

Изобретение относится к медицине, а именно к магниточувствительным носителям лекарственных и биологически активных веществ.

Доставка лекарственных препаратов к органам - мишеням в организме человека является одной из основных проблем химиотерапии. Одним из способов решения этой проблемы является использование магниточувствительных носителей лекарственных веществ, которые вводятся внутрь кровеносных сосудов, переносятся током крови и локализуются в предназначенном месте при помощи магнитного поля.

Известны магнитные микрокапсулы и биологически совместимые наносферы и наночастицы, имеющие диаметр не превышающий 1500нм, предназначенные для введения внутрь сосудов и локализации в определенном месте, которые состоят из углеводной кристаллической матрицы и магнитных частиц (Заявка РСТ № W 0 83/01738, кл. А61К9/14, 1983). Углеводная кристаллическая матрица представляет собой крахмал, гликоген, декстран или их производные.

Общими существенными признаками известного и заявляемого технических решений является микрокапсула, состоящая из магнитного компонента и полимерной, частицы.

К причинам, препятствующим достижению технического результата, который может быть достигнут при помощи заявляемого изобретения, относится то, что вышеуказанный носитель обладает недостаточно высокой гидролитической и ферментативной устойчивостью.

Известны также магнитные композитные наносферы на основе сетчатого органосиликонового полимера, которые состоят из ядра, представляющего собой намагничивающийся материал размером менее $300 \cdot 10^{-4}$ мкм, равномерно распределенный в сетке полисилсесквиоксана, содержащего более, чем 2 винильные группы в молекуле и, возможно, ионогенную и/или невинильную активную группу и, поверхностного слоя, представляющего собой сетчатый кремнийорганический полимер (Заявка ЕПВ №0435785, кл. А61К9/50, С08J3/12, В01J13/02, 1991).

Общими существенными признаками известного и заявляемого технического решений является микрокапсула, состоящая из магнитного компонента и полимерной матрицы.

К причинам, препятствующим достижению технического результата, который может быть достигнут при помощи заявляемого изобретения, относится то, что полимерная матрица микрокапсулы обладает недостаточно высокой биологической совместимостью.

Наиболее близким по технической сущности и достигаемому эффекту является вводимый внутривенно биологически разрушаемый препарат микрокапсула, содержащий магнитные частицы, покрытые полимерной матрицей (Патент США №4247406, кл. А61К9/50, 9/38, 1981). В качестве магнитных частиц носитель содержит Fe_3O_4 , а в качестве полимерной оболочки альбумин в количестве 5 - 350вес.ч. Fe_3O_4 на 100вес.ч. альбумина. Микрокапсула обеспечивает относительно быстрое высвобождение лекарственного или биологического активного вещества в водной

среде или крови, и в случае, если на наносферы не воздействует протеолитический фермент, то носитель сохраняет свою целостность и активность в течение 48 часов.

Общими существенными признаками известного и заявляемого технических решений является микрокапсула, содержащая магнитный компонент и биосовместимую полимерную оболочку.

К причинам, препятствующим достижению технического результата, который может быть достигнут при помощи заявляемого изобретения, относится то, что микрокапсула обладает недостаточно высокой гидролитической и ферментативной стабильностью, и магнитной восприимчивостью.

В основу изобретения положена задача разработать микрокапсулы, которые содержат магнитный компонент и биосовместимую полимерную оболочку определенного состава, которая обеспечивала бы повышение гидролитической, ферментативной стабильности и магнитной восприимчивости.

Поставленная задача достигается тем, что известная микрокапсула, содержащая магнитный компонент, покрытый оболочкой из полимера, согласно изобретению, в качестве магнитного компонента содержит высокодисперсный порошок железа, а в качестве полимера - сшитый полиакриламид при следующем соотношении компонентов, мас. %:

Высокодисперсный порошок железа	90 - 95
Сшитый полиакриламид	5 - 10

Таким образом, заявляемая совокупность существенных признаков, а именно, содержание в составе микрокапсулы в качестве магнитного компонента высокодисперсного порошка железа, а в качестве полимерной оболочки - сшитого полиакриламида при определенном соотношении компонентов обеспечивает достижение технического результата. Для получения магниточувствительного носителя берут следующие реагенты:

Акриламид (ч) $CH_2 = CHCONH_2$ МРТУ 6 - 09 - 356 - 63; N,N'-метилден-бис-акриламид (ч) $CH_2(NHOCCH=CH_2)_2$ ТУ-6 - 09 - 195 - 70;

Глицерин $HOCH_2CHON CH_2OH$ (ч.д.а) ГОСТ 6259 - 52;

Этиловый спирт CH_3CH_2OH ТУ ИРЕА 20 - 66;

Вода дистиллированная H_2O МРТУ 6 - 09 - 688 - 63

Рибофлавин Витамин В₂ - продукт фирмы Cernical Comp. Sigma, США.

Высокодисперсный порошок железа (ВДГЖ) получали по методике, описанной в статье О.М. Mikhailik, V.I. Povstugar et. al. "Surface Structure of Finely Dispersed Iron Powders. 1. Formation of Stabilising Coating." Colloids and Surfaces, 52, 1991, 315 - 324, путем электроосаждения их водного раствора сульфата железа (II) в присутствии олеиновой кислоты в качестве стабилизатора, растворенной в органическом растворителе. Магнитные микрокапсулы получали методом фотоинициированной полимеризации акриламида на поверхности частиц высокодисперсного порошка железа. На первой стадии производили адсорбцию фотоинициатора рибофлавина на поверхность частиц высокодисперсного порошка железа. Для этого готовили водный раствор

фотоинициатора $0,5 - 10^{-4}$ моль/л. Затем проводили адсорбцию фотоинициатора на поверхность частиц ВДПЖ путем встряхивания их с водным раствором рибофлавина. Количество адсорбированного рибофлавина определяли по исследованию контактного раствора методом УФ-спектроскопии, предварительно построив график зависимости оптической плотности полосы 440 нм от концентрации раствора. Судя по результатам анализа, содержание инициатора на поверхности частиц ВДПЖ соответствует 1,5 - 2,0 монослоя. Затем ВДПЖ с адсорбированным на поверхности инициатором вводили в 2% - ный раствор акриламида в глицерине с добавлением сшивающего реагента N,N'-метилден-бис-акриламида, который (раствор) предварительно помещали в кварцевый реактор, снабженный мешалкой. Синтез проводили при непрерывном перемешивании и облучении реакционной смеси мощным источником видимого света в течение 2 - 3 часов при температуре 25°C.

Оценку гидролитической и ферментативной устойчивости полученных микрокапсул проводили следующим образом. Брали навески по 1 г частиц магниточувствительного носителя помещали в стеклянные колбы, содержащие 50 мл воды, и встряхивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Затем отделяли контактную жидкость от частиц носителя, которые высушивали при температуре 60°C в течение 6 часов.

Ферментативную устойчивость оценивали так же, как и гидролитическую устойчивость, за исключением того, что в водную суспензию магнитных микрокапсул добавляли фермент трипсин (10 мг). Трипсин является протеолитическим ферментом, который может расщеплять пептидные связи белка, гидролизует сложное эфиры и амидные связи.

Гидролитическую и ферментативную устойчивость образцов магнитных микрокапсул оценивали по снижению содержания углерода в образцах после проведения испытаний по сравнению с образцами магниточувствительного носителя до проведения испытаний (100%).

Коэрцитивную силу частиц микрокапсул определяли с помощью коэрцитиметра согласно МИ 88 УССР 228 - 0452001 - 88. В основу измерения коэрцитивной силы положен нулевой метод, при котором коэрцитивную силу испытуемых микрокапсул определяли как величину, пропорциональную току, размагничивающего предварительно намагниченные частицы до состояния нулевой намагниченности.

Далее приводятся сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения.

Пример 1. 3,7 мг рибофлавина предварительно растворяли в 100 мл дистиллированной воды. Полученный раствор помещали в коническую колбу емкостью 500 мл, в которую затем внесли 1 г ВДПЖ. Полученную суспензию на лабораторном вибраторе непрерывно встряхивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Затем порошок ВДПЖ отделяли от контактного раствора на центрифуге. Раствор акриламида в глицерине готовили растворением 2 г акриламида и 20 мг метилден-бис-акриламида в 100 мл глицерина. Полученный

раствор помещали в кварцевый реактор, снабженный мешалкой, емкостью 250 мл, в которой затем помещали порошок ВДПЖ с адсорбированным на поверхности рибофлавином. Суспензию непрерывно перемешивали и облучали лампой видимого света в течение 2,5 часов. Порошок ВДПЖ отделяли от раствора с помощью центрифуги, промывали водно-спиртовым раствором и высушивали при температуре 60°C в течение 6 часов. Элементный состав частиц магниточувствительного носителя определяли на С, Н, N-анализаторе фирмы "Perkin-Elmer" (США). Коэрцитивную силу, гидролитическую и ферментативную устойчивость определяли по описанной выше методике. Полученные данные приведены в таблице.

Примеры 2 - 5. Поступали аналогично примеру 1, за исключением того, что меняли соотношение исходных компонентов. Полученные данные элементного состава, гидролитической и ферментативной устойчивости приведены в таблице. Из данных таблицы следует, что в заявляемых интервалах поставленная задача достигается (примеры 2 - 3). Магнитная восприимчивость, гидролитическая и ферментативная устойчивость выше, чем по прототипу. Использование ВДПЖ в количестве ниже заявляемого интервала, а сшитого полиакриламида в количестве выше заявляемого интервала (пример 4) приводит к снижению магнитной восприимчивости частиц носителя. Снижение содержания сшитого полиакриламида и повышение содержания ВДПЖ в частицах носителя приводит к снижению ферментативной устойчивости магниточувствительного носителя (пример 5).

Пример 6 (по прототипу). 40 мг частиц Fe_3O_4 (Карякин Ю.В., Ангелов И.А. Чистые химические вещества. - М.: Химия, 1974. - С.100) и 20 мг бычьего альбумина (ТУ 64 - 2 - 278 - 79) растворяли в 100 мл воды в стакане емкостью 250 мл. Суспензию тщательно перемешивали для равномерного распределения частиц Fe_3O_4 в растворе альбумина. Затем в стакан добавляли 30 мл хлопкового масла, чтобы получить водно-масляную эмульсию, которую интенсивно перемешивали для диспергирования водной и масляной фаз. Полученную эмульсию гомогенизировали с помощью ультразвуковой обработки в течение 10 минут. Затем масло удаляли путем 4х-кратной промывки в 60 мл диэтилового эфира с отделением его на центрифуге при 2000 об/мин в течение 30 мин. Свободные от масла частицы смешивали с 1% - ным водным раствором глутарового альдегида (продукт компании Сигма США) из расчета 1 мл водного раствора глутарового альдегида на 10 мг частиц. Количество альбумина, сшитого на поверхности магнитных частиц определяли по результатам элементного анализа.

Оценку гидролитической, ферментативной устойчивости, а также магнитной восприимчивости проводили по описанной выше методике. Полученные результаты приведены в примере 6 таблицы.

Таким образом, вышеуказанные результаты свидетельствуют о том, что заявляемая микрокапсула обладает достаточно высокой гидролитической устойчивости, проявляет высокую магнитную восприимчивость, что

ускоряет его доставку в предназначенное место живого организма и пролонгирует высвобождение лекарственного средства или биологически активного вещества.

Таблица

Состав, магнитные характеристики, гидролитическая и ферментативная устойчивость микрокапсул

№ приме- ров	Содержание компо- нентов, мас. %		Коэртци- тивная сила, Э	Элементный состав биосовместимой полимерной оболочки, мас. %										Содержание уг- лерода, мас. % (до испытаний 100%)	
	ВДПЖ	сшитый полак- риламид		До испытаний				После испытаний на гид- ролитическую устойчи- вость			После испытаний на фер- ментативную устойчи- вость			После испыт- ний на гидро- лит. уст.	После- испыт- ний на фер- мент. уст.
				С	Н	II	О	С	Н	II	С	Н	II		
1	93.52	6.48	1170.0	3.28	0.46	1.28	1.46	3.05	0.43	1.19	2.86	0.40	1.11	92.95	87.40
2	90.00	10.00	1120.6	5.08	0.70	1.97	2.25	4.80	0.66	1.87	4.64	0.64	0.18	94.80	91.54
3	95.00	5.00	1197.0	2.54	0.35	0.98	1.13	2.23	0.31	0.86	2.09	0.29	0.81	88.25	82.50
4	85.80	14.20	780.0	7.20	1.0	2.80	3.20	6.94	0.96	2.70	6.83	0.95	0.24	96.40	94.82
5	97.03 Fe ₃ O ₄	2.97 Альбу- мин	1270.0	1.51	0.21	0.58	0.67	1.26	0.18	0.48	1.19	0.17	0.45	83.50	78.85
6	74.53	25.47	800.0	13.5	1.78	4.20	5.60	12.22	1.61	3.80	10.84	1.43	3.37	90.52	80.50