АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D072100 – Химическая технология органических веществ

Абилова Гузель Кабилетовна

Разработка технологии получения гидрогелевых лекарственных форм и повязок

Диссертационная работа посвящена созданию новых гидрогелевых лекарственных форм, исследованию их основных физико-химических свойств, установлению закономерностей межмолекулярных взаимодействий хитозана с поли(2–этил–2–оксазолином), а также разработке технологической схемы получения пленочных материалов и раневых повязок на основе хитозана.

Все исследования проведены впервые, результаты оформлены в виде одной статьи в журналах с ненулевым импакт-фактором по данным информационной базы компаний Thomson Reuters и Скопус (Scopus) и трех статей в журналах, рекомендованных ККСОН.

Актуальность темы исследования.

Во многих случаях лечение различных повреждений кожи или ожогов, воспалительных кожных заболеваний, хронических ран и профилактика инфекционных заболеваний при повреждениях кожного покрова продолжают оставаться сложной и трудноразрешимой проблемой в связи с распространением резистентности различных видов микроорганизмов к имеющимся антимикробным средствам. Растущая потребность в новых эффективных перевязочных средствах, неэффективность ватно-марлевой повязки для лечения экссудирующих ран и высокая цена повязок зарубежных производителей, значительно ограничивающая их применение в отечественном здравоохранении, ставит новую задачу – создание раневой повязки, позволяющей эффективно, длительно (до нескольких суток) и активно эвакуировать раневое отделяемое, обеспечивая только «вертикальный дренаж» и терапевтический эффект.

Другой важной задачей современной химии медико-биологических полимеров является создание новых эффективных лекарственных форм, способных обеспечить пролонгированное и контролируемое высвобождение лекарственных препаратов и их адресную доставку к месту патологического процесса. Перспективность создания полимерных носителей с пролонгированным действием лекарственных веществ обусловлена тем, что большинство лекарственных препаратов, используемые в практической медицине обладают кратковременным фармакологическим действием, с проявлением побочных эффектов на организм. В этой связи создание лекарственных форм (пленки, гели) на основе водорастворимых и сшитых полимеров рассматривается как наиболее перспективное решение этой

проблемы и представляет несомненную важность и актуальность темы исследования. Применение полимерных форм лекарственных препаратов создает определенные преимущества перед обычными формами, а именно позволяет получить длительный терапевтический эффект поддерживая равномерной концентрации лекарственного вещества в организме в течении длительного времени, уменьшить побочное действие и сократить общий расход лекарственного вещества на курс лечения.

Ранее на кафедре химии и технологии органических веществ, природных соединений и полимеров КазНУ им. аль-Фараби были разработаны пленочные лекарственные формы с пролонгированным действием лекарственных веществ с различной биологической активностью и гидрогелевые повязки на основе ПВП/ПЭГ/агар-агар структурированные наночастицами (НЧ) серебра, повязки, содержащие фитопрепарат Алхидин и анестетик Рихлокаин, исследованы их физико-химические и лечебные свойства.

Настоящая работа является продолжением данных исследований и посвящена разработке технологической схемы получения гидрогелевых материалов с антимикробной активностью для применения в качестве повязок и пленочных лечебных материалов.

Цель диссертационной работы заключается в научном обосновании принципов получения новых гидрогелевых раневых повязок для лечения ран различной этиологии и мукоадгезивных пленочных форм для применения в офтальмологии, отоларингологии, гинекологии, в характеристике особенностей физико-химических и медико-биологических свойств разработанных медицинских изделий, а также разработке технологической схемы получения пленочных материалов и раневых повязок на основе хитозана.

В соответствии с указанной целью работа включала в себя решение следующих **задач:**

- Синтез и установление основных закономерностей формирования гидрогелей на основе хитозана методом радиационного сшивания;
- Исследование физико-химических, механических, антибактериальных и адгезивных свойств, полученных гидрогелевых раневых повязок на основе хитозана;
- Установление закономерностей межмолекулярных взаимодействий хитозана с поли(2-этил-2-оксазолином) комплексом физико-химических методов (ИК-спектроскопия, термический анализ, рентгеноструктурный анализ, сканирующая электронная микроскопия);
- Установление оптимальных условий получения пленочных материалов на основе хитозана и поли(2-этил-2-оксазолина) методом полива и термосшивания; изучение их мукоадгезивных свойств и особенностей высвобождения лекарственных веществ из полимерных матриц методами *in vitro* и *in vivo*, проведение микробиологических исследований полимерных пленок;
- Разработка технологии получения гидрогелевых и пленочных

лекарственных форм на основе хитозана (расчет материального баланса установок, функциональная схема автоматизации, технико-экономическое обоснование).

Объекты исследования: гидрогелевые раневые повязки на основе хитозана (ХТ) и хитозана с серебром (ХТ/Ag), пленки на основе хитозана и поли(2–этил–2–оксазолин) (ХТ/ПОЗ), сшитые пленки на основе ХТ/ПОЗ.

Предмет научного исследования: радиационное сшивание и основные закономерности формирования гидрогеля на основе ХТ и ХТ/Ag, физико-химические свойства гидрогелей на их основе, межмолекулярные взаимодействия ХТ с ПОЗ, физико-химические свойства и микробиологические исследования пленочных лекарственных форм на основе хитозана и поли(2-этил-2-оксазолин).

Методы исследования. В работе использован комплекс современных методов исследования и анализа: ИК-спектроскопия с Фурье преобразованием, термогравиметрический анализ (ТГА), дифференциально-сканирующая калориметрия (ДСК), широкоугольная рентгеновская дифракция (WAXD), сканирующая электронная микроскопия (СЭМ), гравиметрия, диализ, механические испытания (Texture Analyser), флуоресцентная спектрометрия, УФ-спектроскопия, микробиологические испытания, исследования адгезивных и мукоадгезивных свойств гидрогелей и пленок *in vivo* и *in vitro*.

Источниковедческую базу и материалы исследования составляют 202 источников литературы по радиационному методу сшивания гидрогелей, закономерности образования наночастиц серебра, образованию межмолекулярных взаимодействий в смесях различных полимеров, исследования и получения мукоадгезивных лекарственных форм, а также по другим областям естествознания, касающихся темы данного исследования.

Научная новизна:

Установлены основные закономерности формирования гидрогелей на основе поливинипирролидона и хитозана в процессе радиационного сшивания. Показано, что использование хитозана позволяет получать гидрогелевые повязки с меньшим процентным содержанием агар-агара без ухудшения механических и эксплуатационных характеристик по сравнению с коммерчески доступными повязками AQUA DRESS®. Установлено, что на процесс гелеобразования существенное влияние оказывает содержание хитозана в гидрогеле, его молекулярная масса и дозы облучения реакционной смеси.

Впервые доказана совместимость хитозана с поли(2–этил–2–оксазолином) методами сканирующей электронной микроскопии, термогравиметрического анализа и широкоугольной рентгеновской дифракции. Показано, что хитозан с поли(2–этил–2–оксазолином) образует межмолекулярные водородные связи между гидроксильными и амидными группами хитозана и карбонильной группой поли(2–этил–2–оксазолина).

Впервые получены растворимые и сшитые пленочные материалы на

основе ХТ/ПОЗ. Подобраны и оптимизированы рецептуры получения сшитых пленок, установлены основные закономерности и условия термосшивания. Показана, что набухающая способность пленочных образцов ХТ/ПОЗ, снижается с увеличением температуры термосшивания от 100 до 110°С и не зависит от времени термообработки в интервале 4-8 часов.

Впервые полученные опытные образцы пленок на основе ХТ/ПОЗ исследованы в качестве полимерной матрицы для иммобилизации лекарственных веществ. Изучена кинетика высвобождения ЛВ из пленочных материалов на основе линейных и сшитых полимеров ХТ/ПОЗ. Установлено, что присутствие хитозана в пленке способствует пролонгации лекарственного препарата.

Впервые установлена антибактериальная активность пленок на основе ХТ/ПОЗ в отношении *Escherichia coli.* Показано, что бактерицидная активность обусловлена наличием ПОЗ в пленке. Наличие бактерицидных свойств открывает возможности использования пленочных материалов как потенциальных лекарственных форм для адресной доставки ЛВ в офтальмологии и гинекологии.

Впервые с помощью тестов *in vitro u in vivo* изучены мукоадгезивные свойства пленок на основе смеси ХТ/ПОЗ с использованием современных методологий, таких как определение времени удерживания пленки на свежесрезанной бычьей роговице *in vitro*; определение времени удерживания пленок на глазах кроликов-шиншиллы *in vivo*; определение силы отрыва от слизистой вагины овцы. Установлено, что увеличение содержания ХТ в пленках, способствуют усилению их мукоадгезивных свойств, что обусловлено эффектом электростатического взаимодействия между функциональными группами хитозана и муцина, являющегося составляющим слизистой оболочки.

Теоретическая значимость работы.

Установленные в работе закономерности формирования гидрогелей на основе на основе хитозана методом радиационного сшивания вносит существенный вклад в развитие теоретических представлений о методологии получения гидрогелевых раневых повязок и особенностях их физико-химических свойств.

Результаты исследования межмолекулярных взаимодействий между хитозаном и поли(2-этил-2-оксазолином) могут быть использованы в научно-исследовательской практике при разработке других высокоэффективных систем с контролируемой адресной доставкой лекарственных препаратов.

Практическая значимость исследования.

В ходе выполнения исследования разработаны новые мукоадгезивные лекарственные формы на основе хитозана и поли(2-этил-2-оксазолина), содержащие антибиотик ципрофлоксацин и анестетик лидокаин гидрохлорид и гидрогелевые повязки на основе хитозан/серебро с антимикробной активностью, которые могут использоваться для послеоперационного ухода, при лечении гнойных заболеваний и пролежней. Разработана технологическая

схема и функциональная схема автоматизации процесса получения полимерных пленок и раневых повязок на основе ХТ.

Основные положения, выносимые на защиту:

- 1. На гелеобразование в процессе радиационного сшивания значительное влияние оказывает содержание хитозана в исходной реакционной смеси, его молекулярная масса и дозы облучения реакционной смеси;
- 2. Физико-химические и физико-механические характеристики получаемых гидрогелевых повязок существенно зависят от содержания ХТ и наночастиц серебра в гидрогелях;
- 3. Высокая совместимость смесей на основе хитозана и поли(2-этил-2-оксазолина обусловлена формированием водородных связей между функциональными группами данных полимеров;
- 4. Мукоадгезивные свойства получаемых пленочных материалов в значительной степени определяется наличием в их составе хитозана;
- 5. Использование полимерных смесей ХТ/ПОЗ позволяет получить мукоадгезивные пленочные материалы с пролонгированным выделением лекарственных веществ.

Основные итоги диссертационного исследования опубликованы в 9 научных работах, в том числе:

- в одной статье, опубликованных в международных научных журналах, имеющие по данным информационной базы компаний Скопус (Scopus) и Thomson Reuters с ненулевые импакт факторы;
- в трёх статьях, опубликованных в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан;
- в пяти тезисах докладов на зарубежных и республиканских международных конференциях, семинарах и симпозиумах;

Структура и объем диссертации.

Диссертационная работа включает в себя введение, четыре раздела, заключение, а также список использованных источников из 202 наименований. Работа изложена на 135 страницах, содержит 54 рисунков, 29 таблиц.

По результатам диссертационного исследования сделаны следующие выводы:

1. Методом радиационного сшивания получены новые гидрогели на основе хитозана, которые проявляют более высокие сорбционные характеристики и адгезивные свойства по сравнению с коммерчески доступными повязками AQUA DRESS®. Показано, что использование хитозана позволяет получать раневые повязки с меньшим процентным содержанием агар-агара без ухудшения механических и эксплуатационных характеристик. При этом, увеличение хитозана приводит к образованию полимерной сетки с большей пористостью, что способствует повышению набухающей способности гидрогеля.

2. Впервые систематически исследованы механические, адгезивные и

антимикробные свойства новых гидрогелевых материалов на основе хитозана. Показано, что увеличение дозы облучения для формируемых гидрогелей сопровождается повышением их модуля упругости и снижением величины относительного удлинения при разрыве, что обусловлено образованием трехмерной структуры сетки большим числом поперечных сшивок. Кроме того, включение НЧ серебра способствует улучшению механических свойств полученных гидрогелей. Установлено, полученные гидрогели обладают более высокой адгезионной способностью к коже по сравнению с повязки AQUA DRESS®, что обусловлено, очевидно, наличием в их составе хитозана. Выявлено, наличие, синергетического эффекта относительно на антибактериальных свойства повязок, содержащих хитозан и НЧ серебра.

3. Впервые комплексом современных методов изучено межмолекулярное взаимодействие хитозана с поли(2-этил-2-оксазолином). Данные ИК-спектроскопии, наличие одной температуры стеклования в смесях на термограммах ДСК, смещение широкого дифракционного пика от 23,3° до 19,2° на дифрактограммах WAXD свидетельствует о формировании водородных связей между гидроксильными и амидными группами ХТ с карбонильными группами ПОЗ, что обусловливает высокую совместимость смесей хитозана с поли(2-этил-2-оксазолином).

4. Впервые разработаны лекарственные формы в виде водорастворимых и сшитых пленок на основе хитозана и поли(2-этил-2-оксазолина) различного состава. Полученные полимерные пленки исследованы в качестве мукоадгезивных лекарственных форм с помощью тестов *in vitro* и *in vivo*. Показано, что мукоадгезивные свойства пленок обусловлены наличием хитозана в их составе, аминогруппы которого посредством электростатических взаимодействий связываются с отрицательно заряженным составляющим слизистых оболочек – муцином. Установлено пролонгированное высвобождение препаратов (натрия флуоресцеин, ципрофлоксацин, лидокаина моногидрохлорид) из полимерных пленок ХТ/ПОЗ, показано возможность создания на их основе мукоадгезивных лекарственных форм в качестве глазных, вагинальных и буккальных пленок с контролируемым высвобождением. Результаты микробиологических испытаний пленок с лекарственным веществом (ципрофлоксацин) свидетельствует о высокой антибактериальной активности данных образцов против *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli.*

5. Разработаны технологические схемы получения гидрогелевых лекарственных форм и повязок на основе хитозана. Рассчитаны основные материальные потоки, составлен сводный материальный баланс. Разработана функциональная схема автоматизации установки получения полимерной пленки, в частности блока подготовки формовочного раствора, рассчитаны основные технико-экономические показатели производства полимерной пленки

Оценка полноты решения поставленных задач

Полнота решения поставленных задач достигнута путем радиационного синтеза гидрогелей, формованием пленок из водных растворов полимеров и

систематического исследования физико-химических, микробиологических, мукоадгезивных свойств с использованием современных широко апробированных методов исследования (ИК-спектроскопия с Фурье преобразователем, термогравиметрический анализ, дифференциально-сканирующая калориметрия (ДСК), гравиметрия, механические испытания полимерных пленок и гидрогелей, сканирующая электронная микроскопия, исследование мукадгезии с помощью тестов *in vivo* и *in vitro*). Поставленные задачи решены полностью.

Оценка технико-экономической эффективности, предложенной в решении диссертационной работы.

Полученные результаты характеризуются высоким научным и практическим уровнем. Синтезированные в работе новые раневые повязки расширяют арсенал отечественных перевязочных материалов с антимикробной активностью. Разработанные пленочные лекарственные формы на основе водорастворимых и сшитых (водонабухающих) полимеров имеют существенные преимущества. Их использование позволяет увеличить длительность лечебного эффекта, снизить токсическое и побочное действие препаратов за счет пролонгированного действия, тем самым сократить количество приемов лекарственного вещества и уменьшить общий расход препаратов на курс лечения.