

## Использование биопрепаратов

УДК 615.46, 577.114

Н.Д. ОЛТАРЖЕВСКАЯ<sup>1</sup>, В.И. ШВЕЦ<sup>2</sup>, М.А. КОРОВИНА<sup>1,\*</sup>, И.М. ЛИПАТОВА<sup>3</sup>, Т.С. ХЛЫСТОВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ООО «Колетекс», Москва, 115093

<sup>2</sup>Московский университет тонкой химической технологии им. М.В.Ломоносова, Москва, 119571

<sup>3</sup>ФГБУ «Институт химии растворов им. Г.А. Крестова» РАН, Иваново, 153045

e-mail: koletex@list.ru

### Выбор состава биополимерной лечебной депо-композиции для использования в различных областях медицины

Изучены свойства композиций на основе полимеров альгината и гиалуроната натрия (АН и ГН, соответственно) и лекарственных препаратов диоксида, лидокаина и мексидола. Исследованы вязкостные характеристики композиций, их способность к набуханию, скорость высвобождения лекарственных препаратов из состава композиций во внешнюю среду, а также способность композиций к адгезии на слизистой оболочке органа *in vitro*. Согласно полученным данным, пленки, на 100% состоящие из ГН или содержащие небольшие количества АН, набухают существенно быстрее, чем пленки АН; однако при содержании в пленках АН в пределах 45–50% их способность к набуханию приближается к значениям, характерным для АН. Установлено, что увеличение относительного содержания АН в композиции снижает скорость высвобождения из нее лекарств, что может быть связано с различием в кинетике набухания исследуемых полимеров. Таким образом, экспериментально показана зависимость свойств композиций на основе полимеров АН и ГН от их состава и рассмотрены возможности и перспективы использования композиционных гидрогелевых депо-материалов на основе данных полисахаридов в системах направленной доставки лекарственных препаратов к очагу поражения.

*Ключевые слова:* альгинат натрия, биополимеры, депо-материалы, направленная доставка, полисахариды, урология.

Синтетические полимеры и материалы на их основе сыграли в последние 50 лет революционную роль в различных областях, в том числе в медицине (имплантаты, искусственные суставы и т.д.). Особенно велико значение синтетических полимеров последнего поколения, обладающих высокими показателями устойчивости к термическим, химическим, биологическим и другим воздействиям [1]. В последние 10 лет особое внима-

ние уделяется биополимерам в связи с такими их уникальными свойствами, как дружелюбность по отношению к человеку (и всему живому), биоразлагаемость и комплекс защитных свойств (антимикробные, биоцидные, антиаллергенные, защита от различных видов радиации, гемостатические, противоопухолевые и др.) [2–5].

Особый интерес представляют биополимеры в очень актуальных, динамично развивающихся

Олтаржевская Наталья Дмитриевна, Швец Виталий Иванович, Коровина Мария Анатольевна, Липатова Ирина Михайловна, Хлыстова Татьяна Сергеевна.

*Список сокращений:* АН — биополимер на основе альгината натрия; ГН — биополимер на основе гиалуроната натрия; ЛП — лекарственный препарат.

\* Автор для переписки.

ся направлениях медицины — адресная (направленная) доставка лекарств и восстановительная (регенеративная) медицина, в том числе с использованием стволовых клеток в полимерных матрицах [2,4,6]. В обоих случаях полимерный носитель или матрикс должны быть удалены после того, как они выполнили свое предназначение (доставка лекарства к поврежденному органу или выращивание новой ткани или органа). Для этой цели биополимеры с их вышеупомянутыми свойствами незаменимы и имеют безусловное преимущество перед синтетическими.

Наиболее развиваемое в последнее время направление — использование биополимеров в форме гидрогелей. Композиции на их основе технологичны в производстве и удобны в применении.

Следует отметить, что вопросы доставки лекарств занимают сегодня исследователей не меньше, а в ряде случаев больше, чем вопросы синтеза новых препаратов [2,6]. Системы направленной (адресной) доставки одновременно должны служить как депо лекарств и как средство обеспечения их контролируемого (продолжительного и дозированного) поступления в очаг поражения. Создание такого депо может осуществляться с помощью различных средств доставки: циклодекстринов — циклических олигосахаридов; липосом; дендримеров — сильно разветвленных полимеров; специальных, имеющих сродство к раковым клеткам белковых молекул, к которым лекарства прикреплены химической связью, и др. [2, 6].

Примеры использования полимеров для доставки ЛП (иммобилизация ЛП цисплатина на монокарбоксихлеллюлозе, 5-фторурацила в геле полиэтиленгликоля, диетической пищевой добавки сицидал на полисахаридах ламинарии и др.) сегодня хорошо известны [7, 8]. Наибольший интерес, по нашему мнению, представляет использование для этой цели гидрогелей на основе природных полисахаридов [9, 10], характеризующихся нетоксичностью, биосовместимостью, хорошими гелеобразующими свойствами, что обеспечивает сравнительную простоту их переработки и широкое использование в медицине. Кроме того, получение гидрогелевых депо-материалов на основе полисахаридов экономично, а источником их служат возобновляемые природные ресурсы. Биополимеры композиции (в случае доказанного предварительного отсутствия взаимодействия полимер—лекарство, влияющего на подлинность препарата) являются защитным коллоидом по отношению к лекарствам и позволяют вводить их в гидрогель в высокой концентрации даже при низкой растворимости ЛП.

Лечебные гидрогелевые депо-материалы для каждой из областей медицины (хирургии, онкологии, урологии или ревматологии) имеют свою специфику, однако для всех областей применения важны вязкостные характеристики гидрогелей, скорость и полнота высвобождения введенных в них лекарств во внешнюю среду, а также способность удерживаться на поверхности биологических тканей (например, слизистой мочевого пузыря и других полых органов).

Цель настоящего исследования состояла в изучении свойств композиций на основе гидрогелей — полисахаридов, содержащих лекарственные препараты. В качестве таких гидрогелей служили полимеры на основе солей альгиновой кислоты, хитозана, гиалуроновой кислоты и пектинов различной степени метоксилирования. Исследовали такие важные свойства лечебных композиций на основе этих полимеров как их вязкость, набухание, динамика высвобождения ЛП из этих композиций, а также влияние полимерного состава композиций на указанные свойства и адгезию композиций к слизистой мочевого пузыря крысы *in vitro*. В качестве ЛП использовали часто применяемые в терапевтической практике отечественные препараты диоксидин, лидокаин и мексидол, которые характеризуются разными физико-химическими свойствами (например, различной растворимостью) и концентрации которых хорошо определяются спектрофотометрически. Указанные свойства этих хорошо известных препаратов в составе биополимерных композиций исследовались впервые.

## УСЛОВИЯ ЭКСПЕРИМЕНТА

Гидрогелевые композиции на основе альгината и гиалуроната натрия получали следующим образом: в сосуд емкостью 150 мл помещали 1 г гиалуроната натрия, затем 99 мл дистиллированной воды и после тщательного перемешивания оставляли на 60 мин. Затем в раствор вводили при перемешивании 1,5 г альгината натрия и оставляли смесь для набухания на 60 мин при 20—25°. Полученные композиции, содержащие ГН (1%) и АН (1,5%), подвергали радиационной стерилизации на ускорителе электронов У-003 [11]. Использовали также растворы полимеров с иной концентрацией (указано особо).

Эксперименты с полученными композициями проводили в нескольких направлениях:

— изучение вязкостных свойств композиции осуществляли с использованием вискозиметра Brookfield (Brookfield Asset Management Inc.,

США) с соответствующим программным обеспечением. Для изучения набухания композиций готовили пленки; с этой целью полимерные композиции и их смеси помещали в чашки Петри (из расчета 50 г композиции на 1 чашку диаметром 10,5 см). Предварительно чашки Петри обрабатывали глицерином, который способствует отсоединению коллагеновой пленки от подложки. Затем чашки помещали на гладкую и ровную поверхность для предотвращения появления на отливаемых пленках неравномерных по толщине участков и выдерживали в течение 10 сут. После формирования пленки ее отделяли от чашки Петри с помощью скальпеля и нарезали на фрагменты размером  $1 \times 1 \text{ см}^2$ ;

— изучение высвобождения ЛП из гидрогелевых композиций проводили в различных модельных средах (дистиллированная вода (ООО «Комфортный Дом»), физиологический раствор (ООО «Б. Браун Медикл»), бура-янтарный буфер (ООО «Баум-Люкс») различного объема при модуле ванны (отношение массы жидкости к массе обрабатываемого субстрата)  $M=100\text{—}200$ . Осуществляли также модель эксперимента «с уносом», при котором регулярно в течение опыта часть объема ванны заменялась свежим раствором. Для определения ЛП пользовались методом спектрофотометрии (СФ-102); анализ диоксидина (ФГУП «СКТБ «Технолог») проводили при длине волны  $382 \pm 2 \text{ нм}$ , лидокаина (ВФС 42-2080) —  $271 \pm 2 \text{ нм}$ , мексидола (ООО «БИОН») —  $200 \pm 2 \text{ нм}$ .

В этих экспериментах использовали композицию ЛП—гидрогель, нанесенную на текстильную подложку. В качестве текстильной подложки применяли трикотажное полифункциональное комбинированное полотно с эффектом поверхностного застила (состав: хлопок 65%, полиэфир 35%, производство ОАО «Вышневолоцкий трикотажный комбинат»). Текстильный материал закрепляли на горизонтальном специально оборудованном печатном столе. Полимерную композицию наносили на материал с помощью резиновой ракля через сетчатый шаблон из полиамидной ткани с ситом № 24 (количество проходов 6). После печати следовала сушка материала на воздухе при  $20\text{—}25^\circ$  в течение 12 ч;

— изучение влияния состава полимерной композиции на ее адгезию к стенкам мочевого пузыря проводили на изолированном мочевом пузыре крысы. Образцы органа закрепляли на плоских твердых подложках площадью  $1,3\text{—}1,33 \text{ см}^2$  и после нанесения на их поверхность слоя биополимерной композиции погружали в термостатируемые кюветы ( $37^\circ$ ) с водной средой (см. выше). Данная

композиция включала гидрогели альгината натрия (2 %) и гиалуроната натрия (1 %) в различных соотношениях, масса композиции составляла  $0,1\text{—}1,1 \text{ г}$ . Эксперимент проводили следующим образом: навеску композиции помещали на дно стеклянной кюветы, сверху осторожно заливали дистиллированную воду при гидромодуле 3:5. Кювету подвергали центрифугированию при  $100 \text{ г}$  в течение 5 мин с целью фиксации границы между слоем композиции и принимающей средой. Затем кювету закрепляли в ячейке термостата. Операцию осуществляли при температуре эксперимента  $37^\circ$ .

Через определенные промежутки времени (30 мин) из раствора отбирали пробы фиксированной массы ( $m_{экстр}$ ). Суммарное содержание полисахаридов в экстракте определяли весовым методом после высушивания пробы до постоянной массы ( $m_{сух}$ ).

Концентрацию полисахаридов в экстракте за время контакта с водной средой  $\tau$  ( $C_\tau$ ) рассчитывали по формуле:

$$C_\tau = \frac{100 \cdot m_{сух}}{m_{экстр}}, \text{ г/дл.} \quad (1)$$

Скорость растворения полимерного слоя определяли по доле (%) перешедших в раствор полисахаридов по отношению к их максимальному количеству (при полном растворении полимерного слоя при заданном модуле) по формуле:

$$B = \frac{C_\tau}{C_{max}} \cdot 100\%, \quad (2)$$

где  $C_\tau$  — см. формулу (1),  $C_{max}$  — концентрация смеси в принимающей среде при полном растворении полимерного слоя, г/дл.

Для визуализации адгезионно связанного слоя композиции использовали анионноактивный краситель (С.І. Reactive Blue 21). Окрашивание проводили путем погружения образца в раствор красителя (0,04%) на 30 с, затем быстро ополаскивали в воде и проводили фоторегистрацию.

Изучали высвобождение ЛП из различных биополимеров: солей альгиновой кислоты (натрий — кальций альгинаты) (ОАО «Архангельский опытный водорослевый комбинат»), хитозана (в виде соли янтарной кислоты, ЗАО «Биопрогресс»), гиалуроновой кислоты (ее натриевой соли, ООО «Биотех») и пектинов различной степени метоксилирования (Obipektin AG, Швейцария). Биополимеры использовали как отдельно, так и в смеси при различных соотношениях (от 0 до 100%).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Из изучаемых гидрогелей наибольшее внимание уделялось альгинату натрия — полисахариду анионного типа, продукту переработки бурых морских водорослей, обладающему гемостатическими, репаративными (в том числе за счет большого содержания микроэлементов), радиопротекторными и влагоудерживающими свойствами [12]. Исследовали также другие биологически активные полисахариды, такие как гиалуронат натрия и хитозан. Гиалуронат натрия — мукополисахарид, содержащийся в соединительных тканях и синовиальной жидкости человека и способствующий регуляции клеточной активности [13, 14]. Хитозан — природный полиаминосакхарид, который наряду с антимикробной и ранозаживляющей способностью обладает радиопротекторной и цитостатической активностью [15, 16].

Получение гидрогелей на основе полисахаридов не представляет больших сложностей, однако требует учитывать специфику введения каждого из компонентов и влияние обязательной конечной операции — гамма-стерилизации — на параметры получаемого лечебного материала и, в частности, на изменение молекулярной массы полимеров и вязкостные параметры композиции. Так, вязкость композиций, применяемых в урологии, должна составлять 0,1 Па·с, в онкологии — 8,0 Па·с.

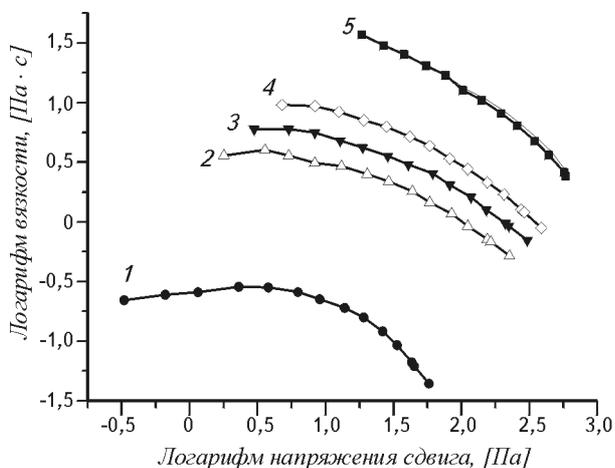
Используемые в наших исследованиях биополимеры имеют линейную структуру, что обуславливает их способность в умеренных концентрациях образовывать гомогенные водные растворы [17, 18]. По характеру течения эти растворы, как и их смеси, относятся к аномально вязким жидкостям. Вопрос выбора концентрации полимеров в депо-композиции связан как с вязкостными свойст-

вами смесей биополимеров, их совместимостью при различных концентрациях, так и с предполагаемой областью медицинского использования.

Из рис. 1 видно, что растворы гиалуроната натрия (ГН), как следует из анализа кривых течения, имеют более высокую степень структурированности, чем растворы альгината натрия (АН). Введение ГН в растворы АН не изменяет характер течения АН-содержащей композиции, хотя количественные характеристики процесса при разных концентрациях ГН различны (см. рис. 1).

В связи с тем, что высвобождение ЛП из гидрогелей зависит от набухания и биодеградации полимеров, представляет интерес оценить влияние на эти характеристики соотношения компонентов АН и ГН в композиции. Для проведения эксперимента из водных растворов АН и ГН и их смесей были отлиты пленки. Поскольку оба гидрофильных биополимера в смесях являются водорастворимыми, пленки в условиях эксперимента очень быстро впитывали воду, что приводило к их набуханию и последующему растворению (рис. 2).

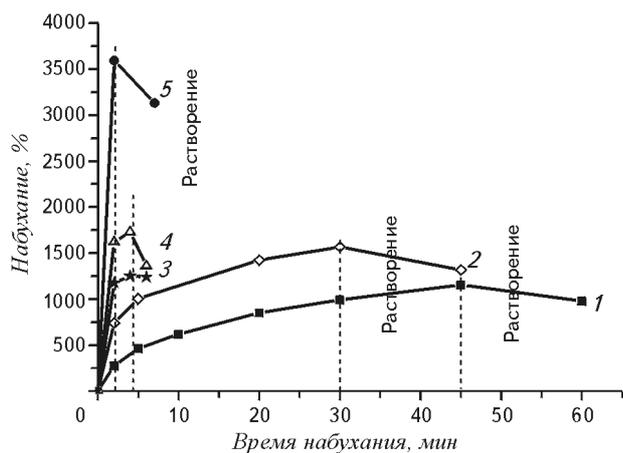
Из рис. 2 видно, что АН и ГН с разной скоростью переходят в раствор: пленки из 100% ГН или с малым содержанием АН набухают существенно быстрее, но при содержании АН в пределах 45—50% набухаемость пленок из смесей полимеров начинает приближаться к значениям, характерным для АН. Одной из причин наблюдаемого влияния состава бинарных пленок на их растворимость, вероятно, является различие в молекулярной массе биополимеров. Существенно более короткие макроцепи АН способны плотнее упаковываться при формировании пленки, чем менее мобильные и более длинные цепи ГН. Полученные результаты важны, например, для урологической практики. При уретральном введении композиции с целью защиты поверхности мочевого пузы-



**Рис. 1.** Кривые течения смесей 7%-ного раствора АН и 0,8%-ного раствора ГН при следующих объемных соотношениях смешиваемых растворов АН/ГН: 0:100 (1); 50:50 (2); 60:40 (3); 70:30 (4) и 100:0 (5)

**Fig. 1.** Flow curves of mixtures of 7% SA solution and 0.8% SH solution at various SA/SH volume ratios: 0:100 (1); 50:50 (2); 60:40 (3); 70:30 (4); and 100:0 (5). X axis, logarithm of shift tension, [Pa]; Y axis, logarithm of viscosity, [Pa·s]

## ВЫБОР СОСТАВА БИОПОЛИМЕРНОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ДЕПО-КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ



**Рис. 2.** Кривые набухания в воде пленок, полученных из 7%-ного раствора АН, 2,5%-ного раствора ГН и их смесей при следующем объемном соотношении АН/ГН: 100:0 (1); 50:50 (2); 30:70 (3); 15:85 (4); 0:100 (5). У axis, swelling rate, %; X axis, time of swelling; **растворение** means **dissolving**

**Fig. 2.** Swelling curves in water of films obtained from 7% SA solution, 2.5% SH solution and their mixtures at the following SA/SH ratios: 100:0 (1); 50:50 (2); 30:70 (3); 15:85 (4); 0:100 (5). Y axis, swelling rate, %; X axis, time of swelling; **растворение** means **dissolving**

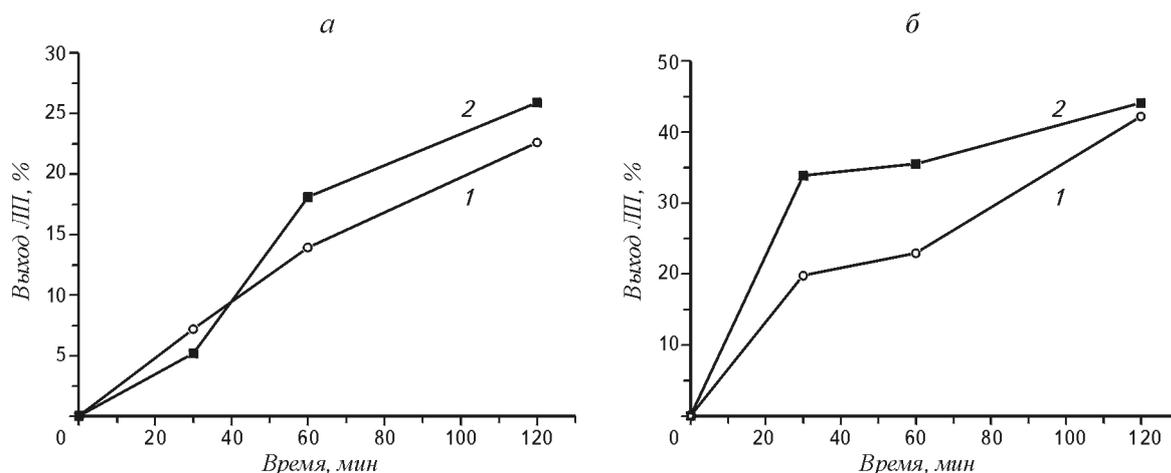
ря целесообразно применение ГН, однако этот биополимер очень быстро выводится из организма. Использование смеси АН—ГН позволяет снизить скорость набухания и время биодеградации ГН и увеличить время его нахождения на поврежденных биологических тканях, тем самым повышая эффективность лечения. Однако при введении композиции через катетер содержание АН из соображений вязкости не должно превышать 60—70%.

Использование гидрогелей как депо-системы способно обеспечить контролируемое высвобождение ЛП за счет изменения состава и соотношения полимеров в композиции. На рис. 3 приведены данные, характеризующие высвобождение препаратов диоксилина и лидокаина из альгинат-

гиалуронатных пленок, отлитых при различном соотношении их водных растворов в композиции.

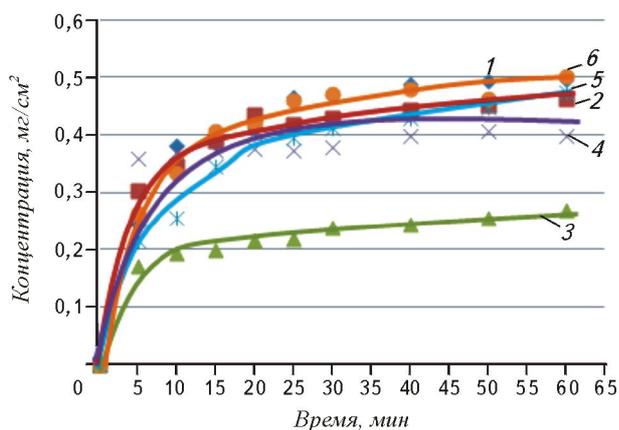
Из рис. 3 следует, что увеличение относительного содержания АН в композиции снижает скорость высвобождения лекарств, что может быть связано с различием в кинетике набухания полимеров (см. рис. 2).

В качестве второго биосовместимого полисахарида, вводимого в композицию на основе альгината с целью регулирования скорости высвобождения ЛП, могут быть использованы пектин или сукцинат хитозана. Например, введение пектина в альгинатную композицию снижает скорость и полноту высвобождения ЛП (рис. 4), а добавление натриевой соли сукцината хитозана, наоборот, повышает скорость и увеличивает полноту высво-



**Рис. 3.** Кривые высвобождения лекарственных препаратов диоксилина (а) и лидокаина (б) из альгинат-гиалуронатных пленок при следующем объемном соотношении исходных растворов АН (2%) и ГН (1%): 70:30(1) и 30:70(2)

**Fig. 3.** Release curves of medicines dioxidine (a) and lidocaine (b) from alginate-hyaluronate films at the following volume ratios of the initial SA (2%) and SH (1%) solutions: 70:30 (1) and 30:70 (2). X axis, time, min; Y axis, yield, %



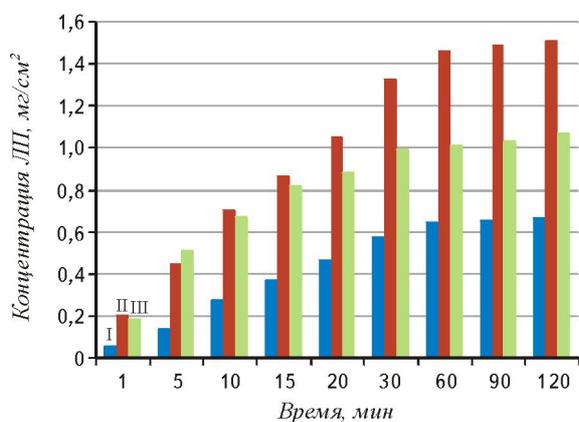
**Рис. 4.** Влияние состава полимерной депо-композиции на скорость высвобождения ЛП диоксида из текстильной аппликации в дистиллированную воду ( $M = 200$ ): 1 — АН (6%) + пектин (1%); 2 — АН (5%) + пектин (2%); 3 — АН (5%) + пектин (1%) + ГН (1%); 4 — пектин (5%) + ГН (1%); 5 — пектин (7%); 6 — АН (7%)

**Fig. 4.** Effect of the depo-material composition on rate of dioxidine release from a textile application into distilled water ( $M=200$ ): 1 — SA (6%) + pectin (1%); 2 — SA (5%) + pectin (5%); 3 — SA (5%) + pectin (1%) + SH (1%); 4 — pectin (5%) + SH (1%); 5 — pectin (7%); 6 — SA (7%). Y axis, concentration,  $mg/cm^2$ ; X axis, time, min

бождения ЛП (рис. 5). Рис. 4 и 5 характеризуют перенос ЛП во внешнюю среду из текстильных аппликаций (инертный целлюлозный носитель) с нанесенной на их поверхность лечебной гидрогелевой композицией из полисахаридов и лекарств.

На основании имеющихся и полученных в данной работе результатов можно выработать следующие рекомендации по практическому применению биополимеров. Если важна регенерация тканей и гемостатические свойства (например, в хирургии), преимущество имеет депо-композиция на основе альгината натрия, обладающего гемостатическими и репаративными свойствами. Для артрологии целесообразно использовать гиалуронат натрия в комбинации с альгинатом, что поможет лучше удерживать ГН на поверхности тканей. Для лечения и предотвращения лучевых реакций в онкологии наряду с альгинатом целесообразно применение растворимых солей хитозана; в этом случае проявляются радиопротекторные и регенерирующие свойства АН, защищающего здоровые ткани от повреждений, и цитотоксические и репаративные свойства хитозана. Для применения в косметологии целесообразно использовать гидрогелевые композиции на основе АН и пектина, а также АН и ГН, обуславливающие влагоудерживающее действие; для урологии — композицию на основе АН и ГН.

Важным свойством гидрогелевых депо-композиций на основе полисахаридов является их способность образовывать полимерную пленку, обладающую высокой адгезией к биологическим тканям, которая определяется полимерным составом композиции. В качестве примера можно привести использование альгинат-гиалуронатной композиции для проведения инстилляций при лечении урологических больных [19]. Ряд патологических процессов затрагивает гликозаминогликановый слой, содержащий ГН и располагающийся в защитном субэпителиальном слое мочевого пузыря. Снижение концентрации ГН при патологических процессах приводит к повреждению этого слоя и уменьшению регенерации эпителия. В этом случае депо-композиция с пониженной вязкостью, распределяясь по внутренним стенкам мочевого пузыря, выполняет лечебную функцию, высвобождая введенный ЛП и одновременно защищая поврежденные ткани. Однако введение



**Рис. 5.** Влияние состава полимерной депо-композиции на скорость высвобождения ЛП мексидола из текстильной аппликации в дистиллированную воду ( $M = 200$ ): I — альгинат натрия; II — сукцинат хитозана; III — смесь альгината натрия и сукцината хитозана (50:50, об.)

**Fig. 5.** Effect of the depo-material composition on rate of mexidol release from a textile application into distilled water ( $M=200$ ): I, sodium alginate; II chitosan succinate; III, mixture (50:50, vol/vol) of sodium alginate and chitosan succinate. Y axis, concentration,  $mg/cm^2$ ; X axis, time, min

ЛП в композиции на основе низкоконцентрированных растворов ГН недостаточно эффективно из-за их быстрой десорбции [19—21]. Эксперименты на изолированном мочевом пузыре крысы по использованию гидрогелевой композиции (вязкость определялась возможностью проведения инстилляций через катетер) на основе АН и ГН позволили увеличить адгезию ГН к поверхности защищаемого органа и пролонгировать действие как ГН, так и ЛП, введенных в композицию. Десорбцию композиции рассчитывали как процентное отношение массы биополимера, высвободившегося из композиции, к нанесенному количеству (таблица).

Как следует из данных, представленных в таблице, альгинат-гиалуронатные композиции десорбируются со стенки мочевого пузыря с существенно меньшей скоростью по сравнению с чистым ГН.

Для визуализации слоя полисахаридной композиции, адгезионно связанного со стенкой мочевого пузыря, использовали анионоактивный краситель (С.I. Reactive Blue 21). Предварительными опытами установлено, что поверхность мочевого пузыря из-за сложного состава и наличия большого количества функциональных групп разного знака интенсивно окрашивается как катионными, так и анионными красителями. В связи с этим был использован краситель, который не способен окрашивать полисахаридный слой. Так как использованные полисахариды в условиях эксперимента содержат анионоактивные группы, был применен краситель, также содержащий анионные группы, — С.I. Reactive Blue 21.

По окончании эксперимента по десорбции композиции в водную среду подложку с образцом погружали в раствор красителя с концентрацией 0,04% на 30 с, затем ополаскивали в воде и проводили фоторегистрацию. В случае полного удаления полисахарида получали интенсивное синее или сине-зеленое окрашивание. При наличии на поверхности биоматериала адгезионного слоя полисахарида, который сам не окрашивался, но препятствовал доступу красителя к белковому компоненту, получали более светлый образец. Данные, представленные на рис. 6, иллюстрируют степень защиты стенки пузыря полимерной гидрогелевой композицией и согласуются с результатами, представленными в таблице.

Таким образом, данные таблицы и рис. 6 демонстрируют возможность регулирования адгезии композиции, вводимой в полый орган, на его внутренней стенке путем изменения соотношения компонентов в полимерной смеси с целью защиты органа и повышения эффективности лечения.

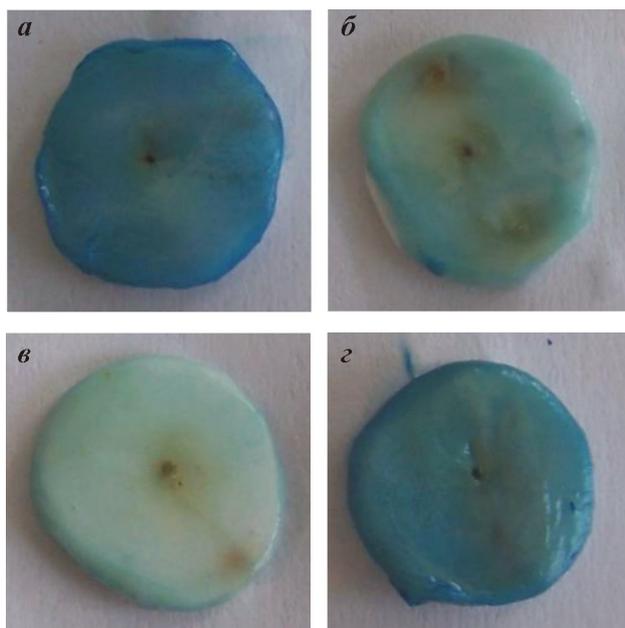
В работе показано, что соединение в гидрогелевой депо-композиции различных биополимеров-полисахаридов позволяет усиливать ее действие за счет суммирования положительных свойств каждого из биополимеров и наметить пути создания депо-материалов с заранее заданным комплексом свойств для применения в различных областях медицины.

Технология получения депо-систем на основе биополимеров-полисахаридов для направленной доставки импрегнированных в них лекарств и биологически активных добавок позволит выпускать широкую линейку медицинских изделий, ис-

**Десорбция альгинат-гиалуронатных композиций, нанесенных на внутреннюю стенку мочевого пузыря крысы, во внешнюю среду (дистиллированная вода, 37°), % от нанесенного количества, при различном соотношении АН и ГН в композиции**

**Desorption to environment (distilled water, 37°C) of alginate-hyaluronate compositions applied to murine bladder internal wall, % of total loaded amount, at various SA/SH ratios in composition**

Время, ч Time, h	Процентное соотношение АН/ГН SA/SH ratio, %			
	70:30	50:50	30:70	0:100
0,5	13,6	28,8	22,8	92,3
1,0	42,2	35,0	49,4	96,0
1,5	62,7	61,3	60,8	97,0
2,0	69,5	72,0	65,0	98,1



**Рис. 6.** Фотографии стенок мочевого пузыря крысы, обработанных анионным красителем, после десорбции слоя полисахаридной композиции (визуализация адгезионного слоя): *a* — контроль (без композиции); *b* — композиция АН (2%) : ГН (1%) = 50:50; *c* — композиция АН (2%) : ГН (1%) = 30:70; *d* — ГН (1%) 100%

**Fig. 6.** Photographs of murine bladder walls after desorption of polysaccharide composition and treatment with anionic dye (visualization of adhesion layer): (*a*), control (without compositions); (*b*), SA (2%) : SH (1%) = 50:50; (*c*), SA (2%) : SH (1%) = 30:70; and (*d*), SH (1%) 100%

пользуя отечественное оборудование и не требуя больших капиталовложений.

Работа проводилась в рамках выполнения гранта РФФИ № 15-29-04847.

The work was performed within the frames of the Russian Fund for Basic Investigations, Project 15-29-04847.

Получено 9.02.16

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Биосовместимые материалы: учебное пособие [Под ред. В.И. Севостьянова, М.П. Кирпичникова]. — М.: Изд-во ООО «Медицинское информационное агентство», 2011. — 544 с.  
Biocompatible materials: A manual [Eds. V.I. Sevostianov and M.P. Kirpichnikov]. — Moscow: Izd-vo OOO Meditsinskoye Informatsionnoye Agentstvo, 2011, 544 p.
2. Кривевский Г. Е. Нано-, био-, химические технологии и производство нового поколения волокон, текстиля и одежды — М.: Известия, 2011. — 526 с.  
Krichevskii, G.E., Nano-, bio-, and chemical technologies and production of new generation fibers, textile and clothes. — Moscow: Izvestiya, 2011. — 526 p.
3. Berger, J. Structure and interactions in covalently and ionically crosslinked chitosan hydrogels for biomedical applications/ J. Berger, M. Reista, J. Mayer, O., Felb, N. Peppasc, R. Gurnyb // Eur. J. Pharm. Biopharm. —2004. — N 57. — P. 19—34.
4. Gainza, G. Advances in drug delivery systems (DDSs) to release growth factors for wound healing and skin regeneration/ G. Gainza, S.Villullas, J.L. Pedraz, R.M.Hernandez, M.Igar-

tua // Nanomedicine: Nanotechnol., Biol. Med. —2015. — V. 11. — P. 1551—1573.

5. Валуева М.И. Лечебные гидрогелевые материалы различной степени структурирования на основе природных полимеров / М.И. Валуева, Т.С. Хлыстова, И.В. Гусев, Н.Д. Олтаржевская // Изв. высших учеб. завед. Технол. легкой пром-ти. — 2012. — № 3. — Т. 17. — С. 59—61.  
Valueva, M.I. Medical hydrogel materials of various structuring based on natural polymers / M.I. Valueva, T.S. Khlystova, I.V. Gusev, and N.D. Oltarzhevskaya // Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedeniy po Tekhnologii Legkoy Promyshlennosti (Proc. of Higher School in Technol. of Light Industry) — 2012. — N 3. — V. 17. — P. 59—61.
6. Бойко А.В., Корытова Л.И., Олтаржевская Н.Д., Анакина Е.Г., Барсуков Ю.А., Быченков О.А., Васильев Г.Л., Вельшер Л.З., Гопта Е.В., Дарьялова С.Л., Демидова Л.А., Дрошнева И.В., Дубовецкая О.Б., Дунаева Е.А., Жабина Р.М., Клименко К.А., Кожевникова С.А., Коробкова А.Ю., Коровина М.А., Корытов О.В., Кривевский Г.Е., Кузьмичев Д.В., Ларионова Н.А., Ломаков С.Ю., Маслюкова Е.А., Мешечкин А.В., Поляков П.Ю., Сокурено В.П., Телеус Т.А., Хазова Т.В., Шипилина Н.П. Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных [Под ред. А. В. Бойко, Л.И. Корытовой и Н.Д. Олтаржевской]. — М.: Специальное изд-во мед. книг: МК, 2013. — 194 с.  
Boiko, A.V., Korytova, L.I., Oltarzhevskaya, N.D., Anakina, E.G., Barsukov, Yu.A., Bychenkov, O.A., Vasiliev, G.L., Velscher, L.Z., Gupta, E.V., Darialova, S.L., Demidova, L.A., Droshneva, I.V., Dubovetskaya, O.B., Dunaeva, E.A., Zhabina, R.M., Klimenko, K.A., Kozhevnikova, S.A., Korobkova, A.Yu., Korovina, M.A., Korytov, O.V., Krichevskii, G.E., Kuzmichev, D.V., Larionova, N.A., Lomakov, S.Yu., Masliukova, E.A., Meshechkin, A.V., Poliakov, P.Yu., Sokurenko, V.P., Teleus, T.A., Khazova, T.V., and Shipilina, N.P. Directed delivery of medical preparations in therapy of oncological diseases

- [Eds. A.V. Boiko, L.I. Korytova and N.D. Oltarzhevskaya] — Moscow: Specialnoye Izd-vo Med. Knig: MK, 2013. — 194 p.
7. *Бычковский П.М.* Получение новой лекарственной формы цисплатина и ее медико-биологические свойства / П.М. Бычковский, Т.Л. Юркштович, Ф.Н.Капуцкий, С.А.Беляев, Е.А.Короткевич, Э.А.Жаврид, С.В.Шелег, А.Ф.Смеянович // Рос. биотерапевт. ж. — 2006. — Т. 5. — № 1. — С. 13.  
*Bychkovskii, P.M.* Obtaining of new medical form of cisplatin and its medicobiological properties / P.M. Bychkovskii, T.L. Yurkshovich, F.N. Kaputskii, S.A. Belyaev, E.A. Korotkevich, E.A. Zhavrid, S.V. Sheleg, and A.F. Smeyanovich // Rossiyskii Bioterapevticheskii Zhurnal (Russian Biotherapeutic J.). — 2006. — V. 5. — N 1. — P. 13.
  8. *Бычковский П.М.* Применение полимерной формы цисплатина. Получение новой лекарственной формы цисплатина для локальной химиотерапии различных новообразований головы и шеи / П.М. Бычковский, Т.Д. Юркштович, А.С. Беляев, Ф.Н. Капуцкий, А.В. Ваккер, И.В. Залуцкий, Э.А. Жаврид // Рос. биотерапевт. ж. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 13.  
*Bychkovskii, P.M.* Use of cisplatin polymeric form. Obtaining of a new medicinal form of cisplatin for local chemotherapy of various neoplasms of head and neck / P.M. Bychkovskii, T.L. Yurkshovich, S.A. Belyaev, F.N. Kaputskii, A.V. Vakker, I.V. Zalutskii, and E.A. Zhavrid // Rossiyskii Bioterapevticheskii Zhurnal (Russian Biotherapeutic J.). — 2006. — V. 5. — N 1. — P. 13.
  9. *Sandford, P.A., Baird, J.* Industrial utilization of polysaccharides: The Polysaccharides. V. 2. [Ed. G.O. Aspinall]. — New York: Acad. Press, 1983. — P. 411—490.
  10. *Day, D. F.* Alginates: Biopolymers from renewable resources [Ed. D.L. Kaplan]. — Berlin: Springer Verlag, 1998. — P. 119—143.
  11. *Колаева А.В.* Разработка технологии стерилизации гидрогелевых лечебных материалов на основе альгината натрия / А.В. Колаева, И.В. Гусев, Т.С. Хлыстова, М.И. Валюева, А.А. Фенин, Т.С. Быркина, Н.Д. Олтаржевская // Бултеровские сообщения. — 2014. — Т. 38. — № 4. — С. 73—78.  
*Kolaeva, A.V.* Development of Sterilization Technology for Hydrogel Medical Materials based on sodium alginate / A.V. Kolaeva, I.V. Gusev, T.S. Khlystova, M.I. Valueva, A.A. Fenin, T.S. Byrkina, and N.D. Oltarzhevskaya // Butlerovskie Soobshcheniya (Butlrtov Commun.). — 2014. — V. 38. — N 4. — P. 73—78.
  12. *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.  
*Khotimchenko, Yu.S.* Physicochemical Properties, Physiological Activity and Application of Alginates, Polysaccharides from Brown Sea Weed / Yu.S. Khotimchenko, V. Kovalev, O. Savchenko, and O. Ziganshina // Biologiya Morya (Sea Biology). — 2001. — V. 27. — N 3. — P. 151—162.
  13. *Fraser, J.R.* Plasma clearance, tissue distribution and metabolism of hyaluronic acid injected intravenously in the rabbit / J.R. Fraser., T.C. Laurent, H. Pertoft // Biochem. J. — 1981. — V. 200(2). — N 15. — P. 415—424.
  14. *Хабаров В.Н. Бойков П.Я., Селянин М.А.* Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине. — М.: Практическая медицина, 2012. — 224 с.  
*Khabarov, V.N.* Hyaluronic acid: Obtaining, characteristics, and application to biology and medicine / V.N. Khabarov, P.Ya. Boikov, and M.A. Selianin. — Moscow: Prakticheskaya Meditsina, 2012. — 224 p.
  15. *Михайлов С.Н., Варламов В.П.* Хитозан — биополимер с уникальными свойствами: Хитозан [Под ред. К.Г. Скрыбина, С.Н. Михайлова, В.П. Варламова]. — М.: Центр «Биоинженерия» РАН, 2013. — С. 5—17.  
*Mikhailov, S.N., and Varlamov, V.P.* Chitosan, a biopolymer with unique characteristics: Chitosan [Eds. K.G. Skryabin, S.N. Mikhailov, and V.P. Varlamov] — Moscow: Tsentr Bioingenieria RAN. — 2013. — P. 5—17.
  16. *Риккардо Муццарелли А.А.* Предисловие. Хитозан *per os*: от пищевой добавки к лекарственному средству [Под ред. А.А. Риккардо Муццарелли]. — Перевод с англ. — Н. Новгород: Изд-во «Вектор-ТиС», 2001. — С. 9—12.  
*Riccardo Muzzarelli, A.A.* Introduction. Chitosan *per os*: from food additive to medical preparation [Ed. A. A. Riccardo Muzzarelli]. N. Novgorod: Izd-vo Vector-TiS, 2001. — P. 9—12.
  17. *Антонов Ю.А.* Термодинамическая совместимость полисахаридов в водных средах / Ю.А. Антонов, М.Г. Плетенков, В.Б. Толстогузов // Высокомолекулярные соединения. Серия А. — 1987. — Т. 29А. — № 12. — С. 2482—2486.  
*Antonov, Yu.A.* Thermodynamic compatibility of polysaccharides in aqueous media / Yu.A. Antonov, M.G. Pletenkov, V.B. Tolstoguzov // High-molecular compounds. Series A. — 1987. — V. 29A. — N 12. — P. 2482—2486.
  18. *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 раст. сырья. — 2014. — № 4. — С. 59—66.  
*Yusova, A.A.* Properties of hydrogels on the basis of mixtures of sodium alginate with other polysaccharides of natural origin / A.A. Yusova, I.V. Gusev, and I.M. Lipatova // Khimiya Rastitel'nogo Syr'ya (Chemistry of Plat Material). — 2014. — N 4. — P. 59—66.
  19. *Олтаржевская Н.Д., Коровина М.А., Кричевский Г.Е., Хлыстова Т.С.* «Умные» композиционные лечебные депо-материалы: Международный научно-практический форум «Физика волокнистых материалов: структура, свойства, наукоемкие технологии и материалы». Сб. мат. — Иваново: Изд-во Ивановского гос. политехн. ун-та, 2015. — С. 44—48.  
*Oltarzhevskaya, N.D.* Smart composed medical depo-materials / N.D. Oltarzhevskaya, M.A. Korovina, G.E. Krichevskii, and T.S. Khlystova // Intern. Sci.-Practical Forum "Physics of fibrous materials: Structure, characteristics, high technologies and materials". Materials. — Ivanovo, 2015. — P. 44—48.

20. Хлыстова Т.С. Лечебные гидрогелевые композиции для применения в урологической практике / Т.С. Хлыстова, М.А.Коровина, Н.Д. Олтаржевская, Я.Б. Миркин // Российский биотерапевт. ж. — 2015. — № 1 — С. 143.

*Khlystova, T.S.* Medical Hydrogel Compositions for Application to Urological Practice / T.S. Khlystova, M.A. Korovina, N.D. Oltarzhenskaya, and Ya.B. Mirkin // *Rossiyskii Bioterapevticheskii Zhurnal (Russian Biotherapeutic J.)*. — 2015. — N 1. — P. 143.

21. Глыбочко В.П. Применение гиалуроновой кислоты в лечении хронического цистита / В.П. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, З.К.Гаджиева, К.Л.Локшин, Я.Б.Миркин // Эффективная фармакотерапия. — 2011. — № 45. — С. 8—11.

*Glybochko, V.P.* Use of hyaluronic acid in therapy of chronic cystitis / V.P. Glybochko, Yu.G. Aliayev, Z.K. Gadzhieva, K.L. Lokshin, and Ya.B. Mirkin // *Effektivnaya Farmakoterapiya (Effective Pharmacotherapy)*. — 2011. — N 45. — P. 8—11.

N.D. OLTARZHEVSKAYA<sup>1</sup>, V.I. SHVETS<sup>2</sup>,  
M.A. KOROVINA<sup>1,\*</sup>, I.M. LIPATOVA<sup>3</sup>,  
and T.S. KHLYSTOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Limited Liability Company *Koletex*, 115093, Moscow Russia

<sup>2</sup>The Lomonosov Moscow University for Fine Chemical Technology, 119571, Moscow Russia

<sup>3</sup>The Krestov Institute for Chemistry of Solutions, 153045, Ivanovo Russia

*e-mail*: koletex@list.ru

## Selection of Therapeutically Active Biopolymeric Composition for Various Fields of Medicine

Characteristics of compositions based on polymers of sodium alginate and sodium hyaluronate (SA and SH, respectively)

and medical preparations of dioxidine, lidocaine and mexidol have been investigated. The viscosity, swellability, rate of release of the preparations in the environment and capacity of adhesion of the compositions to mucosa of a hollow organ in vitro were studied. It was shown that the introduction of SH failed to have a considerable effect on the viscosity of the SA-containing composition. According to the obtained data, the films containing 100% SH or low amounts of SA swell much faster than SA-containing films; however, those with 45—50% SA content can swell to the similar extent with SA films. It was shown that the increase in the SA content in the composition makes lower the rate of the medicine release from it, the effect probably connected with the MM of the studied polymers. Thus, it was demonstrated that the characteristics of the compositions based on SA and SH depend on the amounts and ratios of their components. The possible prospects of the application of the hydrogel depot-compositions on the basis of the studied polysaccharides to systems of directed medicines delivery to lesions are discussed.

*Key words*: biopolymers, depot-materials, direct delivery, polysaccharides, sodium alginate, urology.

*Biotekhnologiya (Biotechnology)*, 2016, V. 32, N 1, P.43—52.

---

\* Author for correspondence.