

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



РЫТЧЕНКОВ СЕРГЕЙ ВИТАЛЬЕВИЧ

ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПЛАТФОРМА И НОРМЫ КАЧЕСТВА  
БИОДЕГРАДИРУЕМОЙ АППЛИКАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ  
НА БАЗЕ ХИТОЗАНА И ПУТИ ЕЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Научный руководитель:

Степанова Элеонора Федоровна, д. фарм. н., профессор

Волгоград – 2024

**Оглавление**

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	15
1.1 Современное состояние исследований аппликационных лекарственных форм.....	15
1.2 Аппликационные лекарственные формы в качестве средств профилактики осложнений при формировании кишечного анастомоза .....	23
1.3 Ассортимент аппликационных лекарственных форм, применяемых для изолирования кишечного анастомоза .....	26
1.4 Характеристика биополимеров, используемых при создании аппликационной лекарственной формы .....	33
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ЛИТЕРАТУРНОМУ ОБЗОРУ .....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	41
2.1 Объекты исследования .....	41
2.2 Материалы исследования .....	42
2.3 Оборудование и средства измерения .....	43
2.4 Получение пленки на основе хитозана и желатина.....	43
2.5 Получение геля на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы.....	44
2.6 Методы определения норм качества .....	45
2.7 Биофармацевтические исследования .....	53
2.8 Исследование противоспаечного эффекта .....	59
2.9 Статистическая обработка данных.....	62
2.10 Дизайн исследования .....	63
ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ПЛЕНКИ И ГЕЛЯ.....	64
3.1 Выбор состава пленки.....	64
3.2 Выбор состава геля .....	73
3.3 Технология получения пленки на основе хитозана: схема, описание, технология.....	76
3.4 Технология получения мукоадгезивного геля натрий - карбоксиметилцеллюлозы: схема, описание, технология .....	80

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 3 .....	84
ГЛАВА 4. СТАНДАРТИЗАЦИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АППЛИКАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ.....	85
4.1 Стандартизация пленки .....	85
4.2 Стандартизация гелей .....	87
4.3 Исследование стабильности комбинированной АЛФ в процессе хранения	92
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 4 .....	93
ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ АППЛИКАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ .....	94
5.1 Биодegradация аппликационной лекарственной формы в эксперименте <i>in vitro</i> .....	94
5.2 Изучение острой токсичности .....	95
5.3 Конъюнктивальная проба.....	96
5.4 Тест на раздражающее действие при накожной аппликации.....	97
5.5 Внутрикожный тест .....	98
5.6 Определение времени жизни аппликационной лекарственной формы в эксперименте <i>in vivo</i> .....	99
5.7 Определение изолирующего эффекта аппликационной лекарственной формы .....	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 5 .....	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	105
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	108
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	127
Приложение 1. Патент на изобретение .....	128
Приложение 2. Титульный лист лабораторного регламента на производство комбинированной аппликационной лекарственной формы пленки и геля .....	129
Приложение 3. Акт апробации лабораторного регламента.....	130
Приложение 4. Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс.....	131

Приложение 5. Результаты испытаний определения сроков годности разработанной пленки.....	133
Приложение 6. Результаты испытаний определения сроков годности разработанного геля .....	140
Приложение 7. Проект спецификации разработанной комбинированной апликационной лекарственной формы .....	143

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Современный период в фармации характеризуется особой значимостью лекарственных форм (ЛФ), их выраженной принадлежностью к эффективности и безопасности лекарственных средств (ЛС), а также способностью к расширению диапазона их использования. К таким ЛФ относятся аппликационные лекарственные формы (АЛФ). В настоящее время эта объемная группа объединяет ЛФ для перорального, буккального, назального, ректального, вагинального путей введения. АЛФ обеспечивают как системное, так и местное воздействие на организм лекарственных веществ (ЛВ), способны придавать им контролируемость высвобождения и пролонгировать действие ЛС [1-3].

Если рассматривать АЛФ с позиции широты их использования, то в этом отношении выделяются пленки и гели, которые наиболее распространены в медицине и фармации. Данные ЛФ обладают достоинствами, которые сделали их привлекательными для использования в различных направлениях медицинской практики [4, 5].

Так, помимо традиционных путей использования в стоматологии, дерматологии, косметологии, офтальмологии, гинекологии АЛФ начали успешно применяться в хирургической практике, как вспомогательные средства при операционных вмешательствах, в том числе в качестве барьерных средств для изолирования оперируемой области и стимулирования процессов ранозаживления [6].

Однако при использовании АЛФ в хирургии на сегодняшний день есть ряд нерешенных вопросов: состав используемых АЛФ – полимеры, образующие их основу, должны обладать биосовместимостью, биоразлагаемостью, мукоадгезивными свойствами, низкой иммуногенностью, и быть технологически доступными [7, 8].

Не рассматривается вопрос комбинации АЛФ в случае их использования при операциях на кишечнике. Таким образом, дальнейшее рассмотрение и подробный анализ возможностей создания оптимальных лекарственных композиций на базе АЛФ с целью эффективного их применения в хирургии, конкретно при операциях на кишечнике, целесообразно и своевременно.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время в медицине и фармации активно ведутся разработки в области АЛФ на основе агара, желатина, хитозана, гиалуроновой кислоты, пектина, натрия альгината, производных целлюлозы, поли(мет)акриловой кислоты и коллагена [9].

Данные полимерные композиции возможно использовать при получении АЛФ для использования в хирургической практике.

Известен «Способ получения хирургического барьерного материала на основе полисахаридов» [10]. Хирургический барьерный материал в форме криогеля обладает биосовместимыми свойствами и позволяет предупреждать образование спаек в эксперименте *in vivo*. Так же известен «Способ получения противоспаечного пленочного материала на основе производных целлюлозы» [11]. В настоящее время в России зарегистрировано единственное средство отечественного производства в виде геля карбоксиметилцеллюлозы «Мезогель» (ООО «Линтекс», Россия), которое возможно для применения при операциях на органах брюшной полости и органов малого таза [12]. АЛФ зарубежного производства на основе как природных, так и синтетических биосовместимых полимеров были одобрены для клинического применения и активно используются в хирургии за рубежом, такие как Seprafilm [13], Interceed [14], Adept [15] и КолГАРА [16]. Однако нельзя игнорировать тот факт, что эти материалы не обладают абсолютной эффективностью, а также они создают определенные риски безопасности или имеют побочные эффекты. Более безопасные и эффективные

АЛФ для использования при операциях на кишечнике нуждаются в дальнейшем изучении.

### **Цель исследования**

Разработка технологии получения и норм качества комбинированной аппликационной лекарственной формы – геля и пленки на основе хитозана и подтверждение ее эффективности.

### **Задачи исследования**

1. Подобрать оптимальный состав компонентов пленки для создания оригинальной аппликационной лекарственной формы.
2. Разработать технологию и провести анализ качества пленки на основе биodeградируемых полимеров.
3. Получить мукоадгезивный гель и провести анализ его качества.
4. Провести биофармацевтические исследования аппликационной лекарственной формы.
5. Оценить эффективность аппликационной лекарственной формы в эксперименте *in vivo*.
6. Разработать и апробировать подтверждающие целесообразность создания комбинированной лекарственной формы нормативные документы.

### **Научная новизна исследования**

Данная разработка впервые выполнена из биodeградируемых полимерных материалов, в результате чего получена комбинированная АЛФ, которая имеет только одну клеящую сторону и может применяться при операциях на внутренних органах. Компоненты безопасны, имеют удобную лекарственную форму, естественным путем разлагаются в организме. Необходимость разработки данной ЛФ обоснована отсутствием комбинированных АЛФ, возможных для

использования в абдоминальной хирургии отечественного производства. Впервые предложена комбинация из двух ЛФ, для которых разработаны соответствующие технологические схемы и нормы качества.

В ходе работы был впервые подобран оптимальный состав пленок для АЛФ. В качестве пленкообразующих биodeградируемых полимеров были выбраны хитозан и желатин в соотношении пленкообразующих растворов 0,75:1,25. Использование хитозана и желатина обеспечивает экономичность производства АЛФ, так как эти компоненты доступны в Российской Федерации и имеют низкую стоимость по сравнению с другими полимерами. Проведены сравнительные исследования, подтвердившие необходимость введения в состав АЛФ хитозана, улучшающего технологические пленок. В качестве мукоадгезивного геля был выбран раствор Na-КМЦ 1,5%, который продемонстрировал мукоадгезивные и осмотические свойства в эксперименте *in vitro*. Предложена технологическая схема получения комбинированной АЛФ.

Впервые предложены критерии стандартизации комбинированной АЛФ, включающие такие показатели как: описание, размер пленки, рН раствора, распадаемость, потеря в массе при высушивании, однородность массы, стерильность, структурно-механические свойства и индекс набухания пленок, герметичность упаковки, рН, масса содержимого упаковки, стерильность мукоадгезия и осмотические свойства гелей.

Были проведены биофармацевтические исследования: время биodeградации в эксперименте *in vitro* и *in vivo*, конъюнктивальная проба, накожный и внутрикожный тесты АЛФ, которые свидетельствуют о безопасности разработанной АЛФ. Также была определена безопасность АЛФ, которая свидетельствует о том, что разработанная ЛФ относится к классу 4 - малоопасные вещества.

Впервые было изучено влияние АЛФ на послеоперационный спаечный процесс в эксперименте *in vivo*. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что применение АЛФ для изолирования кишечного анастомоза предотвращает образование послеоперационных спаек.



Разработаны и подготовлены к апробации нормативные документы, определяющие практическую значимость предложенной композиции, а также конкретную её перспективность в отношении внедрения.

Новизна и приоритеты проведенных исследований подтверждены патентом Российской Федерации на изобретение RU 2796007 C1 от 16.05.2023 «Композиция для изолирования кишечного анастомоза и предотвращения послеоперационного спаечного процесса» (Приложение 1).

### **Теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования**

Теоретически обосновано совместное использование биodeградируемой пленки и мукоадгезивного геля. Вязкий гель на основе раствора Na-КМЦ 1,5% имеет высокую адгезивную способность к влажным тканям, а также препятствует выходу экссудата за счет разветвленной полимерной структуры. Гель проникает в проколы от хирургической иглы и в разрез ткани, обеспечивая их герметизацию. Пленка изолирует нанесенный гель, препятствует его миграции с места нанесения, физически отделяет кишечный анастомоз и предупреждает образование спаек, способствует пролиферации и заживлению раны в изолированных условиях.

Разработан и утвержден лабораторный регламент на производство АЛФ (Приложение 2). Приведенная технологическая схема позволяет получить АЛФ, которую возможно использовать в хирургической практике при операциях на кишечнике. Получен Акт апробации лабораторного регламента на производство комбинированной АЛФ на оборудовании ООО «Миравита» (акт от 19.04.2024). Сделано заключение о возможности внедрения технологии разработанной АЛФ в производственный процесс предприятия (Приложение 3).

Представленные методики стандартизации пленок на основе хитозана и мукоадгезивного геля позволят осуществлять контроль качества изготовленной АЛФ.

Технология получения АЛФ, методики стандартизации и результаты исследования эффективности применения используются в учебной и научно-исследовательской работе кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (акт от 15.04.2024), а также кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (акт от 15.04.2024). Акты внедрения представлены в Приложении 4.

Получен патент на изобретение «Комплекс для изолирования кишечного анастомоза и предотвращения послеоперационного спаечного процесса» (RU 2796007 C1 от 16.05.2023).

### **Методология и методы исследования**

Методология разработки комбинированной АЛФ, состоящей из биodeградируемой пленки на основе хитозана и желатина и адгезивного геля на основе 1,5% раствора Na-КМЦ обоснована научной концепцией, включающей теоретический, технологический, биофармацевтический, аналитический и фармакологический блоки, логическую их последовательность и взаимосвязь, что в полной мере отражено в диссертационном исследовании. Для решения поставленных задач применены методы, фармацевтической технологии и анализа, биофармацевтические методы в эксперименте *in vitro*. Для определения эффективности разработанной АЛФ проведены фармакологические испытания *in vivo* на модели кишечного анастомоза.

С целью выбора оптимального состава полимерной пленки проводили эксперимент, состоящий из двух этапов. На первом этапе критериями отбора экспериментальных образцов являлись результаты оценки внешних характеристик полученных пленок: однородность, отсутствие микротрещин и разрывов, полное отклеивание от пластиковой подложки без разрыва и повреждения пленки. На втором этапе отбора оптимального состава полимерной пленки была проведена оценка следующих технологических параметров:

толщина, прочность на разрыв, удлинение при разрыве, индекс набухания. Эти критерии были определены опытным путем, они являются важными для биофармацевтической оценки АЛФ в виде пленки. Анализ технологических параметров пленок проводили в соответствии с требованиями Государственной Фармакопей Российской Федерации XV издания (ГФ РФ XV). С целью определения безопасности, разработанной АЛФ были проведены биофармацевтические исследования. Для всех данных применяли описательную статистику, рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение среднего. Для сравнения двух выборок проводили расчет с использованием критерия Манна-Уитни. Для выявления достоверности различий при множественном сравнении был использован однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA с поправкой Тьюки) для группового сравнения. Полученные результаты считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Статистическая обработка результатов была проведена с помощью компьютерных программ Microsoft Excel, GraphPad Prism 8.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Результаты анализа сведений из источников литературы, касающихся АЛФ, их значимости, технологии и возможностей использования.
2. Результаты исследований по разработке технологии и биофармацевтического изучения пленки и геля.
3. Результаты исследований по стандартизации предложенных АЛФ.
4. Результаты исследований в отношении эффективности и безопасности предложенных АЛФ.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Научные результаты и выводы, приведенные в диссертации, основываются на экспериментальных данных, выполненных и представленных в работе. Их достоверность подтверждается объемом информационной базы, широтой

проведенных исследований, использованием современных методов анализа, математическими методами исследований и статистической обработки данных в соответствии с ГФ РФ XV.

Основные положения диссертации представлены и доложены на следующих конференциях: 78-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 2020), Всероссийской студенческой научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы фармацевтических и естественных наук» (г. Иркутск, 2020), 75-й Международной научно-практической конференции студентов-медиков и молодых ученых «Современная медицина и фармацевтика: новые подходы и актуальные исследования» (г. Самарканд, Узбекистан, 2021), 79-й Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (г. Волгоград, 2021), «XXV Региональной конференции молодых ученых и исследователей Волгоградской области» (г. Волгоград, 2021), «XXVI региональной конференции молодых ученых и исследователей Волгоградской области» (г. Волгоград, 2022), «XXVIII региональной конференции молодых ученых и исследователей Волгоградской области» (г. Волгоград, 2023), XI Международной научно-практической конференции «Беликовские чтения» (г. Пятигорск, 2023).

### **Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с НИОКТР Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации №121082500130-5: Разработка новых и совершенствование существующих лекарственных препаратов природного и синтетического происхождения.

## **Личный вклад автора в проведенное исследование и получение научных результатов**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления и объектов исследования, постановке цели и задач, проведении эксперимента, обобщению полученных данных и их статистической обработке. Доля участия в объеме проведенной работы составляет не менее 90%.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.4.1 – Промышленная фармация и технология получения лекарств. Результаты проведенных исследований соответствуют пунктам 2 и 3 паспорта научной специальности 3.4.1 – Промышленная фармация и технология получения лекарств, а именно пунктам:

2. Проектирование и разработка технологий получения фармацевтических субстанций и лекарственных форм, утилизация производственных отходов с учетом экологической направленности. Стандартизация и валидация процессов и методик, продуктов и материалов. Оптимизация организационных и технологических процессов при разработке и получении лекарственных средств.

3. Исследование биофармацевтических аспектов в технологии получения лекарственных средств, их дизайн и изучение фармацевтических факторов, влияющих на биодоступность. Разработка и валидация бионалитических методик. Исследование стабильности лекарственных средств.

### **Публикации материалов исследования**

По теме диссертационной работы опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки

России для опубликования основных научных результатов диссертаций. Получен патент РФ на изобретение

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и 7 приложений. Работа изложена на 144 страницах, включает 22 рисунка и 28 таблиц. Список литературы содержит 150 источников, в том числе 39 на иностранном языке.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Современное состояние исследований аппликационных лекарственных форм

Аппликационные лекарственные формы (АЛФ) чаще всего используются для нанесения на кожу, слизистые оболочки и влажные раны, обладают мукоадгезивными свойствами, обеспечивая пролонгированный эффект лекарственных веществ (ЛВ) на месте нанесения, либо изолируя поврежденную область от других тканей. В качестве аппликационных систем используют мягкие, жидкие и твердые лекарственные формы (ЛФ). К мягким АЛФ относятся гели, к жидким – водные растворы полимеров, к твердым – букальные таблетки, пленки на основе природных, полусинтетических и синтетических полимеров, микро- и нано-носители [9, 17].

Полимерные мукоадгезивные пленки являются перспективной формой лекарственных средств. Пленки обладают гибкостью, что позволяет им принимать форму поверхности, на которую они наносятся. Это повышает удобство и эффективность их использования, а также возможность точного дозирования лекарственных веществ в месте аппликации. Кроме того, пленки обладают пролонгированным действием, по сравнению с гелями или мазями, что способствует улучшению результатов терапии. Технология лекарственных форм, обладающих адгезивными свойствами должна включать введение в состав АЛФ полимеров и поверхностно-активных веществ [18, 19].

А. Л. Голованенко и соавт. сообщают и о других преимуществах полимерных мукоадгезивных пленок – их способности обеспечивать постепенное высвобождение лекарственных веществ, что способствует поддержанию необходимой концентрации лекарственных компонентов в тканях на протяжении длительного времени [20].

Традиционно лекарственные пленки применяются в стоматологической и офтальмологической практике, однако в последние годы они стали также активно

использоваться в качестве терапевтических систем для заживления и изолирования ран.

Глазные пленки обладают рядом преимуществ по сравнению с жидкими лекарственными формами, используемыми в офтальмологии: более длительное время задержания на поверхности глаза, пролонгированный эффект, точная дозировка и повышенная стабильность [21, 22].

По данным Мельниковой А. А. одной из первых в офтальмологической практике стала применяться полимерная пленка «Окусерт», однако одним из недостатков данной системы являлось ее свободное перемещение по слизистой глаза, что провоцировало раздражение [23].

В составе терапевтической системы «Окусерт» в качестве основы применялись синтетические полимеры, обладающие слабыми мукоадгезивными свойствами, в результате чего лекарственная форма не обладала адгезией к слизистой. Целесообразным представляется использование в технологии создания пленок мукоадгезивных природных полимеров, которые обеспечивали бы фиксацию ЛФ на месте нанесения, регулируемым временем биodeградации и не обладали бы раздражающим действием.

Согласно информации Азнабаева М. Т. и соавт. введение мукоадгезивных полимеров, таких как производные целлюлозы, поливинилпирролидона, акрилатов в состав глазных пленок придает необходимые мукоадгезивные свойства, в результате чего ЛФ не будет свободно перемещаться по поверхности глаза. Это позволит минимизировать раздражение и вымывание ЛВ со слизистой, что способствует повышению эффективности и длительности действия [24].

Пленки, которые применяются в стоматологии, обычно имеют более сложное слоеное строение: слой мукоадгезива контактирует со слизистой оболочкой, а с другой стороны имеется покрытие, которое минимизирует потерю лекарственного вещества и его проглатывание, таким образом, обеспечивается однонаправленное высвобождение ЛВ в сторону пораженной ткани [25–27].

Аверьянов С. В., и соавт. отмечают следующие преимущества стоматологических пленок: нанесение лекарственных пленок непосредственно на



пораженную область позволяет доставить активные компоненты напрямую к очагу воспаления, что обеспечивает быстрое и эффективное действие лекарственного вещества без необходимости принятия его внутрь, минимизируя побочные эффекты. Благодаря возможности регулирования кинетики высвобождения активных компонентов, пленки позволяют достичь длительного терапевтического эффекта. Кроме того, комбинирование различных лекарственных веществ в одной пленке позволяет эффективно бороться с различными заболеваниями [28].

Мизина П.Г., и соавт. подчеркивают, что полимеры играют ключевую роль в составе лекарственных пленок, поскольку они выступают в качестве носителей для лекарственных веществ и определяют структурно-механические, технологические и потребительские свойства этой лекарственной формы [29].

Меркурьева Г.Ю. и соавт. сообщают, что среди наиболее часто используемых полимеров с мукоадгезивными свойствами можно выделить природные полимеры – желатин, коллаген, производные целлюлозы, альгиновую кислоту и синтетические – поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиэтиленоксиды [30].

Выбор подходящего полимера зависит от целей и требований к конкретному препарату, поскольку гидрофильные полимеры обладают способностью хорошо взаимодействовать с мукозными поверхностями, обеспечивая длительное пребывание лекарственного вещества на пораженной области [31].

Ананьев В. Н. и соавт. предлагают использование желатина в качестве оптимального мукоадгезивного пленкообразователя, так как желатиновые пленки, благодаря своим свойствам, обладают возможностью служить носителями для различных лекарственных веществ. Они способны эффективно удерживать и высвобождать активные компоненты, что позволяет регулировать кинетику действия препаратов и достигать желаемого терапевтического эффекта. Так, разработаны стоматологические пленки на основе желатина, которые содержат в

своем составе антибиотики, фитопрепараты, а также синтетические вещества [32, 33].

Кроме того, желатиновые пленки показывают признаки нанотехнологических структур, что говорит об их высоком потенциале в использовании в качестве современных лекарственных форм. Нанотехнологические структуры обладают уникальными свойствами, такими как увеличенная площадь взаимодействия с тканями и улучшенная биодоступность лекарственных веществ [34].

В настоящее время также используются гемостатические мукоадгезивные ЛФ на основе желатина, такие как: Spongostan (Johnson & Johnson, США), Surgiflo (Johnson & Johnson, США) и Желпластан (ООО НПО Танаис, Россия).

Молчанова А.А. и соавт., а также Панов А. А. и соавт. описывают «Spongostan», как гемостатическую губку, способную впитывать количество крови в 45 раз, превышающее собственную массу, что позволяет использовать ее при сильном кровотечении, при этом ЛФ удерживается на месте нанесения, затем средство превращается в гелевую массу и полностью биodeградируется в течение 3-5 недель. Структура губки – это однородная пористая, очищенная желатиновая пена, способная удерживать тромбоциты и активизировать их, в результате чего происходит естественная коагуляция [35, 36].

Калинин Р.Е. и соавт., а также Landi и соавт. сообщают, что для повышения эффективности желатиновых гемостатических средств была создана текучая гелевая матрица на основе комбинации тромбина с желатином «Surgiflo», сочетающая в себе абсорбирующие и гемостатические свойства. Также ЛФ может удерживаться на влажной ране за счет мукоадгезивных свойств полимера [37, 38].

Петлах В. И. и соавт., а также Щукина А. С. и соавт. сообщают об еще одной ЛФ на основе желатина «Желпластан» – отечественное средство, состоящее из животной плазмы, содержащей различные факторы свертывания крови, пищевого желатина и антибиотика канамицина. В экспериментальных исследованиях установлено, что желпластан увеличивает скорость свертывания крови, обладает адгезивными и антибактериальными свойствами, полностью

биodeградируется в тканях, не оказывает токсического действия на организм [39, 40].

Таким образом, правильный выбор комбинации полимера и действующих веществ позволяет оптимизировать эффективность и безопасность АЛФ, делая их удобными для использования пациентами и обеспечивая достижение желаемого терапевтического эффекта.

Кищенко В.М. с коллегами отмечают, что лекарственные пленки широко используются в офтальмологии и стоматологии, однако они также эффективно применяются при лечении ран и ожогов. Пленки обеспечивают длительное фармакологическое действие за счет постепенного высвобождения лекарственных веществ из матрицы-носителя в очаг поражения. Они хорошо адгезируются на влажных ранах, сохраняя целостность, удобны в использовании и хранении, оказывают локальное действие. Полимерные пленки обычно не содержат отдельного адгезивного слоя и сцепляются с поверхностью за счет свойств полимеров, входящих в их основу [41, 42].

По мнению Титова Г.П. и соавт. разработка лекарственных пленок на основе биосовместимых полимеров может представлять собой важный шаг в улучшении лечения ожогов и ран. Данные пленки могут обладать рядом преимуществ по сравнению с традиционными формами лечения, такими как мази, гели, аэрозоли. Во-первых, лекарственные пленки обеспечивают более точное и равномерное распределение лекарственного вещества на поверхности раны, что способствует улучшению эффективности лечения. Также они способны поддерживать постоянную концентрацию лекарственного средства в очаге поражения, что особенно важно для контроля инфекции и стимуляции процесса заживления. Во-вторых, биополимеры обладают хорошей совместимостью с тканями человеческого организма, что уменьшает риск возникновения аллергических реакций и других осложнений. Это делает лекарственные пленки безопасными для использования и способствует оптимальному заживлению ран [43– 46.].

В качестве современного эффективного ранозаживляющего средства Саломатина Е. В. с коллегами предлагают использовать пленку на основе хитозана и полилактида, представляющую собой биосовместимую композицию, которая стимулирует процессы клеточной регенерации, обладает антимикробными свойствами и позволяет ускорить процесс заживления более чем в два раза по сравнению с естественным процессом. При этом отсутствуют воспалительные осложнения, и не требуется использование специальных бактерицидных препаратов. Использование данной композиции может значительно улучшить результаты лечения и сократить время заживления ран [47–49].

Также активно в медицинской практике используются биodeградируемые гемостатические средства на основе хитозана [50]: HemCon (Hemorrhage control technologies inc., США), Celox (Med Trade, Великобритания), Гемофлекс Комбат (ООО Инмед, Россия).

Самохвалов И. М. и др. описывают HemCon, как гемостатическую мембрану, состоящую из деацетилированного хитозана, закрепленного на стерильном пенном материале-носителе. Гемостатический эффект данного средства опосредован связыванием отрицательно заряженных эритроцитов молекулами хитозана [51–53].

Гоменюк Д. Т. и соавт. сообщают, что «Celox» представляет собой гранулы хитозана, которые при введении в рану, адгезируются на влажной поверхности, оказывают абсорбирующий, дегидратирующий эффекты, а также способствуют гемостазу за счет связывания с отрицательно заряженными эритроцитами [54–55].

Давыденко В. В. и коллеги описывают «Гемофлекс Комбат», как состоящую из нановолокон хитозана ЛФ, представляющую собой многослойный бинт, впитывающий значительные объемы крови, оказывая гемостатическое и противомикробное действие при введении в рану за счет свойств хитозана [56–58].

Таким образом, хитозан и желатин представляются перспективными полимерами для создания пленок, поскольку они обладают адгезивными,

абсорбирующими, изолирующими и гемостатическими свойствами, а также позволяют комбинировать в составе ЛФ несколько ЛВ [59–63].

Базаркина О. В. и коллеги сообщают, что также гели на основе гидрофильных полимеров в качестве мукоадгезивных лекарственных форм часто используются для локального и длительного действия на поверхностях тканей, таких как слизистые оболочки полости рта, глотки, влагалища и прямой кишки, а также на раневых поверхностях. Они обладают способностью прочно сцепляться с влажными тканями благодаря своей вязкости и адгезивным свойствам полимеров, входящих в состав основы, что позволяет им задерживаться на месте нанесения и обеспечивать длительный контакт между лекарственным веществом и тканью. Мукоадгезивные гели могут применяться для обеспечения локального действия ЛВ, для изолирования поврежденных тканей, контролируемого высвобождения ЛВ на протяжении длительного времени [64–65].

Федосов П.А. и соавт. сообщают, что на сегодняшний день фармацевтическая промышленность предлагает широкий выбор препаратов для заживления ран. Особый интерес вызывают гели, которые при нанесении создают защитную пленку против микробной контаминации и прочно адгезируются на влажной поверхности, что играет значительную роль в процессе заживления ран. Основой данных гелей может служить хитозан, который обладает бактерицидными свойствами. Что касается ранозаживляющего действия хитозана, оно объясняется двумя возможными механизмами - стимуляцией иммунного ответа через воздействие на макрофаги и использованием ацетилглюкозамина в качестве предшественника мукополисахаридов, которые играют важную роль в создании биоструктур, стимулируют пролиферацию фибробластов и увеличивают выделение медиаторов иммунного ответа [66].

Филатова А.В. и др., описывает разработанную гелевую композицию на основе структурированного водного раствора Na-КМЦ, содержащую антибактериальные, антисептические и иммуномодулирующие ЛВ. В результате исследования был сделан вывод о том, что учеными создана гелевая основа, отвечающая стандартам для мягких лекарственных форм. Эксперименты с этой

гелевой основой показали, что при контакте с кожей и открытыми ранами она не имеет токсичного, аллергенного или канцерогенного воздействия. Она также оказалась пластичной, стабильной при хранении, удобной для равномерного нанесения. Благодаря этим свойствам, возникает потенциал для разработки гидрогелевой основы на основе структурированного водного раствора Na-КМЦ, которая может быть использована для создания мукоадгезивных средств для заживления ран [67].

Т.О. Лагвилава и соавт. сообщают, что для эффективного локального лечения гнойно-некротических поражений кожи крайне важно выбрать оптимальные составы для заживления ран, обеспечивающие эффективное заживление во влажной среде, которая не способствует образованию зон вторичного некроза и рецидивов поражения. В этом контексте предлагается использование различных видов кремов и раневых покрытий. Перспективным подходом к улучшению процесса заживления ран может стать разработка гелевых средств на основе редкосшитых акриловых полимеров [68].

Однако следует учитывать, что акриловые полимеры не являются биodeградируемыми и могут использоваться только при создании ЛФ для наружного применения.

ГФ XV допускает изготовление гелей на различных типах гидрофильных основ (например, гели метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, гели полиэтиленоксидов, карбопол). В качестве пленкообразующей основы (матрицы) при производстве пленок из биodeградируемых материалов используют полимерные материалы синтетического и природного происхождения, не взаимодействующие химически и биологически с фармацевтической субстанцией и обладающие склонностью к набуханию и постепенному высвобождению действующего вещества. Пленки могут быть получены на основе полимеров, таких как: коллаген, желатин, полисахариды, агар, пектины, альгинаты, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, производные целлюлозы в различных сочетаниях и концентрациях [69].

## **1.2 Аппликационные лекарственные формы в качестве средств профилактики осложнений при формировании кишечного анастомоза**

Kazemzadeh-Narbat M., и соавт. отмечают, что в последние десятилетия, несмотря на усовершенствование техники формирования кишечного анастомоза (КА), методов профилактики и ранней диагностики, несостоятельность КА остается актуальной проблемой абдоминальной хирургии. Кроме несостоятельности кишечного шва при формировании КА, еще одним, наиболее распространенным осложнением является образование спаек, которое наблюдается у 64-90 % прооперированных [70].

В настоящее время поиск решения проблемы изолирования КА ведется в различных направлениях, одним из наиболее перспективных является использование способов изолирования швов на кишечнике с помощью пленок и гелей на основе природных и синтетических полимеров [71].

На данный момент существует несколько противоспаечных средств различных типов, однако они демонстрируют недостаточную эффективность и имеют ограничения в применении. Кроме того, коммерчески доступные противоспаечные средства производятся за пределами России, что ведет к высокой цене и зависимости от импорта. В настоящее время для абдоминальной хирургии не найдено оптимального решения, которое бы сочетало доступность с высоким качеством.

В настоящее время в научной литературе сообщается о разработке достаточно широкого спектра так называемых «барьерных средств» (БС) с целью профилактики осложнений при формировании КА, для изолирования кишечного анастомоза от окружающих органов и тканей и предотвращения развития спаечного процесса [72].

Holmer С. с коллегами сообщают, что разработанные средства представлены такими ЛФ, как растворы, губки, пленки, гели. Основными требованиями, предъявляемыми к БС являются: биodeградируемость, выраженные адгезивные свойства, способность к поглощению экссудата и локализация на месте

наложения в течение критического периода развития спаек (3-5 дней после операции) [73, 74].

Borghese В., Marzouk Р. и др., предлагают все соединения, которые в настоящее время используют для получения БС разделить условно на пять типов:

1. природные биомакромолекулы, встречающиеся в организме человека такие как: гиалуроновая кислота, коллаген, и фибрин;

2. природные биомакромолекулы, не встречающиеся в организме человека такие как: декстран, крахмал, целлюлоза, окисленная регенерированная целлюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, хитозан, альгинат, желатин;

3. синтетические полимеры, расщепляющиеся на небольшие молекулы, такие как: полимолочная кислота, полигликолевая кислота и поликапролактон; синтетические полимеры – полиэтиленгликоль и поливиниловый спирт;

4. инертные синтетические полимеры с высокой химической стабильностью, такие как: политетрафторэтилен, силикон и полиэтилен высокой плотности [75].

Все биodeградируемые материалы, за исключением типа 1, не являются полностью биосовместимыми. Воленко А. В. и соавт. отмечают, что гиалоурановая кислота является наиболее широко используемым веществом, так как представляет собой иммунологически инертный, и биоразлагаемый компонент тканей человека. Однако немодифицированная гиалурановая кислота биodeградирует в течение 2-3 дней, не выдерживая требований по длительности периода биотрансформации. Коллаген и фибрин – белки внеклеточного матрикса, которые могут способствовать росту фибробластов, что ускоряет процесс заживления раны [76].

Однако данные вещества не обладают геле- или пленкообразующими свойствами и могут входить в состав АЛФ в качестве активных компонентов, стимулирующих процессы регенерации тканей или обеспечивающих дополнительную мукоадгезию.



Хмаро Н. И. и соавт. указывают, что биополимеры второго типа обычно используют в качестве средств для стимулирования заживления ран из-за их способности образовывать полимерные покрытия, гели и прочно адгезироваться на влажных тканях, способствуя процессу заживления [77].

Преимущество применения этих материалов заключается в том, что продуктами их разложения являются биомолекулы, такие как сахараиды и аминокислоты, которые могут метаболизироваться без появления нежелательных эффектов. Однако при использовании материалов данного типа возможен эффект гиперпролиферации соединительной ткани, что может способствовать интенсификации спаечного процесса.

Yadav D. и соавт. сообщают, что соединения третьего типа также способны гидролизироваться либо под воздействием воды, либо гидролазы серозной жидкости, с образованием продуктов гидролиза, представляющих собой кислоты, такие как молочная и гликолевая, которые могут способствовать интенсификации процессов местного воспаления, что является нежелательной реакцией во время ранозаживления [78].

Brown C. B. и др. сообщают, что из соединений четвертого типа наиболее часто используемым для получения БС является полиэтиленгликоль из-за его способности удерживать воду и адгезироваться на влажных тканях. Однако полиэтиленгликоль не подвергается биологическому разложению и не метаболизируется, что обуславливает необходимость проведения повторной операции по его удалению [15].

Имеются научные данные, что полимеры пятого типа, используемые в качестве твердого мембранного барьера, не нашли широкого применения в клинической практике. В ответ на введение в брюшную полость данных веществ формируется стойкое воспаление, в основном вызванное неспецифической адсорбцией белка, что приводит к инкапсуляции мембраны. Поэтому биологически инертные твердые мембраны иногда необходимо удалять с помощью вторичной хирургической процедуры [79].

Таким образом, наиболее перспективными для разработки БС представляются полимеры первого и второго типов.

### **1.3 Ассортимент аппликационных лекарственных форм, применяемых для изолирования кишечного анастомоза**

Duarte A. P. с коллегами. отмечают, что наиболее эффективным методом снижения случаев несостоятельности КА образования ПС является изолирование КА и уменьшение контакта между органами в брюшной полости и поврежденной брюшиной с помощью физических барьеров – аппликационных лекарственных форм [80–81].

Исследованиям АЛФ для изолирования КА уделяется большое внимание. Высокая степень мукоадгезии, ингибирование воспаления и фибробластов, стимулирование пролиферации мезотелиальных клеток и изолирование поврежденных тканей являются ключевыми моментами для достижения противоспаечного эффекта за счет использования АЛФ.

Tang J. и соавт. отмечают, что барьерный материал для изолирования КА должен иметь следующие характеристики: быть биосовместимым, обладать низкой иммуногенностью, не вызывать новой или дополнительной воспалительной реакции, быть биodeградируемым, полностью покрывать поврежденную область, обеспечивая изолирование раны от окружающих тканей. Барьерный материал должен оставаться на месте наложения в течение критического периода развития спаек (3-5 дней после операции) [82].

Выделяют несколько групп ЛФ используемых при проведении операций на кишечнике с целью изолирования КА от окружающих тканей. Используемые в настоящее время противоспаечные средства представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Ассортимент противоспаечных средств, используемых при операциях в брюшной полости

№ п/п	Группа лекарственных форм	Примеры используемых средств
1	Растворы	Изотонический раствор натрия хлорида, раствор

№ п/п	Группа лекарственных форм	Примеры используемых средств
		Рингера, 32% декстран (Huskon, Pharmacia, Швеция), икодекстрин 4% раствор (Adept, Baxter Healthcare, США)
2	Гели	Полиэтиленгликоль (SprayGel, Confluent Surgical, США), ателоколлаген 1-го типа и окисленный мальтодекстрин (Prevadh КМО, Sofradim, Франция), карбоксиметилцеллюлоза (Мезогель, Линтекс, Санкт-Петербург), бычий альбумин (Bioglue, CryoLife, США)
3	Пленки	Пористый политетрафторэтилен (Preclude, Gore-Tex, Gore & Associates, США), Окисленная восстановленная целлюлоза (Interceed, Ethicon, США), Гиалуроновая кислота и карбоксиметилцеллюлоза (Seprafilm, Genzym Corporation, США), ателоколлаген 1-го типа и полиэтиленгликоль (Prevadh KLF, Sofradim, Франция), коллаген (КолГАРА, CollaGuard, Syntacoll GmbH, Германия)
4	Губки	Коллаген (Тахокомб, Takeda Austria, GmbH, Австрия)

### Противоспаечные растворы

Всасывание воды и электролитов из брюшной полости происходит быстро – до 500 мл изоосмолярного раствора хлорида натрия всасывается менее чем за 24 ч. Так как для ремезотелизации поверхностей брюшины требуется 5-8 дней, кристаллоидный раствор всосется задолго до того, как процесс отложения фибрина и образования спаек завершится. По данным исследований, частота повторного образования спаек у пациентов, которым вливались кристаллоидные растворы, составляет приблизительно 80% [83–85].

Yauw S. T. K. и соавт. проводили исследования влияние раствора Рингера, на спаечный процесс после наложения КА. Авторы отмечают, что данный раствор не имеет достаточной эффективности против развития ПС. Он прост в использовании, однако время удерживания растворенного вещества в ране обычно очень ограничено из-за сильной абсорбционной способности брюшины. Независимо от объема используемого раствора, он может полностью всасываться брюшиной в течение 1-2 дней, что явно недостаточно для покрытия критического периода развития спаек (3-5 дней после операции). Кроме того, сильная

абсорбционная способность брюшины также увеличивает вероятность отека тканей. По сравнению с твердыми барьерами или гелями дозирование раствора представляется проблематичным [86, 87].

В. Krämer и др. сообщают об использовании раствора «Адепт», Икодекстрин 4%, разработанный Baxter Healthcare Corporation (Дирфилд, Иллинойс, США), который был одобрен для использования в Европе, как при лапаротомии, так и при лапароскопии, а в США — при гинекологической лапароскопии с расслоением спаек. Это вязкий, изоосмотический и прозрачный раствор, который может реабсорбироваться лимфатической системой через 3-5 дней, и расщепляться амилазой сыворотки. В период послеоперационного восстановления Адепт уменьшает спайкообразование, выступая в качестве разделительного барьера для поврежденных поверхностей брюшины посредством гидрофлотации. Адепт может распространяться по всей брюшной полости, что делает его пригодным для терапии локализованной и многоочаговой политравмы. Также исследуемый препарат снижает уровень воспалительного и мезенхимального инфильтрата в области повреждения. Тем не менее нельзя игнорировать тот факт, что в некоторых клинических случаях сообщалось о побочных эффектах Адепта, включая экстравазацию, высокую частоту тонкокишечной непроходимости, боль и вздутие живота, послеоперационный перитонит и перфорацию кишечника [88, 89].

### **Противоспаечные средства в виде гелей**

Существуют литературные сведения о разработке геля на основе коллагена. Данные средства адсорбируют кровь и продукты свертывания на волокна, вызывают адгезию и агрегацию тромбоцитов, и активируют факторы свертывания, что способствует остановке кровотечения. Однако данная лекарственная форма обладает низкой адгезией к влажным тканям [90, 91].

Липатов В. А. и соавт. описывают применение геля на основе желатина, который представляет собой термически денатурированный коллаген, состоящий из полипептидов и белков, богатых аминами и карбоновыми кислотами. Биоразлагаемость и биосовместимость желатина делают его одним из самых

популярных вариантов применения в абдоминальной хирургии. Однако период биоразложения желатина составляет 18-24 ч., что является не достаточным для предотвращения образования спаек, если желатин был использован в качестве монокомпонента полимерной основы [92, 93].

Существует необходимость модификации материалов на основе желатина, комбинирование основы с другими полимерами для создания АЛФ, которую возможно применять для изолирования КА.

В научной литературе известно о применении средства Bioglue, хирургического адгезива на основе бычьего альбумина. Данная композиция достоверно снижает кровотечения, а также препятствует выходу экссудата из раны, однако в состав адгезива входит глутаральдегид, который может оказывать цитотоксическое действие на клетки слизистой. В результате образования токсичных побочных продуктов, данное средство ограничено для применения в абдоминальной хирургии [94–97].

Vrijland W. W. и соавт. сообщают об использовании полиуретанов, обладающих характеристиками, которые позволяют считать их перспективными кандидатами для применения в хирургии. Одним из них является способность поглощать большое количество раневого экссудата. Однако существуют данные, которые свидетельствуют о длительном времени связывания с местом нанесения на влажные ткани, а также биодegradации в течение 24-48 часов - по этим причинам экспериментальные и клинические результаты выявили нецелесообразность использования данного типа адгезивов [7].

Средства на основе полиэтиленгликоля имеют хорошую впитываемость и тиксотропность, которую можно регулировать добавлением вспомогательных веществ. Данные адгезивы поглощают избыточное количество влаги, что может вызывать дегидратацию слизистой и препятствовать процессу ранозаживления [98]. Гидрогелевая система «SprayGel» от компании Confluent Surgical, прошла одобрение для использования в хирургии. Она состоит из двух водных полиэтиленгликолевых растворов - один прозрачный, а другой окрашен метиленовой синью для лучшей видимости. При распылении этих растворов на

ткани они взаимодействуют, образуя гидрогелевую пленку, создающую защитный барьер. Этот барьер может оставаться на месте до 7 дней, после чего рассасывается и выводится из организма. Использование «SprayGel» показало уменьшение образования спаек после хирургических операций, однако препарат требует опытного применения и является дорогостоящим средством [99].

На рынке появился новый композитный препарат «Prevadh KLF» (Sofradim, Франция), содержащий двустороннюю пленку (ателоколлаген 1-го типа + полиэтиленгликоль + глицерин) и двухкомпонентный клей в двух шприцах (окисленный мальтодекстрин + фосфатный буфер), а также гель-эмульсия «Prevadh КМО» (ателоколлаген 1-го типа + окисленный мальтодекстрин). Пленка рассасывается в течение 14 дней и замещается мезотелием. Первые данные показывают высокую эффективность этих препаратов, но их стоимость высока, и для применения требуется специальная техника, включая нагрев в специальном устройстве, предоставляемом в комплекте [100, 101].

Yang В. и соавт. отмечают, что цианакрилатные адгезивы в настоящее время являются основными синтетическими полимерными герметиками в клиническом использовании. Они обладают высокой прочностью, могут находиться длительное время в месте нанесения из-за высокой адгезии. Цианакрилаты одобрены для клинического применения, однако существуют определенные риски, связанные с применением цианоакрилатных герметиков в абдоминальной хирургии, такие как: канцерогенность, медленная деградация, способность вызывать некроз тканей [102–104].

Гели на основе хитозана соответствуют большинству требований, предъявляемым к противоспаечным средствам: биосовместимость, биodeградация в течение 3-7 дней, регулируемые механические свойства и высокая эластичность. В качестве улучшения пластичности и механических свойств хитозан можно смешивать с растворами желатина [105].

Wallwiener M., Brölmann H. Описывают использование Противоспаечного средства в виде геля карбоксиметилцеллюлозы «Мезогель» (ООО «Линтекс», Россия), который представляет собой бесцветную вязкую прозрачную массу

однородной структуры. Природный полимерный состав препарата не вызывает серьезных побочных явлений в виде токсического или аллергизирующего действия. В литературе отмечена низкая противоспаечная эффективность данного барьера при операциях на кишечнике, поскольку данный гель не изолированный от других тканей и органов, не смотря на высокую мукоадгезию, не может находиться достаточное время на месте нанесения [106–108]. В результате перелистатки кишечника и соприкосновения места операции с другими органами, гель мигрирует с места нанесения.

### **Биодеградируемые пленки**

Существуют сведения о применении несшитого коллагенового матрикса для герметизации анастомозов. Поликомпонентная коллагеновая пленка оказывает положительное действие на течение раневого процесса в зоне кишечного анастомоза лишь за счет механической изоляции от перитонеального экссудата и антисептического действия содержащихся в ней антибиотиков, незначительно влияя на процессы регенерации [109].

Пористый политетрафторэтилен (Gore-Tex; Gore & Associates, США) является инертным, не иммуногеным веществом. На его основе было создано противоспаечное средство «Preclude». Данный препарат рекомендовался для использования во время проведения гинекологических операций. Однако «Preclude» гидрофобен, в результате чего возникает низкая мукоадгезия к слизистым тканям, а также он не является биодеградируемым. В результате чего, использование данного средства сопровождалось его фиксированием хирургическими нитями, что повышало риск спайкообразования и инфекции в отдаленном послеоперационном периоде. Технические проблемы использования «Preclude» привели к тому, что средство в настоящее время практически не используется в абдоминальной хирургии [110, 111].

Суфияров И. Ф., Шафиков Р. М. и др. сообщают о биодеградируемой мембране, состоящей из комбинации карбоксиметилцеллюлозы и модифицированной гиалуроновой кислоты «Seprafilm» (Genzyme Corporation, США). После нанесения на поверхность анастомоза препарат в течение 24 часов

превращается в гель и остается эффективным в течение 1 недели. Недостатком данного средства является то, что изолируя область анастомоза, мембрана не уменьшает частоту возникновения спаечной кишечной непроходимости [112–114]. Поскольку данная мембрана после наложения на КА превращается в гель, остается высоким риск миграции геля с места нанесения в результате контакта ЛФ с другими тканями и органами.

Известно о существовании препарата «Interceed» (Ethicon, США), противоспаечного барьера на основе окисленной регенерированной целлюлозы, который в течение 8 часов после нанесения превращается в гель и остается в брюшной полости до 4 недель. Среди его отрицательных свойств следует выделить снижение эффективности барьерных функций в присутствии крови и экссудата, поэтому необходима тщательная санация кишечного шва и прилежащих тканей перед нанесением [115–116].

Существуют сведения Буянова С. Н. и соавт. об использовании противоспаечного средства на основе ренатурированного лошадиного коллагена I типа «КолГАРА» (CollaGuard, Syntacoll GmbH, Германия). Пленка удобна в использовании, подвергается биодegradации в течение 3–5 недель. Данное средство имеет высокую эффективность и снижает спайкообразование в 6 раз. Тем не менее, к недостаткам мембраны, относят необходимость ее фиксации рассасывающимися швами с целью предотвращения миграции из области операционного вмешательства [16]. Использование швов для фиксации мембраны является механическим действием на серозную ткань, что может приводить к запуску дополнительного спаечного процесса не только в месте наложения КА.

### **Гемостатические губки**

В настоящее время в абдоминальной хирургии известно использование гемостатических губок, в том числе, гемостатического препарата «Тахокомб» (Takeda Austria, GmbH, Австрия). «Тахокомб» содержит фибриноген и тромбин в виде сухого покрытия поверхности коллагеновой губки.

Бокерия Л. А. и соавт. сообщают, что при контакте с физиологическими жидкостями (кровью, лимфой или растворами электролитов) компоненты



покрытия губки растворяются и частично диффундируют на раневую поверхность, что сопровождается реакцией фибриногена и тромбина, инициирующей последнюю фазу физиологического свертывания крови. Фибриноген превращается в фибрин-мономер, который затем полимеризуется с образованием фибринового сгустка (тромба), плотно удерживающего коллаген губки на поверхности раны. С помощью фактора свертывания крови происходит сшивание фибрин-полимеров с формированием твердой, механически прочной сетчатой структуры с хорошими адгезивными свойствами, что обеспечивает надежное покрытие раны. Коллагеновый наружный слой выполняет барьерные свойства, не пропуская экссудат из раны в брюшную полость. Компоненты препарата подвергаются биодegradации. Фибриновый сгусток метаболизируется так же, как эндогенный фибрин, претерпевая фибринолиз и фагоцитоз. Коллаген губки также подвергается резорбтивной биодegradации. Однако существенным недостатком губки «Тахокомб» является трудоемкость ее применения во время хирургической операции [117]. Duarte A. P. и соавт. описывают способ применения гемостатической губки следующим образом: перед использованием губку смачивают в стерильном физиологическом растворе, в котором растворен антибиотик, используемый в послеоперационном периоде. При фиксации на анастомозе средство удерживают марлевым тампоном в течение пяти минут. Сдвигать неправильно наложенную губку не рекомендуется. Также необходимо поверх первого слоя наложить еще одну губку, полностью захватывающей линию швов [81].

#### **1.4 Характеристика биополимеров, используемых при создании аппликационной лекарственной формы**

Важными параметрами мукоадгезивных полимеров являются их молекулярная масса, степень вязкости и эластичность в растворах, адгезивная прочность и постепенная биодegradация. Многие из этих характеристик зависят от состава полимера, его структуры и методов производства. Примеры

мукоадгезивных полимеров, которые биodeградируют под собственными ферментами организма без образования токсичных продуктов включают в себя целлюлозу и ее производные (метилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу), хитозан, желатин, гиалоурановую кислоту, альгинат натрия, пектин и агар. Таким образом, использование мукоадгезивных полимеров является перспективным подходом в разработке лекарственных форм и продолжительности действия на поверхности слизистой [118].

Мукоадгезивные полимеры, которые потенциально могут быть использованы при получении АЛФ представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Полимеры, использующиеся при получении АЛФ

№ п/п	Наименование полимеров	Характеристика
<b>Природные полимеры</b>		
1	Агароза, хитозан, желатин гиалуриновая кислота, каррагинан, пектин, натрия альгинат	Природные мукоадгезивные полимеры обладают высокой биосовместимостью, они хорошо переносятся живыми тканями и не вызывают токсических или аллергических реакций. Природные мукоадгезивные полимеры могут быть получены из различных источников, таких как растения, водоросли, животные и другие природные материалы в качестве побочных продуктов переработки сырья, что делает их экономически выгодными для использования в технологии получения лекарств. Полимеры данной группы можно модифицировать для улучшения их свойств, таких как адгезия, вязкость, растворимость в воде, что позволяет создавать полимеры с оптимальными характеристиками для конкретных целей применения.
<b>Полусинтетические</b>		
2	Карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ), тиолированная КМЦ, Na-КМЦ, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза,	За счет синтетических компонентов в их составе, полусинтетические полимеры обычно обладают улучшенной стабильностью по сравнению с полностью природными полимерами.

№ п/п	Наименование полимеров	Характеристика
	гидроксипропилметилцеллюлоза метилцеллюлоза (МЦ), метилгидроксиэтилцеллюлоза	Полусинтетические полимеры имеют более широкий диапазон физико-химических свойств, которые могут быть модифицированы, в результате чего возникает возможность более широко регулировать адгезию, вязкость, механическую прочность АЛФ. Полусинтетические полимеры сохраняют способность к биодegradации. Благодаря разнообразию состава и свойств, полусинтетические мукоадгезивные полимеры могут быть использованы для создания различных составов препаратов.
<b>Синтетические</b>		
3	Карбопол, поликарбофил, полиакриловая кислота, полиакрилаты, сополимер акриловой кислоты и полиэтиленгликоля, сополимер метилвинилового эфира и метакриловой кислоты, поли-2-гидроксиэтилметакрилат, сополимер акриловой кислоты и этилгексилакрилата, полиметакрилат, полиоксиэтилен, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, тиолированные полимеры	Синтетические полимеры обычно обладают хорошей стабильностью и устойчивостью к воздействию внешних факторов, таких как температура, влажность, рН и бактериальная контаминация. Некоторые синтетические мукоадгезивные полимеры могут быть использованы с учетом инертности и биосовместимости, что уменьшает риск возникновения аллергических реакций и других нежелательных эффектов.

Харенко Е. А., Ларионова Н. И. отмечают, что взаимодействие через Ван-дер-Ваальсовы силы и водородные связи позволяет биополимерам образовывать прочное сцепление с поверхностью слизистой, одновременно минимизируя токсические эффекты. Использование полимеров с высокой молекулярной массой и большим содержанием полярных групп, таких как производные целлюлозы, позволяет получать АЛФ с высокой степенью мукоадгезии. Отмечается, что хитозан, содержащий положительно заряженные группы, имеет также высокую степень адгезии, поскольку обеспечивает ее за счет электростатических сил с мукозной поверхностью. Создание новых безопасных, биодegradируемых

мукоадгезивных систем на основе указанных полимеров открывает новые возможности для их применения в различных областях медицины [9].

Таким образом, в диссертационной работе рассмотрена возможность получения комбинированной АЛФ на основе хитозана, желатина и Na-КМЦ.

### 1.4.1 Хитозан

Хитин — один из самых распространенных полимеров в природе, уступающий только целлюлозе. Это природный гомополимер N-ацетил-D-глюкозамина, широко встречающийся в экзоскелетах членистоногих и насекомых, в панцирях ракообразных, а также в клеточной стенке грибов. В результате контролируемого деацетилирования хитина можно получить сополимер  $\beta(1-4)$ -связанных субъединиц N-ацетил-D-глюкозамина и D-глюкозамина, называемый хитозаном. Степень деацетилирования влияет на биологические свойства хитозана, такие как мукоадгезивность и способность к стимулированию заживления поврежденных тканей. Другим важным параметром является молекулярная масса, от которой зависит вязкость гелей хитозана и способность к набуханию полимера.

Абилова Г. К. и соавт., сообщают, что наиболее часто хитозан используют в качестве основы для повязок, применяемых при повреждениях кожи, поскольку они за счет свойств хитозана, обладают антимикробной активностью, устойчивостью к условиям окружающей среды, высокой адсорбционной способностью. Преимуществом данного полимера перед другими полисахаридами является наличие аминогруппы, которая обладает большей реакционной способностью по сравнению с гидроксильными группами, поэтому хитозан может быть легко модифицирован с целью придания ему различных свойств [119, 120].

Салимгереева Б. Ж. с коллегами сообщают, что хитозан является полностью биоразлагаемым материалом. В результате ферментативного преобразования он расщепляется на основные, нетоксичные молекулы. *In vivo* существует несколько

ферментов, способствующих его деградации: преобладающим является лизоцим, неспецифическая протеаза, обнаруженная во всех тканях млекопитающих. Хитозан является гипоаллергенным и биотолерантным материалом: он обычно не стимулирует воспаление иммунный ответ. Для биомедицинского применения предпочтительна высокая степень деацетилирования, поскольку этот параметр влияет на время деградации *in vitro* и *in vivo* [121, 122].

Горский В.А. и соавт. отмечают, что при получении пленок на основе хитозана необходимо учитывать, что его концентрация более 25% может стать причиной воспалительной реакции и гиперпролиферации. При этом мембрана теряет способность к биодеградации, что может привести к увеличению интенсивности спаечного процесса и воспаления [123].

Таким образом, средства на основе хитозана могут стимулировать пролиферацию фибробластов, ангиогенез, высвобождение коллагена и повышать уровень синтеза гиалуроновой кислоты в месте раны – данные свойства в совокупности оказывают ранозаживляющее действие. Хитозан при определенных условиях проявляет антимикробные свойства, точные механизмы которого до конца не изучены. Однако существует зависимость степени деацетилирования и антимикробных свойств [124].

Хитозан, природный полимер, продемонстрировавший большой потенциал для создания медицинских ранозаживляющих пленок, поскольку он может эффективно оказывать мукоадгезивное, гемостатическое, антибактериальное действие.

#### **1.4.2 Желатин**

Желатин представляет собой биоматериал, который может быть получен из слоев внеклеточного матрикса животных и обладает высокой биосовместимостью. Поэтому он широко применяется в тканевой инженерии и медицинских средствах [125].

Parchi P. D. и соавт. сообщают, что желатин клинически безопасен, поскольку не содержит коллагеновых телопептидов, индуцирующих антигенность, эндотоксинов и пирогенов. Данный полимер получают путем термической денатурации или физической и химической деградации коллагена. Как биоматериал, желатин обладает рядом преимуществ: это природный полимер, который полностью рассасывается *in vivo*, его физико-химические свойства можно модифицировать. Кроме того, желатин обладает характеристиками, которые делают его подходящим вариантом для разработки изолирующих материалов, такими как способность образовывать пленки и гидрогели. Структуры желатиновых пленок содержат аргининглицин-аспарагиновые последовательности, которые обеспечивают мукоадгезию. Желатин обладает способностью поглощать большие объемы экссудата, образуя гидрогели [79].

При смешивании желатина и хитозана образующаяся структура может влиять на пространственное распределение интегриновых лигандов и взаимодействие поликатионного хитозана с анионной клеточной поверхностью. Эти эффекты влияют на клеточную адгезию, клеточную биологическую активность, процесс ремоделирования ткани [126].

### 1.4.3 Натрий-карбоксиметилцеллюлоза

Натрий-карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) может быть использована в качестве основы мукоадгезивного противоспаечного средства. Это связано с ее способностью образовывать эластичные набухающие гели, обладающие высокой мукоадгезией, которые могут изолировать поврежденные ткани. Солдатова Д.С., Бежин А.И. и др., сообщают, что Na-КМЦ обладает рядом преимуществ: отсутствие раздражающего и сенсibiliзирующего действия, сравнительно низкая бактериоёмкость и высокая осмотическая активность. При этом Na-КМЦ образует эластичные набухающие гели, способные увеличивать свой объем в десятки раз. Структура геля, состоящая из нитей полимера, расположенных параллельно друг другу, с образованием "решетки" благоприятствует

задерживанию форменных элементов крови и образованию сгустка, что препятствует утечки экссудата из раны. В то же время, жидкая часть крови — плазма — абсорбируется, способствуя набуханию геля. Эти свойства зависят от степени замещения, полимеризации и степени нейтрализации карбоксильных групп. Когда гель Na-КМЦ наносится на поверхность ткани, он прочно адгезируется на месте нанесения и изолирует рану, препятствуя процессу спайкообразования [127]. Также гелевая структура Na-КМЦ обеспечивает проникновение материала в проколы от хирургической иглы, обеспечивая доставку ЛВ внутрь раны. Однако в связи с высокой гидрофильностью гели Na-КМЦ не имеют достаточной эффективности для изолирования кишечного анастомоза и предотвращения развития спаек, поскольку их биодegradация и удаление с места нанесения наступает раньше окончания процессов ранозаживления и спайкообразования. Целесообразным является использование гелей Na-КМЦ в комбинации с изолирующими противоспаечными пленками на основе хитозана и желатина. Слой геля, нанесенный на внутреннюю поверхность пленки, адгезируясь на слизистой ткани и проникая внутрь раны будет обеспечивать профилактику несостоятельности КА. Наружный слой пленки будет изолировать рану, препятствовать гиперпролиферации тканей и образованию спаечного процесса.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ЛИТЕРАТУРНОМУ ОБЗОРУ**

Настоящая глава посвящена современному состоянию исследований аппликационных лекарственных форм. За последнее десятилетие отмечается особый «всплеск» исследований в отношении этой группы. Понятие аппликационных лекарственных форм не просто диапазонно расширилось, оно «углубилось», благодаря появлению трансдермальных терапевтических систем.

Общий ассортимент аппликационных лекарственных форм увеличился: появились разнообразные исследования в области пленок, гелей. В литературе

показаны достаточно широкие возможности их использования в самых различных научных направлениях, но особенно в медицине и фармации.

Рассмотрены различные варианты их конструирования на базе различных ПАВ. При этом преимущества отмечались для хитозана и желатина, как биodeградируемых барьерных полимеров. Однако, несмотря на достаточно объемные и разноплановые исследования в отношении современных аппликационных лекарственных форм, их исследование в некоторых научно-практических направлениях рассматриваются недостаточно: это, прежде всего, хирургический аспект, в частности ингибирование образования спаек. Т.е. перспективы применения аппликационных лекарственных форм гелей и пленок для изолирования кишечного анастомоза практически не анализируются. Поэтому выбранная нами тема диссертационной работы вполне обоснована и целесообразна.



## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась на кафедре фармацевтической технологии и биотехнологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России), г. Волгоград, а также на кафедре фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России.

### 2.1 Объекты исследования

Объектами исследования являлись биodeградируемые, мукоадгезивные полимеры, а именно: хитозан, желатин и Na-КМЦ. Известно, что данные полимеры могут быть использованы в технологии получения АЛФ, поскольку они имеют важные технологические свойства, такие как: геле- и пленкообразование, мукоадгезия, а также они могут быть использованы при операциях на органах брюшной полости, поскольку являются биосовместимыми, обладают низкой иммуногенностью, не вызывают новой или дополнительной воспалительной реакции, биodeградируемы в течение 3-5 суток.

Хитозан («Orison Chemicals Limited», Китай, CAS № 148411-57-8) с молекулярной массой 340 кДа, со степенью деацетилирования 90 %, желатин (Gelatin from porcine skin, «Sigma-Aldrich», CAS № 9000-70-8, США) и Na-КМЦ «Sigma-Aldrich» CAS № 9004-32-4, США) использовали для разработки состава и технологии получения комбинированной АЛФ в виде пленки и геля. В рамках исследования были использованы разрешенные к медицинскому применению действующие и вспомогательные вещества, которые отвечают требованиям нормативной документации: ОФС.1.1.0006 «Фармацевтические субстанции» и

ОФС.1.1.0041 «Вспомогательные вещества». Разработанные пленки упаковывали в простерилизованную паровым методом (120 °С, 1,1 атм., 45 мин.) многослойную полипропиленовую пленку соединенную термошвом с водоотталкивающей медицинской бумагой плотностью 60 гр/м<sup>2</sup> (ГОСТ ISO 11607-2011). Гели упаковывали в стерильные шприцы с аппликатором (ГОСТ ISO 7886-1-2011). Разработанная АЛФ была подвергнута различным технологическим и фармакологическим испытаниям для определения критериев качества и эффективности данной ЛФ.

## 2.2 Материалы исследования

На основании математического анализа данных, компьютерного моделирования, систематизации источников литературы, печатных работ и патентных документов, для проведения эксперимента в качестве биodeградируемых пленкообразователей были выбраны хитозан и желатин, в качестве основы мукоадгезивного геля – Na-КМЦ.

Растворители и реактивы, использованные в работе, по качеству соответствовали требованиям общих фармакопейных статей (ОФС): ОФС. 1.4.1.0011 «Растворы» и ОФС. 1.3.0001 «Реактивы. Индикаторы» ГФ РФ XV.

Желатин (Gelatin from porcine skin, «Sigma-Aldrich», CAS № 9000-70-8, США) – желтоватые крупные кристаллы без запаха. Нерастворим в холодной воде, растворим после набухания в горячей воде.

Хитозан («Orison Chemicals Limited», Китай, CAS № 148411-57-8) – желтоватый порошок без запаха и вкуса, растворим в органических кислотах, с образованием вязких растворов.

Метилцеллюлоза («Sigma-Aldrich», CAS № 9004-67-5, США) – белый аморфный порошок, растворим в холодной воде с образованием вязких растворов.

Na-КМЦ («Sigma-Aldrich» CAS № 9004-32-4, США) – белый порошок без запаха и вкуса, растворим в воде с образованием густых растворов.

Поливиниловый спирт (ПВС) («Химреактивы», ГОСТ 10779-78, Россия) – порошок белого цвета, растворим в воде при нагревании с образованием вязких растворов.

Ледяная уксусная кислота ХЧ («Ленреактивы», ГОСТ 61-75, Россия) – прозрачная жидкость с резким запахом.

Глицерин («Merck», Германия) – густая, прозрачная, бесцветная жидкость, с легким своеобразным запахом, сладковатого вкуса. Смешивается во всех соотношениях с водой.

Вода для инъекций (ФС.2.2.0019) (вода) – бесцветная прозрачная жидкость без вкуса и запаха, рН 5,0-7,0.

### **2.3 Оборудование и средства измерения**

В работе использовали следующее оборудование и средства измерения:

- магнитную мешалку с подогревом (RET BASIC IKA, Германия);
- мешалку с верхним приводом (RW 14 BASIC, IKA, Германия);
- камеру постоянных условий («MEMMERT HPP110ECO», Германия);
- весы электронные лабораторные ВК-600, Масса-К (Россия);
- сушильный шкаф (BINDER ED 53, Германия),
- высокоточный микрометр «КАЕФЕР F 1000/30» (Германия) с механическим индикатором
- универсальную разрывную машину «Instron 3343» (США),
- планетарную мешалку РОМ-5 с универсальным приводом UAM (Pharmag, Германия)
- Ламинарный бокс БАВнп-01-«Ламинар-С»

### **2.4 Получение пленки на основе хитозана и желатина**

Пленки получали в асептических условиях, в зоне типа А в соответствии с ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных

средств» [128], поливом пленкообразующего раствора на подложку и дальнейшим высушиванием при 25 °С в течение 24 ч..

Для приготовления раствора желатина в химический стакан термостойкого стекла вместимостью 200 мл помещали 10,0 г желатина, прибавляли 50 мл воды для инъекций комнатной температуры и оставляли на 30 мин. для набухания полимера. Затем добавляли воду до получения массы смеси равной 100,0 г и нагревали на водяной бане. Полученную смесь перемешивали с помощью мешалки с верхним приводом. Перемешивание осуществляли при 300 об/мин и температуре 50 °С в течение 20 мин.

Раствор хитозана получали, прибавляя к 1,0 г хитозана 100 мл 1% раствора уксусной кислоты, оставляли для набухания в течение 30 минут и перемешивали при 50 °С в течение 30 минут на мешалке с верхним приводом при 500 об/мин. Перемешивание проводили до образования прозрачного раствора желтоватого цвета.

Пленкообразующие компоненты – растворы желатина и хитозана смешивали в соотношениях 1,25:0,75 на мешалке с верхним приводом со скоростью 700 об/мин при температуре 50 °С в течение 2-х часов, с целью стерилизации раствора использовали стерилизующую фильтрацию с применением мембранных фильтров с размером пор 0,22 мкм и УФ-облучение в течение 30 мин. (длина волны 254 нм, мощность лампы 30 Вт) [129].

Образовавшуюся однородную прозрачную массу желтоватого цвета переносили в стерильные пластиковые формы площадью 80 см<sup>2</sup> и высотой бортов 20 мм (подложка) с толщиной слоя 5 мм и высушивали в ламинарном боксе при 25 °С и 45% влажности до остаточной влаги пленки 4,7 %.

## **2.5 Получение геля на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы**

В качестве основы для получения АЛФ в виде мукоадгезивного геля, который наносится на одну из сторон пленки, использовался Na-КМЦ в концентрации 1,5 %. Гель получали в асептических условиях, в зоне типа А в

соответствии с ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» по следующей методике: к навеске Na-КМЦ 1,5 г прибавляли 50 мл воды для инъекций и оставляли для набухания в течение 60 мин., затем добавляли оставшиеся 50 мл воды для инъекций перемешивали на планетарной мешалке со скоростью 300 об/мин при нагревании до 50 °С и УФ-облучении в течение 60 мин. (длина волны 254 нм, мощность лампы 30 Вт) до получения однородного геля.

## **2.6 Методы определения норм качества**

Разработанную АЛФ подвергали контролю качества по общепринятым показателям для пленок: описание, размер пленки, рН раствора, распадаемость, потеря в массе при высушивании, однородность массы, стерильность – в соответствии с ОФС.1.4.1.0035 «Пленки», а также проводили дополнительные испытания структурно-механических свойств и индекса набухания пленок. Испытания гелей проводили в соответствии с ОФС.1.4.1.0008 «Мягкие лекарственные формы» по показателям: описание, герметичность упаковки, рН, масса содержимого упаковки, стерильность, а также проводились дополнительные испытания мукоадгезии и осмотических свойств гелей.

### **Описание пленок**

Оценку внешнего вида пленки проводили визуально, путем осмотра в отраженном свете на белом фоне, а также в проходящем дневном свете.

### **Размер пленки**

Длину и ширину пленок определяли путем измерения штангенциркулем и выражали в мм. Толщину пленок измеряли микрометром не менее чем на пяти различных участках пленки и выражали в мкм, за окончательный результат принимали среднее значение.

### **Распадаемость**

Испытание проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0013 «Распадаемость твердых лекарственных форм» методом 2. Разработанные 6 образцов пленок

помещают в устройство «качающаяся корзинка» и проводят испытание в среде раствора лизоцима (10 мкг/мл) при температуре  $37\pm 2$  °С. Биodeградация пленок на основе хитозана и желатина в организме происходит в результате действия фермента лизоцима. Время биodeградации пленок в данной среде должно составлять не менее 72 ч., что соответствует критическому периоду формирования спаек.

### **Потеря в массе при высушивании пленок**

Влажность полученных пленок определяли в соответствии с ОФС.1.2.1.0010 «Потеря в массе при высушивании». С этой целью точную навеску образца пленки около 0,1 г помещали в предварительно высушенный до постоянной массы и взвешенный в условиях проведения испытания бюкс. Пробу сушили с открытой крышкой бюкса до постоянной массы в течение 2 ч. в сушильном шкафу при 100 °С. Затем открытый бюкс вместе с крышкой помещали в эксикатор для охлаждения на 50 мин, после чего закрывали крышкой и взвешивали. Последующие взвешивания проводили после каждого часа дальнейшего высушивания до достижения постоянной массы.

Влажность полученных пленок рассчитывали по формуле (1):

$$X = \frac{m_2 - m_3}{m_2 - m_1} \cdot 100\%, \quad (1)$$

где  $m_1$  – масса бюкса, доведенного до постоянной массы, г;

$m_2$  – масса бюкса с испытуемым образцом до высушивания, г;

$m_3$  — масса бюкса с испытуемым образцом после высушивания, г.

### **Однородность массы пленок**

Определение однородности массы проводили в соответствии с требованиями ОФС.1.4.2.0009 «Однородность массы дозированных лекарственных форм» ГФ XV. Для этого взвешивали 20 пленок с точностью до 0,001 г и затем каждую отдельно. Рассчитывали среднюю массу и отклонения от

средней массы. Определение проводили в пяти повторностях, за окончательный результат принимали среднее значение.

### **Стерильность пленок**

Стерильность пленок изучали в соответствии с ОФС.1.2.4.0003.15 «Стерильность» ГФ РФ XIV. Испытание проводили в ламинарной установке методом прямого посева. Для анализа отбирали 20 % разработанных образцов одной серии. Пленку измельчали с помощью стерильных ножниц, переносили в жидкие питательные среды: тиогликолевую, соево-казеиновую, Сабуро и осторожно перемешивали. Среды готовили по стандартным методикам, приведенным в ОФС ОФС.1.2.4.0003.15 «Стерильность» ГФ РФ XIV. Посевы инкубировали в течение 14 суток при температуре  $32,5 \pm 2,5$  °С в жидкой тиогликолевой среде и при температуре  $22,5 \pm 2,5$  °С в жидких соево-казеиновой среде и среде Сабуро. Во время инкубации периодически просматривали посевы. Наличие роста микроорганизмов определяли визуально в проходящем свете по наличию в среде помутнения, осадка, образования хлопьев. При отсутствии роста микроорганизмов, считали, что разработанная лекарственная форма соответствует требованиям испытания на стерильность.

### **Структурно-механические свойства пленок**

Структурно-механические свойства – предел прочности при растяжении и удлинение при разрыве определяли на универсальной разрывной машине «Instron 3343» (США). Из пленки вырезали фрагменты размером 10 мм x 90 мм. Каждый фрагмент помещали в зажимы разрывной машины, захватывая концы пленки на расстоянии 3 см, растягивали в противоположных направлениях с фиксированной скоростью 5 мм/мин до момента разрыва с автоматическим фиксированием [130]. Проведение испытания представлено на рисунке 1. Полученные значения прочность на разрыв ( $\text{Н/мм}^2$ ) и максимальное удлинение при разрыве были рассчитаны автоматически по встроенным формулам диаграммы напряжение–деформация.

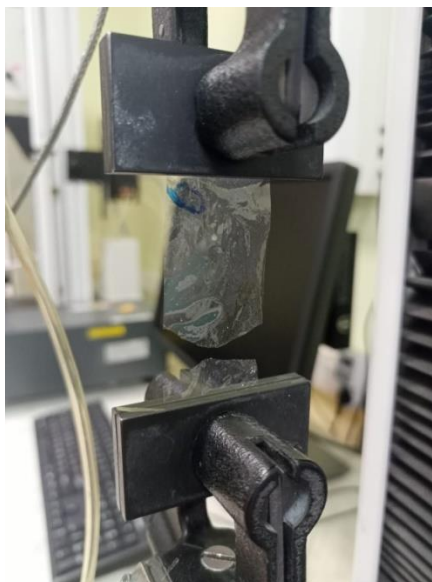


Рисунок 1 – Изучение структурно механических свойств пленки на универсальной разрывной машине

### **Определение индекса набухания пленок**

С целью изучения количества влаги, которое может поглотить АЛФ в виде пленки, определяли индекс набухания. Для этого исследуемые образцы пленок размером  $1 \text{ см}^2$  взвешивали и каждую отдельно вносили в чашки Петри, содержащие 25 мл воды очищенной комнатной температуры. По истечении 5, 10, 15, 20, 30, 45 и 60 мин пленки, поглотившие определенное количество воды, вынимали, с помощью фильтровальной бумаги с их поверхности удаляли избыток воды и взвешивали. Используя формулу (2), рассчитывали индекс набухания:

$$I = \frac{w_2 - w_1}{w_1} \cdot 100\% \quad (2)$$

где  $I$  – индекс набухания пленки;

$W_1$  – масса пленки до помещения в воду очищенную (г);

$W_2$  – масса пленки после поглощения воды (г) [131, 132].

### **Описание гелей**

Испытание проводят в соответствии с ОФС.1.4.1.0008 «Мягкие лекарственные формы». Гели должны быть однородными, прозрачными, не иметь запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегации частиц, фазового расслоения, коагуляции, коалесценции).



### **Герметичность упаковки гелей**

Испытание проводили в соответствии с ОФС 1.4.2.0025 ГФ РФ XV «Определение герметичности упаковки» (раздел «Определение герметичности туб с мягкими лекарственными формами»). Отбирали 10 шприц-аппликаторов и тщательно вытирали их наружные поверхности фильтровальной бумагой. Шприц-аппликаторы помещали в горизонтальном положении на лист фильтровальной бумаги и выдерживали в термостате при температуре  $60 \pm 3$  °С в течение 8 ч. На фильтровальной бумаге и ни на одном из 10 шприц-аппликаторов не должно быть подтеков содержимого.

### **pH гелей**

Испытание проводят в соответствии с ОФС.1.2.1.0004 «Ионометрия» ГФ РФ XV потенциометрическим методом. Определение pH проводили с помощью pH-метра pH-150МИ, оснащенного стеклянным лабораторным электродом ЭСЛ-45-11 и электродом хлорсеребряным сравнения ЭВЛ-1М4. Перед проведением испытания около 5,0 г геля растворяли в 30 мл воды очищенной при температуре 50 °С в течение 15 минут. Полученный раствор фильтровали через ватный тампон и проводили измерение pH при 20 °С.

### **Масса содержимого упаковки**

Испытание проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0007 «Масса (объем) содержимого упаковки». Для испытания отбирали 10 заполненных шприц-аппликаторов, взвешивали каждый по отдельности, удаляли все содержимое геля промыванием водой очищенной, высушивали и взвешивали шприц-аппликаторы, по разности масс вычисляли массу содержимого упаковки. Среднее значение массы содержимого 10 упаковок должно быть не меньше указанного на упаковке.

### **Стерильность**

Стерильность гелей изучали в соответствии с ОФС.1.2.4.0003.15 «Стерильность» ГФ РФ XIV. Испытание проводили в ламинарной установке методом прямого посева. Для анализа отбирали 5 % разработанных образцов одной серии. Гель в количестве 150 мг помещали в жидкие питательные среды: тиогликолевую, соево-казеиновую, Сабуро и осторожно перемешивали. Среда

готовили по стандартным методикам, приведенным в ОФС ОФС.1.2.4.0003.15 «Стерильность» ГФ РФ XIV. Посевы инкубировали в течение 14 суток при температуре  $32,5 \pm 2,5$  °С в жидкой тиогликолевой среде и при температуре  $22,5 \pm 2,5$  °С в жидких соево-казеиновой среде и среде Сабуро. Во время инкубации периодически просматривали посевы. Наличие роста микроорганизмов определяли визуально в проходящем свете по наличию в среде помутнения, осадка, образования хлопьев. При отсутствии роста микроорганизмов, считали, что разработанная лекарственная форма соответствует требованиям испытания на стерильность.

### **Адгезивные свойства гелей**

Для определения силы адгезии АЛФ, вырезали образцы пленок круглой формы площадью  $1 \text{ см}^2$  и наносили на одну из сторон мукоадгезивный гель в количестве 0,1 г. На одну сторону двусторонней клейкой ленты фиксировали образец АЛФ, а вторую сторону закрепляли к платформе динамометра. Исследуемый фрагмент АЛФ прижимали к поверхности изолированного свиного кишечника, фиксированного на предметном стекле с помощью силиконового клея, при нагрузке 0,1 Н, силу адгезии оценивали по силе отрыва фрагмента АЛФ от кишечника в Ньютонах (Н). Определение проводили пятикратно, за окончательный результат принимали среднее значение [133].

Время удержания разработанной АЛФ в эксперименте *in vitro* изучали на экспериментальной модели изолированного свиного кишечника следующим образом: пленку размером  $90 \times 10$  мм с нанесенным мукоадгезивным гелем в количестве 1,0 г накладывали на сформированный КА на очищенном пищевом свином кишечнике «ООО «Агро-Кейсинг»» ГОСТ 33791-2016. Перед экспериментом кишечник промывали от консервантов (натрия хлорида и сорбиновой кислоты) в воде очищенной в течение 25-30 минут в соответствии с рекомендациями производителя по очищению от консервантов. На кишечник хирург общей практики накладывал анастомоз по типу «конец в конец» однорядным непрерывным швом через все слои кишечной стенки. Для формирования КА использовали монофиламентный шовный материал без

антибактериального покрытия (Vicryl 2/0 с атравматичной иглой). Кишечник с наложенным КА, фиксировали на полых стеклянных трубках, закрепляя по краям фрагмент кишечника к трубкам диаметром 30,0 мм с помощью силиконового водостойкого клея (MASTERSIL 881, Россия). Экспериментальная модель представлена на рисунке 2.



Рисунок 2 – Экспериментальная модель наложения аппликационной лекарственной формы на кишечный анастомоз свиного кишечника

Трубки с закрепленным на ней кишечником в горизонтальном положении помещали в химический стакан объемом 1000 мл с 500,0 мл натрий-фосфатного буферного раствора pH 7,4 (Gibco (Thermo Scientific), кат. № 10010031) (БРФNa) [134]. Полученную систему инкубировали в термостате при  $36 \text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1 \text{ }^{\circ}\text{C}$  и перемешивании раствора БРФNa на магнитной мешалке со скоростью вращения магнитного якоря 150 об/мин с целью имитации перистальтики кишечника. В ходе исследования на предложенной экспериментальной модели определяли время, в течение которого пленка теряла адгезию к КА свиного кишечника. Место наложения пленки отмечали перманентным маркером и фиксировали время, когда пленка полностью смещалась относительно отметок, либо теряла адгезию к

кишечнику. Данный момент времени был выбран в качестве конечной точки эксперимента.

### **Определение осмотических свойств гелей**

Для определения количества влаги, которое может поглощать мукоадгезивный гель, определяли осмотическую емкость, на модели диализа через полупроницаемую мембрану, в качестве которой применяли целлофан марки «Купрофан» толщиной 45 мкм. Для этого точные массы (около 0,1 г) изучаемых гелей наносили на внутреннюю поверхность целлофановой пленки, закрепленной на диализной трубке диаметром 30,0 мм±1,0 мм и помещали в химический стакан с 50,0 мл термостатированной при 37 °С±1 °С воды очищенной. Прибор для диализа помещали в термостат при температуре 37 °С±1 °С. Через каждые два часа эксперимента диализную трубку извлекали из прибора, обсушивали снаружи фильтровальной бумагой и взвешивали с точностью до 0,001 г. Эксперимент проводили до установления постоянной массы исследуемой системы в шести повторностях, с определением среднего значения и проведения статистической обработки данных. Величину емкости гелей (%) рассчитывали по формуле (3):

$$x, \% = \frac{(m_1 - m_0) \cdot 100}{m_0} \quad (3)$$

где  $m_0$  – масса трубки с гелем, взятым для анализа, г;

$m_1$  – масса трубки с гелем через 2, 4, 6 часов эксперимента, г [135].

Отсутствие в России нормативной документации, регламентирующей требования к качеству комбинированных АЛФ, обусловило необходимость сравнения полученных в ходе проведенных исследований результатов с клинически используемыми средствами для изолирования КА на основе карбоксиметилцеллюлозы и гиалуруновой кислоты (Septrafilm) и окисленной регенирированной целлюлозы (Interceed).

## 2.7 Биофармацевтические исследования

### Изучение биодegradации АЛФ в эксперименте *in vitro*

С целью составления прогноза времени биодegradации АЛФ образцы пленок размером  $1 \text{ см}^2$  с нанесенным мукоадгезивным гелем в количестве 0,1 г, накладывали на фрагмент свиного кишечника, закрепленного на резиновой трубке диаметром 8 мм с помощью водостойкого силиконового клея, помещали в химические пробирки, содержащие 75 мл термостатированной при  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  плазму крови свиней. Экспериментальная модель представлена на рисунке 3.



Рисунок 3 – Фрагмент аппликационной лекарственной формы, наложенный на свиной кишечник, помещенный в плазму крови свиней

Данная среда была выбрана для проведения исследований, поскольку плазма крови наиболее схожа по составу с перитонеальной жидкостью. Колбы помещали в термостат с температурой  $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ . Визуально определяли время, в течение которого АЛФ теряла целостность.

### Острая токсичность

Исследование острой токсичности выполняли согласно утвержденному плану доклинических исследований в соответствии с требованиями «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [136],

статьей 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» [137].

Все процедуры проводились в соответствии с общепринятыми этическими нормами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей и с учетом Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях. Доклинические исследования одобрены локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России (Регистрационный номер IRB 00005839 IORG 0004900 (OHRP)). Справка № 2021/002 от 22.01.2021 г.

В экспериментах были использованы нелинейные самцы и самки крыс. Животные были приобретены в АО НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ». Все животные подвергались карантину в течение 14 дней в стандартных условиях вивария Научного центра инновационных лекарственных средств ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 №51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)»» [138]. Животные содержались на древесном подстиле (ООО «Производственный комплекс «ГлавРезерв») при температурном режиме +18° С – +22 ° С. Животные имели круглосуточный свободный доступ к поилкам с водой, соответствующей ГОСТ «Вода питьевая» 2874–82 [139] и СанПиН 2.1.4.1074-01 [140]. Замена воды в поилках производилась ежедневно. Кормовая смесь содержала отруби, ячмень, пшеница, жмых подсолнечный, мел кормовой, соль, зерно-продукты (ООО «ТПК Альянс», Россия), в качестве сочных кормов животные получали свежие овощи и фрукты.

Оценку острой токсичности и системного действия АЛФ проводили на экспериментальных животных, разделенных на 5 опытных и 5 контрольных групп, по 6 особей крыс в каждой группе массой 200-220 г. АЛФ измельчали,

смешивали с 5 мл воды для инъекции с целью получения суспензии и вводили внутривентриально крысам в возрастающих дозах: 1000-5000 мг/кг с шагом 1000 мг/кг, дозы свыше 2000 мг/кг вводили в три приема, по 1/3 дозы с интервалом 2 ч. В качестве биологического контроля использовали животных той же партии, которым вводили воду для инъекций в эквивалентном объеме (плацебо). Согласно «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» максимальное внутривентриальное введение раствора анализируемого образца для крыс составляет 5 мл.

Наблюдение за животными проводили непрерывно на протяжении первого дня после введения растворов АЛФ. В последующем состояние животных отмечали дважды в сутки в течение 14 дней. Общее действие изучаемых средств оценивали по совокупности визуально идентифицируемых изменений общего статуса и поведения животных, регистрировали состояние шерстного покрова, поедание корма, потребление воды и динамику массы тела при ежедневном взвешивании. Патоморфологические проявления токсичности определяли на аутопсии в конце эксперимента при макроскопическом изучении внутренних органов животных.

В течение 24 часов до начала эксперимента, нелинейные крысы обоего пола помещались в условия полной пищевой депривации, со свободным доступом к воде. На момент выполнения исследований крысы были здоровыми, без изменений поведения, режима сна и бодрствования, аппетита.

Каждому животному присваивалась своя метка, которая фиксировалась в протоколе. Для этого метка наносилась на хвост крыс перманентным маркером. На клетки крепились этикетки со следующей информацией: дата начала и окончания эксперимента, название, способ введения и доза исследуемого вещества и количество животных.

По окончании исследования животных выводили из эксперимента с использованием хлоралгидратного наркоза, согласно правилам «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» без

причинения страданий. Эвтаназию осуществляли в помещении, в котором не содержались другие животные.

Объем дозы для каждой крысы, с учетом межвидового пересчета, рассчитывали исходя из массы тела каждого животного.

Известно, что используемые полимеры – хитозан, желатин, Na-КМЦ относятся к классу 4 вещества малоопасные [141, 142]. Однако, проведение испытаний острой токсичности целесообразно для оценки безопасности комбинированной АЛФ.

### **Изучение местно-раздражающего действия**

Конъюнктивальная проба является чувствительным тестом и в ряде случаев позволяет выявить реакцию животных на аллерген при слабой аллергизации и отрицательных кожных тестах.

Оценку местно-раздражающего действия растворов полимеров проводили на глазах кроликов. Использовали трех беспородных кроликов массой 2,0-3,0 кг. За сутки до начала проведения эксперимента визуально проверяли оба глаза каждого кролика на предмет обнаружения отклонений от нормы. Раствор вводили в нижний отдел конъюнктивального мешка правого глаза по 0,1 г однократно. Контролем служил левый глаз, куда вводили 0,1 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида. Наблюдение проводили в течение 24, 48, 72 часов с момента нанесения.

Реакции учитывали через 15 мин (быстрая реакция) и через 24–72 ч (гиперчувствительность замедленного типа) [143] и оценивали по шкале, представленной в таблице 3 (в баллах).

Таблица 3 – Оценка конъюнктивальной пробы

Балл	Описание
1	Легкое покраснение слезного протока
2	Покраснение слезного протока и склеры в направлении к роговице
3	Покраснение всей конъюнктивы и склеры. Реакция сопровождается зудом и при расчесывании лапками возможно развитие гнойного офтальмита



### **Исследование раздражающего действия при накожной аппликации**

Дополнительно АЛФ оценивали на предмет раздражения кожи с использованием метода испытаний, описанного в ГОСТ ISO 10993-10-2011 [144]. Для исследования отобрали 6 здоровых беспородных кроликов-самцов весом от 2 до 2,5 кг. Каждый кролик содержался в индивидуальной клетке, и во время теста не было ограничений на подачу пищи и воды. За 24 часа до теста шерсть на спине каждого кролика состригали с помощью электрической машинки для стрижки с обеих сторон позвоночника, где могли вместиться три тестовых участка с каждой стороны позвоночника. Места испытаний протирали спиртом. Одна сторона позвоночника была соскоблена стерильным лезвием, чтобы снять роговой слой кожи, а другая сторона позвоночника осталась интактной. Испытуемые участки увлажняли физиологическим раствором перед наложением АЛФ. Исследуемую АЛФ закрывали марлей и дополнительно заклеивали лейкопластырем. АЛФ, марлю и лейкопластырь удаляли через 24 часа после нанесения. Тестовые участки изучали на предмет эритемы и отека через 24, 48 и 72 часов после удаления испытуемой АЛФ и оценивали в соответствии с таблицей 4. Тестовые участки представлены на рисунке 4. В качестве контроля использовали средства Seprafilm и Interseed, одобренные для клинического применения.



Рисунок 4 – Участки наложения аппликационной лекарственной формы при накожном тесте через 24 часа после аппликации

Таблица 4 – Значения для оценок раздражения кожи и внутрикожных тестов

Кожные реакции	Оценка
<b>Эритема и образование струпа</b>	
Нет эритемы	0
Очень легкая эритема	1
Четко выраженная эритема	2
От умеренной до сильной эритемы	3
Сильная эритема (покраснение), образование струпа (глубокое повреждение)	4
<b>Образование отека</b>	
Нет отека	0
Очень небольшой отек	1
Небольшой отек (края области четко очерчены отчетливым припухлостью)	2
Умеренный отек (возвышение примерно на 1,0 мм)	3
Сильный отек (возвышающийся более чем на 1,0 мм и выходящий за пределы области воздействия)	4
Общий возможный балл раздражения	8

Определяли индекс первичного раздражения (ИПР), при этом для каждого животного складывали баллы первичного раздражения, вызванного исследуемым материалом, включая отеки и эритемы, в каждый интервал времени наблюдения и делили их на общее число наблюдений (на 6 - по 2 на каждый интервал времени).

#### **Исследование раздражающего действия при внутрикожном введении**

Также в качестве дополнительного испытания проводили внутрикожный тест по методу ГОСТ ISO 10993-10-2011 [144]. АЛФ экстрагировали 20 мл экстрагирующей среды, а именно: физиологическим раствором (0,9%), этанолом:физиологическим раствором (1:20), полиэтиленгликолем 400 и кунжутным маслом, нагревая в сухожаровом шкафу при 121 °С в течение 1 часа. Экстрактам давали остыть. Для исследования образцов АЛФ экстрагированных определенным экстрагентом, использовали пять кроликов. За 24 часа до теста шерсть на спине каждого кролика подстригли с помощью электрической машинки для стрижки с обеих сторон позвоночника, чтобы обнажить достаточно большие испытательные площади, на которых можно разместить пять мест для инъекций с каждой стороны позвоночника. Места для инъекций протирали спиртом и сушили

перед инъекцией. 0,2 мл экстракта каждого образца вводили внутрикожно в 5 точек на одной стороне позвоночника, а 0,2 мл соответствующей экстрагирующей среды (в качестве контроля) вводили в 5 точек на другой стороне позвоночника кроликов. Все места инъекций экстракта и контрольной пробы исследовали с интервалами в 24, 48 и 72 часа на наличие грубых признаков реактивности тканей. Тканевую реакцию, эритему и отек для всех мест инъекций оценивали для исследуемого и контрольного образца в каждый период оценки для каждого кролика в соответствии с таблицей 4. Рассчитывали общие баллы и среднее значение эритемы и отека для каждого образца.

## **2.8 Исследование противоспаечного эффекта**

**Определение времени жизни аппликационной лекарственной формы в эксперименте *in vivo*.** В качестве экспериментальных животных использовали 12 самцов белых беспородных крыс массой  $250 \pm 20$  г обоего пола, которых содержали в стандартных условиях вивария (температура  $20 \pm 2,0^\circ$  С и относительная влажность  $50 \pm 10\%$ ; 12-часовой цикл освещения) с постоянным доступом к воде и корму. В качестве наркоза применяли раствор хлоралгидрата, который вводили внутривентриально в дозе 400 мг/кг. После 3-сантиметрового разреза по средней линии, слепую кишку надрезали скальпелем до появления капель крови. АЛФ в виде пленки размером 20 мм  $\times$  5 мм с нанесенным на одну из сторон гелем 0,1 г накладывали на поврежденный участок. После наложения АЛФ брюшную стенку и кожу животных закрывали непрерывными швами. Контроль целостности АЛФ проводили на 3 и 7 сутки эксперимента.

**Изучение противоспаечной эффективности аппликационной лекарственной формы.** С целью изучения изолирующего действия в эксперименте *in vivo* была проведена хирургическая операция по наложению кишечного анастомоза 24 самцам беспородных кроликов массой  $2,5 \pm 0,2$  кг, которых содержали в стандартных условиях вивария с постоянным доступом к воде и корму. Доступ к корму прекращали за 12 часов до начала эксперимента.

После 10-дневного карантина животные были разделены на четыре группы по 6 особей в каждой: первая – контрольная группа – на кишечный анастомоз АЛФ для изолирования не накладывали. Во второй группе животных на кишечный анастомоз накладывали АЛФ. Третья – группа сравнения – на КА накладывали клинически используемую пленку Seprafilm. Четвертой группе на кишечный анастомоз накладывали мембрану «КолГАРА». Сформированные КА представлены на рисунке 5.

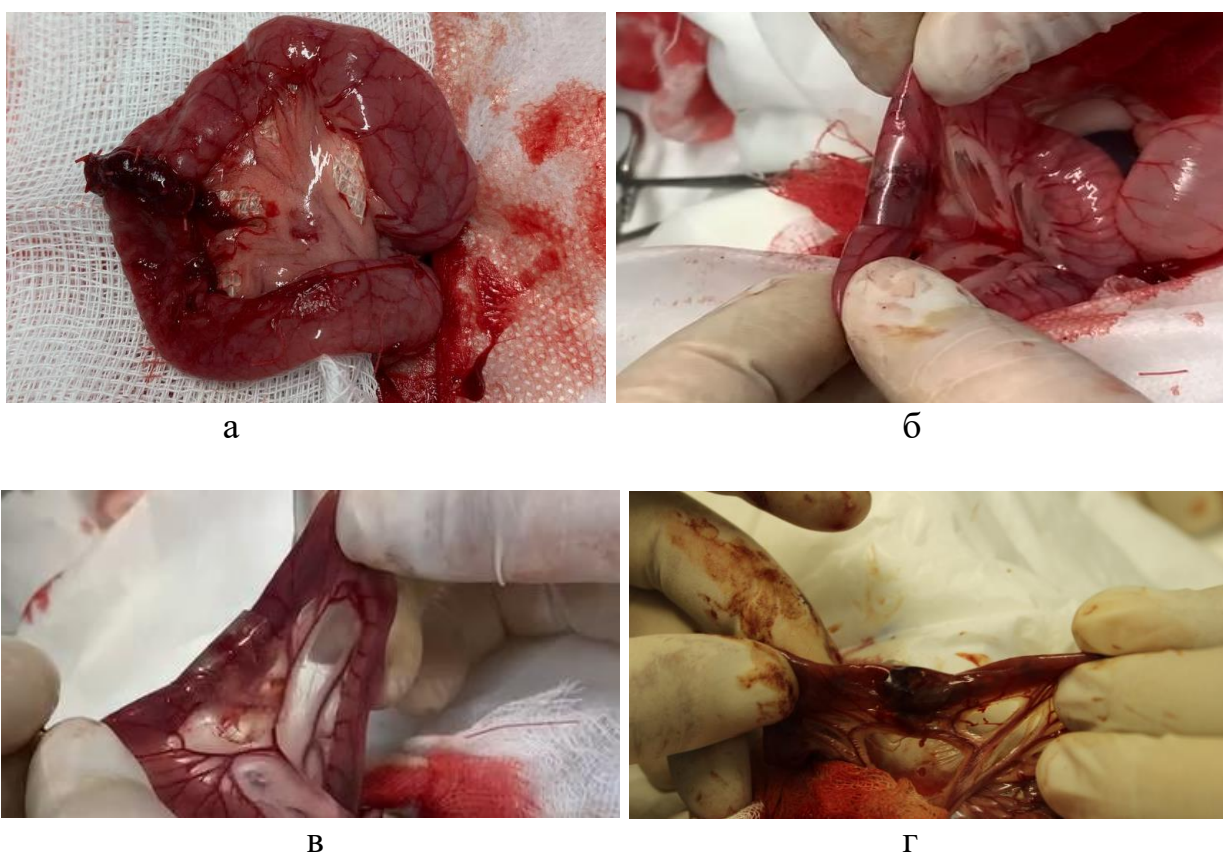


Рисунок 5 – Кишечные анастомозы, сформированные в эксперименте. а – кишечный анастомоз животных 1-й группы без наложения АЛФ, б – кишечный анастомоз животных 2-й группы с наложенной АЛФ, в – кишечный анастомоз с наложенной пленкой Seprafilm, г – кишечный анастомоз с наложенной мембранной «КолГАРА»

В асептических условиях экспериментальным животным в ушную вену вводили телазол 100 («Zoetis Manufacturing & Research Spain, S.L.», Испания). После выбривания и обработки операционного поля, срединной лапаротомии, всем животным проводили мобилизацию и резекцию участка 1,5-2,0 см тонкой кишки и формировали кишечный анастомоз по типу «конец в конец» однорядным

непрерывным швом через все слои кишечной стенки. Для формирования КА использовали монофиламентный шовный материал без антибактериального покрытия (Vicryl 2/0 с атравматичной иглой).

Наблюдение за животными в послеоперационном периоде, свидетельствовало о том, что состояние кроликов фактически не страдало, у всех экспериментальных животных стул был получен уже в первые сутки после операции, что свидетельствовало о корректности выполненных оперативных приемов.

На 7 сутки после операции исследовали зону анастомоза в каждой группе. Для этого под адекватным обезболиванием выполняли релапаротомию, во время которой проводили морфологическую оценку состояния брюшной полости, зоны межкишечного соустья, а также сегмента тонкой кишки, несущей анастомоз.

Важнейшим в оценке состоятельности анастомоза и его функции, характера репаративного процесса является анализ реакции брюшной полости в зоне вмешательства. Также эффективность АЛФ для изолирования кишечного анастомоза определяли по интенсивности спаечного процесса в брюшной полости с использованием морфологической оценки (Е. Shahram, 2013), выраженной в баллах [145].

Для морфологической оценки применяли следующую классификацию:

- степень 0: спайки отсутствуют;
- степень 1: отношение площади спаек к общей операционной площади составляет  $< 50\%$ , спайка легко отделяется;
- степень 2: отношение площади спаек к общей операционной площади составляет  $\geq 50\%$ , спайка легко отделяется;
- степень 3: площадь спаек не учитывается, они плотные, тяжело отделяются, стенка кишки будет повреждена после тупой диссекции;
- степень 4: спайкообразование происходит очень плотно и не может быть рассечено тупым путем, также может иметь место сращение с другими органами.

## 2.9 Статистическая обработка данных

Обработку данных экспериментов *in vitro* и *in vivo* проводили в соответствии с ОФС.1.1.0013 «Статистическая обработка результатов физических, физико-химических и химических испытаний» с использованием пакета программ Microsoft Excel (Microsoft, США) и GraphPad Prism 8 (GraphPad Software Inc., США). Для всех данных применяли описательную статистику, рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение среднего ( $M \pm m$ ). На нормальность распределения данные проверяли с помощью теста Шапиро – Уилка. Для сравнения двух выборок проводили расчет двухвыборочного *t*-критерия Стьюдента. Для выявления достоверности различий при множественном сравнении был использован однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA с поправкой Тьюки) для группового сравнения. Полученные результаты считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Определение каждого образца проводили в шести повторностях для статистической обработки полученных результатов.

## 2.10 Дизайн исследования

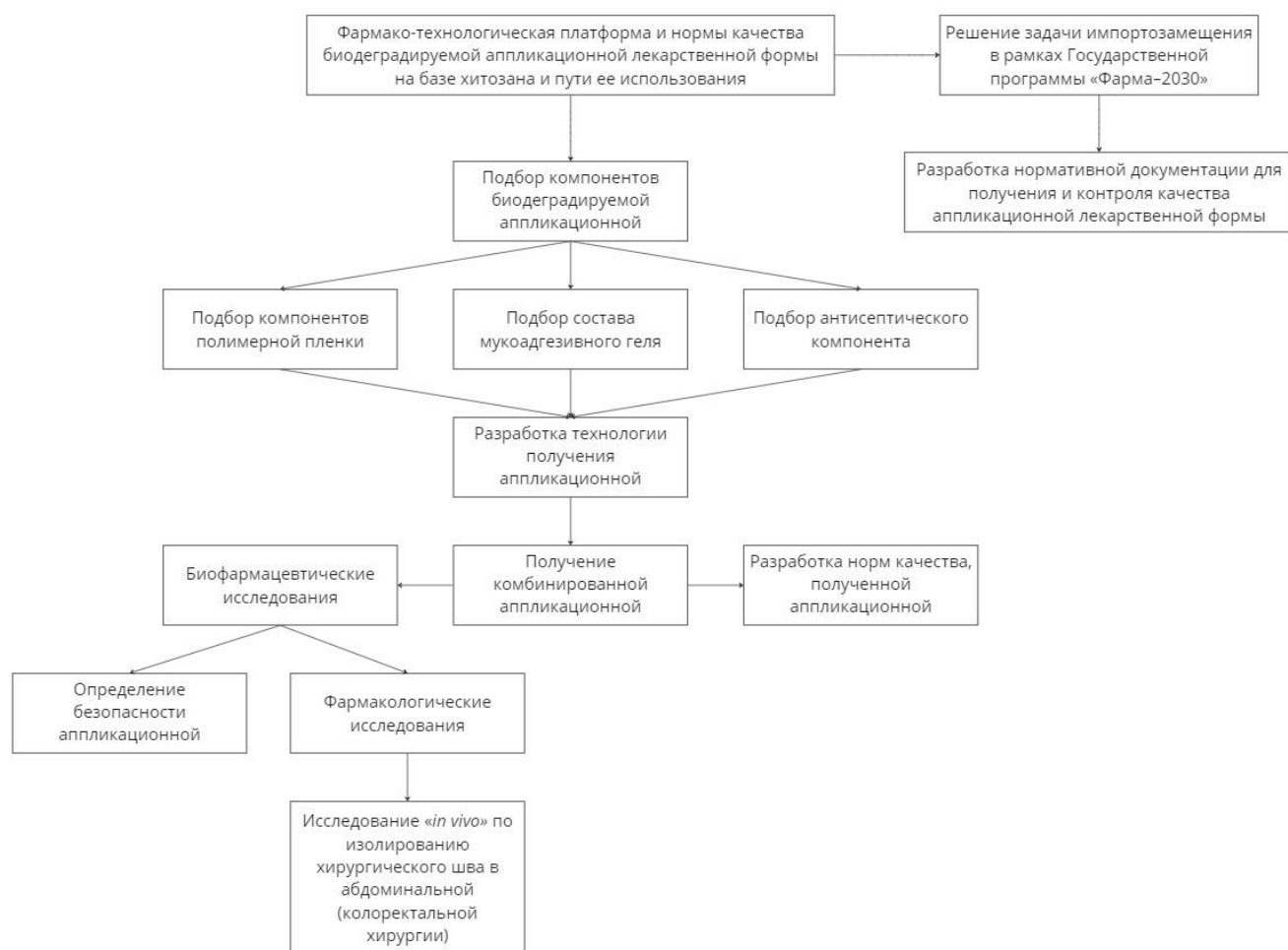


Рисунок 6 – дизайн исследования разработки аппликационной лекарственной формы

Дизайн исследования разработки комбинированной аппликационной лекарственной формы, представленный на рисунке 6 включает 3 блока: 1 – подбор состава биodeградируемых полимеров для получения пленки и геля; 2 – технологический блок, содержит разработку технологии получения комбинированной аппликационной лекарственной формы: обоснование состава, фармако-технологические биофармацевтические исследования, разработку способов стандартизации полученной аппликационной лекарственной формы; 3 блок – включает изучение безопасности и эффективности разработанной аппликационной лекарственной формы для использования при операциях на кишечнике.

## ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ ПЛЕНКИ И ГЕЛЯ

### 3.1 Выбор состава пленки

С целью подбора состава основы для разрабатываемых пленок и гелей был использован метод компьютерного моделирования, предполагающий после построения математической модели проведения численного исследования, которое позволяет смоделировать поведение исследуемого объекта в различных сценариях или измененных условиях, что помогает определить характеристики конечной АЛФ и оптимизировать состав.

Число вспомогательных веществ, используемых для изготовления АЛФ, достигает нескольких сотен. Нами изучено более 50 наиболее часто используемых вспомогательных веществ из всех возможных компонентов АЛФ во всех классах функциональности. Охарактеризовано геометрическое и электронное строение более 50 объектов (в гидратированной и свободной форме). Получены точные физико-химические дескрипторы, описывающие сродство молекул друг к другу: теплоты гидратации, потенциал ионизации, удельная гидратируемость, теплота образования, дипольный момент, энергия высшей занятой молекулярной орбитали, энергия нижней вакантной молекулярной орбитали, индексы реакционной способности и стабильности (химическая жесткость и химический потенциал).

Цифровое описание геометрического и электронного строения молекул, статистические расчеты, оформление рабочих и итоговых матриц данных проводились с использованием: пакета квантово-химических программ «MOPAC2016», цифровой среды для молекулярного моделирования «Hyperchem 8.09», статистического пакета «Statistica Basic 10 for Windows». Порядок расчета проводился полуэмпирическим квантово-химическим методом PM7.

Все перечисленные молекулы рассчитывались в двух формах: в свободном состоянии (в вакууме); ключевые слова в файле-задании пакета MOPAC2016: PM7, CHARGE=0, GNORM=0.01; в гидратированном состоянии (в воде):



гидратная оболочка рассчитывалась методом COSMO; ключевые слова в задании MOPAC2016: PM7 CHARGE=0 EPS=78.4 GNORM=0.01, где 78.4 – диэлектрическая проницаемость воды в данной модели. Для анализа взаимного влияния компонентов АЛФ для каждого объекта были получены молекулярные дескрипторы: дипольный момент –  $D$  (Д) (для оценки степени полярности молекулы); потенциал ионизации -  $I_p$  (эВ) (энергия необходимая для удаления внешнего электрона, требуется для расчета химической устойчивости, химического потенциала и глобальной электрофильности); энергии граничных молекулярных орбиталей – верхней занятой (HOMO, эВ) и низшей вакантной (LUMO, эВ) (требуются для расчета химической устойчивости, химического потенциала и глобальной электрофильности); химическая устойчивость - ( $\eta$ , эВ) (разница между энергиями низшей вакантной и высшей занятой молекулярных орбиталей); химический потенциал – ( $\mu$ , эВ) (полусумма энергий HOMO и LUMO); глобальная электрофильность – ( $\omega_g = \mu/2\eta$ , эВ) (аналог индекса электрофильности функциональных групп применимый к любой нейтральной молекуле).

Для получения четкого представления о том, как полимеры АЛФ адгезируют на мукозной поверхности следует остановиться на качественном и количественном описании липидного бислоя – основы всех без исключения биологических мембран.

На рисунке 7 продемонстрирован небольшой фрагмент бислоя, служащий основой для нашей теоретической модели адгезии. Красным цветом показаны атомы кислорода, серым – атомы углерода, синим – атомы азота, белым – атомы водорода. Справа и слева по одной трети от общей длины модели занимают гидратные оболочки, толщиной порядка 30-40 Å (вода составляет около 30% веса нативной мембраны). Структурную основу мембраны составляет липидный матрикс, организованный в форме бислоя. В этом бислое амфифильные молекулы липидов направлены друг к другу гидрофобными хвостами. Он формируется самопроизвольно вследствие дифильности молекул липидов.

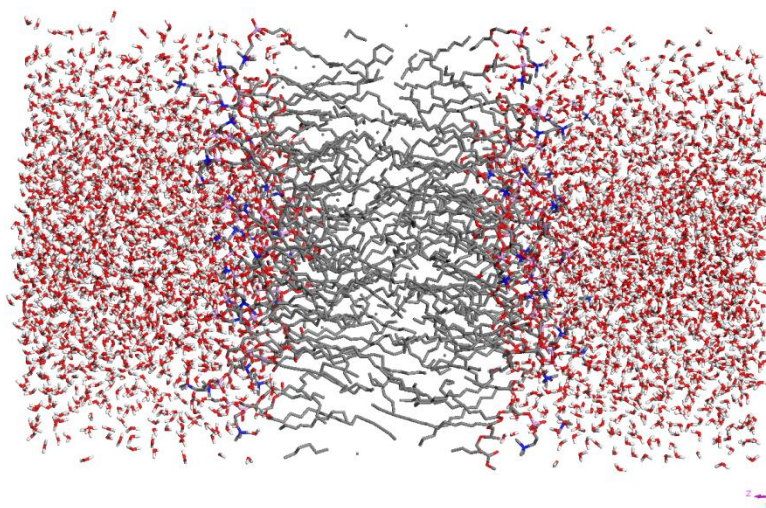


Рисунок 7 – Молекулярная модель липидного бислоя

Если учитывать, что в формировании бислоя важная роль принадлежит также и холестеролу, то окажется, что элементарными структурами, формирующими бислой, а значит и мембрану, являются молекулы фосфолипида (рисунок 8) и холестерола. Встраивание холестерола в фосфолипидный бислой способствует возрастанию упорядоченности жирнокислотных цепей. Сам холестерол из-за своей большой гидрофобности не может полностью сформировать липидный бислой, но обладает структурирующими свойствами. Специфика структуры холестерола обеспечивает возможность его взаимодействия ОН-группой с карбонильным кислородом ацильных цепей фосфолипидов, а также гидрофобный контакт между самими жирнокислотными цепями и самим холестеролом.

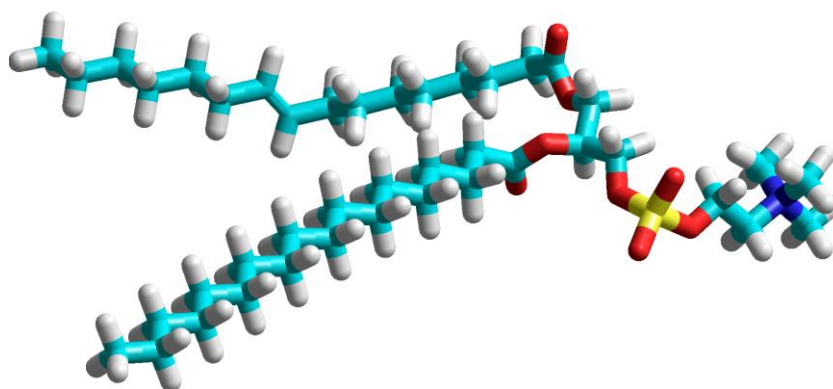


Рисунок 8 – Структура фосфолипида

В связи с вышесказанным на первом этапе цифрового моделирования были вычислены основные молекулярные дескрипторы фосфолипида и всех предполагаемых компонентов АЛФ. Оптимизация геометрии молекул АЛФ производилась при помощи итерационной процедуры поиска локального минимума на поверхности потенциальной энергии. Локализация минимума на ППЭ осуществлялась двумя основными расчетными схемами: молекулярная механика (предварительный метод) и методом молекулярных орбиталей (МО). Полученная в результате оптимизации методом МО – PM7 геометрия использовалась далее для расчета физико-химических дескрипторов. Анализ массива молекулярных дескрипторов методом кластерного анализа (метод k-средних) позволил с высокой степенью достоверности подобрать полимеры, которые могли бы обеспечивать мукоадгезию АЛФ (таблица 5).

Таблица 5 – Физико-химические дескрипторы компонентов АЛФ

№	Название	Ip	HOMO	LUMO	$E_{LUMO} - E_{HOMO}$ ( $\eta$ )	$(E_{HOMO} + E_{LUMO}) / 2$ ( $\mu$ )	$\omega_g = \mu^2 / 2\eta$
1	Альгиновая кислота	9.965	-9.965	0.003	9.968	4.984	1.246
2	Желатин	9.853	-9.854	0.889	10.743	5.371	1.343
3	Карбоксиметилцеллюлоза	8.932	-8.933	0.275	9.208	4.604	1.151
4	Метилцеллюлоза	8.909	-8.909	1.533	10.442	5.221	1.305
5	Поливиниловый спирт	10.123	-10.123	2.222	12.345	6.172	1.543
6	Хитозан	9.398	-9.399	0.536	9.935	4.967	1.242

Схема подбора состава полимеров для получения АЛФ представлена на рисунке 9.



Рисунок 9 – Схема получения состава новой лекарственной пленки

Таким образом, на основании компьютерного моделирования был выбран 21 состав экспериментальных образцов, представляющий собой различные сочетания высокомолекулярных веществ и дальнейшее их поэтапное исследование.

В качестве основы для изготовления биodeградируемых пленок были выбраны природные, полусинтетические и синтетические высокомолекулярные вещества: желатин, хитозан, производные целлюлозы и поливиниловый спирт. С целью придания пленкам пластичности использовали глицерин в качестве пластификатора. Данные вещества индифферентны, биodeградируемы, обладают удовлетворительными физико-химическими, технологическими и пленкообразующими свойствами. На основе этих полимеров возможно получение биodeградируемых АЛФ. Состав исследуемых экспериментальных композиций пленок приведен в таблице 6. При изготовлении полимеры, глицерин, уксусную кислоту дозировали по массе, воду дозировали по объёму.

Таблица 6 – Составы экспериментальных образцов пленки

Компоненты основы и их содержание (%)								
№ образца	Желатин	Хитозан	МЦ	Na-КМЦ	ПВС	Глицерин	Уксусная кислота 1%	Вода
1	5					0,5		94,5

Компоненты основы и их содержание (%)								
№ образца	Желатин	Хитозан	МЦ	Na-КМЦ	ПВС	Глицерин	Уксусная кислота 1%	Вода
2	6					0,6		93,4
3	7					0,7		92,3
4	8					0,8		91,2
5	9					0,9		92,5
6	10					1		89
7		0,25				0,125	99,62	
8		0,375				0,187	99,43	
9		0,5				0,25	99,25	
10				1		0,5		98,5
11				2		1		97
12				3		1,5		95,5
13			1			0,5		98,5
14			2			1		97
15			3			1,5		95,5
16					1	1		97
17					2	1,5		95,5
18					3	2		94
19	7,5	0,25					25	75
20	6,25	0,375					37,5	62,5
21	5,0	0,5					50,0	50,0

Для получения каждого экспериментального образца готовили раствор высокомолекулярных веществ в соответствии со свойствами входящих компонентов. Технология получения экспериментальных образцов пленок представлена в таблице 7.

Таблица 7 – Технология получения экспериментальных образцов пленок

№ п/п	Основа пленки	Технология получения
1	Желатин	К навеске полимера прибавляли половинное количество от общего объема воды комнатной температуры и оставляли для набухания в течение 30 мин., добавляли оставшееся количество воды, глицерин и перемешивали пленкообразующий раствор при 50 °С на мешалке с верхнем приводом со скоростью 300 об/мин в течение 20 мин.
2	МЦ	К навеске полимера добавляли половинное количество воды 70 °С, оставляли для набухания в течение 40 мин., после набухания, раствор полимера помещали в холодильник на 20 мин. при температуре 4 °С. Затем

№ п/п	Основа пленки	Технология получения
		добавляли оставшуюся воду комнатной температуры и перемешивали до образования однородного раствора
3	Na-КМЦ	К навеске полимера добавляли половинное количество воды, оставляли для набухания в течение 60 мин., после набухания полимеров, прибавляли оставшееся количество воды и глицерин, перемешивали на мешалке с верхним приводом со скоростью 500 об/мин до образования однородных растворов при температуре 50 °С
4	Хитозан	Навеску полимера прибавляли к уксусной кислоте 1%, оставляли для набухания в течение 30 минут, добавляли глицерин и перемешивали при 50 °С в течение 30 минут на мешалке с верхним приводом при 500 об/мин
5	ПВС	Навеску полимера добавляли к воде и нагревали раствор на водяной бане до 80 °С при перемешивании на мешалке с верхним приводом при 300 об/мин до образования однородного раствора

Полученные однородные прозрачные смеси разливали в пластиковые формы площадью 80 см<sup>2</sup> в количестве достаточном до образования высоты раствора в форме 0,5 см и высушивали в камере постоянных условий при температуре 25 °С и 45 % влажности до остаточной влаги пленки 4,7 %.

Выбор оптимального состава пленки, обеспечивающего требуемые технологические и потребительские свойства, осуществляли в два этапа. На первом этапе критериями отбора экспериментальных образцов являлись результаты оценки внешних характеристик полученных пленок: однородность, отсутствие микротрещин и разрывов, полное отклеивание от пластиковой подложки без разрыва и повреждения пленки. В результате первого этапа отбора были определены 5 экспериментальных композиций, состав которых приведен в таблице 8.

Таблица 8 – Составы образцов, отобранные на первом этапе

№ образца	Состав экспериментального образца, %
6	Желатин 10 Глицерин 1 Вода очищенная 89

№ образца	Состав экспериментального образца, %
10	Na-КМЦ 1 Глицерин 0,5 Вода очищенная 98,5
13	МЦ 1 Глицерин 0,5 Вода очищенная 98,5
20	Желатин 6,25 Хитозан 0,375 Уксусная кислота 1% 37,5 Вода очищенная 62,5
21	Желатин 5,0 Хитозан 0,5 Уксусная кислота 1% 50 Вода очищенная 50

На втором этапе отбора оптимального состава полимерной пленки была проведена оценка следующих технологических параметров: толщина, прочность на разрыв, удлинение при разрыве, индекс набухания. Эти критерии были определены опытным путем, они являются важными для биофармацевтической оценки АЛФ в виде пленки. Методики определения перечисленных параметров приведены в главе 2 диссертации. Полученные результаты представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Технологические параметры экспериментальных образцов

Номер и состав экспериментального образца	Технологические параметры полимерных пленок			
	Толщина, мкм	Прочность на разрыв, Н/мм <sup>2</sup>	Удлинение при разрыве, %	Индекс набухания, %
Состав № 6 Желатин 10 % Глицерин 1 % Вода очищенная 89 %	96,2±0,2	11,3±0,3	15,6±0,2	3,3±0,03
Состав № 10 Na-КМЦ 1 % Глицерин 0,5 % Вода очищенная 98,5 %	99,8±0,2	16,4±0,3	16,2±0,2	2,1±0,03
Состав № 13 МЦ 1 % Глицерин 0,5 %	120,2±0,2	29,4±0,3	18,1±0,2	3,25±0,03

Номер и состав экспериментального образца	Технологические параметры полимерных пленок			
	Толщина, мкм	Прочность на разрыв, Н/мм <sup>2</sup>	Удлинение при разрыве, %	Индекс набухания, %
Вода очищенная 98,5 %				
Состав № 20 Желатин 6,25 % Хитозан 0,375 % Уксусная кислота 37,5 % Вода очищенная 62,5 %	113,7±0,2	36,03±0,3	25,2±0,2	3,45±0,03
Состав № 21 Желатин 5,0 % Хитозан 0,5 % Уксусная кислота 50 % Вода очищенная 50 %	112,2±0,2	30,06±0,3	15,6±0,2	3,3±0,03

Полученные данные сравнивали с данными определения механических свойств, клинически используемых АЛФ Seprafilm и Interceed (таблица 10).

Таблица 10 – Результаты определения структурно–механических свойств клинически используемых аппликационных пленок

Определяемый показатель	Seprafilm	Interceed
Толщина пленок, мкм	50,01±0,2	68,2±0,2
Предел прочности при растяжении, Н/мм <sup>2</sup>	32,02±0,3	73,65±0,3
Удлинение при разрыве, %	1,8±0,2	4,07±0,2
Индекс набухания, %	3,1±0,03	3,4±0,03

Среднее значение предела прочности при растяжении пленки Seprafilm составляет 32,02±0,3 Н/мм<sup>2</sup>. Однако при этом удлинение при разрыве – лишь 1,8±0,2%, что свидетельствует об их низкой упругости. Средний предел прочности при растяжении Interceed составляет 73,65±0,3 Н/мм<sup>2</sup>, а удлинение при разрыве – 4,07±0,2%. Полученная нами пленка состава №20 менее прочная, по сравнению с Interceed, но при этом более эластичная, что предупреждает механические повреждения пленки при ее использовании.

По результатам проведенных исследований был выбран экспериментальный образец №20, имеющий наиболее высокие значения прочности на разрыв, удлинения при разрыве и индекс набухания по сравнению с другими



экспериментальными образцами. Полученные данные свидетельствуют о достаточной механической прочности, эластичности, влагопоглощении пленки по сравнению с клинически используемыми пленками. На основании полученных результатов, можно предположить, что при наложении на анастомоз пленка состава 20 не будет подвергаться механическим повреждениям за счет своей прочности и эластичности, а также будет поглощать раневой экссудат, сохраняя целостность.

### 3.2 Выбор состава геля

Для выбора геля, обладающего максимальными влагопоглощающими свойствами и мукоадгезией, получали композиции Na-КМЦ, Na-альгината, в концентрациях 0,5 %, 1 %, 1,5 % и хитозана 3 %, 4 % и 5 %. Технология получения гелей представлена в таблице 11.

Таблица 11 – Технология получения мукоадгезивных гелей

№ п/п	Основа геля	Технология получения
1	Na-КМЦ	К навеске Na-КМЦ прибавляли половинное количество воды и оставляли для набухания в течение 60 мин. затем добавляли оставшуюся воду. Полученную смесь перемешивали до получения однородного геля на мешалке с верхним приводом со скоростью 300 об/мин при 50 °С.
2	Na-альгинат	К навеске Na-альгината добавляли десятикратное количество воды, оставляли для набухания полимера на 2 часа, к набухшему полимеру добавляли воду до массы геля 100 г и перемешивали на мешалке с верхним приводом со скоростью 300 об/мин без нагревания
3	Хитозан	Навески хитозана растворяли в соответствующих объемах кислоты уксусной 1 %, поскольку для получения однородно геля в качестве растворителя необходимо использовать уксусную кислоту, и перемешивали на мешалке с верхним приводом со скоростью 500 об/мин до образования однородного геля

С целью изучения количества влаги, которое могут поглотить разработанные гели, определяли осмотическую емкость, на модели диализа через полупроницаемую мембрану описанной в главе 2 диссертации. Результаты

определения емкости полученных гелей представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Результаты определения осмотической емкости исследуемых гелей

№ п/п	Исследуемый гель	Емкость геля, %		
		2 ч	4 ч	6 ч
1	Na-КМЦ 0,5 %	6,08±0,06	8,08±0,07	8,08±0,08
2	Na-КМЦ 1,0 %	7,20±0,08	10,20±0,06	10,40±0,07
3	Na-КМЦ 1,5 %	8,10±0,06	12,10±0,08	12,56±0,06
4	Na-альгинат 0,5 %	5,40±0,05	8,40±0,06	8,40±0,08
5	Na-альгинат 1,0 %	6,30±0,06	9,30±0,08	9,70±0,07
6	Na-альгинат 1,5 %	7,20±0,06	10,20±0,07	10,20±0,06
7	Хитозана 3,0 %	2,80±0,05	5,80±0,06	5,80±0,08
8	Хитозана 4,0 %	3,20±0,07	6,20±0,07	6,20±0,07
9	Хитозана 5,0 %	4,30±0,06	8,30±0,06	9,40±0,06

В ходе проведенных исследований емкости гелей было установлено, что наиболее высокой емкостью обладает 1,5 % гель на основе Na-КМЦ, способный поглотить до 12,56±0,06 % влаги от собственной массы. Гель на основе Na-альгината (1,5 %) поглощает до 10,20±0,06 %, а хитозана (5,0 %) – до 9,40±0,06 % влаги.

Было проведено сравнение осмотической емкости клинически используемых средств, накладываемых на КА с целью поглощения экссудата и полученных гелей [146, 147]. Результаты представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнение осмотической емкости клинически используемых средств и экспериментальных образцов

№ п/п	Наименование средства	Осмотическая емкость
1	Фибрин-коллагеновая губка (1 см <sup>2</sup> )	10,0±0,03 %
2	Латексный тканевой клей	12,0±0,04 %
3	Гель Na-КМЦ (1,5 %)	12,56±0,06 %
4	Гель Na-альгинат (1,5 %)	10,20±0,06 %
5	Гель Хитозан (5,0 %)	9,40±0,06 %

Клинически используемые средства: фибрин-коллагеновая губка размером 1 см<sup>2</sup> поглощает 10,0±0,03 % влаги от собственной массы, латексный тканевой клей – 12,0±0,04 %. Емкость гелей Na-КМЦ (1,5 %), Na-альгината (1,5 %) и хитозана (5,0 %) соответствует клинически используемым препаратам. Таким образом, для

дальнейших испытаний использовали гели данных концентраций.

С целью определения времени удержания на месте наложения АЛФ навески гелей Na-КМЦ (1,5 %), Na-альгината (1,5 %) и хитозана (5,0 %) массой 1,0 г наносили на пленки однородным слоем. АЛФ накладывали на КА экспериментальной модели, описанной ранее. Место локализации АЛФ отмечали перманентным маркером на кишечнике с целью визуального определения миграции пленки. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Оценка мукоадгезивных свойств АЛФ на месте наложения

№	Наименование фиксирующего геля	Время удержания АЛФ на месте наложения, ч.
1	Na-КМЦ (1,5 %)	32±0,57
2	Na-альгинат (1,5 %)	24±0,73
3	Хитозан (5,0 %)	30±0,25

Таким образом, АЛФ на основе геля хитозана (5,0 %) мигрировала с места наложения через 30±0,25 ч., гели Na-КМЦ (1,5 %) и Na-альгината (1,5 %) теряли адгезивные свойства течение 32±0,57 и 24±0,73 часов соответственно, в результате чего АЛФ мигрировала с отмеченного места наложения. Время удержания АЛФ на основе исследуемых гелей является удовлетворительным результатом, поскольку критический период развития несостоятельности КА и выход раневого экссудата происходит в первые сутки после операции. Таким образом, в случае несостоятельности КА, мукоадгезивный гель в течение 32 часов будет поглощать раневой экссудат, а пленка будет препятствовать его выходу в брюшную полость.

В ходе проведенных исследований было установлено, что гель Na - КМЦ (1,5 %) обладает наиболее высокими значениями емкости, обуславливающими возможность поглощения до 12,56±0,06 % влаги, а также удовлетворительными адгезивными свойствами и может быть в дальнейшем использован для изолирования КА.

### **3.3 Технология получения пленки на основе хитозана: схема, описание, технология**

Выбор технологии получения полимерных пленок основывался на свойствах входящих в состав компонентов. С целью получения пленок, учитывая физико-химические свойства полимеров использовали метод выливания, поскольку после испарения растворителей формируются полимерные пленки. Технология данного метода включает в себя: приготовление растворов полимеров с использованием необходимых растворителей, выливание пленкообразующего раствора в пластиковую подложку, высушивание с целью удаления растворителей, в результате чего образуются эластичные пленки. АЛФ должна быть изготовлена в асептических условиях, в зоне типа А в соответствии с ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». После получения раствора пленкообразователя его стерилизовали с применением мембранных фильтров с размером пор 0,22 мкм, а также УФ-облучением в течение 30 мин. (длина волны 254 нм, мощность лампы 30 Вт).

Основными стадиями данного процесса являются: приготовление раствора пленкообразователя, формование и сушка пленки.

Технология получения пленки включает стадии:

ВР 1. Подготовительные работы.

ВР 1.1. Подготовка моющих растворов.

ВР 1.2 Подготовка помещений, тары, оборудования.

ВР 1.3. Подготовка персонала, спецодежды.

ВР 2. Подготовка субстанции и вспомогательных веществ.

ВР 2.1. Получение воды для инъекций. Воду для инъекций получают путем многоступенчатой дистилляции из воды очищенной.

ВР 2.2. Отвешивание субстанций и отмеривание воды для инъекций. Рассчитанное количество компонентов отвешивали на лабораторных весах с ценой деления 0,01 г, воду для инъекций дозировали по объему мерным цилиндром.

### ТП 3. Изготовление пленкообразующего раствора.

ТП 3.1. Изготовление растворов полимеров. Для приготовления раствора желатина в химический стакан вместимостью 200 мл помещали 10,0 г желатина, прибавляли 50 мл воды комнатной температуры и оставляли на 30 мин. для набухания полимера. Затем добавляли воду до получения массы смеси равной 100 г. Стакан с полученной смесью устанавливали на мешалку с верхним приводом. Перемешивание осуществляли при 300 об/мин и температуре 50 °С в течение 20 мин. Раствор хитозана получали в химическом стакане на 200 мл, прибавляя к 1,0 г хитозана 100 мл 1% раствора уксусной кислоты, оставляли для набухания в течение 30 минут и перемешивали при 50 °С в течение 30 минут на мешалке с верхним приводом при 500 об/мин. Перемешивание проводили до образования прозрачного раствора желтоватого цвета. Пленкообразующие компоненты – растворы желатина и хитозана смешивали в соотношениях 1,25:0,75 на мешалке с верхним приводом скоростью 700 об/мин при температуре 50 °С в течение 2-х часов.

ТП 3.2. Стерилизация раствора полимеров с использованием стерилизующей фильтрации и УФ-облучения. Поскольку ингредиенты лекарственной формы термолабильны, проводили стерилизацию мембранным фильтрованием с использованием мембранных фильтров с размером пор 0,22 мкм и последующим УФ-облучением в течение 30 мин. (длина волны 254 нм, мощность лампы 30 Вт).

### ТП. 4. Получение аппликационной лекарственной формы в виде пленки.

ТП. 4.1 Помещение пленкообразующего раствора на подложку. Полученный пленкообразующий раствор помещали в стерильную пластиковую подложку с высотой бортов 20 мм. Высота раствора составляла 5 мм.

ТП. 4.2 Сушка пленок. Высушивание пленок проводили в ламинарном боксе при  $25 \pm 2$  °С и  $45 \pm 2$  % влажности до остаточной влаги пленки 4,7 %.

ТП. 4.3 Отделение пленок от подложки и упаковка. Изготовленные пленки должны легко, без трещин и разрывов отделяться от полимерной подложки. Внешний вид полученной пленки представлен на рисунке 10. Изготовленные

пленки могут быть разрезаны на фрагменты различных типовых размеров: 10 × 8 см, 13 × 8 см, 16 × 8 см. Пленку упаковывают в простерилизованную паровым методом (120 °С, 1,1 атм., 45 мин.) стерильную многослойную полипропиленовую пленку соединенную термошвом с водоотталкивающей медицинской бумагой плотностью 60 гр/м<sup>2</sup>, и запаивают с помощью термосварочного аппарата.

ТП. 5 Контроль готового продукта, отбор проб. На данной стадии осуществляется контроль качества пленок. Пленки должны соответствовать требованиям ОФС.1.4.1.0035 «Пленки» ГФ РФ XV, а также показателям структурно-механических свойств и индекса набухания.



Рисунок 10 – Пленка на основе хитозана и желатина в отраженном свете

УМО. 6 Фасовка, упаковка и маркировка. Готовые пленки в первичной стерильной упаковке упаковывают в индивидуальную картонную упаковку, а затем упаковывают в групповую упаковку.

Технологическая схема изготовления пленки представлена на рисунке 11.

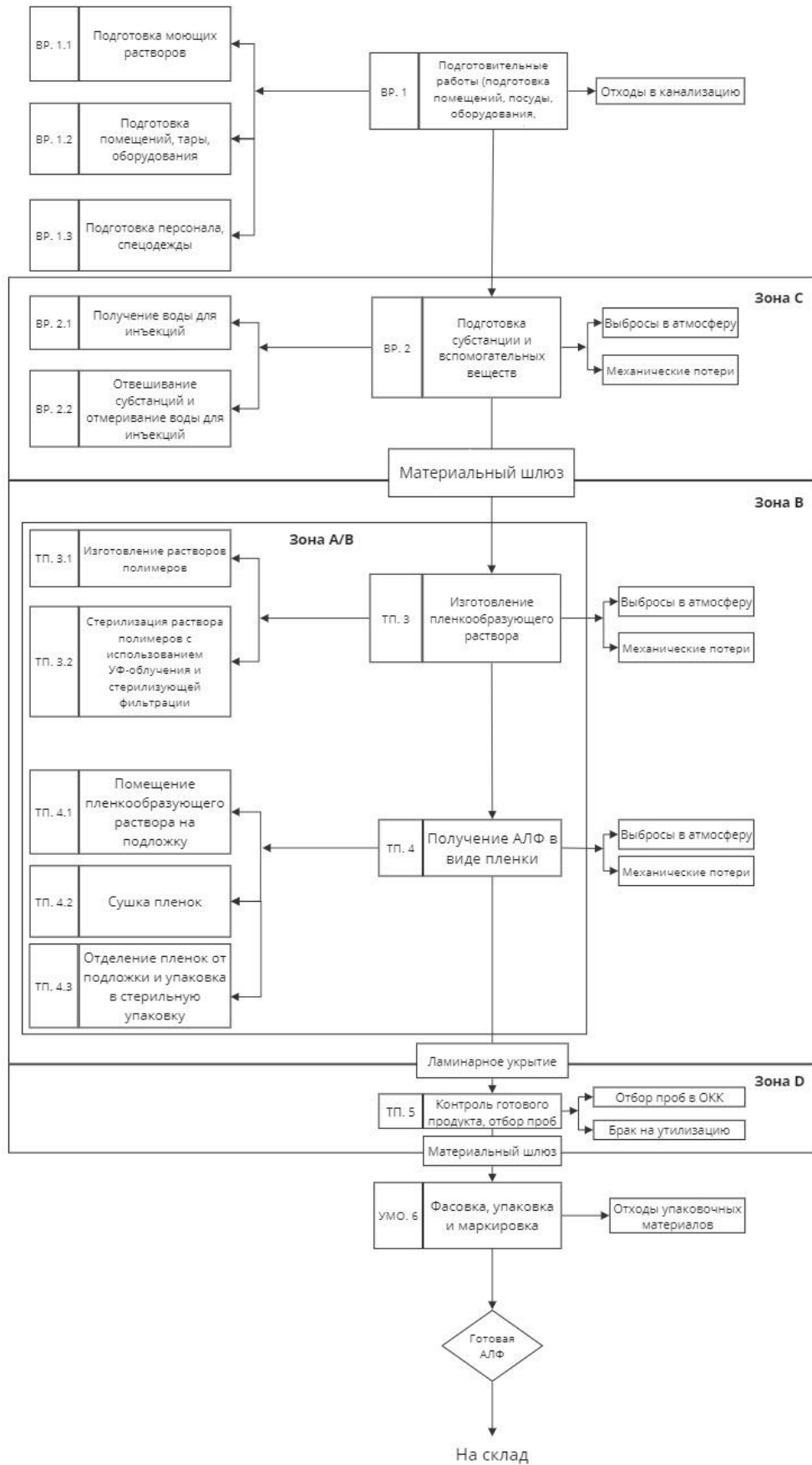


Рисунок 11 – Технологическая схема получения пленки на основе хитозана и желатина

Были установлены критические показатели качества, выведенные из целевого профиля качества лекарственной формы, при обязательном соблюдении в процессе производства, которых будет получена ЛФ надлежащего качества. Данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Перечень критических показателей качества производства пленки

Наименование критической технологической стадии	Контролируемый параметр	Обоснование
ТП 3.1 Изготовление пленкообразующего раствора	Время набухания, температура и степень растворения желатина	Нарушение условий растворения приведет к снижению однородности пленкообразующего раствора
ТП 3.2 Изготовление пленкообразующего раствора	Температура и длительность смешивания пленкообразующих растворов	Нарушение температуры и времени смешивания приведет к снижению однородности пленкообразующего раствора
ТП 4.2 Получение АЛФ в виде пленки	Температура, влажность, время при высушивании АЛФ	Нарушение температуры влажности и длительности приведет к нарушению прочности, эластичности и целостности полученной пленки

### **3.4 Технология получения мукоадгезивного геля натрий - карбоксиметилцеллюлозы: схема, описание, технология**

В качестве основы для получения мукоадгезивного геля, который наносится на одну из сторон пленки, использовалась Na-КМЦ в концентрации 1,5 %. Гель получали в асептических условиях, в зоне типа А в соответствии с ГОСТ Р 52249-2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» по следующей методике: к навеске Na-КМЦ 1,5 г прибавляли 50 мл воды для



инъекций и оставляли для набухания в течение 60 мин., затем добавляли оставшиеся 50 мл воды для инъекций, перемешивали на планетарной мешалке со скоростью 300 об/мин при нагревании до 50 °С и УФ-облучении в течение 60 мин. (длина волны 254 нм, мощность лампы 30 Вт) до получения однородного геля.

Технологическая схема получения адгезивного геля включает традиционные стадии для мягких лекарственных форм в виде гелей.

ВР 1. Подготовительные работы.

ВР 1.1. Подготовка моющих растворов.

ВР 1.2 Подготовка помещений, тары, оборудования.

ВР 1.3. Подготовка персонала, спецодежды.

ВР 2. Подготовка субстанции и вспомогательных веществ.

ВР 2.1. Получение воды для инъекций. Воду для инъекций получают путем многоступенчатой дистилляции из воды очищенной.

ВР 2.2. Отвешивание субстанций и отмеривание воды для инъекций. Рассчитанное количество компонентов отвешивали на лабораторных весах с ценой деления 0,01 г, воду для инъекций дозировали по объему мерным цилиндром.

ТП 3. Получение мукоадгезивного геля.

ТП 3.1. Приготовление основы геля. Гелевую основу готовят в чаше планетарной лабораторной мешалки. Для этого в чашу загружают 1,5 г Na-КМЦ, добавляют 50 мл воды для инъекций, и оставляют для набухания в течение 60 мин.. Затем добавляют оставшиеся 50 мл воды для инъекций и перемешивают образовавшийся гель с помощью мешалки при 300 об/мин и 50 °С в течение 60 мин.

ТП. 3.2. Стерилизация геля. Гель стерилизуют во время перемешивания УФ облучением (длина волны 254 нм, мощность лампы 30 Вт) в течение 60 мин.

ТП. 3.3 Упаковка геля. Полученные гели упаковывают согласно ОФС.1.1.0035 «Упаковка лекарственных средств» ГФ РФ XV в простерилизованные паровым методом (120 °С, 1,1 атм., 45 мин.) шприц-

апликаторы, которые помещают в стерильную полиэтиленовую пленку и запаивают методом термосварки.

ТП. 4 Контроль готового продукта, отбор проб. На данной стадии осуществляется контроль качества гелей. Гели должны соответствовать требованиям ОФС.1.4.1.0008 «Мягкие лекарственные формы» ГФ РФ XV, а также показателям мукоадгезии и осмотических свойств.

УМО. 4. Фасовка и упаковка готовой продукции. Готовые гели в первичной стерильной упаковке упаковывают в индивидуальную картонную упаковку, а затем упаковывают в групповую упаковку.

Технологическая схема получения мукоадгезивного геля представлена на рисунке 12.

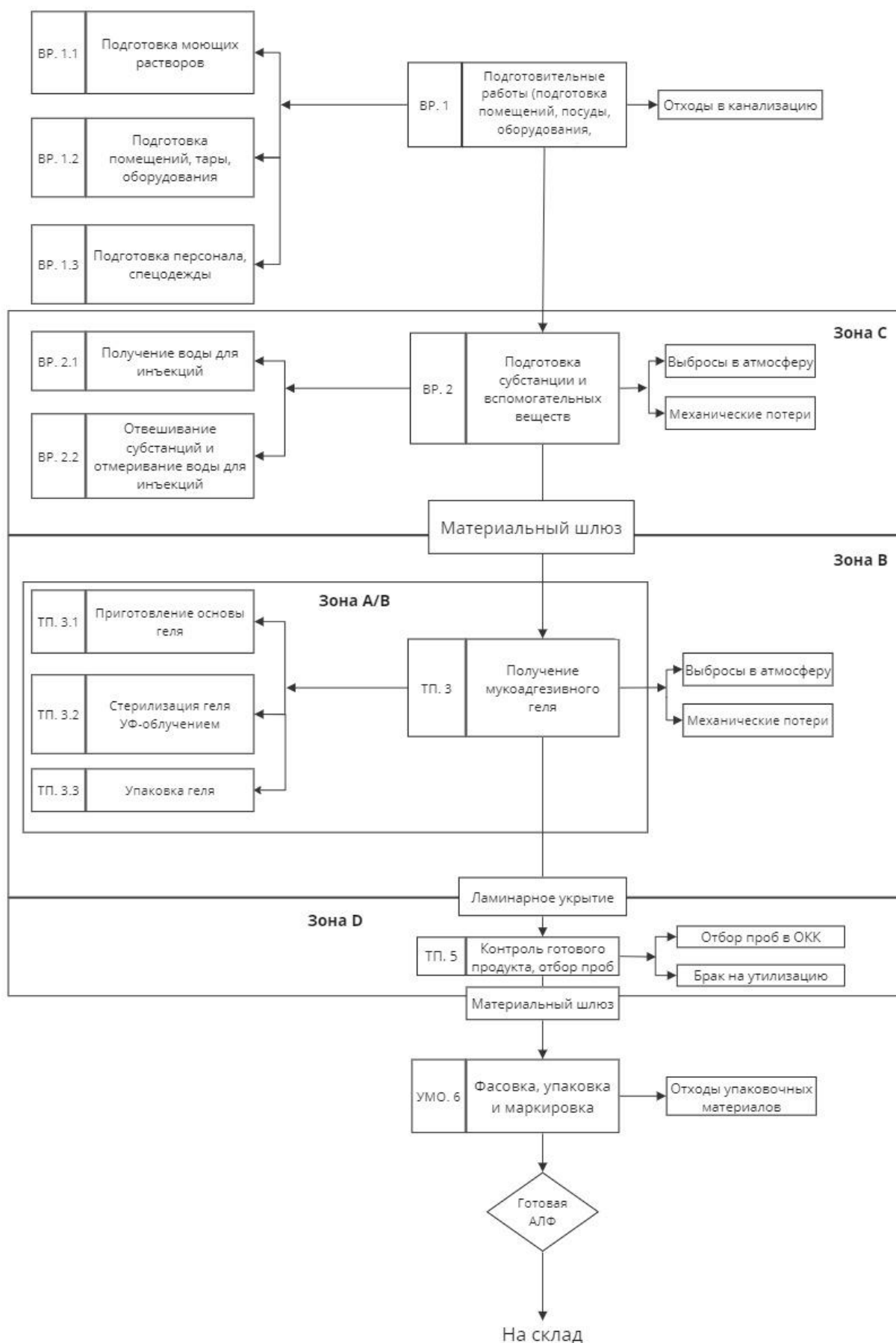


Рисунок 12 – Технологическая схема получения мукоадгезивного геля

Были установлены критические показатели качества, выведенные из целевого профиля качества лекарственной формы, при обязательном соблюдении в процессе производства, которых будет получена ЛФ надлежащего качества. Данные представлены в таблице 16.

Таблица 16 – перечень критических показателей качества производства геля

Наименование критической технологической стадии	Контролируемый параметр	Обоснование
ТП 3.1 Изготовление основы геля	Время набухания полимера	Нарушение времени набухания приведет к снижению однородности геля
ТП 3.1 Изготовление основы геля	Температура и время перемешивания геля	Нарушение данного параметра приведет к снижению однородности геля

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 3

1. Проведен подбор оптимального состава пленок комбинированной аппликационной лекарственной формы на основании оценки внешних признаков и фармако-технологических параметров: толщины, прочности на разрыв и удлинении при разрыве, индекса набухания. Оптимальным был признан состав пленки: хитозан – 0,375 %, желатин – 6,25 %, уксусная кислота 1 % – 37,5 %, вода – 62,5 %.

2. На основании изучения мукоадгезивных свойств путем анализа времени удержания АЛФ на месте наложения и осмотической емкости гелей в качестве мукоадгезивного гелевого компонента АЛФ был выбран гель на основе Na-КМЦ следующего состава: Na-КМЦ – 1,5 %, воды очищенной – 98,5 %.

3. Разработаны технологические схемы изготовления компонентов комбинированной АЛФ в виде полимерной пленки на основе хитозана и желатина и мукоадгезивного геля, особенность которых заключается в отдельном изготовлении в асептических условиях компонентов АЛФ и нанесением геля на пленку непосредственно перед применением.

## ГЛАВА 4. СТАНДАРТИЗАЦИЯ КОМБИНИРОВАННОЙ АПЛИКАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Поскольку в России отсутствует нормативная документация для стандартизации АЛФ, то необходимо подобрать нормы качества для разработанной ЛФ. Комбинированная АЛФ представляет собой пленку на основе полимерных материалов и гель, поэтому основными критериями их качества может служить пункты ОФС. 1.4.1.0035 «Пленки» ГФ РФ XV, а именно: описание, размер пленки, распадаемость, потеря в массе при высушивании, однородность массы, стерильность и ОФС.1.4.1.0008 «Мягкие лекарственные формы», такие как: описание, герметичность упаковки, рН, масса содержимого упаковки, стерильность. Так же для пленок важными показателями качества являются, структурно-механические свойства и индекс набухания, а для гелей мукоадгезивные и осмотические свойства, поскольку на основе результатов данных испытаний можно сделать вывод о времени нахождения АЛФ на месте наложения. В результате проведенных исследований были сформированы требования по каждому критерию качества для разработанной АЛФ.

### 4.1 Стандартизация пленки

#### **Описание пленок**

Пленка должна представлять собой гибкую, эластичную пластину светло-желтого цвета с ровной, гладкой, матовой поверхностью, полупрозрачную в проходящем свете, без механических включений и пузырей воздуха.

#### **Размеры пленки**

По форме пленки представляют собой прямоугольную пластину. Размеры пленки могут отличаться в зависимости от выбранного типоразмера в технологическом процессе:  $10 \times 8$  см,  $13 \times 8$  см,  $16 \times 8$  см. В нашей работе мы использовали формы площадью  $80 \text{ см}^2$ . Таким образом, площадь пленки должна составлять  $80 \text{ см}^2$ . Средняя толщина высушенных пленок должна составлять 113,7

мкм±0,2 мкм. При этом ни одно из значений не должно иметь отклонение от рассчитанной средней величины более чем на 10%.

### **Распадаемость**

В среде раствора лизоцима (10 мкг/мл) при температуре  $37\pm 2$  °С 6 образцов пленок должны распадаться не менее, чем за  $72\pm 0,3$  часа, что будет соответствовать времени критического периода образования спаек.

### **Потеря в массе при высушивании**

Данный параметр является критерием стабильности пленки при хранении, так как избыточная влага может спровоцировать рост и размножение микроорганизмов, а также изменение физико-химических свойств пленок. Потеря в массе при высушивании должна составлять не более  $4,7\pm 0,01$  %.

### **Однородность массы**

Средняя масса готовой пленки будет зависеть от типоразмера:  $10 \times 8$  см –  $0,9\pm 0,01$  г,  $13 \times 8$  см –  $1,17\pm 0,02$  г,  $16 \times 8$  см –  $1,44\pm 0,02$  г. В нашей работе были получены пленки размером  $10 \times 8$  см, следовательно, средняя масса должна составлять  $0,9\pm 0,01$  г. Ориентируясь на требования ОФС.1.4.2.0008 «Однородность дозирования» ГФ РФ XV, масса каждой из взятых для исследования пленок может отклоняться от рассчитанной средней массы на величину, не превышающую норму допустимых отклонений  $\pm 10\%$ . При этом лекарственную форму считают выдержавшей испытание, если не более 2 индивидуальных масс отклоняются от средней массы на величину, превышающую допустимое отклонение, но не более чем в два раза.

### **Стерильность**

При отсутствии роста микроорганизмов во всех трех питательных средах: тиогликолевой, соево-казеиновой и Сабуро, считали, что разработанная лекарственная форма соответствует требованиям испытания на стерильность.

### **Структурно-механические свойства**

Прочность на разрыв характеризует механические свойства пленок. Недостаточная прочность будет отрицательно сказываться на эффективности, поскольку при разрыве мембрана будет мигрировать с места наложения, и не

будет физически изолировать поврежденную область. На этапе разработки оптимального состава пленки эмпирическим путём нами были установлены допустимые пределы значений прочности на разрыв: не менее  $36,0 \pm 0,3$  Н/мм, удлинения при разрыве не менее  $25 \pm 0,2$  %.

#### **Индекс набухания пленок**

Индекс набухания характеризует способность пленки увеличиваться в толщине при контакте с жидкостью, что способствует поглощению экссудата на месте наложения. На этапе разработки оптимального состава пленки нами была установлена индекс набухания, который должен составлять не менее  $3,45 \pm 0,03$  %.

### **4.2 Стандартизация гелей**

#### **Описание гелей**

Полученные гели должны быть однородными, прозрачными, не иметь постороннего запаха, признаков агрегации частиц и расслоения.

#### **Герметичность упаковки гелей**

Данное испытание свидетельствует о герметичности выбранной упаковки и стабильности геля. Ни на одном из 10 анализируемых шприц-аппликаторов не должно быть подтеков содержимого.

#### **рН гелей**

При анализе рН раствора гелей, его величина должна составлять  $6,5-7,0$ , что соответствует рН перитонеальной жидкости.

#### **Масса содержимого упаковки**

Среднее значение массы содержимого 10 упаковок должно быть не меньше указанного на упаковке. Разработанные нами гели упаковываются в шприц-аппликаторы по 1,0 г.

#### **Стерильность**

При отсутствии роста микроорганизмов во всех трех питательных средах: тиогликолевой, соево-казеиновой и Сабуро, считали, что разработанная лекарственная форма соответствует требованиям испытания на стерильность.

### **Адгезивные свойства**

Одним из важных показателей АЛФ является адгезия – сила сцепления с местом наложения. Поскольку использование АЛФ предполагает применение их на слизистой, где возможны кровотечения, выделение экссудата, то необходимо, чтобы АЛФ прочно прилегала к слизистой и не теряла адгезивных свойств при контакте с влагой. На этапе разработки оптимального состава АЛФ эмпирическим путем на опытной модели нами были установлены допустимые пределы силы адгезии. Сила отрыва АЛФ от свиного кишечника должна составлять не менее  $0,74 \pm 0,09$  Н.

При нанесении на пленки мукоадгезивного геля на основе Na-КМЦ 1,5 % создается дополнительная фиксация пленки на месте наложения, в тоже время мукоадгезивный гель с ЛВ изолируется от окружающей среды за счет барьерных свойств пленки. С целью определения времени удержания геля на месте наложения изолированного пленкой предлагается проводить исследование времени удержания АЛФ на модели свиного кишечника, помещенного в среду БРФNa при pH 7,4. Время удержания геля, изолированного пленкой, должно составлять не менее  $32 \pm 0,57$  ч., чего достаточно для профилактики осложнений при несостоятельности КА и поглощения раневого экссудата.

### **Осмотические свойства гелей**

Было установлено, что количества влаги, которое могут поглотить разработанные гели, на модели диализа через полупроницаемую мембрану должно составлять не менее  $12,5 \pm 0,06$  %.

В таблице 17 приведены результаты определения показателей качества 5 серий пленок (по 6 образцов в каждой), изготовленных в разное время, в соответствии с ГФ РФ XV.



Таблица 17 – Оценка качества пленок в соответствии с ГФ РФ XV

№ серии	Описание пленки	Размеры пленки: h – толщина, мкм, S – площадь, см <sup>2</sup>	Распадаемость, ч	Потеря в массе при высушивании пленки, %	Средняя масса, г Однородность массы пленки	Стерильность
1	Гибкая пластина бледно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, полупрозрачная в проходящем свете	h 113,7±0,2, S 80,0 ±0,1	73 ±0,3	4,7±0,01%	0,9±0,01  Отклонение от средней массы не более 10%	Соответствует ГФ XV
2	Гибкая пластина бледно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, полупрозрачная в проходящем свете	h 114,5 ±0,2, S 80,0 ±0,1	72 ±0,2	4,3±0,01%	1,0±0,01  Отклонение от средней массы не более 10%	Соответствует ГФ XV
3	Гибкая пластина бледно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью,	h 113,6±0,2, S 80,5±0,1	72±0,1	4,6±0,01%	0,9±0,01  Отклонение от средней массы не более 10%	Соответствует ГФ XV

№ серии	Описание пленки	Размеры пленки: h – толщина, мкм, S – площадь, см <sup>2</sup>	Распадаемость, ч	Потеря в массе при высушивании пленки, %	Средняя масса, г Однородность массы пленки	Стерильность
	полупрозрачная в проходящем свете					
4	Гибкая пластина бледно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, полупрозрачная в проходящем свете	h 113,7±0,2, S 80,1±0,1	73±0,2	4,7±0,01%	0,88±0,01  Отклонение от средней массы не более 10%	Соответствует ГФ XV
5	Гибкая пластина бледно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, полупрозрачная в проходящем свете	h 114,7±0,2, S 80,0±0,1	73±0,1	4,7±0,01%	0,95± 0,01  Отклонение от средней массы не более 10%	Соответствует ГФ XV

Также для пленок были определены дополнительные показатели качества структурно-механические свойства и индекс набухания, которые представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Дополнительные показатели качества пленок

№ серии	Прочность на разрыв, Н/мм <sup>2</sup>	Удлинение при разрыве пленки, %	Индекс набухания пленки, %
1	36,3±0,3	25,5±0,2	3,5±0,03
2	36,8 ±0,3	25,2±0,2	3,6±0,03
3	37,0±0,3	25,4 ±0,2	3,5±0,03
4	38,6 ±0,3	26,1±0,2	4,0±0,03
5	36,7±0,3	25,8±0,2	3,3±0,03

В таблице 19 приведены результаты определения показателей качества 5 серий гелей (по 6 образцов в каждой), изготовленных в разное время, в соответствии с ГФ РФ XV.

Таблица 19 – Оценка качества гелей в соответствии с ГФ РФ XV

№ серии	Описание	Герметичность упаковки	pH гелей	Масса содержимого упаковки	Стерильность
1	Прозрачная, вязкая масса, без запаха и признаков физической нестабильности	Соответствует ГФ РФ XV	6,6 ± 0,1	1,1±0,02	Соответствует ГФ РФ XV
2	Прозрачная, вязкая масса, без запаха и признаков физической нестабильности	Соответствует ГФ РФ XV	6,7 ± 0,1	1,2±0,02	Соответствует ГФ РФ XV
3	Прозрачная, вязкая масса, без запаха и признаков физической нестабильности	Соответствует ГФ РФ XV	6,6 ± 0,1	1,1±0,01	Соответствует ГФ РФ XV
4	Прозрачная, вязкая масса, без запаха и признаков физической нестабильности	Соответствует ГФ РФ XV	6,7 ± 0,1	1,2±0,02	Соответствует ГФ РФ XV

5	Прозрачная, вязкая масса, без запаха и признаков физической нестабильности	Соответствует ГФ РФ XV	6,8 ± 0,1	1,1 ± 0,02	Соответствует ГФ РФ XV
---	--	------------------------	-----------	------------	------------------------

Результаты определения мукоадгезивных свойств и осмотической емкости полученных гелей представлены в таблице 20.

Таблица 20 – Показатели стандартизации мукоадгезивных гелей

№ серии	Время адгезии, ч	Сила адгезии, Н	Осмотические свойства гелей, %
1	32 ± 0,57	0,74 ± 0,05	13,2 ± 0,06
2	36 ± 0,6	0,76 ± 0,06	12,84 ± 0,05
3	40 ± 0,5	0,83 ± 0,09	13,6 ± 0,05
4	38 ± 0,6	0,75 ± 0,07	12,56 ± 0,06
5	37 ± 0,6	0,76 ± 0,09	13,24 ± 0,06

#### 4.3 Исследование стабильности комбинированной АЛФ в процессе хранения

Определение сроков годности АЛФ проводили в соответствии с ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» ГФ РФ XV. Для оценки стабильности разработанной АЛФ применялись долгосрочные испытания процесса хранения. Проводился анализ технологических и микробиологических показателей разработанной АЛФ 5 серий по 6 образцов в каждой, упакованной в многослойную полипропиленовую пленку соединенную термошвом с водоотталкивающей медицинской бумагой плотностью 60 гр/м<sup>2</sup>, запаянной с помощью термосварочного аппарата, помещенной в картонные упаковки, в период хранения 0, 3, 6, 9, 12, 15 месяцев. Условия проведения испытаний – температура 25 ± 2 °С и 60 ± 5 %, поддерживаемые в климатической камере. Результаты проведенных испытаний представлены в приложении 5 и 6 диссертации. Был установлен срок годности для разработанной АЛФ, составивший 12 месяцев.

На основании проведенных испытаний и полученных результатов, был разработан проект спецификации норм качества комбинированной АЛФ, представленный в приложении 7.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 4**

1. Определены нормы качества разработанной пленки в соответствии с ГФ РФ XV: описание, размер пленки, рН раствора, распадаемость, потеря в массе при высушивании, однородность массы, стерильность

2. Предложены новые критерии для оценки качества разработанной пленки методики их определения: структурно-механические свойства и индекс набухания

3. Описание, герметичность упаковки, рН, масса содержимого упаковки, стерильность

4. Предложены дополнительные критерии оценки мукоадгезивных свойств геля, наносимого на одну из сторон пленки: время удержания на месте нанесения, сила отрыва, осмотическая емкость

5. Определены сроки годности разработанной АЛФ и предложен проект спецификации

## ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗРАБОТАННОЙ АППЛИКАЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

### 5.1 Биодegradация аппликационной лекарственной формы в эксперименте *in vitro*

В ходе проведенных исследований было установлено, что разработанная АЛФ, помещенная в плазму крови свиньи, полностью теряет целостность в течение  $136 \pm 0,42$  ч. эксперимента. Плазма крови свиньи после биодegradации АЛФ представлена на рисунке 13.



Рисунок 13 – Плазма крови свиньи после дегradации пленки

Также было установлено время биодegradации клинически используемых средств Interseed и Seprafilm с целью сравнения времени биодegradации разработанной АЛФ и применяемыми в хирургической практике. Результаты исследования представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Сравнение времени биодegradации используемых средств и разработанной АЛФ

№ п/п	Наименование средства	Время биодegradации, ч
1	Seprafilm	$120 \pm 0,56$
2	Interseed	$32 \pm 0,68$
3	Разработанная АЛФ	$136 \pm 0,42$

При помещении Seprafilm в экспериментальную среду, пленка в течение первых 24 ч превращается в гель, который полностью биодegradирует через 120

$\pm 0,56$  ч. после начала эксперимента. При контакте с плазмой крови свиньи Interseed терял мукоадгезивные свойства к месту наложения и мигрировал в течение первого часа эксперимента, а также утратил свою форму. Однако эксперимент был продолжен и было установлено, что данное средство полностью биodeградировало в среде в течение  $32 \pm 0,68$  ч. Разработанная АЛФ в течение всего времени эксперимента находилась на месте нанесения, постепенно уменьшалась толщина пленки, при этом сохранялась ее целостность, в течение последних 24 ч. пленка распадалась на фрагменты и полностью теряла целостность через  $136 \pm 0,42$  ч. после начала эксперимента.

## 5.2 Изучение острой токсичности

При внутрибрюшинном пути введения АЛФ растворенных в среде воды для инъекций в изученных дозах в течение периода наблюдения (14 суток) гибели животных не отмечено, результаты проведения испытания острой токсичности представлены в таблице 22.

Таблица 22 – Оценка острой токсичности АЛФ

№ группы лабораторных животных	Доза препарата мг/кг	Количество животных		% гибели
		Выживших	Погибших	
1	1000	6	0	0
2	2000	6	0	0
3	3000	6	0	0
4	4000	6	0	0
5	5000	6	0	0

В высоких дозах 3000-5000 мг/кг было установлено кратковременное угнетение двигательной активности, проходящее в течение 1 – 3 часов после введения АЛФ. В дальнейшем, на протяжении 14 суток отклонений в поведении и состоянии крыс не выявлено. При макроскопическом исследовании внутренних

органов не выявило значимых патологических отклонений. Гибели лабораторных животных при введении АЛФ в максимально возможных дозах 5000,0 мг/кг не отмечалось, поэтому среднелетальную дозу (LD50) определить не удалось.

Согласно классификации токсичности химических веществ в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 [148], с учетом классификации токсичности по И. В. Березовской и И. В. Саноцкого [149, 150], исходя из полученных данных, АЛФ можно отнести к 4 классу – малоопасные вещества.

### 5.3 Конъюнктивальная проба

В результате проведенных исследований было установлено, что пленкообразующий раствор не обладает выраженным алергизирующим и сенсibiliзирующим действием результаты проведенных исследований представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Оценка раздражающего и сенсibiliзирующего действия с помощью конъюнктивальной пробы

№ животного	Балл реакции на введение раствора
Через 15 минут после введения раствора	
1	1
2	1
3	1
Через 24 ч. после введения раствора	
1	0
2	0
3	0
Через 48 ч. после введения	
1	0
2	0
3	0
Через 72 ч. после введения	
1	0
2	0
3	0

Через 15 минут после закапывания раствора 3 кроликам наблюдалась реакция, соответствующая 1 баллу (рис. 9). Через 24-72 часов слизистая глаза не



отличалась от второго глаза, куда была введена вода очищенная. Реакция конъюнктивы глаз кроликов представлены на рисунках 14 и 15.



Рисунок 14 – Слизистая глаза кролика через 15 минут после закапывания пленкообразующего раствора



Рисунок 15 – Слизистая глаза кролика через 72 часа после закапывания пленкообразующего раствора,

#### **5.4 Тест на раздражающее действие при накожной аппликации**

На рисунке 16 представлены значения среднего индекса первичного раздражения разработанной АЛФ, Seprafilm и Interceed. Было отмечено, что средние значения ИПР, полученные для разработанной АЛФ, Seprafilm и Interceed не имеют статистически значимых различий при  $p < 0,05$ . Полученные результаты позволяют предположить, что все три образца не вызывают раздражающего действия на кожу кроликов.

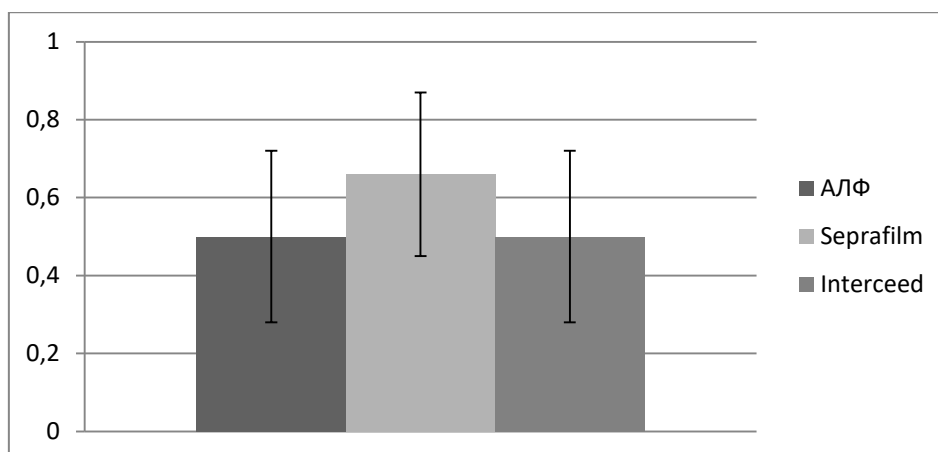


Рисунок 16 – Средние значения индекса первичного раздражения кожи для разработанной аппликационной лекарственной формы, Seprafilm и Interceed не имеют статистически значимых различий при  $p < 0,05$

### 5.5 Внутрικοжный тест

Данный тест был проведен для оценки реакции кроликов на экстракты АЛФ, Seprafilm и Interceed после внутрικοжных инъекций. Средние значения раздражения после введения экстрактов АЛФ показаны на рисунке 17. Было установлено, что баллы раздражения кожи, после введения всех экстрактов АЛФ исследуемых образцов не имеют статистически значимых различий по отношению к группам, где животным вводились экстракты Seprafilm и Interceed.

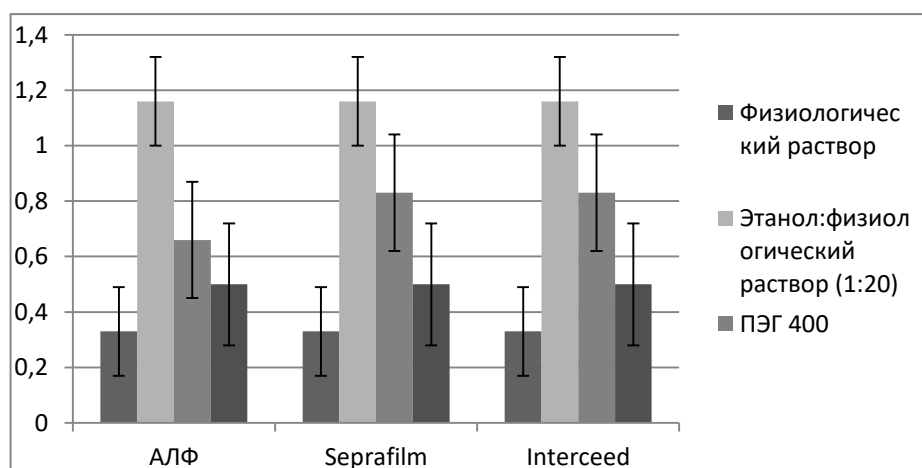


Рисунок 17 – Оценка реакции на внутрικοжную инъекцию образцов, извлеченных с использованием четырех различных сред, различия между группами статистически не значимы при  $p < 0,05$

## 5.6 Определение времени жизни аппликационной лекарственной формы в эксперименте *in vivo*

Для определения времени полной биодegradации, комбинированной аппликационной лекарственной формы образцы площадью 1 см<sup>2</sup> помещали на поврежденную слизистую слепой кишки крыс. Травму слизистой имитировали путем соскабливания ткани кишечника до появления первых капель крови. По 6 животных выводили из эксперимента на 3 и 7 сутки эксперимента (критические периоды развития спаек) и фиксировали время, в течение которого произойдет полная биодegradация АЛФ.

В ходе эксперимента летальных случаев не было зафиксировано. Поведение экспериментальных животных, потребление ими пищи и воды не отклонялось от нормы, кроме дня проведения хирургических манипуляций. В этот день активность, потребление корма и воды экспериментальными животными было снижено. На 3 сутки у 6 экспериментальных животных проводили удаление наложенных швов и макроскопический анализ поврежденного участка слепой кишки с наложенной АЛФ. В результате проведенных исследований было обнаружено частичное заживление ран и наличие АЛФ в виде студнеобразной массы, покрывающего место повреждения (рисунок 18).



Рисунок 18 – аппликационная лекарственная форма на 3 сутки нахождения в брюшной полости крыс

На 7 сутки эксперимента у оставшихся 6 крыс фиксировали частично заживленные раны и полное отсутствие АЛФ на месте наложения.

Противоспаечный эффект АЛФ связан со временем биodeградации. АЛФ, под действием ферментов серозной жидкости в течение первых трех суток после наложения на КА постепенно набухают равномерно покрывают зону анастомоза, препятствуя образованию спаек и полностью биodeградируют к 7 суткам после наложения. Таким образом, АЛФ находится на месте наложения в критический период развития спаек.

Аналогичным образом были проанализированы клинически используемые Interceed и Seprafilm. Результаты времени жизни исследуемых образцов в сравнении с полученной нами АЛФ представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Время жизни АЛФ в эксперименте *in vivo*

№ п/п	Наименование препарата	Время жизни, ч
1	Interceed	72
2	Seprafilm	168
3	Разработанная АЛФ	168

При проведении аутопсии животных контрольных групп, было установлено, что на 3 сутки эксперимента пленка Interceed практически полностью биodeградировала в брюшной полости животных. Seprafilm на 3 сутки эксперимента присутствовала на месте наложения в виде вязкого геля, на 7 сутки эксперимента полностью биodeградировала.

### **5.7 Определение изолирующего эффекта аппликационной лекарственной формы**

В ходе проведенных исследований было установлено, что на 7 сутки у экспериментальных животных контрольной группы наблюдался выраженный спаечный процесс – визуализировались спайки, представленные на рисунке 19. В

двух случаях также наблюдалась фиксация к зоне анастомоза петли тонкой кишки.



Рисунок 19 – Пример внешнего вида тонкой кишки кролика 1-й группы на 7 сутки после наложения КА

На 7 сутки исследования в группе № 2 на месте наложения анастомоза не было обнаружено спаек. Наблюдались остатки АЛФ в виде тонкой пленки, изолирующего КА от других тканей. Внешний вид КА представлен на рисунке 20.



Рисунок 20 – кишечный анастомоз на 7 сутки эксперимента после операции при использовании разработанной аппликационной лекарственной формы

В группе № 3, где в качестве изолирующего средства была использована пленка Seprafilm, на месте наложения КА были обнаружены незначительные легко отделяющиеся спайки (представлены на рисунке 21) в оперируемой области

между фрагментами кишечника у трех животных, а также отсутствие спаечного процесса у остальных трех животных.



Рисунок 21 – Кишечный анастомоз на 7 сутки эксперимента после операции при использовании пленки Seprafilm

В группе №4, где в качестве противоспаечного средства использовалась мембрана КолГАРА, у трех животных были обнаружен спаечный процесс, соответствующий 1 баллу – незначительные, легко отделяющиеся спайки в оперируемой области. У остальных трех животных спаечного процесса обнаружено не было. Внешний вид КА представлен на рисунке 22.



Рисунок 22 – Кишечный анастомоз на 7 сутки эксперимента после операции при использовании мембраны КолГАРА

Статистическую обработку полученных результатов проводили по однофакторному дисперсионному анализу (one-way ANOVA с поправкой Тьюки) для группового сравнения, результаты представлены в таблице 25.

Таблица 25 – Результаты морфологической оценки спаечного процесса

№ животного	Группы / интенсивность спайкообразования (баллы)			
	Контроль	АЛФ	Seprafilm	КолГАРА
1	3	0	2	1
2	3	0	1	1
3	3	0	1	1
4	3	0	0	0
5	4	1	0	0
6	4	1	0	0
Средняя оценка	3,33±0,21*	0,33±0,21*#	0,66±0,33*#	0,5±0,22*#

Примечание: \* – различия между группами статистически значимы при  $p < 0,05$ , # – различия между группами статистически не значимы при  $p < 0,05$

Таким образом, в результате проведенных исследований было установлено, что различия между группами животных в отношении интенсивности развития послеоперационного спаечного процесса статистически значимы при  $p < 0,05$  по отношению к контролю. Эффективность разработанной АЛФ соответствует клинически используемым противоспаечным средствам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ГЛАВЕ 5

1. Проведенное на половозрелых крысах исследование острой токсичности показало, что в условиях внутрибрюшинного введения раствора АЛФ в дозе, превышающей предполагаемую максимальную дозу для человека более чем в 5 раз, не оказывает значимого токсического действия на организм лабораторных животных.

2. При изучении раздражающего и сенсibilизирующего действия, было установлено, что введение раствора АЛФ на конъюнктиву глаза кроликов не вызывает аллергических и воспалительных реакций

3. Установлено, что при аппликации АЛФ на кожу кроликов индекс первичного раздражения составляет менее 1 балла, что сопоставимо с клинически используемыми средствами.

4. При введении внутрикожно экстрактов АЛФ на основе различных экстрагентов: физиологического раствора (0,9%), этанола:физиологического раствора (1:20), полиэтиленгликоля 400 и кунжутного масла, разработанная АЛФ не оказывает раздражающего действия.

5. При исследовании изолирующей и противоспаечной активности АЛФ установлено, что данная лекарственная форма ингибирует образование спаек в брюшной полости кроликов.

6. Пленка на основе хитозана и желатина изолирует гель от воздействия окружающих органов и тканей, препятствуя миграции геля с места наложения.

7. Благодаря постепенной биодegradации пленки на основе хитозана и желатина, а также геля на основе Na-КМЦ происходит высвобождение компонентов, которые равномерно покрывают раневые поверхности, тем самым, физически отделяя, их друг от друга и предотвращая образование спаек в брюшной полости.

8. На основании полученных результатов о влиянии на процесс заживления КА и образование спаек, АЛФ может быть рекомендована в качестве нового барьерного биоматериала для хирургии.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В ходе работы был подобран оптимальный состав пленок для АЛФ. В качестве пленкообразующих, биodeградируемых растворов полимеров были выбраны хитозан и желатин в соотношении 0,75:1,25. Проведены сравнительные исследования, подтвердившие преимущества и необходимость введения в состав АЛФ хитозана. В качестве мукоадгезивного геля был выбран раствор Na-КМЦ 1,5 %, который продемонстрировал наибольшие мукоадгезивные и осмотические свойства в эксперименте *in vitro*. Полученные результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о перспективности разработки комбинированной АЛФ и ее совершенствовании в отношении таргетного пролонгированного высвобождения и, соответственно, введения в состав антибактериальных компонентов.

2. Разработан состав гелей и пленок на базе хитозана и предложены соответствующие технологические схемы.

3. Предложены нормы качества комбинированной АЛФ, включающие показатели для пленок: описание, размер пленки, рН раствора, распадаемость, потеря в массе при высушивании, однородность массы, стерильность, а также проводили дополнительные испытания структурно-механических свойств и индекса набухания пленок. Испытания гелей проводили в соответствии по показателям: описание, герметичность упаковки, рН, масса содержимого упаковки, стерильность, а также проводились дополнительные испытания мукоадгезии и осмотических свойств гелей.

4. Были проведены биофармацевтические исследования: время биodeградации в эксперименте *in vitro* и *in vivo*, конъюнктивальная проба, накожный и внутрикожный тесты АЛФ, которые свидетельствуют о безопасности разработанной ЛФ. Также была определена безопасность АЛФ, которая свидетельствует о том, что разработанная ЛФ относится к классу 4 - малоопасные вещества

5. В ходе исследования эффективности аппликационной лекарственной формы в эксперименте *in vivo* было установлено, что разработанная АЛФ может применяться при хирургических операциях на кишечнике. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что применение АЛФ для изолирования кишечного анастомоза предупреждает образование послеоперационных спаек.

6. Разработаны и апробированы нормативные документы – акты апробации на производстве и лабораторный регламент.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛФ – аппликационная лекарственная форма

ЛВ – лекарственное вещество

ЛС – лекарственное средство

ГФ XV – Государственная Фармакопея Российской Федерации, XV издание

ОФС – общая фармакопейная статья

КА – кишечный анастомоз

ПС – перитонеальные спайки

МЦ – метилцеллюлоза

Na-КМЦ – натрий-карбоксиметилцеллюлоза

ПВС – поливиниловый спирт

ИПР – индекс первичного раздражения

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Assessment of test methods evaluating mucoadhesive polymers and dosage forms: An overview / C. Woertz, M. Preis, J. Breitzkreutz, P. Kleinebudde // *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. – 2013. – Vol. 85., № 3. – P. 843-853.
2. Mucoadhesive drug delivery system: An overview / B. M. Boddupalli, Z. N. Mohammed, R. A. Nath, D. Banji // *Journal of advanced pharmaceutical technology & research*. – 2010. – Vol. 1, № 4. – P. 381-387.
3. Mucoadhesive polymers for oral transmucosal drug delivery: a review / J. Bagan, C. Paderni, N. Termine [et al.] // *Current pharmaceutical design*. – 2012. – Vol.18, № 34. – P. 5497-5514.
4. Mucoadhesive drug delivery systems / R. Shaikh, T. R. Singh, M. J. Garland [et al.] // *Journal of pharmacy and Bioallied Sciences*. – 2011. – Vol.3, № 1. – P. 89-100.
5. Agarwal, S. Mucoadhesive polymeric platform for drug delivery; a comprehensive review / S. Agarwal, S. Aggarwal // *Current drug delivery*. – 2015. – Vol. 12, № 2. – P. 139-156.
6. Профилактика несостоятельности кишечных анастомозов / Д. Б. Есимов, К. Т. Касым, А. Н. Нурмахан [и др.] // *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. – 2020. – № 1. – С. 327-328.
7. Abdominal adhesions: intestinal obstruction, pain, and infertility / W. W. Vrijland, J. Jeekel, H. J. Van Geldorp [et al.] // *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. – 2003. – № 17. – P. 1017-1022.
8. Агаев, Э. К. Профилактика несостоятельности швов кишечных анастомозов / Э. К. Агаев, З. Э. Исмайылова, Т. Э. Мамедов // *Новости хирургии*. – 2022. – Т. 30, № 1. – С. 86-94.
9. Харенко, Е. А. Мукоадгезивные лекарственные формы (обзор) / Е. А. Харенко, Н. И. Ларионова, Н. Б. Демина // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2009. – Т. 43, № 4. – С. 21-29.

10. Патент № 2627666 Российская Федерация, МПК А61L 31/10, А61L 31/16, А61Р 41/00. Способ получения хирургического барьерного материала на основе полисахаридов: № 2016133238: заявл. 12.08.2016: опубл. 09.08.2017 / Коновалова М.В., Попов С.В., Попова Г.Ю., Никитина И.Р., Марков П.А., Варламов В.П., Курек Д. В. – 17 с.

11. Патент № 2629842 Российская Федерация, МПК А61L 17/10, А61L 31/04, А61L 31/14, А61Р 41/00, C08J 5/18. Способ получения противоспаечного пленочного материала на основе карбоксиметилцеллюлозы: № 2016130853: заявл. 26.07.2016: опубл. 04.09.2017 / Жуковский В.А., Немилов В.Е., Жуковская И.И., Ахметшина О.З., Едомина Н.А., Кубин Н.Д. – 6 с.

12. Клиническая эффективность внутрибрюшной имплантации противоспаечного средства «Мезогель» / Б. С. Суковатых, А. И. Бежин, В. А. Липатов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 3. – С. 16-18.

13. Nakashima, M. Effectiveness of barrier agents for preventing postoperative bowel obstruction after laparoscopic surgery: a retrospective cohort study / M. Nakashima, M. Takeuchi, K. Kawakami // Surgery Today. – 2021. – № 51. – P. 1335-1342.

14. Пучкина, Г. А. Современные аспекты патогенеза и профилактики спаечного процесса органов малого таза / Г. А. Пучкина, А. Н. Сулима // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 523-533.

15. Adept (icodextrin 4% solution) reduces adhesions after laparoscopic surgery for adhesiolysis: a double-blind, randomized, controlled study / C. B. Brown, A. A. Luciano, D. Martin [et al.] // Fertility and sterility. – 2007. – Vol. 88, № 5. – P. 1413-1426.

16. Опыт применения противоспаечного барьера КолГАРА при проведении миомэктомии / С. Н. Буянова, М. В. Мгелиашвили, С. А. Петракова, В. А. Сибряева // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 1. – С. 65-68.

17. Анурова, М. Н. Мягкие лекарственные формы: типы, характеристики, регламентация / М. Н. Анурова, Н. Б. Демина // Фармация. – 2014. – № 8. – С. 44-48.
18. Ассортимент лекарственных форм, применяемых в стоматологической практике / С. О. Лосенкова, В. Г. Морозов, П. В. Лосенков [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 229-237.
19. Пленки в российской медицине и косметологии: история развития, классификация, технология / В. М. Кищенко, В. В. Верниковский, И. М. Привалов, А. М. Шевченко // Фармация и фармакология. – 2020. – Т. 8, № 2. – С. 124-132.
20. Основные подходы к стандартизации пленок лекарственных / А. Л. Голованенко, М. М. Смирнова, И. В. Алексеева, О. А. Блинова // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 420.
21. Системы доставки офтальмологических препаратов (обзор) / Е. О. Бахрушина, М. Н. Анурова, Н. Б. Демина [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 57-66.
22. Локальные пути введения лекарственных препаратов в офтальмологии: преимущества и недостатки (обзор литературы) / Т. Р. Гильманшин, Р. Р. Файзрахманов, И. И. Арслангареева, Т. А. Халимов // Точка зрения. Восток-Запад. – 2016. – № 3. – С. 165-168.
23. Мельникова, А. А. Современные наносистемы системы доставки лекарственных веществ на основе хитозана для лечения некоторых заболеваний глаз / А. А. Мельникова // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2019. – № 2. – С. 130-132.
24. Азнабаев, М. Т. Глазные лекарственные пленки в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений / М. Т. Азнабаев, Г. А. Азаматова, Г. Я. Гайсина // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2018. – Т. 14, № 4. – С. 933-938.

25. Сампиев, А. М. Современное состояние исследований в области создания стоматологических пленок / А. М. Сампиев, Е. Б. Никифорова, А. В. Соповская // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 3. – С. 293-297.
26. Создание стоматологических лекарственных пленок с фурацилином и лидокаином для комплексного лечения пародонтита / Л. Н. Савченко, Т. Ф. Маринина, В. И. Погорелов, А. А. Мирошниченко // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2011. – Т. 13, № 4. – С. 435-437.
27. Исследования кафедры фармацевтической технологии по разработке полимерных лекарственных пленок / Л. Н. Ерофеева, Т. А. Панкрушева, М. С. Чекмарева [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2017. – Т. 18, № 4. – С. 179-183.
28. Применение стоматологических пленок при заболеваниях слизистой полости рта / С. В. Аверьянов, К. А. Хайрзаманова, И. Р. Исхаков, А. И. Исаева // Успехи современной науки. – 2017. – Т. 5, № 1. – С. 99-104.
29. Влияние вспомогательных веществ на влагопоглощение и адгезию фитопленок / П. Г. Мизина, В. А. Куркин, В. А. Быков, О. И. Авдеева // Фармация. – 2000. – № 2. – С. 12.
30. Меркурьева, Г. Ю. Подбор основы для стоматологических пленок / Г. Ю. Меркурьева, С. С. Камаева, А. Х. Фатихова // Здоровье—основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2012. – Т. 7, № 2. – С. 855-856.
31. Полимерные лекарственные пленки для лечения заболеваний слизистых оболочек / Т. А. Панкрушева, Л. Н. Ерофеева, И. Н. Маравина [и др.] // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. – 2014. – Т. 1, № 7. – С. 211-212.
32. Применение лекарственных препаратов на основе желатина / В. Н. Ананьев, В. А. Фурин, Л. П. Ларионов [и др.] // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2009. – № 4. – С. 621-622.

33. Ананьев, В. Н. Лекарственные желатиновые пленки в медицине / В. Н. Ананьев // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 33-35.
34. Желатиновые пленки как нанотехнологическая матрица механизма действия и доставки лекарственных препаратов / В. Н. Ананьев, Ю. Т. Новиков, В. А. Фурин [и др.] // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 18-22.
35. Молчанова, А. А. Кровоостанавливающие средства в гистологических препаратах / А. А. Молчанова, В. Б. Гринберг, К. Т. Кушиков // Наука о жизни и здоровье. – 2018. – № 2. – С. 23-26.
36. К вопросу экспериментальной апробации новых образцов аппликационных кровоостанавливающих средств / А. А. Панов, В. А. Липатов, А. А. Денисов, М. З. Наимзада // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 6. – С. 158-165.
37. Локальные гемостатические средства в хирургической практике / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, С. Б. Базаев, А. А. Крылов // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 337-346.
38. Efficacy, security, and manageability of gelified hemostatic matrix in bleeding control during thoracic and lumbar spine surgery: FloSeal versus Surgiflo / A. Landi, F. Gregori, N. Marotta, R. Delfini // Journal of Neurological Surgery Part A: Central European Neurosurgery. – 2016. – Vol. 77, № 2. – P. 139-143.
39. Петлах, В. И. Роль местных гемостатиков при оказании хирургической помощи больным и пораженным / В. И. Петлах // Главный врач Юга России. – 2014. – № 5. – С. 12-13.
40. Щукина, А. С. Опыт применения препарата "желпластан" в гинекологической практике / А. С. Щукина, К. Ш. Калсеидова // клинические и теоретические аспекты современной медицины. – Москва: Российский университет дружбы народов, 2017. – С. 84.



41. Кищенко, В. М. Разработка оригинальной лекарственной формы– пленок ранозаживляющего действия / В. М. Кищенко, Э. Ф. Степанова // Успехи современного естествознания. – 2014. – № 12. – С. 76-78.

42. Современные раневые покрытия в местном лечении ран различного генеза / Д. В. Шаблин, С. Г. Павленко, А. А. Евглевский [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – Т. 12, № 2. – С. 361-365.

43. Титова, Г. П. Применение современных раневых повязок для профилактики нагноений операционных ран / Г. П. Титова, В. А. Васина, С. В. Куприков // Фармация. – 2007. – № 8. – С. 26-31.

44. Патент № 2386436 Российская Федерация, МПК А61К 31/14, А61F 13/00 А61Р 31/02, А61К 31/731, А61К 47/36,. Способ лечения обширных ран : № 2008135152/14: заявл. 02.09.2008: опубл. 20.04.2010 / Алексеев А.А., Гаврилюк Б.К., Салахиддинов К.З., Тюрников Ю.И. – 11 с.

45. Бузинова, Д. А. Сорбционные и бактерицидные свойства пленок хитозана / Д. А. Бузинова, А. Б. Шиповская // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Химия. Биология. Экология. – 2008. – Т. 8, № 2. – С. 42-46.

46. Новые текстильные перевязочные материалы на основе биodeградируемых полимеров, содержащих протеиназы, для лечения ран и ожогов / А. А. Белов, А. А. Ванюшенкова, Э. Э. Досадина, А. А. Ханафина // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б. М. Костюченка. – 2018. – Т. 5, № 1. – С. 16-26

47. Патент № 2666599 Российская Федерация, МПК А61L 15/18, А61К 31/722А61L 15/28А61L 15/22, А61Р 17/02. Биосовместимая ранозаживляющая композиция: № 2017141580: заявл. 29.11.2017: опубл. 11.09.2018 / Саломатина Е.В., Апрятина К.В., Горшенин М.К., Корягин А.С., Смирнова Л.А. – 11 с.

48. Исследование механических свойств, морфологии и биоразлагаемости композиций полилактида с полисахаридами / С. З. Роговина, К. В. Алексанян, А. Я. Горенберг [и др.] // Химия растительного сырья. – 2015. – № 1. – С. 29-39.

49. Получение и свойства композиций на основе хитозана и полилактида с использованием компатибилизаторов / Н. Е. Цверова, А. Е. Мочалова, А. Г. Морозов [и др.] // Высокомолекулярные соединения. Серия Б. – 2015. – Т. 57, № 3. – С. 214.

50. Забивалова, Н. М. Основные механизмы гемостатического действия хитозана (обзор литературы) / Н. М. Забивалова, А. Б. Юдин // Прикладные вопросы военной медицины. – Санкт-Петербург : Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины Министерства обороны РФ, 2021. – С. 226-232.

51. Местные гемостатические средства: новая эра в оказании догоспитальной помощи / И. М. Самохвалов, В. А. Рева, А. А. Пронченко [и др.] // Политравма. – 2013. – № 1. – С. 80-86.

52. Апрятина, К. В. Полимерные композиции на основе хитозана медико-биологического назначения: специальность 02.00.06 Высокомолекулярные соединения (химические науки): автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Апрятина Кристина Викторовна. – Нижний Новгород, 2018. – 24 с.

53. Methods and innovative approaches for stopping massive hemorrhage / I. Yermekov, S. Aitaliyev, Y. Aitaliyev, K. Gedvilas // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. – 2023. – Т. 39, № 1. – С. 53-65.

54. Гоменюк, Д. Т. Проблема выбора оптимального местного гемостатического средства для оказания первой помощи на поле боя / Д. Т. Гоменюк, А. С. Куперин, В. А. Трусов // Вестник Совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. – 2018. – Т. 4, № 3. – С. 56-59.

55. Gluing blood into adhesive gel by oppositely charged polysaccharide dry powder inspired by fibrin fibers coagulation mediator / Y. Fang, Y. Lin, L. Wang [и др.] // Carbohydrate Polymers. – 2024. – № 333. – С. 121998-122003.

56. Эффективность аппликационного гемостатического средства "Гемофлекс Комбат" для остановки наружного артериовенозного кровотечения /

В. В. Давыденко, С. М. Яшин, А. Ю. Нечаев, А. А. Доморад // Военно-медицинский журнал. – 2015. – Т. 336, № 1. – С. 55-58.

57. Опыт применения местного гемостатического средства на основе хитозана для временной остановки наружного кровотечения при оказании скорой медицинской помощи / О. Н. Эргашев, А. И. Махновский, В. В. Давыденко [и др.] // Медицина катастроф. – 2017. – № 2. – С. 38-41.

58. Эффективность гемостатического средства "Гемофлекс Комбат" на модели экспериментального наружного артериального и венозного кровотечения у животных / В. В. Давыденко, А. Ю. Нечаев, Е. Н. Бражникова [и др.] // Медицина катастроф. – 2014. – № 4. – С. 42-45.

59. Васильева, Н. Г. Биоразлагаемые полимеры / Н. Г. Васильева // Вестник Казанского технологического университета. – 2013. – Т. 16, № 22. – С. 156-157.

60. Роговина, С. З. Биоразлагаемые полимерные композиции на основе синтетических и природных полимеров различных классов / С. З. Роговина // Высокомолекулярные соединения. Серия С. – 2016. – Т. 58, № 1. – С. 68-80.

61. Соколова, Е. С. Биоразлагаемые пищевые пленки на основе хитозана / Е. С. Соколова, М. В. Успенская // X Международная научно-практическая конференция «Культура, наука, образование: проблемы и перспективы». – Нижневартовск: Нижневартовский государственный университет, 2022. – С. 443-450.

62. Шиц, Д. Д. Перспективы разработки состава лекарственных пленок на основе экстрактов из лекарственного растительного сырья для применения в ветеринарии (обзор) / Д. Д. Шиц // Молодая фармация-потенциал будущего. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2023. – С. 1260-1264.

63. Биodeградируемые материалы и изделия на основе природных полимеров для профилактики послеоперационных спаечных осложнений / Р. Р.

Салохединова, Н. В. Низова, С. П. Новикова, Л. А. Бокерия // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 53.

64. Базаркина, О. В. Разработка новой лекарственной формы с ранозаживляющей и противовоспалительной активностью / О. В. Базаркина, О. А. Семкина, Е. И. Грибкова // Российский научный мир. – 2013. – № 2. – С. 5-16.

65. Изучение ранозаживляющего действия геля на основе хитозана с таурином и аллантином / П. А. Федосов, А. И. Сливкин, В. А. Николаевский [и др.] // современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 127-136.

66. Обоснование выбора компонентов и их совместимости для разработки ранозаживляющего геля на основе хитозана. / П. А. Федосов, С. И. Провоторова, А. И. Сливкин [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал. – 2015. – № 9. – С. 83-85.

67. Исследование ранозаживляющих свойств гидрофильного геля / А. В. Филатова, А. С. Тураев, Н. Л. Выпова [и др.] // Universum: химия и биология. – 2020. – № 3. – С. 33-36.

68. Ранозаживляющие средства на основе карбополов / Т. О. Лагвилава, Е. В. Зиновьев, Г. К. Ивахнюк [и др.] // Известия Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического университета). – 2013. – № 18. – С. 47-52.

69. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания: сайт. – URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/10/gosudarstvennaya-farmakopeya-rossiyskoy-federatsii-xv-izdaniya> (дата обращения: 03.04.2024)

70. Kazemzadeh-Narbat, M. Surgical sealants and high strength adhesives / M. Kazemzadeh-Narbat, N. Annabi, A. Khademhosseini // Materials Today. – 2015. – Vol. 18, № 4. – P. 176-177.

71. Несостоятельность колоректального анастомоза. Современное состояние проблемы (обзор литературы) / Д. В. Черданцев, А. А. Поздняков, В. В. Шпак [и др.] // Колопроктология. – 2015. – № 4. – С. 57-64.

72. Soltany, S. Postoperative peritoneal adhesion: an update on physiopathology and novel traditional herbal and modern medical therapeutics / S.

Soltany // *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. – 2021. – V. 394, № 2. – P. 317-336.

73. Anastomotic stability and wound healing of colorectal anastomoses sealed and sutured with a collagen fleece in a rat peritonitis model / C. Holmer, C. Praechter, L. Mecklenburg [и др.] // *Asian Journal of Surgery*. – 2014. – Т. 37, № 1. – С. 35-45.

74. Prevention of post-surgical abdominal adhesions by a novel biodegradable thermosensitive PECE hydrogel / B. Yang, C. Gong, Z. Qian [et al.] // *BMC biotechnology*. – 2010. – № 10. – P. 1-8.

75. Surgical treatments of presumed benign ovarian tumors / B. Borghese, P. Marzouk, P. Santulli [et al.] // *Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction*. – 2013. – Т. 42, № 8. – P. 786-793.

76. Воленко, А. В. Послеоперационные осложнения в хирургии толстой кишки. / А. В. Воленко, В. Н. Тонкоглаз, Б. Е. Титков // *Военно-медицинский журнал*. – 2009. – Т. 330, № 8. – С. 76-77.

77. Хмаро, Н. И. К вопросу о решении проблемы несостоятельности толстокишечного шва при использовании новых полимерных пленчатых имплантов / Н. И. Хмаро, В. А. Липатов, М. А. Затолокина // *Современные тенденции развития науки и технологий*. – 2016. – Т. 12, № 2. – С. 117-122.

78. Yadav, D. Polymer-based biomaterials and their applications in tissue adhesives / D. Yadav, P. Giri, C. Das // *Journal of Adhesion Science and Technology*. – 2023. – Vol. 37, № 23. – P. 1-28.

79. Parchi P. D., Vittorio O., Andreani L. et al. Nanoparticles for tendon healing and regeneration: literature review // *Frontiers in aging neuroscience*. – 2016. – Vol.. 8. – P. 202.

80. К вопросу о применении биополимеров для профилактики несостоятельности кишечных анастомозов / Ю. С. Винник, Н. М. Маркелова, М. Н. Кузнецов, А. С. Соляников // *Хирургическая практика*. – 2013. – № 1. – С. 30-35.

81. Surgical adhesives: Systematic review of the main types and development forecast / A. P. Duarte, J. F. Coelho, J. C. Bordado [et al.] // *Progress in Polymer Science*. – 2012. – Vol. 37, № 8. – P. 1031-1050.
82. Peritoneal adhesions: Occurrence, prevention and experimental models / J. Tang, Z. Xiang, M. T. Bernards, S. Chen // *Acta biomaterialia*. – 2020. – № 116. – P. 84-104.
83. Современные подходы к профилактике спаечного процесса в брюшной полости / Н. И. Аюшинова, И. А. Шурыгина, М. Г. Шурыгин, А. И. Панасюк // *Байкальский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 16-20.
84. Кондратович, Л. М. Основы понимания формирования спаечного процесса в брюшной полости. Интраоперационная профилактика противоспаечными барьерными препаратами (обзор литературы) / Л. М. Кондратович // *Вестник новых медицинских технологий*. – 2014. – Т. 21, № 3. – С. 169-172.
85. Арутюнян, Д. Ю. Медикаментозная и хирургическая профилактика послеоперационного спайкообразования / Д. Ю. Арутюнян, Н. Л. Матвеев // *Медицинский Вестник Эрбунуи*. – 2007. – № 2. – С. 6-9.
86. Systematic review of experimental studies on intestinal anastomosis / S. T. Yauw, K. E. Wever, A. Hoesseini [et al.] // *Journal of British Surgery*. – 2015. – Vol. 102, № 7. – P. 726-734.
87. Родин, А. Профилактика образования спаек в брюшной полости / А. Родин, В. Привольнев, А. Шилина // *Врач*. – 2017. – № 10. – С. 6-10.
88. Peritoneal adhesions and their prevention-current trends / B. Krämer, F. Neis, S. Y. Brucker [et al.] // *Surgical Technologies*. – 2021. – № 38. – P. 221-223.
89. Chandel, A. K. S. Advancement of biomaterial-based postoperative adhesion barriers / A. K. S. Chandel, A. Shimizu, K. Hasegawa // *Macromolecular bioscience*. – 2021. – Vol. 21, № 3. – P. 1-34.
90. International consensus statement regarding the use of animal models for research on anastomoses in the lower gastrointestinal tract / J. W. Bosmans, M.

Moosdorff, M. Al-Taher [et al.] // *International journal of colorectal disease*. – 2016. – № 31. – P. 1021-1030.

91. Шурыгин, М. Г. Перспективы профилактики спаечного процесса при оперативных вмешательствах на сердце / М. Г. Шурыгин, И. А. Шурыгина // *Acta biomedica scientifica*. – 2021. – Т. 6, № 2. – С. 125-132.

92. Межнева, В. В. Разработка и применение гемостатических биологических клеев для имплантируемых медицинских изделий: специальность 14.00.41 трансплантология и искусственные органы: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора биологических наук / Межнева Валентина Васильевна. – Москва, 2009. – 41 с.

93. Современные тенденции применения локальных аппликационных кровоостанавливающих средств / В. А. Липатов, М. П. Ершов, К. А. Сотников [и др.] // *Innova*. – 2016. – № 2. – С. 64-69.

94. The effect of fibrin glue on the early healing phase of intestinal anastomoses in the rat / R. J. van der Vijver, C. J. van Laarhoven, B. M. de Man [et al.] // *International journal of colorectal disease*. – 2012. – № 27. – P. 1101-1107.

95. A super tough, rapidly biodegradable, ultrafast hemostatic bioglue / H. Wang, J. Cheng, F. Sun [et al.] // *Advanced Materials*. – 2023. – Vol. 35, № 10. – P. 1-25.

96. An artificial phase-transitional underwater bioglue with robust and switchable adhesion performance / L. Xiao, Z. Wang, Y. Sun [et al.] // *Angewandte Chemie*. – 2021. – Vol. 133, № 21. – P. 12189-12196.

97. The effect of fibrin glue on the early healing phase of intestinal anastomoses in the rat / R. J. van der Vijver, C. J. van Laarhoven, B. M. de Man [et al.] // *International journal of colorectal disease*. – 2012. – № 27. – P. 1101-1107.

98. Байтукалов, Т. А. Изучение регенерирующих свойств мазевых и гелевых основ на модели экспериментальных полнослойных ран / Т. А. Байтукалов, О. А. Богословская, Н. Н. Глущенко // *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. – 2004. – № 4. – С. 248-252.

99. Бондаревский, И. Я. Современное состояние проблемы прогнозирования и профилактики послеоперационного адгезиогенеза брюшины (обзор литературы) / И. Я. Бондаревский, М. С. Шалмагамбетов, В. Н. Бордуновский // Уральский медицинский журнал. – 2018. – Т. 156, № 1. – С. 69-78.

100. Барьерные препараты в профилактике спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы) / А. А. Сопуев, Н. Н. Маматов, М. К. Ормонов [и др.] // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2020. – № 3. – С. 46-55.

101. Назаренко, А. А. Преодоление адгезиогенеза / А. А. Назаренко, В. П. Акимов // Медицинский вестник юга России. – 2014. – № 4. – С. 15-18.

102. Preventing postoperative abdominal adhesions in a rat model with PEG-PCL-PEG hydrogel / B. Yang, C. Gong, X. Zhao [et al.] // International journal of nanomedicine. – 2012. – № 13. – P. 547-557.

103. Кончак, В. В. Цианакрилатные адгезивы в хирургической практике / В. В. Кончак, Е. А. Лабонарская // Инновации в медицине и фармации - 2020. – Минск: Белорусский государственный медицинский университет, 2020. – С. 258-262.

104. Аронович, Д. А. Современные разработки в области реакционных акриловых адгезивов / Д. А. Аронович // Современная химическая физика на стыке физики, химии и биологии. – Черногоровка: Институт проблем химической физики РАН, 2021. – С. 99-100.

105. Стимуляция регенерации периферического нерва: современное состояние, проблемы и перспективы / И. Н. Щаницын, А. Н. Иванов, С. П. Бажанов [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2017. – Т. 48, № 3. – С. 92-112.

106. Adhesions after abdominal, pelvic and intra-uterine surgery and their prevention / M. Wallwiener, H. Brölmann, P. R. Koninckx [et al.] // Gynecological surgery. – 2012. – № 9. – P. 465-466.

107. Костиков, Н. О. К вопросу эффективности применения полимерного гидрогеля для профилактики рубцовой компрессии нервных стволов в эксперименте / Н. О. Костиков, В. А. Липатов, И. Л. Привалова // Эксперимент в



хирургии и онкологии. – Курск: Курский государственный медицинский университет, 2021. – С. 9-13.

108. Валуйская, Н. М. Эффективность «Мезогеля» в профилактике спайкообразования при лечении боковых грыж живота / Н. М. Валуйская, Б. С. Суковатых // Хирургические импланты и изделия медицинского назначения. – Курск: ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, 2023. – С. 16.

109. Using Type I Collagen Gel to Prevent Postoperative Intrauterine Adhesion: A Multicenter Retrospective Study / K. B. Lee, S. J. Chon, S. Kim [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2023. – Vol. 2, № 11. – P. 3764-3774.

110. Современные синтетические имплантаты в реконструктивной хирургии брюшной стенки / Н. Л. Матвеев, С. А. Макаров, А. С. Куприянова, В. П. Армашов // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ»: реабилитация, врач и здоровье. – 2020. – № 3. – С. 74-84.

111. Самарская, Н. Н. Ассортимент и технологические свойства современных мембранных материалов / Н. Н. Самарская, М. В. Самойлова // Инженерно-педагогический вестник: легкая промышленность. – 2018. – № 4. – С. 65-71.

112. Противоспаечные барьеры в абдоминальной хирургии / И. Ф. Суфияров, Р. М. Шафиков, С. С. Нигматзянов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2008. – Т. 89, № 5. – С. 697-700.

113. Adhesion barriers in cardiac surgery: a systematic review of efficacy / W. T. Head, N. Paladugu, J. H. Kwon [et al.] // Journal of Cardiac Surgery. – 2022. – Vol. 37, № 1. – P. 176-185.

114. Siebert, T. Laparoscopic application of sodium hyaluronate–carboxymethylcellulose barrier in abdominopelvic surgery: A Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Systematic Review Protocols–compliant systematic review and meta-analysis / T. Siebert, G. Moersdorf, T. Colberg // Surgery. – 2024. – № 3. – P. 1-10.

115. Safety of use of a sheet-type adhesion barrier (Interceed) during liver surgery / S. Okubo, J. Shindoh, Y. Kobayashi, M. Hashimoto // *World Journal of Surgery*. – 2020. – № 44. – С. 4214-4220.

116. Comparative study of creation of Neovagina using skin graft and Interceed in Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser Syndrome / A. V. Bhalerao, J. Mehta, P. Dixit, S. A. Naphade // *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*. – 2022. – Т. 14, № 3. – С. 233-237.

117. Изучение свойств пленочных композиций на основе желатина и колхицина / Л. А. Бокерия, О. Л. Бокерия, С. П. Новикова [и др.] // *Клиническая физиология кровообращения*. – 2014. – № 3. – С. 57-66.

118. Bruschi, L. M. An overview of recent patents on composition of mucoadhesive drug delivery systems / M. L. Bruschi, L. M. B. de Francisco, F. B. Borghi // *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. – 2015. – Vol. 9, № 1. – P. 79-87.

119. Пленочные композиции на основе желатина, структурированные разными способами / Л. А. Бокерия, С. П. Новикова, О. Л. Бокерия [и др.] // *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. – 2014. – Т. 15, № 4. – С. 60-72.

120. Гидрогели на основе хитозана и их применение в медицине / Г. К. Абилова, Д. Н. Махаева, Г. С. Ирмухаметова, В. В. Хуторянский // *Chemical Bulletin of Kazakh National University*. – 2020. – Т. 97, № 2. – С. 16-28.

121. Становление кишечного шва в формировании кишечного анастомоза и адекватность выбора вида кишечного шва / Б. Ж. Салимгереева, Ы. А. Алмабаев, Ж. М. Ерментаева [и др.] // *Проблемы науки*. – 2018. – № 10. – С. 57-62.

122. Хирургическое лечение при опухолевой толстокишечной непроходимости: проблемы и перспективы (обзор литературы) / Ф. Ш. Алиев, В. Ф. Алиев, Р. Г. Алборов, Р. Ф. Алиев // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2021. – № 4. – С. 160-175.

123. Опыт использования клеевой субстанции, насыщенной антибактериальными препаратами, в хирургии желудочно-кишечного тракта / В.

А. Горский, М. А. Агапов, Б. Е. Титков, В. В. Сологубов // Хирургия. – 2012. – № 4. – С. 48-54.

124. Особенности репаративной регенерации экспериментальных ран при использовании хитозана / Е. В. Гладкова, И. В. Бабушкина, И. А. Мамонова [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 6. – С. 1397-1400.

125. Волкова, И. М. Трехмерные матрицы природного и синтетического происхождения для клеточной биотехнологии / И. М. Волкова, Д. Г. Коровина // Биотехнология. – 2015. – Т. 31, № 2. – С. 8-26.

126. Аминоглиуканы в качестве биологически активных компонентов лекарственных средств (обзор за период 2000-2004 г.) / А. И. Сливкин, В. Л. Лапенко, А. П. Арзамасцев, А. А. Болгов // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2005. – № 2. – С. 73-87.

127. Солдатова, Д. С. Изучение влияния концентрации натрий-карбоксиметилцеллюлозы на кровоостанавливающую и противоспаечную активность при операциях на печени в эксперименте / Д. С. Солдатова, А. И. Бежин, Т. Н. Кудрявцева // Сеченовский вестник. – 2020. – Т. 11, № 1. – С. 4-14.

128. ГОСТ Р 52249 — 2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств: дата введения 2010-01-01. – Москва: Стандартинформ, 2010. – 139 с.

129. Preparation and biocompatibility evaluation of pectin and chitosan cryogels for biomedical application / M. V. Konovalova, P. A. Markov, E. A. Durnev [et al.] // Journal of Biomedical Materials Research Part A. – 2017. – Vol. 105, № 2. – P. 547-556.

130. The effect of relative humidity on tensile strength and water vapor permeability in chitosan, fish gelatin and transglutaminase edible films / S. Alvarado, G. Sandoval, I. Palos [et al.] // Food Science and Technology. – 2015. – № 35. – P. 690-695.

131. Автина, Т. В. Методы количественной оценки мукоадгезивных параметров биорастворимой полимерной пленки / Т. В. Автина, Т. А.

Панкрушева, Н. В. Автина // *Universum: медицина и фармакология*. – 2016. – № 9 (31). – С. 2-6.

132. Харенко, Е. А. Мукоадгезивные лекарственные формы: количественная оценка взаимодействия пленок из синтетических и природных полимеров со слизистой тканью / Е. А. Харенко, Н. И. Ларионова, Н. Б. Демина // *Химико-фармацевтический журнал*. – 2008. – Т. 42, № 7. – С. 17-24.

133. Методы анализа мукоадгезии: от фундаментальных исследований к практическому применению в разработке лекарственных форм / Е. А. Киржанова, В. В. Хуторянский, Н. Г. Балабушевич [и др.] // *Разработка и регистрация лекарственных средств*. – 2014. – Т. 3, № 8. – С. 66-80.

134. Деградация *in vitro* пектин-хитозановых криогелей / М. В. Коновалова, Д. В. Курек, Е. А. Дурнев [и др.] // *Известия Уфимского научного центра РАН*. – 2016. – № 3. – С. 42-45.

135. Применение спектрофотометрического анализа для установления осмотической и транскутанной активности новых лекарственных форм "Метамиозоль" и "Фенилбутазол" / Т. Г. Евстафьева, Н. Н. Бачева, Н. С. Бессонова [и др.] // *Медицинская наука и образование Урала*. – 2018. – Т. 19, № 3. – С. 56-62.

136. Миронов, А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов, Н. Д. Бунатян, А. Н. Васильев. – Москва : Гриф и К, 2012. – 944 с.

137. Об обращении лекарственных средств : Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ // *КонсультантПлюс*. – 2019. – № 61. – Ст. 11..

138. Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев): постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 №51 // *КонсультантПлюс*. – 2014. – №59

139. ГОСТ Р 51232-98. "Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля": дата введения 2015-07-01. – Москва: ГОССТАНДАРТ РОССИИ, 2015. – 21 с.

140. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения: санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.1.4.1074-01 // Государственное санитарно-эпидемиологическое нормирование Российской Федерации Государственные санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. – 2002.

141. Оценка совместимости компонентов геля на основе хитозана, содержащего таурин и декспантенол, методом ИК-спектроскопии / А. В. Бузлама, С. Х. Доба, М. Харун, М. А. Аль-мардини // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. – 2020. – № 4. – С. 64-69.

142. Карпова, Е. А. К вопросу о токсичности препаратов на основе наноселена / Е. А. Карпова, О. К. Демиденко, О. П. Ильина // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2014. – № 4. – С. 207-210.

143. Изучение острой токсичности и раздражающего действия назального спрея налтрексона гидрохлорида / Ю. М. Домнина, В. В. Суслов, С. А. Кедик [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2021. – Т. 10, № 2. – С. 101-105.

144. ГОСТ ISO 10993-10-2011. Изделия медицинские оценка биологического действия медицинских изделий: дата введения 2013-01-01. – Москва: Стандартинформ, 2014. – 48 с.

145. Evaluation of chitosan–gelatin films for use as postoperative adhesion barrier in rat cecum model / E. Shahram, S. H. Sadraie, G. Kaka [et al.] // International Journal of Surgery. – 2013. – Vol. 11, № 10. – P. 1097-1102.

146. Горский, В. А. Применение клеевой субстанции при операциях на толстой кишке / В. А. Горский, М. А. Агапов, В. В. Сологубов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 380-382.

147. Патент № 2283669 Российская Федерация, МПК А61L 24/00, А61Р 43/00. Медицинский полимерный клей: № 2005105493/15 : заявл. 21.02.2005 : опубл. 20.09.2006 / Сиротинкин Н. В., Левечева Н. Ф., Савина Ю.А. – 3 с.

148. ГОСТ 12.1.007-76. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности: дата введения 1977-01-01. – Москва: Стандартинформ, 2007. – 7 с.

149. Березовская, И. В. Классификация химических веществ по параметрам острой токсичности при парентеральных способах введения / И. В. Березовская // Химико-фармацевтический журнал. – 2003. – Т. 37, № 3. – С. 32-34.

150. Саноцкий, И. В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ / И. В. Саноцкий. – Москва: Медицина, 1970. – 343 с.

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

# Приложение 1. Патент на изобретение

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



**ПАТЕНТ**

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

**№ 2796007**

**КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ИЗОЛИРОВАНИЯ  
КИШЕЧНОГО АНАСТОМОЗА И  
ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО  
СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

Авторы: *Поройский Сергей Викторович (RU), Струсовская Ольга Геннадьевна (RU), Рытченков Сергей Витальевич (RU), Покровская Юлия Сергеевна (RU)*

Заявка № 2022108011

Приоритет изобретения **05 апреля 2022 г.**

Дата государственной регистрации

в Государственном реестре изобретений

Российской Федерации **16 мая 2023 г.**

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает **05 апреля 2042 г.**

*Руководитель Федеральной службы  
по интеллектуальной собственности*

документ подписан электронной подписью  
Сертификат 68b8007e14e4f0a94e6bd24145d5c7  
Владелец: **Зубов Юрий Сергеевич**  
Действителен с 2013.07.22 по 26.09.2023

*Ю.С. Зубов*





**Приложение 2. Титульный лист лабораторного регламента на производство комбинированной аппликационной лекарственной формы пленки и геля**

**УТВЕРЖДАЮ**

Проректор по научной  
деятельности ФГБОУ ВО  
«ВолГМУ» Минздрава России,  
д.м.н., доцент

  
С. В. Поройский  
« 17 » апреля 2024 г.



**ЛАБОРАТОРНЫЙ РЕГЛАМЕНТ**  
**на производство**  
**комбинированной аппликационной лекарственной формы пленки и геля**  
**(наименование продукции)**

Срок действия регламента до « 17 » апреля 2024 г  
(дата)

Волгоград 2024 г

### Приложение 3. Акт апробации лабораторного регламента

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ «МИРАВИТА»

## ООО «МИРАВИТА»

ИНН 3444278437; ОГРН 1223400009821; КПП 346001001  
ОКАТО 18401385000; ОКПО 71950917; ОКТМО 18701000001

г. Волгоград

«19» апреля 2024 г.

### АКТ АПРОБАЦИИ

Лабораторный регламент производства аппликационной лекарственной формы на основе хитозана, апробирован на оборудовании ООО «МИРАВИТА» и может быть внедрен в производственный процесс предприятия.

Директор ООО «МИРАВИТА»



Зодоров Р.И.

## Приложение 4. Акты внедрения результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс


УТВЕРЖДАЮ

Проректор

по образовательной деятельности

ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России, д.м.н., профессор

 Д.М. Михальченко

«15» апреля

2024 г.



### АКТ О ВНЕДРЕНИИ

#### Результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

**Наименование предложений для внедрения:** «Методика изучения структурно-механических и адгезивных свойств комбинированной аппликационной лекарственной формы», разработанной при выполнении диссертационной работы «Фармако-технологическая платформа и нормы качества биodeградируемой аппликационной лекарственной формы на базе хитозана и пути ее использования»

**Автор разработки:** Рытченков С.В., преподаватель кафедры медицины катастроф ИОЗ им. Н. П. Григоренко ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России.

**Где и куда внедрено:** Методики стандартизации комбинированной аппликационной лекарственной формы внедрены в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

**Результаты внедрения:** Результаты диссертационного исследования используются при проведении практических занятий по дисциплине «Общая фармацевтическая технология» (5 семестр).

Декан фармацевтического факультета  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России  
д.м.н., профессор



Рогова Н. В.


УТВЕРЖДАЮ

Проректор

по образовательной деятельности

ФГБОУ ВО ВолгГМУ

Минздрава России, д.м.н., профессор

 Д.М. Михальченко

«15» апреля 2024 г.



## АКТ О ВНЕДРЕНИИ

### Результатов научно-исследовательской работы в учебный процесс

**Наименование предложений для внедрения:** «Технология получения аппликационной лекарственной формы в виде пленки на основе хитозана с наносимым на одну из сторон мукоадгезивным гелем», разработанной при выполнении диссертационной работы «Фармако-технологическая платформа и нормы качества биodeградируемой аппликационной лекарственной формы на базе хитозана и пути ее использования»

**Автор разработки:** Рытченков С.В., преподаватель кафедры медицины катастроф ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России.

**Где и куда внедрено:** Технология по получению комбинированной аппликационной лекарственной формы в виде пленки и геля внедрена в учебный процесс кафедры фармацевтической технологии с курсом медицинской биотехнологии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России.

**Результаты внедрения:** Результаты диссертационного исследования используются при проведении практических занятий по дисциплине «Фармацевтическая технология» (промышленная технология, 8 семестр).

Заведующий кафедрой  
Фармацевтической технологии  
с курсом медицинской биотехнологии  
Д.ф.н, доцент



Компанцев Д.В.

## Приложение 5. Результаты испытаний определения сроков годности разработанной пленки

Таблица 26 – Результаты определения сроков годности пленки

№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Размеры пленки: h – толщина, мкм, S – площадь, см <sup>2</sup>	Распадаемость, ч	Потеря в массе при высушивании пленки, %	Средняя масса, г Однородность массы пленки	Стерильность	Прочность на разрыв, Н/мм <sup>2</sup>	Удлинение при разрыве пленки, %	Индекс набухания пленки, %
1	0	Гибкая пластина бледно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, полупрозрачная в проходящем свете	h 113,7 ±0,2, S 80,0 ±0,1	73±0,3	4,7±0,01%	0,9±0,01  Отклонение от средней массы не более 10%	Соответствует ГФ XV	36,3±0,3	25,5±0,2	3,5±0,03
	3	--	h 113,5 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--	4,6±0,01%	0,88±0,01	--	--	--	--
	6	--	h 113,6 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--	4,6±0,01%	0,88±0,01	--	--	25,2± 0,2	--
	9	--	h 113,5 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--	4,5±0,01%	0,87±0,01	--	36,2±0,3	25,2± 0,2	--
	12	--	h 113,5 ±0,2, S 80,0	--	4,5±0,01%	0,87±0,01	--	36,1±0,3	25,0± 0,2	3,48±0,03

№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Размеры пленки: h – толщина, мкм, S – площадь, см <sup>2</sup>	Распадаемость, ч	Потеря в массе при высушивании пленки, %	Средняя масса, г Однородность массы пленки	Стерильность	Прочность на разрыв, Н/мм <sup>2</sup>	Удлинение при разрыве пленки, %	Индекс набухания пленки, %
			±0,1							
	15	Гибкая пластина темно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, полупрозрачная в проходящем свете*	h 113,5 ±0,2, S 80,0 ±0,1	–/–	4,5±0,01%	0,87±0,01	Появление хлопьевидного осадка*	35,8±0,3*	24,8± 0,2*	3,45±0,03
2	0	Гибкая пластина бледно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, полупрозрачная в проходящем свете	h 113,5 ±0,2, S 80,0 ±0,1	74±0,3	4,6±0,01%	0,89±0,01 Отклонение от средней массы не более 10%	Соответствует ГФ XV	36,1±0,3	25,5±0,2	3,5±0,03
	3	–/–	h 113,5 ±0,2, S 80,0 ±0,1	–/–	4,5±0,01%	0,88±0,01	–/–	–/–	–/–	–/–
	6	–/–	h 113,5 ±0,2, S 80,0 ±0,1	–/–	4,5±0,01%	0,87±0,01	–/–	–/–	25,1± 0,2	–/–
	9	–/–	h 113,4	75±0,3	4,5±0,01%	0,87±0,01	–/–	36,0±0,3	25,1± 0,2	–/–

№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Размеры пленки: h – толщина, мкм, S – площадь, см <sup>2</sup>	Распадаемость, ч	Потеря в массе при высушивании пленки, %	Средняя масса, г Однородность массы пленки	Стерильность	Прочность на разрыв, Н/мм <sup>2</sup>	Удлинение при разрыве пленки, %	Индекс набухания пленки, %
			±0,2, S 80,0 ±0,1							
	12	--/--	h 113,3 ±0,2, S 80,0 ±0,1	75±0,3	4,4±0,01%	0,87±0,01	--/--	36,0±0,3	25,0± 0,2	3,48±0,03
	15	Гибкая пластина темно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, полупрозрачная в проходящем свете*	h 113,3± 0,2, S 80,0 ±0,1	75±0,3	4,3±0,01%	0,87±0,01	Появление хлопьевидного осадка*	35,6±0,3*	24,7± 0,2*	3,45±0,03
3	0	Гибкая пластина бледно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, полупрозрачная в проходящем свете	h 113,3 ±0,2, S 80,0 ±0,1	73±0,3	4,6±0,01%	0,9±0,01  Отклонение от средней массы не более 10%	Соответствует ГФ XV	36,2±0,3	25,5±0,2	3,5±0,03
	3	--/--	h 113,2 ±0,2, S 80,0	--/--	--/--	0,87±0,01	--/--	--/--	--/--	--/--

№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Размеры пленки: h – толщина, мкм, S – площадь, см <sup>2</sup>	Распадаемость, ч	Потеря в массе при высушивании пленки, %	Средняя масса, г Однородность массы пленки	Стерильность	Прочность на разрыв, Н/мм <sup>2</sup>	Удлинение при разрыве пленки, %	Индекс набухания пленки, %
			±0,1							
	6	--/--	h 113,2 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--/--	--/--	0,87±0,01	--/--	--/--	25,1± 0,2	--/--
	9	--/--	h 113,2 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--/--	4,5±0,01%	0,87±0,01	--/--	36,1±0,3	25,1± 0,2	--/--
	12	--/--	h 113,1 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--/--	4,5±0,01%	0,87±0,01	--/--	36,1±0,3	25,0± 0,2	3,46±0,03
	15	Гибкая пластина темно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, полупрозрачная в проходящем свете*	h 113,1 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--/--	4,5±0,01%	0,87±0,01	Появление хлопьевидного осадка	35,5±0,3*	24,6± 0,2*	3,46±0,03
4	0	Гибкая пластина бледно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой по-	h 113,7 ±0,2, S 80,0 ±0,1	73±0,3	4,5±0,01%	0,9±0,01  Отклонение от средней массы не	Соответствует ГФ XV	36,3±0,3	25,6±0,2	3,5±0,03



№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Размеры пленки: h – толщина, мкм, S – площадь, см <sup>2</sup>	Распадаемость, ч	Потеря в массе при высушивании пленки, %	Средняя масса, г Однородность массы пленки	Стерильность	Прочность на разрыв, Н/мм <sup>2</sup>	Удлинение при разрыве пленки, %	Индекс набухания пленки, %
		верхностью, полупрозрачная в проходящем свете				более 10%				
	3	--	h 113,6 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--	--	0,88±0,01	--	--	--	--
	6	--	h 113,6 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--	--	0,88±0,01	--	--	--	--
	9	--	h 113,6 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--	4,4±0,01%	0,87±0,01	--	36,1±0,3	25,2± 0,2	--
	12	--	h 113,5 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--	4,4±0,01%	0,87±0,01	--	36,1±0,3	25,0± 0,2	3,48±0,03
	15	Гибкая пластина темно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, полупрозрачная в проходящем	h 113,5 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--	4,4±0,01%	0,87±0,01	Появление осадка*	35,7±0,3*	24,7± 0,2*	3,45±0,03

№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Размеры пленки: h – толщина, мкм, S – площадь, см <sup>2</sup>	Распадаемость, ч	Потеря в массе при высушивании пленки, %	Средняя масса, г Однородность массы пленки	Стерильность	Прочность на разрыв, Н/мм <sup>2</sup>	Удлинение при разрыве пленки, %	Индекс набухания пленки, %
		свете*								
5	0	Гибкая пластина бледно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, полупрозрачная в проходящем свете	h 113,9 ±0,2, S 80,0 ±0,1	75±0,3	4,5±0,01%	0,9±0,01  Отклонение от средней массы не более 10%	Соответствует ГФ XV	36,5±0,3	25,5±0,2	3,5±0,03
	3	--	h 113,8 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--	4,4±0,01%	0,87±0,01	--	36,4±0,3	--	--
	6	--	h 113,6 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--	4,4±0,01%	0,87±0,01	--	36,4±0,3	25,2± 0,2	--
	9	--	h 113,6 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--	4,4±0,01%	0,87±0,01	--	36,3±0,3	25,2± 0,2	--
	12	--	h 113,6 ±0,2, S 80,0 ±0,1	--	4,3±0,01%	0,87±0,01	--	36,1±0,3	25,0± 0,2	3,48±0,03
	15	Гибкая пластина темно-желтого	h 113,5 ±0,2,	--	4,2±0,01%	0,87±0,01	Появление осадка*	35,9±0,3*	24,8± 0,2*	3,45±0,03

№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Размеры пленки: h – толщина, мкм, S – площадь, см <sup>2</sup>	Распадаемость, ч	Потеря в массе при высушивании пленки, %	Средняя масса, г Однородность массы пленки	Стерильность	Прочность на разрыв, Н/мм <sup>2</sup>	Удлинение при разрыве пленки, %	Индекс набухания пленки, %
		цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, полупрозрачная в проходящем свете*	S 80,0 ±0,1							

Примечание – Символом –//– обозначены результаты, совпадающие с предыдущими, \* – результаты, выходящие за рамки допустимых

### Приложение 6. Результаты испытаний определения сроков годности разработанного геля

Таблица 27 – Результаты определения сроков годности геля

№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Герметичность упаковки	pH	Масса содержимого упаковки	Стерильность	Время адгезии, ч	Сила адгезии, Н	Осмотические свойства, %
1	0	Прозрачная, вязкая масса, без запаха и признаков физической неустойчивости	Соответствует ГФ РФ XV	6,6 ±0,1	1,1±0,02	Соответствует ГФ РФ XV	32±0,57	0,74±0,05	13,2±0,06
	3	--	--	6,7 ±0,1	--	--	35±0,57	--	13,3±0,06
	6	--	--	6,8 ±0,1	--	--	--	0,76±0,05	13,5±0,06
	9	--	--	--	--	--	36±0,57	0,74±0,05	13,2±0,06
	12	--	--	--	--	--	35±0,57	0,77±0,05	--
	15	Прозрачная, вязкая масса, без запаха с признаками расслоения *	--	6,9 ±0,1	--	Появление осадка*	--	0,74±0,05	--
2	0	Прозрачная, вязкая масса, без запаха и признаков физической неустойчивости	Соответствует ГФ РФ XV	6,6 ±0,1	1,1±0,02	Соответствует ГФ РФ XV	32±0,57	0,74±0,05	13,2±0,06
	3	--	--	6,8±0,1	1,0±0,02	--	33±0,57	--	--
	6	--	--	6,7 ±0,1	--	--	34±0,57	0,76±0,05	13,3±0,06
	9	--	--	--	--	--	--	0,75±0,05	--

№ серии	Срок хранения, месяц	Описание	Герметичность упаковки	pH	Масса содержимого упаковки	Стерильность	Время адгезии, ч	Сила адгезии, Н	Осмотические свойства, %
	12	--	--	6,8±0,1	--	--	--	0,76±0,05	--
	15	Прозрачная, вязкая масса, без запаха с признаками расслоения *	--	--	--	Появление осадка*	--	0,75±0,05	--
3	0	Прозрачная, вязкая масса, без запаха и признаков физической неустойчивости	Соответствует ГФ РФ XV	6,6 ±0,1	1,1±0,02	Соответствует ГФ РФ XV	32±0,57	0,74±0,05	13,2±0,06
	3	--	--	6,7 ±0,1	--	--	35±0,57	0,74±0,05	13,3±0,06
	6	--	--	6,8 ±0,1	--	--	--	0,76±0,05	13,5±0,06
	9	--	--	--	--	--	36±0,57	0,74±0,05	13,2±0,06
	12	--	--	--	--	--	35±0,57	0,77±0,05	--
	15	Прозрачная, вязкая масса, без запаха с признаками расслоения физической неустойчивости *	--	6,9 ±0,1	--	Появление осадка*	--	0,74±0,05	--
4	0	Прозрачная, вязкая масса, без запаха и признаков физической неустойчивости	Соответствует ГФ РФ XV	6,6 ±0,1	1,0±0,02	Соответствует ГФ РФ XV	37±0,57	0,75±0,05	13,3±0,06
	3	--	--	6,8±0,1	--	--	36±0,57	0,74±0,05	--
	6	--	--	--	--	--	--	0,76±0,05	13,5±0,06

№ се- рии	Срок хранения, месяц	Описание	Герметич- ность упа- ковки	pH	Масса со- держимого упаковки	Стерильность	Время адгезии, ч	Сила ад- гезии, Н	Осмотиче- ские свой- ства, %
	9	--	--	--	--	--	--	0,74±0,05	13,2±0,06
	12	--	--	6,9±0,1	--	--	35±0,57	0,77±0,05	--
	15	Прозрачная, вязкая масса, без запаха с признаками расслоения *	--	--	--	Появление осадка*	--	0,74±0,05	--
5	0	Прозрачная, вязкая масса, без запаха и признаков фи- зической не- стабильности	Соответ- ствует ГФ РФ XV	6,8 ±0,1	1,1±0,02	Соответствует ГФ РФ XV	32±0,57	0,74±0,05	13,2±0,06
	3	--	--	--	--	--	35±0,57	0,74±0,05	13,3±0,06
	6	--	--	--	--	--	--	0,76±0,05	13,5±0,06
	9	--	--	--	--	--	36±0,57	0,74±0,05	13,2±0,06
	12	--	--	--	1,0±0,02	--	35±0,57	0,77±0,05	--
	15	Прозрачная, вязкая масса, без запаха с признаками расслоения *	--	6,9 ±0,1	--	Появление осадка*	--	0,74±0,05	--

Примечание – Символом -- обозначены результаты, совпадающие с предыдущими, \* – результаты, выходящие за рамки допустимых

## Приложение 7. Проект спецификации разработанной комбинированной апликационной лекарственной формы

Таблица 28 – Проект спецификации норм качества комбинированной  
апликационной лекарственной формы

Наименование показателя	Методика определения	Требование	Характеристика АЛФ
Описание	Визуальный, органолептический, ГФ РФ XV ОФС.1.4.1.0035, ОФС.1.4.1.0008	Пленка – гибкая пластина бледно-желтого цвета с ровной, гладкой, глянцевой поверхностью, полупрозрачная в проходящем свете Гель – прозрачная, вязкая масса, без запаха и признаков физической нестабильности	Соответствует
Размеры пленки	Площадь (S), см <sup>2</sup> измеряют штангенциркулем, толщину микрометром (h), мкм	Соответствует размеру формы, используемой в процессе получения пленки	При использовании формы 80 см <sup>2</sup> : S=80 ±0,1 H=113,7±0,2
Распадаемость пленок, ч.	В среде лизоцима 10 мк/мл ГФ РФ XV ОФС.1.4.2.0013, метод 2	Не менее 72 ч	72 ± 0,3 ч
Потеря в массе при высушивании, %	ГФ РФ XV ОФС.1.2.1.0010	Не более 4,7 %	4,65 ± 0,01%
Однородность массы пленок, г	ГФ РФ XV ОФС.1.4.2.0009	Отклонение не более ± 10 % от средней массы	0,9 ± 0,01
Прочность на разрыв, Н/мм <sup>2</sup>	На универсальной разрывной машине определяют силу необходимую для разрыва фрагмента пленки 10 × 90 мм	Не менее 36	36,3 ± 0,3
Удлинение при разрыве пленки, %	На универсальной разрывной машине определяют растяжение при разрыве пленки	Не менее 25	25,5 ± 0,2
Индекс набухания пленки, %	Определение отношения массы фрагмента пленки 1	Не менее 3,45	3,5 ± 0,03

Наименование показателя	Методика определения	Требование	Характеристика АЛФ
	см <sup>2</sup> до и после смачивания водой		
Герметичность упаковки гелей	ГФ РФ XV ОФС.1.4.2.0025	Ни на одном из 10 образцов не должно быть подтеков содержимого упаковки	Соответствует
pH гелей	ГФ РФ XV ОФС.1.2.1.0004	6,5–7,0	6,6±0,1
Масса содержимого упаковки гелей, г	ГФ РФ XV ОФС.1.4.2.0007	Не менее 1,0	1,1±0,02
Время адгезии, ч	Измеряют время удержания фрагмента пленки 90 × 10 мм с нанесенным 0,1 г геля в среде БРФNa на модели анастомоза изолированного свиного кишечника	Не менее 32 ч	32±0,57
Сила адгезии, Н	Измеряют силу отрыва фрагмента пленки с нанесенным 0,1 г геля от свиного кишечника	Не менее 0,73	0,74±0,05
Стерильность	ГФ РФ XIV ОФС.1.2.4.0003.15	Стерильная ЛФ	Соответствует
Упаковка	Пленки – в стерильную многослойную полипропиленовую пленку соединенную термошвом с водоотталкивающей медицинской бумагой плотностью 60 гр/м <sup>2</sup> , и запаивают с помощью термосварочного аппарата Гель – в стерильные шприц-аппликаторы и в стерильную пленку		Соответствует
Маркировка	В соответствии с НД		
Хранение	В сухом, защищенном от света месте при комнатной температуре		
Срок годности	1 год		