

**СОВРЕМЕННЫЕ ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ
ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ИХ ПРОИЗВОДСТВУ**

**MODERN POLIMERIC MATERIALS FOR THE DIRECTED DELIVERY OF DRUGS
AND AN IMPROVMENT OF THE TECHNOLOGICAL APPROACHES TO THEIR
PRODUCTION**

Н.Д. Олтаржевская, М.А. Коровина, Т.С. Хлыстова, Т.С. Быркина
N.D. Oltazhevskaya, M.A. Korovina, T.S. Khlystova, T.S. Byrkina

ООО «КОЛТЕТЕКС», (Москва)

LLC «COLETEX», (Moscow)

E-mail: koletex@list.ru

Публикация посвящена полимерным материалам (волокнообразующим, гелеобразующим, в том числе и на основе полисахаридов), используемым для производства медицинских изделий, в том числе для направленной доставки лекарственных веществ, отмечены их преимущества и актуальность применения в современной медицине. Внимание сосредоточено на принципах получения полимерных материалов с контролируемым высвобождением лекарственных веществ, видах полимеров, которые используются при создании таких систем доставки и высвобождения, а также подходах к совершенствованию технологии их получения. Показано, как основные способы модификации биополимерных систем и изменения технологии их получения могут влиять на скорость и степень высвобождения лекарственных веществ из них.

Ключевые слова: контролируемое высвобождение лекарственных веществ; местная и направленная доставка; биополимеры; медицинские изделия; альгинат натрия; гиалуронат натрия; сукцинат хитозана; полисахариды; текстильные материалы.

The publication describes polymeric materials (fiber-forming, gel-forming and the polysaccharide-based) which are used to produce medical products, in particular for the directed drug delivery; and their advantages and relevance for modern medicine. An attention is focused on the principles of obtaining polymeric materials that allow to control release of drugs; the types of biopolymers that are used to create such delivery and release systems, as well as approaches to improving the technology for their production. It is shown how the main methods of modification of biopolymer systems and changes in the technology of their production can affect the proportions of drugs release from them.

Key words: controlled release of medicinal substances; local and directed delivery; biopolymers; medical products; sodium alginate; sodium hyaluronate; chitosan succinate; polysaccharides; textile materials.

Полимеры, в том числе волокнистые материалы, нашли очень широкое применение в медицине. Это перевязка (бинт, марля), которая из-за области использования требует особенности в отделке с точки зрения применяемых химикатов; сосуды, получаемые по технологии плетения из синтетических волокон с нанесением специальных покрытий; сетки на основе синтетических биосовместимых полимеров, которые используются для крепления органов (трикотажное производство); шовные нити с различными полимерными покрытиями, в том числе и лекарственно наполненными, и т.д. Разработка перечисленных медицинских материалов потребовала навыков и знаний специалистов различных научных областей (химиков-технологов, биотехнологов, фармацевтов, медиков), их усилия были объединены и все исследования проводились на стыке научных дисциплин. В настоящее время область применения полимеров в медицине только расширяется, а объем научных исследований – возрастает.

В России, как и во всем мире, наблюдаются тенденции к росту числа серьезных заболеваний, например, таких как сердечнососудистые, эндокринные (сахарный диабет), но настоящим «бичом» современности по праву можно назвать онкологию. На фармацевтический рынок с каждым годом выводятся новые препараты, совершенствуются

синтез и производство лекарственных веществ (ЛВ), направленных на борьбу с перечисленными заболеваниями. Однако уже к середине прошлого века к медикам, фармацевтам, химикам пришло осознание того, что практически все традиционные лекарства, применяемые сотни лет, и особенно синтезируемые, обладают не только лечебными, но и побочными нежелательными свойствами. Вводимые в организм традиционными способами лекарства распределяются в нем относительно равномерно, проникая в различные органы и ткани [1-3], но лишь 1% введенной дозы попадает в клетки-мишени [4], то есть в то место, где ЛВ должно оказывать свой эффект, и достигает их в концентрации, значительно меньшей по сравнению с необходимой терапевтической, остальное же количество введенного ЛВ нередко оказывает вредное побочное действие.

Более перспективным подходом к решению этой проблемы является создание систем направленного транспорта лекарств [5—7]. Реализация целенаправленного концентрирования ЛВ и/или биологически активного вещества (БАВ) преимущественно в зоне патологического очага позволяет резко снизить нежелательные реакции организма на медикаментозное воздействие, уменьшить терапевтическую дозировку лекарства и кратность его введения (рис.1).

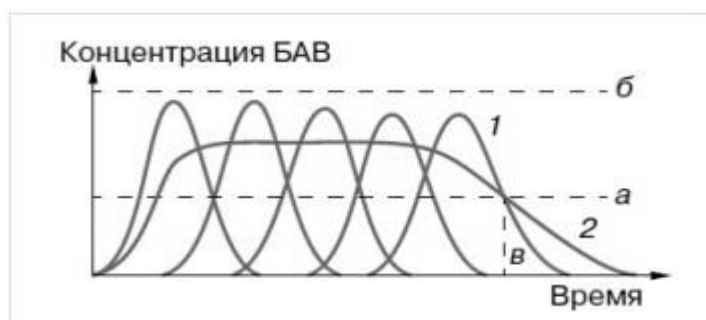


Рис.1 Схема, описывающая контролируемое высвобождение БАВ или ЛВ (2) и однократное введение БАВ или ЛВ (1), а – неэффективная доза, б- токсичная доза, в – желаемое время действия ЛВ [8]

Эта идея смогла быть реализованной в том числе благодаря использованию полимеров, которые обладают хорошей биосовместимостью с тканями человеческого организма.

В данной публикации мы подробнее остановимся на разнообразных технологиях модификации доставки и высвобождения лекарств с помощью полимерных носителей. В таких системах доставки лекарство или БАВ находится в матрице полимера (растворено, диспергировано) или защищено полимерной оболочкой, и тут особую роль играет выбор полимера-носителя ЛВ. В последние годы происходит возрождение интереса ко всему природному, это касается и биополимеров, которым предпочтение отдается все чаще. Природные полимеры биосовместимы, биodeградируют в организме. Они используются в тех случаях, когда биополимер выполняет функцию временной матрицы (депо) для лекарства, и тут основным преимуществом биополимеров перед синтетическими, помимо их способности к биоразложению, является отсутствие токсичности. Следует особо подчеркнуть, что полимер-носитель ЛВ во многом определяет его контролируемое высвобождение из матрицы. Изменяя такие факторы как вид полимерной матрицы, количество используемых биополимеров (один или несколько), их компонентное соотношение, построение технологического процесса, а именно модификацию определенных технологических условий получения биополимерной системы, можно обеспечить ту или иную степень и скорость высвобождения активного вещества, тем самым подчиняя его терапевтическим требованиям.

Контролируемое высвобождение ЛВ из биополимерной матрицы может реализовываться различными способами, которые будут более детально описаны далее.

Трансдермальные системы доставки лекарственных веществ (ТДС) – системы для наружного применения, предназначены для доставки ЛВ в системный кровоток методом пассивной диффузии через неповрежденную кожу [9]. Такие системы с контролируемым высвобождением ЛВ могут быть отнесены как к лекарственным формам, так и к медицинским изделиям. И в том и в другом случае ТДС представляют собой многослойный материал, включающий подложку (например, текстильную или на основе полимерной пленки), на которой находится активный слой, представляющий собой, как правило, полимерную композицию с иммобилизованным в ней ЛВ. Достоинством ТДС является то, что такие материалы можно максимально приблизить к очагу поражения (например, к опухоли в случае рака кожи или молочной железы) и тем самым повысить эффективность инкорпорированного в активном слое ЛВ при сведении к минимуму его токсического воздействия на здоровые ткани и органы по сравнению, например, с инъекционным способом применения того же ЛВ.

Среди отечественных ТДС доставки ЛВ, применяемых в онкологической практике, стоит отметить медицинские изделия «Колетекс-5-фтор», «Колетекс-М» [10], успешно применяемые при лечении рака молочной железы. Это текстильные материалы, которые имеют двойной депо-слой из текстильной основы и полисахарида альгината натрия, в котором инкорпорированы цитостатик 5-фторурацил или радиосенсибилизатор метронидазол. Стоит подчеркнуть, что использование в качестве полимера-носителя альгината натрия оправданно с точки зрения высокой биологической активности этого биополимера [11].

В качестве базовой для создания материалов марки «Колетекс» была применена технология текстильной печати через сетчатые шаблоны: в загустку на основе природного полимера – альгината натрия вводили, по аналогии с красителями, лекарственные препараты (водорастворимые и не растворимые в воде). Такое технологическое совпадение еще раз подчеркивает необходимость совместной работы специалистов разных областей и в том числе химиков-технологов, «отделочников», без чего сегодня нельзя добиться успеха.

Полученную гидрогелевую композицию наносили через сетчатый шаблон на текстильный материал, который выбирался так же с учетом той медицинской области, где лечебный материал будет применяться (онкология, хирургия, комбустиология). В результате были получены лечебные композиционные депо-материалы, которые за счет образования многослойной структуры (депо), в которой распределено ЛВ (поверхность полимерной пленки, сам полимерный слой, оказывающий регенерирующий эффект за счет свойств альгината натрия и набухающий при контакте с жидкостью, объемный текстильный материал), и технологии их получения, являющейся универсальной за счет применения в качестве текстильной основы большого ассортимента текстильных материалов и практически не ограниченного выбора лекарств, можно получать очень широкий ассортимент лечебных материалов пролонгированного действия для различных областей медицины [10].

Однако данный способ местного подведения ЛВ к пораженной области организма не является универсальным несмотря на относительно простую технологию получения данных материалов.

Как уже было отмечено, ТДС имеют ограниченное применение в медицине, поскольку диффузия ЛВ из полимерной матрицы предполагается через кожу, имеющую у различных людей и в различных местах различную проницаемость, что затрудняет контроль над концентрацией ЛВ [9]. В случае, когда необходима местная доставка ЛВ в полости организма, где его высвобождение только в незначительной степени окажет влияние на здоровые органы и ткани, целесообразней применять непосредственно гели различных полимеров, в которые могут быть включены ЛВ.

При местной направленной доставке в случае гинекологических, проктологических, урологических, стоматологических заболеваний, предусматривающих транспорт лекарств через слизистую, используются также другие полимерные формы для доставки лекарств – эластичные диски из структурированных полимеров, гидрогели, в качестве выпускной формы упакованные в блистеры, тубы и преднаполненные шприцы [10]. Такие лечебные формы гидрогелей будут рассмотрены нами далее.

Все гидрогели можно разделить на два типа в соответствии с методами их получения: предварительно сформированные гидрогели и формируемые *in situ* гидрогели (т.е. непосредственно в месте применения). В частности, формируемые *in situ* привлекают внимание как искусственная микросреда из-за простоты инкапсуляции клеток, сигнальных молекул или лекарственных субстанций в процессе формирования гидрогеля [12].

Физико-химические свойства гидрогелей легко можно изменять в зависимости от назначения лекарственного препарата или медицинского изделия. Существует несколько различных путей «управления» свойствами гидрогелей, наиболее распространенные:

- изменение степени набухания в результате изменения условий, в которых реализуется действие полимерных гидрогелевых систем (рН и состав среды, температура);
- изменение состава полимерной композиции (варьирование концентрации полимеров),
- изменение степени сшивки и способов формирования полимерной сетки.
- модифицирование (прививка) различных биологически активных молекул.

Рассмотрим некоторые случаи более подробно.

Степень набухания полимерной системы можно изменить, подействовав на внешние условия, в этом случае полимер в форме гидрогеля либо уменьшает степень набухания, либо частично разрушается. Лекарственное вещество, инкорпорированное в полимерную матрицу диффундирует в окружающую среду с учетом полноты и скорости набухания полимера.

Температура – один из тех параметров, который чувствителен к наличию патологического процесса в организме человека, поэтому использовать данный фактор в качестве регулятора высвобождения ЛВ из полимерной матрицы целесообразно. Механизм высвобождения заключается в коллапсировании гидрогеля при изменении температуры окружающей среды, вследствие чего из него высвобождается инкорпорированное ЛВ. При этом используемые для создания матрицы полимеры делятся на две группы: полимеры с верхней критической точкой растворения (ВКТР) и полимеры с нижней критической точкой растворения (НКТР).

Полимеры первой группы образуют *термоположительные* гидрогели, которые при уменьшении температуры ниже верхней критической точки уменьшаются в объеме. Примерами полимеров с ВКТР являются поликапролактоны или их сополимеры с гликолевой кислотой, для пролонгирования высвобождения ЛВ из их гидрогелей проводят сополимеризацию с полиэтиленгликолем. Полимеры второй группы образуют *термоотрицательные* гидрогели, степень набухания которых резко возрастает при температуре ниже нижней критической точки растворения, при увеличении же температуры выше этой отметки гидрогель резко уменьшается в объеме. Такими полимерами являются N-замещенные полиакриламида, в частности, поли-N-изопропилакриламид [13].

Описанные фазовые превращения, сопровождающиеся переходом макромолекулы полимера из состояния набухшего клубка в состояние компактной глобулы, объясняются в первом случае образованием водородных связей между полимером и молекулами воды, что и способствует набуханию полимера, а во втором случае – гидрофобными взаимодействиями, что приводит к сжатию макромолекулы полимера [14]. Нужно отметить, что увеличение в полимере доли гидрофильного мономера путем сополимеризации позволяет повысить НКТР, а увеличение доли гидрофобного мономера, наоборот, приводит к понижению НКТС.

В качестве примера [15] описана система с контролируемым высвобождением жаропонижающего ЛВ из полимерной матрицы на основе сшитого поли-N-изопропилакриламида, который имеет НКТР 32°C. Показано, что при температуре ниже этой

отметки гидрогель набухает, а при повышении – сжимается, тем самым высвобождая жаропонижающее лекарство. Отмечено, что такая система доставки может работать вплоть до полного исчерпания ЛВ.

В зависимости от наличия в структуре полимера кислых и основных групп он может реагировать на изменение pH среды. Если полимер в своем составе имеет слабокислые группы, то его степень набухания увеличится при повышении pH. Полимеры же, которые в своей структуре имеют слабощелочные группы, в большей степени набухают при понижении pH среды [15]. pH-чувствительные полимеры очень часто используются для создания кишечнорастворимых оболочек таблеток, капсул, что позволяет сделать высвобождение контролируемым и направленным. Кишечно-растворимые полимерные оболочки таблеток позволяют избежать высвобождения ЛВ (например, ацетилсалициловой кислоты, нестероидных противовоспалительных препаратов, блокаторов протонной помпы, пищеварительных ферментов, антибиотиков) в желудке и тем самым предотвратить его агрессивное воздействие на слизистую желудка, они нерастворимы при низких значениях pH (в желудке), но быстро растворяются при попадании в среду с оптимальным значением pH (в тонкой кишке). Используемые в данном случае полимеры pH-чувствительны, имеют растворимость в диапазоне $\text{pH} > 5$ (производные целлюлозы, метакриловой кислоты и др.) [13,15].

Как было отмечено ранее, системы с контролируемым высвобождением можно модифицировать также изменением состава полимерной композиции. От соотношения полимеров в гидрогеле зависят его реологические характеристики, а также адсорбционно-выделительные, если мы говорим, например, о лекарственно наполненных пленках, матриксах и т.д.

Например, известно совместное применение альгината натрия и сукцината хитозана при получении гидрогелевых матриц с инкорпорированными лекарственными веществами (лидокаин, диоксидин и др.) для различных сфер медицины (стоматология, гинекология, оториноларингология), в частности, в материалах «Колегель®». Сукцинат хитозана в данном случае предпочтительнее, чем хитозан из-за его лучшей растворимости в водной среде. При варьировании соотношения альгината натрия и сукцината хитозана меняется вязкость композиции для приготовления матриц, кинетика их набухания, и, как следствие, скорость высвобождения лекарственных веществ из гидрогелевой матрицы (рис. 2) [2,10].

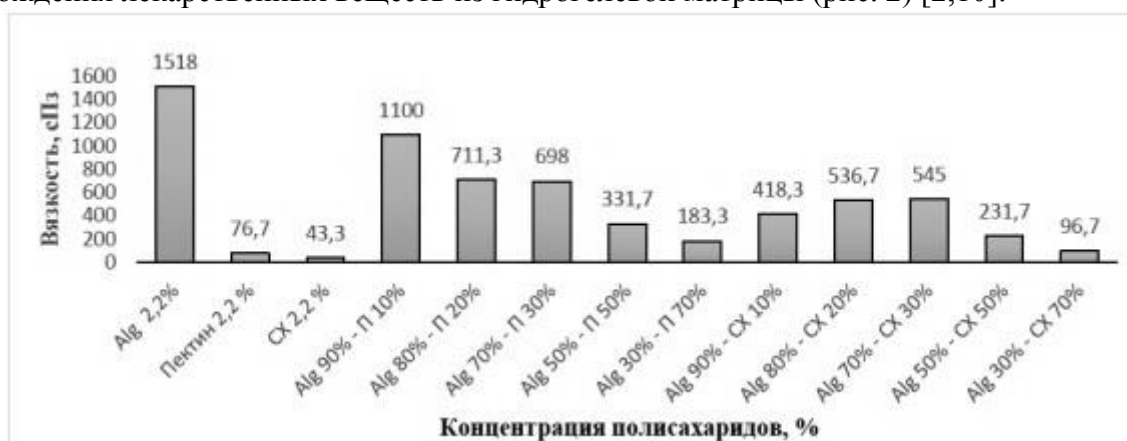


Рис. 2. Влияние соотношения полимеров альгината натрия (Alg) и сукцината хитозана (CX) в композиции на ее вязкость [2]

Совместное использование полисахаридов альгината натрия и солей хитозана рассматривается многими учеными. Описывается [16] вариант получения на основе альгината натрия и хитозана интерполимерного комплекса эквимольного состава в форме пленки. Комплексообразование происходит по механизму электростатического взаимодействия между противоположно заряженными группами данных полиэлектролитов, ионные связи образуются между карбоксильными группами пиранозных циклов L-

гулурановой кислоты соседних полимерных цепей и аминогруппами хитозана, кроме того присутствует большое количество водородных связей. При избытке альгината натрия комплекс формируется в виде неоднородного геля с плохо разделенным внутренним пространством, при избытке хитозана поверхность гидрогелевой пленки гомогенна, морфология пористая. Таким образом, варьируя соотношение полиэлектролитов в комплексе, можно изменять структуру образующихся комплексов и их морфологию [16,17,18]. Этот принцип также использован нами при создании гидрогелевых материалов для урологической практики.

Эти материалы (торговая марка – «Колегель®») представляют собой гидрогели на основе двух полисахаридов - альгината и гиалуроната натрия, предназначенные для введения в мочевой пузырь. Они выпускаются в форме преднаполненных шприцев и успешно используются при лечении циститов различной этиологии. В эту композицию вводится ЛВ (антисептик, анальгетик и т.д.) [10]. Лечебный эффект таких гидрогелей основан на том, что гиалуронат натрия является основным компонентом защитного слоя мочевого пузыря, который, истончаясь при воспалительных процессах, теряет свои защитные функции, переводя заболевание в хроническую стадию. Кроме того гиалуронат имеет низкую адгезию к поверхности органа, что снижает защитную и лечебную функции «Колегеля», не позволяет пролонгировать действие лекарства. Показано, что определенное соотношение по концентрациям альгината и гиалуроната натрия позволяет увеличить адгезию и продлить время нахождения композиции с ЛВ в мочевом пузыре по сравнению с монокомпозицией гиалуроната натрия (что обуславливается физиологическими особенностями и высокой степенью растворимости этого биополимера), защитить внутреннюю поверхность органа [10,16,19].

В этих случаях гидрогель используется в качестве матрицы (депо) для ЛВ, и врачам удается с помощью различных приемов (шприц, катетер, клизма) максимально близко приблизить его к очагу поражения, например, опухолевым тканям. Гель набухает под действием биологической жидкости, а высвобожденное ЛВ, имеющее сродство к объекту воздействия, начинает работать. Подобную ситуацию можно сравнить с печатью тканей, когда краситель наносится с помощью полимера-загустителя, но в текстильной технологии гель-загустка затем удаляется с ткани при промывке, а в рассматриваемом случае он, биodeградируя, выполняет дополнительную лечебную функцию (регенерация, кровоостанавливающий эффект и т.д.).

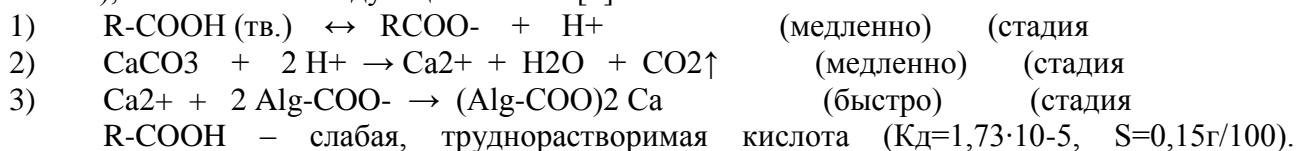
Распространенным способом модифицирования свойств полимерных систем доставки ЛВ является сшивка гидрогелей полимеров.

Физические методы сшивки включают ионную сшивку, например, сшивку гидрогелей альгината натрия с помощью солей двухвалентных металлов (Ca^{2+} , Ba^{2+}), о которой далее будет рассказано более подробно, чувствительную к стимуляции самосборки (например, термочувствительную или рН-чувствительную) и взаимодействие типа «хозяин-гость». Физическая сшивка удобна тем, что гелеобразование (образование сетчатой структуры) обычно происходит в мягких условиях и водном растворе без химических сшивающих агентов или катализаторов, которые могут обладать токсичностью. Недостатками является высокая вязкость образующихся гелей, что вызывает проблемы с достижением равномерного распределения в них ЛВ [2].

Сегодня известны работы [20], в которых рассматривается возможность сшивки гидрогелей хитозана с помощью природного сшивающего агента дженипина (весьма экзотического), что позволяет отказаться от метода их сшивки с помощью глутарового альдегида, подразумевающего наличие токсичных побочных продуктов.

Способ структурирования альгинатного гидрогеля подробно описан в работах [16-18] и используется при создании гидрогелевых матриц (например, в форме дисков) с иммобилизованным ЛВ, которые помещаются в полости организма с целью направленного контролируемого высвобождения из них лекарства в очаг поражения, например, в опухоль.

В образовании поперечных ионных связей альгината натрия с кальцием участвуют только карбоксильные группы гулуронатных блоков полимера. Для повышения технологичности процесса получения гидрогелевых матриц (например, увеличения времени от момента приготовления гидрогеля и заполнения им блистерной упаковки до сшивки полимера) используют прием отсроченного желирования [2,16]. Получение структурированного материала с повышенной вязкостью реализуется следующим образом: в гидрогель на основе альгината натрия вводят углекислый кальций, предварительно суспензированный в глицерине с целью предотвращения седиментации и лучшего распределения по объему гидрогелевого материала, а также сорбиновую кислоту. Процесс перехода ионов кальция в раствор посредством взаимодействия с сорбиновой кислотой (R-COOH), описывается следующей схемой [2] :



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

Образование сетки геля и плотность сшивки в гидрогеле определяется активной концентрацией ионов кальция, перешедших в раствор, независимо от источника этих ионов. Данный способ за счет введения сорбиновой кислоты значительно увеличивает время структурирования альгината натрия при добавлении сшивающих агентов [2,16,17]. Принцип действия структурированных гидрогелей с инкорпорированным ЛВ аналогичен описанным нами ранее: набухание, биодegradация полимера и высвобождение лекарства, но время высвобождения и пролонгированность действия изделия существенно возрастает.

Модификация гидрогелей на основе биосовместимых полимеров нашла свое применение также при создании систем с контролируемым выделением инсулина, используемых при лечении сахарного диабета. Суть таких систем доставки заключается в их чувствительности к повышению глюкозы в крови. При этом очень важно, чтобы инсулин начинал выделяться только при той концентрации глюкозы в крови, при которой это необходимо по терапевтическим показаниям, а именно 80-100 мг/100 мл крови [13], потому как в литературе имеются сведения о том, что основным недостатком инсулинсодержащих систем является их чувствительность даже к малым концентрациям глюкозы в крови (от 1 мг/мл). Описан способ получения и механизм действия глюкозочувствительного гидрогеля на основе сополимеров акриламида (АА) с ненасыщенным производным глюкозы — N-(2-D-глюкоз)акриламидом (ГАА), сшитых белком конканавалином А Кон А, который имеет в своей структуре 4 точки для связывания углеводов [13]. Гидрогель синтезировали сополимеризацией АА с ГАА и последующим смешиванием водных растворов полученных сополимеров с Кон А. Принцип контролируемого высвобождения инсулина заключался в том, что при появлении глюкозы в окружающей среде она вытесняла инсулин из комплекса с Кон А. При изучении взаимодействия гидрогеля с растворами глюкозы различной концентрации было обнаружено, что существует пороговая концентрация, ниже которой никаких видимых изменений с гидрогелем не происходит. При концентрациях глюкозы выше пороговых наблюдался быстрый переход гидрогеля в растворимое состояние, — комплекс [Кон А—ГАА] распался с образованием комплекса [КонА—глюкоза] и водорастворимых макромолекул сополимера ГАА и АА (рис. 3) [13].

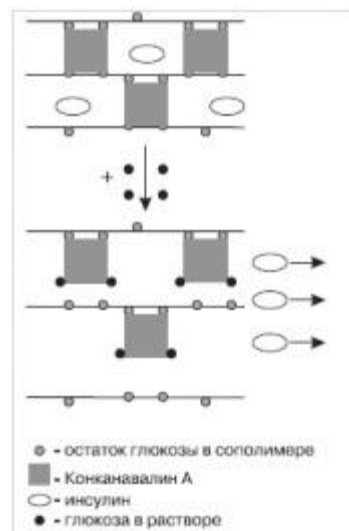


Рис. 3. Принцип действия глюкозочувствительного гидрогеля [13]

Чем выше содержание звеньев ГАА в сополимере, тем выше значение пороговой концентрации. Таким образом, представлялось возможным подобрать систему с контролируемым высвобождением инсулина путем изменения количества звеньев ГАА, исходя из пороговой концентрации глюкозы.

Лечебный гель может вводиться механически в возникающую у больного полость. Такой способ адресной доставки ЛВ называется «локальной доставкой». Например, пациентам с опухолью головного мозга после удаления опухоли объемом 30-35 см³ гидрогелевый материал с лекарством – цитостатиком (препараты платины, доксирубицин и т.д., обладающие высокой токсичностью) закладывали непосредственно в образовавшееся ложе. В качестве полимерной матрицы используют фосфаты декстрана, благодаря их катионнообменным и комплексообразующим свойствам, способности к созданию межмолекулярных комплексов, влияющих на скорость биodeградации и пролонгации лечебного действия, а также с учетом объемной структуры фосфата декстрана. Массоперенос ЛВ происходит в течение 2-7 суток, а полная биodeградация матрицы – через 6 месяцев, при этом токсичность при таком введении препарата существенно ниже по сравнению с парентеральным введением.

Массоперенос ЛВ, например, цитостатика, из матрицы на основе фосфата декстрана происходит в несколько стадий: первая - с наибольшей скоростью высвобождается цитостатик, связанный с полимером химическими или электростатическими (ионными) связями, затем скорость снижается и определяется диффузией препарата, удерживаемого водородными связями, и гидролизом матрицы.

Подобный подход нашел новое применение при создании наноструктурных контейнеров для направленной доставки противоопухолевых препаратов [21]. В работе [22] рассматривается получение наночастиц на основе сополимера молочной и гликолевой кислот, содержащих противоопухолевые препараты, размером менее 300 нм. Нужно отметить, что применение полимолочной (PLA) и полигликолиевой (PGA) кислоты, а также сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA) достаточно перспективно (рис.4), данные биополимеры успешно применяются при создании различных носителей ЛВ, матриц для тканевой инженерии, их биосовместимость с тканями организма человека подтверждена многими исследованиями [22].

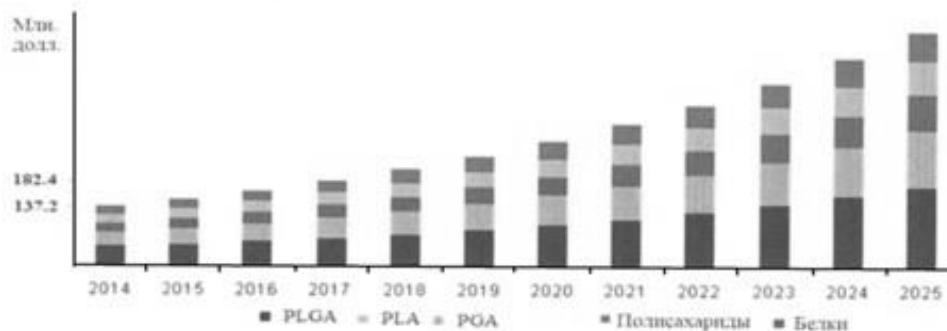


Рис.4. Прогноз объемов промышленного получения биополимеров

К данным частицам прививалась белковая векторная молекула, в качестве которой был взят альфа-фетопроtein человека (АФП); АФП в данном случае использовался в качестве вектора – лиганда биополимерной частицы, наполненной противоопухолевым препаратом, приводящим его к опухолевой клетке, которая в значительных количествах, по сравнению с нормальными клетками, экспрессирует рецепторы АФП [21]. Данный конъюгат (рис.5) - наночастица с векторной молекулой - позволяет сократить время реакции клеток на лекарство без снижения эффективности и уменьшения концентрации лекарственного вещества[21,22].



Рис.5. Схема распознавания конъюгатом опухолевой клетки [22]

Описанный способ позволяет получать адресные системы доставки различных противоопухолевых препаратов для лечения большого количества злокачественных новообразований.

Нужно отметить, что дополнительным стимулом, заставляющим совершенствовать технологию получения различных медицинских материалов на основе биополимеров, является продление их срока годности и оптимизация условий хранения, учитывая, что конкурентная способность биополимерных материалов, особенно на основе природных полисахаридов, кроме эффективности их использования, снижения токсичности, экономических факторов, напрямую зависит от длительности этого срока.

В случае использования биополимеров – полисахаридов вопрос стерилизации (в большинстве случаев γ -стерилизации) медицинских изделий стоит очень остро, т.к. за счет протекающего радиолитического процесса происходят изменения в гидрогелевой матрице. Технологам приходится одновременно бороться с обсемененностью композиции, добиваясь стерильности, но не нарушать ее свойства, например, реологические, за счет условий (доза, время) γ -обработки. Этот острый вопрос стоит перед всеми производителями.

В работе [23] изучена возможность одновременного воздействия на 2 процесса: понижение микробной обсемененности гидрогелевой композиции до финишной

стерилизации, которая связана с использованием легко обсеменяемого сырья (например, природных полисахаридов альгината и гиалуроната натрия), и стабилизации вязкости композиции после стерилизации. Кроме того, повышение стерилизующей дозы также может повысить надежность финишной стерилизации. Результатами этой работы стал не только новый подход к технологии получения готового стерильного продукта за счет нахождения оптимальных с технологической и токсикологической точки зрения консервирующих и стабилизирующих добавок, но и разработка методики ускоренного старения прогнозирующей срок годности композиции, что позволило значительно ускорить время проведения научных исследований и оптимизировать производственные испытания, необходимые для выпуска качественной и безопасной продукции.

Как показано, существует множество подходов к созданию полимерных систем с контролируемым высвобождением ЛВ, только часть которых освещена в этой публикации. В настоящее время основная сложность заключается в том, что разработанные и апробированные *in vitro* системы с контролируемой доставкой ЛВ зачастую вынуждены так и остаться в состоянии разработки из-за огромных сложностей, в т.ч. финансовых, возникающих при их выводе на рынок. Те немногие материалы, которые все-таки прошли процедуры государственной регистрации (будь то лекарственные препараты или медицинские изделия), нуждаются в постоянном усовершенствовании для того, чтобы не уступать в эффективности зарубежным аналогам. Хочется надеяться, что существующие сложности и преграды в дальнейшем будут меньше, и работы отечественных химиков, полимерщиков, технологов, фармакологов найдут свою дорогу к нуждающимся в их труде больным людям.

Отдельные части работы выполнены в рамках гранта РФФИ № 15-29-04847.

ЛИТЕРАТУРА

1. Харкевич Д.А. Фармакология. М.; 2013. 760 с.
2. Биополимеры в медицине. Успехи, проблемы, будущее. Лечебные депо-материалы на основе биополимера альгината натрия. Принципы создания и применения / Н. Д. Олтаржевская [и др.] // Биофармацевтический журнал. - 2017. - Т. 9, № 2. - С. 3-25.
3. Бегдуллаев А.К., Маншарипова А.Т., Джусипов А.К. и др. Проблема направленного транспорта лекарственных веществ в клинической практике // Терапевтический вестник. 2008. Т. 17. № 1. С. 32–36.
4. Гельперина С.Э., Швец В.И. Системы доставки лекарственных веществ на основе полимерных наночастиц. Биотехнология. 2009; 3: 8—23.
5. Ивонин А.Г., Пименов Е.В., Оборин В.А., Девришов Д.А., Копылов С.Н. Направленный транспорт лекарственных препаратов: современное состояние и перспективы. Известия Коми НЦ УрО РАН. 2012; 9: 46—55.
6. Аляутдин Р.Н. Транспорт лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер: линия Мажино или волшебный сезам. Молекулярная медицина. 2012; 3: 3—12.
7. Федотов Ю.А., Калмыков Ю.М., Шоболов Д.Л., Соснов А.В., Иванов Р.В., Балакин К.В. Разработка систем доставки лекарственных средств с применением микро- и наночастиц. Качественная клиническая практика. 2008; 2: 4—12.
8. Штильман М.И. Полимеры в биологически активных системах // Соросовский образовательный журнал, 1998, №5, с. 48-53.
9. Трансдермальные терапевтические системы. Качественная клиническая практика (от редакции), 2001, №1, с. 3-10.
10. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных / под ред. Бойко А. В. [и др.]. М.: СИМК, 2013. 194 с.
11. Хауг А. Альгиновая кислота // Методы химии углеводов: пер. с англ. / под ред. Н. К. Кочеткова. М.: Мир, 1967. С. 317-321.
12. Кун М. П. и др. Сшиваемые *in situ* гидрогели для создания клеточного микроокружения // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19. – №. 3. – С. 53-64.

13. Валуев Л.И., Валуева Т.А., Валуев И.Л., Платэ Н.А., Полимерные системы для контролируемого выделения биологически активных соединений / Л.И. Валуев [и др.] // Успехи биологической химии. 2003. Т.43. С. 307-309.
14. Bartil T., Bounekhei M., Cedric C., Jerome R. Swelling behavior and release properties of pHsensitive hydrogels based on methacrylic derivatives // Acta Pharm. — 2007. — V. 57. — P. 301–314.
15. Григорьева М. В. Полимерные системы с контролируемым высвобождением биологически активных соединений" / Биотехнологія. -2011. - Т.4. - №. 2. – С. 9-23.
16. Олтаржевска Н.Д., Швец В.И., Коровина М.А., Липатова И.М., Хлыстова Т.С. Выбор состава биополимерной депо-композиции для использования в различных областях медицины / Биотехнология. 2016. № 1. С.43-52.
17. 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.
18. Структурообразование в дисперсиях на основе растворов ионогенных полисахаридов при интенсивных механических воздействиях / Н.В. Лосев, Е.А. Мезина, И.М. Липатова: сб. тез. докл. IV Всерос. науч. конф. «Физико-химия процессов переработки полимеров», ИХР РАН. - Иваново, 2009. - С. 61.
19. Хлыстова Т.С., Олтаржевская Н.Д., Эйзенах И.А., Липатова И.М. Лечебные гидрогелевые материалы для направленной доставки препаратов в онкоурологии / Российский биотерапевтический журнал. - 2016; № 15(1) – С. - 113-114.
20. Кильдеева Н.Р. Особенности получения биосовместимых пленок на основе хитозана, сшитого дженипином / Н.Р. Кильдеева, М.А. Касаткина, С.Н. Михайлов // Все материалы. Энциклопедический справочник.–2016. –№4. –С. 9-14
21. Швец В.И., Краснопольский Ю.М., Сорокоумова Г.М. Липросомальные формы лекарственных препаратов: технологические особенности получения и применения в клинике. – М.: Издательство «Ремедиум», 2017. 197 с.
22. Никольская Е.Д. «Создание новых систем доставки противоопухолевых препаратов и исследование их эффективности *in vitro* и *in vivo*»: дис ... канд. хим наук.: М., 2018.
23. Быркина Т.С. Разработка технологии получения лечебной гидрогелевой композиции на основе альгината натрия с увеличенным сроком годности: дис. ... канд. техн. наук: М., 2018.