin M. L., Topp E. M. Chemical degradation of peptides and proteins in PLGA: a review of reactions and mechanisms. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2008;97(7):2395–2404. DOI: 10.1002/jps.21176.
48. Hasnain M. S., Kiran V., Kurakula M., Rao G. K., Tabish M., Nayak A. K. Use of alginates for drug delivery in dentistry. *Alginates in Drug Delivery*. 2020:387–404. DOI: 10.1016/B978-0-12-817640-5.00015-7.
49. Bernkop-Schnürch A., Dünnhaupt S. Chitosan-based drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2012;81(3):463–469. DOI: 10.1016/j.ejpb.2012.04.007.
50. Okur N. Ü., Yağcılar A. P., Sıfaka P. I. Promising polymeric drug carriers for local delivery: The Case of in situ Gels. *Current Drug Delivery*. 2020;17(8):675–693. DOI: 10.2174/1567201817666200608145748.
51. Bansal M., Mittal N., Yadav S. K., Khan G., Gupta P., Mishra B., Nath G. Periodontal thermoresponsive, mucoadhesive dual antimicrobial loaded in-situ gel for the treatment of periodontal disease: Preparation, in-vitro characterization and antimicrobial study. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 2018;8(2):126–133. DOI: 10.1016/j.jobcr.2017.12.005.
52. Zagorulko E. Yu., Karavaeva A. S. Approached to the selection of excipients for dental gel with cetylpyridinium chloride. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(1):54–63. (In Russ.) DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-54-63.
53. Bakhrushina E., Anurova M., Demina N., Kashperko A., Rastopchina O., Bardakov A., Krasnyuk I. Comparative study of the mucoadhesive properties of polymers for pharmaceutical use. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2020;8(A):639–645. DOI: 10.3889/oamjms.2020.4930.
54. Suh M. S., Kastellorizios M., Tipnis N., Zou Y., Wang Y., Choi S., Burgess D. J. Effect of implant formation on drug release kinetics of in situ forming implants. *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;592:120105. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.120105.
55. Robinson M. R., Burke J. A., Schiffman R. M., Ghebremeskel A. N. Intracameral sustained release therapeutic agent implants. United States patent US10278919B2. 2014 Feb. 11. Available at: <https://patents.google.com/patent/US10278919B2/en>. Accessed: 05.11.2021.
56. Robinson M. R., Burke J. A., Liu H., Orilla W. C., Spada L. T., Whitcup S., Ghebremeskel A. N., Hughes P. M., Xu K., Do M. M. Intraocular sustained release drug delivery systems and methods for treating ocular conditions. United States patent US20100247606A1. 2010 Sep. 30. Available at: <https://patents.google.com/patent/US20100247606A1/en?q=US2010%2f0247606A1>. Accessed: 05.11.2021.
57. Norton R., Watkins A., Zhou M. Injectable flowable composition comprising buprenorphine. United Kingdom patent GB2513267A. 2014 Oct. 22. Available at: <https://patents.google.com/patent/GB2513267A/en?q=GB+2513267+A>. Accessed: 05.11.2021.
58. Viganì B., Rossi S., Sandri G., Bonferoni M. C., Caramella C. M., Ferrari F. Recent advances in the development of in situ gelling drug delivery systems for non-parenteral administration routes. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):859. DOI: 10.3390/pharmaceutics12090859.
59. Rossi S., Marciello M., Bonferoni M. C., Ferrari F., Sandri G., Dacarro C., Grisoli P., Caramella C. Thermally sensitive gels based on chitosan derivatives for the treatment of oral mucositis. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010;74(2):248–254. DOI: 10.1016/j.ejpb.2009.10.003.
60. Viganì B., Faccendini A., Rossi S., Sandri G., Bonferoni M. C., Gentile M., Ferrari F. Development of a mucoadhesive and in situ gelling formulation based on κ-Carrageenan for application on oral mucosa and esophagus walls. I. A Functional In Vitro Characterization. *Marine Drugs*. 2019;17(2):112. DOI: 10.3390/md17020112.
61. Sandri G., Bonferoni M. C., Ferrari F., Rossi S., del Fante C., Perrotti C., Gallanti A., Caramella C. An in situ gelling buccal spray containing platelet lysate for the treatment of oral mucositis. *Current Drug Discovery Technologies*. 2011;8(3):277–285. DOI: 10.2174/157016311796799017.
62. Kassem A. A., Ismail F. A., Naggar V. F., Aboulmagd E. Comparative study to investigate the effect of meloxicam or minocycline HCl in situ gel system on local treatment of periodontal pockets. *AAPS PharmSciTech*. 2014;15(4):1021–1028. DOI: 10.1208/s12249-014-0118-7.
63. Phaeachamud T., Setthajindalert O. Cholesterol in situ forming gel loaded with doxycycline hyclate for intra-periodontal pocket delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;99:258–265. DOI: 10.1016/j.ejps.2016.12.023.
64. Chantadee T., Santimaleeworagun W., Phorom Y., Chuenbarn T., Phaeachamud T. Vancomycin HCl-loaded lauric acid in situ-forming gel with phase inversion for periodontitis treatment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2020;57:101615. DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101615.
65. Yehia S. A., Halim S. A. A., Aziz M. Y. Polymeric and non polymeric injectable in-situ forming implant systems for sustained delivery of lornoxicam: in vitro and in vivo evaluation. *Current Drug Delivery*. 2018;15(8):1193–1203. DOI: 10.2174/1567201815666180320101125.