

На правах рукописи

ГУСЕВ ИГОРЬ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**РАЗРАБОТКА ВЫСОКОСТРУКТУРИРОВАННЫХ ГИДРОГЕЛЕВЫХ
ДЕПО-МАТЕРИАЛОВ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

05.17.06 – технология и переработка полимеров и композитов

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата технических наук

Москва – 2015

Работа выполнена на кафедре «Химические технологии и нетканые материалы» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет технологий и управления К.Г. Разумовского (Первый казачий Университет)» и в ООО «Колетекс», г. Москва

Научный руководитель: Доктор технических наук, профессор
Олтаржевская Наталия Дмитриевна

Официальные оппоненты: доктор технических наук, доцент
Жуковский Валерий Анатольевич,
ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский университет
промышленных технологий и дизайна», заведующий
кафедрой «Безопасность жизнедеятельности»

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Рыльцев Владимир Валентинович,
ОАО «Научно-исследовательский институт тек-
стильных материалов»

Ведущая организация: **Группа Компаний «Производство альгинатных
материалов», (ГК Пальма)**

Защита состоится «25» июня 2015 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета Д **212.144.07** при ФГБОУ ВО «Московский государственный университет дизайна и технологии» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Садовническая, д. 33.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского государственного университета дизайна и технологии, и на сайте:
<http://www.mgudt.ru/aspirantura/dissertations.aspx>

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь совета
Д 212.144.07
e-mail: alkarine@mail.ru

Александян Карине Гришаи

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создание новых полимерных материалов – носителей лекарственных препаратов (ЛП) для их направленной доставки и пролонгированного высвобождения в очаге поражения остается актуальной задачей для исследований в области химии и медицины во всем мире. Особое значение имеет разработка систем доставки ЛП при лечении онкологических заболеваний. Применяемые для подавления опухолевого роста ЛП (цитостатики и др.), для лучевой терапии (радиомодификаторы, радиосенсибилизаторы), обладающие большим сродством к опухолевым клеткам (60-90%), попадают также и в здоровые ткани. Это приводит к снижению эффективности противоопухолевой терапии при одновременном нарастании побочного токсического действия, зачастую требующего дезинтоксикационных процедур или даже перерывов в лечении. Традиционно используемые методы системного подведения ЛП к опухоли (парентеральный, оральный) не позволяют ограничить их локализацию зоной очага поражения.

В ООО «Колетекс» в результате многолетних системных исследований разработана технология получения гидрогелевых лечебных депо-материалов медицинского назначения на основе альгината натрия с иммобилизованными в них ЛП. Благодаря этим лечебным депо-материалам ЛП, направленно вводимый в полости организма (ректально, вагинально или орофарингеально), высвобождается из полимерного материала за счет его набухания, растворения и вследствие чего ЛП поступает непосредственно к пораженным участкам (направленная доставка), максимально приближенно к опухолевым тканям, что способствует улучшенному терапевтическому эффекту при лечении. Однако, такой способ введения, решая многие проблемы, не всегда позволяет четко ограничить область поступления ЛП, что связано, в том числе, с вязкостью композиции. Если полимерная композиция жидкая, она растекается по зоне введения, если густая – ее введение бывает болезненным для пациента. Поэтому разработка полимерных систем, обеспечивающих максимально направленный и пролонгированный транспорт ЛП с высвобождением непосредственно в очаге поражения, остается очень важной и актуальной задачей. Диссертационная работа выполнена в рамках исполнения Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу», что так же подтверждает ее актуальность.

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поставленная задача потребовала изучения широкого круга литературных источников, посвященных технологии производства, получению и переработке полимерных материалов, используемых в медицинской практике и перспективам их применения в медицине, в т.ч. в онкологии, оценке способов получения депо-материалов на полимерной основе. Этим вопросам посвящены работы М.И. Штильмана, В.А. Жуковского, Л.С. Гальбрайха, Н.Р. Кильдеевой, И.М. Липатовой, Н.Д. Олтаржевской, Г.Е. Кричевского, М.А. Коровиной, В.Н. Филатова, В.В. Рыльцева, Е.О. Медушевой, Г.А. Вихоревой, С.А. Кокшарова и др.

ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цель данной работы состоит в обосновании и разработке технологии создания высокоструктурированных гидрогелевых лечебных депо-материалов (диски) на основе альгината натрия с направленным пролонгированным действием ЛП, обратимо иммобилизованных в полимерном носителе.

Поставленная в работе цель определяет следующие задачи исследования:

- изучение реологических свойств гидрогелей на основе альгината натрия, влияющих на их структурирование;
- изучение процесса структурирования полимерной композиции на основе альгината натрия, определяющего технологию получения структурированных гидрогелевых депо-материалов (дисков);
- исследование физико-механических характеристик гидрогелевых дисков на основе альгината натрия;
- изучение скорости и полноты высвобождения ЛП из гидрогелевых дисков, определяющих эффективность лечебного действия;
- разработка технологии приготовления гидрогелевых дисков на основе альгината натрия с ЛП в производственных условиях и их изучение.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

1. Впервые на основании систематического изучения реологических, деформационных свойств гидрогелей на основе полисахаридов (альгинат натрия, сукцинат хитозана, пектин) выявлены закономерности, отражающие зависимость вязкостных

свойств композиций от состава и концентрации полимеров, их соотношения и введения ЛП. Обнаружено неаддитивное влияние на вязкость введения в композицию на основе альгината других полисахаридов (сукцинат хитозана, пектин).

2. С целью ингибирования радиационной деструкции лечебных композиций на основе полисахаридов при гамма-стерилизации использована методология тестирования системы с помощью известных препаратов-ингибиторов радикально-цепных реакций. Показано, что при гамма-стерилизации лечебных композиций первопричиной радиационной деструкции полисахаридов является радиолиз воды, содержащейся в гидрогеле, с образованием гидроксил-радикалов. Установлено, что спирты, в т.ч. многоатомные (глицерин), проявляют эффективное ингибирующее действие на радиационную деструкцию биополимерой композиции.

3. Определены особенности массопереноса ЛП из лечебных гидрогелевых дисков в специфических условиях использования их при лечении различных заболеваний по принципу направленной доставки к очагу поражения и показано, что скорость высвобождения лимитируется скоростью набухания и растворения полимеров, входящих в композицию, и наиболее адекватно описывается уравнением реакции второго порядка.

4. На основании анализа диффузионно-сорбционных закономерностей массопереноса ЛП из дисков на основе полимеров-полисахаридов в модельные внешние среды (бура-янтарный буфер, физиологический раствор) с различными значениями рН и изучения кинетики набухания этих полимеров в указанных условиях разработаны способы регулирования скорости высвобождения ЛП путем создания композиций альгинат натрия/сукцинат хитозана/пектин различного состава.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ

Теоретическая значимость работы заключается в следующем:

выявлены количественные закономерности, характеризующие реологические свойства гидрогелей-полисахаридов, и показано влияние на их строение концентрация используемых биополимеров (альгинат натрия, сукцинат хитозана, пектин); изучены радикально-цепные процессы, протекающие при радиационной стерилизации гидрогелей и показано, что для рассматриваемых композиций характерна радиационная деструкция за счет содержащейся в гидрогеле воды (радиолиз), предложен способ ингибирования введением в гидрогели многоатомных спиртов; на основе результатов, полученных при изучении особенностей межфазного массопереноса ЛП, физически

иммобилизованных в геле, и влияния на этот процесс гетерогенной структуры гидрогеля и его полимерного состава, научно обосновано создание оригинальной композиции и технологии ее желирования, обеспечивающих получение дисков с заранее заданными свойствами (лечебными, техническими, эксплуатационными).

Практическая значимость работы заключается в следующем:

1. Создана и внедрена в производство новая отечественная технология получения лечебных дисков для направленного подведения к очагу поражения и пролонгированного действия импрегнированных в них ЛП, что способствует эффективному и экономичному лечению, в том числе онкологических больных.

2. Разработаны составы устойчивых к радиационной деструкции в условиях гамма-стерилизации полимерных композиций на основе альгината натрия и широкого спектра ЛП, обеспечивающие их отсроченное желирование, достижение требуемых медицинских (нетоксичность, время действия, концентрационные профили) и технологических (время желирования, прочностные характеристики) показателей.

3. Доказана возможность расширения сырьевой базы при получении лечебных дисков на основе альгината натрия по технологии отсроченного желирования за счет использования альгината натрия различной молекулярной массы и частичной замены его другими wybranными полисахаридами (пектин, сукцинат хитозана), в достижении медицинских и технологических требований к дискам.

4. Разработана технология получения дисков на основе альгината натрия «Колегель-АДЛ-Ч-диск», содержащих ЛП диоксидин, лидокаин, биологически активное вещество (БАВ) чернику, «Колегель-ДНК-Л-Ч-диск», содержащих ЛП деринат, лидокаин, БАВ чернику, «Колегель-ДНК-Ч-диск», содержащих ЛП деринат, БАВ чернику, которые успешно прошли токсикологические и клинические испытания.

5. Разработана и утверждена техническая документация (технические условия, технологический регламент) для промышленного производства гидрогелевых дисков с направленным пролонгированным действием ЛП.

6. Проведены технические, санитарно-химические, токсикологические, клинические испытания созданных по разработанной технологии дисков, по результатам которых получены положительные заключения, подтверждающие возможность внедрения лечебных дисков в клиническую практику.

7. Экспериментальные исследования реализованы в условиях промышленного производства, созданного при участии диссертанта в рамках выполнения Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». На

созданном и принятом госкомиссией Министерства промышленности и торговли РФ производстве предприятия ООО «Колетекс» освоен выпуск разработанных гидрогелевых материалов (диски гидрогелевые «Колегель-диск»).

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методологической основой исследования являлись общенаучные и специальные методы в области современной химии и физики полимеров, используемые в медицинской практике. Использованы современные, объективные методы исследования свойств полимеров: вискозиметрия, физико-механический текстурный анализ, спектрофотометрический анализ, методы радиационной химии, стандартные и специально разработанные методики испытаний. Стерилизацию полученных изделий медицинского назначения в промышленных условиях проводили методом электронно-лучевой обработки на электронном ускорителе ЭУ-003 в ОАО «НИИ ТФА», в лабораторных условиях – на радиационно-химической установке РХМ- γ -20 в «РХТУ им. Д. И. Менделеева». Определение стерильности материалов, токсикологические исследования проводили с использованием стандартизированных методик. Для обработки полученных экспериментальных данных использовали общепринятые методы математической статистики, стандартные программы (доверительная вероятность 95%).

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. В качестве основного биополимера-полисахарида для получения высокоструктурированных гидрогелевых дисков с ЛП обосновано и предложено использование альгината натрия, в отношении которого известны его гемостатические свойства и способность стимулировать заживление ран.
2. Разработан метод структурирования альгината натрия на основе использования системы «внутреннего желирования» за счет добавления труднорастворимой фармакологически разрешенной к применению карбоновой кислоты (2,4-гександиеновой - ГК).
3. Изучено влияние радиационной стерилизации ($\gamma = 6\text{кГр}$, $\tau = 180$ мин) на деструкцию высокоструктурированных гидрогелевых дисков и показано, что для сохранения их формоустойчивости целесообразно вводить в композиции многоатомные спирты, и, в частности, глицерин в концентрации 0,2-1,0%, что одновременно способствует улучшению гомогенизации композиции и отсрочке времени желирования.

4. На основании анализа диффузионно-сорбционных закономерностей массопереноса ЛП из композиции на основе высокоструктурированных полимеров-полисахаридов в модельные внешние среды (бура-янтарный буфер, физиологический раствор) и изучения кинетики набухания этих полимеров в указанных условиях разработаны способы регулирования скорости высвобождения ЛП из дисков путем добавления к альгинату натрия биополимеров сукцината хитозана и пектина. Показано, что увеличение концентрации соли хитозана и пектина снижает скорость высвобождения ЛП, причем сукцинат хитозана в большей степени влияет на скорость высвобождения ЛП.

5. Доказано снижение степени радиоактивной деструкции раствора альгината натрия за счет добавления в композицию многоатомных спиртов (глицерин) для «перехвата» свободных радикалов, образующихся в результате радиолитического распада воды в процессе проведения гамма-стерилизации.

6. Разработана научно обоснованная эффективная технология и технологическая документация для получения дисков медицинского назначения с ЛП, базирующаяся на структурировании природных полимеров-полисахаридов, реализованная в промышленных условиях.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Достоверность результатов диссертации подтверждена использованием различных методик, выполненных с применением сертифицированного современного оборудования, доказана воспроизводимостью получаемых результатов, апробацией в производственных и клинических условиях. Материалы работы доложены на Всероссийских и международных научных конференциях: «Современные тенденции развития химии и технологии полимерных материалов», г. Санкт-Петербург – 2012, «Кинетика и механизм кристаллизации. Кристаллизация и материалы нового поколения», г. Иваново – 2012, «Медтекстиль», г. Москва – 2012, «Инновации молодежной науки», г. Санкт-Петербург – 2014, «Противоопухолевая терапия: от эксперимента к клинике», г. Москва – 2014, «Клиническая онкорadiология», г. Москва – 2015; Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», г. Москва – 2013, «XXIII International Congress International Federation of Associations of textile chemists and colourists», г. Будапешт – 2013. По теме работы опубликовано 19 научных работ, в том числе 8 научных работ опубликовано в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, 11 – в сборниках материалов научно-практических конференций, в том числе ме-

ждународных. Получено 4 патента на изобретения. Диссертация изложена на 161 странице, содержит 24 таблицы, 53 рисунка, 138 источников литературы. В 7 приложениях представлены методические материалы, разработанная техническая документация, результаты технических, токсикологических и клинических испытаний созданных материалов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность, социальная значимость диссертационного исследования, сформулирована степень его разработанности. Определены цели работы и решаемые для их достижения задачи. Отмечены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Освещены методология и методы исследования, положения, выносимые на защиту. Приведены сведения о степени достоверности и апробации результатов исследования.

В первой главе представлен анализ литературных данных, характеризующих перспективы и специфику использования полимеров и, в частности, биополимеров в медицине, технологии получения и использования различных гелей. Описана специфика и области применения гелей медицинского назначения с ЛП для лечения различных заболеваний, в том числе онкологических. Приведено описание разновидностей и специфики систем адресной доставки ЛП. Рассмотрены требования, предъявляемые к полимерным носителям для применения их в медицинской практике, а также дан анализ природных биополимеров-полисахаридов с точки зрения возможности их дальнейшего использования для разработки гидрогелевых дисков. Кратко описаны методы структурирования природных биополимеров-полисахаридов с целью придания им определенной формы. Описаны основные принципы высвобождения ЛП из структурированных гидрогелевых материалов во внешнюю среду.

Вторая глава посвящена описанию объектов и методов исследования, методик испытаний, разработанных в т.ч. с участием автора.

В третьей главе изложены результаты экспериментальной работы. В **разделе 3.1** на основании результатов предварительных исследований и по рекомендациям врачей были определены характеристики, которые необходимо учитывать при создании разрабатываемых депо-материалов: вязкость формовочной композиции не должна превышать 80 Па·с, время потери текучести (ВПТ) – не менее 15 минут, процент деформации получаемых гидрогелевых дисков при сдавливании не более

30%. Обоснован выбор в качестве основного ингредиента для их создания биополимера-полисахарида альгината натрия.

Раздел 3.2 посвящен изучению реологических свойств растворов альгината натрия (Alg-Na), используемого в формовочной композиции для получения дисков. С целью определения оптимального состава композиции и нужных характеристик Alg-Na вискозиметрическим экстраполяционным методом проведен расчет ММ Alg-Na различных партий, что обуславливает различие в загущающей и гелеобразующей способности изучаемого полимера. Установлено, что с уменьшением молекулярной массы Alg-Na увеличивается текучесть альгинатных растворов. Использование низкомолекулярных альгинатов (ММ 137кДа, 143кДа) не обеспечивает требуемой прочности гидрогелевых дисков. Для определения оптимальной концентрации Alg-Na в исходной формовочной композиции исследовались растворы Alg-Na различной концентрации в диапазоне 2-6% по сухому веществу и ММ 380 и 337 кДа. Получаемую вязкость сравнивали с рекомендованными характеристиками (раздел 3.1). Показано, что оптимальный состав формовочного раствора для создания гидрогелевых дисков – 2-4% ММ(Alg) 380 кДа и 2-5% ММ(Alg) 337 кДа (рисунок 1). Для регулирования реологических свойств альгинатной формовочной композиции, в нее вводили дополнительно полисахариды сукцинат хитозана (СХ) и пектин (П) в соотношении 30-70/70-30% (рисунок 2).

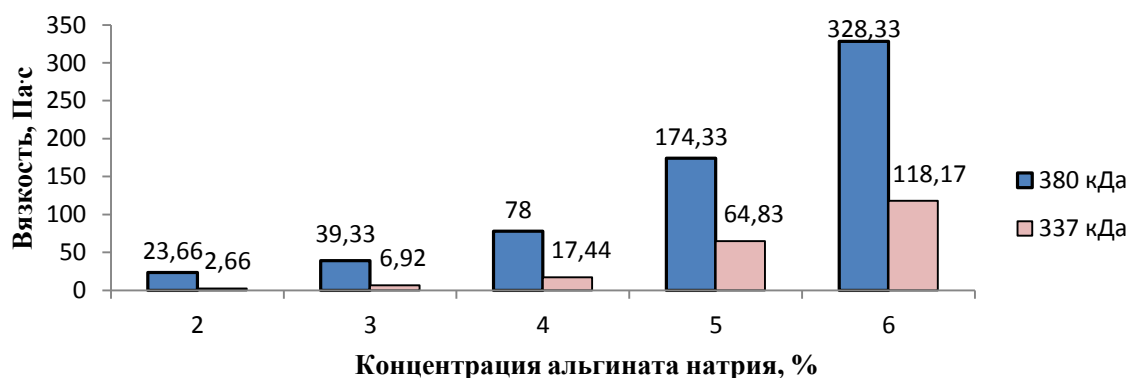


Рисунок 1. Влияние концентрации альгината натрия марки 500 (ММ 380 кДа) и марки 700 (ММ 337 кДа) на вязкость их водных растворов.

Показано, что вязкость раствора Alg/П по сравнению с раствором Alg-Na ниже в 2-8 раз, а вязкость раствора Alg/СХ ниже в 3 раза. Снижение вязкости смеси Alg/СХ и Alg/П свидетельствует об ограниченной совместимости этих полимеров в водном растворе. Введение ЛП (на примере лидокаина гидрохлорида) в формовочную композицию на основе Alg-NA почти не сказывается на ее реологических свойствах.

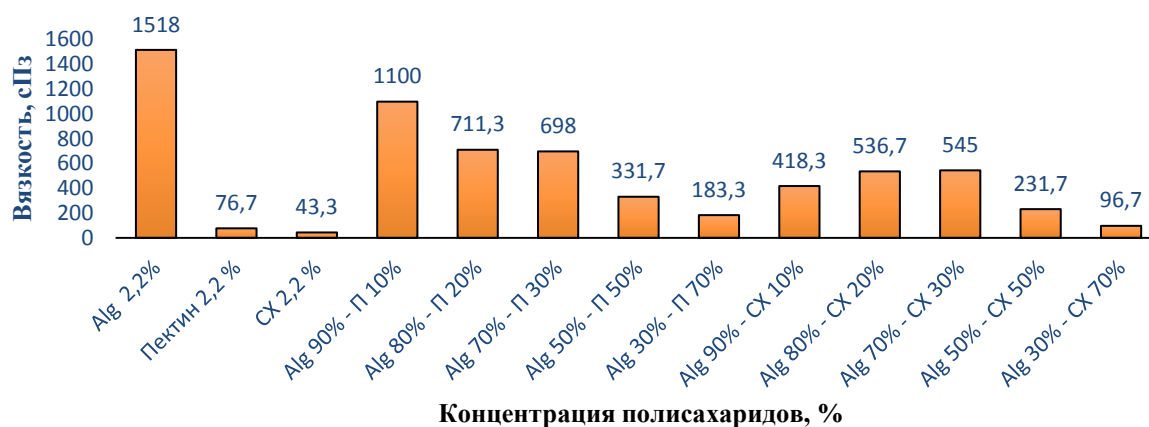


Рисунок 2. Влияние введения пектина (П) и сукцината хитозана (CX) на вязкость композиции на основе альгината натрия (ММ = 380 кДа).

После введения лидокаина в полимерные композиции на основе Alg/П и Alg/CX их вязкость становится примерно одинаковой по сравнению с вязкостями смесей Alg/П и Alg/CX без лидокаина, что необходимо учитывать при разработке технологии получения гидрогелевых дисков.

В **разделе 3.3** рассматривается влияние радиационной (6 кГр, $\tau = 3$ ч) стерилизации (обязательная технологическая операция при выпуске медицинской продукции) на реологические свойства формовочной композиции на основе Alg-Na. Установлен факт снижения вязкости стерилизуемой композиции.

Проведен анализ литературных источников, подтвердивших образование вследствие радиолитического разложения воды свободных радикалов, ответственных за деструкцию полимеров гидрогелевой композиции. Для предотвращения падения вязкости в качестве ингибитора образовавшихся свободных радикалов изучали применимость акцепторов $\dot{O}H$, после чего решено было вводить в полимерную композицию многоатомные спирты, в частности, глицерин.

Раздел 3.4 посвящен разработке методов структурирования (желирования) полимерной композиции. Было разработано 2 способа желирования раствора Alg-Na. Способ 1 заключался во введении различных труднорастворимых солей двухвалентных металлов. Способ 2 – в использовании системы на основе нерастворимой соли кальция и фармакологически приемлемой труднорастворимой 2,4-гександиеновой кислоты (сорбиновая кислота-СК). Одним из важных технологических параметров при создании гидрогелевых дисков является ВПТ. В данном разделе приведены экспериментальные данные по установлению ВПТ для каждого способа, что позволило определить более технологически приемлемый вариант структурирования дисков. С целью структурирования формовочной композиции рассмотрено применение 7 солей двухвалентных металлов. При анализе солей установлено, что для структурирования аль-

гината натрия целесообразно использование CaSO_4 (1% масс.) для способа 1 и CaCO_3 для способа 2. Показано, что ВПТ раствора Alg-Na по способу 1 протекает за 8 минут, уменьшение концентрации CaSO_4 с 1,0% до 0,5 % полного структурирования Alg-Na не обеспечивает, а увеличение, наоборот, уменьшает ВПТ. При использовании способа 2 изучалась целесообразность введения соли кальция и СК в различных диапазонах от 0,20-0,28% CaCO_3 и 0,30-0,68% СК, при концентрации Alg-Na 2,0-3,0% с шагом 0,2% массовых. Установлено, что при концентрациях CaCO_3 0,20%, СК 0,28% и 0,46% при концентрации Alg-Na 2,0-2,8% достигается максимальное время потери текучести – 15 минут.

Раздел 3.5 посвящен определению диапазона концентраций ионов Ca^{2+} в формовочной композиции на основе Alg-Na. Верхняя граница диапазона концентраций ионов Ca^{2+} определяется ВПТ, нижняя – физико-механическими свойствами структурированных гидрогелевых материалов. Показано, что концентрация ионов Ca^{2+} , вводимых в формовочную композицию, должна быть 0,2-0,3% для способа 2 и 0,8-1,5% – для способа 1.

В **раздел 3.6** оценивались физико-механические характеристики разрабатываемых гидрогелевых дисков на основе альгината натрия, как в чистом виде, так и с дополнительными компонентами – полисахаридами СХ и П. Рассматривали две характеристики: деформацию диска на силу сжатия (1000 г) и упругость при той же нагрузке. Эти параметры, заданные врачами, необходимо учитывать при использовании гидрогелевых дисков на практике. При закладке дисков в полость организма пациента прилагается определенное усилие (сдавливание), при этом диск не должен рассыпаться или полностью деформироваться, что затруднит его точное, глубокое и полное введение. Установлено, что оптимальная концентрация Alg-Na составляет от 2,2% - 2,6% с массой CaCO_3 – 0,100г и СК – 0,224г. При данных концентрациях структурированные гидрогелевые диски после стерилизации (6 кГр) остаются упругими и не теряют форму. При добавлении СХ и П в формовочную композицию на основе Alg-Na оптимален состав дисков Alg/П 50-90%/10-50% и Alg/СХ 70-90%/10-30% соответственно. При данных концентрациях полисахаридов диски после γ -стерилизации (6 кГр) не теряют своей формоустойчивости. Эти исследования проводили на приборе Brookfield СТЗ.

В **разделе 3.7** рассматривалась способность гидрогелевых дисков к набуханию в средах различного объема с различным рН, что связано с областью их применения в медицинской практике (например, в гинекологии, оториноларингологии). Применяемые диски набухали и растворялись в полостях организма от 18 часов (гинекология) до

нескольких суток (оториноларингология), такое медленное набухание связано с различным и, в ряде, случаев очень малым объемом жидкости во внешней среде, что позволяет использовать диск как носитель (депо) для ЛП и как защитный разграничивающий элемент внутри организма.

В разделе 3.8 изучалась скорость высвобождения ЛП (на примере диоксилина, лидокаина, 5-фторурацила) из гидрогелевых дисков во внешнюю среду и возможность ее регулирования (рисунок 3,4). В течение 60 минут при рН 4-6 ед. десорбирует примерно 50 % ЛП, введенного в диск. При повышенной кислотности (гинекология) массоперенос ЛП снижается, что, вероятно, объясняется уплотнением гидрогелевого диска в кислых средах. В нейтральной среде наблюдается высокий начальный массоперенос ЛП за счет более быстрого набухания и растворения верхней оболочки диска, далее ЛП высвобождается равномерно.

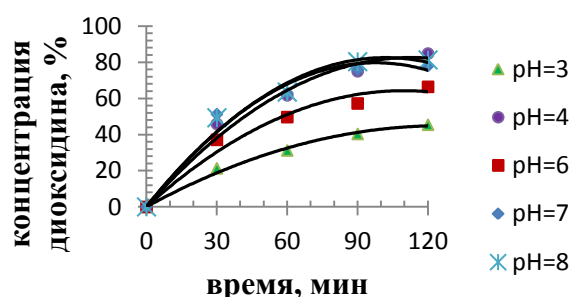


Рисунок 3. Влияние рН среды на кинетику массопереноса ЛП диоксилина из гидрогелевого диска на основе альгината натрия (альгинат натрия ММ 380кДа) во внешнюю среду, модуль 200.

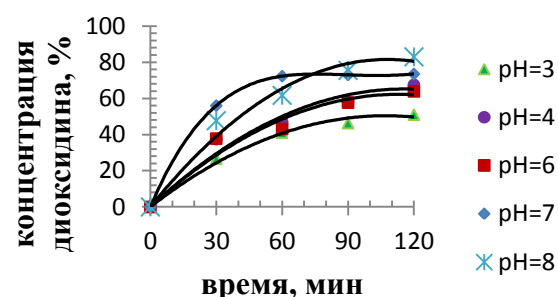


Рисунок 4. Влияние рН среды на кинетику массопереноса ЛП диоксилина из гидрогелевого диска на основе альгината натрия (альгинат натрия ММ 337кДа) во внешнюю среду, модуль 200

Это необходимо учитывать, создавая материалы с заданным врачами сроком пролонгации действия и концентрацией ЛП во внешней среде для различных областей применения. Чтобы влиять на скорость набухания и растворения полимерной матрицы и регулировать скорость высвобождения ЛП из дисков во внешнюю среду, решено было вводить в полимерную композицию дополнительные природные полимеры П и СХ. Скорость высвобождения лидокаина из дисков на основе Alg/П при рН=7 выше, чем из дисков на основе Alg/СХ (рисунок 5). При добавлении в состав дисков СХ скорость высвобождения лидокаина незначительно снижается по сравнению с дисками, полученных из Alg-Na без добавок других полисахаридов. Диски с составом Alg/П получаются более хрупкими, несмотря на то, что П способен образовывать трехмерную сетку с Ca^{2+} , вероятно, часть ионов Ca^{2+} расходуется на сшивание

самого альгината, а часть – на сшивание П, из-за чего структура диска становится более рыхлой, в результате чего происходит его более быстрое растворение.

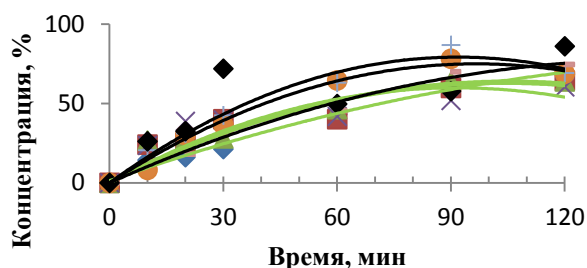


Рисунок 5. Кинетические кривые массопереноса лидокаина во внешнюю среду (H_2O , $M=200$ $t^0=25^0C$) из дисков на основе альгината натрия/пектина и альгината натрия/сукцината хитозана.

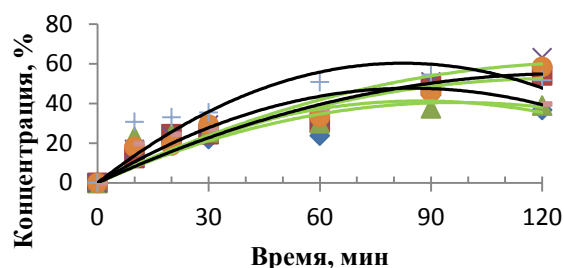


Рисунок 6. Кинетические кривые массопереноса лидокаина во внешнюю среду (2% молочная кислота, $M=200$ $t^0=25^0C$) из дисков на основе альгината натрия/пектина и альгината натрия/сукцината хитозана.

Высвобождение лидокаина из дисков на основе Alg/П в кислой среде ($pH=3,5$) происходит быстрее, чем из дисков на основе Alg/CX (рисунок 6). Высвобождение лидокаина из гидрогелевых дисков на основе Alg/П и Alg/CX происходит быстрее в нейтральной среде по сравнению с кислой (рисунок 7, 8). Это связано с тем, что в кислой среде альгинат натрия образует дополнительные сшивки на поверхности гидрогелевого диска, тем самым уплотняя свою структуру, что подтверждается органолептически, и способствует более медленному высвобождению лидокаина. Таким образом, варьируя концентрацию полимерных добавок, можно добиться замедления или ускорения скорости высвобождения ЛП из структурированных дисков.

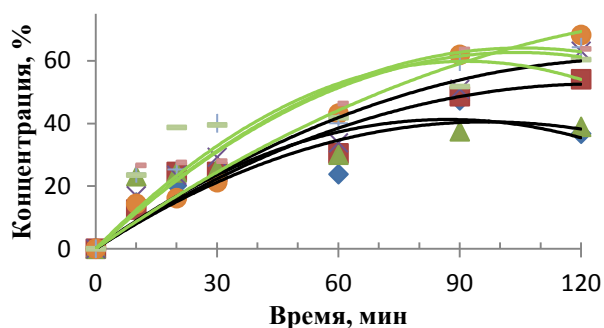


Рисунок 7. Кинетические кривые массопереноса лидокаина во внешнюю среду (H_2O , 2% молочная кислота, $M=200$ $t^0=25^0C$) из дисков на основе альгината натрия/пектина и альгината натрия/сукцината хитозана.

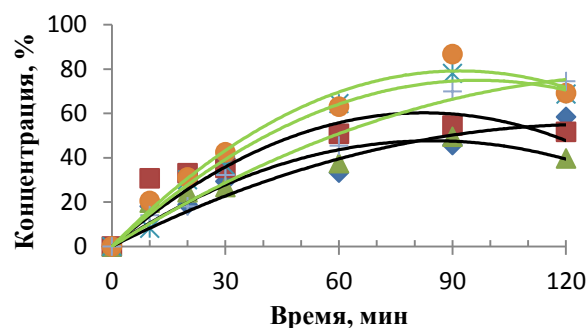


Рисунок 8. Кинетические кривые массопереноса лидокаина во внешнюю среду (дистиллированная вода, 2% молочная кислота, $M=200$ $t^0=25^0C$) из дисков на основе альгината натрия/пектина.

Раздел 4 посвящен апробации и освоению разработанного технологического процесса производства структурированных гидрогелевых дисков в блистерной упаковке на опытно-промышленном производстве ООО «Колетекс», созданном по заданию Министерства промышленности и торговли в рамках выполнения Федеральной Целевой Программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу». Технологический процесс включает в себя: приготовление формовочной композиции, разлив композиции в блистеры в течение 15 минут, упаковку блистеров на вакуум-формовочной машине Universal FS301, γ -стерилизацию блистеров (6 кГр). Блистерная упаковка для гидрогелевых дисков формируется из ПВХ листов и сверху запаивается двухслойной алюминиевой фольгой. Разработан и утвержден технологический регламент производства и технические условия получения структурированных гидрогелевых депо-материалов (дисков) с ЛП, в котором подробно описана каждая стадия производственного процесса. Полученные гидрогелевые диски с диоксидином, лидокаином, деринатом, прополисом и 5-фторурацилом прошли успешные токсикологические (в ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора) и клинические испытания (в ФГБУ «РНЦХТ» и «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России). Технические условия (ТУ 9398-022-58223785-2013) на высокоструктурированные диски на основе альгината натрия, согласованы и утверждены в ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора. Разработанные в диссертации гидрогелевые диски разрешены для промышленного производства и клинического применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана научно обоснованная технология получения высокоструктурированных гидрогелевых лечебных депо-материалов (дисков) с направленным пролонгированным действием введенных в них лекарственных препаратов.

2. Обоснован выбор природного биополимера альгината натрия в качестве основного компонента для создания высокоструктурированных гидрогелевых дисков с применением метода отсроченного желирования. Разработаны композиции для проведения отсроченного желирования гидрогелей на основе альгината натрия. Показано, что наилучшие результаты по увеличению времени желирования обеспечивает введение в композицию в качестве сшивающих агентов CaCO_3 с концентрацией 0,2% и сорбиновой кислоты в концентрации 0,4%, что позволяет увеличить время структу-

рирования композиции до 15 минут и повысить технологичность процесса получения высокоструктурированных дисков.

3. Проведено детальное изучение реологических свойств биополимеров (альгинат натрия, сукцинат хитозана, пектин) и создаваемых на их основе композиций. Показано влияние добавок полимеров сукцината хитозана и пектина на скорость высвобождения лекарственных препаратов из высокоструктурированных гидрогелевых дисков во внешнюю среду, что позволило создать материалы с прогнозируемой и регулируемой скоростью высвобождения ЛП.

4. Определены медицинские и технологические требования к механическим свойствам создаваемых материалов (деформация при сжатии, упругость), с учетом которых изучены физико-механические свойства разрабатываемых высокоструктурированных гидрогелевых материалов на основе альгината натрия и альгината натрия с добавлением пектина и сукцината хитозана. На основании полученных результатов разработан оптимальный состав высокоструктурированных гидрогелевых лечебных дисков с использованием альгината натрия и введением дополнительно полисахаридов (сукцинат хитозана, пектин), что позволило обеспечить требуемые физико-механические свойства дисков. Состав структурированных гидрогелевых дисков: альгинат натрия 50-90% / сукцинат хитозана 10-50%, альгинат натрия 70-90% / пектин 10-30%, карбонат кальция, сорбиновая кислота, глицерин, дистиллированная вода.

5. Установлено влияние pH внешней среды на скорость высвобождения лекарственных препаратов из гидрогелевых дисков, что необходимо учитывать в медицинской практике для использования гидрогелевых лечебных дисков в различных областях применения.

6. С целью повышения устойчивости альгината натрия к деструкции под действием радиационной стерилизации гидрогелевых дисков предложено использовать многоатомные спирты. Показано, что многоатомные спирты, и, в частности, вводимый в состав дисков глицерин, выступают в роли «ловушки» для перехвата образующихся в процессе радиолитической воды свободных радикалов, тем самым защищая альгинат натрия от радиационной деструкции.

7. Проведены технические, санитарно-химические, токсикологические, клинические испытания созданных по разработанной технологии высокоструктурированных гидрогелевых дисков. Получены положительные заключения, подтверждающие возможность внедрения лечебных дисков в клиническую практику.

8. Разработан и утвержден технологический регламент и технические условия на получение высокоструктурированных гидрогелевых дисков. Результаты исследова-

ний реализованы в условиях нового промышленного производства компании ООО «Колетекс», созданного в рамках выполнения Федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи, опубликованные в рецензируемых журналах из Перечня ВАК:

1. Коровина, М.А. Изучение массопереноса лекарственных препаратов из формоустойчивых гидрогелевых матриц / М.А. Коровина, В.Н. Никитенкова, И.В. Гусев // Электронное научное издание Технологии XXI века в легкой промышленности. – 2011. – № 5.
2. Гусев, И.В. Лечебные гидрогелевые материалы различной степени структурирования на основе природных полимеров / И.В. Гусев, М.И. Валуева, Т.С. Хлыстова, Н.Д. Олтаржевская // Известия высших учебных заведений. Технология легкой промышленности. Научный журнал. – 2012. – Т. 17. – № 3 – С. 59-61.
3. Колаева, А.В. Разработка технологии стерилизации гидрогелевых лечебных материалов на основе альгината натрия / А.В. Колаева, И.В. Гусев, Т.С. Хлыстова, М.И. Валуева, А.А. Фенин, Т.С. Быркина, Н.Д. Олтаржевская // Бутлеровские сообщения. – 2014. – Т. 38. – № 4. – С. 73-78.
4. Гусев, И.В. Использование высокоструктурированных альгинатных дисков с 5-фторурацилом в лучевой терапии злокачественных опухолей шейки матки и прямой кишки / И.В. Гусев, Н.А. Федоренко, Н.Д. Олтаржевская, Л.В. Демидова, И.В. Дрошневна, Е.А. Дунаева, О.Б. Дубовецкая, С.А. Кожевникова // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 79.
5. Кoryтова, Л.И. Использование высокоструктурированных дисков на основе альгината натрия с деринатом и экстрактом черники при конформной лучевой терапии опухолей ротоглотки и полости рта / Л.И. Кoryтова, Н.Д. Олтаржевская, В.П. Сокуренок, И.В. Гусев, А.Д. Кузнецов // Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 95.
6. Юсова, А.А. Свойства гидрогелей на основе смесей альгината натрия с другими полисахаридами природного происхождения / А.А. Юсова, И.В. Гусев, И.М. Липатова // Химия растительного сырья. – 2014. – № 4. – С. 59-66.
7. Гусев, И.В. Использование высокоструктурированных гидрогелевых материалов на основе альгината натрия с 5-фторурацилом при проведении лучевой терапии

злокачественных опухолей шейки матки и прямой кишки / И.В. Гусев, Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, А.В. Бойко, И.В. Демидова, Л.В. Дрошнева, Е.А. Дунаева, Н.А. Федоренко, О.Б. Дубовецкая // Российский биотерапевтический журнал. – 2015. – Т. 14. – № 1. – С. 77.

8. Юсова, А.А. Исследование физико-механических и транспортных свойств смешанных гидрогелей на основе альгината и высокометоксилированного пектина. / А.А. Юсова, И.В. Гусев, И.М. Липатова // Изв. Вузов. Химия и хим. технология. – 2015. – Т. 58, № 4. – С. 58-63.

Патенты на изобретения:

1. Пат. 2508091 Российская Федерация, МПК А61К9/10, А61К31/734, А61К45/06, А61Р11/04, А61Р15/02, А61Р37/04. Способ получения гидрогеля лечебного назначения / Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Никитенкова В.Н., Хлыстова Т.С., Гусев И.В.; заявитель и патентообладатель ООО «Колетекс»; 2012143488/15; заявл. 10.11.2012; опубл. 27.02.2014, Бюл. №6.

2. Пат. 2535035 Российская Федерация, МПК А61К9/10, А61К31/734, А61К31/10, А61К47/12. Способ получения стерильной саможелирующейся альгинатной системы / Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Гусев И.В., Липатова И.М., Морыганов А.П., Юсова А.А.; заявитель и патентообладатель ООО «Колетекс», Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук (ИХР РАН); № 2013141631/15; заявл. 11.09.2013; опубл. 10.12.2014, Бюл. №34.

3. Пат. 2539372 Российская Федерация, МПК А61В17/24, А61К31/197, А61К31/498, А61К31/734, А61К45/08, А61Р41/00. Способ хирургического лечения фронтитов / Харькова Н.А., Олтаржевская Н.Д., Гусев И.В., Герасименко М.Ю., Егорова Е.А.; заявитель и патентообладатель ООО «Колетекс»; №2013155982/14; заявл. 17.12.2013; опубл. 20.01.2015, Бюл. № 2.

4. Пат. 2544370 Российская Федерация, МПК А61В17/16, А61К31/167, А61К31/197, А61К31/498, А61К31/734, А61Р41/00, А61F11/08. Способ лечения мастоидитов, осложненных тромбофлебитом / Харькова Н.А., Олтаржевская Н.Д., Гусев И.В., Герасименко М.Ю., Егорова Е.А.; заявитель и патентообладатель ООО «Колетекс»; № 2013155983/14; заявл. 17.12.2013, опубл. 20.03.2015, Бюл. № 83.

Автор выражает большую благодарность д.х.н., профессору, гл.научному сотруднику лаборатории химии и технологии модифицированных волокнистых материалов ИХР им. Г.А. Крестова РАН г. Иваново Ирине Михайловне Липатовой за большую помощь в постановке и обсуждении результатов эксперимента.