

Альгинаты: их свойства и применение в фармацевтической промышленности

Engin Sari, технический продакт-менеджер, IMCD Turkey

Алла Зирко, менеджер фармацевтического отдела, IMCD Rus

Михаил Демин, к.ф.н., менеджер фармацевтического отдела, IMCD Rus

Резюме.

Альгинаты, по своей природе являющиеся природным биоматериалом, широко применяют в биомедицинской и фармацевтической сферах, а также в пищевой и косметической промышленности. Благодаря своим уникальным свойствам, например, отличной биологической совместимости, легкости гелеобразования и низкой токсичности, альгинаты нашли практическое применение в лекарственных средствах для закрытия ран, построении матричных систем доставки активных лекарственных компонентов, создании антирефлюксных и офтальмологических препаратов, а также во многих других формах. Наиболее известным производителем продуктов на основе альгиновой кислоты и ее солей является компания DuPont (США) с представленными на рынке продуктами под торговыми наименованиями Protanal® и Manucol®.

Key words: альгинаты; гидрогель; система доставки лекарств; контролируемое высвобождение; антирефлюксные препараты.

Альгинаты: получение и их свойства

Альгиновую кислоту (рис. 1) получают из бурых водорослей Phaeophyceae, а именно: *Laminaria hyperborea*, *Laminaria digitata*, *Laminaria japonica*, *Ascophyllum nodosum* и *Macrocystis pyrifera*.

Как правило, альгинаты состоят из 22 – 30 % *Ascophyllum*

nodosum и 25 – 44 % *Laminaria digitata*. После экстракции к извлечению добавляют натрия или кальция хлорид для осаждения солей альгиновой кислоты, так называемых альгинатов. Помимо названных катионов возможно образование альгинатных солей с калием, аммиаком или магнием.

До момента открытия Ф.Г. Фишером и Х. Дорфелем L-гулуронатного остатка D-маннуронат считали основным компонентом всех альгинатов. Фракционирование марганцевыми и кальцие-

выми солями впоследствии продемонстрировало, что альгинаты являются блочными полимерами, в которых соотношение гулуроната к маннуронату зависит от природы исходного сырья. В настоящее время доподлинно известно, что альгинаты являются целой семьей линейных сополимеров, содержащих блоки (1,4)-связанных β-D-маннуроната (M) и α-L-гулуроната (G). На рис. 2 изображены блоки, состоящие из последовательных G-сегментов (GGGGGG), M-сегментов (MMMMMM), а также чередующихся сегментарных комбинаций (GMGMGM).

Альгинаты, полученные из разного исходного растительного сырья, могут различаться как по содержанию M- и G-блоков, так и по их длине. Считается, что только G-блок участвует во внутримолекулярном кросс-сшитии с бивалентными катионами (например, Ca²⁺), в результате чего образуется гидрогель. Состав (соотношение M- / G-блоков), последовательность, длина сегментов и молекулярная масса являются критическими факторами физических свойств альги-

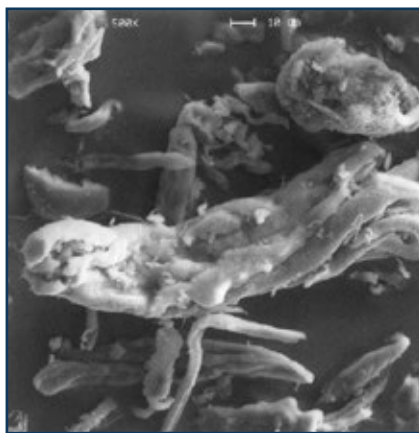


Рис. 1. SEM фотография альгиновой кислоты, 500-кратное увеличение

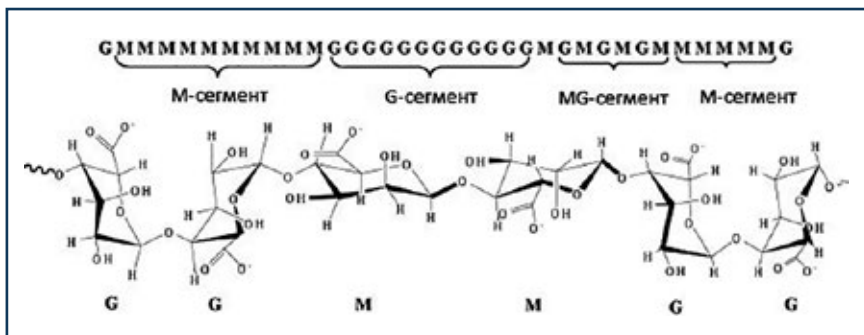


Рис. 2. Блоки маннуроната и гулуроната

натов и образованных ими гидрогелей. Физические характеристики альгинатных гелей обычно можно усилить путем удлинения G-сегментов и увеличения молекулярной массы. Среднее значение молекулярной массы для альгинатов варьирует от 32 000 до 400 000 г / моль. Вязкость альгинатных растворов увеличивается прямо пропорционально снижению pH и достигает своего максимума при значениях 3,0 – 3,5, так как карбоксилатные группы в альгинатной основе протонируются и образуют водородные связи. Однако рекомендуемый рабочий диапазон pH составляет от 4,0 до 10,0. Не менее важным фактором, оказывающим влияние на реологические свойства гидроколлоида, является скорость сдвига – при ее увеличении пропорционально повышается и показатель вязкости [1].

Гидрогель. Альгинатные гидрогели, как правило, используют в биомедицине и фармации для лечения повреждений тканей или в качестве системы доставки активного фармацевтического ингредиента. Сами по себе гидрогели являются трехмерной кросс-сшитой сетью, состоящей из гидрофильного полимера и большого количества воды. Гидрогели обладают высокой биосовместимостью, так как их структура схожа с макромолекулярной основой структур человеческих клеток, благодаря чему альгинат можно вводить в организм посредством минимального инвазивного введения. Химическое и/или физическое кросс-сшивание гидрофильного полимера являются типичными методами образования гидрогелей, физико-химические характеристики которых в значительной степени зависят от плотности и типов кросс-сшивания: ионное, ковалентное или клеточное сшивание, а также термическое гелеобразование.

Применение в фармации. Как правило, альгинаты используют в фармацевтических продуктах в качестве загустителей, гелеобразователей, стабилизаторов, компонентов антирефлюксных препаратов, а также вспомогательного вещества для модифицирования профиля высвобождения активного ингредиента. Более подробно остановимся на наиболее актуальных областях применения альгинатов.

Антирефлюксные продукты на основе солей альгиновых кислот

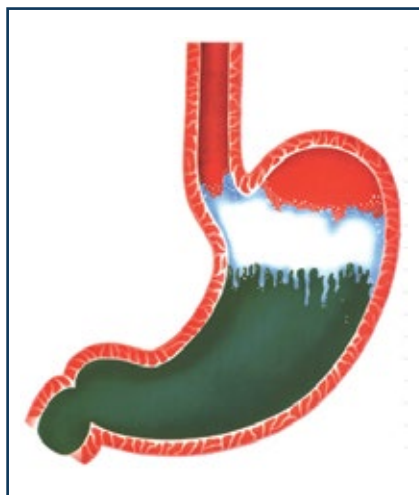


Рис. 3. Формирование альгинатного слоя (сектор белого цвета) в желудке

Альгинаты образуют физико-химический барьер между желудком и пищеводом, тем самым «отсекая» кислую среду, оставляя ее в желудке. Этот эффект достигается путем реагирования желудочного сока с альгинатами, в результате чего образуется стабильный кислотный гель. Как показано на рис. 3, повышенное внутрижелудочное давление выталкивает образовавшийся гель на поверхность и, благодаря своим мукоадгезивным свойствам, фиксируется на слизистой оболочке нижнего отдела пищевода, тем самым формируя защитную оболочку, которая препятствует воздействию кислой среды желудка.

Примером подобной рецептуры может быть комбинация натрия альгината (Protanal LFR 5 / 60®) с натрия бикарбонатом, обеспечивающим флотирование гелевого слоя, и кальция карбонатом, участвующим в образовании Ca²⁺-альгинатного геля. Также можно включить и другие активные ингредиенты, подлежащие контролируемому высвобождению, так как флотирующий альгинатный слой может выполнять функцию носителя.

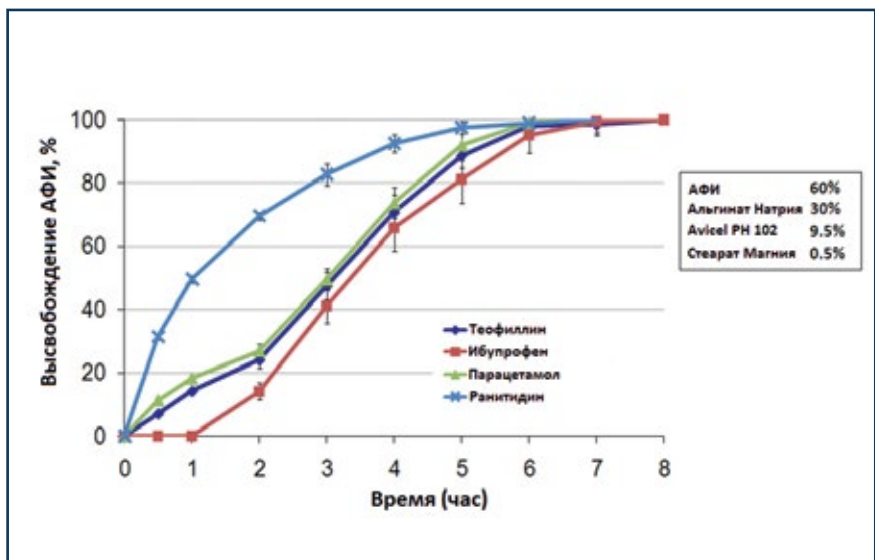


Рис. 4. Высвобождение АФИ из альгинатной матрицы

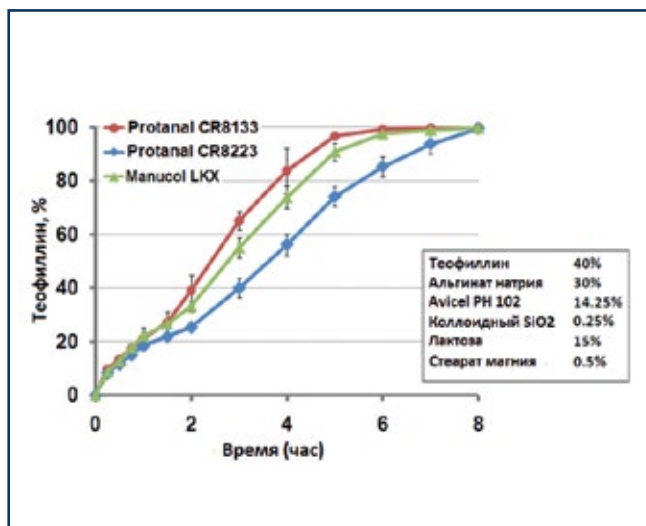


Рис. 5. Влияние выбора типа натрия альгината на высвобождение теофиллина

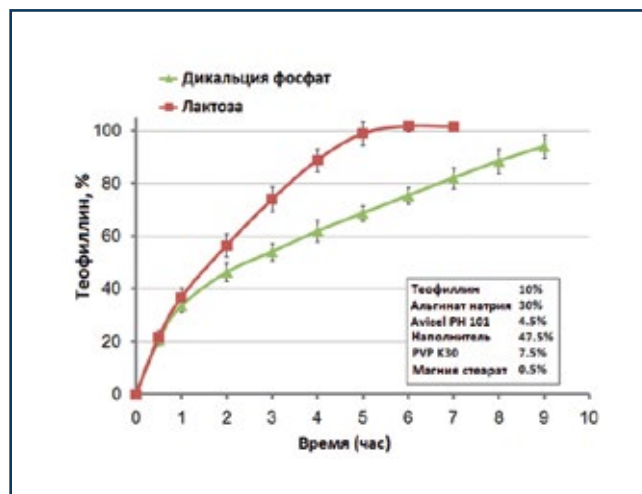


Рис. 6. Высвобождение теофиллина из альгинатной матрицы таблеток, полученных с помощью метода влажной грануляции

Матрицы контролируемого высвобождения.

Механизм pH-контролируемого высвобождения активного компонента из альгинатной матрицы особенно подходит для модифицирования высвобождения субстанций, легко растворимых в кислой среде. При низком показателе pH в желудке альгинат образует нерастворимый слой геля, который действует как барьер для диффузии лекарственного вещества, ограничивая его высвобождение, пока таблетка остается в желудке. Натрия альгинат формирует растворимый вязкий слой на поверхности ядра, тем самым создавая диффузный барьер высвобождению лекарственного вещества при растворении таблетки [2]. На рис. 4 представлены результаты исследования высвобождения активного ингредиента из альгинатной матрицы. В начале эксперимента в течение 1 ч высвобождение проводили в модельную среду желудка, а затем – в модельную среду кишечника.

Для модифицирования профиля высвобождения можно использовать натрия альгинаты Protanal CR8133® или CR8223®, а также Manucol LKX®. Продукты

различаются по размеру частиц (от 80 до 250 меш) и вязкости (от 6 до 90 сПЗ), а также они полностью совместимы с АФИ, имеющими различную растворимость и физико-химические характеристики. На рис. 5 представлены результаты сравнительного изучения влияния выбора натрия альгината на высвобождение теофиллина. Таким образом, скорость высвобождения АФИ обратно пропорциональна вязкости геля.

Представленные выше рецептуры для таблетирования методом прямого прессования альгинатов также можно использовать и в процессе влажной грануляции. Такая вариативность обязывает разработчиков с особым вниманием подходить к выбору вспомогательных веществ, особенно наполнителей. Данные на рис. 6 наглядно показывают существенную разницу между растворимым и нерастворимым наполнителем, выбранным для получения таблеток теофиллина с использованием метода влажной грануляции.

Таким образом, на основании проведенного исследования было установлено, что при использовании рецептуры с растворимым наполнителем (лакто-

за) достигается более быстрое высвобождение АФС в отличие от применения рецептуры с нерастворимым наполнителем (дикальций фосфат). В первом случае теофиллин полностью высвободился спустя 6 часов, в сравнении со второй рецептурой, где 100% высвобождение было достигнуто за 9 часов [3].

Доставка низкомолекулярных АФИ.

Альгинатные гели обладают способностью к доставке низкомолекулярных АФИ. Вероятно, они являются более предпочтительными в тех случаях, когда первичная или вторичная связь между лекарственным средством и альгинатом может быть использована для регулирования кинетики высвобождения лекарственного средства. Альгинатные гели обычно имеют диаметр пор около 5 нм, что приводит к быстрой диффузии малых частиц через гель. Например, высвобождение флурбипрофена из кросс-сшитого ионным способом, частично окисленного альгинатного геля практически полностью происходит за 1,5 ч. Однако попадание молекул АФИ в микрогель из частично окисленного альгината в присутствии ионов кальция и дигидрида

адипиновой кислоты (сочетание ионного и ковалентного сшивания) может привести к длительному высвобождению из-за увеличения числа перекрестных связей и, как следствие, уменьшения набухания. Также можно провести контролируемую и локализованную доставку противоопухолевых компонентов с использованием частично окисленных альгинатных гелей. Несколько различных АФИ могут быть введены в альгинатный гель для одновременной или последовательной доставки, так как химическая структура носителя и способ введения могут влиять на кинетику высвобождения [4]. Например, метотрексат не реагирует напрямую с альгинатом и быстро диффундирует, в то время как доксорубин, ковалентно связанный с альгинатом, высвобождается с помощью метода химического гидролиза сшивающего агента. Митоксантрон образует ионные комплексы с альгинатами и высвобождается лишь после диссоциации гелевого слоя.

Средства для закрытия ран.

Терапия острых и хронических ран является насущной проблемой для многих аспектов медицины, а наложение биндажа на основе альгината имеет много преимуществ. Традиционные методы (например, использование марлевой повязки) обеспечива-

ют лишь простейшую барьерную функцию – сохраняют рану сухой, позволяя испаряться экссудатам и предотвращая попадание патогенов. Напротив, современные повязки (например, альгинатные) обеспечивают сохранение влажной среды раны и облегчают процесс заживления. Альгинатные повязки обычно получают ионным сшиванием раствора альгината с ионами кальция, в результате чего образуется гель, впоследствии подвергающийся обработке для образования лиофилизированных пористых листов и волокнистых нетканых повязок. Сухая повязка из альгината поглощает раневое отделяемое и повторно переходит в состояние геля, что позволяет образовать влагообменный барьер, поддерживая физиологически влажное микроокружение и сводя к минимуму бактериальную инфекцию в самой ране. Это свойство способствует образованию грануляционной ткани и быстрой эпителизации, что в целом ускоряет процесс ранозаживления [5]. Примерами подобных альгинатных повязок служат такие продукты, как Algicell™ (Derma Sciences), Algi Site M™ (Smith & Nephew), Comfeel Plus™ (Coloplast), Kaltostat™ (Convatec), Sorbsan™ (UDL Laboratories), Tegagen™ (3M Healthcare) и многие другие.

Таким образом, продукты на основе солей альгиновых кислот

находят широкое применение в фармацевтическом производстве и зарекомендовали себя как многофункциональные ингредиенты природного происхождения. В настоящее время российские фармацевтические производители не только активно проводят разработки новых препаратов с использованием различных видов альгинатов (например, Protanal® и Manucol®), но и выпускают готовые лекарственные средства с этими компонентами.

Более подробную информацию можно получить от специалистов компании IMCD Rus. □



Value through expertise



Контактная информация:

197022, г. Санкт-Петербург,
ул. Профессора Попова, д. 37,
лит. «Щ»,
тел.: +7 (812) 332-92-41
105318, г. Москва,
Семеновская пл., д. 1А,
тел.: +7 (495) 181-51-46

Менеджеры фармацевтического отдела:

Алла Зирко,
alla.zirko@imcd.ru
Михаил Демин,
mikhail.demin@imcd.ru



Ссылки:

1. *Alginate: properties and biomedical applications* / Kuen Yong Lee, David J. Mooney, *Prog Polym Sci.* 2012 January; 37 (1): 106 – 126.
2. *Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обзор)* / Н.Б. Демина // *Химико-фармацевтический журнал.* – 2016. – Т. 50, № 7. – С. 74 – 80.
3. *Characterization of Alginate-based controlled drug delivery systems. Report 2009* / Prof. Dr. Jurgen Siepmann, *Université Lille Nord de France.* 31 January, 2010.
4. *Hydrogels for combination delivery of antineoplastic agents* / Bouhadir KH, Alsberg E, Mooney DJ. *Biomaterials.* 2001; 22: 2625 – 2633. [PubMed: 11519782]
5. *Wound healing dressings and drug delivery systems: a review* / Boateng JS, Matthews KH, Stevens HNE, Eccleston GM. *J Pharm Sci.* 2008; 97: 2892 – 2923. [PubMed: 17963217]