

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Московский государственный университет технологий и управления  
имени К. Г. Разумовского (Первый казачий университет)»

На правах рукописи

**ГУСЕВ ИГОРЬ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ**

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

Специальность: 05.17.06 Технология и переработка полимеров и композитов

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата технических наук

Научный руководитель: д.т.н., профессор Олтаржевская Н. Д.

Москва – 2015

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Введение	6
1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	15
1.1. Гели медицинского назначения	15
1.2. Принципы направленной доставки лекарственных препаратов	24
1.3. Требования, предъявляемые к полимерам-носителям лекарственных препаратов	28
1.4. Основные природные полисахариды, используемые в медицине, и их свойства	29
1.5. Принципы создания полимерной формы на основе альгината натрия	34
1.6. Высвобождение лекарственных препаратов из медицинских материалов	37
2. МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ	45
2.1. Сырье и вспомогательные материалы	45
2.1.1. Основной полимер, используемый для изготовления структурированных гидрогелевых депо-материалов	45
2.1.2. Соли щелочноземельных металлов для структурирования полимерной композиции	47
2.1.3. Вспомогательные материалы для приготовления сшивающего раствора	48
2.1.4. Используемые лекарственные препараты	50
2.2. Методика приготовления структурированных гидрогелевых депо-материалов	51
2.2.1. Приготовление полимерной композиции на основе альгината натрия с лекарственными препаратами	51
2.2.2. Приготовление раствора сшивающих агентов	51
2.2.3. Введение раствора сшивающих агентов в композицию альгината натрия с лекарственными препаратами	52
2.3. Методика исследования структурированных гидрогелевых депо-	

материалов	52
2.3.1. Методика определения молекулярной массы альгината натрия	52
2.3.2. Методика определения реологических свойств полимерной композиции	54
2.3.3. Методика определения физико-механических свойств структурированных гидрогелевых депо-материалов	55
2.3.4. Методика спектрофотометрического определения концентраций лекарственных препаратов в растворах	57
2.3.5. Методика изучения высвобождения лекарственных препаратов в модельную внешнюю среду	58
2.3.6. Методика получения физиологического раствора	59
2.3.7. Методика получения янтарно-кислотно-боратного буферного раствора	60
2.3.8. Методика определения рН- среды	60
2.3.9. Методика исследования кинетики массопереноса лекарственных препаратов из структурированных гидрогелевых депо-материалов в жидкие модельные среды	60
2.3.10. Методика определения скорости набухания структурированных гидрогелевых депо-материалов в модельную внешнюю среду	61
2.3.11. Методика определения порядка реакции и расчет константы скорости реакции массопереноса лекарственных препаратов во внешнюю среду	62
2.4. Методика радиационной стерилизации структурированных гидрогелевых депо-материалов	64
2.4.1. Гамма-стерилизация в промышленных условиях	64
2.4.2. Гамма-стерилизация в лабораторных условиях	65
2.5. Методика определения стерильности структурированных гидрогелевых депо-материалов	66
2.6. Методика проведения токсикологического исследования	

структурированных гидрогелевых депо-материалов	66
2.7. Методика расчета ошибки эксперимента	67
3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	68
3.1. Разработка состава полимерной композиции для создания структурированных гидрогелевых депо-материалов	68
3.2. Изучение реологических свойств альгината натрия	72
3.2.1. Влияние молекулярной массы альгината натрия на реологические свойства гидрогелей	72
3.2.2. Определение оптимальной концентрации альгината натрия в исходных формовочных гидрогелевых растворах	77
3.2.3. Влияние добавок, введенных в формовочный раствор альгината натрия, на реологические свойства композиции	81
3.3. Влияние радиационной стерилизации на степень деструкции структурированных гидрогелевых депо-материалов на основе альгината натрия	88
3.3.1. Определение характера радикалов, ответственных за разрушение гидрогеля на основе альгината натрия в процессе стерилизации	90
3.3.2. Исследование влияние исходной концентрации альгината натрия на устойчивость геля при действии гамма-стерилизации	94
3.4. Изучение структурирования полимерной композиции на основе альгината натрия	95
3.5. Определение диапазона концентраций сшивающих реагентов для получения структурированных гидрогелей на основе альгината натрия	108
3.6. Исследование физико-механических характеристик структурированных гидрогелевых депо-материалов на основе альгината натрия	111
3.6.1. Влияние биополимерных добавок на физико-механические характеристики структурированных гидрогелевых депо-материалов	114
3.7. Изучение скорости набухания структурированных гидрогелевых депо-	

материалов на основе альгината натрия	117
3.8. Изучение скорости высвобождения лекарственных препаратов во внешнюю среду из структурированных гидрогелевых депо-материалов на основе альгината натрия	123
3.8.1. Влияние рН модельной среды на скорость высвобождения лекарственных препаратов из структурированных гидрогелевых депо-материалов на основе альгината натрия	124
3.8.2. Влияние полимерных добавок в составе композиции на скорость высвобождения лекарственных препаратов из структурированных гидрогелевых депо-материалов	131
4. Разработка технологического процесса получения структурированных гидрогелевых депо-материалов медицинского назначения на основе альгината натрия	140
4.1. Технология приготовления структурированных гидрогелевых депо-материалов с лекарственными препаратами на основе альгината натрия в производственных условиях	140
Заключение	145
Список сокращений и условных обозначений	147
Словарь терминов	148
Список литературы	149
Приложение А Изложение методик проведение экспериментов	162
Приложение Б Опытно-промышленное производство высокоструктурированных гидрогелевых материалов	168
Приложение В Токсикологические заключения	171
Приложение Г Клинические испытания	176
Приложение Д Протокол технических условий	180
Приложение Е Протокол технических испытаний	181
Приложение Ж Заявка на государственную регистрацию товарного знака	182

## ВВЕДЕНИЕ

### АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создание новых полимерных носителей для направленной доставки и пролонгированного высвобождения лекарственных препаратов (ЛП) остается актуальной задачей для исследований в области химии, медицины и фармакологии во всем мире. Особое значение имеет разработка систем чрескожной и чресслизистой доставки ЛП для использования 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 клетки. Это приводит к снижению эффективности противоопухолевой терапии при одновременном нарастании побочного токсического действия, зачастую требующего дезинтоксикационной процедуры или даже перерывов в лечении. Традиционно используемые методы системного подведения химических препаратов к опухоли (парентеральный, оральный) не позволяют ограничить их локализацию зоной очага поражения.

В связи с этим большое число ученых работает над созданием материалов для направленной доставки лекарств. 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 [1]. Благодаря этим лечебным депо-материалам ЛП, вводимый в полости организма (ректально, вагинально и орофарингиально), высвобождается из полимерного материала за счет его набухания и растворения и поступает непосредственно к пораженным участкам (направленная доставка), максимально приближенно к опухолевым клеткам, не затрагивая здоровые области организма, что способствует улучшенному терапевтическому эффекту при лечении. Однако, такой способ введения, решая многие проблемы, не позволяет четко ограничить область поступления ЛП, что

связано, в том числе, с недостаточной 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, пролонгированный транспорт ЛП с высвобождением непосредственно к очагу поражения, остается очень важной задачей, не менее важной, чем синтез самих ЛП. 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 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, вопросам получения и перспективам применения их с ЛП в медицине, в т.ч. в лучевой терапии, 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 и др.

## **ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ**

Цель данной работы состоит в обосновании и разработке технологии создания высокоструктурированных гидрогелевых лечебных депо-материалов (дисков) 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 гидрогелевых дисков;
- исследование физико-механических характеристик гидрогелевых дисков на основе альгината натрия;
- изучение скорости и полноты высвобождения лекарственных препаратов из гидрогелевых дисков, определяющих эффективность лечебного действия;
- разработка технологии приготовления гидрогелевых дисков на основе альгината натрия с ЛП в производственных условиях и изучение их свойств.

## **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 композиции, 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 них строения и концентрации 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 лекарственных препаратов, 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 выбранными 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. Используются современные, объективные методы исследования свойств полимеров: вискозиметрия, физико-механический текстурный анализ, спектрофотометрический анализ, методы радиационной химии, стандартные и специально разработанные методики испытаний. Реологические свойства полимерных композиций определяли с использованием капиллярного вискозиметра Уббелоде и ротационного вискозиметра Brookfield DV-II+PRO с программным обеспечением. Анализ физико-механических характеристик проводили на анализаторе текстуры Brookfield CT3 с программным обеспечением. Спектрофотометрический анализ ЛП проводили на спектрофотометре «СФ-102», рН среды определяли с использованием рН-метра Piccolo plus. 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. Стерильность материалов проводили методом

инкубации образца в питательной среде в Испытательном центре перевязочных и шовных материалов ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Токсикологические исследования материалов проводили с использованием стандартизированных методик испытаний в Испытательной лаборатории по токсикологическим испытаниям медицинских изделий ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Росздравнадзора.

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 гемостатические свойства и способность стимулировать заживление ран.
2. Разработан метод структурирования альгината натрия на основе использования системы «внутреннего желирования» за счет добавления труднорастворимой фармакологически приемлемой 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 и реологических свойств композиции в нее целесообразно вводить 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 хитозан 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 лекарственными препаратами (ЛП), базирующиеся на структурировании природных полимеров-полисахаридов, реализованная в промышленных условиях.

## **СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ**

Достоверность результатов исследования 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 международных. Получено 4 патента на изобретение. Диссертация изложена на 161 страницах, содержит 24 таблицы, 53 рисунков, 138 источников литературы. В 7 приложениях представлены методические материалы, разработанная техническая документация, результаты технических, токсикологических и клинических испытаний созданных материалов.

# 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

## 1.1. Гели медицинского назначения

В настоящее время создание полимерных, в т.ч. гидрогелевых носителей нового поколения для пролонгированного высвобождения введенных в них лекарственных препаратов и биологически активных веществ, у нас в стране и особенно за рубежом превратилось в интенсивно развивающуюся отрасль химии полимеров медицинского назначения. Используемые с этой целью современные полимерные материалы по своей структуре и свойствам существенно отличаются от ранее применяемых (традиционных), в основном создаваемых из волокнообразующих полимеров [2]. Под терминами «носитель лекарственных препаратов» или «раневое покрытие» сегодня подразумеваются не только привычные текстильные (полимерные) материалы (марля, сетка, трикотажное, нетканое полотна), но и пленки, пленко-композиции, губки, гидрогели, гели, пасты и комбинации этих и других различных материалов [1, 2, 3]. При местном лечении локальных патологий (ран, язв, опухолей, костных патологий и др.) важной проблемой является достижение терапевтического эффекта импрегнированных в полимерном носителе лекарственных препаратов и биологически активных веществ (антибиотиков, анальгетиков, стимуляторов регенеративных процессов, цитостатиков, фото- и радиосенсибилизаторов, антиоксидантов, иммуномодуляторов и др.) в пораженной области и сохранение их на требуемое по медицинским показаниям время, т.е. пролонгация лечебного действия. Это связано (например, в хирургической практике) с относительной изолированностью очага поражения, «отгороженного» некротическими тканями от неповрежденных тканей остального организма. При парентеральном<sup>1</sup> введении в результате попадания препаратов в отдаленные от раны участки в ней сложно и в ряде случаев практически невозможно создать достаточно высокие

---

<sup>1</sup> Парентеральное введение – введение ЛП в организм, при котором лекарственное средство минует желудочно-кишечный тракт.

концентрации лекарств без длительного поддержания их еще более высокого уровня в крови, а также в некоторых других жидкостях и тканях организма, что значительно повышает опасность побочных эффектов. Наиболее целесообразным в данном случае является подведение лекарств направленно, непосредственно в пораженный участок или максимально приближенно к нему. При этом появляется возможность достижения в пораженной области высокой концентрации лекарства, в 10 и более раз превосходящей достигаемую при системном применении препарата. Это особенно важно для подведения лекарственных препаратов (например, цитостатиков с повышенной токсичностью) онкологическим больным и ослабленным пациентам, уже имеющим высокую лекарственную нагрузку. Способы подведения лекарственных препаратов достаточно многообразны [2, 3]. К ним относятся внутриартериальное и внутрикостное введение, внутривенное введение с прекращением венозного оттока, инфильтрация, инстилляция, искусственная региональная перфузия, продолжительный промывной дренаж и т.д [2, 3]. С целью введения, например, антибиотиков и других «целевых» препаратов их используют в виде растворов, эмульсий, суспензий, паст, порошков, аэрозолей, мазей и гелей. Однако применение традиционных лекарственных форм характеризуется кратковременностью сохранения терапевтических уровней препаратов в очаге поражения. Оптимальным решением проблемы является использование способов или систем введения, позволяющих при однократном применении добиваться, поддержания требуемых с точки зрения химиотерапии (лекарственной терапии), концентраций лекарственных препаратов в пораженной области на протяжении длительного периода времени. С этой целью используют полимерные носители-пролонгаторы действия лекарственных препаратов, в т.ч. гидрогелевые. Полимерные пролонгаторы используют для направленного введения препаратов в хирургии при лечении ожогов [4], ран [5] и костной патологии, сопровождающейся деструкцией костной ткани [6], в ЛОР-практике и стоматологии [7], в дерматологии [8], в онкологии [9].

Особое место среди различных форм полимерных пролонгаторов занимают гидрогели на основе гидрофильных полимеров. Специфика гидрогелевых полимерных депо-материалов с инкорпорированными лекарственными и биологически активными препаратами состоит в том, что в отличие от других материалов для наружного применения в медицинской практике, например, антимикробных тканей, они являются средствами одноразового использования с коротким сроком эксплуатации, поэтому их биологическая активность должна максимально реализовываться при контакте с пораженным органом. Гидрогелевые материалы имеют определенное преимущество перед мазевыми (жировыми) основаниями для введения импрегнированных в них активных веществ. Например, они не закупоривают поры кожи, за счет чего можно лучше спрогнозировать скорость высвобождения активных веществ из композиции и проникновение их через кожный покров и слизистые оболочки. Основной функцией таких депо-материалов является высвобождение лекарственного вещества в количестве, достаточном для терапевтического действия в течение заданного времени, что может быть достигнуто за счет использования гидрогелей с регулируемой структурой и, соответственно, с целенаправленно изменяемыми транспортными свойствами. На сегодняшний день развивается направление, изучения полимерных систем – «восприимчивых полимеров», «умных полимеров», которые могут выдерживать резкие конформационные переходы при малых изменений внешних условий. Среди этих полимеров главное место занимают редкосшитые полимерные гидрогели с высокими степенями набухания в жидкостях [10,11]. Эти полимеры обладают особенными свойствами, так как на их основе возможно создание различных материалов, отличающихся высокими скоростями отклика на внешние воздействия.[12,13, 14].

В настоящий момент существует большое количество определений понятия «гидрогель» с позиций реологии, физики, коллоидной химии [15, 16, 17]. Как правило, в литературе, посвященной разработке и исследованию полимеров и материалов на их основе, гидрогелями принято называть сшитые полимерные сетки синтетических и природных полимеров, способные к набуханию в

жидкостях (рисунок 1). Количество впитываемой жидкости может варьироваться – от 10–20 % до нескольких тысяч превосходящего массу самого гидрогеля в сухом состоянии [18,19,20].



**Рисунок 1.** Схема строения трех форм полимерного геля. Слева направо: незаряженная сетка, полиэлектролитная (в ней за счет диссоциации ионогенных групп в водной среде образуются заряженные звенья на полимерных цепях и низкомолекулярные противоионы) и сетка с гидрофобными группами, ассоциирующими друг с другом в водном растворе [21].

Гидрогели, образованные сеткой ковалентных поперечных связей (гидрогели I-го рода), являются химически стабильными. Когда сетка гидрогеля закреплена за счет переплетения молекул и/или ионных, водородных связей и гидрофобных взаимодействий, гидрогели являются обратимыми. Данные связи могут быть разрушены при изменении физических условий — ионной силы, pH, температуры, а так же под действием давления или добавлении растворов, которые могут конкурировать с веществами самого гидрогеля. Такие гели называются физическими гидрогелями (гидрогели II-го рода).

Большинство гидрогелей на основе синтетических полимеров относятся к гидрогелям I-го рода. Их наиболее часто получают методами свободнорадикальной полимеризации и сополимеризации. Так же химические гидрогели можно получать в результате сшивки водорастворимых полимеров. В шитом состоянии равновесное набухание достигается в зависимости от плотности сшивки химических гидрогелей. Широкое применение в системах

доставки лекарственных препаратов находят гидрогели на основе полимеров и сополимеров акрилатного ряда [22, 23, 24]. Эти полимеры нерастворимы по всему физиологическому диапазону рН. Однако они способны набухать и становиться проницаемыми для воды и растворенных веществ; таким образом, они часто используются в системах высвобождения, которые основаны на принципе диффузии. В работе [21] исследованы кинетические закономерности высвобождения лекарственных веществ из гидрогелевых пленок на основе сополимеров акриламида с 2-акриламид-2-метил-пропансульфокислотой (АМПС) и ее натриевой солью (Na-АМПС). Сопolíмеры синтезированы методом радикальной полимеризации в присутствии N,N-метилен-бис-акриламида (МБАА), они относятся к химическим гидрогелям. Химические гидрогели из-за ковалентной природы поперечных связей выводиться из организма не способны и могут быть использованы в качестве матрицы для создания наружных лекарственных форм пролонгированного действия. Гидрогелевые материалы на основе сополимеров акриламида (АА) с АМПС и Na-АМПС нашли применение в медицине для использования в качестве хирургических повязок [23]. Для внутреннего применения используются физические гидрогели, способные при определенных значениях молекулярной массы полимера выводиться из организма [24].

Разработке гидрогелей на основе природных и синтетических полимеров посвящено значительное число научных исследований. Однако большая часть полученных полимерных гидрогелей, в том числе и таких, что нашли практическое применение, имеет целый ряд недостатков [20]:

- недостаточную механическую прочность;
- низкую осмотическую устойчивость (резкое изменение объема при незначительном изменении рН внешней среды и под действием внешней ионной силы);
- возможность выделения жидкости (синерезиса) при хранении;
- диффузионные затруднения при сорбции и десорбции веществ даже достаточно малой молекулярной массы и др.

Все это значительно уменьшает спектр возможных областей применения гидрогелей в медицине. Большая часть указанных выше недостатков, отсутствует у макро- и суперпористых полимерных гидрогелей, исследование которых началось в начале 90-х годов [18, 20, 25]. Одной из важнейших работ в этой области можно назвать разработку российских ученых-химиков – метод получения пористых гидрогелей на основе сшитого поливинилового спирта (ПВС) [20]. Этот метод основан в получении пористых гелей путем сшивки модифицированного и очищенного поливинилового спирта. Способность ПВС-гидрогелей впитывать и удерживать большое количество жидкости, а также их абсорбционно-десорбционные свойства позволили использовать их как увлажняющий элемент раневого покрытия, что значительно снижает травматичность при их использовании и значительно увеличивает лечебный эффект от применения гидрогелевого покрытия. ПВС-гидрогели имеют систему развитых пор, абсорбирующих раневой экссудат, который стимулирует рост тканей и эпителизацию по всей раневой поверхности. Так же в ПВС-гидрогели можно вводить лекарственные препараты и создавать депо-материалы, в этом случае лекарственное вещество высвобождается непосредственно в раневую поверхность, в течение длительного времени тем самым поддерживая терапевтическую концентрацию и стимулируя при этом эпителизацию по всему объему.

Основным достоинством гидрогелей на основе синтетических полимеров является возможность в широких пределах управлять их абсорбционно-десорбционными свойствами за счет варьирования мономерного состава и условий осуществления сополимеризации. Однако гидрогели на основе синтетических полимеров имеют ряд недостатков по сравнению с гидрогелями из природных полимеров. Существенным недостатком метода сополимеризации низкомолекулярных мономеров, используемых при получении таких гидрогелей, например, полиакриламида, поли-2-гидроксиэтилметакрилата, поли-N-винилпирролидона и др., является присутствие остаточного количества последних в качестве примесей в составе конечного продукта. Конечный продукт может

быть загрязнен с непрореагировавшими ингредиентами реакционной смеси (инициатором сополимеризации, катализатором, сшивающими агентами). Поэтому обязательной операцией является отмывка реагентов, этот процесс достаточно трудоемкий, дорогостоящий и не всегда обеспечивает полное удаление примесей [22]. Кроме того, большинство гидрогелевых систем доставки на основе синтетических полимеров являются не биodeградируемыми, поэтому после использования они должны удаляться. В работах [26, 27] так же рассмотрены вопросы, связанные с созданием и медико-биологической оценкой полимеров медицинского назначения, которые используются в качестве эндопротезов временного действия и носителей лекарственных препаратов. Обсуждены вопросы взаимодействия полимерных имплантатов с тканями организма и механизмы их биодеструкции. Показаны методы создания ферментативно расщепляемых полимеров, содержащих звенья природных соединений. Приведены примеры использования биодеструктируемых и биологически активных полимеров в медицинской практике.

В последнее время вызывают интерес гидрогели на основе природных полимеров, в частности биологически активных полисахаридов, таких как альгинат натрия, хитозан, пектины [4, 28, 29]. Эти полимеры являются биосовместимыми, биodeградируемыми, нетоксичными, обладают важными для применения в медицине свойствами, например, антимикробными и гемостатическими. Благодаря данным свойствам гидрогели на основе вышеуказанных полимеров представляют интерес для использования в качестве раневых покрытий, а также в качестве гидрогелевых пролонгирующих депо-материалов с контролируемым выделением лекарственных соединений. Уникальные свойства таких гидрогелей позволяют разрабатывать на их основе новые материалы биотехнологического, биомедицинского, фармакологического и медицинского назначения [30, 31, 32]. Немаловажными факторами, обуславливающими перспективность гидрогелевых матриц на основе природных полисахаридов, является их относительно низкая стоимость и доступность возобновляемых источников сырья.

Следует отметить, что гелеобразующие полисахариды, как правило, являются полиэлектролитами, что и обуславливает их высокую водоудерживающую способность. В водной среде ионогенные группы полиэлектролитов диссоциируют с образованием заряженных звеньев и низкомолекулярных противоионов. Звенья полимерной сетки, одноименно заряженные, отталкиваются друг от друга, поэтому цепи, исходно свернутые в клубки, сильно вытягиваются. В итоге гель значительно увеличивается в размерах, т.е. набухает, поглощая растворитель. Низкомолекулярные противоионы так же играют существенную роль в процессе набухания. Они свободно перемещаются внутри геля, а именно приобретают трансляционную энтропию. Но покинуть его они не могут, так как это приведет к нарушению электронейтральности [33]. Принято считать, что сильное набухание полиэлектролитных гелей в воде обусловлено как электростатическим отталкиванием одноименно заряженных звеньев, так и осмотическим давлением противоионов. Если количество заряженных звеньев невелико, гель в основном набухает за счет осмотического давления противоионов [34, 35, 36].

Гидрогели на основе полисахаридов могут быть получены как за счет ковалентной сшивки, так и за счет ионотропного или гидрофобного гелеобразования. Методом ковалентной сшивки получают гидрогели на основе полисахарида природного происхождения – хитозана. Для осуществления сшивки используют реакцию его аминогрупп с диальдегидами. Основным методом получения ковалентно-сшитых гелей хитозана является сшивание глутаровым альдегидом [37]. Авторами [38, 39] предложен механизм сшивки хитозана глутаровым альдегидом (ГА). Показано, что увеличение реакционной способности ГА в реакции с аминогруппами хитозана, скорости гелеобразования в растворах хитозана и модуля упругости геля при увеличении рН и соотношения ГА – аминогруппа связаны как с уменьшением степени протонирования аминогрупп, так и с изменением механизма сшивки хитозана ГА.

Гидрогели на основе пектинов в зависимости от их степени метоксилирования могут быть получены как методом ионного

комплексообразования с металлами (низкометоксилированные), так и методом гидрофобного гелеобразования (высокометоксилированные). В работе [32] исследована возможность и эффективность использования пектиновых гидрогелевых раневых покрытий, содержащих иммуномодулятор аминокталггидразид. По результатам планиметрических исследований с использованием лабораторных животных сделан вывод, что такие покрытия стимулируют регенерацию эпителия и пролиферацию. Это позволяет считать такие системы весьма перспективными в клинической практике лечения ожогов и ран.

Для растворов альгинатов, представляющих собой соли альгиновых кислот, характерна способность к ионотропному гелеобразованию. Ионотропные гели альгинатов получают при добавлении в их растворы многозарядных катионов (Ca, Ba, Cu, Al), которые выступают в качестве сшивающих агентов, взаимодействуя с карбоксильными группами гулуронатных блоков молекул полисахарида, маннуронатные блоки остаются свободными [40, 41, 42]. Образование множества поперечных связей между макромолекулами альгината приводит к образованию матрикса, который представляет собой структуру альгинатного геля. В работе [43] описан новый метод получения альгинатных гелей, заключающийся в переносе катионов кальция из внешних камер через катионитовые мембраны в камеру с альгинатом натрия при пропускании электрического тока. Полученные гели альгината натрия охарактеризованы методами динамической реологии. Показано, что их структура при варьировании условий проведения электродиализа меняется от слабосшитой до среднесшитой.

В последнее время учеными и разработчиками предпринимаются попытки получения смесей полисахаридов с другими полимерами, например, способными к ограниченному набуханию, в том числе с полиуретанами, так как они потенциально совместимы с полисахаридами: в обоих присутствуют гидрофильные группы [44, 45]. Это дает возможность создавать на их основе полимерные гели, в которых физические сшивки могут деструктироваться и восстанавливаться. Известно, что смеси полиуретанов с природными полимерами

легко разлагаются под влиянием микроорганизмов [46]. В работе [47] получены новые термопластичные материалы с регулируемыми свойствами на основе смесей полиуретанового иономера и альгината. Из водных растворов смесей альгината и анионоактивного полиуретана были получены бинарные пленки различного состава, на основе которых сформированы гидрогели. Наблюдаемая слабо зависящая от состава бинарных пленок температура стеклования ( $T_{ст}$ ) и ее сдвиг в область более высоких температур в гидрогелях с увеличением содержания альгината свидетельствуют о формировании полимерами термодинамически совместимой фазы. Физические свойства гелей определяются составом и могут регулироваться в широком диапазоне за счет соотношения компонентов и концентрации  $Ca^{2+}$ . Степень набухания гидрогелей возрастает с увеличением содержания полисахарида. На основании этого, авторы предполагают возможное использование смешанных гидрогелей в качестве водоудерживающих материалов с хорошими термическими и механическими свойствами [48].

Группа ученых российской компании ООО «Колетекс» на протяжении более 20 лет ведет систематические исследования и разработки в области создания лечебных материалов с пролонгированным действием ЛП, и эта диссертация является частью и продолжением данной научно исследовательской работы [1].

В связи с тем, что проводимая нами работа связана с разработкой высокоструктурированных гидрогелевых материалов направленного действия с ЛП, следует более подробно остановиться на принципах доставки ЛП к очагам поражения.

## **1.2. Принципы направленной доставки лекарственных препаратов**

Лекарственные системы – полимерные депо-материалы пролонгированного действия – представляют большой интерес для современной фармации, поскольку позволяют осуществлять контроль над процессом высвобождения и доставки активного (лекарственного) вещества в соответствии с медицинской

необходимостью и реальной потребностью живого организма [48]. Одним из актуальных направлений повышения эффективности лечения является разработка технологии (системы) для направленного (адресного, таргетного) транспорта ЛП непосредственно к очагу поражения. Данная система доставки ЛП снижает проявления побочных эффектов от применения лекарственных средств (например, нарушения работы желудочно-кишечного тракта), вызванных как их воздействием на очаг поражения, так и на весь организм в целом. Следует отметить, что при таргетной (адресной), как и при направленной системе доставки ЛП снижается общая концентрация применяемого лекарственного вещества, так как ЛП подается непосредственно в зону поражения, что дает возможность снизить терапевтическую дозу лекарства при лечении [1, 49].

Суть таргетной (адресной) доставки состоит в том, что ЛП выполняет ряд задач (нахождение в организме клетки-мишени), проникновение внутрь клетки и высвобождение ЛП. После выполнения своей задачи лекарственный носитель распадается, покидая организм, или извлекается специалистами. Для того, чтобы обеспечить выполнение всех этапов действий, носителю ЛП надо обладать определенными свойствами: иметь рецепторы для направленного движения к цели, обладать способностью проходить через клеточные мембраны, высвобождать содержимое точно в нужное время и в нужном месте, быть нетоксичными. Внедрение таргетной терапии в онкологической практике, стало возможным благодаря успехам молекулярной генетики, открывшей основные факторы, определяющие возникновение, развитие и прогрессирование опухолей и выделения антител, способных бороться с генами раковых клеток. Таргетная терапия принципиально отличается от классических методик лечения рака – хирургии, лучевой терапии и химиотерапии, поскольку вызывает гибель только опухолевых клеток, практически не оказывая неблагоприятного воздействия на здоровые ткани организма, и, следовательно, не вызывая побочных эффектов. Однако разработка и производство лекарственных препаратов для таргетной терапии на сегодняшний день очень сложный и дорогостоящий процесс, так же стоит отметить, что при использовании новых лекарственных препаратов

таргетной терапии возможно проявление аллергических или аутоиммунных реакций.

Помимо введения ЛП в носитель, используемый для таргетной направленной доставки, так же применяется введение лекарственного вещества непосредственно (направленно) в больной орган, направленно в сустав или внутривенно или внутримышечно. Однако такое введение (в сустав) может быть системно реализовано только квалифицированным персоналом с применением специальной техники и аппаратуры. При введении ЛП внутривенно или внутримышечно в большинстве случаев не достигается эффекта пролонгации, так как ЛП быстро уносится кровотоком.

Терапевтические системы с направленной доставкой лекарственных веществ делятся на три группы:

1. Носители лекарственных веществ I поколения (микрокапсулы, микросферы), данные носители предназначены для внутрисосудистого введения вблизи определенного органа или ткани.
2. Носители лекарственных веществ II поколения (нанокапсулы, липосомы), эти носители обычно размером менее 1 мкм и объединяются в одну группу под названием коллоидных носителей. Разработаны методы получения нанокапсул с фенобарбиталом, диазепамом, преднизолоном, инсулином, простагландинами; наносфер с цитостатиками, кортикостероидами; создаются липосомы для доставки ферментов, хелатирующих и химиотерапевтических, противовоспалительных, противовирусных и белковой природы веществ [50, 51].
3. Носители лекарственных веществ III поколения (антитела, гликопротеиды), данные носители открывают уникальные возможности обеспечения высокого уровня избирательного действия и направленной их доставки.

В данной работе, посвященной созданию материалов для направленной (но не таргетной) доставки лекарства, ЛП вводится в полимерную форму, которая подводится различными приемами максимально приближенно или, в некоторых случаях, непосредственно к очагу поражения, обеспечивая пролонгированность

действия введенного в него лекарственного вещества. Принципом создания такой системы доставки является регулирование скорости высвобождения ЛП путем управления его диффузией из полимерной формы к поверхности пораженной слизистой организма. Полимер-носитель с ЛП доставляется непосредственно близко к тканям опухоли, расположенной в полости организма или к поврежденным тканям ректально, орофарингеально, вагинально, и под действием различных факторов (рН-среды, ферментов) происходит медленное высвобождения лекарства из полимерной системы, которое попадает непосредственно в пораженный орган и соответственно в пораженные клетки. Под действием различных внутренних факторов (жидкая среда, рН,  $t^{\circ}$ ), полимер-носитель ЛП биодеструктируется и выводится из организма. Полимерная форма, содержащая определенное количество ЛП, скорость и полноту высвобождения которого можно и нужно прогнозировать, зная свойства ЛП и зная и управляя свойствами полимера-носителя, например, скоростью набухания, при наложении ее на пораженные участки в полости организма, будет обеспечивать направленный пролонгированный транспорт и нужную по медицинским показателям концентрацию ЛП. Таким образом, описанный способ доставки ЛП импрегнированным в полимерной форме, является достаточно простым и эффективным для направленной доставки ЛП к очагу поражения [52, 53]. При разработке данных форм стоит учитывать области применения создаваемых материалов, так как от этого будет зависеть эффективность лечения. Описание создания полимерной формы с ЛП для направленного подведения лекарств и основные требования к полимерным носителям для создания структурированных гидрогелевых материалов, которым посвящена данная диссертация, описываются в следующем разделе.

### 1.3. Требования, предъявляемые к полимерам-носителям лекарственных препаратов

В настоящее время в результате многочисленных исследований были сформулированы основные требования, которым должны отвечать полимеры медицинского назначения [54]. На выбор полимера влияют три основных фактора: физико-химические свойства, биodeградируемость и биосовместимость полимера [55], а также методы и формы их применения.

Если полимер применяется в твердом виде, то к нему предъявляются требования, установленные в 1974 году Дж. Поратом:

1. Высокие механические свойства; особенно важны такие, как твердость, прочность, устойчивость к трению.
2. Химическая и биологическая устойчивость во время химических превращений в биологической среде.
3. Проводимость и площадь поверхности должна быть на высоком уровне, чтобы облегчить реакции с лигандами и взаимодействующими с ними субстратами.
4. Возможность легкого, удобного применения с технологической точки зрения, различных форм (гранулы, мембраны, трубки, пленки и т.д.).
5. Легкость получения активных, реакционно-способных производных.
6. По возможности должна быть низкая неспецифичная сорбция.

Оценивая требования к полимерному носителю ЛП, при разработке гидрогелевых материалов с ЛП надо согласно литературным данным ввести дополнительные требования:

7. Мягкость и упругость полимера-носителя во избежание повреждения близлежащих тканей в полости организма
8. Полимер-носитель должен быть биосовместимым и биodeградируемым, химически индифферентным по отношению к вводимым ЛП.
9. Полимер-носитель должен быть устойчивым в условиях  $\gamma$  – стерилизации, так как данный материал является медицинским изделием.

С учетом требований, выставляемых врачами к свойствам лечебных материалов, а так же в использовании данных материалов в полостях организма на поврежденных участках, с учетом выше описанных требований, анализе литературных данных, а также нашей точки зрения и сегодняшнего мирового опыта, для их создания преимущество имеют природные полисахариды. Более подробно на свойствах природных полисахаридов остановимся в следующей главе диссертации.

#### **1.4. Основные природные полисахариды, используемые в медицине, и их свойства**

Высокомолекулярные соединения находят широкое применение в медицине для получения различных материалов, таких как искусственные органы, покрытия (например, в качестве шовных материалов применяются полилактидные, хитиновые, коллагеновые волокна), а также, что является актуальным для данной работы, в качестве пролонгаторов действия ЛП [56]. Полимеры медицинского назначения должны характеризоваться биологической стабильностью и безвредностью при длительном нахождении в организме, не изменять физико-химические и биологические свойства и не образовывать новые химические соединения под воздействием обязательной для медицинских материалов стерилизации, не снижать за счет возможного взаимодействия активности введенного в них ЛП, характер которого определяется наличием в молекуле активных групп, их размером, способностью к межмолекулярной ассоциации, пространственными свойствами, степенью сольватации, показателем гидрофильно-липофильного баланса [57]. Основными типами связей между высокомолекулярными соединениями и ЛП: являются ионная, ион-дипольная, Ван-дер-Ваальса, водородная, гидрофобная [58]. Кристаллические области полимера определяют прочность пленок и волокон, а аморфные, в которых макромолекулы имеют большую подвижность при набухании, – сорбционные и транспортные свойства.

В гидрогелевых системах доставки ЛП, как мы отмечали выше, используется механизм высвобождения активного вещества за счет набухания системы с эффектом постепенного дозирования [59]. Использование полимерного соединения позволяет, благодаря высоким значениям его молекулярной массы, контролируемо изменять фармакокинетику ЛП, прогнозируемо увеличивать время их циркулирования в крови, т.е. обеспечивать пролонгированное подведение ЛП к очагу поражения, создавая, таким образом, эффективную транспортную систему их доставки [60]. В основе функционирования данной системы доставки лежат невысокие скорости диффузии, обеспечивающие эффект контролируемой пролонгации [61]. В качестве основного материала для создания полимерной формы могут быть использованы природные полимеры, их химические производные, синтетические полимеры, низкомолекулярные вещества. В медицинских целях предпочтительным является использование природных соединений, которые сами по себе имеют дополнительные лечебные свойства. Следует отметить, что синтетические полимеры более устойчивы к стерилизации и существенно меньше подвержены действию микроорганизмов и деструкции. На основании предварительного анализа литературных данных и опыта получения материалов «Колетекс» [62], данный обзор сосредоточен на рассмотрении свойств природных биополимеров – полисахаридов, а именно – хитозана, альгината натрия, пектина.

При использовании природных полисахаридов, благодаря их собственной физиологической активности, может быть реализован синергический эффект – усиление активности лекарственной основы [63]. С другой стороны, полисахариды и их производные благодаря наличию реакционно-активных гидроксильных групп, как было написано выше, легко вступают в различные химические реакции, позволяющие целенаправленно изменять физико-химические, медико-биологические свойства, а также регулировать реологические свойства гидрогелей на их основе. Изучение реологических свойств умеренно-концентрированных водных растворов таких систем весьма информативно, поскольку именно реологические свойства наиболее

чувствительны к изменениям молекулярной структуры полимерных матриц полисахаридов и их комплексов [64].

Одним из представителей природных полисахаридов является хитозан – 2-амино-2-дезоксид-β-D-глюкан, являющийся продуктом деацетилирования хитина. Хитозан био- и гемосовместим, биоразрушаем, способствует заживлению ран, укреплению иммунной системы, снижает уровень холестерина, обладает противоопухолевыми свойствами [65, 66, 67]. Хитозан обладает высокой плотностью положительных зарядов, сопоставим с сильными катионами, образует прочные прозрачные пленки. Гидрофобно-модифицированные производные хитозана способны образовывать физические гели с многовалентными анионами, прекрасно осаждают, поглощают и удерживать ионы металлов, что делает их перспективными для применения в медицине в качестве носителей ЛП пролонгированного действия [63].

Хитозан обладает рядом полезных свойств, что способствует широкому применению хитозана в медицине:

- высокая сорбционная способность, что дает возможность поглощать различные токсичные элементы и тяжелые металлы;
- биосовместимость с живыми тканями, не вызывает аллергических реакций и отторжений;
- биodeградируемость;
- не токсичен, легко выводится из организма;
- замедляет рост и размножение различных бактерий;
- обладает хорошей адгезивной способностью;
- способен поглощать холестеринный комплекс низкой плотности;
- обладает иммуностимулирующей активностью [68].

В настоящее время хитозан успешно применяется в качестве полимерной системы для доставки и контролируемого высвобождения БАВ через слизистые и, в частности, при их пероральном введении [69, 70]. Хитозан используют в качестве полимерных покрытий с иммобилизованными различными

терапевтическими агентами (ферментами, пептидами, антибиотиками, антиоксидантами и др.).

Из свойств хитозана следует отметить нерастворимость в воде, что обуславливает необходимость его дополнительной модификации для перевода в растворимую форму, что создает существенные технологические сложности. Однако, производным хитозана, является сукцинат хитозана, который растворим в воде, образуя гидрогель, имеет такие же лечебные свойства, как и хитозан и может быть использован для создания гидрогелевых лечебных материалов.

Следующим широко применяемым природным полисахаридом является альгиновая кислота, состоящая из остатков  $\beta$ -D-маннуриновой и  $\alpha$ -L-гулуриновой кислот, соединенных (1 $\rightarrow$ 4)-связями, а также ее соли [71]. Благодаря физико-химическим свойствам альгиновые кислоты и их соли нашли широкое применение в пищевой и ряде других отраслей промышленности, в том числе в биотехнологии и медицине. Наибольшее распространение в медицине имеют натриево-кальциевые соли альгиновой кислоты. В медицинской практике известно положительное действие солей альгиновой кислоты как местных тканевых стимуляторов развития грануляционной ткани, процессов регенерации и эпителизации. Так же применение альгинатных материалов нашло себя в качестве вспомогательных химико-фармацевтических средств, для производства различных лекарственных форм медицинских препаратов. Например, установлена их способность выводить из организма различные токсины и тяжелые металлы. Альгинатные материалы используются в медицинских изделиях в виде загущенного полимера, нанесенного на марлю, текстильные салфетки, из альгината производят губки для местного гемостаза при наружных и полостных повреждениях. Альгинатные системы обладают способностью адсорбировать воду в большом количестве, а так же способностью к структурированию жидких растворов. В процессе гелеобразования в растворе происходит образование пространственных структур и переход системы из свободнодисперсного состояния в связнодисперсное, при этом сильно увеличивается вязкость, что обусловлено, в первую очередь, образованием водородных связей между

гидроксильными и карбоксильными группами пиранозных циклов L-гулурановой кислоты соседних полимерных цепей [72].

Как было сказано выше, альгинатные соли способны структурироваться (сшиваться) с помощью введения в них солей двухвалентных металлов, это изменение структуры способствует увеличению времени пролонгации действия введенных в систему ЛП. С точки зрения технологии, процесс получения вязких гелей на основе альгината натрия достаточно прост, пропадет необходимость проведения термической обработки, которая, например, необходима, при получении композиции из крахмала. Кроме того для набухания альгината натрия необходима только дистиллированная вода.

Еще один представитель природных полисахаридов, применяемых в медицине – это пектин. Пектинами называется группа высокомолекулярных гетерогликонов, которые входят в состав клеточной стенки срединных пластинок, цитоплазмы растительных клеток. Они присутствуют практически во всех высших растениях [73]. Пектины обладают гемостатическими свойствами, противовирусным действием, повышают сопротивляемость организма, обладают детоксицирующим действием, связывая токсические элементы и радионуклиды и выводя их из организма [74, 75, 76].

Благодаря своим свойствам, пектин широко используется в составе гелей, эмульгаторов и стабилизаторов растворов. Растворимость пектина в воде возрастает с увеличением степени метоксилирования и с уменьшением степени полимеризации [77]. Пектин обладает гелеобразующими свойствами, что дает возможность использовать его в качестве носителя ЛП для пролонгированного действия или вводить в состав композиции в качестве дополнительной добавки.

Таким образом, для создания гидрогелевых материалов для направленной доставки ЛП в качестве гелеобразующих полимеров в данной работе был выбран ионогенный полисахарид природного происхождения альгинат натрия. Выбор обусловлен тем, что альгинат натрия не проявляет побочных токсических эффектов при контакте с живым организмом, является биосовместимым, водорастворимым, обладает высокой загущающей способностью, оказывает

положительное воздействие при лечении, являясь «пролекарством». Наличие ионогенных групп [36] создает возможность формирования трехмерного каркаса гидрогелей за счет нековалентных межмолекулярных взаимодействий, что позволяет исключить использование традиционных бифункциональных агентов ковалентной сшивки и обеспечивает полную биodeградируемость и безопасность для человека.

Использование пектина благодаря его лечебным свойствам и способностью к гелеобразованию так же целесообразно, так как его можно использовать в качестве дополнительной добавки к основному полимеру для регулирования высвобождения ЛП. Кроме того известно его положительное стабилизирующее действие альгинатных гелей при гамма-стерилизации [78].

Несмотря на то, что хитозан обладает рядом полезных свойств, в данной работе он не может найти применения из-за нерастворимости в воде, поэтому было решено использовать производное хитозана, а именно растворимый в воде сукцинат хитозана, рассматривая его как дополнительную полимерную добавку. Сукцинат хитозана обладает практически теми же лечебными свойствами, что и хитозан. Применение сукцината хитозана в качестве дополнительной добавки к основному полимеру улучшит лечебные свойства разрабатываемых структурированных лечебных материалов.

Свойства альгината натрия определяют существенным образом его поведение в процессе растворения и, следовательно, возможности решения тех или иных технологических задач, связанных с производством гидрогелевых депо-материалов. В следующей главе описываются принципы создания трехмерного каркаса альгината натрия и придания ему формы.

### **1.5. Принципы создания полимерной формы на основе альгината натрия**

Разработка технологии создания структурированных гидрогелевых депо-материалов направлена на создание материалов, обеспечивающих пролонгированную, направленную доставку ЛП в пораженную область у

пациентов. Для достижения пролонгации ЛП, как было отмечено выше, необходимо структурирование альгината натрия.

В основе создания полимерной формы на основе альгината натрия лежит способность альгинатов к образованию ионотропных гелей в результате взаимодействия с катионами двухвалентных металлов, выступающих в качестве сшивающих агентов. Чаще всего в этом качестве используется кальций. Как было сказано выше, альгинатные гели образуются в тех случаях, когда двухвалентный катион формирует ионные связи с карбоксильными группами альгинатных полимеров. Образование множества поперечных связей между макромолекулами альгината приводит к образованию сетчатого полимера (матрикса), который представляет собой структуру альгинатного геля. Сетчатые полимеры – это полимеры со сложной топологической структурой, образующие единую пространственную сетку. Обычно молекулярная масса (более 10<sup>9</sup> г/моль) сетчатых полимеров соизмерима с размерами системы, т.е. весь объем полимера представляет собой одну молекулу [58]. Стоит отметить, уникальную способность сетчатых полимеров – обратимо деформироваться в высокоэластическом состоянии или набухать до очень больших (сотни и даже тысячи процентов) размеров. На их основе создают разнообразные гидрогели, сорбенты и мембраны с регулируемым размером пор.

В образовании поперечных ионных связей альгината натрия с кальцием участвуют только карбоксильные группы гулуонатных блоков полимера. Маннуронатные блоки остаются свободными, поэтому образуется ячеистая структура геля. Добавление к раствору альгината растворимой соли кальция (например, CaCl<sub>2</sub>) вызывает мгновенное образование локальных «геликов», диспергированных в среде частично структурированного раствора с меньшей концентрацией сшивок.

Однако при введении растворимых солей Ca непосредственно в раствор альгината не удастся получить однородный гидрогель, поскольку реакция обмена Na на Ca протекают с высокой скоростью (время релаксации самой медленной стадии составляет секунды) [79]. Поэтому используют различные приемы

отсроченного желирования [80, 81]. Отсроченное желирование необходимо для обеспечения технологического процесса придания нужной формы гидрогелевому изделию (гранулы, таблетки, пластины) до начала желирования. Для отсроченного желирования используют системы с замедленным выделением ионов кальция из его соединений, введенных предварительно в раствор альгината. Одним из таких методов является использование труднорастворимой соли Ca (например, сульфата или гидрофосфата кальция), что удлиняет в значительной степени процесс, но полностью гетерогенности не исключает. Методы, основанные на выделении Ca из его «депо» непосредственно в желируемом растворе, имеют разновидности [82], но во всех случаях должно обеспечиваться медленное поступление катионов.

Метод отсроченного желирования основан на использовании системы «внутреннего желирования». В альгинат натрия вводятся нерастворимые соли кальция и фармакологически приемлемой труднорастворимой карбоновой кислоты (2,4-гександиеновой - ГК) [82].



R-COOH – слабая, труднорастворимая кислота ( $K_d=1,73 \cdot 10^{-5}$ ,  $S=0,15\text{г}/100$ ).

Равновесие (1) смещается по мере взаимодействия протонов с карбонатом кальция. Скорость гелеобразования определяется скоростью взаимосвязанных процессов (1) и (2).

Образования сетки геля и плотность сшивки в гидрогеле определяется конечной концентрацией ионов кальция, перешедших в раствор, независимо от источника этих ионов. Данный способ значительно сокращает время структурирования альгината натрия при добавлении сшивающих агентов [82, 83]. Таким образом, после рассмотрения различных природных полимеров как основу для создания высокоструктурированного гидрогелевого материала с ЛП, был выбран как основной полимер альгинат натрия. Он легко структурируется благодаря способу желирования, с возможностью последующего высвобождения

ЛП за счет набухания и биодеструкции. Это его свойство может быть успешно использовано в данной диссертации для технологии получения структурированных лечебных депо-материалов. В следующей главе подробно остановимся на принципах высвобождения ЛП из полимерного носителя.

### **1.6. Высвобождение лекарственных препаратов из медицинских материалов**

Высвобождения и доставка ЛП как залог лечебного эффекта осуществляется через слизистую оболочку к опухолям полости рта, языка, гинекологической сферы или во внутренних полостях организма в целом. Жидкости, отделяемые слизистой, являются благоприятной средой для высвобождения ЛП, что облегчает проникновение ЛП в пораженные клетки. Так же массоперенос ЛП может осуществляться к внешней поверхности поврежденной кожи, а затем ЛП должен проникать или через кожу (трансдермально) или в случае поврежденной кожи с помощью раневого отделяемого. В этом случае возникает проблема высвобождения ЛП из полимерного носителя, так как отсутствуют факторы для набухания самого полимера по всему объему. Частичное набухание полимера с последующим высвобождением ЛП происходит непосредственно на границе соприкосновения полимера с поврежденной кожей и зависит от свойств кожи, наличия раневого отделяемого, его количества и свойства.

Разрабатываемые в данной диссертации лечебные гидрогелевые диски, учитывая выше описанные трудности массопереноса ЛП, планируется применять только на внутрисполостных участках человеческого организма. Однако существуют различные полимерные материалы с ЛП для наружного применения, такие как гели «Колегель» и текстильные салфетки «Колетекс», разработанные российскими учеными компании ООО «Колетекс» [84, 85], которые наиболее близки к создаваемым материалам. Кроме того, существуют на рынке медицинских материалов аппликации «Актив плюс», механизм действия которых

аналогичен действию салфеток «Колетекс» (фирма Альтекс), аппликации фирм Хартман, «Все заживет», Апполо и т.д [86].

При направленном подведении ЛП из гидрогелевых депо-материалов на первое место ставится рассмотрение контролируемого и регулируемого высвобождения ЛП во «внешнюю среду», то есть в организм больного.

Этапом процесса высвобождения ЛП является набухание полимерного носителя. Набухание полимера происходит естественным путем (под действием раневого отделяемого, крови и других физиологических жидкостей) или принудительным (при контакте полимера с дистиллированной водой или физиологическим раствором), полимер становится мягким и эластичным, за счет чего проявляются его атравматичные свойства, что особо важно при лечении поврежденных тканей. При контакте гидрогелевого депо-материала с жидкой средой (биологические жидкости) во внешнюю среду (очаг поражения) высвобождается ЛП, введенный в гидрогелевый депо-материал и расположенный на поверхности полимера-полисахарида (гидрогеля), находящийся в контакте с очагом поражения, создавая так называемую «ударную дозу». Затем по мере набухания полимера, в очаг поражения переходит распределенный в нем (в самой структуре депо-материала) ЛП. Скорость высвобождения (массоперенос) ЛП, как говорилось выше, зависит от скорости набухания биополимера и от скорости сдвига концентрационного равновесия в очаге поражения, т.е. по мере уноса ЛП из раны (слизистой и т.д.) в кровотоки или лимфу во внешнюю среду из объема депо-материала поступает новая порция ЛП. Наличие высокой концентрации ЛП в депо-материале, обеспечивающее высокий градиент концентрации на границе между поверхностью гидрогелевого депо-материала и биологической тканью, будет способствовать пролонгированному массопереносу ЛП в рану.

Задача технолога – обеспечить необходимое для врачей время массопереноса (высвобождения, десорбции) ЛП и достижения во внешней среде (организма) разрешенной фармакологической суточной дозы препарата.

Для прогнозирования и контролирования скорости и полноты массопереноса ЛП из депо-материалов была предложена физическая и

математическая модель массопереноса [87]. При определенных условиях (наличие жидкой среды для диффузии) под действием градиента  $\frac{\partial C}{\partial x}$  или разницы  $\Delta C$  концентрации ЛП в депо-материале и биологической ткани (ране, опухоли) в обязательном порядке возникает межфазный массоперенос (диффузия) - транспорт  $\frac{\partial C}{\partial t}$  лекарства, осложненный гетерогенностью системы. Физическая и математическая модели в общем виде выражаются в дифференциальном уравнении в частных производных:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D \cdot \partial^2 C}{\partial x^2}, \quad (1)$$

где  $D$  – коэффициент диффузии,  $C$  – концентрация лекарств во внешней среде (ране),  $x$  – координата пространства.

Для прогнозирования свойств лечебного материала, получаемого по разработанной технологии, необходимо иметь математическую модель (или набор моделей), описывающих сложную кинетику массопереноса ЛП из лечебного материала во внешнюю среду. Вычисленные из этих моделей кинетические константы позволяют не имперически, а обоснованно подбирать оптимальные условия производства материала в зависимости от медицинских требований.[88].

При разработке гидрогелевого депо-материала необходимо определить первоначальное количество ЛП, вводимого в полимер, обеспечивающее его нужную по медицинским показаниям концентрацию во внешней среде (рана, опухоль, и т.д.) в течение требуемого времени. Высвобожденный в ткани препарат должен достичь строго определенной по медицинским показаниям концентрации, необходимой для эффективного взаимодействия с пораженными клетками, причем необходимо достичь максимального распределения ЛП между больными клетками и здоровыми окружающими тканями.

При этом следует учитывать молекулярное распределение ЛП в самой матрице, то есть в полимерном носителе, ограниченный объем внешней среды, и постоянное изменение концентрации ЛП во внешней среде за счет его уноса в кровотоки или лимфу. Данное распределение ЛП в матрице (в полимере-носителе)

в большей степени влияет на скорость высвобождения лекарства. Поскольку структурированный гидрогелевый депо-материал является «сшитым» полимером (сетчатым), то на массоперенос ЛП так же будет влиять степень сшивки полимера, что следует учитывать при создании данных медицинских материалов. Как было написано выше, гидрогель способен впитывать большое количество жидкости (растворенного ЛП), а при «сшивании» структуры полимера, надежно удерживать впитанную жидкость внутри полимерного каркаса. «Впитавшийся» ЛП распределен по всему объему полимерного материала, между звеньями цепей сшитого полимера. При взаимодействии структурированного полимерного материала с жидкостью отделяемой слизистой оболочки, происходит набухание полимера-носителя ЛП, что способствует растяжению звеньев полимера и высвобождению закрепленного в каркасе полимера ЛП, который впоследствии попадает в цель – в пораженные клетки, к которым он подведен. Следует отметить, что чем сильнее связи, обеспечивающие сшивки в полимерном каркасе структурированного материала, тем сложнее происходит растяжение звеньев полимера, следовательно, ЛП высвободиться будет значительно медленнее [89].

Отметим, что концентрация ЛП в полимерном носителе, поступающего во внешнюю среду, постоянно уменьшается в результате высвобождения (диффузии) препарата и уноса его биологическими жидкостями. Время сохранения концентрации ЛП во внешней среде зависит от кинетических характеристик рассматриваемой системы, определяемых степенью распределения ЛП между двумя фазами – внешней и внутренней. Степень распределения ЛП зависит от многих факторов: от растворимости ЛП, от сродства к полимерному носителю, от структуры полимерного носителя, от состава и вязкостных свойств внешней среды [87]. Адсорбционно-выделительные свойства гидрогелевой матрицы определяются не только плотностью полимерной сетки геля, но и способностью молекул инкорпорированного вещества взаимодействовать с гелеобразующим полимером. При этом, естественно, ковалентное взаимодействие исключается. Лекарственные препараты могут содержать ионизирующие в водных средах группы или группы, несущие дробный заряд за счет смещения электронов [90].

Альгинат в водных растворах является полианионом за счет диссоциации карбоксильных групп, что обуславливает его способность к электростатическому взаимодействию с частицами, несущими целочисленный или дробный положительный заряд. В частности, крупные органические молекулы основной природы (катионактивные) способны образовывать с альгинатом в его водных растворах устойчивые ионные комплексы [90]. Введенные в полимер-носитель природного происхождения ЛП должны высвободиться (диффундировать) под действием набухания самого полимера, а так же его биодеструкции. Такое высвобождение эффективно за счет медленного высвобождения ЛП, который поступает непосредственно к пораженным участкам организма.

Все эти факторы, оцененные количественно, позволяют прогнозировать поведение создаваемого материала. Аналитическое решение, описывающее процесс массопереноса ЛП во внешнюю среду, для которой характерно возрастание концентрации в начале процесса, достижение максимума при  $\frac{dC(t)}{dt} = 0$  и, затем убывание за счет инактивации ЛП при  $C(t) \rightarrow 0$  при  $t \rightarrow \infty$  проводится при наличии специальных программ для расчета констант скорости массопереноса [88, 91].

Общая модель массопереноса ЛП из депо-материалов модифицировалась для каждого лечебного материала и конкретных условий его использования, после чего проводилось количественное прогнозирование с учетом специально разработанных программ.

Решение может быть произведено аналитическими или численными методами. В обоих случаях необходимо для практического использования получить функцию зависимости концентрации ЛП в депо-материале и в ране от времени и экспериментально определяемых и управляемых характеристик депо-материала:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = f(K_d t^n), \quad (2)$$

где  $M_t$  – количество (концентрация) ЛП в «ране» за время  $t$ ;  $M_\infty$  – исходная концентрация ЛП в депо-материале;  $K$  – константа, зависящая от конструкции (структуры) системы (депо);  $t$  – время экспозиции использования депо-материала;  $n$  – кинетическая характеристика, формальный порядок «реакции». Нулевой порядок соответствует  $n = 1$ , Фиковская диффузия –  $n = 0,5$ , «Нефиковская» диффузия –  $0,5 < n > 1$  [92].

Массоперенос имеет более сложный характер, так как во внешней среде (слизистой, опухолевых образований, в ране) происходят два разнонаправленных потока ЛП: высвобождения из депо и переход в рану, через слизистую с последующим уносом ЛП с кровотоком:

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{\partial C_1}{\partial x} - \frac{\partial C_2}{\partial x} \quad (3)$$

Решение этого уравнения еще более сложное, поскольку граничные условия усложнены необходимостью учета уноса вещества во внешнюю среду (рана, очаг поражения). Эти особенности были учтены при решении, в результате которого была получена формула для расчета текущего содержания ЛП в ране [29, 53, 87].

Управление скоростью высвобождения ЛП из гидрогелевых депо-материалов и массоперенос его во внешнюю среду (рану, опухоль) в реальных условиях формально описывается кинетическим уравнением определенного порядка  $n > 1$  (хотя в данном случае реально мы имеем дело не с химической реакцией, а контролируемым скоростью диффузии межфазным массопереносом) [1, 92, 93]. Существует четкая зависимость от времени экспозиции количества ЛП, высвободившегося из депо-материала во внешнюю среду. В нашем случае ситуация ближе всего к первому порядку «реакции», когда первоначальная скорость высвобождения высокая (фракция лекарства на поверхности гидрогелевого депо-материала), и затем скорость высвобождения падает с выходом на равновесные значения. Вышеуказанная модель высвобождения подсказывает набор основных лимитирующих факторов, с помощью которых можно управлять кинетикой массопереноса, а следовательно, влиять на эффективность лечебного действия депо-материала.

Оценивая способы получения структурированных гидрогелевых материалов на основе различных природных и синтетических полимеров, предпочтение, с нашей точки зрения, следует отдать технологии отсроченного желирования («внутреннего желирования») как наиболее простому в технологическом оформлении и позволяющему достаточно быстро получить нужную форму изделия, с учетом скорости реакции сшивания полимера, необходимой как для получения нужной степени сшивки и вязкостных свойств материала, так и с учетом технологических требований, специфики оборудования, размера и объема матрицы и т.д. [82, 83]. Выбор полимера следует проводить из ассортимента рассматриваемых нами природных полимеров, основываясь на их хороших гелеобразующих способностях, с минимальными побочными стадиями получения структурированной формы, а так же с факторами, влияющими на массоперенос ЛП [63, 71,73]. Исходя из приведенных выше материалов, нужным требованиям отвечает альгинат натрия в качестве основного полимера, в качестве дополнительных добавок композиции предлагается использовать природный биополимер пектин и сукцинат хитозана. Исходя из того, что, целью данной работы является создание технологии получения структурированных гидрогелевых материалов с пролонгированным высвобождением ЛП, необходимо изучить, какие факторы будут влиять на транспорт ЛП из полимерной матрицы в биологические ткани (в слизистую, опухоль) и как можно управлять этим процессом. Из литературного обзора следует, что достаточно много факторов влияет на скорость высвобождения ЛП, поэтому, чтобы решить поставленную в работе задачу, необходимо провести исследования и выбрать наиболее подходящие параметры для данной области применения, разработать состав полимерной композиции, анализируя каждый введенный компонент с точки зрения последующего желирования, а так же изучить влияние различных компонентов композиции, технологических параметров ее получения и дальнейшего структурирования на транспорт ЛП. Решение данной задачи позволит создать материалы с заранее заданными, прогнозируемыми свойствами и разработать технологический регламент их получения.

Необходимо так же при разработке лечебной полимерной композиции и технологии ее желирования обеспечить ее максимально возможную универсальность по отношению к вводимым лекарствам. Это существенно повышает актуальность и экономическую значимость разработки и расширяет области ее применения.

Таким образом, проанализировав материал, представленный в литературном обзоре, следует считать, что создание структурированных гидрогелевых материалов медицинского назначения направленного и пролонгированного действия на основе природных полимеров, является перспективным направлением, этот материал может быть использован в различных областях медицины и в том числе в онкологии.

## **2. МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ**

### **2.1. Сырье и вспомогательные материалы**

#### **2.1.1. Основной полимер, используемый для изготовления структурированных гидрогелевых депо-материалов**

При выборе полимера для изготовления гидрогелевых дисков необходимо руководствоваться требованиями, выставляемыми областью применения разрабатываемых материалов, а именно медициной, а так же технологическими особенностями его структурирования в определенные формы, требуемые по медицинским показаниям. Исходя из анализа литературных данных [глава 1.3.1.] и наших предварительных экспериментов в качестве основного образующего композицию полимера, отвечающего за важнейшие свойства создаваемой структурированной системы, предложено использовать альгинат натрия. Выбор основан на лечебных свойствах альгината натрия, биополимера, вырабатываемого из бурых морских водорослей методом щелочной экстракции. [94]. Альгинат натрия способствует к заживлению ран и регенерации кожи, обладает гемостатическими свойствами, широко применяется в профилактической и клинической медицине. [42]. Для придания дополнительных свойств альгинатной композиции в ее состав можно вводить другие полимеры, например, такие как водорастворимые формы хитозана и пектин, характеристики которых приведены в литературном обзоре.

Таким образом, при выборе полимеров для создания структурированных гидрогелевых материалов исследовались три полимера: альгинат натрия, сукцинат хитозана и пектин, последние два полимера рассматривались как дополнительные добавки к композиции на основе альгината натрия.

Таблица 1. Исследуемые природные биополимеры

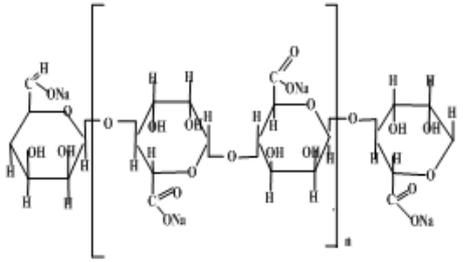
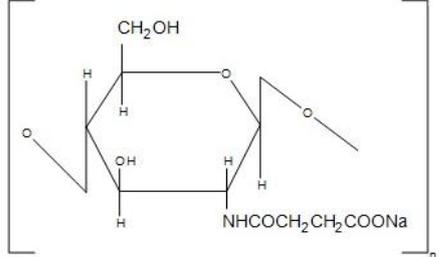
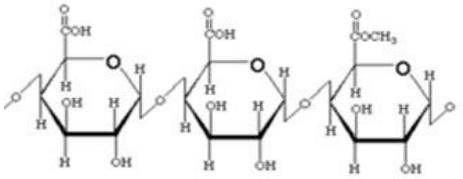
Объекты исследования, химическое строение	Технические характеристики, области применения	Производитель, техническая документация
 <p>Альгинат натрия (ММ 380 кДа)</p>	<p>Порошок молочно-белого цвета. Вязкость 1%-го раствора, 530 сП. Применяется в медицине и пищевой промышленности, в воде набухает, образуя гель. Биоразлагаем и биосовместим с другими полимерами и ЛП.</p>	<p>«Qingdao Bright Moon Seaweed Group Co. LTD», КНР Стандарт USP28/BP2004</p>
<p>Альгинат натрия (ММ 337 кДа)</p>	<p>Порошок молочно-белого цвета. Вязкость 1%-го раствора, 300 сП. Применяется в медицине и пищевой промышленности, в воде набухает, образуя гель. Биоразлагаем и биосовместим с другими полимерами и ЛП.</p>	<p>«Qingdao Bright Moon Seaweed Group Co. LTD», КНР Стандарт USP28/BP2004</p>
<p>Альгинат натрия (ММ 143 кДа)</p>	<p>Коричнево-кремовый цвет с сероватым оттенком. Массовая доля альгиновой кислоты в перерасчете на сухое вещество 70 %. Используется в качестве загустителя печатных красок в текстильной промышленности. Применяется в медицине, пищевой промышленности. Биосовместим, биоразлагаем. В воде происходит набухание полимера и образование геля.</p>	<p>ОАО «Архангельский опытный водорослевый комбинат» ТУ 15-544-83, ФСП 42-0372-3392-06</p>
 <p>Сукцинат хитозана</p>	<p>Чешуйки перламутрово-кремового цвета. Получают из хитозана краба путем взаимодействия с янтарным ангидридом. Используют как пленко- и гелеобразующий компонент в медицине и косметологии, обладает антиоксидантными свойствами, замедляет процесс старения кожи.</p>	<p>ЗАО «Биопрогресс» ТУ 9284-027-11734126-08</p>

Таблица 1.1.

 <p>Пектин Блу Риббон РА яблочный</p>	<p>Высокоэтерифицированный пектин с сахарозой. Мелкозернистый, сыпучий порошок бежевого цвета. Используется в качестве желирующего загустителя для продовольственных товаров. Степень метоксилирования 65 – 69 %.</p>	<p>Obirektin AG, Швейцария</p>
--	---	------------------------------------

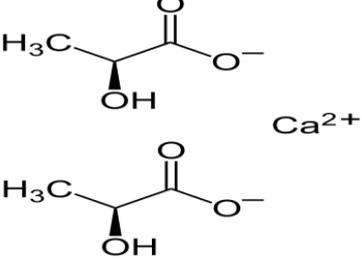
### 2.1.2. Соли щелочноземельных металлов для структурирования полимерной композиции

В работе для структурирования гидрогелевых композиций на основе альгината натрия использовались различные соли щелочноземельных металлов. Перечень используемых солей представлен в таблице. 2.

Таблица 2. Используемые соли двухвалентных металлов

Наименование	Технические характеристики	Производитель, техническая документация
Кальций сернокислый $\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , ч	Порошок белого цвета. Незначительно растворим в воде. Применяется в пищевой промышленности, зарегистрирован в качестве пищевой добавки эмульгатора E516	ТУ 6-09-5316-87 Изг. в России.
Кальций сернокислый $\text{CaSO}_4$ б/в, чда	Порошок белого цвета. Незначительно растворим в воде. Применяется в пищевой промышленности, зарегистрирован в качестве пищевой добавки эмульгатора E516.	ТУ 6-09-706-76 Изг. в России.
Барий углекислый $\text{BaCO}_3$ , ч	Порошок белого или светло-серого цвета. Нерастворим в воде. Применяется в электронной промышленности, целлюлозно-бумажной, химической и других отраслях.	ГОСТ 4158-80 Изг. в Германии.

**Таблица 2.2.**

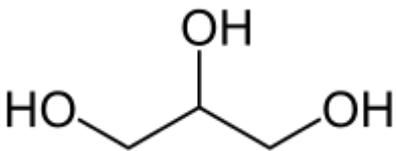
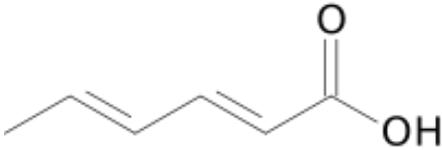
Магний сернокислый $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ , хч	Порошок белого цвета, растворим в воде. Магния сульфат широко применяется в медицине, обычно в виде 25 % раствора, оказывает многогранное влияние на организм.	ГОСТ 4523-76 Изг. в России.
Кальций углекислый $CaCO_3$ , ч	Порошок белого цвета, нерастворим в воде. Применяется как пищевая добавка, стабилизатор, имеет код E170.	ГОСТ 4530-76 Изг. в Германии.
Кальций хлористый $CaCl_2 \cdot 2H_2O$ , ч	Бесцветные кристаллы, растворим в воде. Применяется в медицине, в растворенном виде. Применяется в качестве пищевой добавки, имеет код E509.	ТУ 6-09-5077-83 Изг. в России.
Кальций молочнокислый (лактат кальция) 	Порошок белого цвета, медленно растворяется в холодной воде, быстро в горячей. Используется в пищевой промышленности в качестве пищевой добавки E327 как регулятор кислотности, влагоудерживающий агент, эмульгирующая соль, синергист антиоксидантов.	ГОСТ 31905-2012 Изг. в Германии.

### 2.1.3. Вспомогательные материалы для приготовления сшивающего раствора

В работе использовались различные вспомогательные материалы в качестве дополнительных добавок для улучшения физико-механических свойств структурированных гидрогелевых материалов. Например, глицерин (таблица 3), который относится к группе стабилизаторов, обладающих свойствами сохранять и увеличивать степень вязкости, а также консистенции пищевых продуктов. Глицерин зарегистрирован как пищевая добавка E422, и используется в качестве эмульгатора, при помощи которого смешиваются различные плохо поддающиеся смешению смеси [95]. Добавление глицерина в композицию способствует получению более эластичной и упругой структурированной формы. Сорбиновая кислота (пищевая добавка) используется как один из компонентов вместе с

солями щелочноземельных металлов для проведения «внутреннего желирования», а так же как консервант [95].

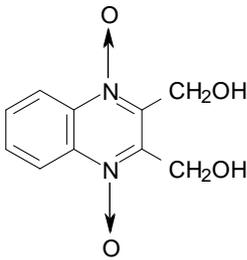
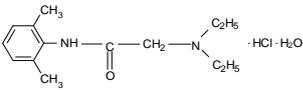
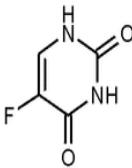
**Таблица 3.** Используемые вспомогательные материалы

Наименование	Технические характеристики	Производитель, техническая документация
<p>Глицерин</p> 	<p>Глицерин – бесцветная, вязкая, очень гигроскопичная жидкость, смешивается с водой в любых пропорциях. Глицерин относится к группе стабилизаторов обладающих свойствами сохранять и увеличивать степень вязкости, а так же консистенции пищевых продуктов. Зарегистрирован как пищевая добавка E422, и используется в качестве эмульгатора, при помощи которого смешиваются различные несмешиваемые смеси.</p>	<p>ГОСТ 6259-75 Изг. в России.</p>
<p>Транс, транс-2,4-гексадиеновая кислота (сорбиновая кислота)</p> 	<p>Бесцветные кристаллы, плохо растворимые в воде. Применяется в качестве пищевой добавки, относится к группе консервантов, разрешена в России и странах Европы. Применяется с целью консервирования и предотвращения плесневения безалкогольных напитков, плодово-ягодных соков, хлебопекарных, кондитерских изделий (мармелад, джемы, варенье, кремы), а также зернистой икры, сыров, полукопченых колбас и при производстве сгущенного молока для предотвращения его потемнения (препятствует развитию шоколадно-коричневой плесени).</p>	<p>ГОСТ 32779-2014 Изг. В России.</p>

### 2.1.4. Используемые лекарственные препараты

В таблице 4 приведены лекарственные препараты и биологически активные вещества, исследуемые в работе. В их выборе мы основывались на рекомендации врачей, а также на литературных данных [1, 88, 96]. Концентрация ЛП выбиралась в пределах разрешенных суточных концентраций [96].

Таблица 4. Используемые лекарственные препараты и БАВ

Наименование	Технические характеристики
Диоксидин 	ФС 42-2309-97 ФСП42-0144-7176-05 Порошок желтого цвета, плохо растворим в воде. Синтетический антимикробный препарат широкого спектра действия, антисептик. Применяется для лечения различных форм гнойной инфекции, как в формах для местного применения, так и для введения в полости и внутривенно, оказывает бактерицидное действие.
Лидокаин 	ВФС 42-2080-96. Белый или почти белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, растворим в спирте. Является местным анестетиком
Дезоксирибонуклеат натрия	ФСП 42-3253-08; ФСП 42-8765-07. Белый или слегка серовато-желтоватый порошок. Легко растворим в воде. Является иммуностимулирующим средством, способствует ускорению процессов регенерации тканей.
5-фторурацил 	Белый слегка сероватый кристаллический порошок. Не растворяется в воде. Цитостатический, противоопухолевый препарат. Активность обусловлена превращением фторурацила в тканях в активные метаболиты.
Экстракт черники	ТУ 9370-009-44915798-06; ТУ 9199-029-17444221-06. Мелкодисперсный гигроскопичный порошок. Растворим в воде. Действующие вещества: антоцианы. Антиоксидант, обладает антимикробным, противовоспалительным, кровоостанавливающим действием.

## 2.2. Методика приготовления структурированных гидрогелевых депозитов

### 2.2.1. Приготовление полимерной композиции на основе альгината натрия с лекарственными препаратами

Композиция имеет состав: альгинат натрия (сухое вещество), дистиллированная вода, соли двухвалентных щелочных металлов, глицерин, ЛП.

Навеску сухого полимера-загустителя альгината натрия, взвешенную на аналитических весах Sartorius CP 64 с точностью до 0,0001г, помещают в лабораторный стакан. В зависимости от степени растворения добавляемых ЛП дальнейшее приготовление делится на три пункта:

а) *Растворимые в воде ЛП* добавляются непосредственно вместе с альгинатом натрия, далее добавляется отмеренное количество дистиллированной воды и тщательно перемешивается, до полного растворения ЛП. Полученная полимерная композиция с ЛП выдерживается в течение 6-12 часов при  $t^0 = 23-25^{\circ}\text{C}$ , с перемешиванием композиции, раз в 30 минут до полного набухания альгината натрия.

б) *Плохо растворимые в воде ЛП*, растворяются отдельно в дистиллированной воде, далее раствор с ЛП заливается в стакан с сухим альгинатом натрия. Полученная полимерная композиция с ЛП выдерживается в течение 6-12 часов при  $t^0 = 23-25^{\circ}\text{C}$ , с перемешиванием композиции, раз в 30 минут, до полного набухания альгината натрия.

в) *Нерастворимые в воде ЛП*, добавляются в уже полностью набухший в воде альгинат натрия, тщательно перемешиваются до полного распределения ЛП по всему объему альгината натрия.

### 2.2.2. Приготовление раствора сшивающих агентов

Состав раствора: соли щелочноземельных металлов, глицерин. Взвешенная на аналитических весах мелкодисперсная соль щелочноземельных металлов добавляется в глицерин (медицинский или чда.). Смесь тщательно

перемешивается вручную при  $t^0 = 23-25^{\circ}\text{C}$ , чтобы не было комочков, и соль распределилась по всему объему глицерина.

### **2.2.3. Введение раствора сшивающих агентов в композицию альгината натрия с лекарственными препаратами**

В работе использовалось два способа введения раствора сшивающих агентов.

*Способ 1:* Полученный раствор сшивающих агентов вводят в композицию из альгината натрия с ЛП с соотношением 1:5, перемешивают в течение 10-15 секунд вручную и разливают в ячеистую блистерную упаковку.

*Способ 2:* Композицию альгината натрия с ЛП разделяют на два одинаковых объема. В один объем добавляют сорбиновую кислоту и перемешивают вручную до полного распределения кислоты по всему объему композиции. Во второй объем добавляют смесь глицерина с солью щелочноземельных металлов, тщательно перемешивают до появления однородного оттенка. Далее композицию альгината натрия с сорбиновой кислотой заливают в композицию альгината натрия с солью и глицерином, перемешивают вручную при  $t^0 = 23-25^{\circ}\text{C}$  и заливают в ячеистую блистерную форму.

Залитая блистерная форма желируется (структурируется) при комнатной температуре ( $t^0 = 23-25^{\circ}\text{C}$ ) в течение 3 часов.

## **2.3. Методика исследования структурированных гидрогелевых депозитов**

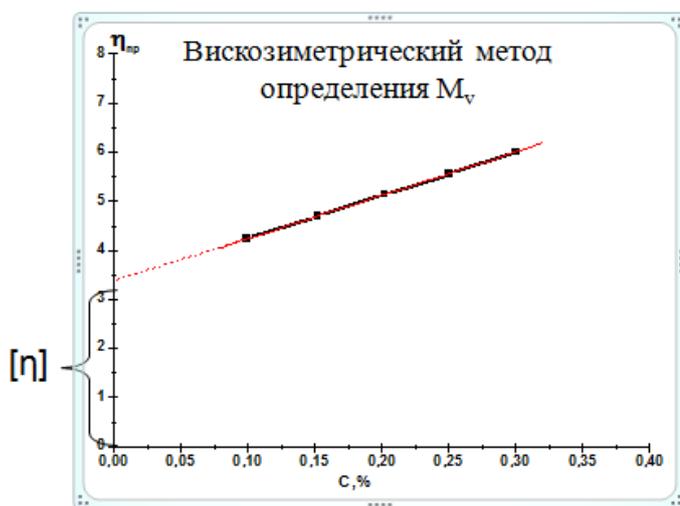
### **2.3.1. Методика определения молекулярной массы альгината натрия<sup>2</sup>**

Для измерения вязкости, с последующим расчетом молекулярной массы использовали капиллярный вискозиметр Убеллоде (диаметр капилляра 0,56мм)  $t^0_{\text{испытания}} = 25^{\circ}\text{C}$ . Определение вязкости на капиллярном вискозиметре основано

---

<sup>2</sup>Автор выражает большую признательность д.х.н., проф., гл.н.с. лаборатории химии и технологии модифицированных волокнистых материалов ИХР им. Г.А. Крестова РАН г.Иваново, И.М.Липатовой за помощь в проведении эксперимента и обсуждении результатов.

на сопоставлении времени истечения через капилляр исследуемого раствора и растворителя. Солевым фоном в проводимом эксперименте являлся раствор NaCl в концентрации 0,1 М (рисунок 2) [97].



**Рисунок 2.** Кривая зависимости вязкости от концентрации полимера

Полученные данные использовали для расчета удельной вязкости ( $\eta_{уд}$ ) по формуле [97]:

$$\eta_{уд} = \frac{\tau_1 - \tau_2}{\tau_2}, \quad (4)$$

где  $\tau_1$  – время истечения раствора, с;

$\tau_2$  – время истечения растворителя, с.

Далее по формуле 2 рассчитывали приведенную вязкость ( $\eta_{пр}$ ):

$$\eta_{пр} = \frac{\eta_{уд}}{C}, \quad (5)$$

где  $C$  – концентрация полимера, %.

Параметр характеристической вязкости ( $[\eta]$ ) находили, экстраполируя кривую зависимости приведенной вязкости ( $\eta_{пр}$ ) от концентрации раствора ( $C$ ) на «нулевую» концентрацию [98].

На основании характеристической вязкости по уравнению Марка-Хаувинка-Куна (формула 3) может быть определена средневязкостная молекулярная масса высокомолекулярного соединения.

$$[\eta] = K \cdot M^\alpha, \quad (6)$$

где  $[\eta]$  – характеристическая вязкость раствора полимера;

$K$  – коэффициент, связанный с молекулярным строением полимера и температурой, постоянный для определенного полимера в конкретном растворителе;

$M$  – молекулярная масса;

$\alpha$  – параметр, характеризующий форму макромолекул в растворе и связанный с гибкостью цепей.

### **2.3.2. Методика определения реологических свойств полимерной композиции**

Реологические свойства растворов и полимерной композиции определяются внутренней структурой исследуемых веществ. Наиболее распространенным реологическим показателем, характеризующим особенности течения полимерных композиций, является их вязкость. Реологические свойства загусток определялись с помощью ротационного вискозиметра «Brookfield RVDV-II+» с программным обеспечением Wingather (Рисунок 3) предназначенный для исследования преимущественно концентрированных растворов полимеров. Температура испытуемого материала  $20 \pm 5$  °С.

Данный прибор предназначен для измерения средней динамической вязкости по ГОСТ 1929-87. На рисунке 3 цифровой вискозиметр с жидкокристаллическим дисплеем, на котором показана текущая вязкость (сПз или мПа·с), крутящий момент шпинделя (%), скорость шпинделя (об. /мин.), типа измерительной системы с дополнительным отображением температуры (стандартно) скорости сдвига и усилия сдвига. Вискозиметр внесен в Госреестр СИ РФ.



**Рисунок 3.** Ротационный вискозиметр «Brookfield RVDV-II+»

Принцип работы вискозиметра Brookfield DV-II+PRO основан на вращении специального измерительного шпинделя, погруженного в тестируемую жидкость, посредством калибровальной спиральной пружины. Каждый шпиндель характеризуется двумя константами, которые используются для расчета вязкости, напряжения сдвига и скорости сдвига.

### **2.3.3. Методика определения физико-механических свойств структурированных гидрогелевых депо-материалов**

Анализ физико-механических свойств образцов гидрогелевых структурированных материалов проводили на анализаторе текстуры Brookfield СТЗ с программным обеспечением (Рисунок 4). Принцип работы анализатора текстуры СТЗ заключается в том, что образец подвергается действию контролируемых сил при сжатии с использованием зонда. Сопротивление материала этим силам измеряется с помощью динамометрического датчика. Деформация, упругость и липкость являются функцией свойств образца и параметров метода испытания.



**Рисунок 4.** Анализатор текстуры Brookfield CT3

В режиме сжатия зонд медленно перемещается с предварительно заданной скоростью до достижения порогового значения. Затем зонд под определенной нагрузкой, которая является функцией времени и расстояния, входит с заданной скоростью на заданное расстояние в материал образца, размещенный на опорном столике, после чего возвращается в исходное положение. Для выполнения анализа испытуемый образец (гидрогелевый диск) кладется на предметный столик, через программное обеспечение задаются параметры образца и параметры сжатия (они соответствуют требованиям, выставленным к дискам со стороны врачей и технологов). На гидрогелевый диск опускается зонд с цилиндрической насадкой, для надавливания. Зонд давит на диск до максимальной нагрузки 1000г. После достижения максимальной нагрузки происходит время удерживания при этой нагрузке. Время удерживания позволяет контролировать отклик материала на удержание в состоянии сжатия. В нашем случае это имитирует время закладки врачом гидрогелевого диска в полость больного, при определенном надавливании и времени удерживания, эти параметры определены при совместной работе с практикующими врачами.

### 2.3.4. Методика спектрофотометрического определения концентраций лекарственных препаратов в растворах

Спектрофотометрия — метод исследования и анализа веществ, основанный на измерении спектров поглощения в ультрафиолетовой (200-400нм), видимой (400-760нм) и инфракрасной (>760нм) областях спектра, построенный на законах поглощения света различными веществами.

Метод основан на законе Бугера-Ламберта-Бера, в соответствии с которым, относительное количество поглощенного пропускающей средой света не зависит от интенсивности падающего излучения; все последующие слои среды поглощают равные доли проходящего через них света [99].

$$\lg \left( \frac{I_0}{I} \right) = kl \quad (7)$$

Где  $I_0$  — интенсивность падающего света (квант·с<sup>-1</sup>)

$I$  — интенсивность пропущенного света (квант·с<sup>-1</sup>)

$k$  — постоянная, называемая коэффициентом поглощения

$l$  — толщина поглощающего слоя, см

Закон Бера: «Поглощение света пропорционально числу молекул вещества, через которое проходит свет».

Общий закон Бугера-Ламберта-Бера:

$$\lg \left( \frac{I_0}{I} \right) = k'cl \quad (8)$$

Отношение интенсивностей прошедшего и падающего света называется коэффициентом пропускания:

$$T = \frac{I}{I_0} \quad (9)$$

На практике для определения интенсивности поглощения света используют величину оптической плотности ( $D$ ), равную десятичному логарифму коэффициента обратного пропускания. Для измерения спектров использовали спектрофотометр СФ-102.

Навеску ЛП (диоксидина, лидокаина, 5-фторурацила, дезоксирибонуклеата натрия) растворяли в расчетном объеме дистиллированной воды (или

физиологического раствора, буро-янтарного буфера, молочно-кислого раствора). Величина массы навески определялась с учетом того, что оптимальные значения оптической плотности находятся в области от 0,2 до 1,7; надежно определяемые значения оптических плотностей находятся в интервале от 0,5 до 1,0 [99]. По полученному спектру определяли аналитическую длину волны ЛП (измерения при которой обладают максимальной чувствительностью определения и воспроизводимостью, меньше проявляется влияние сопутствующих примесей), соответствующую максимуму полосы поглощения. В тех случаях, когда в спектрах поглощения было выявлено несколько максимумов, для дальнейших определений выбирали самый длинноволновый, ярко выраженный пик, т.к. в коротковолновых областях мешающее действие рассеянного света проявляется сильнее. Построение калибровочных графиков проводили с использованием стандартных растворов ЛП, получаемых методом разбавления базового раствора.

Из базового раствора методом разбавления получали стандартные растворы для калибровки. Калибровки используемых в работе ЛП с указанием коэффициента корреляции ( $r^2$ ) и характеристической длины волны ЛП представлены на рисунке (Приложение А).

### **2.3.5. Методика изучения высвобождения лекарственных препаратов в модельную внешнюю среду**

Диффузия ЛП из структурированного гидрогелевого материала во внешнюю среду определяется свойствами полимерного носителя (структурой, степенью сшивки, гидрофильностью). Кроме того, на данный параметр оказывают влияние характеристики самого ЛП (гидрофильно-липофильный баланс, растворимость, молекулярная масса, концентрация), также процесс массопереноса может быть лимитирован степенью набухания и растворимостью полимера под воздействием внешней среды. [100].

Для оптимизации технологического режима производства и определения условий применения разрабатываемых материалов необходимо оценить скорость и полноту высвобождения ЛП из структурированного гидрогелевого материала во

внешнюю среду (очаг поражения). В связи с тем, что в эксперименте не могут быть использованы образцы непосредственно подлинных биологических тканей человека, для проведения исследования и определения численных параметров процесса массопереноса, возникает необходимость моделирования внешней биологической среды.

Проводя экспериментальные работы в модельных условиях, мы получаем не абсолютные, а сравнительные данные, однако они позволяют оценить роль полимера, его характеристик (ММ, вязкость) в массопереносе ЛП. Эти сравнительные данные необходимы для оценки результатов экспериментальных исследований.

При выборе условий модельных экспериментов важное значение имеет обоснование объема и рН выбранной диффузионной среды. Массоперенос ЛП в модельные среды изучали при технологически удобном модуле ( $M=200$ ), при рН = 7 (дистиллированная вода), рН = 6,1 (физиологический раствор), рН = 5,6 (янтарно-кислотно-боратный буферный раствор, раствор молочной кислоты), при температуре, соответствующей температуре тела  $t = 37$  °С. Содержание ЛП в модельной среде определяли спектрофотометрическим методом по предварительно построенным калибровочным графикам стандартных растворов ЛП. Каждая модельная среда соответствует определенной области применения структурированных гидрогелевых материалов, например, кислая среда – гинекологии, нейтральная – проктологии.

### **2.3.6. Методика получения физиологического раствора**

Физиологический раствор представляет собой 0,9 % изотонический раствор хлорида натрия (NaCl). Навеску хлорида натрия растворяли в необходимом объеме дистиллированной воды и перемешивали до растворения.

### **2.3.7. Методика получения янтарно-кисотно-боратного буферного раствора**

Янтарно-кисотно-боратный буферный раствор получали в соответствии с ГОСТ 4919.2-77 (СТ СЭВ 808-77) «Реактивы и особо чистые вещества. Методы приготовления буферных растворов». Для приготовления буферного раствора с  $\text{pH} = 5,6$  смешивали 55,7 мл 0,05 М раствора янтарной кислоты ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$ ) и 44,3 мл 0,05 М раствора натрия тетраборнокислого (буры) ( $\text{Na}_2\text{B}_2\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ) [101].

### **2.3.8. Методика определения $\text{pH}$ - среды**

Анализ  $\text{pH}$ -среды проводили с помощью  $\text{pH}$ -метра «Piccolo».  $\text{pH}$ -метры тип «Piccolo» предназначены для определения численных показателей степени кислотности или щелочности водной среды и могут использоваться как в лабораторных, так и в полевых условиях. Занесены в Госреестр №14300-99. Все измерения проводили согласно правилам, описанным в методике [102].

Электрод опускали в буферный раствор со значением  $\text{pH}$  близким к рабочему диапазону и регулировали значение подстроенным резистором компенсации (OFFSET), пока индикатор не покажет соответствующее значение.

- 1) Электрод погружали в буферный раствор с  $\text{pH} 7.01$  при  $25\text{ }^\circ\text{C}$  и устанавливали показания табло при помощи подстроенного резистора OFFSET
- 2) Электрод погружали в буферный раствор с  $\text{pH} 4.01$  при  $25\text{ }^\circ\text{C}$  (или  $10,01$ ) и устанавливали показания табло, при помощи подстроенного резистора SLOPE.

### **2.3.9. Методика исследования кинетики массопереноса лекарственных препаратов из структурированных гидрогелевых депо-материалов в жидкие модельные среды**

Исследуемый образец структурированного гидрогелевого диска, предварительно взвешенный на аналитических весах с точностью до  $0,0001\text{ г}$ , помещали в колбу (ванну), содержащую раствор, моделирующий различную среду организма (глава 2.3.5.).

Объем ванны рассчитывали по формуле:

$$V = M \cdot m \quad (7)$$

Где  $V$  — объем ванны, мл

$M$  — модуль разбавления, определенный экспериментально для каждого ЛП

$m$  — масса структурированного гидрогелевого материала, г

Степень высвобождения измеряли методом ступенчатой маломодульной экстракции. Температура  $37^{\circ}\text{C}$ , среда – дистиллированная вода или янтарно-кислотно-боратный буферный раствор ( $\text{pH}=5,6$ ). Через определенные промежутки времени отбирали пробы экстрактов. Унос экстракта моделировали заменой 20% среды на термостатированную дистиллированную воду или буро-янтарный буферный раствор два раза через 30 и далее через 60 минут. Пробы экстрактов разбавляли и определяли в них концентрацию ЛП спектрофотометрическим методом. Для учета примеси, выделяющейся из структурированного диска вместе с ЛП, использовали раствор сравнения, который получали из параллельного опыта для диска без препарата. Для каждого образца было проведено не менее 3 параллельных испытаний. По завершении эксперимента рассчитывалось:

$$x = \frac{C \cdot V}{1000 \cdot m} \quad (10)$$

где  $C$  – концентрация ЛП в экстракте, мг/л;

$V$  – объем модельной среды, мл;

$m$  – масса образца, г.

$x$  – концентрация ЛП в экстракте, мг/г

### **2.3.10. Методика определения скорости набухания структурированных гидрогелевых депо-материалов в модельную внешнюю среду**

Процесс набухания изучали весовым методом. Структурированный гидрогелевый материал (диск) опускали в ванну с экстрактом. Далее через каждые 15 минут образец вынимали, промокали фильтровальной бумагой и взвешивали на аналитических весах Sartorius CP 64 с точностью до  $0,0001\text{г}$  в

течение 3-х часов и более до полного растворения структурированного гидрогелевого материала (диска).

Отношение массы набухшего структурированного гидрогелевого материала к его первоначальной массе дает массовую степень набухания, выраженную в % [103].

Расчет степени набухания производили по формуле:

$$a = \frac{m_n - m_1}{m_1} \quad (11)$$

где:

$a$  – степень набухания, %

$m_1$  – масса образца до начала исследования, г

$m_n$  – масса образца через каждые 15 минут, г

Скорость набухания может также характеризоваться углом наклона кривой зависимости степени набухания от времени к оси абсцисс. Скорость набухания полимера подчиняется уравнению [103]:

$$V = \frac{\Delta a}{\Delta t} \cdot k \quad (12)$$

$$k = tg(\gamma) \quad (13)$$

где:

$V$  – скорость набухания, %/час;  $a$  – степень набухания, %

$\Delta t$  – время, ч

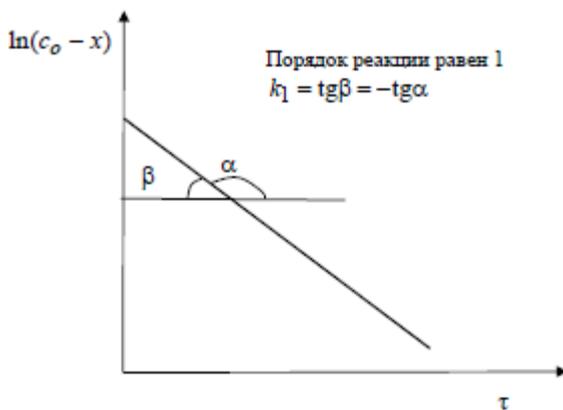
$k$  – константа, характеризующая способность вещества к набуханию (рассчитывается по графику реакции)

### **2.3.11. Методика определения порядка реакции и расчет константы скорости реакции массопереноса лекарственных препаратов во внешнюю среду**

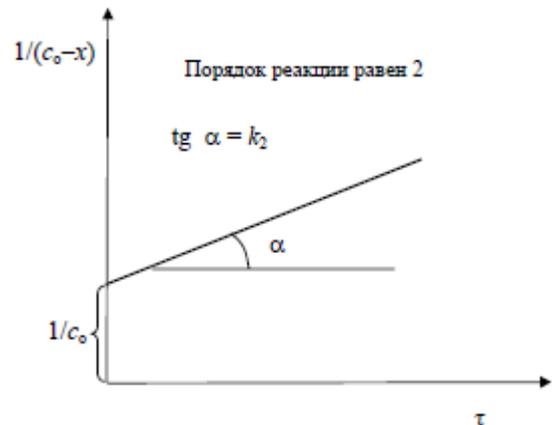
Расчет константы скорости реакции массопереноса необходим для определения цифрового значения высвобождения ЛП, чтобы можно было сравнить скорость высвобождения ЛП в различных условиях.

Метод основан на применении интегральных кинетических уравнений. Преимущество данных уравнений в том, что они используют первичные данные (концентрация – время), полученные непосредственно из эксперимента. Одним из способов расчета скорости высвобождения является способ подстановки, он позволяет установить соответствие опытных данных одному из кинетических уравнений для целочисленных порядков. Расчет можно производить алгебраически или графически, в нашем случае расчет производили графическим способом.

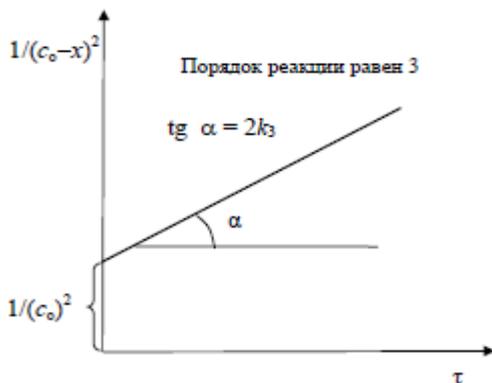
Графический метод состоит в построении графиков для реакций 1-3 порядка (рисунки 5-7). Вывод о том или ином порядке делается по тому, линейризуются ли экспериментальные данные в определенных координатах [103].



**Рисунок 5.** Графическое изображение уравнения первого порядка реакции



**Рисунок 6.** Графическое изображение уравнения второго порядка реакции



**Рисунок 7.** Графическое изображение уравнения третьего порядка реакции

На рисунках 5-7 приведены виды графических зависимостей при совпадении порядка с предполагаемыми данными эксперимента. В случае участия в реакции нескольких веществ, их концентрации берутся одинаковыми. Если опытные данные располагаются вдоль прямой, это подтверждает предположение о данном порядке реакции и позволяет по угловому наклону этой прямой определить величину константы скорости реакции.

## **2.4. Методика радиационной стерилизации структурированных гидрогелевых депо-материалов**

### **2.4.1. Гамма-стерилизация в промышленных условиях**

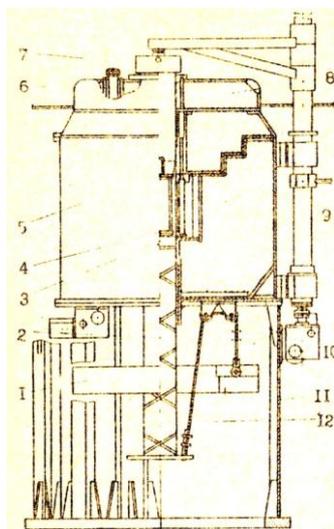
Стерилизация является обязательной операцией при выпуске медицинских изделий, контактирующих с поверхностью кожи, поврежденной раной, поврежденными тканями, в том числе при наличии в месте повреждения крови, слизистой пациента.

В условиях, характеризующихся выпуском партий медицинских изделий, необходимо проводить стерилизацию готовой продукции, на специализированном промышленном лицензированном оборудовании, которое чаще всего установлено в регламентированных условиях. В нашем случае электронно-лучевую обработку при радиационной стерилизации проводили в ОАО «Научно-исследовательский институт технической физики и автоматизации», имеющем лицензию для проведения указанных работ, на электронном ускорителе ЭУ-003, характеризующем энергией электронов 5 МэВ, током ускорителя 600 мкА, током развертки пучка 10 А. Выбор дозы стерилизации для гидрогелевых высокоструктурированных дисков был основан на опыте стерилизации наиболее близких изделий – гелей «Колегель» и текстильных салфеток «Колетекс» с гидрогелевым слоем (регламентированной для промышленно выпускаемых лечебных салфеток «Колетекс<sup>®</sup>» является доза стерилизации 15 кГр, для гидрогелевых материалов «Колегель<sup>®</sup>» – 6 кГр) [104]. В данной работе для изучения влияния воздействия ионизирующей радиации на объекты исследования

применяли дозы стерилизации 6 кГр, которые, как показали предварительные эксперименты, не влияли на качество гидрогелевых дисков, не меняли их структуру и внешний вид. Использовали одностороннее и двухстороннее облучение, а затем для доказательства правильности выбранной дозы и результатов стерилизации проводили оценку стерильности гидрогелевых дисков.

#### 2.4.2. Гамма-стерилизация в лабораторных условиях<sup>1</sup>

Для изучения влияния  $\gamma$ -стерилизации на механические свойства и степень структурированности гидрогелевых дисков в условиях эксперимента облучение проводили на радиационно-химической установке РХМ- $\gamma$ -20 (Рисунок 8). Установка предназначена для проведения научных исследований при температуре от  $-40$  до  $+560$  °С. Установка представляет собой свинцовый контейнер, устанавливаемый на станине. В центре контейнера расположен облучатель типа «беличье колесо» с 30 источниками  $^{60}\text{Co}$ , с максимальной мощностью поглощенной дозы ионизирующего излучения 0,113 Гр/сек. Конструкция облучателя обеспечивает высокую степень равномерности поля доз. Помимо центральной ( $V = 4,4$  л) камеры установка имеет шесть боковых камер ( $V = 0,6$  л). В данной работе облучение проводили в центральной камере.



<sup>1</sup> Работа проводилась на кафедре химии высоких энергий и радиоэкологии РХТУ им. Д.И. Менделеева под руководством заведующего кафедрой – к.х.н., доц. Магомедбекова Э.П. и ассистента кафедры Фенина А.А., которым мы благодарны за предоставленные методики, помощь в проведении эксперимента и обсуждении результатов.

**Рисунок 8.** Радиационно-химическая установка РХМ- $\gamma$ -20 [105]. 1 – противовес; 2 – шток; 3 – облучатель; 4 – рабочий столик центральной камеры; 5 – свинцовый контейнер; 6 – боковые камеры; 7 – пробка; 8 – корпус затвора; 9 – механизм подъема; 10 – блоки; 11 – станина; 12 – троса противовеса

Во время исследования объект облучения (гидрогелевая композиция или диск) устанавливали на рабочий столик пробки и с помощью механизма подъема опускали в зону облучения. После облучения пробку поднимали вверх и извлекали объект облучения из рабочей камеры. Мощность поглощенной дозы определяли с помощью дозиметра Фрике.

## **2.5. Методика определения стерильности структурированных гидрогелевых депо-материалов<sup>3</sup>**

Оценку стерильности текстильных и гидрогелевых материалов проводили в соответствии с методикой [106] в условиях, исключающих возможность вторичной контаминации. При посеве материала для контроля стерильности использовали метод инкубации образца в жидкой питательной среде в течение 14 дней при температуре 32 °С.

## **2.6. Методика проведения токсикологического исследования структурированных гидрогелевых депо-материалов<sup>4</sup>**

Токсикологические испытания являются обязательной стадией исследований, предшествующих клиническим испытаниям. Их проведение и результаты должны ответить на вопрос о состоятельности разработанной технологии с точки зрения получения лечебных изделий для использования в медицине. При отрицательных

---

<sup>3</sup> Автор выражает благодарность сотрудникам Испытательного центра перевязочных и шовных материалов ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России и лично н.с. Кочергиной Е.В. за оказанную помощь в проведении экспериментов.

<sup>4</sup> Автор выражает благодарность сотрудникам Испытательной лаборатории по токсикологическим испытаниям медицинских изделий ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Росздравнадзора и лично руководителю испытательной лаборатории Перовой Н.М. за оказанную помощь в проведении экспериментов.

результатах испытаний разработанных медицинских изделий технология их получения не может быть оценена положительно даже при наличии интересных новых закономерностей, установленных в результате исследования.

Целью токсикологического исследования являлась экспериментальная оценка возможного нежелательного воздействия создаваемых нами гидрогелевых лечебных материалов (дисков) на экспериментальных животных для последующей экстраполяции полученных результатов на человека. Испытания проводили с применением санитарно-химических и токсикологических видов оценки, с использованием вытяжек из лечебных материалов (Приложение А).

## **2.7. Методика расчета ошибки эксперимента**

Полученные экспериментальным путем величины могут содержать погрешности, обусловленные различными причинами. Получаемые погрешности могут быть как систематическими, так и случайными. Систематические погрешности могут быть исправлены или достаточно точно учтены (например, настройка и калибровка приборов). Случайные ошибки возникают при проведении эксперимента [107]. Полностью исправить эти ошибки невозможно, для этого учитывается их среднее значение. Для оценки случайной погрешности, характеризующей сходимость полученных экспериментальных данных, проводили статистическую обработку серии параллельных испытаний с привлечением методов математической статистики (Приложение А).

### **3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

#### **3.1. Разработка состава полимерной композиции для создания структурированных гидрогелевых депо-материалов**

Основным компонентом при создании структурированных гидрогелевых материалов является биополимер, содержащий физически иммобилизованные в нем ЛП. При выборе биополимера нам необходимо было руководствоваться требованиями, выставляемыми как областью применения структурированного материала, так и предполагаемой технологией получения композиции на его основе и особенностями использования в практике.

Задача данной работы, как указывалось во введении к диссертации, состоит в создании лечебного гидрогелевого биоразлагаемого высокоструктурированного полимерного депо-материала (диска) с пролонгирующим лечебным действием введенных в него лекарственных препаратов. Основные требования к разрабатываемым дискам, после консультации с их пользователями – врачами, можно сформулировать следующим образом:

1. Создаваемые гидрогелевые лечебные диски должны быть мягкими, упругими, с хорошими тиксотропными свойствами. Это необходимо для лучшего использования данного материала в лечебных целях. Гидрогелевый материал не должен повредить пораженные участки слизистой у больного, а так же не должен подвергаться деструкции при давлении или легком сминании, например, при закладке материала в полость пациента или его извлечении из блистерной формы.
2. Создаваемый диск должен с заданной скоростью высвобождать введенный в него лекарственный препарат в различных (рН среды, температура) условиях, с учетом того, что в зависимости от области применения гидрогелевого материала значение рН среды может варьироваться от кислой до слабощелочной. Создаваемый гидрогелевый материал должен, не зависимо от

- условий, высвободить введенный в него ЛП в строго определенной концентрации, что очень важно при контроле суточной дозировки ЛП.
3. Все ингредиенты гидрогелевого материала должны быть нетоксичными, биосовместимыми и биodeградируемыми, химически индифферентными по отношению к вводимым ЛП. Сам материал должен быть химически безвреден и разлагаться внутри организма, не нанося ему вред [55].
  4. Создаваемый диск должен быть устойчивым в условиях необходимой  $\gamma$  – стерилизации, так как все медицинские изделия, имеющие контакт с поврежденными тканями и кровью пациента, должны выпускаться стерильными [108]. Производство изделий медицинского назначения выполняется строго по технологическому регламенту, в котором прописан процесс получения и стерилизации медицинских изделий. Процесс промышленной стерилизации (к которому относится стерилизация ионизирующим излучением) рассматривается как обязательная стадия производства изделий. Радиационная стерилизация осуществляется на специально лицензируемых и специализирующихся для использования в медицине промышленных установках, где в качестве стерилизующего агента используют ионизирующее излучение.

Анализ литературного обзора показал, что наиболее перспективными при создании эффективных гидрогелевых дисков с пролонгированным действием являются природные полимеры – альгинат натрия, хитозан, пектин. Широкое применение природных полимеров обусловлено их биосовместимостью, способностью к биodeградации, низкой токсичностью. При использовании природных полимеров благодаря их собственной физиологической активности может быть реализован синергический эффект – усиление активности лекарственной основы и усиленное совместное положительное действие биополимера и лекарства. [109].

При создании структурированных гидрогелевых материалов в качестве основного биополимера нами был выбран альгинат натрия. Этот выбор был связан с биологическими и лечебными свойствами альгината натрия, а так же с

его способностью к гелеобразованию и образованию сетчатого полимера [36]. Кроме того, имелся положительный опыт создания на его основе гидрогелевых низкоструктурированных материалов «Колегель» [110]. В качестве полимерных добавок с целью придания композиции дополнительных свойств решено было рассмотреть возможность использования пектина и водорастворимого сукцината хитозана (хитозан не предполагалось применять из-за его низкой растворимости [63]).

В процессе создания структурированных гидрогелевых материалов (далее дисков), необходимо выделить технические параметры, которые следует учитывать при их изготовлении. Поэтому нами детально рассматривался каждый этап и параметр технологического процесса, для чего в лабораторных условиях были изготовлены при различных технологических параметрах гидрогелевые диски.

1. Первым и основным параметром, который надо учитывать при производстве структурированных гидрогелевых дисков на основе альгината натрия, является вязкость полимерного раствора. При повышении концентрации альгината натрия полимерный раствор становится более густым, его трудно перемешивать и разливать в формы, что является не технологичным с точки зрения производства структурированных гидрогелевых дисков и не экономично. После приготовления альгинатного раствора в него будут добавляться сшивающие реагенты, при помощи которых реализуется необходимой степени сшивка альгината натрия. Если изначально полимерный раствор на основе альгината натрия будет слишком густым и малотекучим, то после добавления сшивающих реагентов реально исключается возможность технологической заливки композиции в формующие формы. Следовательно, раствор альгината натрия должен иметь текучее состояние, характеризующиеся определенными значениями вязкости. Дальнейшие исследования показали, что при выборе концентрации полимерного раствора его вязкость не должна превышать 80 Па·с.

2. Второй важный параметр – время потери текучести (ВПТ) при добавлении в полимерный раствор сшивающих реагентов. При добавлении сшивающих реагентов в полимерный раствор возникает быстрая реакция, в результате которой раствор альгината натрия структурируется, превращаясь из текучего состояния в нетекучее. Полимерную композицию после добавления сшивающих агентов необходимо залить согласно технологии получения дисков в формующие формы прежде, чем альгинатный раствор структурируется. Для лучшего и удобного заливания альгинатного раствора в формы, полимерный раствор должен оставаться в состоянии текучести не менее чем в течение 10-15 минут (желательно даже больше), прежде чем начнется процесс структурирования. Выбор этого времени связан с реальными техническими схемами расположения оборудования, его конструктивными особенностями и возможностями обслуживающего персонала.
3. Третий параметр – механическая (деформационная) прочность структурированных гидрогелевых материалов. При введении врачами гидрогелевых дисков в полость организма пациента необходимо приложить определенное усилие (сдавливание), при этом материал не должен рассыпаться или полностью деформироваться, что затруднит его введение и направленное подведение к очагу поражения у пациента. Так же стоит учитывать, помимо нагрузки на структурированный гидрогелевый материал, время удерживания при данной нагрузке. На практике – это время введения структурированных гидрогелевых материалов в полость организма. Наши дальнейшие исследования деформации структурированных гидрогелевых материалов (дисков) при нагрузке и времени удерживания в течение 10 секунд показали, что деформация при сдавливании не должна превышать 30% от первоначального размера самого диска.

Таким образом, особенности построения технологического процесса при создании гидрогелевых дисков и особенности их применения выставляют следующие требования к технологическим характеристикам материалов,

используемых для их получения и к показателям создаваемой продукции (таблица 5).

**Таблица 5.** Технические характеристики создаваемых гидрогелевых дисков

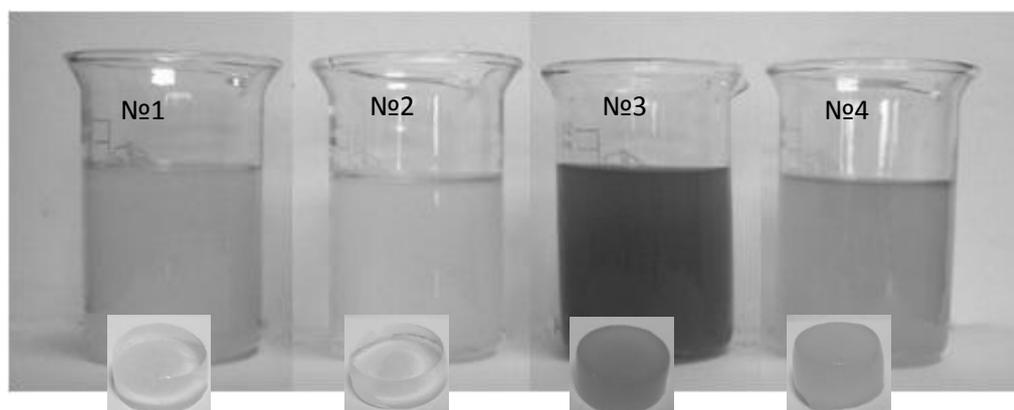
Технические параметры	Значение
Вязкость раствора альгината натрия	Не более 80 Па·с
Время потери текучести	10-15 минут
Деформация структурированных гидрогелевых материалов	Не более 30 %

### 3.2. Изучение реологических свойств альгината натрия

#### 3.2.1. Влияние молекулярной массы альгината натрия на реологические свойства гидрогелей<sup>5</sup>

При разработке технологических процессов, основанных на использовании полимеров природного происхождения, необходимо учитывать непостоянство характеристик сырья. Свойства альгинатов, выделяемых из бурых водорослей, определяются как их ботаническим происхождением, так и технологическими условиями их производства, даже при использовании альгинатов, разрешенных для применения в медицине и выпускаемых по наиболее «строгим» техническим условиям. Различные партии альгината натрия могут различаться по молекулярной массе полимера и молекулярно массовому распределению (ММР), по соотношению гулуронатных и маннуронатных блоков в полимере, по значению рН водных растворов. Эти различия в свою очередь обуславливают различие загущающей и гелеобразующей способности образцов альгината [111]. В настоящем разделе работы для оценки универсальности разрабатываемой технологии использовали образцы альгинатов, разрешенных для применения в медицине, но от разных производителей, существенно различающиеся по своим свойствам (Рисунок 9, таблица. 1, с.43)

<sup>5</sup> Автор выражает большую признательность д.х.н., проф., гл.н.с. лаборатории химии и технологии модифицированных волокнистых материалов ИХР им. Г.А. Крестова РАН г.Иваново, И.М.Липатовой за помощь в проведении эксперимента и обсуждении результатов



**Рисунок 9.** Альгинаты различных партий и сформованные из них гидрогелевые диски.

Для формования гидрогелевых материалов из проанализированных образцов альгинатов на первом этапе использовали 2 рецептуры (г/100г структурированной массы):

<b>Рецептура №1 («сильная» сшивка)</b>		<b>Рецептура №2 («слабая» сшивка)</b>	
Альгинат натрия	2,0 масс. %	Альгинат натрия	2,0 масс. %
Глицерин	5,0 масс. %	Глицерин	5,0 масс. %
2,4-гександиеновая к-та	0,25 масс. %	2,4-гександиеновая к-та	0,12 масс. %
Карбонат кальция	0,15 масс. %	Карбонат кальция	0,10 масс. %

Различия в рецептурах №1 и №2 заключались в концентрациях карбоната кальция и 2,4-гексадиеновой кислоты.

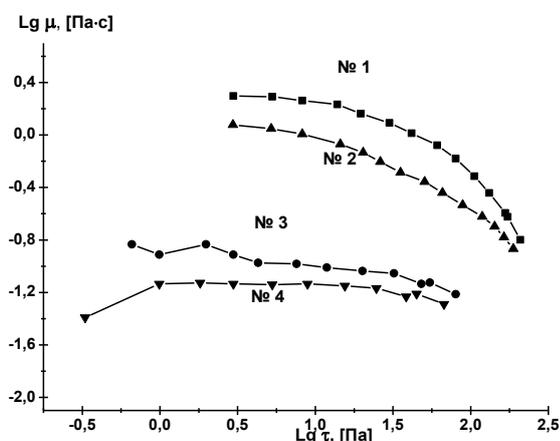
Молекулярную массу альгинатов определяли вискозиметрическим экстраполяционным методом, описанным в методической части. Значения рН этих природных продуктов различались несущественно. Как следует из данных таблицы 6, с уменьшением молекулярной массы снижается динамическая вязкость 2%-ных растворов.

**Таблица 6.** Характеристики образцов альгината натрия и сформованных из них гидрогелевых дисков

Характеристика альгинатов					Качество дисков		
№ партии альгината	ММ, кДа	рН, 1%-го р-ра	$\eta$ , Па·с $\tau=24,3c^{-1}$ $C^*=2\%$	Индекс течения $C^*=2\%$	№ рецептуры	Модуль упругости кПа	Предельная нагрузка, Н
№1 (М500)	380	6,74	1,24	0,62	1	36,4	11,1
					2	22,3	5,2
№2 (М700)	337	7,80	0,67	0,71	1	38,1	9,7
					2	25,7	5,1
№3 (Архангельский)	143	7,03	0,122	0,86	1	33,9	2,4
					2	25,0	0,8
№4 (М400)	137	6,84	0,75	0,99	1	31,3	1,3
	137	6,84	0,75	0,99	2	Не сшился	

$C^*$  – концентрация альгината натрия по сухому веществу.

На рисунке 10 приведены кривые течения 2%-ных растворов различных альгинатов, по характеру которых можно судить о степени структурированности этих водно-полимерных систем.



**Рисунок 10.** Кривые течения 2%-ных растворов альгинатов различной молекулярной массы (ММ) и разных партий. №1 – ММ380 кДа, №2 – ММ337 кДа, №3 – ММ143кДа, №4 – ММ137 кДа

Величиной, обратной степени структурированности, является индекс течения ( $m$ ), значения которого в данной работе получали математической обработкой кривых течения растворов альгината натрия, используя формулу:

$$\lg \tau = \lg \tau' + m \lg \gamma \quad (22),$$

где:

$\tau$  – напряжение сдвига, Па;

$\tau'$  – статическое напряжение сдвига, Па;

$\gamma$  – скорость сдвига,  $\text{с}^{-1}$ ;

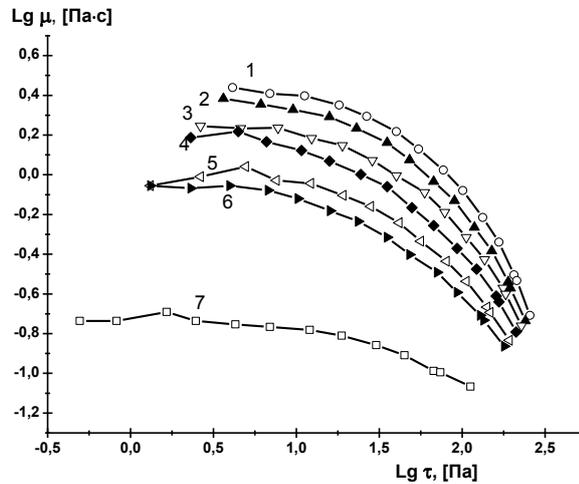
$m$  – индекс течения.

С уменьшением молекулярной массы альгинатов увеличивается текучесть альгинатных растворов, о чем можно судить по увеличению индексов течения (рисунок 10), это связано с уменьшением количества мономерных звеньев в полимере, участвующих в формировании геля. Тем не менее, все исследованные образцы обнаружили способность к ионотропному гелеобразованию, т.е за счет сшивания молекул полимера катионами металлов. Сформованные из растворов всех альгинатов гидрогелевые материалы (диски) были формоустойчивы и обладали близкими значениями упругости, как следует из приведенных в таблице 6 значений модулей упругости. Исключение составляет образец №4, из которого не удалось получить формоустойчивый гидрогелевый диск по рецептуре №2 («слабая» сшивка). Однако, было установлено, что прочность гидрогелевых материалов к сдавливанию сильно снижается с уменьшением молекулярной массы исходного альгината натрия. Этот показатель определяли путем оценки предельной нагрузки  $N$  по методике, описанной в главе 2.3.3.

При производстве структурированных гидрогелевых материалов на основе альгината натрия из экономических или технологических соображений может возникнуть необходимость использования смеси альгинатов разной молекулярной массы. Задача данного раздела работы заключалась в исследовании влияния такого смешения на реологические свойства композиции и качество получаемых дисков.

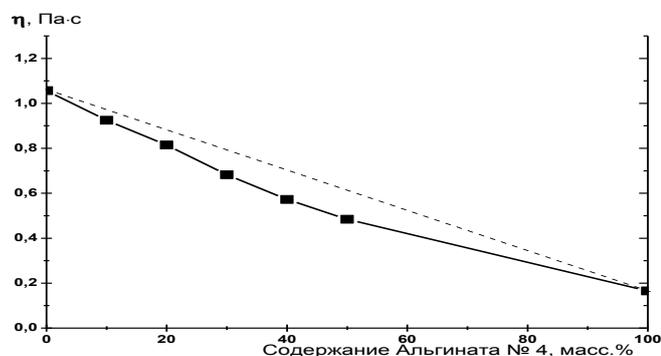
Для эксперимента использовали образцы альгинатов с самой высокой и с самой низкой молекулярной массой №1 (ММ 380кДа) и №4 (137 кДа) Характеристики альгинатов приведены в таблице 6.

На рисунке 11 представлены кривые течения смесей, свидетельствующие о монотонном нарастании степени структурированности водно-полимерной системы с увеличением в ней доли высокомолекулярного компонента.



**Рисунок 11.** Кривые течения растворов альгинатов №1 (1) и №4 (7) и их смесей с содержанием альгината №4 10(2), 20(3), 30 (4), 40 (5) и 50(6) %.

На рисунке 12 представлена зависимость суммарной вязкости смесей от их состава. Пунктирная линия соответствует аддитивной вязкости смесей. Отрицательное отклонение экспериментальных вязкостей от аддитивных значений может свидетельствовать о том, что низкомолекулярный компонент в системах играет пластифицирующую роль. О возможности неаддитивного снижения динамической вязкостей смешанных растворов фракций с разной молекулярной массой для одного и того же полисахарида отмечено в работе [36].



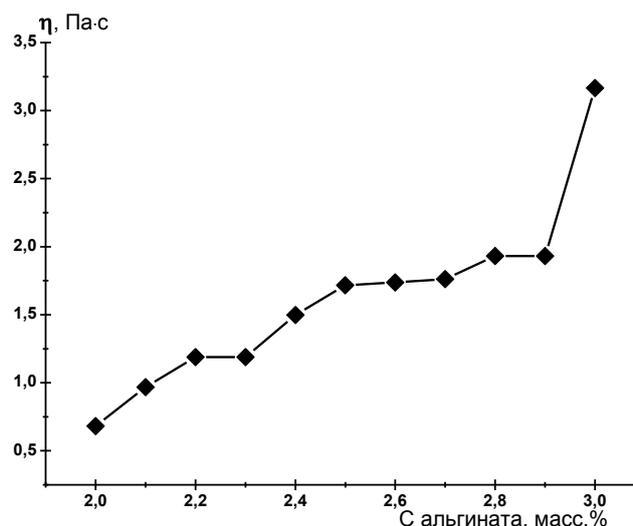
**Рисунок 12.** Зависимость динамической вязкости смешанных растворов альгинатов №1 и №4 от их состава.

Таким образом, использование низкомолекулярных альгинатов (№3, №4 таблица 6) не дает достаточной прочности при формировании структурированных дисков, поэтому дальнейшие исследования проводили с альгинатом натрия с молекулярной массой 380 и 337 кДа.

### **3.2.2. Определение оптимальной концентрации альгината натрия в исходных формовочных гидрогелевых растворах**

Концентрация альгината в формовочных растворах является важным фактором, способным влиять как на технологические параметры (вязкость формовочного раствора, скорость гелеобразования, скорость седиментации твердых наполнителей, например, лекарственных субстанций и других реагентов), так и на физико-механические свойства гидрогелевых материалов на их выделительные свойства (массоперенос во внешнюю среду импрегнированных в них ЛП). Для обеспечения всего комплекса требований, к предъявляемым технологическим параметрам при получении гидрогелевых дисков, необходимо установить оптимальные концентрации полимера в исходном растворе в привязке к конкретной марке сырья. Поскольку, как было показано в разделе 3.2.1, свойства разных марок альгината в значительной мере определяются их молекулярной массой, которая в свою очередь определяет вязкость растворов, то целесообразно в предварительных исследованиях установить значения вязкости исходных растворов альгината. На рисунке 13 в качестве примера показана зависимость вязкости растворов альгината натрия (ММ 380 кДа) от концентрации в них полимера (по сухому веществу).

Из рисунка 13, следует, что с ростом концентрации альгинат натрия естественный рост вязкости растворов, однако наблюдается немонотонный (изменение вязкости с увеличением концентрации полимера) характер указанной зависимости. Резкое возрастание вязкости наблюдается при достижении концентрации полимера в растворе свыше 3 масс.%. При использовании альгинатов других марок с более низкой ММ следует ожидать смещения границы резкого возрастания вязкости в область более высоких концентраций.

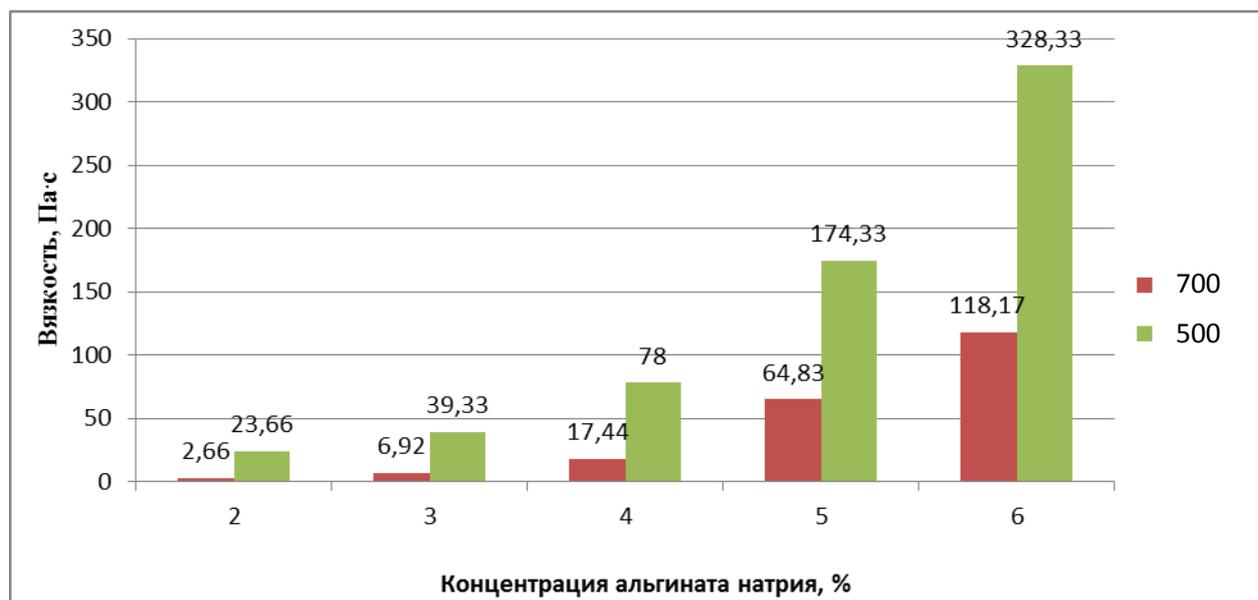


**Рисунок 13.** Зависимость вязкости растворов альгината натрия (ММ 380 кДа) от концентрации полимера.

Для изучения влияния вязкости альгината натрия на процесс формирования структурированной гидрогелевой матрицы (диска) на основе предварительных экспериментов была выбрана концентрация альгината натрия от 2,0 до 6,0 % по сухому веществу. Реологические измерения проводили на вискозиметре BRUKFIELD с использованием программного обеспечения в широком интервале градиентов скоростей.

Из образцов альгината натрия марка 500/700 приготавливали полимерные растворы различной концентрации, и измеряли вязкость каждого образца, после чего высчитывали среднее значение вязкости образцов для определения оптимальной вязкости при определенной концентрации альгината натрия. Исходя из диаграмм, представленных на рисунке 14, при концентрации 2-4% и 2-5% альгината натрия 500/700, соответственно, полимерная композиция при выбранных градиентах скорости сдвига находилась в текучем состоянии и не превышала порога вязкости в 80 Па·с, необходимого в соответствии с техническим заданием (глава 3.1.). При более высоких показателях вязкости композиция находится в студенистом состоянии, такое состояние технологически нецелесообразно, так как в этом случае не представляется практической

возможности заливки полимерной формовочной композиции в формы для создания дисков.



**Рисунок 14.** Влияние концентрации альгината натрия марки 500 (ММ 380 кДа) и марки 700 (ММ 337 кДа) на вязкость водных растворов .

Выше неоднократно говорилось, что вязкость исходных формовочных растворов для получения структурированных гидрогелевых дисков методом отсроченного ионотропного желирования ионами кальция и их качество, гомогенность, однородность, является очень важной технологической характеристикой. Это связано с тем, что компоненты системы внутреннего отсроченного желирования (источники ионов кальция), а также некоторые труднорастворимые лекарственные препараты способны седиментировать (оседать), что обуславливает возможность их неравномерного распределения в формовочной массе. В связи с этим проводили специальный эксперимент по влиянию вязкости формовочной массы на скорость седиментации нерастворенных веществ. Вязкость варьировали изменением концентрации альгината натрия в растворе. Время седиментации оценивали визуально по секундомеру. Концентрацию ЛП брали исходя из допустимой суточной нормы для человеческого организма [96]. Полученные данные приведены в таблице 7.

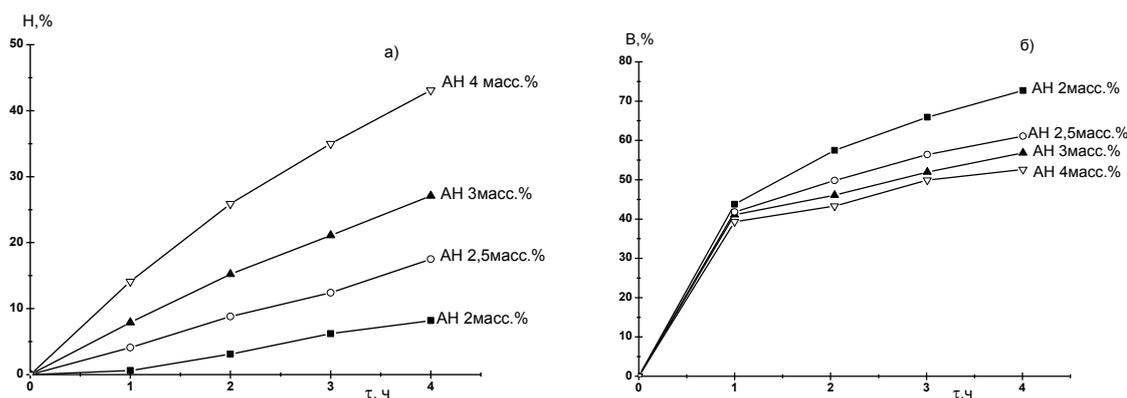
**Таблица 7.** Влияние вязкости раствора альгината натрия на скорость седиментации введенных нерастворенных веществ.

Концентрация альгината, г/100мл	Динамическая вязкость, Па*с	Время начала визуального оседания введенных нерастворимых веществ, мин			
		CaCO <sub>3</sub> 0,15%	Сорбиновая кислота 0,25%	Метронидазол 4,5%	5-Фторурацил 5%
2,0	0,555	110	20	15	1
2,1	0,753	120	40	20	2
2,2	0,951	140	50	25	4
2,3	1,189	150	75	30	12
2,4	1,162	>150	90	35	15
2,5	1,321	-«-	100	45	17
2,6	1,347	-«-	120	50	-
2,7	1,344	-	130	60	-
2,8	1,483	-	150	65	-
2,9	1,691	-	160	75	-
3,0	2,363	-	165	120	-

Из данных приведенных в таблице 7 следует, что все изученные вещества и в том числе изученные ЛП имеют различные значения времени оседания, что, вероятно, связано с их растворимостью и молекулярной массой.

Наибольший риск, с точки зрения оседания нерастворимого компонента, представляет лекарственный препарат 5-фторурацил. В связи с этим данные по седиментации необходимо сопоставлять с данными по скорости гелеобразования, в ходе которого вязкость возрастает и седиментация останавливается.

Концентрация альгината в формовочных растворах влияет также и на структуру и структурно зависимые свойства получаемых на их основе гидрогелевых материалов (дисков). На рисунке 15 приведены графики, отражающие влияние концентрации альгината натрия в формовочных растворах на степень набухания гидрогелевых материалов (дисков) (рисунок 15,а) и скорость высвобождения из них лекарственного препарата лидокаина (рисунок 15,б). Концентрация ионов Ca<sup>2+</sup> во всех растворах постоянна.



**Рисунок 15.** Влияние концентрации альгината натрия (АН) в формовочных растворах на свойства полученных из них гидрогелевых материалов: степень набухания (а) и скорость высвобождения лидокаина 2%масс. (б).

Как следует из представленных на рисунке 15 данных, скорость набухания гидрогелевых дисков в воде сильно возрастает с увеличением концентрации альгината в формовочных растворах. Это связано с уменьшением мольного соотношения альгинат :  $\text{Ca}^{2+}$ . Существует мнение, что лекарственное вещество будет выходить из гидрогеля тем быстрее, чем больше степень набухания последнего [36, 87, 88]. В нашем случае был получен обратный результат, а именно снижение скорости выхода ЛП из гидрогелевого диска с увеличением концентрации альгината в формовочном гидрогелевом растворе и, соответственно с увеличением степени их набухания.

Следует учитывать, что с увеличением степени набухания гидрогеля концентрация ЛП в нем снижается, и, соответственно, уменьшается градиент концентраций, определяющий движущую силу диффузии.

### 3.2.3. Влияние добавок, введенных в формовочный раствор альгината натрия, на реологические свойства композиции

Для того, чтобы управлять свойствами формовочной полимерной композиции, а именно влиять на ее вязкость, изучали влияние добавок полимеров-полисахаридов с целью изменения реологических свойств. В качестве

добавок использовали описанные ранее пектин (П) и сукцинат хитозана (СХ), эти полимеры широко используются в медицине.

Для изучения влияния вязкости полимерной композиции на процесс формирования структурированной гидрогелевой матрицы были созданы следующие композиции, содержащие 2% раствора альгината натрия, 2% раствора СХ и 2 % раствора П по сухому веществу:

**Таблица 8.** Состав формовочной композиции, содержащей изучаемые полимеры.

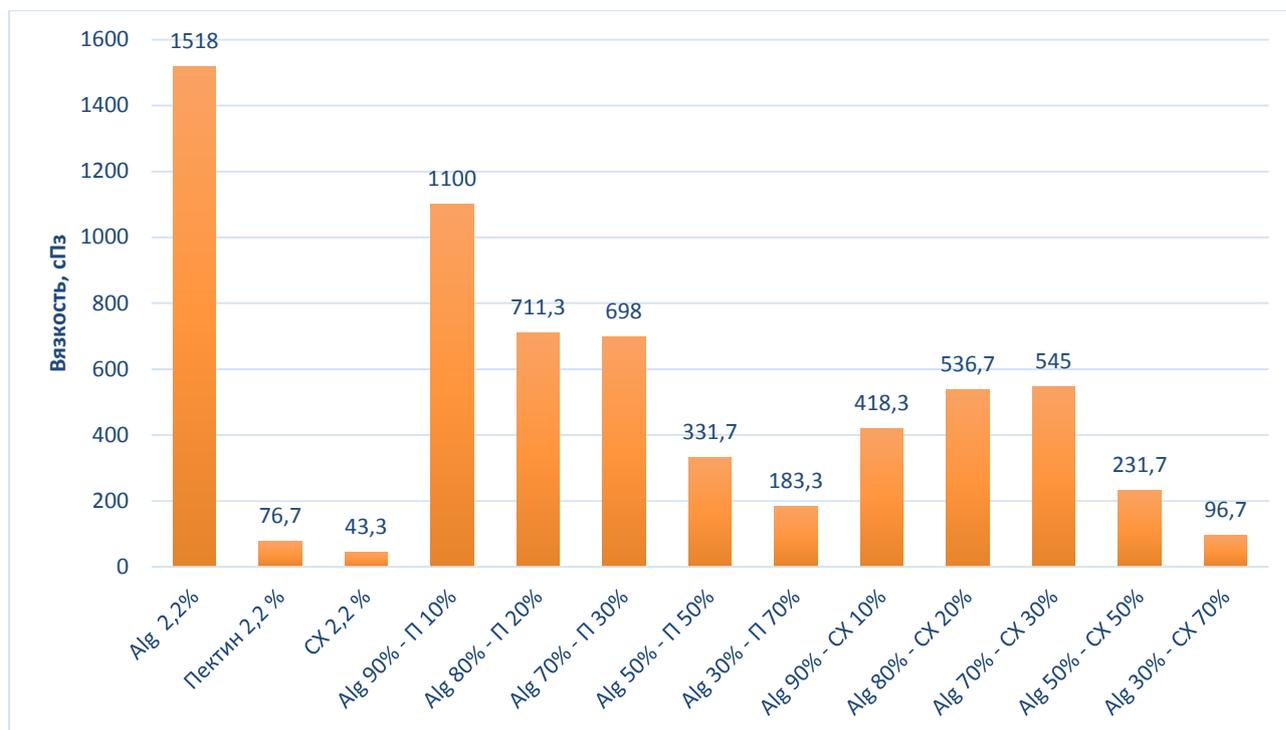
Alg30% - П70%	Alg30% - СХ70%
Alg50% - П50%	Alg50% - СХ50%
Alg90% - П30%	Alg70% - СХ30%
Alg70% - П20%	Alg80% - СХ20%
Alg80% - П10%	Alg90% - СХ10%

Определение динамической вязкости растворов полисахаридов проводили на ротационном вискозиметре Brookfield RVDV-II+ с рабочим узлом «цилиндр в цилиндре» при комнатной температуре (25<sup>0</sup>С) со скоростью вращения шпинделя 39 оборотов в минуту. Данные, полученные в результате проведенного эксперимента приведены на рисунке 16.

Из данных, представленных на рисунке 16, видно, что вязкость композиции на основе раствора альгината натрия значительно выше по сравнению с реологическими показателями композиции смеси альгината натрия и пектина. Вязкость смеси альгината натрия и пектина уменьшается в 1,5 – 2,0 раза (при введении 10-30% П), а при максимальном добавлении в раствор альгината натрия пектина – в 8 раз (при добавлении 50-70% П).

Так как сукцинат хитозана имеет очень низкую вязкость, при добавлении его в раствор альгината натрия (в количестве 10% СХ) вязкость смеси падает в 3 раза. Впоследствии вязкость раствора незначительно увеличивается, вероятно, за счет образования полиэлектролитных комплексов между альгинатом натрия и

сукцинатом хитозаном. Дальнейшее добавление сукцината хитозана приводит к снижению вязкости в 15 раз (при введении 70% CX).



**Рисунок 16.** Влияние введения П/СХ на вязкость альгинатной композиции

Снижение вязкости смеси Alg/CX и Alg/П свидетельствует об ограниченной совместимости полимеров в водном растворе. Это связано, вероятно, с тем, что эти полисахариды обладают более низким сродством к альгинату натрия из-за высокого содержания метоксилированных звеньев в случае с пектином и присутствием крупных сукцинильных заместителей в случае сукцината хитозана [66, 77, 112].

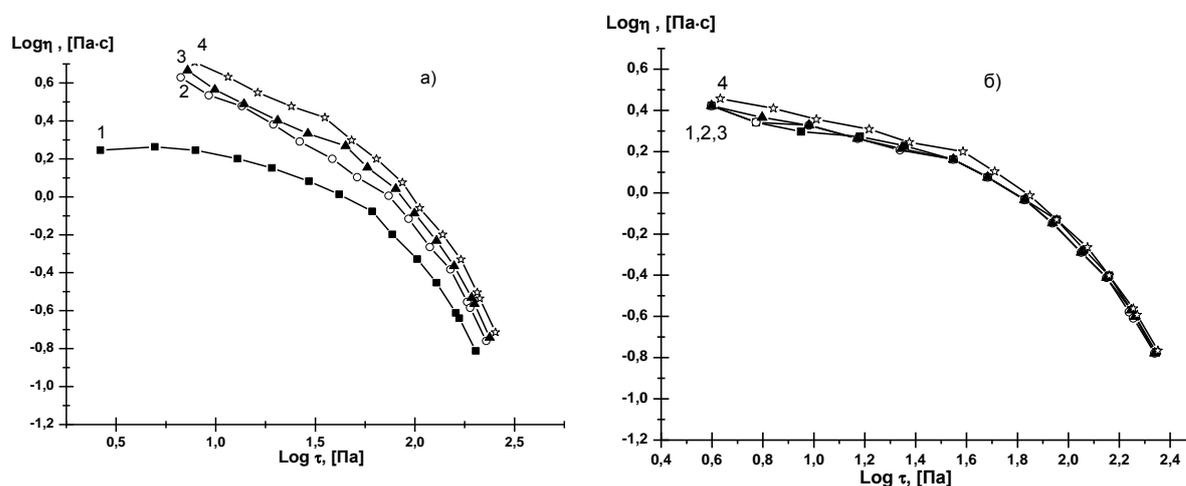
Следует отметить, что на вязкость полимерной композиции может оказывать влияние введение ЛП. Это необходимо учитывать при создании структурированных гидрогелевых лечебных материалов (дисков).

Важный вопрос – технология введения лекарств и биологически активных добавок в формовочный раствор, определение технологической стадии для введения растворимых ЛП. При исследовании влияния на вязкость хорошо растворимого препарата лидокаина в виде гидрохлорида [96] было рассмотрено два варианта приготовления композиции:

1. Получение раствора лидокаина в воде с последующим введением в водный раствор альгината натрия.
2. Растворение альгината натрия в воде и введение в этот полимерный раствор навески лидокаина при интенсивном перемешивании.

В обоих случаях композиции выдерживались в состоянии покоя в течение суток для полного завершения процесса растворения ингредиентов.

Установлено, что порядок введения компонентов влияет на реологическое поведение композиции после полного растворения полимера и препарата. На рисунке 17 представлены кривые течения растворов альгината натрия при разных концентрациях в нем лидокаина для двух вариантов получения композиции.



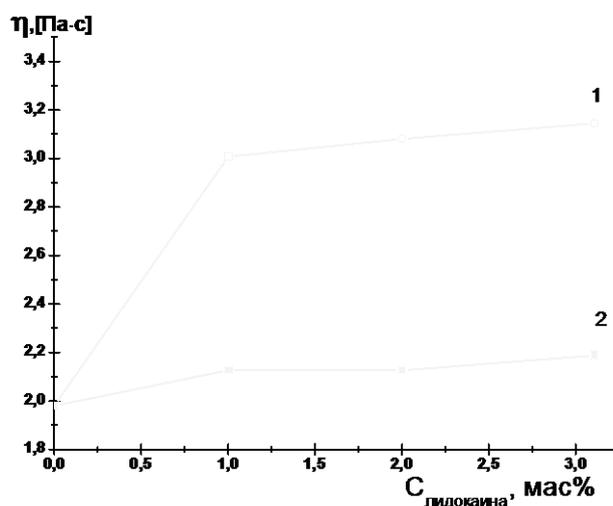
**Рисунок 17.** Кривые течения 2%-ных растворов альгината при содержании в них лидокаина (% ,вес): 1-0; 2-1; 3-2; 4-3; а) введение полимера в раствор лидокаина; б) введение лидокаина в раствор полимера.

Структура раствора полимера, а, следовательно, и его вязкость закладываются уже на стадии растворения [113]. Было замечено, что при введении альгината в раствор лидокаина процесс растворения полимера идет медленнее, чем в дистиллированной воде. Замедление процесса растворения, вероятно, связано со специфической адсорбцией препарата на частицах альгината в момент их введения в раствор. В структуре лидокаина [2-Диэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил)ацетамида] содержится третичная аминогруппа, связанная через

метиленовый мостик с амидной группировкой. До начала растворения альгината третичные аминогруппы лидокаина в значительной степени протонированы [114], что обуславливает быструю адсорбцию препарата за счет электростатического взаимодействия с ионизованными карбоксильными группами альгината (рисунок 18).



I

R<sub>1</sub>

**Рисунок 18.** Зависимости эффективной динамической вязкости 2%-ных растворов альгината натрия от содержания в них лидокаина: 1- введение полимера в раствор лидокаина; 2- введение лидокаина в раствор полимера.

После растворения альгината увеличение рН раствора до 6,74, вызывает депротонизацию третичных аминогрупп лидокаина. Взаимодействие с полимером в этих условиях осуществляется только за счет водородных связей, тем не менее оно оказывает влияние на процесс структурообразования в растворе.

Введение лидокаина в готовый раствор альгината почти не сказывается на его реологических свойствах (рисунок 17, б; рисунок 18, кривая 2). Этот результат согласуется с известным теоретическим положением о малой чувствительности

вязкости к присутствию низкомолекулярных веществ в области концентраций растворов, содержащих сетку зацеплений. [115].

Введение лидокаина в смеси полисахаридов так же влияет на реологические показатели композиции в зависимости от введенного в систему дополнительного полимера.

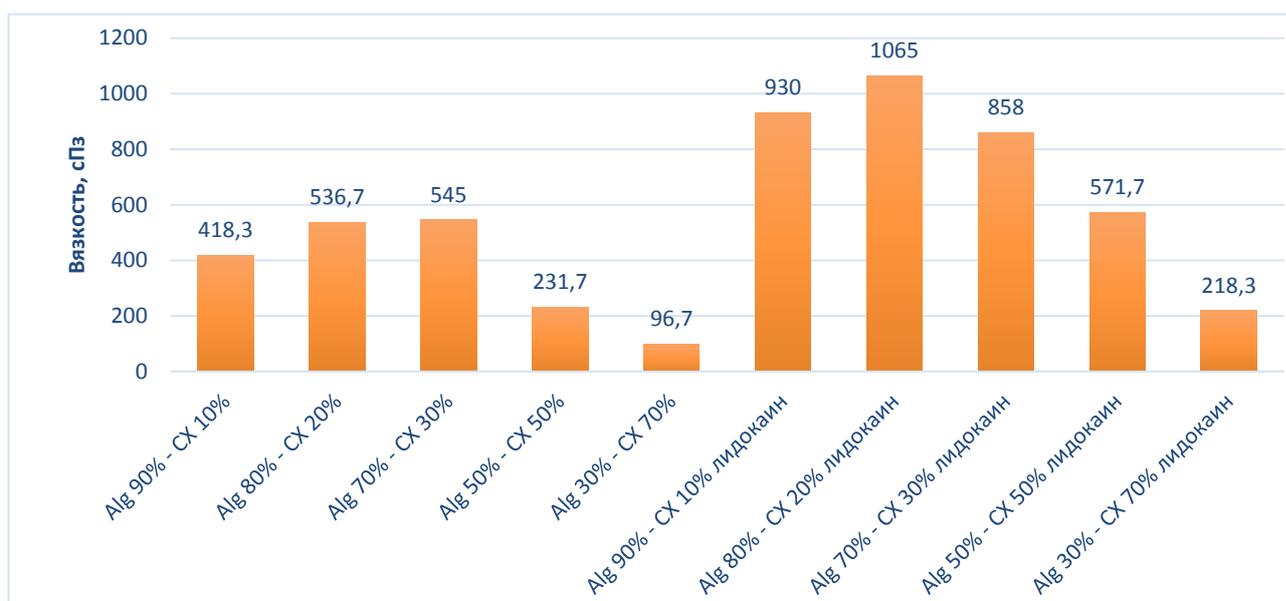
При введении лидокаина в полимерную композицию на основе альгината натрия и пектина (рисунок 19) вязкость полимерной смеси падает незначительно. При введении пектина в концентрации - 70% показатель вязкости – 183,3, а при таком же количестве пектина, но с добавлением лидокаина показатель – 170,0 сПз.



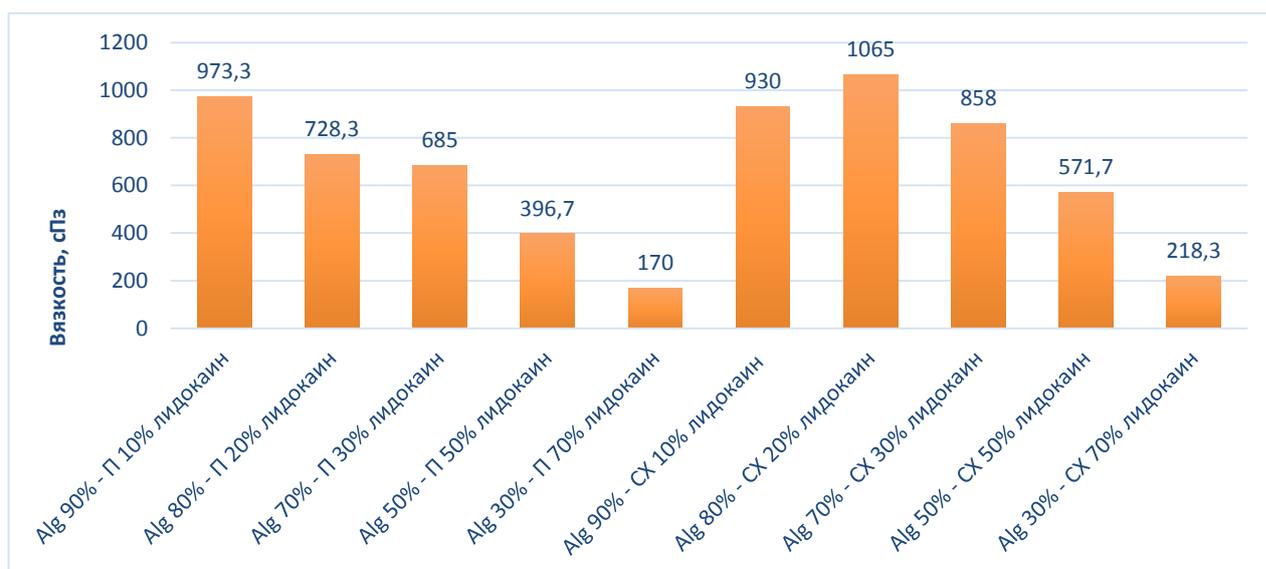
**Рисунок 19.** Влияние лидокаина на вязкость полимерной композиции на основе альгината натрия и пектина.

При введении лидокаина в полимерную композицию на основе альгината натрия и сукцината хитозана (рисунок 20), вязкость полимерной смеси увеличивается почти в 2 раза. При добавлении 20% сукцината хитозана показатель вязкости равен 536,7, а при том же количестве, но с лидокаином – 1065,0 сПз.

После введения лидокаина в полимерные смеси на основе Alg/Π и Alg/CX вязкость композиций становится примерно одинаковой по сравнению с вязкостями смесей Alg/Π и Alg/CX без лидокаина (рисунки 20-21), что положительно сказывается на создании гидрогелевых матриц с различным составом полимерной композиции.



**Рисунок 20.** Влияние лидокаина на вязкость полимерной композиции на основе альгината натрия и сукцината хитозана.



**Рисунок 21.** Сравнение вязкости полимерных смесей альгинат натрия/пектина и альгинат натрия/сукцинат хитозана.

Таким образом, на примере ЛП лидокаина показано, что при инкорпорировании ЛП и БАВ в гидрогелевые диски прогнозирование реологического поведения системы в каждом конкретном случае предполагает учет химической природы вводимых препаратов, а также их способности к специфическому взаимодействию с гелеобразующим полимером, что необходимо учитывать при разработке дисков и технологии их получения.

### **3.3. Влияние радиационной стерилизации на степень деструкции структурированных гидрогелевых депо-материалов на основе альгината натрия**

В связи с тем, что изделия медицинского назначения – структурированные полимерные диски с ЛП согласно стандартам РФ должны выпускаться стерильными, так как закладываются в полости организма больных и контактируют со слизистыми и кровью, необходимо рассмотреть влияние на структуру дисков и на массоперенос во внешние среды импрегнированных в них препаратов одной из обязательных технологических операций – радиационной стерилизации. Она может проводиться под действием потока электронов или  $\gamma$  – лучей [116]. Другие варианты стерилизации (паровая, сухим горячим воздухом) для гидрогелевых полимерных материалов неприемлема, так как приводит к необратимым изменениям (разрушение их структуры и потеря основных свойств диска как депо ЛП).

Под действием ионизирующего излучения в полимерах могут происходить химические превращения, которые представляют собой реакции, приводящие к изменению состава, строения или степени полимеризации макромолекул [117, 118]. В зависимости от изменения степени полимеризации различают три основных типа химических превращений полимеров: без изменения степени полимеризации (внутримолекулярные реакции полимеров); с увеличением степени полимеризации макромолекул (при сшивании полимеров, а также в

случае привитой сополимеризации); с уменьшением степени полимеризации (реакции деструкции макромолекул) [119].

Известно, что при деструкции происходит разрыв связей в основной цепи макромолекул, в результате чего уменьшается молекулярная масса полимеров [78]. При этом не происходит изменения строения основной цепи. С одной стороны, при деструкции могут ухудшаться физико-химические и эксплуатационные свойства полимеров, а с другой, в некоторых случаях, может быть улучшена их переработка.

Для решения вопроса о радиационной защите альгинатных гелей необходимо было выяснить, какие процессы и возникающие при этом продукты вызывают деструкцию альгината натрия [120], чтобы в дальнейшем производить поиск защитных средств.

Исходя из литературных данных известно, что при радиационном воздействии на гидрогелевый материал происходит радиолиз воды и образование свободных радикалов, вызывающих деструкцию альгината натрия [121]. Необходимо было оценить природу возникновения радикалов и оценить их влияние на разрушение структуры полимера.

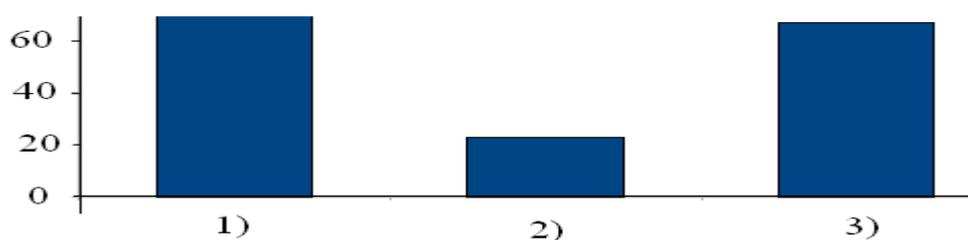
Для выяснения механизма деструкции альгината в водных растворах в исследуемую систему нами добавлялись акцепторы с дальнейшим воздействием ионизирующего излучения в присутствии и в отсутствие растворённого кислорода воздуха. Предполагалось, что введенные в формовочную композицию акцепторы выступают в качестве «ловушек» для свободных радикалов. Они перехватывают (связывают с собой) радикалы, образующиеся в процессе разрушения молекул воды.

Для того, чтобы бороться с радикалами, приводящими к деструкции альгината натрия, потере при стерилизации вязкостных характеристик, формоустойчивости создаваемых материалов, необходимо оценить характер образующихся при радиолизе радикалов.

### 3.3.1. Определение характера радикалов, ответственных за разрушение гидрогеля на основе альгината натрия в процессе стерилизации<sup>6</sup>

Как было сказано выше, под воздействием радиационной стерилизации за счет радиолиза воды полимер деструктурирует, а, следовательно, теряется его начальная вязкость. Эту часть эксперимента проводили не с гидрогелевыми структурированными дисками, являющимися конечной целью разрабатываемой технологии и поэтому подвергающимся финишной стерилизации, а с гидрогелевой композицией на основе альгината натрия, что удобнее для эксперимента, предполагая, что результаты этого научного исследования можно будет в достаточной мере перенести на основной создаваемый продукт. Учитывая, что основная цель операции стерилизации – получение стерильной продукции, рассматривали вариант получения формовочной композиции из заранее отстерилизованного порошкообразного полимера альгината натрия параллельно с гидрогелевой формой, чтобы затем в сравнении оценить стерильность получаемых по обоим вариантам высокоструктурированных дисков. На рисунке 22 представлены данные по влиянию облучения на вязкость раствора альгината натрия, полученного из предварительно облученной субстанции полимера, а так же на вязкость исходного альгината натрия.

Относительная вязкость альгината натрия, %

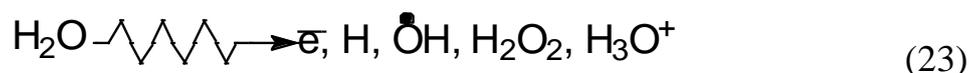


**Рисунок 22.** Изменение относительной вязкости 0.1% раствора альгината натрия: 1) - исходного, 2) - облученного,  $D = 400$  Гр, 3) - раствора, приготовленного из альгината, облученного  $D = 400$  Гр.

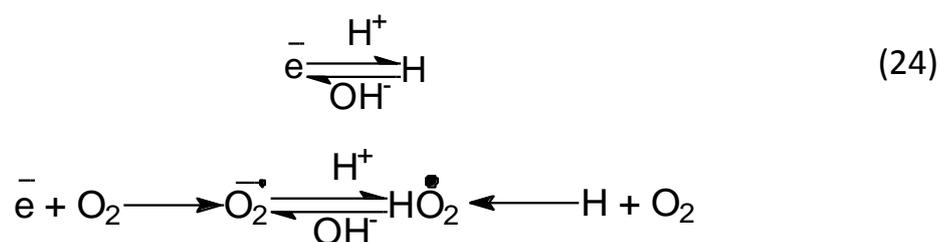
<sup>6</sup> Работа проводилась на кафедре химии высоких энергий и радиозоологии РХТУ им. Д.И. Менделеева под руководством заведующего кафедрой – к.х.н., доц. Магомедбекова Э.П. и ассистента кафедры Фенина А.А., которым мы благодарны за предоставленные методики и помощь в проведении эксперимента.

Как видно из рисунка 22, относительная вязкость облученного раствора альгината натрия значительно ниже, чем вязкость раствора из облученного альгината натрия (столбец 3). Это свидетельствует о нецелесообразности операции предварительной стерилизации альгината натрия. Вероятно к его деструкции приводит радиолиз воды, соответствующий влажности порошкообразного продукта. Результаты, показанные на рисунке 22, позволяют говорить о высокой эффективности радикалов воды в процессе деструкции альгината и необходимости «перехватывать» эти радикалы для защиты альгинатного геля при облучении.

Для выяснения, какие радикалы вызывают деструкцию альгината натрия, использовали метод радиационного моделирования процесса. В процессе радиолиза воды в ней генерируется следующий набор радикалов [120, 122, 123]:



На химической стадии происходит трансформация первичных радикалов в результате их вовлечения в химические реакции:



Для «выведения» радикала из реакций с альгинатом натрия проводили облучение разбавленного раствора альгината при наличии акцептора в высокой концентрации (3%). Перечень условий, в которых проводили реакции акцепторов с радикалами, и радикалов, которые вовлекаются в реакцию с альгинатом натрия, приведены в таблице 9.

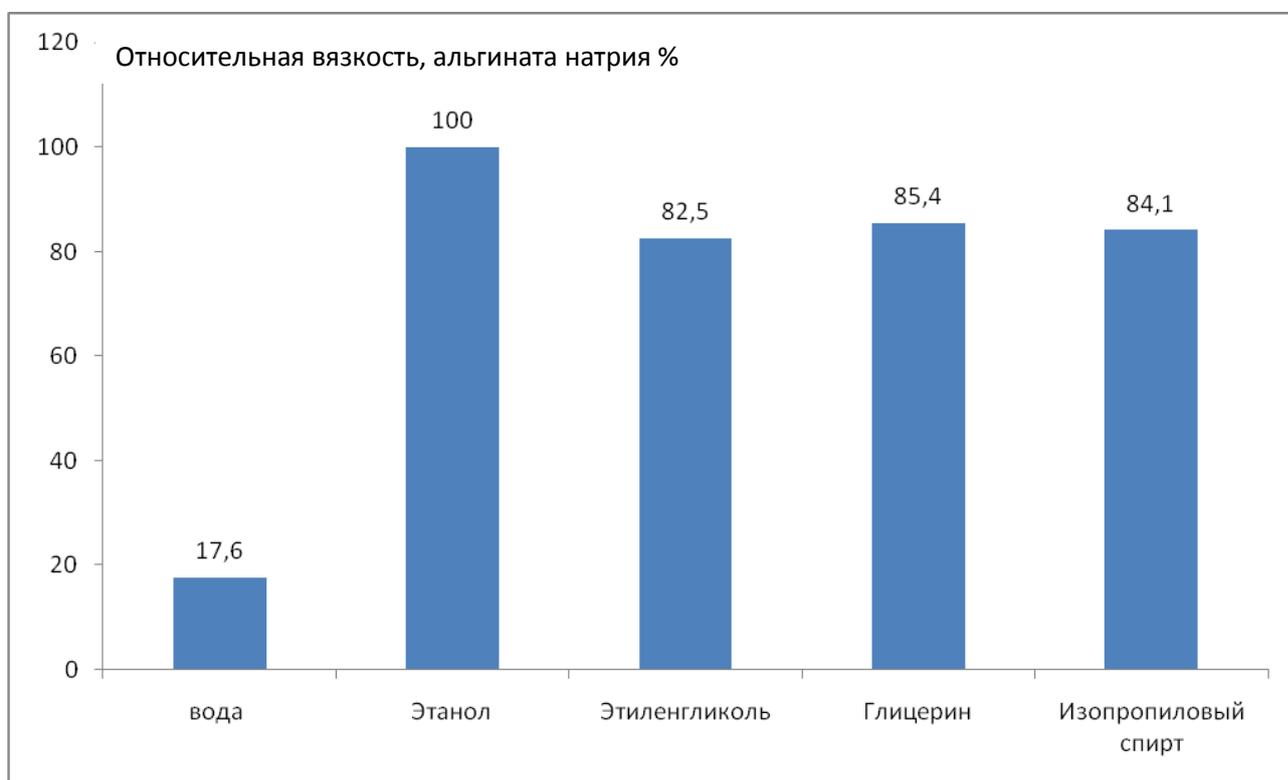
**Таблица 9.** Основные промежуточные продукты радиолита водных растворов.

Условия облучения	Промежуточные продукты радиолита	Путь образования
Введение перекиси водорода		
Насыщение кислородом воздуха	Гидроксильный радикал, гидроперекисный радикал	$\bar{e} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \dot{\text{O}}\text{H} + \text{OH}^-$ $\bar{e} \xrightleftharpoons[\text{OH}^-]{\text{H}^+} \text{H}$ $\text{H} + \text{O}_2 \longrightarrow \text{HO}_2^\bullet$
Насыщение аргоном	Гидроксильный радикал, выход в 2 раза больше, чем в воде	$\bar{e} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \dot{\text{O}}\text{H} + \text{OH}^-$ $\bar{e} \xrightleftharpoons[\text{OH}^-]{\text{H}^+} \text{H}$ $\text{H} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{H}_2\text{O} + \dot{\text{O}}\text{H}$
Насыщение аргоном	гидроксиалкильный радикал $\text{CH}_3\dot{\text{C}}\text{HON}$	а) из гидроксильного радикала: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \dot{\text{O}}\text{H} \longrightarrow \text{CH}_3\dot{\text{C}}\text{HON} + \text{H}_2\text{O}$ б) из атомарного водорода: $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH} + \text{H} \longrightarrow \text{CH}_3\dot{\text{C}}\text{HON} + \text{H}_2$
	сольватированный электрон $e_{\text{solv}}^-$	первичный продукт радиолита
Насыщение кислородом воздуха	супероксидный анион-радикал, гидроперекисный радикал	а) из гидроксиалкильного: $\text{CH}_3\dot{\text{C}}\text{HON} + \text{O}_2 \longrightarrow \text{CH}_3\overset{\text{O}-\dot{\text{O}}}{\text{C}}\text{HON} \longrightarrow \text{CH}_3\text{CHO} + \dot{\text{H}}\text{O}_2$ б) из сольватированного электрона: $e_{\text{solv}}^- + \text{O}_2 \longrightarrow \overset{-}{\text{O}}_2^\bullet$ $\dot{\text{H}}\text{O}_2 \rightleftharpoons \overset{-}{\text{O}}_2^\bullet + \text{H}^+$

Присутствие в облучаемой системе  $\text{O}_2$  оказывает влияние на накопление молекулярных продуктов радиолита полисахарида, возникающих как в первичных

действиях их деструкции ( $H_2$  и  $H_2O$ ), так и продуктов, образование которых обусловлено глубокой деструкцией пиранозного цикла [120, 121, 122].

Введение акцептора  $\dot{O}H$  радикала (5% растворов спиртов) уменьшило деструкцию альгината натрия, что изображено на диаграмме (рисунок 23).



**Рисунок 23.** Изменения относительной вязкости альгината натрия с ММ380 кДа в присутствии 5%-ных растворов спиртов. Доза облучения = 400Гр

Эти данные говорят об эффективности защиты альгината натрия путем введения акцепторов  $\dot{O}H$ . Исследования, проведенные с альгинатом натрия ММ337 кДа, показали аналогичный результат.

Таким образом, для предотвращения деструкции альгината натрия при радиационной стерилизации за счет радиолита при облучении формовочной композиции необходимо вводить акцептор  $\dot{O}H$  радикала, которым принципиально может быть глицерин или другие гидроксилсодержащие полимеры, например, многоатомный спирт, такой как полиэтиленгликоль (ПЭГ). Введение этанола и изопропилового спирта технологически сложнее.

Можно предположить, что введение альгината натрия в количестве, большем, чем требуется для создания гидрогеля необходимой вязкости, может привести к образованию более устойчивого геля. Несмотря на то, что экономически этот путь может быть не всегда оправдан, в качестве эксперимента в данной работе исследовали влияние исходной концентрации альгината натрия на устойчивость геля под воздействием радиационной стерилизации.

### 3.3.2. Исследование влияние исходной концентрации альгината натрия на устойчивость геля при действии гамма-стерилизации

С целью изучения влияния содержания альгината натрия в гидрогеле на его деструкцию исследовали вязкостные характеристики четырех водных растворов с концентрацией альгината от 4 % до 7% при проведении в дальнейшем стерилизации в одинаковых условиях, а именно при дозе облучения 10 кГр. Результаты представлены в таблице 10.

**Таблица 10.** Влияние концентрации альгината натрия на изменение вязкости раствора при облучении.

Скорость сдвига, мин <sup>-1</sup>	Вязкость альгината натрия, сПз											
	4 % раствор			5 % раствор			6 % раствор			7 % раствор		
	Исх.*	Обл.**	%	Исх.	Обл.	%	Исх.	Обл.	%	Исх.	Обл.	%
3	8580	0	0	22440	0	0	39600	0	0	66000	0	0
5,4	8800	0	0	23833	0	0	29333	0	0	47667	0	0
9	7700	0	0	21780	0	0	28600	0	0	39600	0	0
16,2	7333	0	0	12222	0	0	24444	0	0	29333	0	0
27	7113	0	0	16867	0	0	20533	0	0	23467	147	1
48,6	4074	0	0	13852	0	0	16296	81	1	17111	204	1
81	3667	0	0	12711	0	0	12711	122	1	13444	244	2
145,8	3259	0	0	10049	27	0	10185	122	1	10593	258	2

Исх.\* - исходный раствор альгината натрия

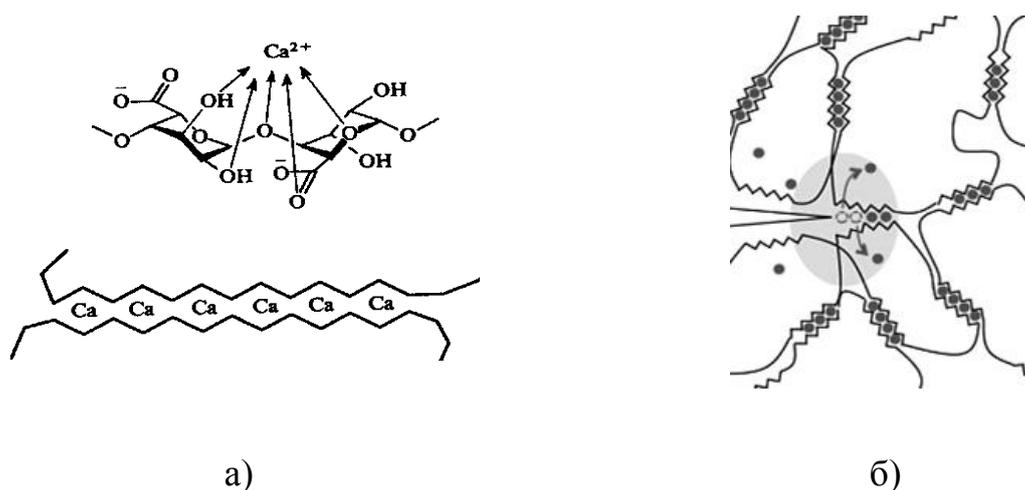
Обл.\*\* - раствор альгината натрия после облучения

Как следует из полученных данных, увеличение концентрации альгината натрия даже почти в два раза не приводит к значительному увеличению вязкости, соответственно, и к устойчивости гидрогеля после стерилизации. Это говорит о неправомерности такого подхода, особенно учитывая экономический фактор, поэтому необходимо введение в систему вещества, способного играть роль «ловушки» и перехватывать свободные радикалы, возникающие при радиолизе, приводить к сшивке макромолекул и возрастанию вязкости в водном растворе альгината натрия. Можно предположить, что более целесообразно использовать для этой цели, рассмотренные многоатомные спирты. Выбор их оптимальной концентрации будет рассмотрен нами далее.

#### **3.4. Изучение структурирования полимерной композиции на основе альгината натрия**

Известно, что альгиновые кислоты и их соли способны прочно связывать двухвалентные катионы металлов, особенно  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Ba}^{+2}$ ,  $\text{Mg}^{+2}$  [78]. Более того, координация с такими катионами приводит к кооперативному связыванию друг с другом разных макромолекул полимера, следствием чего является образование иотропных гелей [71, 124].

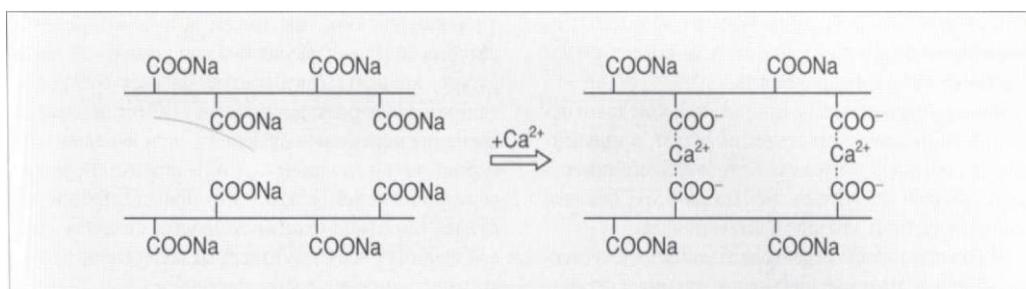
Метод структурирования, используемый нами для получения высокоструктурированных изделий, основан на введении в водные растворы альгината натрия соединений, способных высвободить ионы двухвалентных металлов. Альгинатные гели образуются, когда двухвалентный катион формирует ионные связи с карбоксильными группами альгинатных полимеров. Образование множества поперечных связей между макромолекулами альгината приводит к образованию матрикса, который представляет собой структуру альгинатного геля (рисунок 24).



**Рисунок 24.** Схема образования ионных сшивок (а) и полимерного каркаса альгинатного гидрогеля (б) [42].

В качестве сшивающих реагентов технологически удобнее использовать водорастворимые соли, т.к. находящиеся в водном растворе ионы, за счет которых должен проходить процесс сшивки, при смешении с гелем альгината натрия должны распределиться равномерно по всему объему. В работе рассматривались следующие соли двухвалентных металлов: сульфат кальция, лактат кальция, хлорид кальция, сульфат магния, карбонат бария, карбонат кальция.

Особый интерес вызывают ионы кальция, т.к. существует большое количество литературы, описывающей его применение в качестве сшивающего агента. Образование поперечных сшивок в растворе полисахарида - альгината натрия показано на рисунке 25 [42, 71].



**Рисунок 25.** Поперечное сшивание альгината натрия ионами кальция.

Введение растворов водорастворимых солей двухвалентных металлов мы предполагали производить в композицию на основе альгината натрия, уже

содержащую иммобилизированные в ней лекарственные препараты и биологически активные компоненты.

Однако, эксперименты показали, что введение растворов вышеуказанных водорастворимых солей металлов не приводит к получению однородной полимерной композиции, предназначенной для формирования высокоструктурированных дисков. Процесс образования ионных связей с уже присутствующими в растворе ионами кальция [125] в Na-Ca солях альгиновой кислоты идет с очень высокой скоростью (секунды). Наш эксперимент показал, что добавление к раствору альгината растворимой соли кальция (например,  $\text{CaCl}_2$ ) вызывает мгновенное образование локальных сгустков, диспергированных в среде частично структурированного раствора с меньшей концентрацией сшивок. В связи с этим для дальнейших экспериментов по получению высокоструктурированных гелей нами были выбраны труднорастворимые и нерастворимые в воде соли: карбонат кальция, карбонат магния, сульфат бария, сульфат кальция, карбонат кальция.

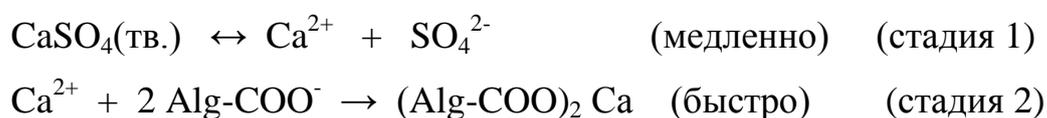
На начальном этапе работы с труднорастворимыми и нерастворимыми в воде солями, содержащими двухвалентные ионы, проводили эксперименты по определению рабочей концентрации сшивающего агента, требуемой для образования высокоструктурированного гидрогеля.

При проведении исследований использовали два способа структурирования альгината натрия:

*Способ 1.* Введение различных труднорастворимых солей кальция;

*Способ 2.* Использование для «внутреннего желирования» системы на основе нерастворимой соли кальция и фармакологически приемлемой труднорастворимой карбоновой кислоты (2,4-гександиеновой - ГК).

*Способ 1* использовали для проведения больших серий экспериментов с варьированием концентрации солей (таблица 9). В этом случае процесс протекает следующим образом [81]:



Равновесие (1) смещается вправо по мере связывания ионов  $\text{Ca}^{2+}$  до полного растворения исходной соли. Скорость гелеобразования определяется скоростью растворения соли.

**Таблица 11.** Выбор солей двухвалентных металлов для структурирования альгинатного раствора.

Гелеобразующий полимер	Конц. %	Соль сшивающий агент	Конц. %	Результат
Альгинат натрия Марка 500 (ММ 380 кДа) Марка 700 (ММ 337 кДа)	6,0 5,0 4,0 3,0 2,0	$\text{CaCO}_3$	0,5 0,8 1,0 1,5 2,0	Композиция после добавления соли не сшивается. Чем меньше концентрация альгината, тем более жидкая концентрация, увеличение концентрации соли эффекта не дает.
Альгинат натрия Марка 500 (ММ 380 кДа) Марка 700 (ММ 337 кДа)	6,0 5,0 4,0 3,0 2,0	$\text{BaCO}_3$	0,5 0,8 1,0 1,5 2,0	Композиция после добавления соли очень быстро сшивается (2-5 сек.). Уменьшение концентрации соли и альгината натрия не уменьшает скорости сшивания. Сшитый полимер невозможно выложить в форму.
Альгинат натрия Марка 500 (ММ 380 кДа) Марка 700 (ММ 337 кДа)	6,0 5,0 4,0 3,0 2,0	$\text{MgSO}_4$	0,5 0,8 1,0 1,5 2,0	Композиция после добавления соли не сшивается. Чем меньше концентрация альгината, тем более жидкая композиция. Увеличение концентрации соли эффекта не дает.
Альгинат натрия Марка 500 (ММ 380 кДа) Марка 700 (ММ 337 кДа)	6,0 5,0 4,0 3,0 2,0	$\text{CaSO}_4$	0,5 0,8 1,0 1,5 2,0	Композиция после добавления соли сшивается в течение 1 минуты. Увеличение концентрации альгината натрия увеличивает скорость сшивки, из-за чего сшитая композиция становится неоднородной. Оптимальная концентрация соли и альгината натрия для получения формоустойчивой матрицы с гладкой поверхностью – 1% -2% соответственно.

Таблица 11.1.

Альгинат натрия Марка 500 (ММ 380 кДа) Марка 700 (ММ 337 кДа)	3,0 2,0	CaCl <sub>2</sub>	5,0 10,0	Сшивка происходит быстро, она не зависит от концентрации альгината натрия. Уменьшение концентрации соли не влияет на скорость сшивки. Можно использовать для обработки сшитых матриц: готовую матрицу опускать в раствор хлорида кальция на 5-10 секунд. После обработки матрица покрывается дополнительным сшитым слоем.
Альгинат натрия Марка 500 (ММ 380 кДа) Марка 700 (ММ 337 кДа)	3,0 2,0	CaSO <sub>4</sub> глицерин	0,5 0,8 1,0	При добавлении в композицию соли и глицерина, полимерная композиция сшивается через 3-5 минут. Если уменьшить концентрацию соли до 0,5%, то композиция в форме плохо сшивается, на поверхности ячейки остается жидкообразный альгинат натрия.
Альгинат натрия Марка 500 (ММ 380 кДа) Марка 700 (ММ 337 кДа) Глицерин	3,0 2,0	CaSO <sub>4</sub>	1,0	Глицерин добавляется в альгинатный гель до введения соли. После введения соли полимерная композиция сшивается за 1-2 минуты, при увеличении концентрации альгината натрия сшивка происходит быстрее. Если уменьшать концентрацию соли, то альгинат сшивается неполностью, на поверхности ячейки остается жидкообразный альгинат.
Альгинат натрия Марка 500 (ММ 380 кДа) Марка 700 (ММ 337 кДа)	2,0	Лактат кальция	1,0	После введения лактата кальция в полимерную композицию сшивка не происходит. Альгинат натрия в ячейках жидкообразный. Увеличение концентрации соли эффекта сшивки не дает.

Анализ таблицы 11 показывает, что введение порошкообразных солей кальция, магния и бария в растворы альгината натрия при малых концентрациях (менее 1,0% масс.) не приводит к образованию высокоструктурированного нетекучего гидрогеля. В этом случае ионное взаимодействие между полимером и частицами сшивающего агента, если оно вообще имеет место, не способно вызвать образование пространственной сетки геля.

Если же увеличивать концентрацию сшивающего агента, то это приводит к образованию вязкой массы, однако гидрогелевые диски, сформованные из этой массы, легко разрушаются и быстро растворяются в водной среде, не обеспечивая в этом случае требуемый эффект пролонгации действия вводимого в них ЛП, т.е. эффект «депо».

Поэтому для структурирования полимерного раствора решено было вводить в него водный раствор на основе сульфата кальция. Однако, добавление водного раствора сульфата кальция, как показала практика, не технологично, так как соль не растворима в воде и быстро осаждается, из-за чего раствор нужно постоянно перемешивать, поэтому решено было вводить раствор сульфата кальция вместе с глицерином, в котором она предварительно перемешана. Соль в глицерине не осаждается и равномерно распределяется по всему объему глицерина, а далее распределяется в альгинатном растворе, что способствует равномерному структурированию альгината натрия. Так же глицерин способен оказывать положительное действие, предотвращая деструкцию за счет радиолитического распада воды при стерилизации гидрогеля, так как может перехватывать свободные радикалы (исходя из проведенных и описанных выше исследований в главе 3.3.1.), образующиеся в процессе радиолитического распада воды под действием стерилизации, что дает дополнительную защиту от деструкции получаемых гидрогелевых дисков [121].

Мы предполагали, что введение дисперсного раствора сульфата кальция в альгинат натрия даже в малых концентрациях за счет суммарной поверхности частиц и величины межфазных энергий окажется достаточным для армирования гидрогеля и обеспечения его формоустойчивости. При перемешивании смеси частицы успевают равномерно распределиться по объему раствора, который

некоторое время сохраняет текучесть, что способствует хорошему заполнению технологической формы.

Таким образом, на основании анализа результатов, дальнейшие эксперименты (в случае использования способа 1) проводили с альгинатом натрия марки 500 и 700, концентрацией от 2% до 3%, а в качестве сшивающего агента был выбран сульфат кальция безводный, введенный в глицерин, с концентрацией 1,0%.

Как уже отмечалось (стр. 97), мы разрабатывали два способа желирования системы, выбирая из них более технологичный.

Разработанный способ 2 является принципиально новым [82]. Выбранная для реализации этого способа система характеризуется:

- обеспечением замедленного гелеобразования;
- нетоксичностью;
- дополнительным консервирующим и радиозащитным действием (способностью повышать устойчивость гидрогелевых изделий как к действию плесени, так и гамма-стерилизации) за счет введения в полимерную композицию сорбиновой кислоты, которая является пищевым консервантом (техническое название E200) [95]. Сорбиновая кислота – применяется в качестве консерванта в пищевой промышленности, не опасна для организма человека при потреблении в разрешенных дозах, повышает иммунитет и способствует удалению токсинов [95]. Допустимая суточная доза сорбиновой кислоты для человека составляет 25мг/кг веса тела.

- отсутствием радиационно-химических превращений при гамма-стерилизации.

- дешевизной реагентов

- доступностью реагентов

Схему химических процессов, происходящих при способе 2, обеспечивающим более медленный процесс желирования (структурообразование) гидрогелевой композиции (отсроченное желирование), можно представить следующим образом [82]:

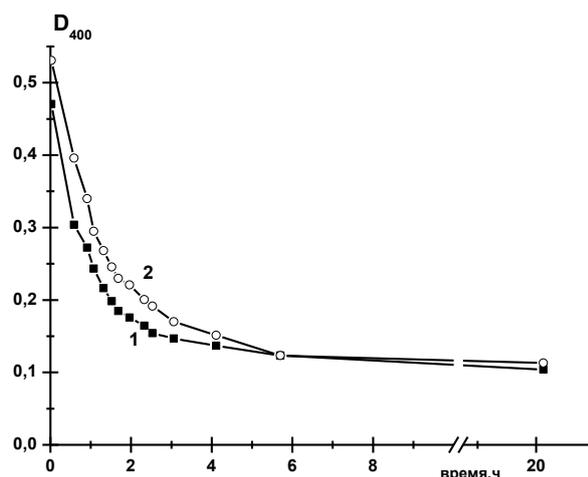
*Способ2:*



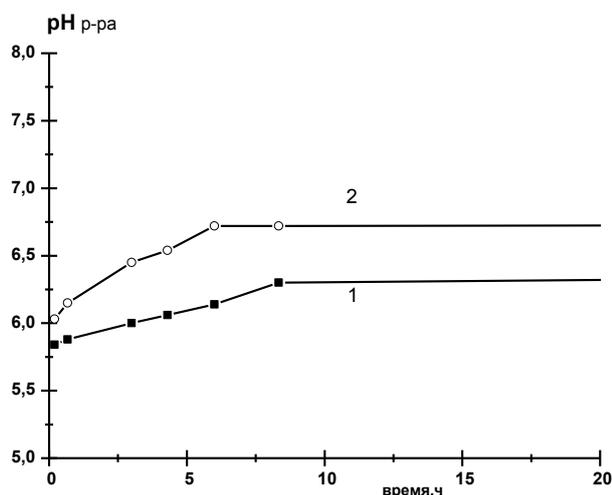
R-COOH – слабая, труднорастворимая кислота – ( $K_d=1,73 \cdot 10^{-5}$ ,  $S=0,15\text{г}/100$ ) [96]. Равновесие (1) смещается по мере взаимодействия протонов с карбонатом кальция. Скорость гелеобразования определяется скоростью взаимосвязанных процессов (1) и (2). Из схемы видно, что первые два процесса протекают медленно, следовательно, завершающий процесс структурирования протекать будет намного медленнее в сравнении со способом 1, где реакция структурирования происходит намного быстрее. Таким образом, дальнейшие эксперименты проводили при непосредственном использовании способа 2 с добавлением в смесь сшивающих агентов труднорастворимой сорбиновой кислоты.

Как следует из приведенной выше схемы образования сетки геля (рисунки 24-25) и химических схем, плотность сшивки в гидрогеле определяется конечной концентрацией ионов кальция, перешедших в раствор, независимо от источника этих ионов. Исходя из этого, было необходимо определить время высвобождения ионов  $Ca^{2+}$  в системе, чтобы оценить технологичность каждой схемы.

Цель эксперимента – определение времени, в течение которого заканчивается пролонгированное высвобождение ионов  $Ca^{2+}$  в желируемых системах. Завершение процесса высвобождения ионов, согласно приведенным выше химическим схемам, соответствует завершению процесса гелеобразования. Для системы, содержащей труднорастворимую соль  $CaSO_4$ , оценивали снижение оптической плотности раствора (рисунок 26), что свидетельствовало о снижении размера и содержания частиц соли. Для системы, используемой в способе 2, контроль над процессом осуществляли по изменению рН растворов альгината (рисунок 27). В обоих случаях временем завершения процесса считали время, в течение которого измеряемые величины достигали постоянных значений.



**Рисунок 26.** Снижение оптической плотности альгинатного гидрогеля в зависимости от продолжительности выхода ионов  $Ca^{2+}$  (для способа 1);  $C_{Ca^{2+}}$ : 0,0074 (1) и 0,011(2) (г-ион/л).



**Рисунок 27.** Снижение pH альгинатного гидрогеля в зависимости от продолжительности выхода ионов  $Ca^{2+}$  (для способа 2);  $C_{Ca^{2+}}$ : 0,0074 (1) и 0,011(2) (г-ион/л).

Из анализа рисунков 26, 27, следует, что для способа 1 процесс завершается за 6 часов, а для способа 2 — за 8 часов. Однако изменение нарастания вязкости растворов альгината, в которые введены сшивающие реагенты, начинает происходить практически с первых минут. По мере увеличения концентрации ионов  $Ca^{2+}$  в растворе начинают образовываться локальные кластеры, что приводит к быстрому нарастанию вязкости. С определенного момента раствор приобретает упругость и его свободное течение затрудняется. Такой раствор

плохо заполняет технологическую форму. Время достижения такого состояния раствора называют временем потери текучести (ВПТ).

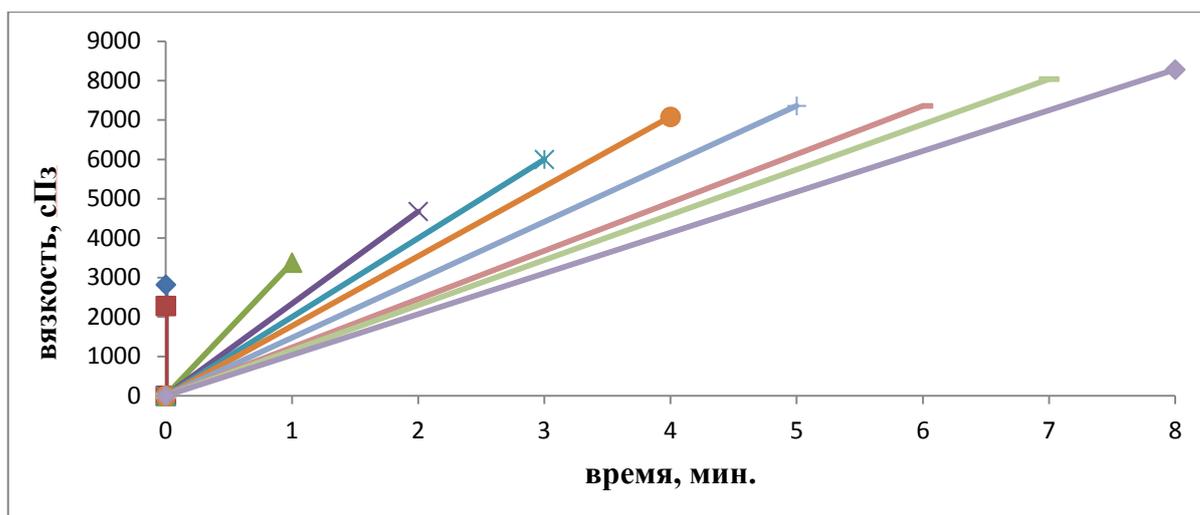
ВПТ является важной технологической характеристикой системы для получения гидрогелевых изделий методом залива в форму, значение ВПТ необходимо для построения технологического процесса.

За отведенное время, пока композиция находится в текучем состоянии после добавления сшивающих реагентов, специалист должен успеть залить композицию в форму, где она будет находиться до полного структурирования полимера. Не залитый структурированный альгинат натрия повторно не используется и утилизируется как химические отходы. После помещения раствора в формы процесс уплотнения сетки геля продолжается еще несколько часов (2-3 часа).

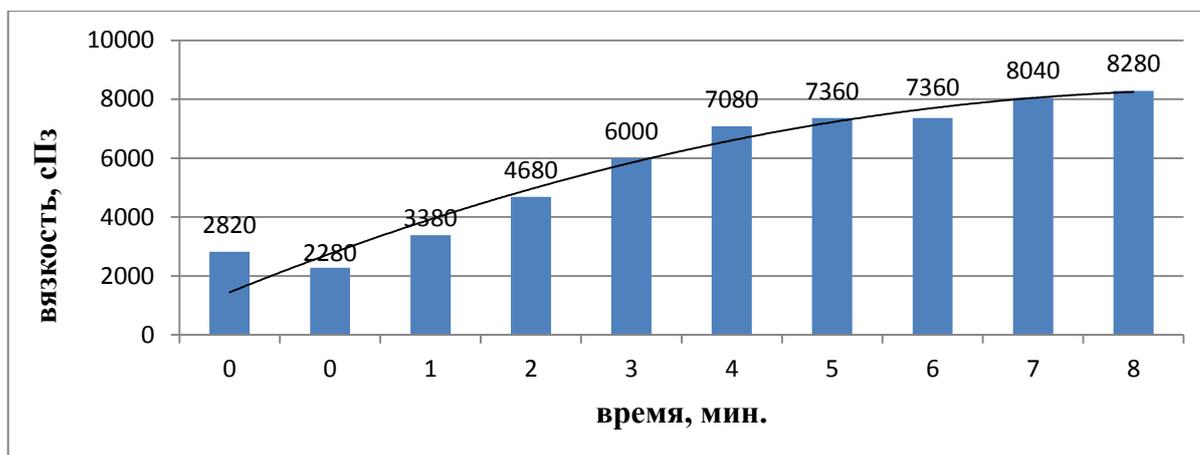
Для определения времени сшивания композиции дисперсный раствор на основе сульфата кальция и глицерина добавляли в раствор альгината натрия минимальной концентрации (2%) при  $t = 25^{\circ}\text{C}$  и перемешивании. Изменение вязкости полимерной композиции измеряли на ротационном вискозиметре через каждую минуту, до полного структурирования альгинатного раствора (рисунки 28, 29).

На рисунке 30 приведены данные, характеризующие рост вязкости раствора альгината натрия с увеличением времени после добавления сшивающего агента. В начале процесса наблюдается заметный рост вязкости альгината натрия. Через 4 минуты значение показателя вязкости композиции начинает выходить на равновесие, а в последующем кривая изменения вязкости характеризует замедление скорости структурирования.

Через 8 минут (рисунок 29) от начала добавления дисперсного раствора сульфата кальция в альгинат натрия композиция переходит из текучего состояния в структурированное.



**Рисунок 28.** Изменение скорости структурирования раствора альгината натрия во времени.  $C(\text{Alg}) = 2\%$  масс.,  $C(\text{CaSO}_4) = 1\%$  масс. (Способ 1).



**Рисунок 29.** Изменения вязкости альгинатного раствора во времени при добавлении сшивающего агента.  $C(\text{Alg}) = 2\%$  масс.,  $C(\text{CaSO}_4) = 1\%$  масс. (Способ 1).

За это время при производстве дисков необходимо разлить композицию в блистерную упаковку, так как после истечения этого времени композиция «комкуется» и теряет текучесть, что не дает возможности ее разлива.

Исходя из технических и технологических условий производства, расстановки оборудования, данное время структурирования очень мало. Основываясь на реальных условиях, даже в случае оптимальной расстановки оборудования и прохождении технологического процесса, необходимо увеличить

время потери текучести альгинатного раствора до 10-15 минут. Для этого использовали новый способ желирования альгинатной композиции, описанный выше (способ 2), который увеличивает ВПТ.

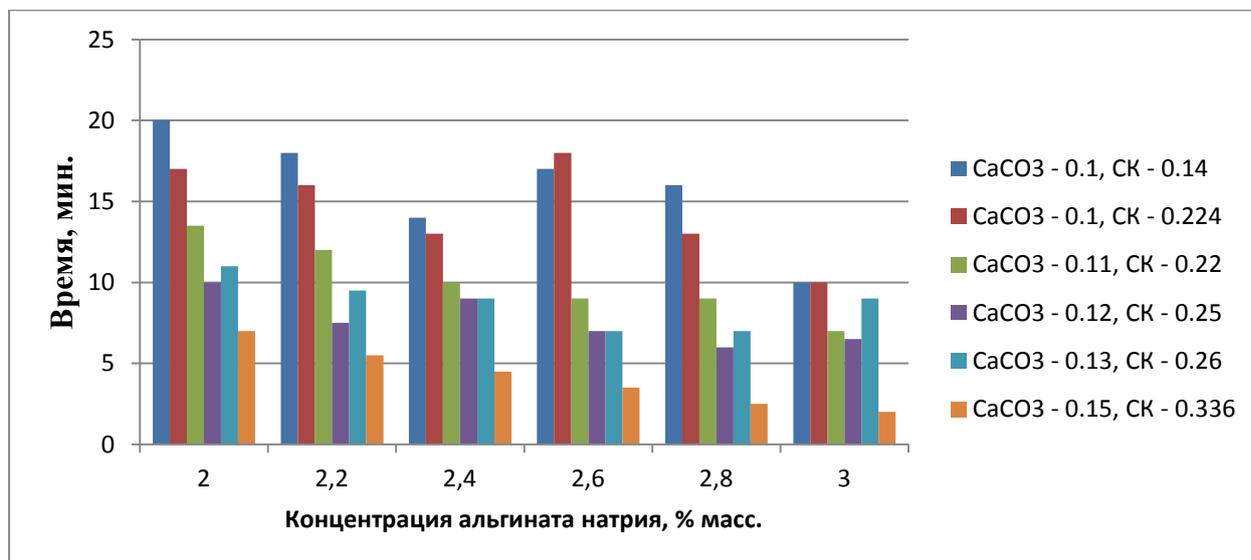
Для определения ВПТ были изготовлены экспериментальные структурированные гидрогелевые диски с различной концентрацией альгината натрия от 2,0% до 3,0% с шагом 0,2%. Концентрация сшивающих реагентов ( $\text{CaCO}_3$  и сорбиновая кислота (СК)) так же варьировалась, так как было описано выше. От количества прореагирующих или не прореагирующих ионов кальция зависит качество получаемого продукта (таблица 12).

**Таблица 12.** Выбор состава полимерной композиции для создания структурированных гидрогелевых материалов.

AlgNa - 2.0% $\text{CaCO}_3$ - 0.1г СК - 0.14 г	AlgNa - 2.2% $\text{CaCO}_3$ - 0.1г СК - 0.14 г	AlgNa - 2.4% $\text{CaCO}_3$ - 0.1г СК - 0.14 г	AlgNa - 2.6% $\text{CaCO}_3$ - 0.1г СК - 0.14 г	AlgNa - 2.8% $\text{CaCO}_3$ - 0.1г СК - 0.14 г	AlgNa - 3.0% $\text{CaCO}_3$ - 0.1г СК - 0.14 г
AlgNa - 2.0% $\text{CaCO}_3$ - 0.1г СК - 0.224 г	AlgNa - 2.2% $\text{CaCO}_3$ - 0.1г СК - 0.224 г	AlgNa - 2.4% $\text{CaCO}_3$ - 0.1г СК - 0.224 г	AlgNa - 2.6% $\text{CaCO}_3$ - 0.1г СК - 0.224 г	AlgNa - 2.8% $\text{CaCO}_3$ - 0.1г СК - 0.224 г	AlgNa - 3.0% $\text{CaCO}_3$ - 0.1г СК - 0.224 г
AlgNa - 2.0% $\text{CaCO}_3$ - 0.11г СК - 0.22 г	AlgNa - 2.2% $\text{CaCO}_3$ - 0.11г СК - 0.22 г	AlgNa - 2.4% $\text{CaCO}_3$ - 0.11г СК - 0.22 г	AlgNa - 2.6% $\text{CaCO}_3$ - 0.11г СК - 0.22 г	AlgNa - 2.8% $\text{CaCO}_3$ - 0.11г СК - 0.22 г	AlgNa - 3.0% $\text{CaCO}_3$ - 0.11г СК - 0.22 г
AlgNa - 2.0% $\text{CaCO}_3$ - 0.12г СК - 0.25 г	AlgNa - 2.2% $\text{CaCO}_3$ - 0.12г СК - 0.25 г	AlgNa - 2.4% $\text{CaCO}_3$ - 0.12г СК - 0.25 г	AlgNa - 2.6% $\text{CaCO}_3$ - 0.12г СК - 0.25 г	AlgNa - 2.8% $\text{CaCO}_3$ - 0.12г СК - 0.25 г	AlgNa - 3.0% $\text{CaCO}_3$ - 0.12г СК - 0.25 г
AlgNa - 2.0% $\text{CaCO}_3$ - 0.13г СК - 0.26 %	AlgNa - 2.2% $\text{CaCO}_3$ - 0.13г СК - 0.26 г	AlgNa - 2.4% $\text{CaCO}_3$ - 0.13г СК - 0.26 г	AlgNa - 2.6% $\text{CaCO}_3$ - 0.13г СК - 0.26 г	AlgNa - 2.8% $\text{CaCO}_3$ - 0.13г СК - 0.26 г	AlgNa - 3.0% $\text{CaCO}_3$ - 0.13г СК - 0.26 г
AlgNa - 2.0% $\text{CaCO}_3$ - 0.15г СК - 0.336 г	AlgNa - 2.2% $\text{CaCO}_3$ - 0.15г СК - 0.336 г	AlgNa - 2.4% $\text{CaCO}_3$ - 0.15г СК - 0.336 %г	AlgNa - 2.6% $\text{CaCO}_3$ - 0.15г СК - 0.336 г	AlgNa - 2.8% $\text{CaCO}_3$ - 0.15г СК - 0.336 г	AlgNa - 3.0% $\text{CaCO}_3$ - 0.15г СК - 0.336 г

Структурированные материалы изготавливали (отливали) методом «двух объемов». Общий объем растворенного в воде альгината натрия делили на два равных объема. В один объем добавляли труднорастворимую сорбиновую кислоту, во второй объем – карбонат кальция, заранее введенный в глицерин. После перемешивания оба объема смешивали в один, после чего происходило структурирование альгината натрия [методическая часть глава 2.2.3.]. После

смешивания растворов альгината натрия и тщательного перемешивания секундомером засекали время, соответствующее полной потере текучести альгинатом натрия. Экспериментально лабораторный стакан с альгинатом натрия постоянно проворачивали в горизонтальном положении, пока полимер не прекращал течь внутри стакана (рисунок 30).



**Рисунок 30.** Время потери текучести полимерной композиции (способ 2).

Из данной диаграммы можно выделить следующие наиболее приемлемые с точки зрения текучести (достижения ВПТ) значения концентрации альгината натрия в композиции – 2,0, % 2,2 %, 2,6 %, 2,8 %. Концентрации сшивающих реагентов – CaCO<sub>3</sub> – 0,100 г СК – 0,140 г или CaCO<sub>3</sub> – 0,100 г СК – 0,224 г. При этих концентрациях достигалось максимальное время потери текучести, которое составляло 15 минут, что почти в 2 раза больше, чем при использовании труднорастворимой соли сульфата кальция, вводимой по способу 1.

Таким образом, разработанный нами новый метод (способ 2) позволяет отсрочить время желирования полимерной композиции в соответствии с техническими условиями и технологической схемой производства. При изготовлении структурированных гидрогелевых материалов на основе альгината натрия и по показателю ВПТ имеет преимущество перед способом 1.

### 3.5. Определение диапазона концентраций сшивающих реагентов для получения структурированных гидрогелей на основе альгината натрия <sup>7</sup>

Концентрация ионов кальция независимо от источника (природный биополимер без сшивающего агента или со сшивающим агентом) определяет плотность сетки гидрогеля и, соответственно, его физико-механические и сорбционно-выделительные свойства. Варьирование концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , являясь одним из способов влияния на структуру систем, соответственно позволяет регулировать скорость высвобождения инкорпорированных в ней ЛП. Однако верхняя граница диапазона концентраций ионов  $\text{Ca}^{2+}$  определяется технологическими требованиями, и прежде всего временем потери текучести (ВПТ). Нижняя граница определяется физико-механическими свойствами структурированных гидрогелевых материалов. Получаемые диски, как говорилось выше, в соответствии с медико-техническим заданием должны быть достаточно упругими и не раздавливаться при извлечении из форм и использовании по предполагаемому назначению.

На рисунке 31 приведены зависимости предела прочности на сдвливание (Н – ньютон) от концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в гидрогелевой композиции. Поскольку введенный ЛП также может влиять на процесс гелеобразования, необходимо было уточнить концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$  в системе, найдя оптимальный вариант. Для этого экспериментальным путем был определен нижний предел концентраций ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , обеспечивающих формоустойчивость гидрогелевого диска для каждого из использованных лекарственных препаратов; это значение составляет 0,2%. При более низких концентрациях этих ионов гидрогелевый материал получался слишком мягким и неустойчивым к сжатию.

---

<sup>7</sup> Автор выражает большую признательность д.х.н., проф., гл.н.с. лаборатории химии и технологии модифицированных волокнистых материалов ИХР им. Г.А. Крестова РАН г.Иваново, И.М.Липатовой за помощь в проведении эксперимента и обсуждении результатов.



**Рисунок 31.** Влияние концентрации Ca<sup>2+</sup> в гидрогелевой композиции на предел прочности структурированных дисков.

Таким образом, для формирования структурированных гидрогелевых материалов в виде дисков установлен следующий диапазон варьирования концентраций основных ингредиентов (таблица 13):

**Таблица 13.** Рецептуры гидрогелевых дисков в зависимости от способов получения.

Состав гидрогелевых дисков	Содержание ингредиентов (% масс.)	
	Способ 1	Способ 2
Альгинат натрия	2,00-4,00	2,00-3,50
Глицерин	5,00-15,00	5,00-10,00
CaSO <sub>4</sub> (безводн)	0,8-1,5	-
CaCO <sub>3</sub>	-	0,20-0,30
СК (сорбиновая кислота)	-	0,24-0,50

Рассмотрев оба способа приготовления структурированных гидрогелевых материалов на основе альгината натрия, можно сделать вывод, что разработанный

нами способ с использованием системы «внутреннего желирования» (способ 2) на основе нерастворимой соли кальция и труднорастворимой карбоновой кислоты более эффективен по сравнению с использованием дисперсного раствора сульфата кальция. Способ «внутреннего желирования» дает нам ряд преимуществ:

- Более продолжительное время нахождения гидрогеля альгината натрия в текучем состоянии, после добавления сшивающих реагентов. Экспериментальным путем установлено, что с использованием  $\text{CaCO}_3$  и сорбиновой кислоты время потери текучести увеличивается почти в 2 раза по сравнению с использованием дисперсного раствора сульфата кальция, что дает отсрочку желирования при заливке полимерной композиции в форму, то есть более технологично.

- В структурированных гидрогелевых материалах не остается кислотных остатков после использования кальциевой соли в качестве сшивающего агента [82]. Кислотный остаток карбоната кальция при реакции с сорбиновой кислотой выходит в виде углекислого газа и воды, что нельзя сказать про использование сульфата кальция.

- Исключается необходимость добавления различных консервантов для продолжительного хранения структурированных гидрогелевых материалов, так как сорбиновая кислота, входящая в состав сшивающих реагентов, является разрешенным пищевым консервантом E200 [95].

Гидрогелевые диски, сформованные по разработанному способу с ЛП представлены на рисунке 32.



**Рисунок 32.** Структурированные гидрогелевые диски.

### **3.6. Исследование физико-механических характеристик структурированных гидрогелевых депо-материалов на основе альгината натрия**

Испытания физико-механических характеристик структурированных гидрогелевых дисков необходимы для установления и последующего контроля качества получаемых материалов. Эти параметры необходимо учитывать непосредственно при использовании данных материалов в медицинской практике. При закладке структурированных гидрогелевых 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.

Физико-механические характеристики гидрогелевых дисков проверяли изначально на нестерильных образцах, чтобы сравнить полученные показатели со стерильными образцами в случае одинаковых составов формовочной композиции. В случае различных составов, определяли, какой состав наиболее подходит для получения готовой продукции и каково влияние стерилизации. Это сравнение необходимо, так как после стерилизации используемый полимер деструктурирует, становится более хрупким, поэтому, изготавливая диски, необходимо получить оптимальный состав как до, так и после стерилизации. В эксперименте проверялись две характеристики: деформация самого гидрогелевого диска на силу сжатия и упругость при той же нагрузке (1000 г), при которой определялась деформация. Эти параметры необходимо учитывать при использовании гидрогелевых дисков на практике. Гидрогелевые диски не должны разрушаться при сдавливании, восстанавливать свою исходную форму после сдавливания, за что отвечает упругость самого гидрогеля.

Физико-механические характеристики структурированных гидрогелевых материалов определяли на Анализаторе текстуры СТЗ Brookfield (Англия), используя 5 параллельных измерений для образцов одного состава. Испытания проводили путем однократного сдавливающего воздействия на испытуемый

образец. Зонд давит на образец до максимальной нагрузки, после чего необходимо время удержания при этой нагрузке. Время удерживания позволяет контролировать отклик материала на удержание в состоянии сжатия. В нашем случае это время закладки гидрогелевого материала в полость организма больного.

Для испытаний физико-механических характеристик были изготовлены структурированные гидрогелевые диски с различными концентрациями альгината натрия и сшивающих реагентов. Изготовление материалов проводилось по способу 2. Структурированные гидрогелевые материалы имели форму диска, массу 3,2-3,5 г, диаметр 2,4 см, высоту 0,7 см и поверхность 14 см<sup>2</sup>. Полученные данные проведенного эксперимента занесены в таблицы 14-15.

**Таблица 14.** Влияние состава формовочной композиции на показатель деформации нестерильных гидрогелевых дисков.

Масса СаСО <sub>3</sub> , г. (на 50 мл комп-ии)	Масса СК, г. (на 50 мл комп-ии)	Концентрация альгината натрия, % (ММ 380 кДа)					
		2	2,2	2,4	2,6	2,8	3
		Деформация, mm (Deformation at hardness)					
0,10	0,14	1,65	1,64	1,65	1,86	1,72	1,75
0,10	0,224	1,54	1,68	1,56	1,52	1,59	1,71
0,11	0,22	1,44	1,46	1,75	1,62	1,73	1,77
0,12	0,25	1,4	1,41	1,52	1,6	1,48	1,60
0,13	0,26	1,53	1,57	1,59	1,62	1,70	1,74
0,15	0,336	1,52	1,46	1,60	1,56	1,63	
Масса СаСО <sub>3</sub> , г. (на 50 мл комп-ии)	Масса СК, г. (на 50 мл комп-ии)	Концентрация альгината натрия, % (ММ 380 кДа)					
		2	2,2	2,4	2,6	2,8	3
		Упругость (Resilience)					
0,10	0,14	0,52	0,62	0,52	0,55	0,49	0,52
0,10	0,224	0,56	0,62	0,60	0,57	0,6	0,54
0,11	0,22	0,64	0,63	0,62	0,56	0,57	0,67
0,12	0,25	0,70	0,70	0,65	0,63	0,53	0,54
0,13	0,26	0,69	0,69	0,70	0,69	0,60	0,62
0,15	0,336	0,70	0,73	0,73	0,72	0,69	

До стерилизации структурированные гидрогелевые материалы практически не отличаются по показателям деформации, среднее значение варьируется от 21%

до 23 % от изначальной высоты гидрогелевого диска ( $h_{\text{диска}} = 7$  мм), что не превышает значений, указанных в технических условиях. После стерилизации (гамма-стерилизация, доза 6 кГр) гидрогелевые диски с низкой концентрацией альгината натрия и концентрацией сшивающих реагентов под нагрузкой полностью продавливались, теряя свою форму. С повышением концентрации альгината натрия до 2,6% и сшивающих реагентов 0,12г  $\text{CaCO}_3$ , 0,25г СК, плотность материалов увеличивается, что обеспечивает необходимую прочность. Однако, со значительным увеличением количества сшивающих агентов до 0,150г  $\text{CaCO}_3$ , 0,336г СК, прочность дисков начинает падать, это связано с избытком ионов  $\text{Ca}^{2+}$ , не прореагировавших с альгинатом натрия.

**Таблица 15.** Влияние состава формовочной композиции на показатель деформации стерильных гидрогелевых дисков.

Масса $\text{CaCO}_3$ , г. (на 50 мл комп-ии)	Масса СК, г. (на 50 мл комп-ии)	Концентрация альгината натрия, % (ММ 380 кДа)					
		2	2,2	2,4	2,6	2,8	3
		Деформация, mm (Deformation at hardness)					
0,10	0,14	4,61	3,89	1,89	4,18	3,98	3,89
0,10	0,224	3,92	1,57	1,56	1,58	1,93	3,86
0,11	0,22	1,70	1,44	1,67	1,52	1,76	1,66
0,12	0,25	1,40	1,35	1,35	1,47	1,56	1,49
0,13	0,26	1,55	1,56	1,46	1,55	1,71	1,78
0,15	0,336	1,54	1,61	1,58	1,56	1,62	
Масса $\text{CaCO}_3$ , г. (на 50 мл комп-ии)	Масса СК, г. (на 50 мл комп-ии)	Концентрация альгината натрия, % (ММ 380 кДа)					
		2	2,2	2,4	2,6	2,8	3
		Упругость (Resilience)					
0,10	0,14	0,06	0,06	0,14	0,06	0,06	0,06
0,10	0,224	0,06	0,18	0,18	0,20	0,15	0,06
0,11	0,22	0,16	0,35	0,18	0,20	0,16	0,35
0,12	0,25	0,26	0,39	0,21	0,28	0,19	0,39
0,13	0,26	0,56	0,44	0,55	0,61	0,49	0,44
0,15	0,336	0,52	0,60	0,60	0,64	0,63	

Анализируя данные в таблицах 14-15, и сопоставив их с ВПТ, можно сделать вывод, что оптимальная концентрация альгината натрия для создания стерильных структурированных гидрогелевых материалов (дисков) составляет от 2,2% - 2,6% с массой  $\text{CaCO}_3$  – 0,100г и СК – 0,224г. При данных концентрациях структурированные гидрогелевые диски после стерилизации (6 кГр) остаются

упругими и не теряют форму, а так же имеют достаточное время текучести полимерной композиции.

### **3.6.1. Влияние биополимерных добавок на физико-механические характеристики структурированных гидрогелевых депо-материалов**

Следующим этапом работы определяли формоустойчивость гидрогелевых дисков на основе альгината натрия с добавлением в качестве дополнительных компонентов полисахаридов пектина и соли хитозана. Введение дополнительных полисахаридов сукцината хитозана (СХ) и пектина (П) планировали для регулирования скорости высвобождения ЛП из гидрогелевых дисков. Данные полисахариды, как описывалось в литературном обзоре (глава 1.4.), применяются в медицине и имеют ряд полезных свойств. Предполагалось, что добавление в формовочную композицию СХ и П может отразиться на физико-механических характеристиках получаемых гидрогелевых дисков. Поэтому необходимо подобрать оптимальный состав добавляемых компонентов с сохранением прочностных свойств получаемых гидрогелевых дисков. Для проведения испытаний из смесей полисахаридов различного состава были сформированы образцы в виде одинаковых упругих структурированных гидрогелевых дисков, для которых проводились серии экспериментов. В композиции на основе Alg/СХ и Alg/П вводили сшивающие реагенты в количестве 0,1г карбоната кальция и 0,224г сорбиновой кислоты. Это количество ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и сорбиновой кислоты определено нами как оптимальное и достаточное для образования прочной трехмерной сетки геля в 2,2%-ом растворе альгината натрия. Концентрация дополнительно вводимых полисахаридов составляла 2% (по сухому веществу). В данном эксперименте определялось, в какой степени допустима частичная замена альгината натрия каждым из выбранных полисахаридов, чтобы композиция сохраняла способность к образованию с ионами  $\text{Ca}^{2+}$  формоустойчивых гидрогелей (таблица 16, 17). При этом следует учитывать, что вводимые полисахариды либо вообще не подвергались трехмерной сшивке ионами кальция СХ, либо эта способность выражается в очень слабом виде П [112, 124, 126].

Эксперимент показал, что частичная замена основного полисахарида альгината натрия в достаточно широких пределах (от 10% до 70%) не приводила к потере формоустойчивости гидрогелевого диска. Потеря формоустойчивости при извлечении из блистера структурированного гидрогелевого материала происходила только с составом Alg30% - П70%.

**Таблица 16.** Физико-механические характеристики нестерильных гидрогелевых дисков с добавлением биополимерных добавок.

Состав структурированных гидрогелевых дисков	Деформация (%) (От номинала, где 100% высота гидрогелевого диска)	Упругость	Липкость (mJ)
Alg50% - П50%	58,0	0,06	1,85
Alg70% - П30%	23,7	0,63	0,16
Alg80% - П20%	21,3	0,68	0,14
Alg90% - П10%	20,4	0,71	0,12
Alg30% - CX70%	22,4	0,32	0,23
Alg50% - CX50%	21,6	0,44	0,23
Alg70% - CX30%	21,3	0,65	0,24
Alg80% - CX20%	22,4	0,66	0,29
Alg90% - CX10%	21,0	0,63	0,15

**Таблица 17.** Физико-механические характеристики стерильных гидрогелевых дисков с добавлением биополимерных добавок.

Состав структурированных гидрогелевых дисков	Деформация (%) (От номинала, где 100% - высота гидрогелевого диска)	Упругость	Липкость (mJ)
Alg50% - П50%	Разрушилась в начале сдавливания	Разрушилась в начале сдавливания	Разрушилась в начале сдавливания
Alg70% - П30%	28,17	0,53	0,51
Alg80% - П20%	22,93	0,65	0,48
Alg90% - П10%	22,63	0,72	0,24
Alg30% - CX70%	32,7	0,32	0,57
Alg50% - CX50%	25,75	0,44	0,52
Alg70% - CX30%	27,93	0,65	0,55
Alg80% - CX20%	23,50	0,68	0,46
Alg90% - CX10%	20,80	0,71	0,22

По-видимому, образование альгинат-кальциевых комплексов индуцирует ассоциацию молекул второго полисахарида [112, 124, 127]. Формоустойчивость в

смесях обеспечивается за счет суммарного действия двух форм структурирования: химической (за счет образования хелатных комплексов между карбоксилатными анионами и катионами кальция) и физической (за счет межмолекулярных взаимодействий) [112, 124, 128].

Как следует из приведенных экспериментальных данных, упругость и деформируемость структурированных гидрогелевых материалов снижается при увеличении содержания второго полисахарида в смесях с альгинатом натрия. Наименьшую прочность при механической нагрузке с увеличением второго полисахарида имеют образцы с пектином. При этом увеличивается показатель липкости, что свидетельствует о том, что часть макромолекул из-за недостаточной связанности (сшивки) сохраняет способность мигрировать из объема гидрогелевого материала к поверхности, контактирующей с прибором [112, 128, 129].

Увеличение в композициях содержания СХ в наименьшей степени снижает формоустойчивость гидрогелевых материалов по сравнению с композициями, содержащими пектин, причем снижение показателей происходит равномерно с увеличением доли второго полисахарида. Такое поведение, возможно, объясняется участием сукциналильных карбоксильных групп в интерполимерном комплексообразовании с участием ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . [112, 130] На связанность макромолекул СХ в альгинатном структурированном материале указывают данные по липкости. В отличие от пектина для этого полисахарида наблюдается равномерное возрастание показателя липкости с уменьшением доли альгината натрия. Анализируя приведенные выше (таблицы 16, 17) данные, можно сделать вывод, что для создания стерильных структурированных гидрогелевых дисков оптимальным, с учетом стерилизации, является состав гидрогелевой композиции на основе альгината натрия – пектина и альгината натрия – сукцината хитозана, которые представлены в таблице 18:

**Таблица 18.** состав полисахаридов в композиции для формирования структурированных гидрогелевых дисков.

<b>I композиция</b>		<b>II композиция</b>	
<b>Содержание альгината натрия</b>	<b>Содержание сукцината хитозана</b>	<b>Содержание альгината натрия</b>	<b>Содержание пектина</b>
50-90%	10-50%	70-90%	10-30%

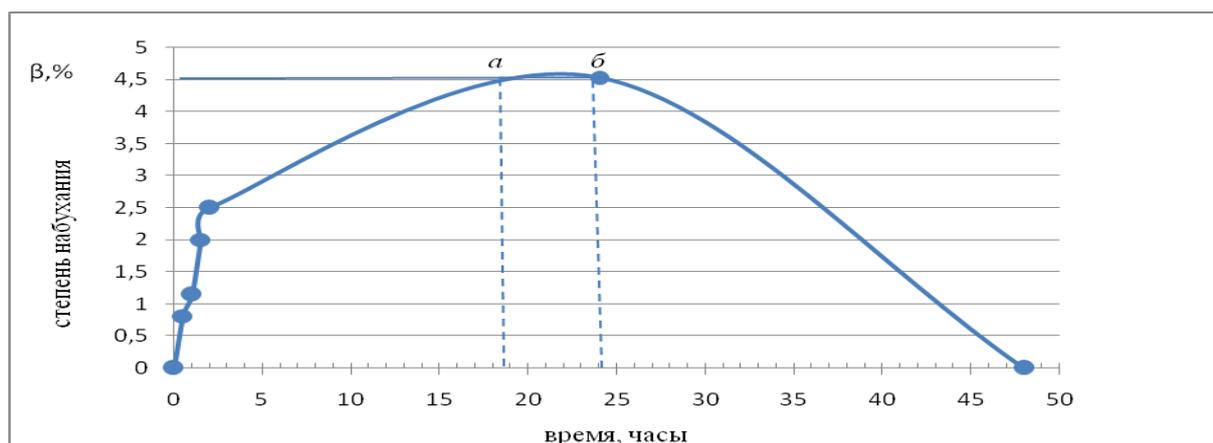
При данных концентрациях биополимеров-полисахаридов в формовочной композиции структурированные гидрогелевые материалы после  $\gamma$ -стерилизации в дозе облучения 6 кГр остаются упругими и не теряют своей формоустойчивости.

### **3.7. Изучение скорости набухания структурированных гидрогелевых депо-материалов на основе альгината натрия**

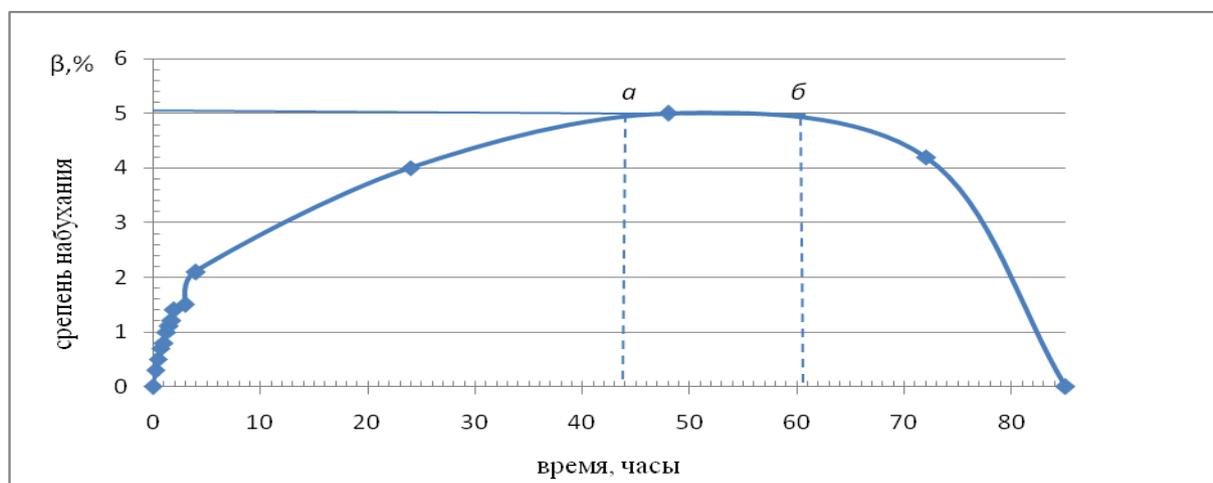
Применение полимеров как носителей ЛП связано с возможностью удлинения (продлонгации) сроков действия ЛП и их контролируемого высвобождения, которое происходит в процессе набухания структурированных гидрогелевых полимерных материалов [87, 88, 130]. Одним из факторов, влияющих на кинетику массопереноса во внешнюю среду ЛП, импрегнированных в полимерной матрице, является скорость набухания полимеров во внешней среде [87, 88, 124]. Набухание гидрогелевых материалов на основе биополимеров является самопроизвольным физическим процессом, предшествующим их растворению и определяющим скорость высвобождения ЛП. Гидрофильные полимерные материалы при контакте с водой или биологической жидкостью изменяют свои физико-химические свойства, меняется их структура, происходит набухание и растворение [112,131].

В нашем случае кинетику набухания используемых полимеров изучали весовым методом. Модельной средой для изучения набухания структурированных дисков из альгината натрия являлась дистиллированная вода. Объем жидкости – М=500. Эти условия очень далеки от реальных, но они позволяют оценить

влияние различных параметров (ММ полимера, рН, состав среды) на изучаемые факторы и получить сравнительные данные. Как видно из приведенных графиков (рисунки 33, 34), набухание начинается сразу при погружении гидрогелевого диска на основе альгината натрия в жидкость постоянно возрастает в начале процесса. Через 18,5 часов (*точка а*) скорость набухания снижается, наблюдается постепенно замедление степени набухания во времени и достижения максимальной степени набухания (вследствие более интенсивного набухания в начале процесса). В точке *а* скорость растворения становится равной скорости набухания, в результате чего степень набухания становится неизменной. Через 24 часа (*точка б*) скорость растворения начинает превышать скорость набухания и масса образцов уменьшается. Между точками *а* и *б* образцы имеют максимальную степень набухания.



**Рисунок 33.** Кинетическая кривая набухания гидрогелевых дисков (AlgMM=380кДа, C(alg) = 2,2%, рН=6, М = 500).



**Рисунок 34.** Кинетическая кривая набухания гидрогелевых дисков (AlgMM=337кДа C(alg) = 2,2%, pH=6, M = 500).

Скорость набухания может также характеризоваться углом наклона кривой зависимости степени набухания от времени к оси абсцисс: чем больше  $a$ , тем выше скорость. Как видно из графиков (рисунки 33, 34), начиная с участка в точке  $a$ , степень набухания становится постоянной и в точке  $b$  степень набухания уменьшается. Была оценена кинетика набухания структурированных гидрогелевых материалов с помощью определения tg угла наклона касательной к кривой, описывающей степень набухания. Расчетные данные приведены в таблицах 19 и 20.

**Таблица 19.** Скорость набухания структурированных гидрогелевых дисков (полимер – альгинат натрия MM 380 кДа, C=2,2%).

Этап набухания	Скорость набухания ( tg % / ч)
1-й этап (до 2 часов)	1,44
2-й этап (от 2 до 18,3 часов)	0,03
3-й этап (от 18,3 до 24часов)	0

**Таблица 20.** Скорость набухания структурированных гидрогелевых дисков (полимер – альгинат натрия MM 337 кДа).

Этап набухания	Скорость набухания ( tg, % / ч)
1-й этап (до 4 часов)	0,33
2-й этап (от 4 до 44часов)	0,07
3-й этап (от 44 до 60 часов)	0

Как видно из представленных данных (рисунки 33, 34, таблицы 19 и 20), на третьем этапе скорость набухания равна 0, т.е. скорость набухания равна скорости растворения. Степень набухания, которой соответствует появление горизонтального участка на кривой, является максимальной или равновесной

степенью набухания. Так же немалую роль в набухании играет молекулярная масса полимера. С увеличением молекулярной массы степень набухания увеличивается, это необходимо учитывать при создании структурированных гидрогелевых дисков, при смене полимера.

На основании полученных кинетических параметров процесса набухания-растворения можно сделать вывод, что создаваемые структурированные гидрогелевые материалы относятся к системам, способным обеспечивать диффузионное пролонгированное высвобождение ЛП. Эти данные необходимы для определения времени эффективной «работы» создаваемых лечебных материалов.

Очевидно, что объем среды для набухания будет оказывать очень большое влияние на скорость набухания и растворения структурированного гидрогелевого материала (диска). Чем меньше объем среды, тем меньше скорость набухания, что связано с достижением концентрационного равновесия на границе диск – внешняя среда (например, при применении гидрогелевых дисков в оториноларингологии) (рисунок 35, 36). Однако специфика использования диска в реальной биологической (физиологической) среде заключается в осуществлении массопереноса ЛП (и полимера) «с уносом», то есть часть ингредиентов диска при набухании и растворении постоянно уносится в кровь, лимфу, интерстициальную жидкость, а использованный объем заполняется снова «чистой» средой. Мы получили доказательства того, что в реальных условиях скорости набухания и растворения (биodeградации) дисков различны при различных вариантах его использования.

Например, при проведении лучевой терапии злокачественных опухолей шейки матки и прямой кишки в МНИОИ им. П.А.Герцена использовались гидрогелевые диски на основе альгината натрия с цитостатиком и радиомодификатором 5-фторурацилом. При закладке врачами диска во время проведения гинекологического лечения непосредственно к телу матки биodeградация наступает за 18-24 часа; после этого времени при осмотре больной структурированный диск не был замечен [132]. Использование

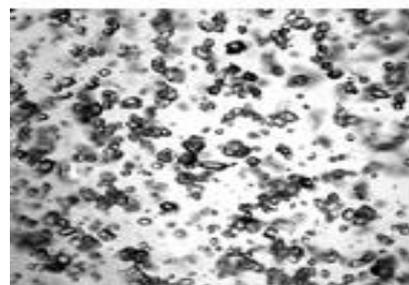
гидрогелевых материалов показало высокую эффективность для профилактики лучевых реакций. Лучевые реакции имели меньшую степень выраженности и развивались в более поздние сроки лечения, в основном к концу подведения искомым суммарно очаговых доз. Использование структурированных гидрогелевых дисков на основе альгината натрия с 5-фторурацилом в группе пациентов со злокачественными опухолями шейки матки и прямой кишки при агрессивной предоперационной лучевой терапии обеспечило:

- снижение общей токсичности лечения;
- усиление степени резорбции опухоли при меньших суммарных дозах 5-фторурацила;
- отсутствие усиления местных реакций;
- выполнение второго этапа лечения (операции) в запланированный срок.

Структурированные гидрогелевые диски на основе альгината натрия с диоксидином и лидокаином применялись в оториноларингологии при лечении гнойного верхнечелюстного синусита. При гистологическом исследовании тканей, полученных из послеоперационных ран пациентов на 5 сутки, при использовании гидрогелевых дисков с диоксидином и лидокаином отмечался рост молодой соединительной ткани с большим количеством клеточных элементов и отростковой грануляции, улучшалась микроциркуляция и уменьшалась отечность тканей. В группе сравнения репаративные процессы отмечались к 7-10 суткам, что подтверждает эффективность использования структурированных гидрогелевых дисков [133, 134].



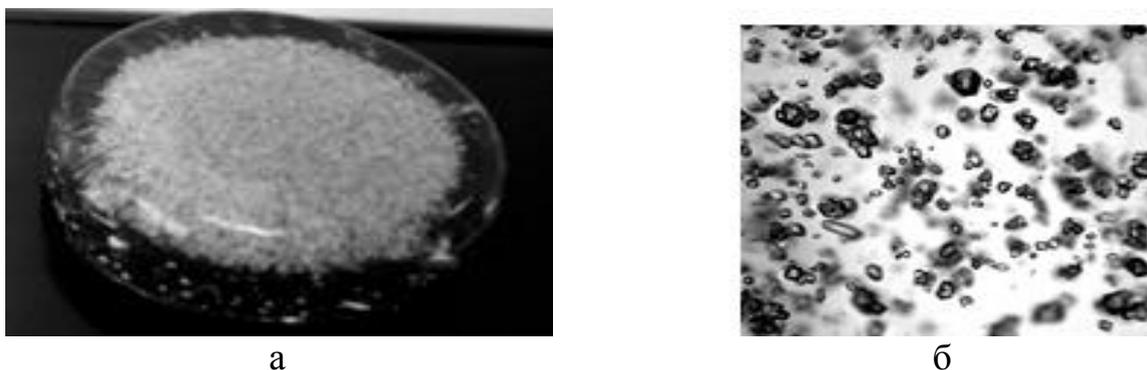
а



б

**Рисунок 35.** Фотографии: а – внешний вид гидрогелевого диска до помещения в полость синуса во время операции; б – микроскопия фрагмента среза

гидрогелевого диска, ув.  $\times 40$  (отмечается пористая структура биополимера с включениями ЛП)



**Рисунок 36.** Фотографии: *a* – внешний вид гидрогелевого диска после извлечения из полости синуса через 10 суток после операции с признаками деструкции по его периферии; *б* – микроскопия фрагмента среза гидрогелевого диска, ув.  $\times 40$  (в центральных отделах диска сохраняется пористая структура с частицами ЛП)

При помещении диска в гайморову полость во время операции на рентгеновском снимке диск наблюдали в виде структурированного объекта через 8-12 недель. Такое медленное набухание связано с очень незначительным объемом жидкости в этой области и позволяет использовать диск как защитный разграничивающий элемент [133, 135].

Анализируя результаты проведенного исследования, можно отметить, что, по сравнению, с общепринятыми способами лечения мастоидов, осложненных тромбофлебитами, когда тампон из послеоперационного ложа сигмовидного синуса удаляется на 10-е сутки после операции, рана ушивается на 21-23-и сутки после хирургического вмешательства, с рекомендацией продолжения амбулаторного долечивания, достигнуто сокращение сроков лечения на 14-16 дней. Далее эффект обеспечивается тем, что тампонаж просвета сигмовидного синуса матрицей гидрогелевой, в которую предварительно введены диоксидин и  $\epsilon$ -аминокапроновая кислота, подразумевает возможность не извлекать тампон из участков вмешательства, способствует формированию грануляционной ткани на малоструктурной низковолокнистой основе к 3-м суткам (на 5-7 дней раньше, по

сравнению со стандартной методикой). Наличие в составе гидрогелевого диска антисептика диоксидина позволяет подвести противомикробный препарат непосредственно к воспалительному очагу, что является профилактической мерой развития болезни трепанационной полости, наличие которой приводит к повторному хирургическому вмешательству. Альгинат натрия, являющийся гидрогелевой основой диска, обеспечивает защитное, стимулирующее и противовоспалительное действие [134].

### **3.8. Изучение скорости высвобождения лекарственных препаратов во внешнюю среду из структурированных гидрогелевых депо-материалов на основе альгината натрия**

Разработка технологии создания структурированных гидрогелевых дисков направлена на получение депо-материалов, обеспечивающих пролонгированную, направленную доставку ЛП в пораженную область организма у пациентов.

При направленном подведении ЛП из гидрогелевых дисков на первое место ставится возможность создания контролируемого и регулируемого высвобождения ЛП во «внешнюю среду», то есть в организм больного.

Целью проводимого в этом разделе исследования являлось изучение влияния рН внешней среды на кинетику высвобождения ЛП из структурированных гидрогелевых материалов на основе альгината натрия. Для проведения эксперимента были изготовлены гидрогелевые материалы состава: 2,2% альгината натрия, 0,22%  $\text{CaCO}_3$ , 0,45% сорбиновой кислоты, 0,9% диоксидина, 2% лидокаина, модуль ванны экстракта равен  $200^8$ .

Как и в предыдущей главе работы (3.7.), очевидно, что эти условия далеки от реальных как с точки зрения состава внешней среды (ванны), так и ее объема (модуля (M)), но для сравнения скорости десорбции различных препаратов использование малого объема внешней среды – воды (малый модуль) экспериментально трудно осуществить и трудно добиться хорошей

---

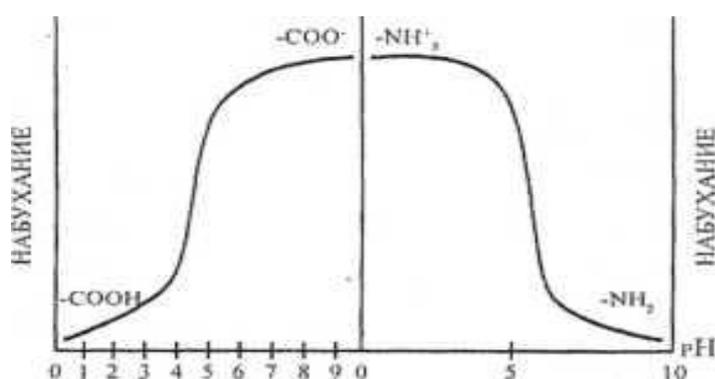
<sup>8</sup> Модуль ванны – это отношение объема ванны к массе испытуемого образца.

воспроизводимости результатов. Однако, считаем, что в случае сопоставимости результатов по скорости десорбции ЛП из структурированных гидрогелевых материалов, полученных в одинаковых условиях, сравнительные данные достаточно информативны и их можно использовать и учитывать при оценке времени использования рассмотренных гидрогелевых материалов с разными ЛП.

### 3.8.1. Влияние pH модельной среды на скорость высвобождения лекарственных препаратов из структурированных гидрогелевых депо-материалов на основе альгината натрия<sup>9</sup>

Изучение скорости и полноты высвобождения ЛП от pH внешней среды проводили путем определения содержания ЛП во внешней модельной среде спектрофотометрическим методом по предварительно построенному калибровочному графику для растворов ЛП различной концентрации.

Из литературных данных известно, что эффект пролонгации достигается за счет набухаемости (супернабухаемости) гидрогелей. Супернабухаемость обусловлена, как уже отмечалось нами, не только изменением конформации макромолекул (развертывание свернутых цепей), но и осмотическим давлением противоионов, неспособных выйти из трехмерной сетки и «распирающих» ее изнутри (рисунок 37) [129].



**Рисунок 37.** Зависимость набухания полиэлектролитов от pH среды [136].

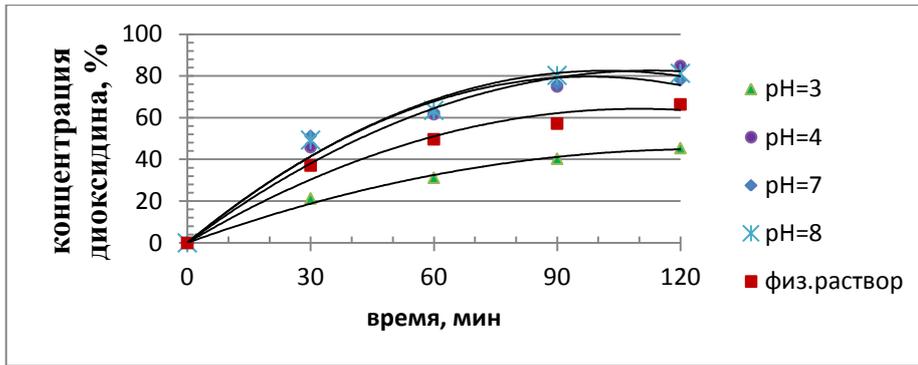
<sup>9</sup> Автор выражает большую признательность д.х.н., проф., гл.н.с. лаборатории химии и технологии модифицированных волокнистых материалов ИХР им. Г.А. Крестова РАН г.Иваново, И.М.Липатовой за помощь в проведении эксперимента и обсуждении результатов.

Оценивая влияние рН среды на набухание (рисунок 37), следует рассматривать возможность и условия для ионизации ионогенных групп полимеров – полиэлектролитов. У полиэлектролитов с отрицательным зарядом набухание максимально в щелочной среде, а у полиэлектролитов с положительным зарядом - в кислой среде [113].

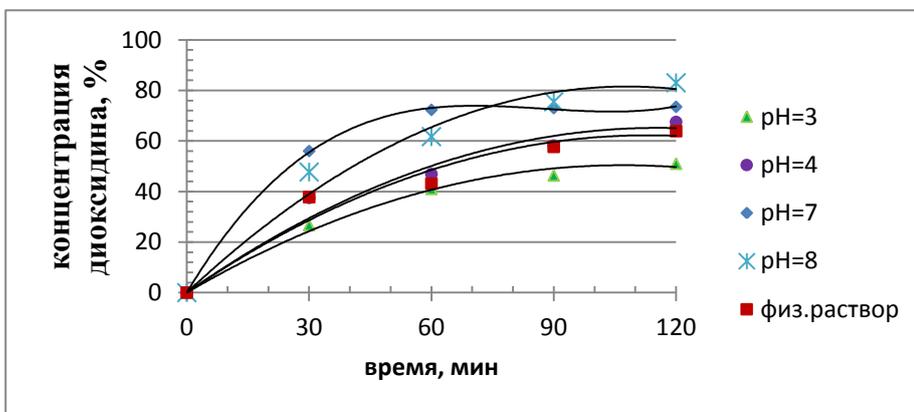
Поэтому для создания материалов на основе гидрогелей необходимо оценивать зависимость их набухания от рН среды и учитывать это при приготовлении гидрогелей, а так же на основании этого искать пути управления набуханием. При этом следует учитывать, что пораженные ткани имеют рН, отличное от рН здоровых тканей. Так как в ранах реакция физиологической жидкости слабокислая (рН = 4-6). Следовательно, в случае полиэлектролитов с отрицательным зарядом объем гидрогелей будет уменьшаться, а для полиэлектролитов с положительным – увеличиваться, поэтому высвобождение ЛП будет уменьшаться и увеличиваться из-за разности рН внешней среды. Например, известно, что гинекологическая среда является кислой, жидкость полости рта орофарингеальной зоны имеет нейтральную или слабощелочную реакцию [137].

Поэтому проводили исследования по влиянию рН среды на массоперенос ЛП из структурированных дисков в средах с различным значением рН для моделирования реальных внешних условий при использовании создаваемых материалов, учитывая, различия в рН.

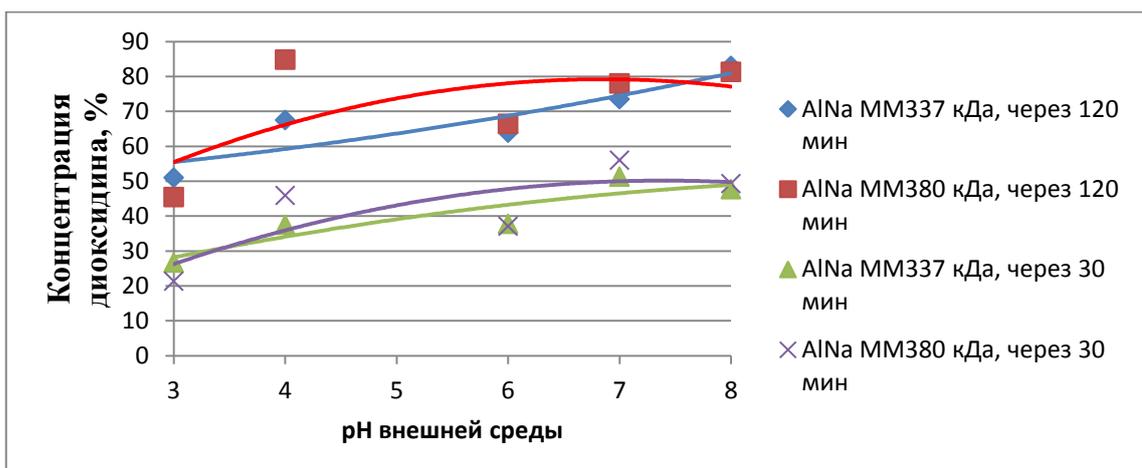
Для моделирования внешней среды в гинекологической сфере была использована дистиллированная вода; физиологический раствор (0,9% NaCl) и раствор 2% молочной кислоты с рН=3 и рН=4 использовали для создания модели внутренней поверхности влагалищной полости, которая имеет кислую реакцию. Для создания модели орофарингеальной полости, имеющей слабощелочную или нейтральную среду, использовали раствор 2% щелочи, доведенный до рН=8. В качестве лекарственного препарата использовали диоксидин, который относится к антисептическим препаратам широкого спектра действия, хорошо растворимый, «удобный» для спектрофотометрического измерения (рисунки 38-40).



**Рисунок 38.** Влияние pH среды на кинетику массопереноса ЛП диоксида алюминия из высокоструктурированного диска на основе альгината натрия (альгинат натрия ММ 380кДа) во внешнюю среду, модуль 200.

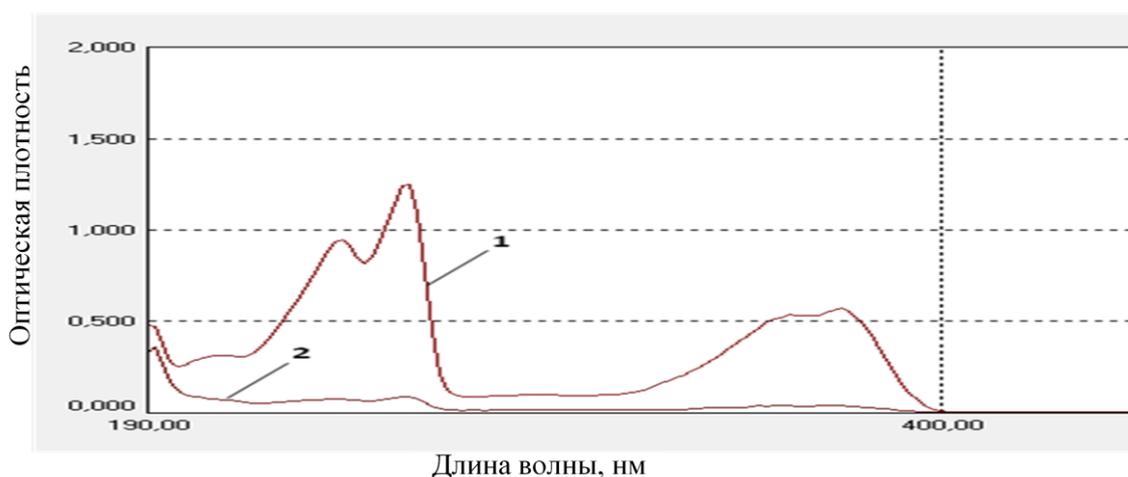


**Рисунок 39.** Влияние pH среды на кинетику массопереноса ЛП диоксида алюминия из высокоструктурированного диска на основе альгината натрия (альгинат натрия ММ 337кДа) во внешнюю среду, модуль 200.



**Рисунок 40.** Высвобождение диоксида алюминия при различных pH средах, в первые 30 минут и последние 120 минут из высокоструктурированного диска на основе альгината натрия.

Спектральными исследованиями (рисунок 41) не было подтверждено в условиях эксперимента теоретически возможного взаимодействия диоксидина с альгинатом натрия и изменения подлинности лекарства. Полученный результат по влиянию внешней среды на степень высвобождения диоксидина можно объяснить снижением плотности пространственной сетки гидрогеля [39, 77].



**Рисунок 41.** УФ-спектры: 1 – диоксидин в растворе альгината натрия; 2 – раствор альгината натрия.

Однако следует учитывать, что со снижением плотности сетки гидрогеля снижается формоустойчивость гидрогелевого диска и возрастает вероятность изменения его формы, чрезмерного размягчения при последующей технологической стадии стерилизации. Можно предположить, что при снижении формоустойчивости гидрогелевых материалов ЛП, высвободиться будет значительно быстрее и нужный эффект пролонгации ЛП будет достигаться в меньшей степени или достигаться не будет.

В течение первых 60 минут (рисунки 38, 39) при рН 4-6 десорбирует примерно 50 % ЛП. При повышении кислотности массоперенос лекарственного препарата снижается, что, вероятно, объясняется уплотнением гидрогелевой матрицы в высоко-кислотных средах [138]. В нейтральной среде наблюдается высокий начальный выход лекарственного препарата во внешнюю среду, вероятно, за счет более быстрого растворения верхней оболочки гидрогелевого высокоструктурированного диска. Далее препарат высвобождается из

гидрогелевого диска более равномерно. Это необходимо учитывать, создавая материалы с заданным врачами сроком пролонгации и концентрацией лекарственных препаратов во внешней среде для различных областей применения. Оценивая полученные результаты, можно констатировать пролонгированность действия структурированных гидрогелевых материалов, которые, оставаясь в зоне лечения в организме больного, располагаясь там мягким, не травмирующим слоем, продолжают поставлять в зону поражения требуемое лекарство.

Для приближения к реальным условиям человеческого организма нами был разработан новый метод исследования скорости высвобождения ЛП [86, 87]. Для исследования высвобождения ЛП из гидрогелевых дисков использовали ЛП, входящие в схемы лечения онкологических заболеваний. Выбор препаратов определялся врачами-онкологами. Степень и время высвобождения измеряли методом ступенчатой маломодульной экстракции характерной для так называемой «модели с уносом». Это необходимо, так как не во всех полостях организма есть, а в некоторых практически нет свободных жидкостей, и рассасывание и высвобождение ЛП из структурированного гидрогелевого материала происходит за счет ферментативного воздействия, наличия выделений со стороны слизистой, циркуляции крови и лимфы внутри области введенного материала, постоянном уносе части ЛП в кровоток и лимфу. Об этом мы упоминали при анализе материалов в главе 3.6.

Температура, при которой велись испытания – 38°C. Начальные испытания проводились в моделирующем неповрежденную кожу бура-янтарном буфере, имитирующем внешнюю среду, рН=5,6. Гидрогелевый материал помещался в 6 мл (модуль 2, характерный для раны) дистиллированной воды. Через определенные промежутки времени (в зависимости от анализа, промежутки времени варьировались от 10 минут до 1 часа) отбиралась проба экстракта 1 мл. Унос ЛП моделировали заменой 20% среды на дистиллированную воду за первый час 2 раза, потом – каждый час. Пробы экстрактов разбавляли, в зависимости от концентрации ЛП и возможности определить ее спектрофотометрически, после

чего определяли в них концентрацию ЛП спектрофотометрическим методом (рисунки 42-44). Чтобы учесть примеси, выделяющиеся из гидрогелевого диска вместе с ЛП, использовали раствор сравнения, который получали из параллельного опыта для гидрогелевого диска без препарата. Так же учитывали массу набухшего материала, впитавшего в себя экстракт [128].

Концентрация экстракта измеряли по следующей формуле:

$$C_{\text{экстр.}} = C_{\text{изм.}} \cdot K_{\text{разб.}} \quad (25)$$

где  $K_{\text{разб.}}$  – коэффициент разбавления, параметр, который показывает, во сколько раз нужно разбавить экстракт с ЛП. Показатель берется исходя из калибровочной кривой для исследуемого ЛП (Приложение А);

$C_{\text{изм.}}$  – показания спектрофотометра.

$$m_{\text{экстр.}} = m_{\text{чашки+экстр.}} - m_{\text{чашки}} \quad (26)$$

Масса лекарственного препарата в экстракте:

$$m_{\text{ЛП}} = \frac{C_{\text{экстр.}} \cdot m_{\text{экстр.}}}{100} \quad (27)$$

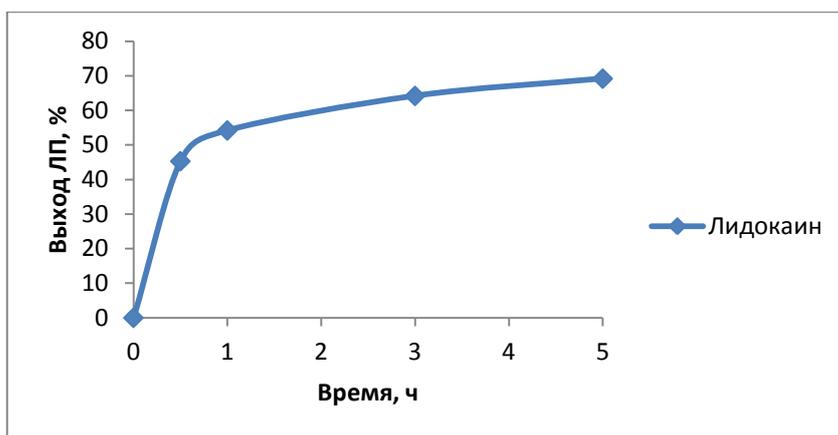
Масса лекарственного препарата, с учетом уноса:

$$m_{\text{ЛПост.}} = \frac{C_{\text{экстр.}} \cdot (m_{\text{экстр.}} - 1)}{100} \quad (28)$$

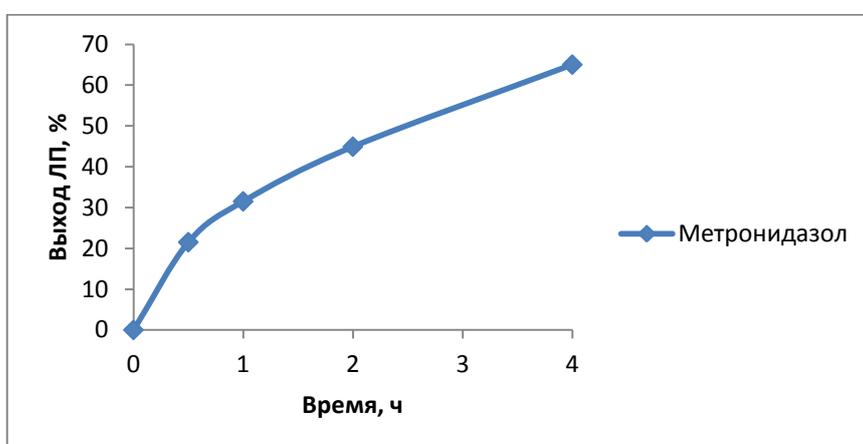
$$m_{\text{ЛП}i} = C_{\text{экстр.}} \cdot m_{\text{экстр.}} - m_{\text{ост}i-1} \quad (29)$$

**Таблица 21.** Спектральные характеристики использованных препаратов.

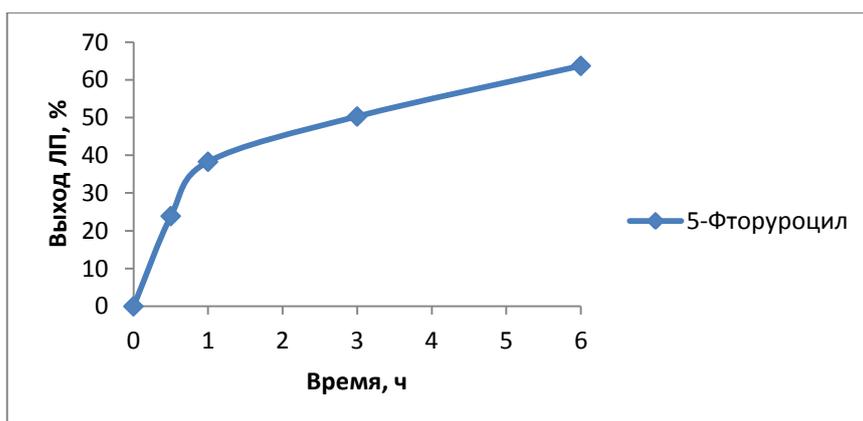
Лекарственный препарат	Максимум поглощения $\lambda_{(\text{max})}$	Содержание лекарственного препарата в матрице, (%масс.)	Коэффициент разбавления, $K_{(\text{разб.})}$
Лидокаин	262	2,0	3
5-Фторурацил	266	5,0	250
Метронидазол	319	4,5	100



**Рисунок 42.** Кинетическая кривая массопереноса лидокаина во внешнюю среду из гидрогелевого диска.  $M=2$ ,  $H_2O$ ,  $t^0=38^0C$ .



**Рисунок 43.** Кинетическая кривая массопереноса метронидазола во внешнюю среду из гидрогелевого диска.  $M=2$ ,  $H_2O$ ,  $t^0=38^0C$ .



**Рисунок 44.** Кинетическая кривая массопереноса 5-фторурацила во внешнюю среду из гидрогелевого диска.  $M=2$ ,  $H_2O$ ,  $t^0=38^0C$ .

Из анализа построенных графиков (рисунки 42-44), можно сказать, что хорошо растворимый лидокаин в первые 30 минут высвобождается из диска на

40%, дальше массоперенос ЛП замедляется и лидокаин высвобождается малыми дозами. Нерастворимые препараты 5-фторурацил и метронидазол схожи по характеру массопереноса из гидрогелевых материалов (дисков). В первые 30 минут высвобождается чуть больше 20%, с последующим замедлением массопереноса ЛП.

**Таблица 22.** Степень растворимости лекарственных препаратов.

Лекарственный препарат	Степень растворимости в воде
Лидокаин	Легко растворим
Диоксидин	Мало растворим в воде
Деринат	Легко растворим в воде
5-фторурацил	Не растворим в оде
Метронидазол	Не растворим в воде

Разработанный нами новый метод определения степени высвобождения ЛП [85, 86] позволяет более точно оценить массоперенос ЛП из гидрогелевых дисков на основе альгината натрия, однако закономерности, полученные ранее, сохраняются. Исходя из полученных данных, можно сделать вывод о наличии пролонгированного действия ЛП, введенных в гидрогелевые диски.

### **3.8.2. Влияние полимерных добавок в составе композиции на скорость высвобождения лекарственных препаратов из структурированных гидрогелевых депо-материалов**

Одним из важных свойств структурированных гидрогелевых материалов является скорость высвобождения ЛП, от этого будет зависеть курс и эффективность лечения пациента. Чтобы регулировать скорость высвобождения ЛП из гидрогелевых материалов во внешнюю среду и влиять на скорость набухания и растворения полимерной матрицы, решено было вводить в полимерную композицию дополнительные природные полимеры, такие как пектин (П) и сукцинат хитозана (СХ). Данные полимеры разрешены для

использования в медицинской практике, являются природными и не оказывают вредного эффекта на организм человека, что очень важно учитывать при выборе добавок. Так же эти полимеры обладают лечебными свойствами, способны сами образовывать гидрогель [67, 73, 75].

Для осуществления указанной цели были созданы опытные образцы структурированных гидрогелевых дисков на основе альгината натрия – сукцината хитозана и альгината натрия (Alg/CX) – пектина (Alg/П), в соответствии физико-механическими результатами, полученными при изучении (таблица 16, глава 3.6.1. с. 115), а именно:

Alg50% - CX50%

Alg90% - П30%

Alg70% - CX30%

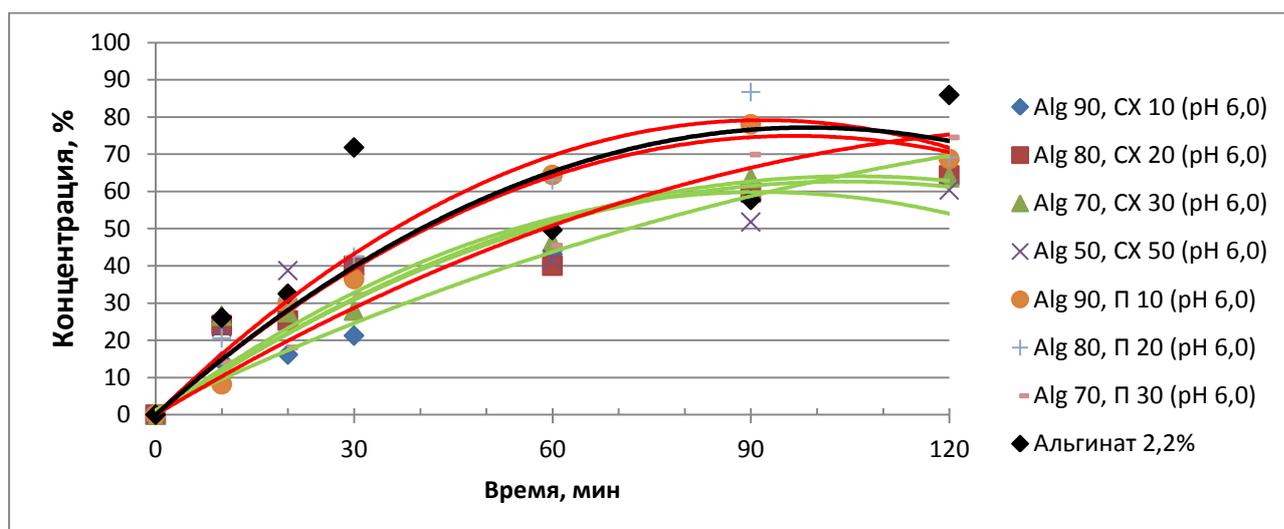
Alg70% - П20%

Alg80% - CX20%

Alg80% - П10%

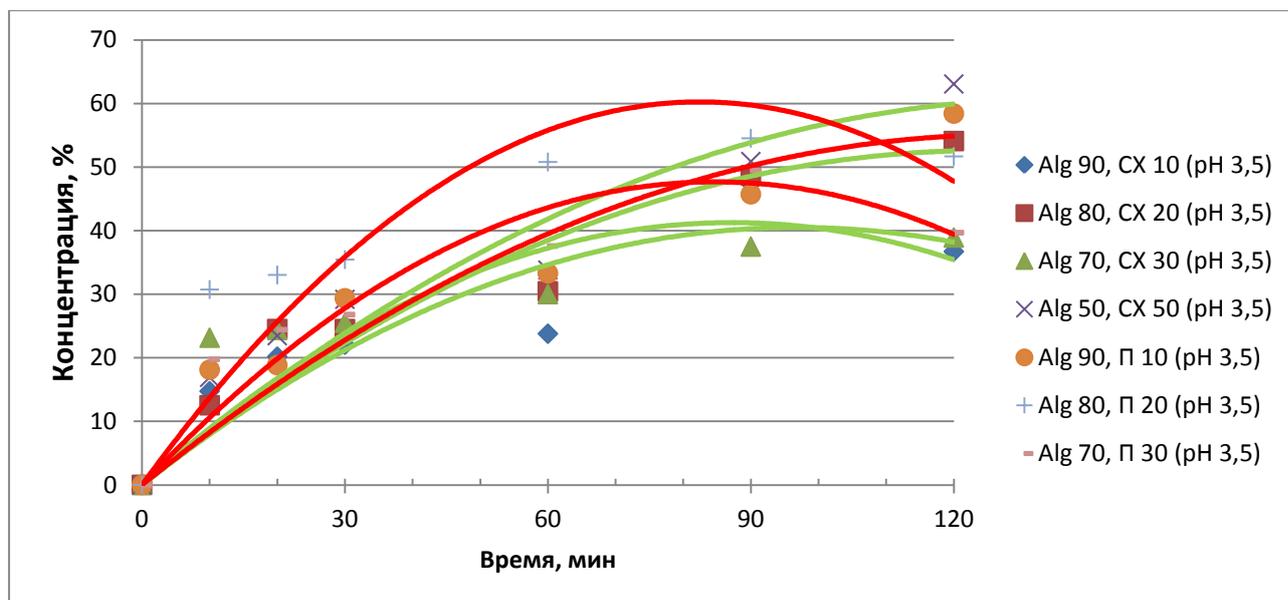
Alg90% - CX10%

Скорость высвобождения лекарственного препарата из структурированных гидрогелевых материалов на основе альгината натрия с добавками выбранных полимеров измеряли спектрофотометрическим методом, рН модельных сред достигали аналогично способу, описанному в главе 3.8.1., модуль ванны для удобства измерений составлял 200 (рисунки 45-48).

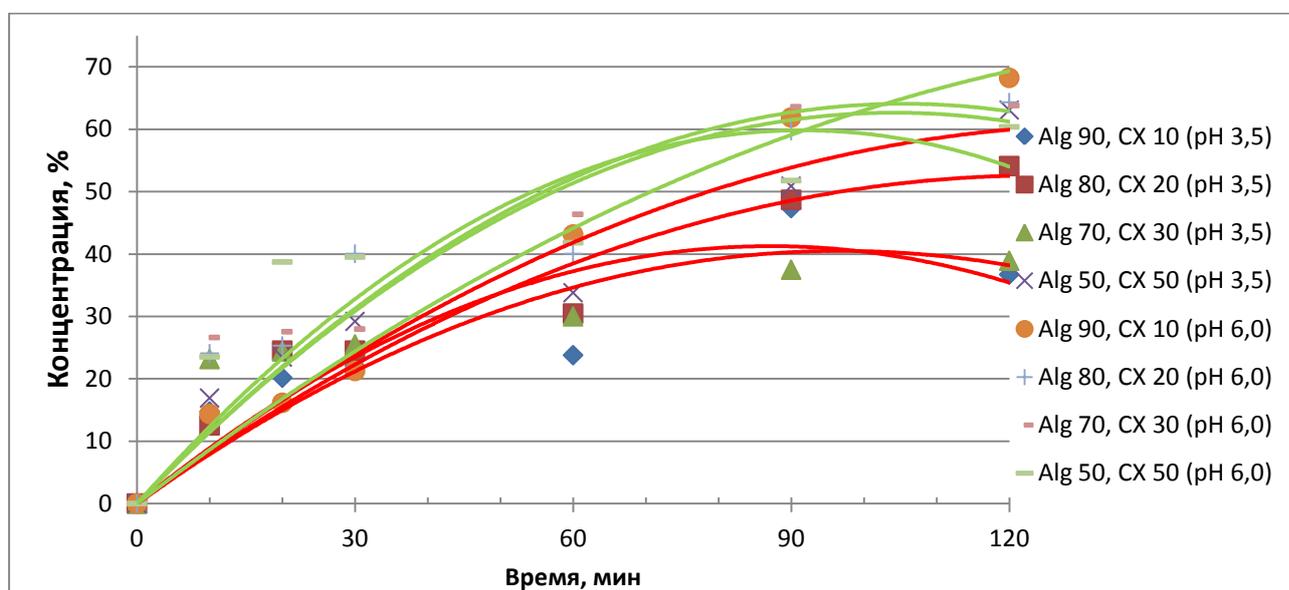


**Рисунок 45.** Кинетические кривые массопереноса лидокаина во внешнюю среду (дистиллированная вода,  $M=200$   $t^0=25^0C$ ) из структурированных

гидрогелевых материалов (дисков) на основе альгината натрия/пектина и альгината натрия/сукцината хитозана (Красная линия – П, зеленая линия – СХ).

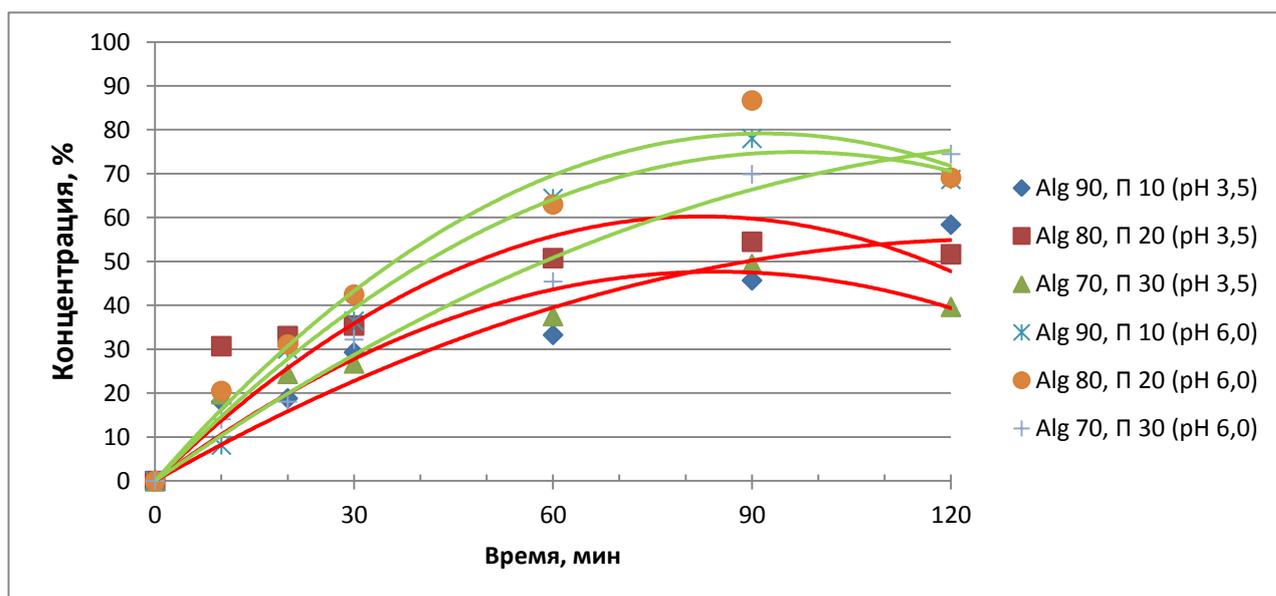


**Рисунок 46.** Кинетические кривые массопереноса лидокаина во внешнюю среду (2% молочная кислота,  $M=200$   $t^0=25^{\circ}\text{C}$ ) из структурированных гидрогелевых материалов (дисков) на основе альгината натрия/пектина и альгината натрия/сукцината хитозана.



**Рисунок 47.** Кинетические кривые массопереноса лидокаина во внешнюю среду (дистиллированная вода, 2% молочная кислота,  $M=200$   $t^0=25^{\circ}\text{C}$ ) из структурированных гидрогелевых материалов (дисков) на основе альгината

натрия/пектина и альгината натрия/сукцината хитозана (Красная линия – рН 3,5, зеленая линия – рН 6).



**Рисунок 48.** Кинетические кривые массопереноса лидокаина во внешнюю среду (дистиллированная вода, 2% молочная кислота,  $M=200$   $t^0=25^0C$ ) из структурированных гидрогелевых материалов (дисков) на основе альгината натрия/пектина.

Исходя из данных рисунка 45, можно сделать вывод, что скорость высвобождения лидокаина из структурированных гидрогелевых материалов на основе альгината натрия и пектина в нейтральной среде выше, чем из структурированных гидрогелевых материалов на основе альгината натрия и сукцината хитозана.

Изменение количественного введения пектина в гидрогелевых материалах практически не влияет на скорость высвобождения лидокаина. Однако при добавлении в состав гидрогелевых материалов сукцината хитозана скорость высвобождения лидокаина незначительно снижается по сравнению с гидрогелевыми материалами, полученных из альгината натрия без добавок других полимеров-полисахаридов.

Несмотря на то, что пектин способен образовывать трехмерную сетку с ионами  $Ca^{2+}$ , гидрогелевые материалы получают более хрупкими, вероятно

часть ионов  $\text{Ca}^{2+}$  расходуется на сшивание самого альгината, а часть – на сшивание пектина, из-за чего не сшитые макромолекулы полимеров легко отделяются в жидких фазах, в результате чего, введенный в полимер ЛП уносится (всасывается) слизистыми организма [87, 125]. Такая тенденция сохраняется в любой модельной среде.

Высвобождение лидокаина из гидрогелевых дисков на основе альгината натрия и пектина в кислой среде (рН 3,5) происходит быстрее, чем из гидрогелевых дисков на основе альгината натрия и сукцината хитозана (рисунок 46).

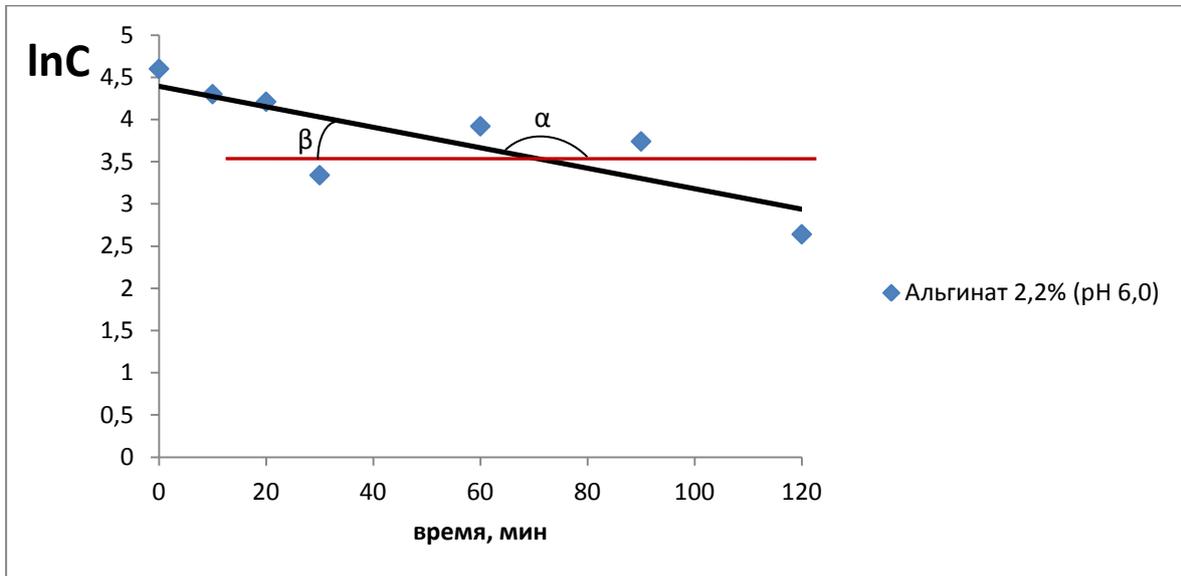
Высвобождение лидокаина из гидрогелевых дисков на основе Alg/П и Alg/СХ происходит быстрее в нейтральной среде по сравнению с кислой. Это, возможно, связано с тем, что в кислой среде альгинат натрия взаимодействует с кислотой, используемой для изменения рН внешней среды, образуя дополнительные сшивки на поверхности гидрогелевого диска, тем самым уплотняя свою структуру, что способствует более медленному высвобождению лидокаина (рисунок 47,48) [137].

Таким образом, варьируя концентрацию полимерных добавок, можно добиться замедления или ускорения скорости высвобождения ЛП из структурированных дисков на основе альгината натрия, что соответствует требованию врачей в зависимости от нужного курса и эффекта лечения. Для этого в формовочный состав на основе альгината натрия можно вводить любой из предложенных нами полисахаридов.

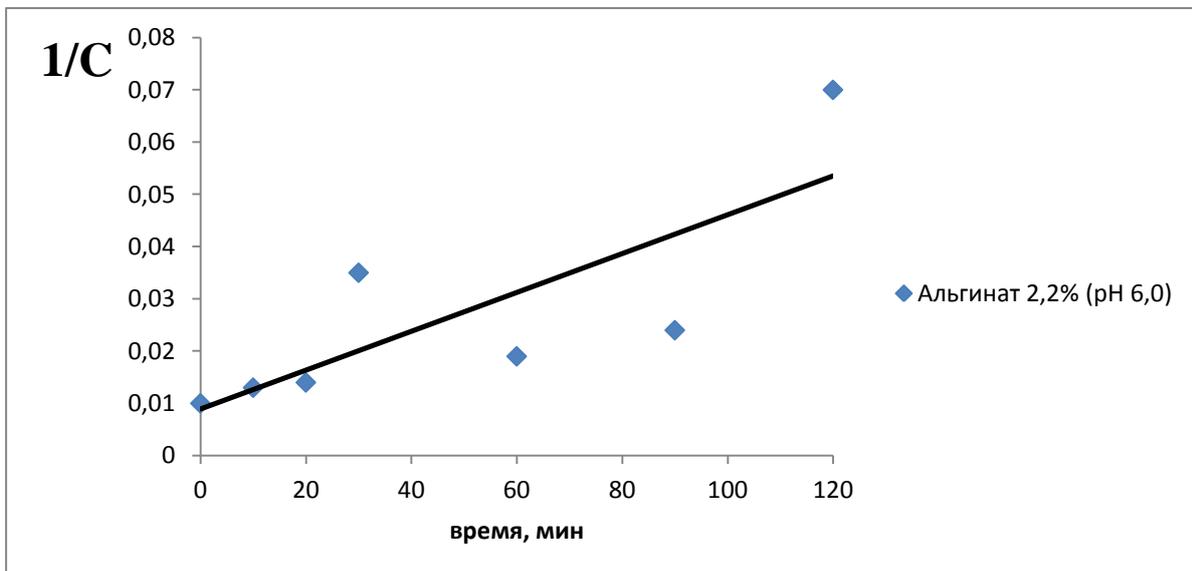
Количественно скорость высвобождения ЛП из структурированных гидрогелевых дисков оценивали предварительно определив порядок уравнения реакции через тангенс угла к кривой порядка реакции (глава 2.3.11., с.59).

Одним из способов определения порядка реакции является графический метод, который состоит в построении графиков для реакций 1-2 порядка. Вывод о том или ином порядке делается по тому, линеаризируются ли экспериментальные данные в определенных координатах.

Согласно методу, описанному в методической части (глава 2.3.11.), были построены графики уравнения реакции первого и второго порядка (рисунки 49, 50).



**Рисунок 49.** Высвобождение лидокаина из структурированных гидрогелевых дисков ( $C(\text{Alg})=2,2\%$ ,  $\text{MM}(\text{Alg})=380\text{кДа}$ ,  $M=200$ ,  $\text{pH}=6,0$ ,  $t^0=24^0\text{C}$ ).



**Рисунок 50.** Высвобождение лидокаина из структурированных гидрогелевых дисков ( $C(\text{Alg})=2,2\%$ ,  $\text{MM}(\text{Alg})=380\text{кДа}$ ,  $M=200$ ,  $\text{pH}=6,0$ ,  $t^0=24^0\text{C}$ ).

На рисунках 4-6 глава 2.3.11. приведены виды графических зависимостей при совпадении порядка с предполагаемыми данными эксперимента. В случае участия нескольких веществ в реакции их концентрации берутся одинаковыми. Если опытные данные располагаются вдоль прямой, это подтверждает предположение

о данном порядке реакции и позволяет по угловому наклону этой прямой определить величину константы скорости реакции.

Из полученных кривых (рисунки 49, 50), можно сделать вывод, что наша система характеризуется первым порядком реакции, так как точки на графике более линеаризированны на графике (рисунок 49), поэтому вычисли константу скорости по формуле:

$$k_1 = \tan \beta = - \tan \alpha \quad (30)$$

Где  $\alpha$  – угол лежащий над линией кривой

$\beta$  – угол лежащий под линией кривой

Полученные данные представлены в таблице 23.

**Таблица 23.** Скорость массопереноса ЛП лидокаина из структурированных гидрогелевых дисков различного состава.

Альгинат 2,2% К*		Alg 90, CX 10 К*		Alg 80, CX 20 К*		Alg 70, CX 30 К*		Alg 50, CX 50 К*	
pH 6,0	pH 3,5	pH 6,0	pH 3,5	pH 6,0	pH 3,5	pH 6,0	pH 3,5	pH 6,0	pH 3,5
0,34	0,10	0,26	0,12	0,21	0,15	0,24	0,17	0,17	0,19
Альгинат 2,2% константа скорости		Alg 90, П 10 константа скорости		Alg 80, П 20 константа скорости		Alg 70, П 30 константа скорости		Alg 50, П 50 константа скорости	
pH 6,0	pH 3,5	pH 6,0	pH 3,5	pH 6,0	pH 3,5	pH 6,0	pH 3,5	pH 6,0	pH 3,5
0,34	0,10	0,30	0,15	0,34	0,14	0,30	0,12	0,34	0,10

\* – К – константа скорости высвобождения ЛП из диска во внешнюю среду исходя из расчета I порядка реакции.

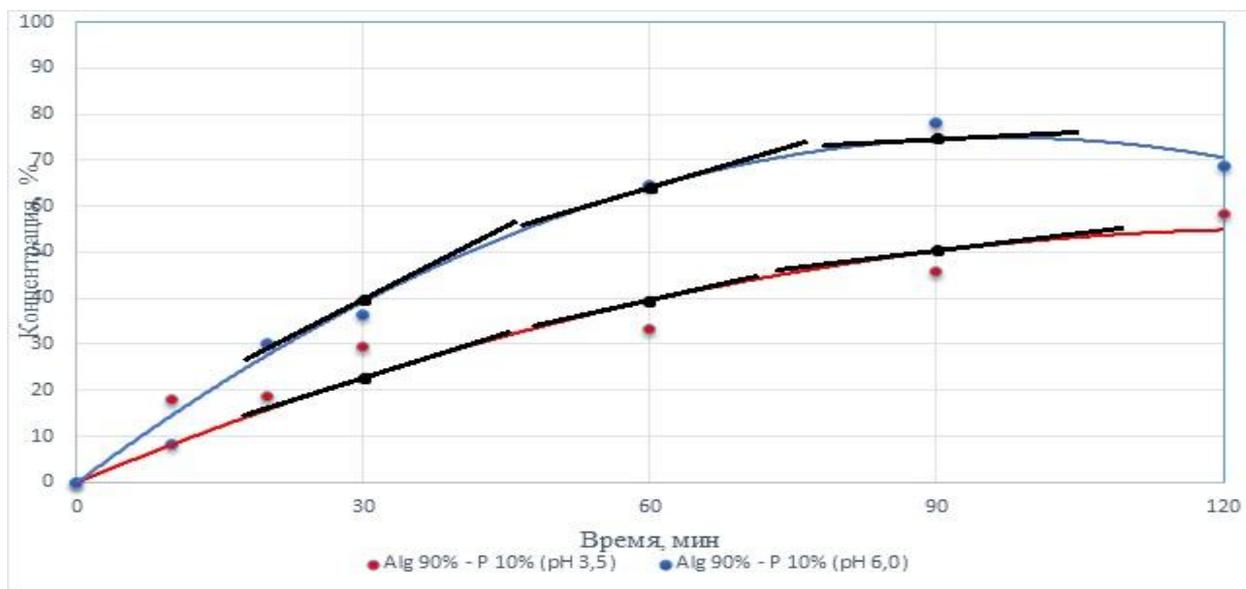
Из полученных данных констант скоростей можно сделать вывод, что скорость высвобождения ЛП значительно замедляется в кислой среде.

С увеличением концентрации сукцината хитозана (CX) в формовочной композиции на основе альгината натрия при pH=6,0, ЛП высвобождается из гидрогелевых дисков медленнее, по сравнению с гидрогелевыми дисками без добавления CX, однако при pH=3,5 высвобождение ЛП из гидрогелевых дисков возрастает с увеличением концентрации CX по сравнению с гидрогелевыми дисками без CX.

Добавление пектина (П) и увеличение его концентрации в формовочной композиции на основе альгината натрия при  $pH=6,0$  не влияет на скорость высвобождения ЛП из гидрогелевых дисков, при  $pH=3,5$  увеличение концентрации П скорость высвобождения ЛП увеличивается, однако с последующим увеличением концентрации П скорость высвобождения ЛП замедляется (таблица 23).

Добавление в композицию на основе альгината натрия сукцината хитозана и увеличение концентрации сукцината хитозана замедляет высвобождение ЛП примерно на четверть с каждым увеличением доли сукцината хитозана в полимерной композиции на 10 %. Добавление в композицию на основе альгината натрия пектина практически не влияет на скорость высвобождения ЛП.

Для определения констант скоростей в различных временных точках, на кинетических кривых были построены касательные к кинетической кривой в этих временных точках. Константу скорости, определяли как функцию тангенса угла наклона кинетической кривой (рисунок 51).



**Рисунок 51.** Кинетика высвобождения лидокаина из структурированных дисков на основе альгината натрия с пектином ( $pH=3,5$  и  $pH=6,0$ ).

Например, построив касательные к кривым (в точках 30, 60 и 90 минут), характеризующим массоперенос ЛП из полимерных дисков составов Alg80% - CX20% и Alg90% - П10% в различных средах, через тангенс угла наклона

рассчитали константу скорости массопереноса лидокаина  $K_m$  в зависимости от состава полимерной композиции (таблица 24).

Данные таблицы 24, подтверждают полученные ранее результаты по возможности управления полнотой и скоростью высвобождения ЛП из гидрогелевых дисков за счет изменения полимерного состава формовочной композиции и частичной замены основного биополимера-полисахарида – альгината натрия на другие биополимеры-полисахариды – пектин и соль хитозана.

**Таблица 24.** Влияние состава полимерной гидрогелевой композиции на скорость массопереноса  $K_m$  импрегнированного ЛП в диске (лидокаин конц.  $C=2\%$ ).

Время	Состав полимерной композиции	Константа скорости $K_m$	Константа скорости $K_m$	Константа скорости $K_m$	Константа скорости $K_m$
		Alg80% - CX20% (pH 3,5)	Alg80% - CX20% (pH 6,0)	Alg90% - П10% (pH 3,5)	Alg90% - П10% (pH 6,0)
30 минут		0,41	0,66	0,24	0,84
60 минут		0,21	0,32	0,19	0,32
90 минут		0,07	0,06	0,09	0,07

Проведенные эксперименты показали, что высвобождение лидокаина из структурированных гидрогелевых материалов (дисков) на основе альгината натрия/пектина и альгината натрия/сукцината хитозана происходит быстрее в нейтральной по сравнению с кислой средой из-за способности гидрогелей по разному набухать в средах с различными pH с [глава 3.6.1.]. Для всех случаев характерно снижение скорости набухания во времени, что дает возможность оценить время пребывания материалов в организме человека и наметить пути управления скоростью и полнотой массопереноса ЛП из депо-материалов в виде высокоструктурированных гидрогелевых дисков в очаг поражения. Это позволяет создавать материалы с заранее заданными свойствами, учитывать их область применения при лечении больных.

## **4. Разработка технологического процесса получения высокоструктурированных гидрогелевых депо-материалов медицинского назначения на основе альгината натрия**

### **4.1. Технология приготовления структурированных гидрогелевых депо-материалов с лекарственными препаратами на основе альгината натрия в производственных условиях**

Производство структурированных гидрогелевых материалов планируется проводиться в производственном помещении, которое относится к классу «Д».

Технологический процесс включает в себя:

- приготовление формовочной композиции;
- разлив композиции в блистеры;
- упаковка блистеров;
- стерилизация блистеров.

Схема процесса производства гидрогелевых материалов на основе альгината натрия представлена на рисунке 52.

Первая стадия производственного процесса – приготовление полимерной композиции с ЛП. Состав композиции, разработанной в диссертации: Альгинат натрия, вода, лекарственные препараты;

Вторая стадия – приготовление раствора сшивающих реагентов. Раствор сшивающих реагентов имеет состав: Сорбиновая кислота, карбонат кальция, глицерин;

Третья стадия производственного процесса – введение раствора сшивающих реагентов в полимерную композицию;

Четвертая стадия производственного процесса – заливка полимерной композиции в упаковочные блистеры;



**Рисунок 52.** Схема технологического процесса создания гидрогелевых дисков.

Пятая стадия производственного процесса – формование структурированных гидрогелевых дисков с ЛП;

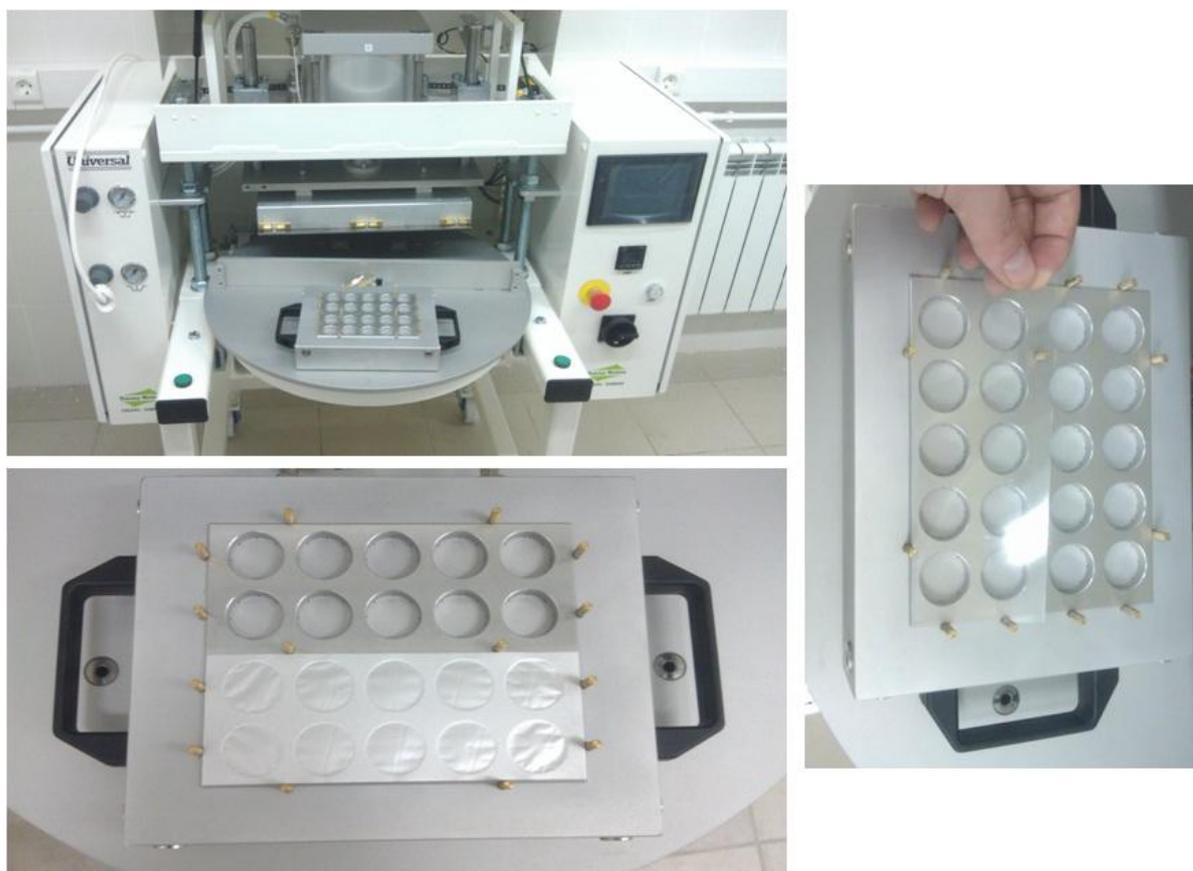
Шестая стадия производственного процесса – Разбраковка структурированных гидрогелевых дисков с ЛП;

Седьмая стадия производственного процесса – запаивание блистерной упаковки со структурированными гидрогелевыми дисками с ЛП;

Восьмая стадия производственного процесса – стерилизация готовой продукции.

Приготовление полимерной композиции, раствора реагентов для замедленного желирования, а так же заливка композиции в блистерные формы с последующим застыванием полимера в форме производится в лабораторном помещении, относящимся к производственному участку (приложение Б, рисунок Б.1, Б.2). Проверка вязкости полимерной композиции, концентрации введенных ЛП в диски, а так же прочностные свойства дисков проводится в лаборатории по

оценке качества дисков (рисунок Б.3). Формование и запайка блистерной упаковки, производится на участке таблетированной упаковки, оборудованном вакуум-формовочной машиной Universal 301FS, производство Дании (рисунок 53, Б.4). Упакованные высокоструктурированные гидрогелевые диски на основе альгината натрия складываются в картонные коробки, которые в дальнейшем отправляются на  $\gamma$  – стерилизацию (рисунок Б.5, Б.6).



**Рисунок 53.** Вакуум-формовочная машина Universal FS301 для формования блистерной упаковки и запайки гидрогелевых дисков

Токсикологические испытания созданных гидрогелевых дисков проведены в ФГБУ «Всероссийский Научно-Исследовательский и Испытательный Институт Медицинской Техники», г. Москва. Получено положительное заключение (Приложение В).

Клинические испытания созданных гидрогелевых дисков с лекарственными препаратами 5-фторурацилом, с деринатом, лидокаином и экстрактом черники, с прополисом, проведены в ФГБУ «Российский Научный Центр Радиологии и

Хирургических Технологий», г. Санкт-Петербург и «Московский Научно-Исследовательский Онкологический Институт им. П.А.Герцена» Минздрава России, г. Москва (Приложение Г).

В результате проведенного в диссертационной работе исследования разработаны и утверждены технические условия и технологический регламент производства структурированных гидрогелевых дисков с ЛП, где согласно ГОСТ подробно описана каждая стадия производственного процесса (Приложение Д, Е).

Подана заявка в Федеральную службу интеллектуальной собственности (РОСПАТЕНТ) на государственную регистрацию товарного знака «Колегель-диск» и получены результаты положительной формальной экспертизы (Приложение Ж).

В ООО «Колетекс» создано по заданию Министерства промышленности и торговли в рамках выполнения Федеральной Целевой Программы развития медицинской и фармацевтической промышленности до 2020 г. опытно-промышленное производство гидрогелевых высокоструктурированных дисков в блистерной упаковке.

## **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  $\text{CaCO}_3$  с концентрацией 0,2% и сорбиновой кислоты с

концентрацией 0,4%, что позволяет увеличить время структурирования 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 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 рН 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 к деструкции альгината натрия 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 радиолиза 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 исследований реализованы в условиях нового промышленного производства в 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

Alg	натриевая соль альгиновой кислоты (альгинат натрия)
D	доза облучения
Eг	количество эритроцитов
Hb	содержание гемоглобина
L	количество лейкоцитов
AA	акриламид
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АМПС	2-акриламид-2-метил-пропансульфоукислота
АСТ	аспартатаминотрансфераза
БАВ	биологически активное вещество
ВПТ	время потери текучести

ГА	глутаровый альдегид
ГК	2,4-гександиеновой
ЛП	лекарственный(е) препарат(ы)
М	модуль экстракта
МБАА	n,n-метилен-бис-акриламид
ММ	молекулярная масса
ММР	молекулярно массовое распределение
П	пектин
ПВС	поливиниловый спирт
ПЭГ	полиэтиленгликоль
СК	сорбиновая кислота
СХ	сукцинат хитозана
ЩФ	щелочная фосфатаза

## СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

**Аггравация:** преувеличение больным какого-либо симптома или болезненного состояния.

**Грануляционная ткань:** богатая сосудами и молодыми клетками соединительная ткань; образуется при заживлении ран или вокруг участков некроза с последующим ее созреванием и формированием рубца.

**Инстилляция:** капельное введение растворов лекарственных препаратов.

**Инфильтрация:** просачивание, пропитывание ткани каким-либо веществом.

**Перфузия:** метод подведения и пропускания крови, кровезамещающих растворов и биологически активных веществ через сосудистую систему органов и тканей организма.

**Пирогенность:** способность химического агента или другого вещества вызывать лихорадочную ответную реакцию.

**Синусит:** воспаление слизистой оболочки одной или нескольких придаточных пазух носа.

Экссудат: богатая белком жидкость, содержащая форменные элементы крови, выходящая из мелких вен и капилляров в окружающие ткани и полости тела при воспалении.

Эпителий: слой клеток, плотно уложенных так, что они образуют поверхность или выстилают изнутри каналы и полости тела; выполняет в основном защитную, выделительную и всасывающую функции.

Эпителизация: образование эпителия в месте повреждения кожи или слизистой оболочки, приводящее к восполнению дефекта.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бойко, А.В. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных / А.В. Бойко, Л.И. Корытова, Н.Д. Олтаржевская. – М.: ИМК, 2013. – 194 с.
2. Жуковский, В.А. Научное обоснование и разработка технологии волокнистых хирургических материалов со специальными свойствами: дис. ... д-ра. техн. наук: 05.17.06/ Жуковский Валерий Анатольевич. – СПб., 2013. – 288 с.
3. Энциклопедический справочник. Современные лекарства / под ред. К. Люцис. О. Гусарова. – М.: ОЛМА-ПРЕСС, 2008. – 1024 с.
4. Гафуров, Ю.М. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана / Ю.М. Гафуров, В.А. Рассказов // Материалы международной конференции. М.: ВНИРО, 2008. – С. 153-155.
5. Qin, Y.M. Advanced wound dressings / Y.M. Qin // J. of the Textile Institute. – 2001. – V. 92. – № 1. – P. 127-138.
6. Проценко, А.М. Применение Коллапана при стабилизации позвоночника после расширенной резекции тел позвонков / А.М. Проценко, В.Г. Германов, С.Ю. Бережной // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. – 1999. – № 3. – С. 49-52.
7. Опарин, С.В. Применение лекарственных желатиновых пленок в ЛОР-практике, стоматологии для лечения пародонтоза / С.В. Опарин, С.А. Чемезов,

В.А. Фурин и др. // *Фундаментальные вопросы фармакологии*. – 2003. – С. 66.

8. Парамонов, Б.А. Современные перспективы в исследовании хитина и хитозана / Б.А. Парамонов, Л.Г. Карпухина, Д.Ю. Андреев и др. // *Материалы 8 международной конференции*. М.: ВНИРО, 2006. – С. 236-238.

9. Yinqong, Wang Получение N-сукцинилхитозана с различным молекулярным весом и его сродством к клеткам лейкемии K-562 / Wang Yinqong // *Gaofenzi хуебао*. – 2004. – V. 3. – P. 378-382.

10. Jeon, C.H. Swelling behavior of polyelectrolyte gels in the presence of salts / C.H. Jeon, E.E. Makhaeva, A.R. Khokhlov // *Macromol. Chem. Phys.* – 1998. – V. 199. – P. 2665-2670.

11. Thanh, Thi Minh Polyampholyte gels: swelling, collapse and interaction with ionic surfactants / Thi Minh Thanh, E.E. Makhaeva, A.R. Khokhlov // *Polymer Gel and Network*. – 1997. – V. 5. – P. 357-367.

12. Khokhlov, A.R. Supramolecular structures and conformational transitions in polyelectrolyte gels / A.R. Khokhlov, E.E. Makhaeva, O.E. Philippova, S.G. Starodubtsev // *Macromol. Chem. Symp.* – 1994. – V. 87. – P. 69-91.

13. Makhaeva, E.E. Electroosmotic transport of water in polyelectrolyte network / E.E. Makhaeva, S.G. Starodubtsev, A.R. Khokhlov // *Polym. Bull.* – 1991. – V. 25. – № 3. – P. 373-378.

14. Махеева, Е.Е. Амфифильные полимерные системы: переход клубок-глобула (коллапс) и абсорбционные свойства: дис. ... д-ра физ.-мат. наук: 02.00.06 / Махеева Елена Евгеньевна. – М., 2003. – 304 с.

15. Папков, С.П. Студнеобразное состояние полимеров / С.П. Папков. // М.: Химия, 1974. – 256 с.

16. Nijenhuis, K. Thermoreversible Networks / K. te Nijenhuis. // *Adv. Polym. Sci.* – 1997. – V. 130. – P. 1-235.

17. *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering* / Ed. by A. Klingsberg, P. Piccinini. – New York: Wiley, 1985. – V. 7. – P. 514.

18. Лозинский И. Криогели на основе природных и синтетических полимеров: получение, свойства и области применения / И. Лозинский. // Успехи химии. – 2002. – Т. 71, № 6. – С. 559-585.
19. Вшивков, С.А. Фазовые переходы в растворах полимеров, индуцированные механическим полем / С.А. Вшивков, С.Г. Куличихин, Е.В. Русинова. // Успехи химии. – 1998. – Т.67, № 3. – С. 261-273.
20. Хмельницкий, С.И., Перспективы использования суперпористых гидрогелей и их композиций на основе поливинилового спирта в новых медицинских технологиях / С.И. Хмельницкий, Лесовой Д.Е. // Новости медицины и фармации. – 2008. №3. с.234. – 27 августа.
21. Гросберг, А.Ю. Физика в мире полимеров. / А.Ю. Гросберг, А.Р. Хохлов, О.Е. Филиппова // Высокомолекулярные соединения. – 2000. – Т.42, № 12. – С. 2328-2352.
22. Якимцова, Л.Б. Высвобождение лекарственных веществ из гидрогелевых пленок на основе сополимеров акриламида / Л.Б. Якимцова, Е.С. Попко. // Свиридовские чтения: сборник статей. – Минск, 2012. – Вып. 8. – С. 243-252.
23. Nalampang, K. Design and preparation of AMPS-based hydrogels for biomedical use as wound dressings / K. Nalampang, N. Suebsanit, C. Witthayaprapakorn, and R. Molloy. // Chiang Mai Journal of Science. – 2007. – V. 34, N 2. – P. 183-189.
24. Соловский, М.В. Синтез и свойства низкомолекулярных сополимеров акриламида с 2-акриламидо-2-метилсульфокислотой – потенциальных носителей биологически активных веществ / М.В. Соловский, М.Ю. Еропкин, У.М. Еропкина и др. // Журнал прикладной химии. – 2008. – Т. 80. – Вып. 10. – С. 1674-1678.
25. Кильдеева, Н.Р. Получение биodeградируемых пористых пленок для использования в качестве раневых покрытий / Н.Р. Кильдеева, Г.А. Вихорева, Л.С. Гальбрайт А.В. Миронов, Г.А. Бонарцева, П.А. Перминов, А.Н. Ромашова // Прикладная биохимия и микробиология. – 2006. – Т. 42, № 6. – С. 716-720.
26. Пхакадзе, Г.А. Биодеструктурируемые полимеры / П.Г. Пхакадзе; отв. ред. Е.В. Лебедев. – Киев: Наук. думка, 1990. – 160 с.

27. Полухина, О.С. Экспериментальное исследование фармакокинетики ацетилсалициловой кислоты при трансдермальном способе введения / О.С. Полухина Ю.Б. Басок, Л.А. Саломатина, В.И. Севастьянов. // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – № 3. – С. 29-32.

28. Кедик, С.А. Полимеры для системной доставки лекарственных веществ пролонгированного действия (Обзор). Перспективные синтетические и природные полимеры / С.А. Кедик, Е.С. Жаворонок, И.П. Седишев, А.В. Панов, В.В. Суслов, Е.А. Петрова, М.Д. Сапельников, Д.О. Шаталов, Д.В. Еремин. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 3. – С. 22-35.

29. Олтаржевская, Н.Д. Текстиль и материалы. Перевязочные материалы с пролонгированным лечебным действием / Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, Л.Б. Савилова. // Российский химический журнал. – 2002. – Т. 66, № 1. – С.133-141.

30. Bergera, J. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications / J. Bergera, M. Reista, J. Mayera, O. Feltb, N. Peppasc, R. Gurnyb. // Europ. J. Pharm. and Biopharm. – 2004. – N 57. P. 19-34.

31. Антонов, С.Ф. Биосовместимые структуры, содержащие нано кластеры серебра и их применение для лечения ожогов и язв: исследование безопасности и биоактивности / С.Ф. Антонов, Б.А. Парамонов, В.П. Добрица, О.В. Рыбальченко, А.М. Шляков. // Материалы 5 международной конференции. Наука и образование для целей биобезопасности, 2008. – Пущино. С. 9-11.

32. Шаблин, Д.В. Оценка эффективности лечения экспериментальных ожоговых ран при использовании пектиновых пленок с иммуномодулятором аминофтальгидразидом [Электронный ресурс] / Д.В. Шаблин, С.Г. Павленко, А. А. Евглевский, А. А. Хуранов // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 5. – Режим доступа: <http://www.science-education.ru/105-6965>. - Дата обращения: 10.09.2012.

33. Гросберг, А.Ю. Физика в мире полимеров. / А.Ю. Гросберг, А.Р. Хохлов. М.: Наука, 1989. 208 с.

34. Хохлов, А.Р. Самоорганизация в ион-содержащих полимерных системах / А.Р. Хохлов Е.Е. Дормидонтова. // Успехи физических наук. – 1997. Т.167, № 2. – С.113-128.
35. Хохлов, А.Р. Восприимчивые гели / А.Р. Хохлов. // Соросовский образовательный журнал. – 1998. – № 11. – С. 138-142.
36. Филиппова, О.Е. Восприимчивые гели / О.Е. Филиппова. // Высокомолекулярные соединения. – 2000. – Серия С. – Т. 42, № 12. – С. 2328-2352.
37. Crescenzi, V. Synthesis and partial characterization of hydrogels obtained via glutaraldehyde crosslinked of acetylated chitosan and of hyaluronan derivatives / V. Crescenzi, A. Francescangeli, A. Taglienti, D. Capitani. // *Biomacromolecules*. – 2003. – N 4. – P. 1045-1054.
38. Efremenko, E. New enzymatic immobilized biocatalysts for detoxification of organophosphorus compounds / E. Efremenko, A. Peregudov, N. Kildeeva, P. Perminov, S. Varfolomeyev. // *Biocatalysis and Biotransformation*. – 2005. – V. 23 (2). – P. 103-108.
39. Перминов, П.А., Структурообразование в растворах хитозана в присутствии сшивающего реагента при получении биологически активных полимерных материалов / П.А. Перминов, Н.Р. Кильдеева, Л.М. Тимофеева, И.А. Абронин, В.Г. Бабак, В.В. Никоноров. // Известия высших учебных заведений химия и химическая технология. Научно-технический журнал. – 2007. – Т. 50, № 3. – С. 53-56.
40. Haug, A. Composition and Properties of Alginates / A. Haug. // Report № 30. Norwegian Institute of Seaweed Research. Trondheim. – 1964. – P. 116.
41. Draget, K.I. Alginic acid gels: the effect of alginate chemical composition and molecular weight / K.I. Draget, G. Skjak-Braek, O. Smidsrod. // *Carbohydrate Polymers*. – 1994. – 25. – P. 31- 38.
42. Хотимченко, Ю.С. Физико-химические свойства, физиологическая активность и применение альгинатов. полисахаридов бурых водорослей / Ю. С.

Хотимченко, В. Ковалев, О. Савченко, О. Зиганшина // Биология моря. – 2001. – Т. 27, № 3. – С. 151-162.

43. Щипунов, Ю.А. Получение гелей альгината кальция методом электродиализа / Ю.А. Щипунов, И.В. Постнова, В.П. Гребень. // Журн. физ. хим. – 2000. – Т. 74, № 7. – С. 1298-1302.

44. Сухорукова, С. Влияние водорастворимых полимеров на реологические свойства анионоактивных полиуретановых латексов / С. Сухорукова, Т. Травинская, Л. Чумак. // Пластические массы. – 1988. – № 10. – С. 23-24.

45. Long, Yu. Polymer blends and composites from renewable resources / Yu Long, Dean Katherine, Li Lin. // Progr. Polym. Sci. – 2006. – N 31. – P. 576-602.

46. Pegoretti, A. Hydrolytic resistance of model poly (ether urethane ureas) and poly(ester urethane ureas) / A. Pegoretti, L. Fambri, A. Penati, J. Kolarik. // J. Appl. Polym. Sci. – 1998. – V.70 (3). – P. 577-586.

47. Травинская, Т.В. Полиуретан-альгинатные водные смеси и гидрогели на их основе / Т.В. Травинская, К. Пападокостаки, Ю.В. Савельев, Н. Канелопоулос. // ISSN 1025-6415 Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine, 2008. – № 8. – С. 144-148.

48. Kshirsagar, N.A. Drug Delivery Systems. / N.A. Kshirsagar. // Indian Journal of Pharmacology. – 2000. – V. 32. – P. 54-61.

49. Чазов, Е.И. Направленный транспорт лекарств: проблемы и перспективы / Е.И. Чазов, В.Н. Смирнов, В.П. Торчилин // Российский химический журнал – 1987. – Т. XXXII. – № 5. – С. 485-487.

50. Краснюк, И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм / И.Н. Краснюк, Г.В. Михайлова, Е.Т. Чижова. – М.: ИЦ «Академия», 2004. – 464 с.

51. Юрчило, В.А. Совершенствование лекарств и новые фармацевтические технологии, Луганск 2007. – 21 с. – К-я раб.: Аптечная технология лекарств. Луганский Государственный Медицинский Университет.

52. Коровина, М.А. Текстиль для медицины / Н. Д. Олтаржевская, М. А. Коровина. // Текстильная промышленность. – 2010. – № 5. – С. 58-62.

53. Коровина, М.А. Использование текстильных технологий для направленного транспорта лекарственных препаратов онкологическим больным / М.А. Коровина, Н.Д. Олтаржевская М.А. Данилова, М.А. Ефименкова // Текстильная промышленность. – 2008. – № 4. – С. 45-49.

54. Виллемсон, А.Л. Наносистемы на основе амфифильных полимеров для доставки биологически активных веществ: дис. ... канд. хим. наук: 02.00.15/ Виллемсон Александр Леонидович. – М., 2005. – 169 с. 03.00.23 Москва, 2005. – 169 с. РГБ ОД, 61:05-2/568.

55. Платэ, Н.А. Физиологически активные полимеры / Н.А. Платэ, А.Е. Васильев. – М.: Химия, 1986. – 296 с.

56. Бочек, А.М. Перспективы использования полисахаридов разного происхождения и экологические проблемы, возникающие при их переработке / А.М. Бочек. // Химические волокна. – 2008. – № 3. – С. 18-22.

57. Рабинович, И.М. Применение полимеров в медицине / И.М. Рабинович. – Л.: Медицина, 1972. – 198 с.

58. Семчиков, Ю.Д. Высокомолекулярные соединения. / Ю.Д. Семчиков. – М.: ИЦ «Академия», 2003. – 368 с.

59. Биосовместимые материалы: учебное пособие / Под ред. В.И. Севостьянова, М.П. Кирпичникова. – М.: Изд-во ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. – 544 с.

60. Жукова, О.В. Некоторые подходы к созданию фармакологически активных полимерных производных лекарственных препаратов, обладающих противоопухолевой активностью / О.В. Жукова, С.А. Булгакова, Т.Л. Хохлова. // Медицинский рецензируемый журнал «Фарматека». Онкология. – 2012. – № 18. – С. 14-19.

61. Береговых, В.В. Трансдермальные терапевтические системы доставки лекарственных средств / В.В. Береговых, Н.В. Пятигорская, Ю.А. Прудкевич, С.А. Кедик. // Вестник МИТХТ. – 2012. – Т. 7, № 5. – С. 17-22.

62. Олтаржевская, Н.Д. Лечебные текстильные материалы «Колетекс» – эффективные многофункциональные депо-системы / Н.Д. Олтаржевская, Г.Е. Кричевский // Химико-фармацевтический журнал. – 2005. – № 3. – С. 42-50.

63. Гольбрайх, Л.С. Хитин и хитозан: строение, свойства, применение / Л.С. Гольбрайх. // Соросовский образовательный журнал. – 2001. – Т. 7, № 7. – С. 51-56.

64. Торнер, Р.В. Теоретические основы переработки полимеров / Р.В. Торнер. – М.: 1977. – 464 с.

65. Кильдеева, Н.Р. Новый метод получения полимерных раневых покрытий / Н.Р. Кильдеева, Л.С. Гольбрайх, И.В. Решетов, С.Н. Наумкина // 3-й конгресс химиков-текстильщиков и колористов: сборник тезисов пленарных и стендовых докладов – 2000. – С. 67.

66. Хитозан per os: от пищевой добавки к лекарственному средству. / Под ред. А.А. Риккардо Муццарелли. – Нижний Новгород: Изд-во «Вектор – ТиС», 2001. – 372 с.

67. Большаков, И.Н. Инновационные аспекты применения хитозана в медицине / И.Н. Большаков // Рыбпром. – 2010. – № 2. – С. 42-47.

68. Хотимченко, Ю.С. Применение энтеросорбентов в медицине / Ю.С. Хотимченко, А.В. Кропотов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 1999. – № 2. – С. 84-89.

69. Куликов, С.Н. Перспективы и применение хитина и хитозана в лечении различных форм аллергических заболеваний / С.Н. Куликов, Ю.А. Тюрин, Р.С. Фассахов, В.П. Варламо. // Практич. Медицина. – 2009. – Т.35. – № 3. – с. 92-97.

70. Hafner, A. Development and in vitro characterization of chitosan-based microspheres for nasal delivery of promethazine / A. Hafner, J. Filipovi-Gri, D. Voinovich, I. Jalsenjak. // Drug Develop. Industr. Pharm. – 2007. – V. 33. – P. 427-436.

71. Усов, А.И. Альгиновые кислоты и альгинаты: методы анализа, определения состава и установления строения / А.И. Усов. // Успехи химии. – 1999. – 68 (11). – С. 1051-1061.

72. Оберюхтина, И.А. Физико-химическая характеристика структурообразования и фазовых состояний в водных растворах полисахаридов клеточной стенки бурых водорослей: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 05.21.03 / Оберюхтина Ирина Александровна. – М., 2003. – 20 с.

73. Щербаков, В.Г., Лобанов В.Г. и др. Биохимия растительного сырья / В.Г. Щербаков, В.Г. Лобанов; под ред. В.Г. Щербакова. – М.: Колос, 1999. – с. 203.

74. Золотарева, М. Исследование функциональных свойств облепихового пектина / М. Золотарева, Т.Ф. Чиркина, Д.Ц. Цыбикова, Ц.М. Бабуева. // Химия растительного сырья. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 29-32.

75. Аверьянова, Е.В. Пектин. Получение и свойства / Е.В. Аверьянова, Р.Ю. Митрофанов. – Бийск: Изд-во Алт. гос. тех. ун-та, 2006. – 44 с.

76. Smistad, G. The potential of pectin as a stabilizer for liposomal drug delivery systems / G. Smistad, S. Voyum, S.J. Alund, A.B. Samuelsen, M. Hiorth // Carbohydr Polym. – 2012. – Т. 90, № 3. – С.1337-1344.

77. Донченко, Л.В. Пектин: основные свойства, производство и применение / Л.В. Донченко, Г.Г. Фирсов. – М.: ДеЛи принт, 2007. – 276 с.

78. Валуева, М.И. Технология получения текстильных и гидрогелевых депо-материалов с радиопротекторными свойствами: дис. ... канд. техн. наук: 05.19.02. / Валуева Мария Игоревна. – Иваново, 2014. – 242 с.

79. Bergstrom, E. Gums and Stabilisers for the Food Industry. / E. Bergstrom, D.M. Goodall, I.T. Norton Ed. By G.O. Philips, P.A. Williams, D.J. Wedlock // Oxford: IRL Press, 1990. – P. 501.

80. Щипунов, Ю.А. Гомогенные альгинатные гели: фазовое поведение и реологические свойства / Ю.А. Щипунов, Е.Л. Конева, И.В. Постнова. // ВМС. – 2002. Серия А. – Т. 44, № 7. – С. 1201-1211.

81. Щипунов, Ю.А. Формирование макропористых материалов на основе альгината кальция, включающих хитозан и гидроксиапатит / Ю.А. Щипунов, И.В. Постнова. // Коллоидный журнал. – 2011. – Т. 73, № 4. – С. 555-564.

82. Пат. №2535035. Способ получения стерильной саможелирующей альгинатной системы / Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, И.В. Гусев, И.М.

Липатова, А.П. Морыганов, А.А. Юсова; заявитель и патентообладатель Москва. ООО «Колетекс». Иваново. ФГБУ ИХР им. Г.Ф. Крестова РАН; заявл. 11.09.13; опубл. 10.12.14.

83. Пат. №2508091. Способ получения гидрогеля лечебного назначения / Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, В.Н. Никитенкова, Т.С. Хлыстова, И.В. Гусев; заявитель и патентообладатель Москва. ООО «Колетекс»; заявл. 11.10.12; опубл. 27.02.14.

84. Коровина, М.А. Применение гидрогелевых материалов «Колегель» для улучшения качества жизни онкологических больных с поражением орофарингиальной зоны / М.А. Коровина, Л.И. Корытова, В.П. Сокуренок, Н.Д. Олтаржевская. // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2010. – № 2. – С. 51-55.

85. Коровина, М.А. Доставка лекарственных препаратов с помощью текстильных технологий / М.А. Коровина. // Текстильная промышленность. – 2010. – № 3. – С. 35-41.

86. Коровина, М.А. Применение аппликаций с 5-фторурацилом при лечении постлучевых осложнений женской половой сферы / М.А. Коровина, Н.Д. Олтаржевская, А.М. Сдвижков // Онкология на рубеже XXI века. Возможности и перспективы : сб. тез. докл. Междунар. науч. форума. – М.; 1999. – С. 328.

87. Олтаржевская, Н.Д. Теоретические основы и технология получения текстильных медицинских материалов с заданными свойствами: дис. ... д-ра. техн. наук: 05.19.03/ Олтаржевская Наталья Дмитриевна. – СПб., 1994. – 366 с.

88. Коровина, М.А. Разработка методологии и технологии создания лечебных текстильных и гидрогелевых аппликаций для направленной местной доставки лекарств при лучевой терапии онкологических заболеваний: дис. ... д-ра. техн. наук: 05.19.02/ Коровина Мария Анатольевна. – М., 2011. – 399 с.

89. Полимерные соединения и их применение: учебное пособие / Л.А. Максанова, О.Ж. Аюрова. – Улан-Удэ: ВГСТУ, 2005. – 356 с.

90. Scely, R. Carbohydr. Polym / R. Scely, R.R. Knotts // Carbohydr. Polym. –1983. – V. 3. – P. 109.

91. Кричевский, Г.Е. Химическая технология текстильных материалов. Колорирование текстильных материалов / Г.Е. Кричевский. – М.: – 2001. – 540 с.
92. Кричевский, Г.Е. Диффузия и сорбция в процессах крашения и печатания / Г.Е. Кричевский. – М.: Легкая индустрия, 1981. – 208 с.
93. Кричевский, Г.Е. Нано-, био-, химические технологии в производстве нового поколения волокон, текстиля и одежды / Г.Е. Кричевский. – М.: – 2011. – 528 с.
94. Пат. №2197840. Способ получения альгиновой кислоты и альгината натрия из бурых водорослей / Г.В. Маслова, п.б. Василевский, н.в. Степанова; заявитель и патентообладатель Санкт-Петербург. «Гипрорыбфлот»; заявл. 21.02.01; опубл. 10.02.03.
95. Сарафанова, Л.А. Пищевые добавки: энциклопедия / Л. А. Сарафанова. – 2-е изд. – СПб.: Изд-во Гиорд, 2004. – 808 с.
96. Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – 16-е изд., перераб., испр. и доп.— М.: Новая волна, 2012. – 1216 с.
97. Кузнецов, А.К. Лабораторный практикум по курсу физико-химия полимеров: учеб. пособие для студентов по специальности 24.02.01 Технология и оборудование производства химических волокон и композиционных материалов на их основе / А.К. Кузнецов, И.М. Захарова. – Иваново: ГОУ ВПГО Иван. Гос. Хим.-технол. университет, 2007. – 96 с.
98. Малкин, А.Я. Реология: концепции, методы, приложения / А.Я. Малкин, А.И. Исаев; пер. с англ. – СПб.: Профессия, 2007. – 560 с.
99. Справочник. Методы исследования в текстильной химии / под ред. Г.Е. Кричевского – М.: 1993. – 401 с.
100. Олтаржевская, Н.Д. Лечебный текстиль: моделирование диффузии лекарств через кожу / Н.Д. Олтаржевская, Г.Е. Кричевский, Н.В. Кузина, В.А. Грибкова. // Текстильная химия. – 2003. – № 2. – С. 37-43.
101. ГОСТ 4919.2-77. Реактивы и особо чистые вещества. Методы приготовления буферных растворов. – М.: Изд-во стандартов, 2000. – 11 с.

102. Ошуева, Н.А. Неорганическая химия: Методические указания к лабораторным работам / Н.А. Ошуева, М.Н. Рябова, К.Г. Карапетян. – СПб.: Изд. СЗТУ, 2005. – 80 с.
103. Зуев, В.В. Физика и химия полимеров: учебное пособие / В.В. Зуев, М.В. Успенская, А.О. Олехнович. – СПб.: СПбГУ ИТМО, 2010. – С. 379-420.
104. Салфетки с димексидом и альгинатом натрия стерильные «Колетекс-Д»: технологический регламент / ООО «Колетекс», 2014. – 15 с.
105. Михайлов, Г.Г. Гамма-изотопные радиационно-химические установки: учебное пособие / Г.Г. Михайлов, А.И. Попов. – М.: МХТИ им. Д.И. Менделеева, 1987. – 86 с.
106. Приказ Министерства Здравоохранения СССР и Министерства медицинской промышленности № 964/410 от 17.09.79. Приложение к приказу № 60 «Методические указания по контролю стерильности медицинских изделий, стерилизованных радиационным способом» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.lawmix.ru/med/18520/>.
107. Дмитриева, Е.С. Аналитическая химия: методические указания и контрольные задания для студентов II курса заочного отделения фармацевтического факультета / Е.С. Дмитриева, Г.М. Алексеева, И.Ю. Мамелькина, К.И. Яковлев, В.Ф. Апраксин, В.Е. Титов. – СПб.: Изд-во СПХФА, 2011. – 118 с.
108. ГОСТ 15.013-94. Система разработки и постановки продукции на производство. Медицинские изделия. – Введ. 1995-01-01. – М.: Изд-во стандартов, 2001. – 26 с.
109. Chitin and Chitosan: Sources, Chemistry, Biochemistry, Physical Properties and Application / Ed.T. Anthonsen. L., N.Y.: Elsevier, 1990.
110. Пат. №2432942. Композиция для приготовления обладающая пролонгированным действием лекарственной формы для лечения орофарингеальной зоны. / И.М. Липатова, Л.И. Макарова, Е.А. Мезина, А.П. Морыганов, Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина; заявитель и патентообладатель

Иваново. Учреждение Российской академии наук ИХТ РАН. Москва. ООО «Колетекс»; заявл. 28.05.10; опубл. 10.11.11.

111. Добродеев, Л.К. Пищевые добавки водорослевого происхождения для профилактики и лечения иммунодефицитных состояний / Л.К. Добродеева [и др.]. – Архангельск, 1996. – 12 с.

112. 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.

113. Беляев, А.П. Физическая и коллоидная химия / А.П. Беляев [и др.]. – ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 288 с.

114. Кулик, Т.В. Адсорбция и химические превращения лидокаина на поверхности высокодисперсного кремнезема / Т.В. Кулик, О.А. Дудик, Б.Б. Паляница и др. // Химия, физика и технология поверхности. – 2010. – Т. 1, № 2. – С. 187-193.

115. Древаль, В.Е. Реологические свойства концентрированных водных растворов смесей анионных и катионных полиэлектролиты / В.Е. Древаль, Г.Б. Васильев, В.Г. Куличихин, Е.А. Литманович и др. // ВМС. – 2008. – Сер. А. – Т. 50, № 7. – С.1172-1179.

116. Демидов, П.А. Стерилизация медицинских изделий в лечебно-профилактических организациях. Развитие медицинской услуги / П.А. Демидов, В.Г. Акимкин, А.М. Абрамова. // Поликлиника. – 2013. – № 3. – С. 94.

117. Эммануэль Н.М. Некоторые проблемы химической физики старения и стабилизации полимеров / Н.М. Эммануэль. // Успехи химии. –1979. – Т. 48, № 12. – С. 2113-2158.

118. Шляпинтох, В. Я. Фотохимические превращения и стабилизация полимеров / В.Я. Шляпинтох. – М.: Химия, 1979. – 344 с.

119. Ванников А.В. Радиационные эффекты в полимерах. Электрические свойства / А.В. Ванников [и др.]. – М.: Наука, 1982. – 272 с.

120. Уотерс, У. Химия свободных радикалов / У. Уотерс. – М.: Государственное издательство иностранной литературы, 1948. – 320 с.

121. Шарпатый, В.А. Радиационная химия биополимеров / В.А. Шарпатый. – М.: ГЕОС, 2008. – 250 с.
122. Кабакчи, С.А. Радиационная химия в ядерном топливном цикле: лекции / С.А. Кабакчи, Г.П. Булгакова. М.: РХТУ, 1997. – 96 с.
123. Смирнов, С.А. Механизмы образования непредельных продуктов радиолита полигидроксильных соединений / С.А. Смирнов, И.В. Юдин // IV Всероссийская конференция (с приглашением специалистов стран СНГ) «Актуальные проблемы химии высоких энергий». Материалы конференции. – М.: РХТУ им. Д. И. Менделеева, 2009. – С. 87.
124. Манаенков, О.В. Влияние физико-химической модификации на массоперенос в альгинатных гидрогелях: дис.... канд. хим. наук: 02.00.04 / Манаенков Олег Викторович. – Тверь, 2005. – 140 с.
125. Silva, M.A. Alginate and pectin composite films crosslinked with  $\text{Ca}^{2+}$  ions: Effect of the plasticizer concentration / M.A. da Silva, A.C. Bierhalz, T.G. Kieckbusch // Carbohydrate Polymers. – 2009. – V. 77. – P. 736-742.
126. Ильина, А.В. Наночастицы на основе сукцинированного хитозана с доксурубицином: формирование и свойства / А.В. Ильина, А.А. Зубарева, Д.В. Курек, А.Н. Левов, В.П. Варламов. // Российские нанотехнологии. – 2012. Т. 7, № 1-2. – С. 84-89.
127. Мухамеджанова, М.Ю. Процессы гелеобразования и реологические свойства умеренно-концентрированных водных растворов цитрусового пектина в присутствии ионов поливалентных металлов / М.Ю. Мухамеджанова, А.В. Филатова, Д. Джурабаев, А.С. Тураев. // Химия растительного сырья. – 2012. – № 1. – С. 51-60.
128. 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.
129. Донечко, Л.В. Технология пектина и пектинопродуктов / Л.В. Донечко. – М.: ДеЛи, 2000. – 255 с.

130. Краузе, С. Совместимость в системах полимер-полимер. В кн.: Полимерные смеси. / Под ред. Д. Пола, С. Ньюмена. – Т.1 М.: Мир, 1981. – с. 552.
131. Зименкова, Л.П. Физико-химия полимеров. [Электронный ресурс] / Л.П. Зименкова. – Режим доступа: <http://www.hi-edu.ru/e-books/xbook839/01/part-010.htm>, свободный.
132. 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. Дрошнева, Е.А. Дунаева, О.Б. Дубовецкая, С.А. Кожевникова // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. Т.13, № 3 – с. 79.
133. Харьков, Н.А. Применение гидрогелевых материалов «Колетекс-АДЛ» и «Колегель» в лечении гнойных фронтитов. / Н.А.Харьков, М.Ю.Герасименко, Е.А.Егорова. // Современные технологии в медицине / 2014. Т.6, №4, с.176-181.
134. Харьков, Н.А. Оценка эффективности комплексного лечения мастоидитов с применением лекарственных депо-систем на гидрогелевой основе / Н.А.Харьков, М.Ю.Герасименко, Е.А.Егорова, Н.Д.Олтаржевская, М.А.Коровина. // Научно-практический журнал «Медицинский вестник МВД». – М., 2014. Т.68., №1.
135. Пат. №2539372. Способ хирургического лечения фронтитов. / Н.А. Харьков, Н.Д. Олтаржевская, И.В. Гусев, М.Ю. Герасименко, Е.А. Егорова; заявитель и патентообладатель Москва. ООО «Колетекс»; заявл. 17.12.13; опубл. 20.01.15
136. Филиппова, О.Е. “Умные” полимерные гидрогели / О.Е. Филиппова // Природа. – 2005 –№8. – С. 71-73.
137. Даников, Н.И. Целебная сода / Н.И. Даников. – М.: Изд. Эксмо, 2013. – 288 с.
138. Ковалева, Е.А. Водорослевые биогели – основа для приготовления пищевых продуктов лечебно-профилактического назначения / Е.А. Ковалева, А.В. Подкорытова. // Труды ВНИРО. – 2004. – Т. 143. – С. 156-165.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

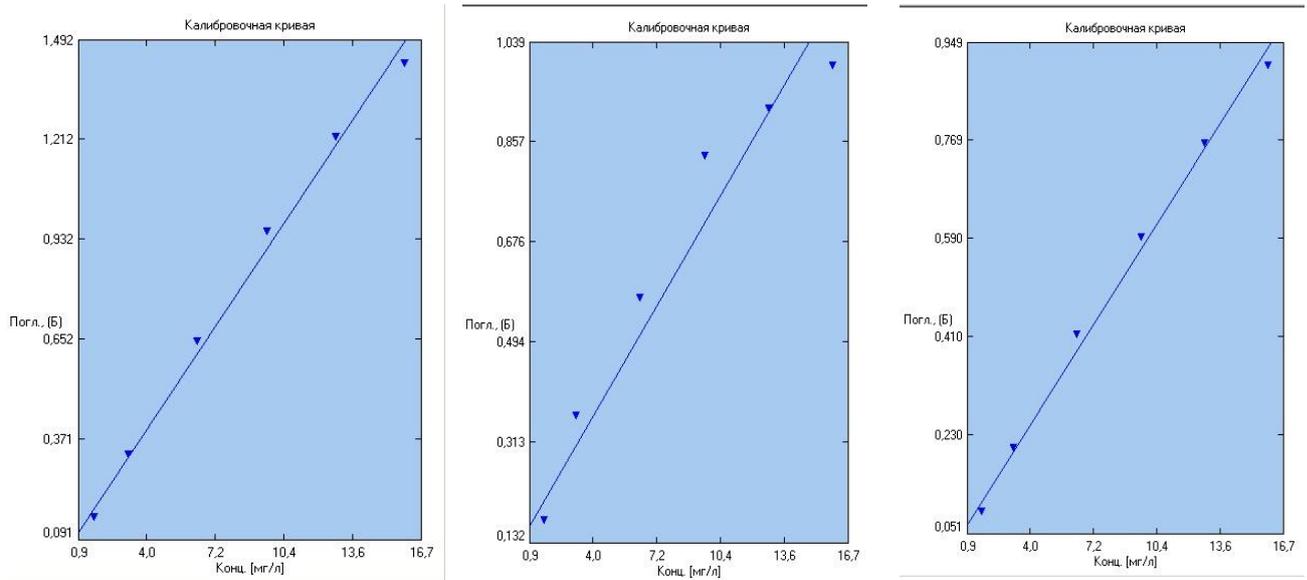
(справочное)

### Изложение методик проведения экспериментов

#### А.1 Методика построения калибровочных графиков

В мерную колбу объемом 1000 мл помещали расчетное количество ЛП (5-фторурацила, дерината, диоксидина, лидокаина гидрохлорида) и добавляли дистиллированную воду (или физиологический раствор, янтарно-кислотно-боратный буферный раствор, молочную кислоту) до метки, получая, таким образом, базовый раствор.

Из базового раствора методом разбавления получали стандартные растворы для калибровки. Для этого пипеткой отбирали различные объемы базового раствора и помещали их в мерные колбы объемом 100 мл, доводили дистиллированной водой (или физиологическим раствором, янтарно-кислотно-боратым буферным раствором, этиловым спиртом, молочной кислотой) до метки. Калибровки используемых в работе ЛП с указанием коэффициента корреляции ( $r^2$ ) и характеристической длины волны ЛП представлены на рисунке А.1.

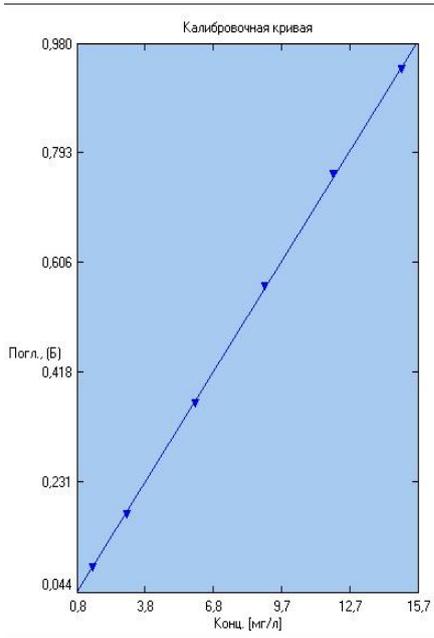


1) лидокаин (в дистиллированной

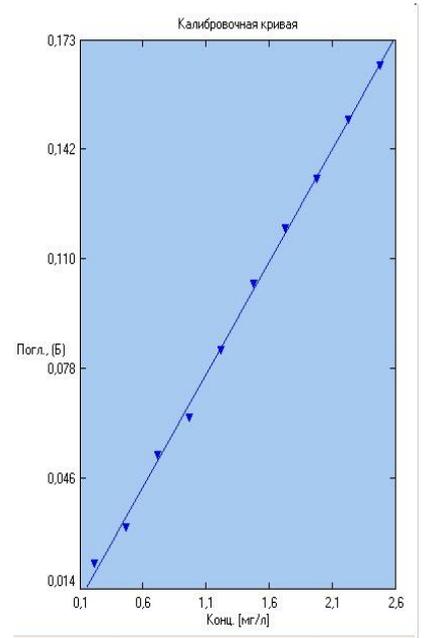
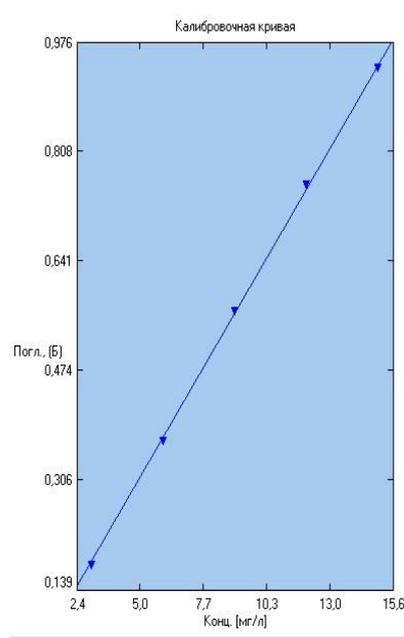
2) лидокаин (в молочной кислоте)

3) лидокаин (в физиологическом растворе)  $r^2 = 0,9978$ , 196 нм

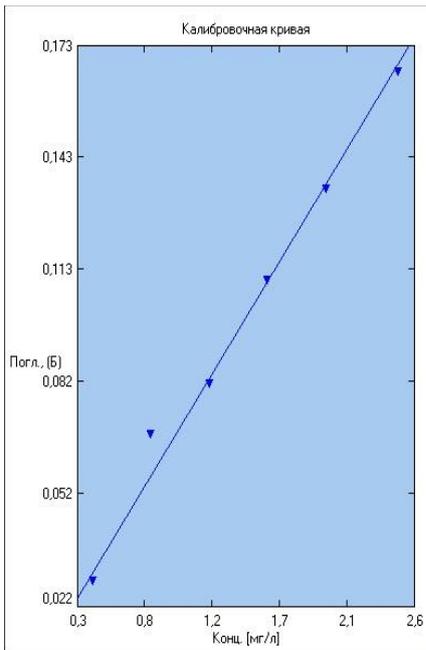
воде)  $r^2 = 0,9970$ , 196 нм



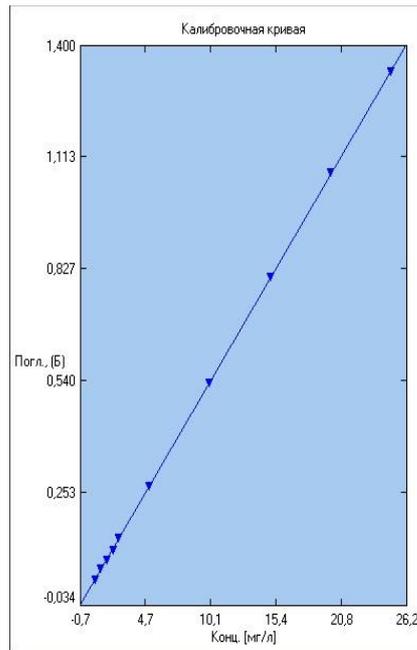
$r^2 = 0,9725$ , 196 нм



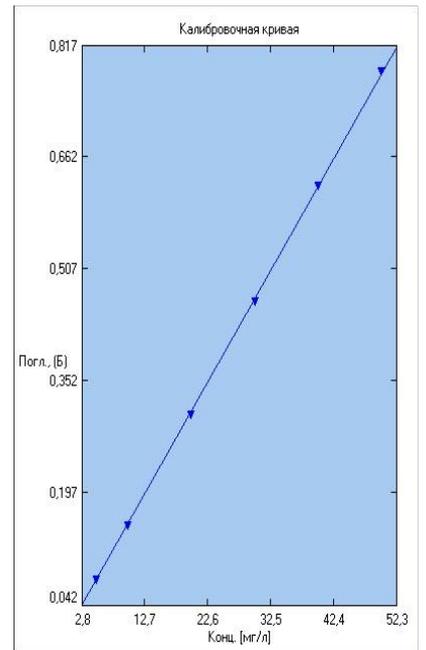
4) диосидин (в дистиллированной воде)  $r^2 = 0,9970$ , 374 нм



5) диосидин (в молочной кислоте)  $r^2 = 0,9992$ , 374 нм



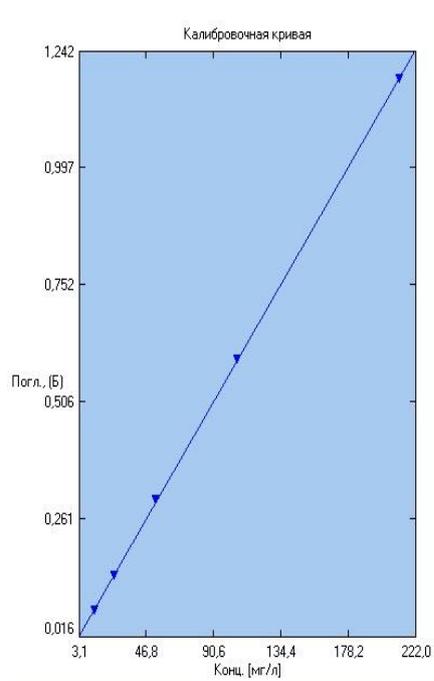
б) диосидин (в физиологическом растворе)  $r^2 = 0,9978$ , 374 нм



7) 5-фторурацил (в дистиллированной воде)  $r^2 = 0,9962$ , 266 нм

8) 5-фторурацил (в молочной кислоте)  $r^2 = 1,0000$ , 266 нм

9) деринат (в дистиллированной воде)  $r^2 = 0,9999$ , 258 нм



10) метронидазол (в

дистиллированной воде)  $r^2 =$

1,0000, 320 нм

**Рисунок А.1.** Калибровочные графики лекарственных препаратов.

## А.2 Методика проведения токсикологического исследования структурированных гидрогелевых материалов (дисков)<sup>10</sup>

Все образцы для испытаний были изготовлены в лаборатории и на опытном производстве ООО «Колетекс» по технологии, разработанной в данной диссертации. В токсикологических испытаниях определяли изменение значения рН вытяжек из изделий, содержание формальдегида, что дает представление о природе мигрирующих из изделия химических соединений. Контролем при определении санитарно-химических показателей служила дистиллированная вода из той же партии, что использовалась для приготовления вытяжек.

При проведении токсикологических испытаний изучали биологическое действие лечебного материала, стерильность и пирогенность исследуемых

<sup>10</sup> Автор выражает благодарность сотрудникам Испытательной лаборатории по токсикологическим испытаниям медицинских изделий ФГБУ «Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники» Росздравнадзора и лично руководителю испытательной лаборатории Перовой Н.М. за оказанную помощь в проведении экспериментов.

образцов. Токсикологические испытания: изучение общетоксического, раздражающего и сенсибилизирующего действия проводили на беспородных белых крысах-самцах с массой тела 220 – 250 г по 8 особей в опыте и контроле, путем повторных подкожных введений вытяжки с использованием провокационной внутрикожной пробы. Принимая во внимание возможное продолжительное применение лечебных материалов при лечении трофических язв, инфицированных и гранулированных ран, для лечения ожогов, в том числе постлучевых и обязательную в эксперименте на животных аггравацию, продолжительность опыта составила 10 дней.

По окончании эксперимента животных (крыс) забивали путем декапитации, изучали гематологические и биохимические показатели крови, определяли весовые коэффициенты внутренних органов по формуле:

$$K = \frac{M_{\text{органа, мг}}}{M_{\text{тела, г}}} \quad (\text{A.1})$$

Для оценки показателей, характеризующих функциональное состояние органов и систем организма в эксперименте на крысах, использовали ряд тестов. Так, интегральные показатели оценивали по изменению массы тела, внешнего вида, поведения животных, состояния кожных покровов и слизистых оболочек, шерсти, потреблению пищи и воды. Функции печени оценивали по показателям: активность аланиновой трансаминазы (АЛТ), аспарагиновой трансаминазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание креатинина. В качестве диагностического критерия оценивали коэффициент де Ритиса, представляющий собой отношение активности аспарагиновой трансаминазы к аланиновой. Выбор тестов определяли необходимостью оценки состояния систем и органов, отвечающих за метаболизм, детоксикацию и способность к элиминации. Биохимические показатели определяли на полуавтоматическом фотометрическом анализаторе «Stat Fax 1904 Plus» в комплексе с проточной кюветой «Mosquito 2400» производства фирмы «Awarenes Technology Inc.», США. Гематологические показатели периферической крови: содержание гемоглобина (Hb) – определяли на анализаторе «Stat Fax 1904 Plus», подсчет числа эритроцитов (Er), лейкоцитов (L)

и лейкоцитарной формулы крови проводили при помощи микроскопов МБИ-15, «ЛОМО», СССР и Olympus CX41RT с видеокамерой EVS color VEC-335.

Возможное аллергенное действие вытяжек из материалов изучали в опыте на белых крысах с применением провокационной внутрикожной пробы и проведением серологической диагностической реакции с сывороткой крови, с целью выявления наличия комплекса «антиген-антитело» по реакции непрямой дегрануляции тучных клеток. Дополнительным тестом служило определение коэффициента массы иммунокомпетентных органов и их соотношение. Контролем служили крысы, которым в аналогичных условиях вводили дистиллированную воду.

Раздражающее действие вытяжек на слизистые оболочки изучали на кроликах путем многократного орошения полости рта.

Статистическую обработку результатов наблюдений проводили с использованием компьютерной программы вычисления среднеквадратического отклонения результатов измерения от нормального распределения и вычисления доверительных границ погрешности результатов измерений.

### **А.3 Методика расчета ошибки эксперимента**

Выявление промахов или грубых отклонений проводили, определяя размах варьирования – разницу между двумя крайними значениями полученных результатов – максимальным  $x_{\max}$  и минимальным  $x_{\min}$ . Далее вычисляли Q-критерий:

$$Q = \frac{x_2 - x_1}{x_{\max} - x_{\min}} \quad (\text{A.2})$$

где  $x_1$  – подозрительно выделяющееся значение;

$x_2$  – значение, ближайшее по величине к подозрительному.

Вычисленную величину сопоставляли с табличным значением. Значение  $Q > Q_{\text{табл}}$  при данном числе определений  $n$  и выбранной доверительной вероятности  $P$  свидетельствовало о наличии грубого промаха. В аналитической практике

доверительную вероятность – соответствие экспериментального результата истинной величине – как правило, принимают равной 95 % (0,95).

В рамках проведения статистической обработки определяли ряд метрологических характеристик.

Среднее арифметическое  $\bar{x}$  – при большом числе определений наиболее соответствует истинному значению:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (\text{A.3})$$

Стандартное отклонение  $S$  – характеризует рассеяние результатов относительно среднего:

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}} \quad (\text{A.3})$$

Относительное стандартное отклонение:

$$S_r = \frac{S}{\bar{x}} \cdot 100\% \quad (\text{A.4})$$

Стандартное отклонение и относительное стандартное отклонение характеризуют воспроизводимость метода, которым были получены результаты.

Стандартное отклонение среднего  $S_{\bar{x}}$ :

$$S_{\bar{x}} = \frac{S}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n \cdot (n-1)}} \quad (\text{A.5})$$

Доверительный интервал – интервал, в котором с заданной доверительной вероятностью  $P$  находится истинное значение определяемой величины:

$$\bar{x} \pm \Delta x = \bar{x} \pm t_{P,n} \cdot S_{\bar{x}} = \bar{x} \mp \frac{t_{P,n} \cdot S}{\sqrt{n}} \quad (\text{A.6})$$

где  $t_{P,n}$  – коэффициент Стьюдента для заданных  $P$  и  $n$  (табличное значение).

Относительная погрешность среднего результата:

$$\delta_{\bar{x}}(\%) = \frac{\Delta x}{\bar{x}} \cdot 100\% \quad (\text{A.7})$$

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б.****Опытно-промышленное производство высокоструктурированных гидрогелевых материалов**

**Рисунок Б.1.** Цех по приготовлению полимерной композиции



**Рисунок Б.2.** Отделение для приготовления формовочной композиции.



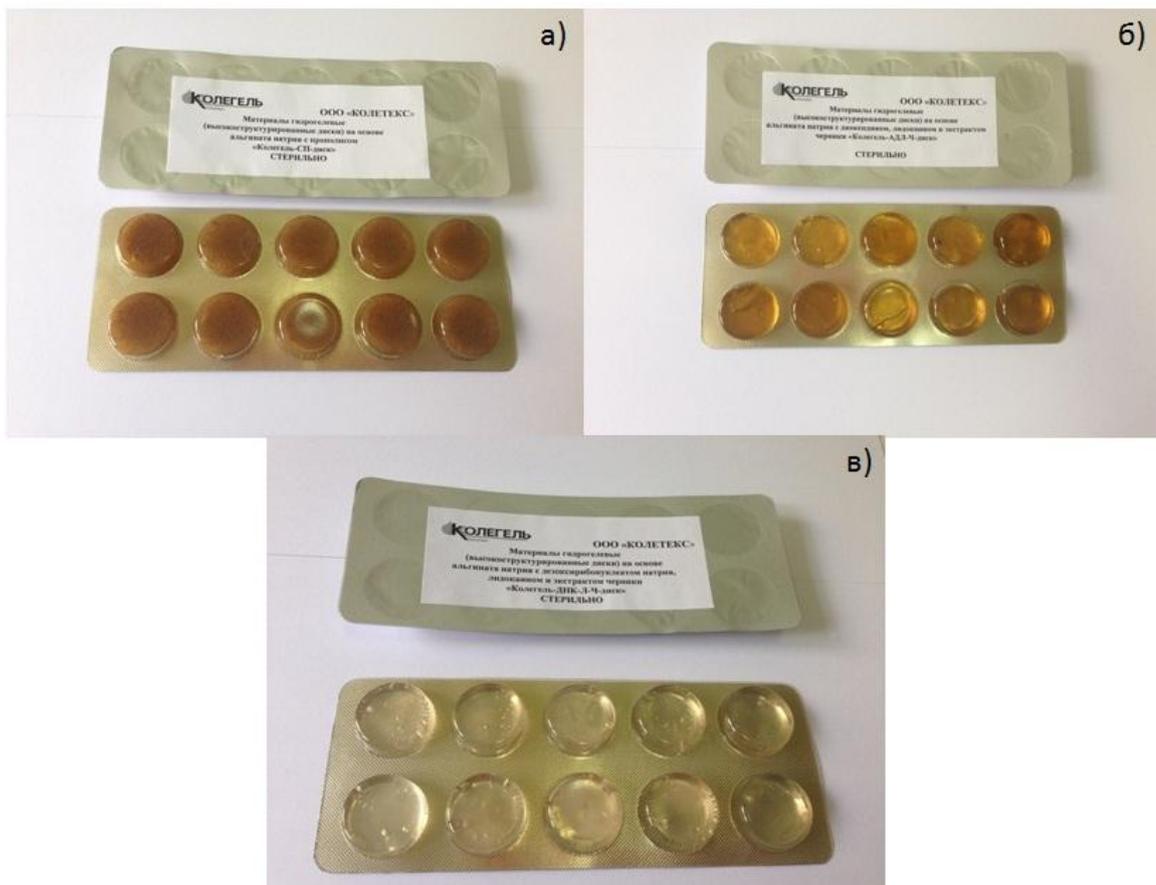
**Рисунок Б.3.** Производственная лаборатория по оценке качества гидрогелевых дисков (вязкостные свойства, концентрация ЛП в диске, прочностные свойства дисков).



**Рисунок Б.4.** Вакуум-формовочная машина Universal FS301 для формования блистерной упаковки и запайки гидрогелевых дисков.



**Рисунок Б.5.** Высокоструктурированные гидрогелевые диски с ЛП на основе альгината натрия перед отправкой на гамма-стерилизацию.



**Рисунок Б.6.** Высокоструктурированные гидрогелевые диски а) с прополисом; б) с диоксидином и лидокаином; в) деринатом, лидокаином и экстрактом черники.

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

(справочное)

### Токсикологические заключения



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ И ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ  
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ  
ИЛ ПО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИМ ИСПЫТАНИЯМ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Свидетельство об аккредитации  
РОСЗДРАВНАДЗОРА  
№ 040-АКО  
от «18» февраля 2011 г.

«УТВЕРЖДАЮ»  
Генеральный директор  
ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора  
И. М. Козлов  
«17» сентября 2013 г.

ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ № 115-13 от 17.09.2013г.

**Наименование изделия:** Материалы гидрогелевые (высокоструктурированные диски) на основе альгината натрия с диоксидином, лидокаином и экстрактом черники «Колегель-АДЛ-Ч-диск», стерильные, производства Общество с ограниченной ответственностью «Колетекс» (ООО «Колетекс»). ТУ 9393-022-58223785-2013 (проект).

**Назначение изделия или материала:** Гинекология, проктология, стоматология; обезбоживание, лечение гнойно-воспалительных процессов.

**Вид контакта с организмом:** Контакт со слизистыми оболочками. Использование одно-разовое.

**Причины исследования:** Исследования нового медицинского изделия для регистрации в Росздравнадзоре.

**Изделие представлено на исследования:** ООО «Колетекс».

**Исследования проведены на основании:** письмо ООО «Колетекс» без №, без даты.

**Исследования проведены в соответствии с документами:** ГОСТ Р ИСО 10993–2009 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. «Ч. 2. Требования к обращению с животными». Стандарты серии ГОСТ ISO 10993–2011 Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий: «Ч. 1. Оценка и исследования»; «Ч. 4. «Исследование изделий, взаимодействующих с кровью»; «Ч. 9. «Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации»; «Ч. 10. исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия»; «Ч. 11. Исследование общетоксического действия»; «Ч. 12. Приготовление проб и контрольные образцы»; «Ч. 18. Исследование химических свойств материалов». ГОСТ Р 52770–2007 «Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний». ГОСТ Р 51148–98 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность». ГФ XII. ОФС 42-0061-07. Пирогенность.

**1. Наименование применяемых материалов, НТД на них или рецептурный состав, способ стерилизации изделия:** Материалы гидрогелевые (высокоструктурированные диски) представляют собой полимерную композицию из биополимера альгината натрия с инкорпорированными в неё диоксидином, лидокаином и экстрактом черники, структурированную за счет сшивки солями двухвалентных металлов. Состав (масс.%): Альгинат натрия (ТУ 15-544-83; ФСП 42-0372-3392-06) – 1- 4%; Диоксидин (ФС 42-2308-97) – 0,9 %; Лидокаина гидрохлорид (ВФС 42-2080-96; ФС 42-3180-95) – 2,0%; Экстракт черники сухой (ТУ 9370-009-44915798-06; ТУ 9199-029-17444221-06; ЛС-001387) – 1,0 %; кальций серноокислый, ч (ТУ 6-09-706-76) – 0,1 - 2,0%; глицерин



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ И ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ  
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ  
ИЛ ПО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИМ ИСПЫТАНИЯМ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Свидетельство об аккредитации  
РОСЗДРАВНАДЗОРА  
№ 040-АКО  
от «18» февраля 2011 г.



«УТВЕРЖДАЮ»  
Генеральный директор  
ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора  
И. М. Козлов  
«15» февраля 2013 г.

**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ № 012-13 от 15.02.2013г.**

**Наименование медицинского изделия:** Материалы гидрогелевые (высокоструктурированные диски) на основе альгината натрия с деринатом (дезоксирибонуклеатом натрия) и экстрактом черники «Колегель-ДНК-Ч-диск», стерильные производства ООО «Колетекс». ТУ 9393-022-58223785-2012 (проект).

**Назначение изделия или материала:** Для профилактики и лечения воспалительных заболеваний орофарингеальной зоны и пищевода, в том числе постлучевых реакций (мукозиты, эпителииты, эзофагиты и др.). Использование одноразовое.

**Вид контакта с организмом:** Контакт со слизистыми оболочками.

**Причины исследования:** Исследования нового изделия в рамках НИОКР. Разработчик и производитель изделия ООО «Колетекс».

**Изделие представлено на испытания:** ООО «Колетекс».

**Испытания проведены на основании:** договор с ООО «Колетекс» 28/НИР-12-005 от 10.09.2012г.

**Испытания проведены в соответствии с документами:** Стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993–2009 «Оценка биологического действия медицинских изделий»: «Ч. 1. Оценка и исследования»; «Ч. 2. Требования к обращению с животными»; «Ч. 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью»; «Ч. 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации»; «Ч. 10. Исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия»; «Ч. 11. Исследование общетоксического действия»; «Ч. 12. Приготовление проб и контрольные образцы»; «Ч. 18. Исследование химических свойств материалов». ГОСТ Р 52770–2007 «Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний». ГОСТ Р 51148–98 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность». «Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения», МЗ СССР, 1987. ГФ XII. ОФС 42-0061-07. Пирогенность.



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**  
**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ И ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ  
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ**  
**ИЛ ПО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИМ ИСПЫТАНИЯМ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ**

Свидетельство об аккредитации  
РОСЗДРАВНАДЗОРА  
№ 040-АКО  
от «18» февраля 2011 г.



Генеральный директор  
ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора  
И. М. Козлов  
«18» февраля 2013 г.

**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ № 013-13 от 15.02.2013г.**

**Наименование медицинского изделия:** Материалы гидрогелевые (высокоструктурированные диски) на основе альгината натрия с деринатом (дезоксирибонуклеатом натрия), лидокаином и экстрактом черники «Колегель-ДНК-Л-Ч-диск», стерильные производства ООО «Колетекс». ТУ 9393-022-58223785-2013 (проект).

**Назначение изделия или материала:** для лечения и обезболивания воспалительных заболеваний орофарингеальной зоны и пищевода, в том числе постлучевых реакций (мукозиты, эпителииты, эзофагиты и др.), а также в гинекологии и проктологии (вагиниты, эпителииты и ректиты). Использование одноразовое.

**Вид контакта с организмом:** Контакт со слизистыми оболочками.

**Причины исследования:** Исследования нового изделия в рамках НИОКР.

**Разработчик и производитель изделия** ООО «Колетекс».

**Изделие представлено на испытания:** ООО «Колетекс».

**Испытания проведены на основании:** договор с ООО «Колетекс» 28/НИР-12-005 от 10.09.2012г.

**Испытания проведены в соответствии с документами:** Стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993–2009 «Оценка биологического действия медицинских изделий»: «Ч. 1. Оценка и исследования»; «Ч. 2. Требования к обращению с животными»; «Ч. 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью»; «Ч. 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации»; «Ч. 10. Исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия»; «Ч. 11. Исследование общетоксического действия»; «Ч. 12. Приготовление проб и контрольные образцы»; «Ч. 18. Исследование химических свойств материалов». ГОСТ Р 52770–2007 «Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний». ГОСТ Р 51148–98 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность». «Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения», МЗ СССР, 1987. ГФ XII. ОФС 42-0061-07. Пирогенность.



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ И ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ  
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ  
ИЛ ПО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИМ ИСПЫТАНИЯМ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Свидетельство об аккредитации  
РОСЗДРАВНАДЗОРА  
№ 040-АКО  
от «18» февраля 2011 г.



«УТВЕРЖДАЮ»  
Генеральный директор  
ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора  
И. М. Козлов  
«15» февраля 2013 г.

**ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ № 014-13 от 15.02.2013г.**

**Наименование медицинского изделия:** Материалы гидрогелевые (высокоструктурированные диски) на основе альгината натрия с прополисом «Колегель-СП-диск», стерильные производства ООО «Колетекс». ТУ 9393-022-58223785-2013 (проект).

**Назначение изделия или материала:** для профилактики и лечения воспалительных заболеваний орофарингеальной зоны и пищевода, в том числе постлучевых реакций (мукозиты, эпителииты, эзофагиты и др.). Использование одноразовое.

**Вид контакта с организмом:** Контакт со слизистыми оболочками.

**Причины исследования:** Исследования нового изделия в рамках НИОКР.

**Разработчик и производитель изделия** ООО «Колетекс».

**Изделие представлено на испытания:** ООО «Колетекс».

**Испытания проведены на основании:** договор с ООО «Колетекс» 28/НИР-12-005 от 10.09.2012г.

**Испытания проведены в соответствии с документами:** Стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993–2009 «Оценка биологического действия медицинских изделий»: «Ч. 1. Оценка и исследования»; «Ч. 2. Требования к обращению с животными»; «Ч. 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью»; «Ч. 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации»; «Ч. 10. Исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия»; «Ч. 11. Исследование общетоксического действия»; «Ч. 12. Приготовление проб и контрольные образцы»; «Ч. 18. Исследование химических свойств материалов». ГОСТ Р 52770–2007 «Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсикологических испытаний». ГОСТ Р 51148–98 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность». «Сборник руководящих методических материалов по токсиколого-гигиеническим исследованиям полимерных материалов и изделий на их основе медицинского назначения», МЗ СССР, 1987. ГФ XII. ОФС 42-0061-07. Пирогенность.



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ И ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ  
ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ  
ИЛ ПО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИМ ИСПЫТАНИЯМ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

Свидетельство об аккредитации  
РОСЗДРАВНАДЗОРА  
№ 040-АКО  
от «18» февраля 2011 г.



ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ № 164-12 от 25.12.2012 г.

**Наименование изделия:** Материалы гидрогелевые (высокоструктурированные диски) «Колегель-5-фтур-диск», стерильные, производства ООО «Колетекс». ТУ 9393-022-58223785-2013 (проект).

**Назначение изделия или материала:** Онкология; в качестве цитостатического и/или радиомодифицирующего средства.

**Вид контакта с организмом:** Контакт со слизистыми оболочками.

**Причины исследования:** Испытания медицинского изделия для регистрации в Росздравнадзоре.

**Изделие представлено на испытания:** ООО «Колетекс».

**Испытания проведены на основании:** договор № 28/НИР-12-005 от 10.09.12.

**Испытания проведены в соответствии с документами:** Стандарты серии ГОСТ Р ИСО 10993–2009 «Оценка биологического действия медицинских изделий»: «Ч. 1. Оценка и исследования»; «Ч. 2. Требования к обращению с животными»; «Ч. 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью»; «Ч. 9. Основные принципы идентификации и количественного определения потенциальных продуктов деградации»; «Ч. 10. Исследование раздражающего и сенсибилизирующего действия»; «Ч. 11. Исследование общетоксического действия»; «Ч. 12. Приготовление проб и контрольные образцы»; «Ч. 18. Исследование химических свойств материалов». ГОСТ Р 52770–2007 «Изделия медицинские. Требования безопасности. Методы санитарно-химических и токсико-логических испытаний». ГОСТ Р 51148–98 «Изделия медицинские. Требования к образцам и документации, представляемым на токсикологические, санитарно-химические испытания, испытания на стерильность и пирогенность». ГФ XII. ОФС 42-0061-07. Пирогенность.

**1. Наименование применяемых материалов, НТД на них или рецептурный состав, способ стерилизации изделия:** Состав: натрия альгинат (ТУ 15-544-83; ФСП 42-0372-3392-06) – 1-4 %; 5-фторурацил (ФСП 42-0046-0087-05; ФС 42-1803-92; НД 42-13249) – 10 %; кальций серноокислый чистый (ТУ 6-09-706-76) – 0,1-2,0 %; глицерин (ФС 42-2202-99) – 30 %; вода дистиллированная (ГОСТ 6709) – до 100%. Содержание 5-фторурацила не превышает терапевтических доз. Упаковка – блистеры из плёнки ПВХ (СС № РОСС ТУ.АГ23.Н03371) и фольги (ГОСТ Р 52145). Вторичная упаковка – материал упаковоч-

## ПРИЛОЖЕНИЕ Г

(справочное)

## Клинические испытания



УТВЕРЖДАЮ  
 Главный врач ФГБУ «РНЦРХТ»  
 Минздрава России  
 В.В. Пилипенко  
 \_\_\_\_\_  
 2014 г.

ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ  
 материалов гидрогелевых (высокоструктурированные диски) на основе  
 альгината натрия с 5-фторурацилом «Колегель-5-фтур-диск»

**Цель исследования**

Оценить эффективность использования материала стерильного (диск) гидрогелевого «Колегель-5-фтур-диск» на основе альгината натрия с 5-фторурацилом, производства ООО «КОЛТЕКС», для радиомодификации (повышение эффективности) в процессе химиолучевой терапии.

**Материалы и методы**

Использование материала гидрогелевого «Колегель-5-фтур-диск» для радиомодификации при проведении химиолучевой терапии по поводу гистологически подтвержденного диагноза злокачественной опухоли прямой кишки (РПК).

Перед использованием диска необходимо инструментальное подтверждение наличия и объем поражения прямой кишки.

В группу исследования были включены 19 пациентов, которым проводилась лучевая терапия на аппарате Precise 6 МэВ через поля сложной конфигурации под углами 0\*, 90\*, 180\* и 270\* на область малого таза с дозой за фракцию 2,0 Гр, 25 фракций (Суммарные очаговая доза 50 Гр) у 10 больных и в режиме динамического фракционирования с дозой за фракцию 4,0 Гр, 3,0 Гр и 2,0 Гр, 17 фракций (Суммарные очаговая доза (СОД) 45 Гр, СОД эквивалент – 56 Гр) у 9 больных. Лучевая терапия проводилась с химиотерапией (кселода 3000 мг, №14 или фторафур 800 мг, №10).

В группу контроля вошли 20 пациентов, которым применяли те же режимы химиолучевого лечения, но без использования дисков с материалом гидрогелевым «Колегель-5-фтур-диск».



УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ФГБУ «РНЦРХТ»

Минздрава России

В.В. Пилипенко

2014 г.

### ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

материалов гидрогелевых (высокоструктурированные диски) на основе альгината натрия с черникой и лидокаином «Колегель-ДНК-Л-Ч-диск»

#### *Цель исследования:*

Оценить эффективность использования материала стерильного гидрогелевого «Колегель-ДНК-Л-Ч-диск» на основе альгината натрия с лидокаином и черникой, производства ООО «КОЛТЕКС», для профилактики лучевых реакций в процессе лучевой терапии, а также, при лечении изменений слизистых при проведении курса лучевой терапии.

#### *Материалы и методы*

Использование материала гидрогелевого «Колегель-ДНК-Л-Ч-диск» для лечения лучевых реакций и повреждений со стороны слизистых оболочек при проведении лучевой терапии по поводу злокачественных опухолей прямой кишки.

Перед использованием диска по поводу постлучевых изменений слизистых необходимо инструментальное подтверждение наличия данных изменений.

В группу исследования были включены 19 пациентов, которым проводилась лучевая терапия на аппарате Precise 6 МэВ через поля сложной конфигурации под углами 0°, 90°, 180° и 270° на область малого таза с дозой за фракцию 2,0 Гр, 25 фракций (Суммарные очаговая доза 50 Гр) у 10 больных и в режиме динамического фракционирования с дозой за фракцию 4,0 Гр, 3,0 Гр и 2,0 Гр, 17 фракций (Суммарные очаговая доза (СОД) 45 Гр, СОД эквивалент – 56 Гр) у 9 больных. Лучевая терапия проводилась с химиотерапией (кселода 3000 мг, №14 или фторафур 800 мг, №10).

В группу контроля вошли 20 пациентов, которым применяли те же режимы химиолучевого лечения, но без использования дисков с материалом гидрогелевым «Колегель-ДНК-Л-Ч-диск». Профилактика и лечение осложнений проводилась с использованием свечей с метилурацилом.

Пациенты в группах были сопоставимы по стадии процесса (Т3-4N0-2M0-1), полу (м/ж - 1:1), возрасту (средний возраст – 65 лет).



УТВЕРЖДАЮ

Главный врач ФГБУ «РНЦРХТ»

Минздрава России

В.В. Пилипенко

2014 г.

### ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

материалов гидрогелевых (высокоструктурированные диски) на основе альгината натрия с прополисом «Колегель-СП-диск»

#### *Цель исследований*

Определить эффективность высокоструктурированных дисков «Колегель-СП-диск» для местного подведения препарата прополиса для профилактики и лечения местных лучевых реакций и осложнений слизистых в области дна полости рта и ретромолярной области после химиолучевой терапии злокачественных опухолей дна полости рта и ретромолярной области.

#### *Материалы и методы*

Высокоструктурированные диски «Колегель-СП-диск» применяли с целью профилактики и лечения местных лучевых реакций и осложнений слизистой в области дна полости рта и ретромолярной области у больных с гистологически подтвержденным диагнозом рака дна полости рта или ретромолярной области, получавших радиальный курс химиолучевой терапии.

Перед использованием высокоструктурированных дисков «Колегель-СП-диск» по поводу постлучевых изменений слизистых инструментально подтверждалось наличие лучевых реакций слизистой в указанных областях.

#### *Изучаемые явления*

1. Степень тяжести радиационного поражения слизистой дна полости рта и ретромолярной области;
2. Частота и длительность перерывов лучевой терапии;
3. Сроки и дозовый уровень развития лучевых реакций слизистой в области дна полости рта и ретромолярной области при использовании высокоструктурированных дисков «Колегель-СП-диск» ;

УТВЕРЖДАЮ  
 Зам. директора  
 «МНИОИ им. П.А.Герцена» -  
 филиал ФГБУ  
 «ФМИЦ им. П. А. Герена»  
 Минздрава России  
 д.м.н., профессор  
 Б.Я. Алексеев



2014 г.

## ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Материалов гидрогелевых (высокоструктурированные диски) на основе альгината натрия с 5-фторурацилом «Колегель-5-фтур-диск»

### *Цель испытаний*

Определить эффективность использования высокоструктурированных дисков «Колегель-5-фтур-диск» для местного подведения препарата 5-фторурацила с целью радиосенсибилизации при проведении лучевой терапии злокачественных опухолей шейки матки, прямой кишки.

### *Материалы и методы*

Высокоструктурированные диски «Колегель-5-фтур-диск» применяли с целью усиления повреждающего воздействия на опухоль ионизирующего излучения при снижении общей токсичности лечения у больных раком шейки матки, прямой кишки с гистологически подтвержденным диагнозом, получавших курс облучения в предоперационном и самостоятельном плане.

### *Исследуемые явления*

1. Переносимость лучевого лечения
2. Скорость резорбции опухоли
3. Сроки и дозный уровень возникновения лучевых реакций со стороны слизистых исследуемых органов
4. Степень выраженности лучевых реакций.

# ПРИЛОЖЕНИЕ Д

(справочное)

## Протокол Технических условий

ОКП 93 9800

СОГЛАСОВАНО  
Генеральный директор  
ФГБУ «ВНИИИМ»  
Росздравнадзор

*[Signature]*  
« 01 » 11



УТВЕРЖДАЮ  
Генеральный директор  
ООО «КОЛТЕКС»

*[Signature]*  
« 10 » 11



Н.Д. Олтаржевская  
2013 г.

**МАТЕРИАЛЫ ГИДРОГЕЛЕВЫЕ  
(ВЫСОКОСТРУКТУРИРОВАННЫЕ ДИСКИ)  
НА ОСНОВЕ АЛЬГИНАТА НАТРИЯ, СТЕРИЛЬНЫЕ**

Технические условия  
ТУ 9398-022-58223785-2013

Введены впервые

Срок действия с 01.11.2013 г.  
до 01.11.2018 г.

Иив. № подл.	Полн. и дата.	Взам. Иив. №	Иив. № дубл.	Полн. и дата

## ПРИЛОЖЕНИЕ Е

(справочное)

## Протокол технических испытаний



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
 ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
 ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ И ИСПЫТАТЕЛЬНЫЙ  
 ИНСТИТУТ МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора

И.М.Козлов

## АКТ

№ 14/П-13-104-044 от 11.10.2013 г.

оценки результатов технических испытаний медицинского изделия:

«Материалы гидрогелевые (высокоструктурированные диски) на основе альгината натрия, стерильные» (опытные образцы)  
 производства ООО «Колетекс», г.Москва

*Составлен в аккредитованном испытательном центре медицинских изделий ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора (115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, стр. 16). Полномочия на проведение испытаний, аккредитация на техническую компетентность и независимость для проведения работ по испытаниям подтверждены:*

- *аттестатом аккредитации испытательного центра медицинских изделий РОСС RU.0001.21ИМ59, действителен до 01.03.2015 г.;*
- *областью аккредитации испытательного центра медицинских изделий по Общероссийскому классификатору продукции ОК 005-93, включая код 93 9800 «Материалы и средства медицинские прочие».*

*1 В период с 16.09.2013 г. по 11.10.2013 г. в испытательном центре медицинских изделий ФГБУ «ВНИИИМТ» Росздравнадзора была проведена оценка результатов технических испытаний медицинского изделия «Материалы гидрогелевые (высокоструктурированные диски) на основе альгината натрия, стерильные, в соответствии с представленной технической документацией:*

## ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

(справочное)

Заявка на государственную регистрацию  
товарного знака «КОЛЕГЕЛЬ-ДИСК»

Форма № 940 ТЗ,НМПТ-2011

Федеральная служба по интеллектуальной собственности  
Федеральное государственное бюджетное учреждение«Федеральный институт промышленной собственности»  
(ФИПС)

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995

Телефон (8-499) 240-60-15 Факс (8-495) 531-63-18

## УВЕДОМЛЕНИЕ О ПОСТУПЛЕНИИ ЗАЯВКИ

10.09.2014	№14016964	2014730497
Дата поступления	Входящий №	Регистрационный №

(220) Дата поступления 10 СЕН 2014	Входящий №	(111) Регистрационный №
ФИПС-ОТД-17		(750) АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ (полный почтовый адрес, для всех международных адресов) 117321, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 140, корп. 3, кв. 148. Коровиной М.А.
ЗАЯВКА на регистрацию товарного знака (знака обслуживания) в Российской Федерации		В Федеральный орган исполнительной власти по интеллектуальной собственности Бережковская наб., 30, корп.1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995
ЗАЯВЛЕНИЕ Представляю заявку и нижеперечисленные документы, прошу зарегистрировать указанное в заявке обозначение в качестве товарного знака (знака обслуживания) на имя заявителя		КОД организации по ОКПО (если он установлен) 1037739270172
(71) ЗАЯВИТЕЛЬ Общество с ограниченной ответственностью «КОЛЕТЕКС» 115093, г. Москва, ул. Павловская, д. 21, и/п 4-6		КОД страны по стандарту ВОИС ST.3 (если он установлен) RU
<small>(Указывается полное наименование юридического лица (исключая учредительный документ) или физлица, или, отдельно для физического лица и полный почтовый адрес)</small>		
Прошу установить приоритет товарного знака по дате: <input type="checkbox"/> (320) подачи первой(ых) заявки(ок) (п. 2 ст.9 Закона)		
<input type="checkbox"/> (230) начала открытого показа экспоната на выставке (п. 3 ст. 9 Закона)		
<input type="checkbox"/> (641) приоритета персональной заявки, из которой данная заявка выделена (п. 5 ст. 9 Закона)		
<input type="checkbox"/> (310) № первой заявки	<input type="checkbox"/> Дата историзованного приоритета	(330) Код страны подачи по стандарту ВОИС ST. 3 (при использовании коммерческого приоритета)
<input type="checkbox"/> (641) № персональной заявки		
<input type="checkbox"/> (740) Патентный поверенный (полное имя, регистрационный номер, местонахождение)		
Телефон:	Телекс:	Факс:
(540) Изображение заявляемого обозначения	(571) Описание заявляемого обозначения	
	Заявлено комбинированное обозначение, включающее изобретенное словосочетание КОЛЕГЕЛЬ ДИСК. Буква «К» слова «КОЛЕГЕЛЬ» выполнена стилизованным шрифтом и вписана в изобразительный элемент знака, представляющий собой стилизованную падающую каплю. Остальные буквы этого слова выполнены заглавными буквами кириллицы, подчеркнуты внизу, под подчеркиванием размещена его латинская транслитерация «COLEGEL». Второе слово «ДИСК» изобретенного словосочетания выполнено заглавными буквами кириллицы.	
<small>(591) Цвет или цветовое сочетание: (если используются различные цвета и/или цвета исполнения)</small>		

Количество листов	2	Подпись лица, принявшего документы Киселева Е.А.
Количество документов, подтверждающих уплату пошлины	1	
Количество изображений	1	