

УДК 617.7-089.843:615.03:615.324.01

Т.К. БОТАБЕКОВА<sup>1</sup>, А.О. БАЙЫРХАНОВА<sup>2</sup>, Ю.М. СЕМЁНОВА<sup>2</sup>,  
А.Б. ИСМАИЛОВА<sup>3</sup>, М.С. АСАИНОВА<sup>1</sup><sup>1</sup>Казахский научно-исследовательский институт глазных болезней, г. Алматы, Казахстан<sup>2</sup>Государственный медицинский университет, г. Семей, Казахстан,<sup>3</sup>Казахстанско-Британский технический университет, г. Алматы, Казахстан**ИЗУЧЕНИЕ РЕЛИЗА 5-ФУ ИЗ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОГО ИМПЛАНТАТА НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА**

Ботабекова Т.К.

Тема полимеров в офтальмохирургии на протяжении многих лет остается актуальной. Широкое применение получили различные имплантаты, используемые с целью адресной, пролонгированной доставки лекарственного препарата. На современном этапе определились новые тенденции применения антипролиферативных агентов на различных носителях-имплантатах, используемых во время интравитреальных вмешательств. Широкое применение получили цитостатики, в частности 5-фторурацил (5-ФУ).

Также возрастает интерес специалистов к препаратам на основе хитина и хитозана, которые полностью разрушаются и усваиваются организмом, обладают противовоспалительным действием, высокой биосовместимостью, улучшают процессы регенерации клеток и тканей.

**Целью нашего исследования** было изучение релиза 5-ФУ из интравитреального имплантата на основе хитозана.

**Материал и методы.** Нами был разработан имплантат на основе хитозана, насыщенный 5-ФУ в концентрациях 0,05 и 0,1 мл, имеющий размеры: длина 8 мм, ширина 1 мм, толщина 0,35 мм. Образцы имплантатов, содержащих различные дозы иммобилизованного лекарственного препарата, получали поливом раствора на горизонтальную поверхность и последующим их высушиванием в течение суток. Процесс релиза препарата изучали методом УФ-спектроскопии по характеристическому максимуму поглощения.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что процесс высвобождения препарата из системы состоит из трех основных стадий: 1) сорбция воды пленкой и ее набухание; 2) диффузия препарата в пленке на границу раздела фаз «полимерная система – окружающая среда»; 3) диффузия препарата в объем растворителя. Высвобождение 5-ФУ из имплантата в раствор Рингера-Локка практически полностью происходит в течение 7-8 ч, не претерпевая каких-либо изменений.

**Выводы.** Разработан имплантат на основе хитозана, обладающего антипролиферативными и противовоспалительными свойствами, насыщенный 5-ФУ. Постепенное высвобождение 5-ФУ из хитозанового имплантата позволяет использовать его в офтальмологии с целью снижения пиковой начальной концентрации и, как следствие, устранения токсического действия 5-ФУ, а также пролонгирования действия препарата.

**Ключевые слова:** пролиферативная витреоретинопатия, 5-ФУ, хитозан, имплантат.

**П**риродный биополимер хитозан получил широкое применение в медицине, в частности в офтальмологии, входит в состав панцирей морских ракообразных, содержится в скелетах насекомых, клеточных стенках грибов, водорослей и т.п. [1, 2]. Хитозан обладает такими свойствами, как противовоспалительное и антипролиферативное действия, высокая биосовместимость, биodeградируемость и др. [3, 4]. Хитозан используют при биоинкапсулировании в форме гидрогелевых нано- и микрочастиц, нано- и микрокапсул, а также полимерных пленок-имплантатов с включенным в них биоматериалом (белками, ферментами, гормонами, ДНК, антибиотиками и др.) [5]. Хитозан является контейнером для получения различных лекарственных средств с пролонгированным и контролируемым высвобождением лекарственных веществ [6].

Жургумбаевой Г.К. в 2009 г. был разработан витреосинеретик «Vitrenal», являющийся водным раствором полимера хитозан [7]. Проведенные клинические исследования под-

твердили эффективность интравитреального введения водного раствора хитозана «Vitrenal» в хирургическом лечении пролиферативной витреоретинопатии (ПВР). На современном этапе профилактики и лечения ПВР наметились новые тенденции применения антипролиферативных агентов на различных носителях-имплантатах, используемых во время интравитреальных вмешательств. Широкое применение получили препараты, действие которых направлено на ингибирование формирования рубцовой ткани. В частности: цитостатики. Известным представителем данной группы препаратов является 5-ФУ [8].

Цель данного исследования – изучение релиза 5-ФУ из интравитреального имплантата на основе хитозана.

**МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ**

Нами были разработаны полимерные имплантаты на основе хитозана и поливинилового спирта, насыщенные 5-ФУ.

**Контакты:** Байырханова Алмагуль Ораловна, докторант PhD, Государственный медицинский университет, г. Семей, Казахстан. Тел.: +7 701 720 30 42, e-mail: bapple1984@bk.ru

**Contacts:** Almagul Oralovna Baiyrkhanova, Doctoral PhD of Semey State Medicine University, Semey c., Kazakhstan. Ph.: +7 701 720 30 42, e-mail: bapple1984@bk.ru

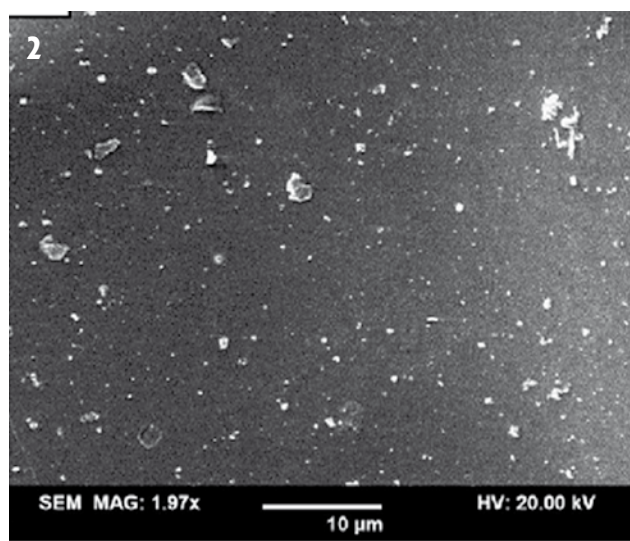
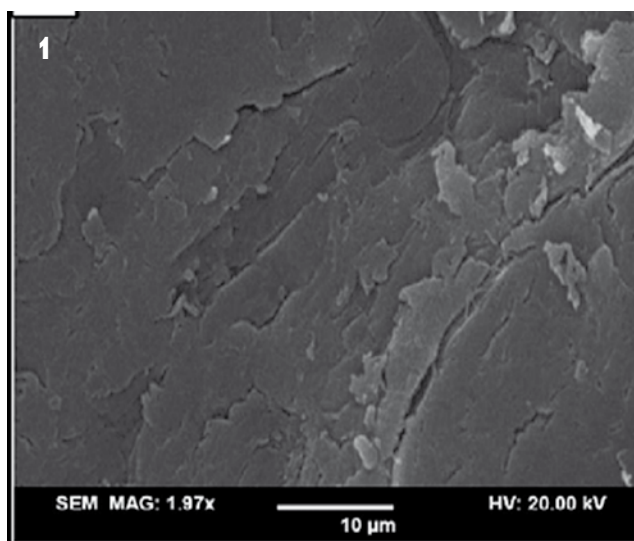


Рисунок 1 – Сканирующая электронная микроскопия хитозана (1) и имплантата (2)

На электронном микроанализаторе «Superprobe 733», снабженном энергодисперсионным спектрометром «INCA ENERGY», произведена сканирующая электронная микроскопия хитозана и имплантата (рис. 1). На рисунке 1 видно гладкую поверхность хитозана. Имплантат же обладает случайным распределением крупных структур с порами одинакового размера частиц, составляющий 42,68 нм. Таким образом, имплантат имеет мезопоры.

Процесс релиза 5-ФУ изучали методом УФ-спектроскопии по характеристическому максимуму поглощения. Спектры детектировали на спектрофотометре «JascoUV/VIS 7850» (Япония).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### Изучение релиза 5-ФУ из имплантата

С целью определения пролонгирующих свойств исследован релиз (диффузия) 5-ФУ из имплантата в условиях *in vitro*. Процесс релиза изучали методом УФ-спектроскопии по характеристическому максимуму поглощения препарата при 266 нм (рис. 2). Спектры детектировали на спектрофотометре «JascoUV/VIS 7850» (Япония) в кварцевых кюветках толщиной 10 мм при 25°C. Количество 5-ФУ определяли по калибровочному графику зависимости оптической плотности от концентрации.

В качестве среды высвобождения применяли свежеприготовленный раствор Рингера-Локка.

Установлено, что процесс высвобождения препарата из системы состоит из трех основных стадий: 1) сорбция воды имплантатом и его набухание; 2) диффузия препарата в имплантате на границу раздела фаз «полимерная система – окружающая среда»; 3) диффузия препарата в объем растворителя. С целью определения пролонгирующих свойств исследовано высвобождение 5-ФУ из хитозанового имплантата в условиях *in vitro*. Профиль высвобождения 5-ФУ представлен на рис. 3. Установлено, что лекарственный препарат практически полностью диффундирует в раствор Рингера-Локка в течение 7-8 ч, не претерпевая каких-либо изменений.

Профиль кинетических кривых свидетельствует о том, что выход лекарства происходит согласно кинетике перво-

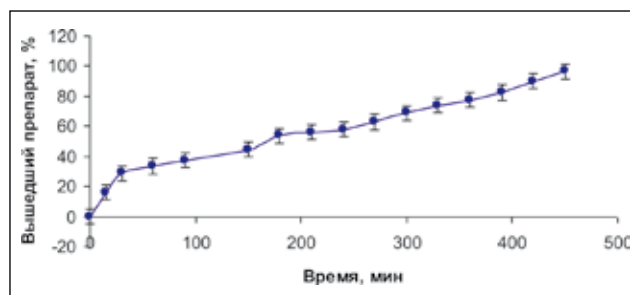


Рисунок 3 – Высвобождение 5-ФУ из имплантата

го порядка и контролируется диффузией терапевтического агента в матрице.

Известно, что с увеличением толщины имплантата в 3 раза коэффициент диффузии препарата уменьшается приблизительно в 2 раза. Лимитирующую роль в процессе высвобождения 5-ФУ из хитозанового имплантата играет диффузия терапевтического агента в матрице, что подтверждается обратной зависимостью между скоростью высвобождения и толщиной пленки.

## ВЫВОДЫ

Разработан имплантат на основе природного полимера хитозана, насыщенный цитостатиком 5-ФУ. Предложенный имплантат обеспечивает постепенное выделение 5-ФУ, что снижает первичную пиковую концентрацию препарата и предотвращает превышение его терапевтической концентрации в окружающей среде.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение / под ред. Скрябина К.Г., Вихоревой Г.А., Варламова В.П. – М.: Наука, 2002. – 368 с.
- 2 Варпаховская И. Хитин и хитозан // Российские аптеки. – 2000. – №8 (12). – С. 26-28
- 3 Dumitriu S. Polysaccharides as Biomaterials // Polymeric Biomaterials. Second Edition. – N.Y.: Marcel Dekker Inc, 2002. – P. 1-51

4 Гальбрайт Л.С. Хитин и хитозан: строение, свойства, применение // Соровский образовательный журнал. – 2001. – №1. – С. 51-56

5 Зайцева-Зотова Д.С., Хмелев Г.В., Чернышенко А.О. Хитозан и его производные в биоинкапсулировании. Хитин и хитозан. Получение, свойства и применение. Под ред. К.Г. Скрыбина, Г.А. Вихревой, В.П. Варламова – Москва: Наука, 2006. – С. 315 – 327

6 Дубинская А.М., Добротворский А.Е., Применение хитина и его производных в фармации // Хим.-фармацевт. журнал. – 1989. – №5. – С. 623-628

7 Жургумбаева Г.К. Витреосинеретик «Vitrenal» в хирургии пролиферативной витреоретинопатии при отслолке сетчатки: дисс. ... канд. мед. наук. – Алматы, 2009. – 112 с.

8 Захаров В.Д., Давыдов Д.В., Бадалова Л.Э., Горшков И.М., Шарипова Д.Н. Применение 5-Фторурацила на гидрогелевом носителе в хирургическом лечении отслойки сетчатки, осложненной пролиферативной витреоретинопатией // Сборник трудов 25 итоговой научной конференции молодых ученых МГМСУ. – М., 2003. – С. 42-43

#### Т Ұ Ж Ы Р Ы М

**Т.К. БОТАБЕКОВА<sup>1</sup>, А.О. БАЙЫРХАНОВА<sup>2</sup>,  
Ю.М. СЕМЁНОВА<sup>2</sup>, А.Б. ИСМАИЛОВА<sup>3</sup>, М.С. АСАИНОВА<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Қазақ көз аурулары ғылыми зерттеу институты,  
Алматы қ., Қазақстан

<sup>2</sup>Мемлекеттік Медициналық университет,  
Семей қ., Қазақстан

<sup>3</sup>Қазақ-Британ техникалық университеті,  
Алматы қ., Қазақстан

#### **5-ФУ-ДАН ЖАСАЛҒАН ХИТОЗАН НЕГІЗІНДЕГІ ИНТРОВИТРЕАЛЬДЫ ИМПЛАНТАТТЫҢ РЕЛИЗИН ЗЕРТТЕУ**

Офтальмохирургиядағы полимерлер тақырыбы көптеген жылдар бойы өзекті мәселе болып отыр. Дәрілік препараттарды атаулы және пролонгирленген жеткізу мақсатында қолданылатын әр түрлі имплантаттар кең қолданысқа енді. Заманауи сатыда интравитреальды араласуларда қолданылатын ертүрлі тасымалдаушы-имплантаттардағы антипролиферативті агенттерді қолдану бойынша жаңа мүмкіндіктер анықталды. Цитостатиктер кең қолданысқа енді, соның ішінде фторурацил.

Сонымен қатар, қабынуға қарсы қабілеті бар, жоғары биосәйкестілікке ие, жасушалар мен тіндердің қайта қалпына келу үрдісін жақсартатын және ағзада толық ыдырап, сіңетін хитин мен хитозан негізінде жасалған препараттарға мамандардың қызығушылығы артуда.

**Зерттеу мақсаты.** Хитозан негізінде жасалған интравитреальды имплантаттағы 5-ФУ релизін зерттеу.

**Материал және әдістері.** Біз хитозан негізінде 0,05 және 0,1 мл концентрациясында 5-ФУ байытылған, ұзындығы 8 мм, ені 1мм, қалыңдығы 0,35 мм болатын имплантат жасап шығардық. Құрамында әр түрлі мөлшердегі иммобилизирленген дәрілік препараты бар имплантат үлгілерін көлденең беткейде сұйықтықпен суару және оны ары қарай 1 тәулік бойы құрғату арқылы алдық. УФ-спектроскопия әдісі арқылы препараттың релиз үрдісін өзіндік жұту максимумы бойынша зерттедік.

**Нәтижелері және талқылауы.** Препараттың жүйеден босап шығу үрдісі негізгі 3 сатыдан тұрады: 1) судың қабықшамен сорылуы және оның ісінуі, 2) қабықшадағы препараттың «полимерлік

жүйе-қоршаған орта» саты шекарасына диффузиясы, 3) еріткіш көлеміне препараттың диффузиясы. 5-ФУ имплантаттан Рингер-Локк сұйықтығына ешқандай өзгеріске ұшырамай толық босап шығуы 7-8 сағ өтеді.

**Қорытынды.** Антипролиферативті және қабынуға қарсы қабілеті бар, 5-ФУ-мен байытылған, хитозан негізіндегі имплантат жасап шығардық. Имплантаттың физико-химиялық ерекшеліктері препараттың ұзақ әсер етуі, оның бастапқы жоғары концентрациясын азайту мақсатында және соның салдарынан 5-ФУ дың токсикалық әсерін төмендету оның офтальмологияда қолдану мүмкіндіктерін дәлелдеп отыр.

**Негізгі сөздер:** пролиферативті витреоретинопатия, 5-ФУ, хитозан, имплантат.

#### S U M M A R Y

**T.K. BOTABEKOVA<sup>1</sup>, A.O. BAIYRKHANOVA<sup>2</sup>,  
Y.M. SEMONOVA<sup>2</sup>, A.B. ISMAILOVA<sup>3</sup>, M.S. ASAINOVA<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Kazakh Science Research Institute of Eyes Disease,  
Almaty c., Kazakhstan

<sup>2</sup>Semey State Medicine University, Semey c., Kazakhstan

<sup>3</sup>Kazakhstan-British technical university, Almaty c.,  
Kazakhstan

#### **INVESTIGATION OF 5-FU RELEASE FROM INTRAVITREAL IMPLANT BASED ON CHITOSAN**

The subject of polymers in ophthalmosurgery for many years remains actual. Various implants, used for the purpose of the address, prolonged medicine delivery, are widely used. At the present stage there were defined a new tendencies of application of anti-proliferative agents on various carriers-implants, used during the vitrectomy. Cytostatics are widely used, in particular 5-FU.

The interest of experts increases in preparations on basis of chitin and a chitosan, that destroyed completely and acquired by organism. Chitosan possesses anti-inflammatory action, high biocompatibility, improves processes of cell and fabrics regeneration.

**The aim of our research** was studying of 5-FU release from the intravitreal implant on the basis of a chitosan.

**Material and methods.** We developed an implant on the basis of chitosan, saturated with 5-FU in concentration of 0,05 and 0,1 ml, with sizes – length of 8 mm, width of 1 mm, thickness of 0,35 mm. The implants, containing various doses of the immobilized medicine were received watering of solution on a horizontal surface and the subsequent their drying within a day. Process of release of a preparation was studied by the UF-spectroscopy method on a characteristic maximum of absorption.

**Results and discussion.** It is established that the process of preparation release from the system consists of three main stages: 1) water sorption by a film and its swelling; 2) diffusion of a preparation in a film on limit of the phases section “polymeric system-environment”; 3) diffusion of a preparation in solvent volume. Release of 5-FU from an implant in Ringera-Locke’s solution almost completely happens during 7-8 h, without undergoing any changes.

**Conclusions.** The implant on the basis of the chitosan possessing anti-proliferative and anti-inflammatory properties, saturated with 5-FU is developed. Physical and chemical properties of an implant prove possibility of its use in ophthalmology for the purpose of decrease in peak initial concentration and as a result of elimination of toxic action of 5-FU, and also prolongation of action of a preparation.

**Key words:** proliferative vitreoretinopathy, 5-FU, chitosan, implant.

*Для ссылки:* Ботабекова Т.К., Байырханова А.О., Семёнова Ю.М., Исмаилова А.Б., Асаинова М.С. Изучение релиза 5-ФУ из интравитреального имплантата на основе хитозана // J. Medicine (Almaty). – 2016. – No 1(163). – P. 14-16

Статья поступила в редакцию 24.12.2015 г.

Статья принята в печать 14.01.2016 г.