

Р. М. ИСКАКОВ, Е. О. БАТЫРБЕКОВ, А. Н. ТЛЕУМУХАМБЕТОВА, Б. А. ЖУБАНОВ

## АЛЬГИНАТНЫЕ МИКРОЧАСТИЦЫ КАК НОСИТЕЛИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Широко применяются в фармацевтической промышленности в качестве носителей различных лекарственных препаратов природные полимеры на основе альгиновой кислоты [1–3]. Альгинат представляет собой линейный полисахарид, получаемый из морских водорослей (ламинарий) и состоящий из повторяющихся участков 1,4-β-D-маннуриновой и α-L-гулуриновой кислот. В присутствии двухвалентных катионов альгиновая кислота образует гели, цепь которых построена из звеньев гулуриновой кислоты с участием катиона. Для альгината кальция доказано, что зоны ассоциации имеют надмолекулярную структуру типа «яичной коробки», где каждый катион координирует с 10 кислородными атомами четырех остатков L-гулуриновой кислоты. Прочная структура и высокая пористость альгинатного геля позволяют использовать его для иммобилизации различных физиологически активных веществ [4].

В настоящей статье вкратце приведены результаты исследований по применению модифицированных микрочастиц на основе альгинатных гелей в качестве носителей различных лекарственных препаратов.

Разработаны методы синтеза модифицированных сферогелей на основе альгината кальция, покрытых оболочкой сополимеров класса акриламидов и сегментированных полиуретанов, для контролируемого выделения физиологически активных веществ. Получены микрочастицы с фиксированной толщиной покрытия путем регулирования концентрации раствора сополимера и времени экспозиции. Установлено образование равномерного и цельного слоя, стабилизированного хелатными структурами типа «альгинат–Ca<sup>2+</sup>–сополимер». С помощью нанесенного покрытия удалось стабилизировать гели альгината кальция в физиологических растворах и увеличить время их деструкции от 90–20 мин до 55–60 ч в зависимости от толщины защитного покрытия.

Впервые синтезирован ряд новых водорастворимых акриламидных сополимеров на основе карбокси-*n*-пропилакриламида, акриламида, диметилакриламида и диэтилакриламида. Установлено, что сополимеры связываются (хелатируются)

с ионами кальция и образуют гидрогели с ионно-генными поперечными узлами сшивки. Сополимеры подвергаются внутри- и межмакромолекулярному комплексообразованию за счет взаимодействия карбоксильной группы одного сомономерного звена и амидной группой второго сомономера. Полученные сополимеры использованы в качестве покрытия альгинатных микрочастиц с целью создания систем с управляемым выделением лекарственных веществ [5–8].

Установлен механизм выделения иммобилизованных лекарственных препаратов из модифицированных сферогелей альгината кальция, покрытых сополимерами акриламида и диметилакриламида, по механизму осмотического коллапса. На первом этапе процесса происходит диссоциация альгината кальция в ядре модифицированного сферогеля за счет обмена с ионами натрия. При этом диссоциация затрагивает преимущественно маннуронатные блоки альгината при сохранении хелатированных гулурионатных блоков. Это вызывает уменьшение степени поперечной сшивки геля, повышенную аккумуляцию воды, значительное набухание ядра геля и рост осмотического давления. На заключительной стадии процесса происходят разрыв оболочки сополимера, вызванного избыточным осмотическим давлением, и быстрый выброс иммобилизованного препарата в окружающую среду по типу кинетического «взрыва». Этот процесс можно контролировать путем изменения толщины покрытия, что позволит использовать модифицированные сферогели альгината кальция для время-программируемого пульсирующего выделения лекарственных веществ [9–14].

Впервые получены микрочастицы геля альгината кальция, покрытые оболочкой сегментированного полиуретана с помощью метода эмульсионной поликонденсации на границе раздела фаз. Установлено, что решающую роль в диффузии иммобилизованного препарата через покрытие играет надмолекулярная структура полимера, которая зависит от длины полиэтиленгликолевого сегмента. Показано, что диффузионный процесс протекает в две стадии: медленное выделение

декстрана, обусловленное набуханием полиуретана, и быстрое высвобождение, определяемое длиной полигликолевого фрагмента. Доказано, что в равновесном набухшем состоянии основной движущей силой релиза являются разность концентрации и диффузия декстрана через полиуретановую оболочку. Скорость интенсивного выделения декстрана регулируется структурой полиэтиленгликоля и надмолекулярной организацией мягких сегментов полимера [15].

Показана возможность использования модифицированных сферогелей альгината кальция для целенаправленного управления выделением физиологически активных веществ при хроно-, пульсотерапии и локальном депонировании биологически активных субстанций.

Проведена иммобилизация антибиотика широкого спектра действия рифампицина в структуру микрочастиц альгината кальция, покрытых хитозаном. Известно, что одним из недостатков альгинатных гелей является их деструкция за счет эрозии поверхностного слоя. С целью устранения этого недостатка была проведена поверхностная модификация микрочастиц природным полимером хитозаном. Изучено влияние концентрации полимера и времени модификации на толщину поверхностного слоя гелей. Для определения толщины поверхности был использован краситель конго красный, способный образовывать комплекс с хитозаном. Установлено, что с увеличением концентрации полимера от 0,3 до 1,5 мас.% толщина модифицированного слоя возрастает от 5 до 60 микрон, а увеличение времени экспозиции гелей в 2,5%-ном растворе хитозана с 30 мин до 24 ч приводит к возрастанию толщины слоя от 5 до 20 микрон соответственно. Проведенные исследования позволили определить оптимальную продолжительность модификации поверхностного слоя микрочастиц геля альгината кальция.

Изучено влияние ряда физико-химических факторов на диффузию рифампицина из альгинатных микрокапсул. Концентрацию антибиотика количественно определяли методом УФ-спектроскопии по характерному максимуму поглощения. Определено влияние концентрации альгината и хитозана, концентрации хлорида кальция в среде гелеобразования, молекулярной массы хитозана и pH среды на релиз препарата. Установлено, что наибольшее влияние на процесс высвобождения рифампицина из модифицированного геля оказывают концентрации альгина-

та и хитозана, применяемые при приготовлении микрокапсул [16, 17].

Проведена иммобилизация обезболивающих препаратов казкаина и АВ-101 на модифицированных альгинатных микрочастицах. Исследовано влияние режима сушки образцов на динамику высвобождения препаратов из микросфер. Установлено, что наибольшая скорость выхода наблюдается для набухших образцов, которые были испытаны непосредственно после их получения. Так, выход 50% казкаина или АВ-101 из набухших микрочастиц наблюдается за 30–35 мин, тогда как это же количество препаратов из образцов, подвергнутых щадящему режиму сушки при 20°C, происходит за 40–45 мин. Полное высвобождение казкаина и АВ-101 на 90–95 % происходит в течение 80–100 мин.

Изучено влияние состава альгиновой кислоты на скорость высвобождения АВ-101 из набухших сферических гелей альгината кальция. Для этого были получены микрочастицы с различным соотношением маннурановой и гулурановой звеньев в полисахариде. Установлено, что выход препарата происходит согласно фикувской диффузии и прямо пропорционален корню квадратному от времени. При этом увеличение содержания гулурановых звеньев в альгинате приводит к замедлению скорости высвобождения лекарств на 25–30 мин. Количественный выход препаратов на 95–98% наблюдается в течение 60–65, 75–80 и более 90–95 мин для образцов, имеющих соотношение звеньев маннуранат/гулуранат 1,85 (65:35), 1,5 (60:40) и 1,0 (50:50) в полисахариде соответственно [18–20].

Исследована скорость набухания альгинатных микрочастиц с различным соотношениями М/Г звеньев в физиологическом растворе. Установлено, что все три типа гелей демонстрируют постепенное набухание в течение 50–60 мин. Степень и скорость набухания гелей снижается с повышением содержания гулурановых блоков в полисахариде. Так, максимальное относительное набухание геля состава 1,0 (50:50) составляет 32,5 %, а геля состава 1,85 (65:35) – 48% за 60 мин. После достижения максимального набухания происходит быстрое снижение веса гелей, очевидно вызванное распадом хелатных узлов сшивки геля за счет ионного обмена  $\text{Na}^+$  на  $\text{Ca}^{2+}$ . Важным фактором является совпадение по времени максимального набухания гелей и высвобождения ЛВ из альгинатных микрочастиц.

Из литературных данных известно, что при образовании гелей альгината основную роль играют блоки гулурановой кислоты, где каждый катион кальция координирует с 10 кислородными атомами четырех остатков L-гулураната. При этом происходит образование надмолекулярной структуры полимерной цепи типа «яичной коробки». В то же время свободные звенья маннуроновой кислоты в альгинате способны взаимодействовать с катионом лекарственного препарата за счет электростатических сил, что было ранее показано для растворов альгината натрия и каз-каина. В сформированном альгинатном геле часть молекул препарата будет находиться в свободном состоянии, а другая часть будет связана с блоками маннуроната полисахаридной цепи. Путем изменения состава альгината можно добиться регулируемой скорости высвобождения обезболивающих агентов из сформированных микрочастиц.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о возможности использования модифицированных микрочастиц на основе геля альгината кальция для создания новых лекарственных форм с регулируемой скоростью выделения различных физиологически активных веществ. Применение альгинатов с различным соотношением маннуроновой и гулурановой звеньев, а также покрытий на основе природных и синтетических полимеров является удобным инструментом для контролирования времени высвобождения лекарственных веществ при хроно- и пульсотерапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Жубанов Б. А., Батырбеков Е. О., Искаков Р. М. Полимерные материалы с лечебным действием. Алматы, 2000. 220 с.
2. Платэ Н.А., Васильев А.В. Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986. 296 с.
3. Сулейменов И.Э., Будтова Т.В., Искаков Р.М., Батырбеков Е.О., Жубанов Б.А., Бектуров Е.А. Полимерные гидрогели в фармацевтике: физико-химические аспекты. Алматы; Санкт-Петербург: Эверо, 210 с.
4. Dumitriu S. Polysaccharides as Biomaterials // Polymeric Biomaterials. 2<sup>nd</sup> Ed. New York, 2002. P. 1-61.
5. Iskakov R., Bатырбеков E., Zhubanov B., Kikuchi A., Okano T. Synthesis and properties of new hydrophilic copolymers based on carboxy-n-propylacrylamide // Polymer Sci. Ser. A. 2004. V. 46, N 4. P. 405-410.
6. Iskakov R., Kikuchi A., Okano T., Bатырбеков E., Zhubanov B. New functional polymeric materials of carboxy-n-propylacrylamide and their Ca<sup>2+</sup>-complexes // Proceedings of II International Symposium on Physics and Chemistry of Carbon Materials. Almaty, 2002. P. 95-97.
7. Искаков Р., Батырбеков Е., Жубанов Б., Кикучи А., Okano T. Синтез и свойства новых гидрофильных сополимеров на основе карбокси-н-пропилакриламида // Высокомолек. соедин. Сер. А. 2004. Т. 46, № 4. С. 668-674.
8. Жубанов Б.А., Искаков Р.М., Батырбеков Е.О., Кикучи А. Получение новых сферогелей альгината кальция, модифицированных акриламидными сополимерами // Химический журнал Казахстана. 2003. №1. С. 26-33.
9. Iskakov R., Kikuchi A., Okano T. Pulsatile release of FITC-dextran from calcium-alginate gel beads modified with poly(CNPAAm-co-DMAAm) coating layer // Polymer Preprints. 2001. V. 50, N 10. P. 2186-2187.
10. Iskakov R., Kikuchi A., Okano T. Time-programmed pulsatile release of dextran from calcium-alginate gel beads coated with carboxy-n-propylacrylamide copolymers // J. Control. Rel. 2002. V. 80. P. 57-68.
11. Iskakov R., Kikuchi A., Okano T. Pulsatile dextran release by thermo-responsive poly(carboxy-n-propylacrylamide-co-diethylacrylamide)-coated alginate gel beads // J. Control. Rel. 2003. V. 82. P. 46-54.
12. Iskakov R.M., Bатырбеков E.O., Zhubanov B.A., Kikuchi A., Yamato M., Okano T. Pulsatile Release of HGF from Modified Alginate Gel Beads Promotes Fast Maturation of Blood Vessels // Proceedings of 30<sup>th</sup> Annual Meeting & Exposition of the Controlled Release Society. Glasgow, 2003. P. 750.
13. Iskakov R., Kikuchi A., Okano T. Pulsed dextran release from Ca<sup>2+</sup>-alginate gel beads coated with carboxy-n-propylacrylamide copolymers // Polymer Preprints. 2001. V. 50, N 5. P. 1059.
14. Iskakov R., Bатырбеков E., Dzhumagulova Zh., Zhubanov B. Novel Ca<sup>2+</sup>-containing polymeric materials based on alginate hydrogels // Proceed. Intern. Conference «Development of Rehabilitation Methodology of Environment of the Semipalatinsk Region Polluted by Nuclear Tests». Semipalatinsk, 2002. P. 61-63.
15. Iskakov R., Bатырбеков E., Zhubanov B., Mooney D. J. Microparticles on the basis of segmented polyurethanes for drug respiratory administration // Eurasian Chem. Tech. Journ. 2004. V. 6, N 1. P. 51-56.
16. Батырбеков Е.О., Искаков Р.М., Тлеумухамбетова А.Н., Жубанов Б.А. Иммунизация рифампицина на микро-частицах геля альгината кальция, модифицированных хитозаном // Химический журнал Казахстана. 2004. № 3. С. 176-182.
17. Тлеумухамбетова А.Н., Искаков Р.М., Батырбеков Е.О., Жубанов Б.А. Иммунизация рифампицина на альгинатных носителях // Химия и применение природных и синтетических биологически активных соединений: Труды Международной научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения академика М. И. Горяева. Алматы, 2004. С. 309-311.
18. Iskakov R.M., Bатырбеков E.O., Zhubanov B.A. et al. Immobilization of Analgetic AB-101 into Calcium Alginate Gels // Eurasian Chem. Tech. Journ. 2002. № 4. P. 293-295.
19. Bатырбеков E.O., Iskakov R.M., Boldyrev D.Yu. et al. Nano- and microcapsulate systems of calcium alginate gels as carriers of analgetic drugs // Book of abstracts of International conference «Nanochemistry: new approaches to creation of polymeric systems with specific properties». Tashkent, 2003. P. 46-47.
20. Bатырбеков E.O., Iskakov R.M., Boldyrev D.Yu. et al. Controlled delivery of analgetics from calcium alginate beads // Architecture and Application of Biomaterials and Biomolecular Materials. Symposium Proceedings. MRS. Warrendale, PA. USA. Vol. EXS-1. 2004. P. 413-416.

УДК 541.64:615.217.34

Институт химических наук  
им. А. Б. Бектурова МОН РК

Поступила 3.10.06г.