

НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
INORGANIC CHEMISTRY

УДК 661.842.455:612.398.[12+133]
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-196-205>

Поступила в редакцию 18.02.2025
Received 18.02.2025

И. Е. Глазов, В. К. Крутько, О. Н. Мусская, Е. Н. Крутько, А. И. Кулак

*Институт общей и неорганической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь*

**ГИБРИДНЫЕ КОМПОЗИТЫ НА ОСНОВЕ КАРБОНАТ-ФОСФАТОВ КАЛЬЦИЯ
И ФИБРИНА, НАСЫЩЕННЫЕ АНТИБИОТИКОМ**

Аннотация. Жидкофазным осаждением в присутствии цитратной плазмы (6–50 об.%) получены гибридные композиты на основе карбонат-фосфатов кальция и фибрина. Неорганическая составляющая композитов представлена аморфным карбонат-фосфатом кальция и аморфизированным карбонат-гидроксиапатитом (А-тип) с отношением Ca/P 1,71. После 15 суток выдерживания в модельном растворе SBF гибридные композиты обогащаются биомиметическим апатитом (до 8,8 мас.%) с сохранением отношения Ca/P 1,71. Фибриновые макромолекулы обеспечивают частичное удаление CO_3^{2-} -ионов из структуры гибридных композитов и повышенную апатитообразующую способность в модельном растворе SBF. Гибридные композиты поглощают до 92 % ципрофлоксацина из водных растворов; сорбционная емкость достигает 0,126 ммоль/г. В течение 10 суток выдерживания в физиологическом растворе композиты высвобождают до 89 % антибиотика; константа скорости высвобождения ципрофлоксацина композитами составляет 0,021 ммоль/(г · ч^{0,25}) против 0,051 ммоль/(г · ч^{0,10}) для карбонат-фосфатов кальция.

Ключевые слова: гибридный композит, карбонат-фосфат кальция, карбонат-гидроксиапатит, фибрин, апатитообразующая способность, ципрофлоксацин, высвобождение антибиотика

Для цитирования. Гибридные композиты на основе карбонат-фосфатов кальция и фибрина, насыщенные антибиотиком / И. Е. Глазов, В. К. Крутько, О. Н. Мусская [и др.] // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Сeryя хімічных навук. – 2025. – Т. 61, № 3. – С. 196–205. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-196-205>

I. E. Glazov, V. K. Krut'ko, O. N. Musskaya, E. N. Krutsko, A. I. Kulak

*Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus,
Minsk, Belarus*

**HYBRID COMPOSITES BASED ON CALCIUM CARBONATE-PHOSPHATES
AND FIBRIN SATURATED WITH ANTIBIOTIC**

Abstract. Hybrid composites based on calcium carbonate-phosphates and fibrin were obtained by wet precipitation in presence of citrated plasma (6–50 vol.%). Inorganic component of the composites represents amorphous calcium carbonate-phosphates and amorphized carbonated hydroxyapatite (A-type) with a Ca/P ratio of 1.71. After 15 days of aging in the SBF model solution, the hybrid composites are enriched with biomimetic apatite (up to 8.8 wt.%) without changing of Ca/P ratio of 1.71. Fibrin macromolecules provide partial removal of CO_3^{2-} ions from the structure of hybrid composites and apatite-forming capacity in the model SBF solution. Hybrid composites absorb up to 92 % of ciprofloxacin from aqueous solutions; the sorption capacity reaches 0.126 mmol/g. During 10 days of soaking in physiological solution, the composites release up to 89 % of the antibiotic; rate constant of ciprofloxacin release for composites measures 0,021 mmol/(g · h^{0,25}) versus 0,051 mmol/(g · h^{0,10}) for calcium carbonate-phosphates.

Keywords: hybrid composite, calcium carbonate phosphate, carbonate hydroxyapatite, fibrin, apatite-forming ability, ciprofloxacin, antibiotic release

For citation. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Krutsko E. N., Kulak A. I. Hybrid composites based on calcium carbonate-phosphates and fibrin saturated with antibiotic. *Vestsi Natsyynal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2025, vol. 61, no. 3, pp. 196–205 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2025-61-3-196-205>

Введение. Синтетические фосфаты кальция широко используют в качестве биоматериалов для восстановления повреждений костной ткани травматического либо патологического происхождения [1]. Аналогами апатита костной ткани являются карбонат-фосфаты кальция (карбонат-ФК) [2], которые характеризуются регулируемой растворимостью [3], а также стимулируют

активность остеобластов и остеокластов [4, 5]. Низкотемпературный синтез позволяет формировать высокоактивные карбонат-ФК с заданной резорбируемостью [6], которая определяется содержанием аморфного карбонат-ФК (карбонат-АФК) $\text{Ca}_{9-3y}(\text{PO}_4)_{6-6y}(\text{CO}_3)_{6y}$, $0 < y < 1$, и аморфизированного карбонат-гидроксиапатита (карбонат-ГА) $\text{Ca}_{10-b}(\text{PO}_4)_{6-2b}(\text{CO}_3)_{a+2b}(\text{OH})_{2-2a}$ (a – степень замещения OH^- -ионов (А-тип), b – степень замещения PO_4^{3-} -ионов (Б-тип)). Полученные химическим осаждением карбонат-ФК обладают меньшим размером кристаллитов по сравнению с гидроксиапатитом (ГА) $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ [6] при сопоставимой удельной площади поверхности [7], что свидетельствует о повышенной реакционной способности карбонат-ФК.

Значительный интерес у исследователей вызывают гибридные композиты [8, 9], полученные введением наночастиц карбонат-ФК в матрицу биополимера крови фибрина, стимулирующего процессы восстановления мягких и твердых тканей [10]. Известные методы получения композитов карбонат-ФК/фибрин [8] включают обработку фибринового сгустка гелем ГА, что способствует повышению степени биоактивности материала, и минерализацию фибриновых волокон, позволяющую получать композиты с заданным составом неорганической составляющей [9].

Использование биоактивных гибридных материалов обеспечивает высокую скорость восстановления костных дефектов, однако не всегда позволяет обойти осложнения, связанные с локальным развитием тяжелого инфекционного поражения в объеме костного дефекта [11]. Основным возбудителем инфекции костной ткани является золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) [11], активность которого подавляют пролонгированной терапией антибиотиками фторхинолонового ряда [12]. Со временем штаммы *S. aureus* могут вырабатывать резистентность к распространенным фторхинолонам [13], что обуславливает необходимость увеличения дозы антибиотика либо использования более совершенного препарата. Альтернативой традиционной терапии антибиотиками является локализованное высвобождение антибиотиков в объеме костного дефекта из наноматериалов [14]. Известно, что ион-замещенные ГА [14] и фибрин [15] могут поглощать и контролируемо высвобождать фторхинолоны, поэтому гибридные композиты карбонат-ФК/фибрин могут быть использованы в качестве перспективных носителей фторхинолонов. Кроме того, индуцированная стабилизация высокоактивной аморфной фазы в структуре карбонат-ГА позволит задавать необходимую резорбируемость гибридных композитов карбонат-ФК/фибрин.

Целью работы являлось получение гибридных композитов карбонат-ФК/фибрин в условиях химического осаждения при pH 10, насыщение фторхинолоном и определение кинетики высвобождения антибиотика композитами в модельных условиях.

Экспериментальная часть. Синтез карбонат-ФК осуществляли путем взаимодействия 0,9 М раствора $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (Sigma Aldrich) с раствором, содержащим 0,6 М $(\text{NH}_4)_2\text{HPO}_4$ (Carl Roth) и 0,6 М $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ («ч. д. а.», АО «База № 1 Химреактивов», Россия), при отношении $[\text{Ca}^{2+}]/[\text{HPO}_4^{2-}]$ 1,67 и величине pH 10, задаваемой 25 % водным раствором NH_4OH («ч. д. а.», АО «База № 1 Химреактивов», Россия) [7]. Гибридные композиты карбонат-ФК/фибрин осаждали в таких же условиях в присутствии 6–50 об.% цитратной плазмы (ЦП), которую получали из донорской крови мужчин 20–40 лет в соответствии со ст. 44 Закона Республики Беларусь «О здравоохранении». Осадки карбонат-ФК и композитов после созревания под маточным раствором в течение 4 суток выделяли на фильтре, промывали дистиллированной водой и высушивали при 60 °С до постоянной массы ксерогелей [16, 17].

Апатитообразующую способность гибридных композитов карбонат-ФК/фибрин оценивали *in vitro* путем выдерживания в модельном растворе SBF (Simulated body fluid), ионный состав которого имитировал плазму крови человека [18]. Порошки композитов выдерживали в растворе SBF с pH 7,26 при 37 °С в течение 15 суток; каждые 2 суток измеряли pH надосадочной жидкости и заменяли свежим раствором SBF. После выдерживания порошки промывали дистиллированной водой для удаления остаточных ионов SBF и высушивали при 60 °С.

В качестве модельного фторхинолона выбран антибиотик широкого действия ципрофлоксацин [19]. Гибридные композиты насыщали антибиотиком путем выдерживания 0,2 г порошка композита в 4 мл раствора ципрофлоксацина (2 г/л, СП ООО «ФАРМЛЭНД», Беларусь) в течение 4 суток. Динамику поглощения ципрофлоксацина композитами исследовали путем периодического отбора аликвот надосадочной жидкости (0,1 мл каждые 0,5–48 ч) с последующей заменой таким же объемом свежего раствора антибиотика. Порошки с ципрофлоксацином отделяли

центрифугированием (3 000 об/мин, 5 мин) и высушивали при 60 °С. Количество поглощенного ципрофлоксацина n_s (ммоль / г) в момент времени N рассчитывали по формуле (1):

$$n_{s,N} = \frac{V(c_0 - c_N) + \sum_{i=1}^{N-1} V(c_0 - c_i)}{m}, \quad (1)$$

где V – объем надосадочной жидкости ($4 \cdot 10^{-3}$ л); V_i – объем аликвоты (10^{-4} л); m – масса порошка (0,2 г). Концентрация ципрофлоксацина c (ммоль/л): c_0 – в исходном растворе (6,04 ммоль/л), c_N – в исследуемом растворе, c_i – в i -аликвоте.

Высвобождение ципрофлоксацина из гибридных композитов изучали в физиологическом растворе 0,9 % NaCl (ООО «ХлоренХима», Россия) [20] путем выдерживания 0,1 г порошка в 20 мл 0,9 % раствора NaCl при 37 °С в течение 10 суток. Периодически отбирали аликвоту надосадочной жидкости (1 мл каждые 0,5–48 ч) и заменяли таким же объемом свежего 0,9 % раствора NaCl. Количество высвобожденного ципрофлоксацина n_r (ммоль / г) в момент времени N рассчитывали по формуле (2):

$$n_{r,N} = \frac{Vc_N + \sum_{i=1}^{N-1} V_i c_i}{m}, \quad (2)$$

где V – объем надосадочной жидкости ($2 \cdot 10^{-3}$ л); V_i – объем аликвоты (10^{-3} л); m – масса порошка (0,1 г). Концентрация ципрофлоксацина c (ммоль/л): c_N – в исследуемом растворе, c_i – в i -аликвоте.

Функционально-групповой состав ксерогелей исследовали методом ИК-спектроскопии на ИК-Фурье спектрометре Tensor-27 (Bruker, Германия) в диапазоне 4 000–400 см^{-1} с использованием таблеток бромида калия (2 мг вещества на 800 мг бромида калия). Рентгенофазовый анализ (РФА) образцов осуществляли на дифрактометре ADVANCE D8 (Bruker, Германия) при $\text{Cu}_{\text{K}\alpha}$ 0,15409 нм, обработку данных осуществляли с использованием программного обеспечения Profex 4.2 [21] и базы данных COD v.210114. Спектрофотометрическим методом (Agilent 8454 UV-Vis, США) определяли содержание ципрофлоксацина в аликвотах; измерения проводили при длине волны $\lambda = 320$ нм.

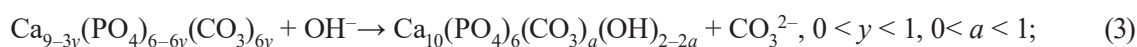
Результаты и их обсуждение. В условиях жидкофазного синтеза параллельное протекание процессов осаждения/роста наночастиц карбонат-ФК и образования сети фибриновых волокон обуславливает формирование гибридных структур с инкорпорированными наночастицами карбонат-ФК [22].

Согласно ИК-спектроскопии у гибридных композитов после 60 °С (рис. 1, а) проявляются характеристические апатитные полосы при 1 090, 1 040, 953, 600, 560 см^{-1} колебаний PO_4^{3-} -ионов. ИК-спектр карбонат-ФК (рис. 1, а, кривая I) содержит полосы при 1 650 см^{-1} колебаний молекул воды и при 1 570–1 345, 870 см^{-1} колебаний CO_3^{2-} -ионов. Площадь полос при 1 570–1 345 см^{-1} составляет 71 ± 8 отн. ед. и обусловлена преимущественно вкладом полос асимметричных валентных колебаний CO_3^{2-} -ионов.

На примере образца карбонат-ФК (рис. 1, а, врезка) исследован вклад карбонат-АФК и карбонат-ГА в карбонатное замещение при разложении на гауссианы составной полосы при 1 570–1 345 см^{-1} [6, 23]. По результатам разложения установлено:

наиболее интенсивными являются полосы при 1 555, 1 500, 1 411, 1 385 см^{-1} (рис. 1, а, врезка, L) колебаний CO_3^{2-} -ионов в структуре карбонат-АФК, которые вносят наибольший вклад в карбонатное замещение 81 % (65 отн. ед.);

полоса при 1 447 см^{-1} (рис. 1, а, врезка, A) соответствует колебаниям CO_3^{2-} -ионов в А-положениях решетки карбонат-ГА (вклад в карбонатное замещение 18 % / 15 отн. ед.), который кристаллизуется из карбонат-АФК [23] согласно схеме превращения (3):



малоинтенсивная полоса при 1 475 см^{-1} (рис. 1, а, врезка, B) свидетельствует о незначительной инкорпорации CO_3^{2-} -ионов (вклад в карбонатное замещение < 1 % / 0,23 отн. ед.) в Б-положения решетки карбонат-ГА согласно схеме превращений (4):



Устаноўлена, што карбонат-ФК, атрыманыя жыдафазным спосабам, складаюцца з карбонат-АФК і карбонат-ГА з пераважным А-тыпам замяшчэння.

На ІК-спектрах гібрыдных кампозітаў (рис. 1, *a*, крывыя 2, 3) праяўляюцца палосы колебань функцыянальных груп біаполімераў: аміды І, ІІ пры $1\,660\text{--}1\,415\text{ см}^{-1}$, перакрываючыся палосамі колебань CO_3^{2-} -іонаў; аміды ІV, ІVІ пры $800\text{--}640\text{ см}^{-1}$. На ІК-спектрах карбонат-ФК/фібрін, атрыманых у прысутстве 10–20 аб. % ЦП, плошча складанай палосы пры $1\,850\text{--}1\,330\text{ см}^{-1}$ складае 77 ± 12 адн. ад. і абумоўлена сумарным укладом палос колебань фібрыновых функцыянальных груп і CO_3^{2-} -іонаў. Введзенне ЦП у колькасці ад 6 да 50 аб. % не прыводзіць да значнага змянення плошчы складанай палосы пры $1\,850\text{--}1\,330\text{ см}^{-1}$, што можа быць звязана з дасягненнем раўнаважнага зместу фібрыновых макрамолекул на паверхні часціц карбонат-ФК пры 6 аб. % введзенай ЦП.

Перакыванне палос колебань функцыянальных груп фібрына і CO_3^{2-} -іонаў на ІК-спектрах гібрыдных кампозітаў пры $1\,850\text{--}1\,330\text{ см}^{-1}$ не прыводзіць да сутэснаму змяненню плошчы палос па сярэненню з карбонат-ФК (77 ± 12 адн. ад. протів 76 ± 7 адн. ад.). Поніжэнная ступень карбонатнага замяшчэння ў кампозітах можа быць абумоўлена кіслотна-асновным узамудействіем CO_3^{2-} -іонаў з $-\text{COOH}$ -групамі фібрыновых макрамолекул [24].

Ізвестна [22], што узамудействіе фібрыновых макрамолекул з апатытнымі часціцамі абмежуе дыфузію CO_3^{2-} -іонаў з маточнага раствора ў апатытную рэшотку, што адрэдаляе незначітэльную ступень карбонатнага замяшчэння па В-тыпу ў структуры карбонат-ГА, паэтым карбонат-ГА ў гібрыдных кампозітах характэрызуюецца пераважным А-тыпам замяшчэння па аналогіі з карбонат-ФК (рис. 1, *a*, врэзка, В).

Па даным РФА пасле прагрэва пры $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ порошок карбонат-ФК (рис. 1, *b*, крывая 1, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$) і гібрыдных кампозітаў з фібрынам (рис. 1, *b*, крывыя 2, 3, $60\text{ }^{\circ}\text{C}$) прадстаўлены амарфізаваным апатытам, о чым сведчаюць ушыренныя рэфлексы на дыфрактограмах пры $2\theta\, 26\text{--}40^{\circ}$. Расчотны размер апатытных крысталітаў складае 5–6 нм незавісимо ад прысутства біаполімернай матрыцы.

Отношение Са/Р смесі аморфных/аморфізаваных фаз ў складзе кампозітаў ацэнівалі пасле крысталізацыі пры $800\text{ }^{\circ}\text{C}$. В рэзултыце прагрэва карбонат-ФК і кампозітаў пры $800\text{ }^{\circ}\text{C}$

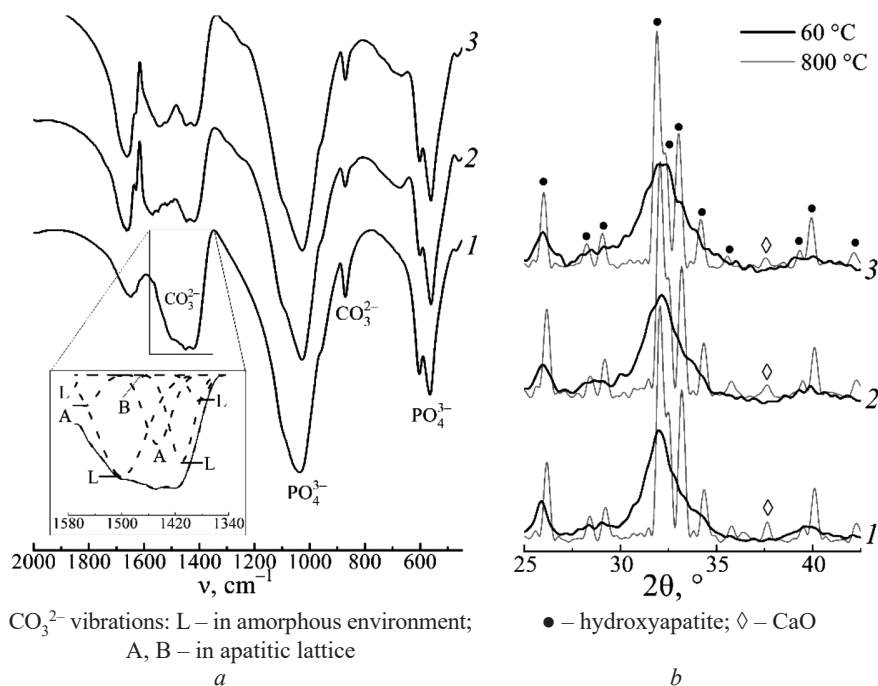


Рис. 1. ІК-спектры (*a*) і разлажэнне палосы пры $1\,570\text{--}1\,345\text{ см}^{-1}$ (врэзка); дыфрактограмы (*b*) пасле прагрэва пры $60\text{--}800\text{ }^{\circ}\text{C}$ абразоў: 1 – без ЦП; 2 – 10 аб. % ЦП; 3 – 20 аб. % ЦП

Fig. 1. FTIR spectra (*a*) and band deconvolution at $1570\text{--}1345\text{ cm}^{-1}$ (inset); XRD patterns (*b*) of the samples after heating at $60\text{--}800\text{ }^{\circ}\text{C}$: 1 – without citrated plasma; 2 – 10 vol.% citrated plasma; 3 – 20 vol.% citrated plasma

образуется ГА с примесью 2,4–2,7 % СаО (рис. 1, *b*, 800 °С), что обусловлено декарбонизацией карбонат-АФК и карбонат-ГА с отношением Са/Р 1,70–1,71 [6]. Отношение Са/Р для карбонат-ФК и гибридных композитов превышает стехиометрическое значение 1,67 для ГА, что связано с замещением $\text{PO}_4^{3-} \rightarrow \text{CO}_3^{2-}$ в структуре карбонат-АФК и косвенно свидетельствует о присутствии аморфной фазы [23].

Сопоставимые значения отношения Са/Р для карбонат-ФК и гибридных композитов позволяют предположить, что CO_3^{2-} -ионы в аморфном окружении не вступают в кислотно-основное взаимодействие с фибриновыми макромолекулами. Предположительно, частичная декарбонизация композитов происходит с участием CO_3^{2-} -ионов в А-положениях решетки карбонат-ГА, которые составляют до 18 % от всех CO_3^{2-} -ионов в карбонат-ФК и не влияют на отношение Са/Р.

Апатитообразующая способность. Апатитообразующую способность карбонат-ФК и гибридных композитов исследовали путем выдерживания в модельном растворе SBF в течение 15 суток с формированием биомиметического апатита. Формирование биомиметического апатита в модельных средах происходит только на поверхности биоматериалов с остеоинтеграционными свойствами, поэтому данные об апатитообразующей способности материала позволяют оценивать степень биоактивности [18].

На ИК-спектрах карбонат-ФК после выдерживания в растворе SBF происходит уменьшение площади карбонатных полос при 1 570–1 345 см^{-1} от 80 отн. ед. до 72 отн. ед. (рис. 2, *a*, кривая 1), что соответствует незначительной декарбонизации карбонат-ФК. Разложение полосы при 1 570–1 345 см^{-1} показало (рис. 2, *a*, врезка), что декарбонизация обусловлена преимущественно уменьшением площади полосы при 1 451 см^{-1} от 15 до 7,5 отн. ед. вследствие гидролиза CO_3^{2-} -ионов в А-положениях решетки карбонат-ГА (5):



После выдерживания карбонат-ФК в растворе SBF отмечено увеличение площади полосы при 1 475 см^{-1} от 0,22 до 0,47 отн. ед., указывающее на внедрение CO_3^{2-} -ионов в Б-положение апатитной решетки. Суммарная площадь полос при 1 557, 1 497, 1 411, 1 387 см^{-1} колебаний CO_3^{2-} -ионов в структуре карбонат-АФК незначительно уменьшается от 65 до 64 отн. ед., что свидетельствует об устойчивости аморфной составляющей карбонат-ФК в растворе SBF.

После выдерживания композитов карбонат-ФК/фибрин в растворе SBF (рис. 2, *a*, кривые 2, 3) диапазон площадей полос при 1 850–1 330 см^{-1} изменяется от 74–94 до 92–94 отн. ед., что может быть связано с частичным высвобождением компонентов ЦП и внедрением CO_3^{2-} -ионов в структуру карбонат-ФК. Полосы колебаний CO_3^{2-} -ионов перекрываются с полосами фибрина, что затрудняет оценку содержания CO_3^{2-} -ионов в гибридных материалах до и после выдерживания в растворе SBF. На ИК-спектрах композитов после выдерживания исчезают полосы в области отпечатков пальцев при 800–640 см^{-1} , что свидетельствует о частичном высвобождении компонентов ЦП из структуры карбонат-ФК.

Согласно РФА (рис. 2, *b*, 60 °С) размер апатитных кристаллитов карбонат-ФК после раствора SBF увеличивается с 5 до 9 нм, что обусловлено образованием биомиметического апатита. После выдерживания гибридных композитов в растворе SBF отношение Са/Р сохраняется на уровне 1,70–1,71 (рис. 2, *b*, 800 °С), что свидетельствует об устойчивости аморфной составляющей композитов в растворе SBF и согласуется с результатами ИК-спектроскопии.

Динамику апатитообразования исследовали по изменению pH раствора SBF в процессе выдерживания гибридных композитов. Во всех случаях величина pH надосадочной жидкости постепенно увеличивается (рис. 2, *c*) до равновесного значения 8,51–8,67, причем кривая карбонат-ФК характеризуется резким увеличением значения pH (рис. 2, *c*, кривая 1) по сравнению с гибридными композитами (рис. 2, *c*, кривые 2, 3). Причиной увеличения pH является адсорбция H_3O^+ -ионов на поверхности карбонат-ФК, сопровождающая формирование биомиметического апатита [18]. Длительность апатитообразования оценивали по времени установления равновесной величины pH. В случае карбонат-ФК (рис. 2, *c*, кривая 1) равновесие достигается наиболее быстро – в течение 6 суток, что может быть обусловлено присутствием карбонат-АФК с подвижной структурой, способствующей формированию биомиметического апатита. В случае гибридных композитов отмечено более длительное установление равновесия в течение ~10 суток

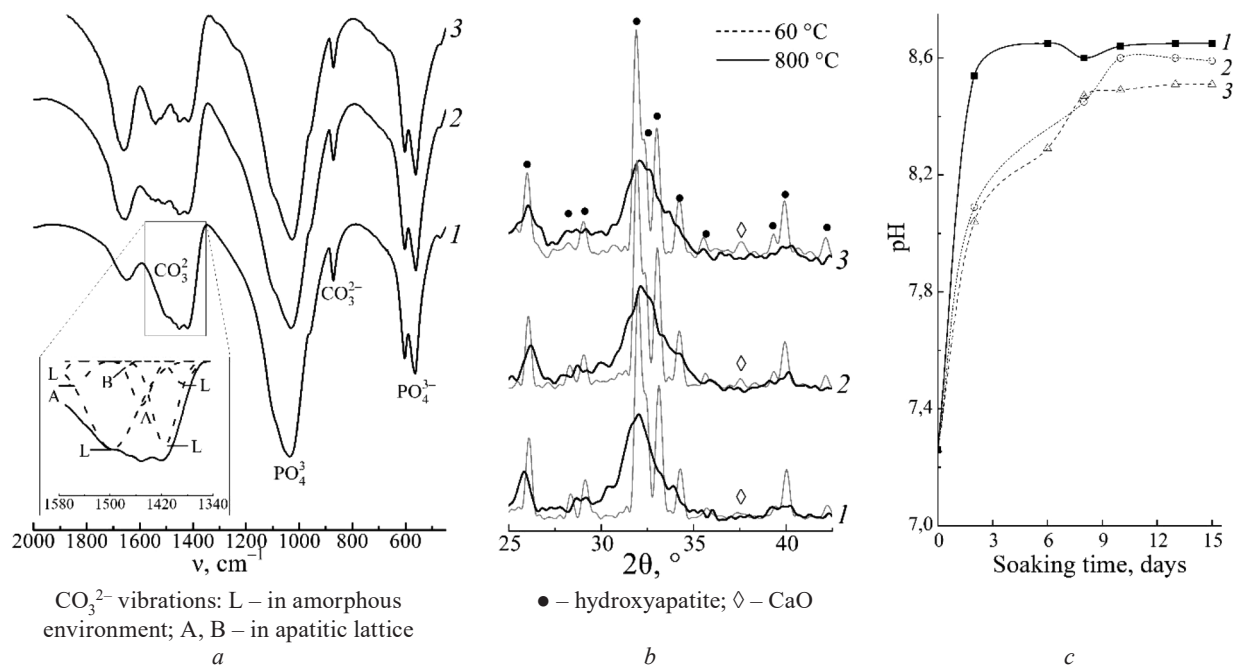


Рис. 2. Результаты идентификации образцов после SBF: ИК-спектры (а) и разложение полосы при 1570–1345 см⁻¹ (врезка); дифрактограммы (b) после прогрева при 60–800 °С; изменение pH раствора SBF в процессе выдерживания (c): 1 – без ЦП; 2 – 10 об. % ЦП; 3 – 20 об. % ЦП

Fig. 2. Results of sample identification after SBF: FTIR spectra (a) and deconvolution at 1570–1345 cm⁻¹ (inset); XRD patterns (b) of the samples after heating at 60–800 °C; change in pH of SBF solution during the soaking (c): 1 – without citrated plasma; 2 – 10 vol. % citrated plasma; 3 – 20 vol. % citrated plasma

(рис. 2, c, кривые 2, 3), что указывает на продолжительное формирование биомиметического апатита в присутствии фибриновых макромолекул. Выявлено увеличение массы образцов после выдерживания в растворе SBF за счет формирования биомиметического апатита. Увеличение массы карбонат-ФК за счет апатитообразования составляет 6,0 %, а в случае гибридных композитов отмечен больший прирост массы – 8,0–8,8 %.

Следовательно, обогащение гибридных композитов на основе карбонат-ФК биомиметическим апатитом в растворе SBF сопровождается увеличением массы до 8,8 %, а также частичным гидролизом CO₃²⁻-ионов в А-положениях решетки карбонат-ГА. Присутствие фибриновой матрицы обуславливает повышенную апатитообразующую способность/биоактивность композитов по сравнению с карбонат-ФК.

Насыщение гибридных композитов ципрофлоксацином осуществляли путем выдерживания порошков в водном растворе антибиотика. Согласно спектрофотометрии на кривой поглощения ципрофлоксацина присутствует резкий скачок на участке «0,5–2,0 ч» (рис. 3, a), соответствующий поглощению 78–85 % антибиотика [25]. Далее кривая сорбции принимает пологий вид в связи с приближением концентрации ципрофлоксацина в надосадочной жидкости к равновесному значению. После 96 ч выдерживания образцы поглощают до 92 % антибиотика: для карбонат-ФК – 0,127 ммоль/г; для композитов с 10 об. % ЦП и 20 об. % ЦП – 0,126 ммоль/г. Следовательно, присутствие фибриновой матрицы в композитах не влияет на способность к поглощению антибиотика.

На ИК-спектрах карбонат-ФК и композитов с ципрофлоксацином появляются полосы колебаний групп антибиотика [26] при 1580–1410, 1305–1265, 780–730 см⁻¹ (рис. 3, b, обведены), которые накладываются на полосы колебаний CO₃²⁻-ионов и функциональных групп фибрина. В результате увеличивается площадь полос при 1850–1330 см⁻¹ для карбонат-ФК – от 70 до 91 отн. ед. (рис. 3, b, кривые 1), для карбонат-ФК/фибрин – от 60–68 до 100–102 отн. ед. (рис. 3, b, кривые 2, 3). Данные ИК-спектроскопии подтверждают, что уменьшение концентрации ципрофлоксацина в водных растворах при выдерживании гибридных композитов обусловлено именно поглощением антибиотика композитами.

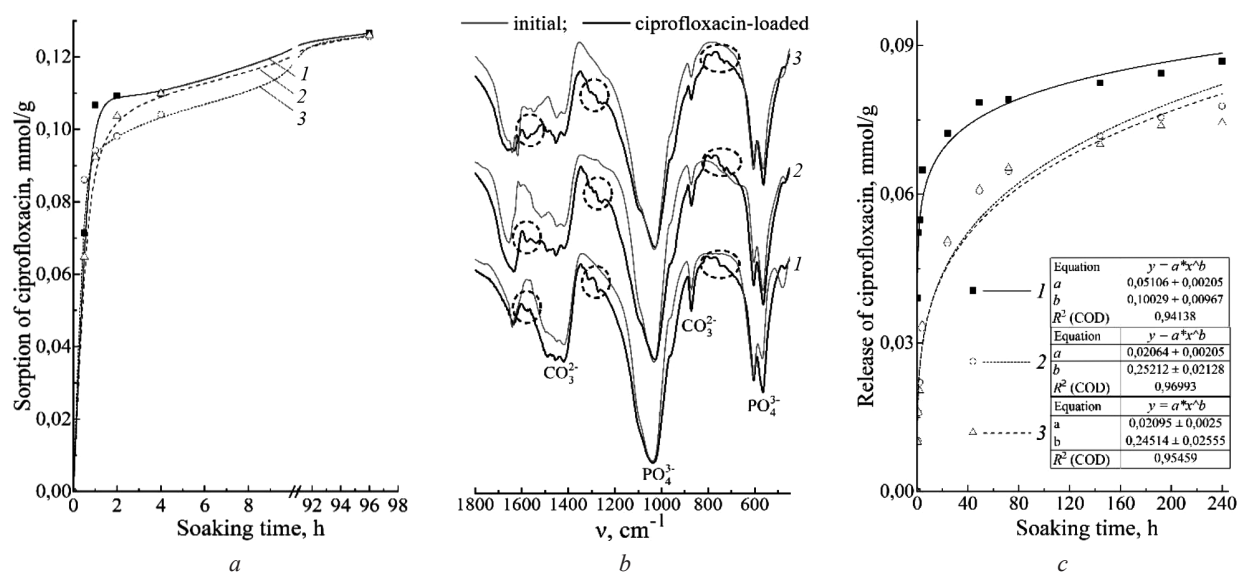


Рис. 3. Поглощение ципрофлоксацина из водных растворов (a); ИК-спектры (b) после поглощения антибиотика; высвобождение ципрофлоксацина в физиологическом растворе (c) образцами: 1 – без ЦП; 2 – 10 об.% ЦП; 3 – 20 об.% ЦП

Fig. 3. Sorption of ciprofloxacin from aqueous solutions (a); FTIR spectra (b) after the sorption; release of ciprofloxacin in physiological solution (c) by the samples: 1 – without citrated plasma; 2 – 10 vol.% citrated plasma; 3 – 20 vol.% citrated plasma

Высвобождение ципрофлоксацина исследовали с использованием порошков, содержащих антибиотик: для карбонат-ФК – 0,103 ммоль/г; для композита с 10 об.% ЦП – 0,094 ммоль/г; для композита с 20 об.% ЦП – 0,084 ммоль/г. В течение 2 суток выдерживания в физиологическом растворе (рис. 3, c) происходит скачкообразное высвобождение антибиотика, соответствующее 65–77 %. Рост кривой высвобождения происходит до 6 суток выдерживания, после чего концентрация антибиотика в надосадочной жидкости принимает равновесное значение. После выдерживания в течение 10 суток высвобождение ципрофлоксацина составляет для карбонат-ФК – 0,087 ммоль/г; для композита с 10 об.% ЦП – 0,078 ммоль/г; для композита с 20 об.% ЦП – 0,075 ммоль/г, что соответствует удалению до 89 % антибиотика из образцов.

Установлено, что зависимость высвобождения антибиотика из образцов (n_r , ммоль/г) от времени выдерживания в физиологическом растворе (τ , ч) подчиняется модели Корсмеера–Пеппаса [27, 28], которую используют для описания процессов высвобождения антибиотиков из структуры фосфатов кальция:

$$n_r(\tau) = K \cdot \tau^m, \quad (6)$$

где K – константа скорости, ммоль/(г · ч^m); m – экспонента высвобождения.

Константа скорости характеризует скорость высвобождения антибиотика и составляет для карбонат-ФК – 0,051 ммоль/(г · ч^m); для композитов с 10 об.% ЦП и 20 об.% ЦП – 0,021 ммоль/(г · ч^m) (рис. 3, c, параметр a). Экспонента высвобождения определяется механизмом высвобождения антибиотика и составляет для карбонат-ФК – 0,100; для композитов с ЦП – 0,245–0,252 (рис. 3, c, параметр b). Соблюдение условия $m < 0,500$ свидетельствует о квази-фиковском механизме высвобождения ципрофлоксацина [28], согласно которому лимитирующей стадией высвобождения является диффузия антибиотика из карбонат-ФК в физиологический раствор.

Гибридные композиты карбонат-ФК/фибрин характеризуются сопоставимыми с карбонат-ФК параметрами поглощения ципрофлоксацина, при этом наличие фибриновой матрицы обуславливает изменение константы скорости высвобождения антибиотика композитами по сравнению с карбонат-ФК.

Известно [29], что для ципрофлоксацина минимальная концентрация подавления активности *S. aureus* составляет около 0,097 ммоль/л. В свою очередь, насыщенные ципрофлоксацином

карбонат-ФК и гибридные композиты обеспечивают равновесную концентрацию антибиотика в надосадочной жидкости 0,280–0,299 ммоль/л, что свидетельствует о их потенциальной антибактериальной активности.

Выводы. Жидкофазным осаждением из Ca^{2+} -, HPO_4^{2-} -, CO_3^{2-} -содержащих растворов в присутствии цитратной плазмы (6–50 об.%) получены гибридные композиты на основе карбонат-ФК и фибриновой матрицы. Неорганическая составляющая композитов представлена аморфным карбонат-ФК и аморфизированным карбонат-гидроксиапатитом (А-тип) с отношением Са/Р 1,71. В модельном растворе SBF с pH 7,26 гибридные композиты обогащаются биомиметическим апатитом (до 8,8 мас.%) с сохранением отношения Са/Р 1,71. Фибриновые макромолекулы способствуют частичному удалению CO_3^{2-} -ионов из состава композитов и обуславливают их повышенную апатитообразующую способность.

Гибридные композиты поглощают до 92 % ципрофлоксацина из водных растворов, сорбционная емкость достигает 0,126 ммоль/г. После 10 суток выдерживания в физиологическом растворе композиты высвобождают до 89 % ципрофлоксацина; константа скорости высвобождения ципрофлоксацина композитами составляет 0,021 ммоль/(г · ч^{0,25}) против 0,051 ммоль/(г · ч^{0,10}) для карбонат-фосфатов кальция. Разработанные гибридные композиты, насыщенные ципрофлоксацином, могут быть использованы в качестве биоматериалов с антибактериальной активностью.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной программы научных исследований «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорганика» на 2021–2025 гг. (задание 2.1.04.7).

Acknowledgements. The work was supported by the State Research Program of the Republic of Belarus “Chemical technologies and materials” for 2021–2025 (task 2.1.04.7).

Список использованных источников

1. Katz, J. S. Synthetic biomaterials / J. S. Katz, J. A. Burdick // *Molecular, Cellular, and Tissue Engineering* / eds.: J. D. Bronzino, D. R. Peterson. – CRC Press, 2018. – Chapter. 43.
2. Šupová, M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: A review / M. Šupová // *Ceramics International*. – 2015. – Vol. 41, № 8. – P. 9203–9231. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.03.316>
3. Carbonated hydroxyapatite as bone substitute / E. Landi, G. Celotti, G. Logroscino, A. Tampieri // *Journal of the European Ceramic Society*. – 2003. – Vol. 23, № 15. – P. 2931–2937. [https://doi.org/10.1016/S0955-2219\(03\)00304-2](https://doi.org/10.1016/S0955-2219(03)00304-2)
4. Osteoblast activity on carbonated hydroxyapatite / A. Rupani, L. A. Hidalgo-Bastida, F. Rutten [et al.] // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. – 2012. – Vol. 100, № 4. – P. 1089–1096. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34037>
5. Osteoblast and osteoclast responses to A/B type carbonate-substituted hydroxyapatite ceramics for bone regeneration / M. M. Germaini, R. Detsch, A. Grünwald [et al.] // *Biomedical Materials*. – 2017. – Vol. 12, № 3. – P. 035008. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/aa69c3>
6. Низкотемпературное формирование и идентификация двухфазных карбонат-фосфатов кальция / И. Е. Глазов, В. К. Крутько, О. Н. Мусская, А. И. Кулак // *Журнал неорганической химии*. – 2022. – Т. 67, № 11. – С. 1541–1553. <https://doi.org/10.31857/S0044457X22600876>
7. Жидкофазный синтез карбонат-гидроксиапатита / И. Е. Глазов, В. К. Крутько, О. Н. Мусская, А. И. Кулак // *Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук*. – 2019. – Vol. 55, № 4. – P. 391–399. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-4-391-399>
8. Effect of carbonated hydroxyapatite incorporated advanced platelet rich fibrin intrasulcular injection on the alkaline phosphatase level during orthodontic relapse / A. A. Alhasyimi, P. S. Pudyani, W. Asmara, I. D. Ana // *AIP Conference Proceedings*. – 2018. – Vol. 1933, № 1. – P. 030006. <https://doi.org/10.1063/1.5023953>
9. Biomimetic fabrication of fibrin/apatite composite material / R. Yoh, T. Matsumoto, J. Sasaki, T. Sohmura // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. – 2008. – Vol. 87, № 1. – P. 222–228. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31777>
10. Использование композиционных материалов на основе фибрина и гидрогеля гидроксиапатита в риносептопластике / Р. А. Власов, В. Ф. Мельник, Е. П. Меркулова [и др.] // *Оториноларингология. Восточная Европа*. – 2013. – № 3. – С. 29–32.
11. Urish, K. L. *Staphylococcus aureus* osteomyelitis: bone, bugs, and surgery / K. L. Urish, J. E. Cassat // *Infection and Immunity*. – 2020. – Vol. 88, № 7. – Art. 10.1128/iai.00932-19. <https://doi.org/10.1128/iai.00932-19>
12. The inflammatory response to bone infection—a review based on animal models and human patients / F. L. Lüthje, L. K. Jensen, H. E. Jensen, K. Skovgaard // *Apmis*. – 2020. – Vol. 128, № 4. – P. 275–286. <https://doi.org/10.1111/apm.13027>
13. ArcR contributes to tolerance to fluoroquinolone antibiotics by regulating katA in *Staphylococcus aureus* / T. Fu, Z. Fan, Y. Li [et al.] // *Frontiers in Microbiology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1106340. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1106340>
14. Lara-Ochoa, S. Hydroxyapatite nanoparticles in drug delivery: physicochemistry and applications / S. Lara-Ochoa, W. Ortega-Lara, C. E. Guerrero-Beltrán // *Pharmaceutics*. – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. 1642. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101642>
15. Release of newer quinolones from acrylic bone cement and fibrin clots *in vitro* / K. Kanellakopoulou, S. Tsourvakas, P. Hatzigrigoris [et al.] // *Drugs*. – 1993. – Vol. 45, № 3. – P. 240–241. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300453-00073>
16. Нанокompозиты на основе апатитного трикальцийфосфата и аутофибрина / И. Е. Глазов, В. К. Крутько, Р. А. Власов [и др.] // *Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя хімічных навук*. – 2021. – Т. 57, № 4. – С. 413–423. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-413-423>

17. Effect of platelet-poor plasma additive on the formation of biocompatible calcium phosphates / I. E. Glazov, V. K. Krut'ko, A. I. Kulak [et al.] // *Materials Today Communications*. – 2021. – Vol. 47, № 5. – P. 102224. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.102224>
18. Dridi, A. Mechanism of apatite formation on a poorly crystallized calcium phosphate in a simulated body fluid (SBF) at 37 °C / A. Dridi, K. Z. Riahi, S. Somrani // *Journal of Physics and Chemistry of Solids*. – 2021. – Vol. 156. – P. 110122. <https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2021.110122>
19. Thai, T. Ciprofloxacin / T. Thai, B. H. Salisbury, P. M. Zito. – Florida: StatPearls Publ., 2023. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK535454/> (date of access: 25.06.2025).
20. Development of pH-sensitive biomaterial-based nanocomposite for highly controlled drug release / B. K. Heragh, S. Javanshir, G. R. Mahdavinia, M. R. Naimi-Jamal // *Results in Materials*. – 2022. – Vol. 16. – P. 100324. <https://doi.org/10.1016/j.rinma.2022.100324>
21. Doebelin, N. Profex: a graphical user interface for the Rietveld refinement program BGMN / N. Doebelin, R. Kleeberg // *Journal of Applied Crystallography*. – 2015. – Vol. 48, № 5. – P. 1573–1580. <https://doi.org/10.1107/S1600576715014685>
22. Formation of the Hydroxyapatite-based Hybrid Materials in Presence of Platelet-Poor Plasma Additive / I. E. Glazov, V. K. Krut'ko, T. V. Safronova [et al.] // *Biomimetics*. – 2023. – № 8. – P. 297. <https://doi.org/10.3390/biomimetics8030297>
23. Стабілізація аморфного стану карбонат-фосфатів кальція фосфат-іонами / І. Е. Глазов, В. К. Крутько, О. Н. Мусская, А. І. Кулак // *Доклады Национальной академии наук Беларуси*. – 2022. – Т. 66, № 5. – С. 501–508. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-5-501-508>
24. Nzulumike, A. N. O. Fibrin Formation and Morphologies at Biomaterial Interfaces: PhD thesis / A. N. O. Nzulumike. – Kgs. Lyngby, 2022. – 178 p.
25. Complete Elimination of the Ciprofloxacin Antibiotic from Water by the Combination of Adsorption–Photocatalysis Process Using Natural Hydroxyapatite and TiO₂ / S. Cheikh, A. Imessaoudene, J.-C. Bollinger [et al.] // *Catalysts*. – 2023. – Vol. 13, № 2. – P. 336. <https://doi.org/10.3390/catal13020336>
26. FTIR spectroscopy: A tool for quantitative analysis of ciprofloxacin in tablets / S. Pandey, P. Pandey, G. Tiwari [et al.] // *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2012. – Vol. 74, № 1. – P. 86. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.102551>
27. Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems / ed. M. L. Bruschi. – Woodhead Publishing, 2015. – 198 p. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-02342-8>
28. Release kinetics–concepts and applications / M. P. Paarakh, P. A. Jose, C. M. Setty, G. V. Peterchristoper // *Journal of Pharmacy Research & Technology (IJPR)*. – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 12–20. <https://doi.org/10.31838/ijpr/08.01.02>
29. Páez, P. L. Effect of the association of reduced glutathione and ciprofloxacin on the antimicrobial activity in *Staphylococcus aureus* / P. L. Páez, M. C. Becerra, I. Albasa // *FEMS Microbiology Letters*. – 2010. – Vol. 303, № 1. – P. 101–105. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01867.x>

References

1. Katz J. S., Burdick J. A. Synthetic biomaterials. Bronzino J. D., Peterson D. R. (eds.). *Molecular, Cellular, and Tissue Engineering*. CRC Press, 2018. Chapter. 43.
2. Šupová M. Substituted hydroxyapatites for biomedical applications: A review. *Ceramics International*, 2015, vol. 41, no. 8, pp. 9203–9231. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.03.316>
3. Landi E., Celotti G., Logroscino G., Tampieri A. Carbonated hydroxyapatite as bone substitute. *Journal of European Ceramic Society*, 2003, vol. 23, no. 15, pp. 2931–2937. [https://doi.org/10.1016/S0955-2219\(03\)00304-2](https://doi.org/10.1016/S0955-2219(03)00304-2)
4. Rupani A., Hidalgo-Bastida L. A., Rutten F., Dent A., Turner I., Cartmell S. Osteoblast activity on carbonated hydroxyapatite. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2012, vol. 100, no. 4, pp. 1089–1096. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34037>
5. Germaini M.-M., Detsch R., Grünwald A., Magnaudeix A., Lalloue F., Boccaccini A. R., Champion E. Osteoblast and osteoclast responses to A/B type carbonate-substituted hydroxyapatite ceramics for bone regeneration. *Biomedical materials*, 2017, vol. 12, no. 3, pp. 035008. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/aa69c3>
6. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Kulak A. I. Low-temperature formation and identification of biphasic calcium carbonate-phosphates. *Russian Journal of Inorganic Chemistry*, 2022, vol. 67, no. 11, pp. 1718–1730 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S0036023622601313>
7. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Kulak A. I. Wet synthesis of carbonated hydroxyapatite. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2019, vol. 55, no. 4, pp. 391–399 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2019-55-4-391-399>
8. Alhasyimi A. A., Pudyani P. S., Asmara W., Ana I. D. Effect of carbonated hydroxyapatite incorporated advanced platelet rich fibrin intrasulcular injection on the alkaline phosphatase level during orthodontic relapse. *AIP Conference Proceedings*, vol. 1933, no. 1, pp. 030006. <https://doi.org/10.1063/1.5023953>
9. Yoh R., Matsumoto T., Sasaki J., Sohmura T. Biomimetic fabrication of fibrin/apatite composite material. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2008, vol. 87, no. 1, pp. 222–228. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31777>
10. Vlasov R. A., Melnik V. F., Merkulova E. P., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Kulak A. I., Lesnikovich L. A., Ulasevich S. A. Application of composite materials on the basis of fibrine and hydrogel of hydroxyapatite for rhinoseptoplasty. *Otorinolaringologiya. Vostochnaya Evropa = Otorhinolaryngology. Eastern Europe*, 2013, no. 3, p. 29–32 (in Russian).
11. Urish, K. L., Cassat J. E. *Staphylococcus aureus* osteomyelitis: bone, bugs, and surgery. *Infection and Immunity*, 2020, vol. 88, no. 7, art. no. 10.1128/iai.00932-19. <https://doi.org/10.1128/iai.00932-19>
12. Lüthje F. L., Jensen L. K., Jensen H. E., Skovgaard K. The inflammatory response to bone infection—a review based on animal models and human patients. *Apmis*, 2020, vol. 128, no. 4, pp. 275–286. <https://doi.org/10.1111/apm.13027>
13. Fu T., Fan Z., Li Y., Li Z., Du B., Liu S., Cui X., Zhang R., Zhao H., Feng Y., Xue G., Cui J., Yan C., Gan L., Feng J., Xu Z., Yu Z., Tian Z., Ding Z., Chen J., Chen Y., Yuan J. ArcR contributes to tolerance to fluoroquinolone antibiotics by regulating katA in *Staphylococcus aureus*. *Frontiers in Microbiology*, 2023, vol. 14, pp. 1106340. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1106340>
14. Lara-Ochoa S., Ortega-Lara W., Guerrero-Beltrán C. E. Hydroxyapatite nanoparticles in drug delivery: physicochemistry and applications. *Pharmaceuticals*, 2021, vol. 13, no. 10, p. 1642. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13101642>

15. Kanellakopoulou K., Tsourvakas S., Hatzigrigoris P., Chrysouli Z., Dounis E., Giamarellou H. Release of newer quinolones from acrylic bone cement and fibrin clots in vitro. *Drugs*, 1993, vol. 45, no. 3, pp. 240–241. <https://doi.org/10.2165/00003495-199300453-00073>
16. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Vlasov R. A., Musskaya O. N., Kulak A. I. Nanocomposites based on apatitic tricalcium phosphate and autofibrin. *Vestsi Natsyyanal'nai akademii navuk Belarusi. Seryya khimichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2021, vol. 57, no. 4, pp. 413–423 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2021-57-4-413-423>
17. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Kulak A. I., Musskaya O. N., Vlasov R. A., Malakhovsky P. O., Dileep Kumar V. G., Surya P. S., Sridhar M. S., Reddy N. Effect of platelet-poor plasma additive on the formation of biocompatible calcium phosphates. *Materials Today Communications*, 2021, vol. 47, no. 5, pp. 102224. <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.102224>
18. Dridi A., Riahi K. Z., Somrani S. Mechanism of apatite formation on a poorly crystallized calcium phosphate in a simulated body fluid (SBF) at 37 °C. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 2021, vol. 156, pp. 110122. <https://doi.org/10.1016/j.jpcs.2021.110122>
19. Thai T., Salisbury B.H., Zito P.M. *Ciprofloxacin*. Florida, StatPearls Publishing, 2023. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK535454/> (Accessed 25 June 2025).
20. Heragh B. K., Javanshir S., Mahdavinia G. R., Naimi-Jamal M. R. Development of pH-sensitive biomaterial-based nanocomposite for highly controlled drug release. *Results in Materials*, 2022, vol. 16, p. 100324. <https://doi.org/10.1016/j.rinma.2022.100324>
21. Doebelin N., Kleeberg R. Profex: a graphical user interface for the Rietveld refinement program BGMN. *Journal of applied crystallography*, 2015, vol. 48, no. 5, pp. 1573–1580. <https://doi.org/10.1107/S1600576715014685>
22. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Safronova T. V., Sazhnev N. A., Kil'deeva N. R., Vlasov R. A., Musskaya O. N., Kulak A. I., Formation of the Hydroxyapatite-based Hybrid Materials in Presence of Platelet-Poor Plasma Additive. *Biomimetics*, 2023, no. 8, pp. 297. <https://doi.org/10.3390/biomimetics8030297>
23. Glazov I. E., Krut'ko V. K., Musskaya O. N., Kulak A. I. Stabilization of the amorphous state of calcium carbonate-phosphates with phosphate ions. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2022, vol. 66, no. 5, pp. 501–508 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-5-501-508>
24. Nzulumike A. N. O. *Fibrin Formation and Morphologies at Biomaterial Interfaces* [PhD thesis]. Kongens Lyngby, 2022. 178 p.
25. Cheikh S., Imessaoudene Ali, Bollinger J.-C., Hadadi A., Manseri A., Bouzaza A., Assadi A., Amrane A., Zamouche M., El Jery A., Mouni L. Complete Elimination of the Ciprofloxacin Antibiotic from Water by the Combination of Adsorption–Photocatalysis Process Using Natural Hydroxyapatite and TiO₂. *Catalysts*, 2023, vol. 13, no. 2, p. 336. <https://doi.org/10.3390/catal13020336>
26. Pandey S., Pandey P., Tiwari G., Tiwari R., Rai A. K. FTIR spectroscopy: A tool for quantitative analysis of ciprofloxacin in tablets. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 2012, vol. 74, no. 1, p. 86. <https://doi.org/10.4103/0250-474X.102551>
27. Bruschi M. L. *Strategies to modify the drug release from pharmaceutical systems*. Woodhead Publishing, 2015. 198 p. <https://doi.org/10.1016/C2014-0-02342-8>
28. Paarakh M. P., Jose P. A., Setty C. M., Peterchristoper G. V. Release kinetics—concepts and applications. *International Journal of Pharmacy Research & Technology*, 2018, vol. 8, no. 1, pp. 12–20. <https://doi.org/10.31838/ijprt/08.01.02>
29. Páez P. L., Becerra M. C., Albasa I. Effect of the association of reduced glutathione and ciprofloxacin on the antimicrobial activity in *Staphylococcus aureus*. *FEMS microbiology letters*, 2010, vol. 303, no. 1, pp. 101–105. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01867.x>

Інфармацыя аб аўтарах

Глазов Ілья Евгеньевич – кандидат хімічных навук, старшы навучны супрацоўнік. Інстытут агульнай і неарганічнай хіміі НАН Беларусі (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: che.glazov@mail.ru

Крут'ко Валентіна Канстанцінаўна – кандидат хімічных навук, доцент, заведуючы лабараторыяй. Інстытут агульнай і неарганічнай хіміі НАН Беларусі (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: tsuber@igic.bas-net.by

Мусская Ольга Николаевна – кандидат хімічных навук, доцент, вядучы навучны супрацоўнік. Інстытут агульнай і неарганічнай хіміі НАН Беларусі (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: musskaja@igic.bas-net.by

Крут'ко Евгений Николаевич – старшы навучны супрацоўнік. Інстытут агульнай і неарганічнай хіміі НАН Беларусі (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: ev_krutsko@igic.bas-net.by

Кулак Анатолий Иосифович – акадэмік, доктар хімічных навук, прафесар, дырэктар. Інстытут агульнай і неарганічнай хіміі НАН Беларусі (ул. Сурганова, 9/1, 220072, Мінск, Рэспубліка Беларусь). E-mail: kulak@igic.bas-net.by

Information about the authors

Glazov Ilya E. – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: che.glazov@mail.ru

Krut'ko Valentina K. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Head of the Laboratory. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: tsuber@igic.bas-net.by

Musskaya Olga N. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Leading Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: musskaja@igic.bas-net.by

Krutsko Evgeny N. – Senior Researcher. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ev_krutsko@igic.bas-net.by

Kulak Anatoly I. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Director. Institute of General and Inorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (9/1, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: kulak@igic.bas-net.by