

УДК 616.351-006.6-08:615.454.1

*Н.Д. Олтаржевская<sup>1</sup>, М.А. Коровина<sup>1</sup>, Ю.А. Барсуков<sup>2</sup>, А.Г. Малихов<sup>2</sup>, Д.В. Кузмичев<sup>2</sup>, И.Ш. Татаев<sup>2</sup>***СОЗДАНИЕ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛЕЧЕБНЫХ ГЕЛЕЙ «КОЛЕГЕЛЬ»  
ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ**<sup>1</sup>ООО «КОЛТЕКС», Москва<sup>2</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва**Контактная информация***Барсуков Юрий Андреевич, д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отделения онкопроктологии НИИ КО***адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, 24, тел. +7(903)5901148**e-mail:** [U\\_barsukov@mail.ru](mailto:U_barsukov@mail.ru)

Статья поступила 18.05.2015, принята к печати 10.08.2015.

**Резюме**

Вопросы транспорта и средств доставки лекарственных препаратов в организм непосредственно к органам, тканям, клеткам занимают все большее место в науке, в том числе и медицинской. Этот интерес обусловлен многими причинами и, прежде всего, огромной медицинской и экономической выгодой, получаемой от применения систем направленного транспорта лекарств, от возможности при использовании уже известных лекарств снизить побочные эффекты от их применения, значительно сократить терапевтические дозы препаратов. ООО «КОЛТЕКС» разработало и выпускает медицинские изделия для направленной доставки лекарств – гели «Колегель» с различными лекарственными препаратами, в том числе – для повышения эффективности лучевой терапии и для профилактики и лечения лучевых реакций. Эти гели широко используют в крупнейших онкологических учреждениях страны, они доказали свою высокую эффективность при лечении онкологических заболеваний. Их применение позволяет усилить результативность лучевого воздействия за счет введенных в гель модификаторов (сенситизаторов); защитить здоровые ткани, попадающие в зону облучения, от нежелательных повреждений; ускорить восстановление слизистых, предотвратить прерывание курсов облучения, приводящих к снижению эффективности лечения; сократить время госпитализации больных и повысить качество их жизни.

**Ключевые слова:** гели «Колегель», рак прямой кишки, комплексное лечение.*N.D. Oltarzhevskaya<sup>1</sup>, M.A. Korovina<sup>1</sup>, U.A. Barsukov<sup>2</sup>, A.G. Malikhov<sup>2</sup>, D.V. Kuzmichev<sup>2</sup>, I.Sh. Tataev<sup>2</sup>***DEVELOPMENT AND APPLICATION OF THERAPEUTIC GELS “KOLEGEL”  
FOR TARGETED DELIVERY OF DRUGS  
IN TREATMENT OF RECTAL CANCER**<sup>1</sup>LLC “KOLETEX”, Moscow<sup>2</sup>FSBI «N.N. Blokhin RCRC», Moscow**Abstract**

A large part of basic research including medical area studies transportation and delivery of drugs directly to the organs, tissues and cells. This interest has been caused by many reasons, and above all, by huge medical and economic benefits of directed transport, reduced side effects and significant reduction of therapeutic drug doses. LLC «KOLETEX» designs and manufactures therapeutic gels for targeted drug delivery – gels «Kolegel» with various drugs, with the aim to improve effectiveness of radiotherapy and prevent radiation reactions. These gels are widely used in major oncology clinics, they have proven to be highly effective in the treatment of cancer. Their application allows to enhance the effectiveness of radiation exposure due to the introduced modifiers (sensitizers), to protect healthy tissue in the irradiation zone, speed up recovery of mucous membranes, resulting in enhanced treatment efficacy, shorten hospital stay and improve patient's quality of life.

**Key words:** gels “Kolegel”, rectal cancer, radiotherapy, combined treatment.**Введение**

Вопросы направленной доставки лекарственных препаратов непосредственно к очагу поражения являются в настоящее время наряду с созданием самих лекарств объектом пристального ис-

следования врачей, биологов, фармацевтов, химиков. Направленная доставка способствует снижению токсичности при лечении онкологических больных, повышает экономичность лечения. В настоящее время сотрудниками ООО «КОЛТЕКС» совместно с клиницистами ведущих учреждений

страны (РОНЦ им. Н.Н. Блохина, «Онкологический институт им. П.А. Герцена» (МНИОИ), «РНЦРХТ» и др.) разработаны, апробированы и выпущены на отечественный рынок новые медицинские изделия для направленной доставки лекарств – гидрогели «Колегель». Однако для широкой аудитории многие вопросы, касающиеся технологии создания гелей «Колегель для направленной доставки лекарств к месту поражения, механизм их действия и показания к применению в схемах комбинированной терапии, в частности – в лечении больных раком прямой кишки, освещены недостаточно полно.

Основу гидрогелевой композиции «Колегель» составляют биополимер альгинат натрия, соль альгиновой кислоты, получаемой из водорослей, произрастающих в акватории северных морей (в частности, из бурых водорослей, растущих в Белом море). Благодаря строению полимерных цепей – основы солей альгиновой кислоты, композиция способна к гелеобразованию, а ее вязкость обусловлена молекулярной массой полимера и количеством поперечных сшивок («мостиков») между макромолекулами, возникающих под действием солей двухвалентных металлов (например, кальция).

В гелеобразующий полимер (кроме альгинатов натрия и кальция можно использовать соли хитозана, например – натриевую соль янтарной кислоты, сукцинат, натриевую соль гиалуроновой кислоты или композиции из этих полимеров) по определенной технологии вводят субстанцию лекарственного препарата (препаратов). Получаемую вязкую гидрогелевую композицию можно считать «депо» для лекарства, из которого по мере набухания полимера (все указанные полимеры-полисахариды относятся к неограниченно набухаемым) лекарство будет высвобождаться во внешнюю среду, причем за счет механической доставки (клизма, шприц) максимально близко располагаясь по отношению к пораженным тканям (опухоль, слизистая, и т.д.) и оказывая необходимое лечебное воздействие. Таким образом, гели «Колегель» в полной мере можно отнести к «депо-материалам».

Выбор полимеров для создания медицинских изделий «Колегель» связан не только со способностью указанных полисахаридов к гелеобразованию, с возможностью образовывать вязкие стабильные системы, с наличием разрешения Минздрава России на их использование в медицине, но и с их дополнительными лечебными свойствами. Например, у солей альгиновых кислот – это гемостатические свойства, большой набор в их составе микроэлементов, что способствует регенерации тканей: отмечена роль альгината как радиопротектора [6; 7]; сукцинат хитозана также улучшает восстановление тканей, обладает антиоксидантным и антибактериальным действием, при этом в литературе описано наличие у хитозана цитостатических свойств [11]. Что касается солей гиалуроновой кислоты, они обладают регенерирующим эффектом и усиливают действие введенных в них цитостатиков (например, фторурацила; [12]).

Вопрос о том, какие лекарственные препараты следует вводить в гидрогелевую композицию

при получении материалов «Колегель», конечно, в первую очередь решают клиницисты. Технологически в композиции можно использовать субстанции лекарств с различной растворимостью, в т.ч. – малорастворимые. Следует отметить, что полимер, основа композиции, дополнительно выполняет функцию защитного коллоида, что позволяет вводить не один, а несколько препаратов, предотвращая их взаимодействие между собой. Однако этот аспект в каждом конкретном случае требует изучения и оценки.

### Материалы и методы

Для повышения эффективности ЛТ в программе комплексного лечения больных РПК было предложено подводить известное электронацепторное соединение метронидазол внутриванально с помощью гидрогелевого материала «Колегель». Ранее проведенные исследования [8] показали, что для достижения эффекта радиосенсибилизации концентрация метронидазола в опухолевых тканях должна составлять не менее 150–200 мкг/г, что достижимо в случае перорального приема большими 40 таблеток препарата, но неминуемо приводит к высокой токсичности лечения.

Для достижения нужной концентрации при внутриванальном подведении лекарства и были разработаны гели «Колегель», содержащие 4,5 и 9,0% масс. лекарства (дополнительно гель содержал 2 % ДМСО). Больным с помощью шприца Жане вводили одинаковый объем «Колегеля». Вязкость композиции также была одинакова – 2,63 Па с (этот показатель максимально удобен для длительного удерживания геля в полости прямой кишки) [2]. После хирургического удаления опухоли определяли в ней концентрацию метронидазола спектрофотометрическим методом.

### Результаты и обсуждение

Изучение 165 образцов опухолевой ткани после ректального введения различной концентрации лекарства и разного времени экспозиции показало, что уже через 3 ч независимо от исходной концентрации метронидазола в полимерной композиции его содержание в опухоли достигало нужных значений (табл. 1). Однако оптимальной признана концентрация 9,0 % масс., т.к. в этом случае радиосенсибилизирующий уровень препаратов в опухоли сохраняется в течение 6–8 ч (рис. 1).

Как видно из данных табл. 1, содержание метронидазола 10 г/м<sup>2</sup> в полимерной композиции является наиболее оптимальным для длительного (6 ч) радиосенсибилизирующего нахождения его в опухоли.

Именно в такой концентрации «Колегель» с метронидазолом (регистрационное удостоверение № ФСР 2009/05407 «Салфетки атравматические гидрогелевые с метронидазолом, альгинатом натрия и димексидом «Колетекс-М», стерильные) разрешен для широкого клинического применения.

Таблица 1

Содержание метронидазола в тканях опухолей прямой кишки в зависимости от концентрации метронидазола в гидрогелевой композиции «Колегель»

Экспозиция, ч	Концентрация метронидазола, г/м <sup>2</sup> человека		
	6	8	10
3	219,0±17,1	226,4±21,7	225,3±27,6
4	82,9±20,5	136,5±24,8	178,0±45,1
5	80,5±19,7	127,0±28,5	191,6±31,5
6	-	101,5±19,3	229,1±29,7



Рис. 1. Динамика содержания метронидазола в опухоли (доза МЗ 10 г/м<sup>2</sup>).

На сегодняшний день лечебные материалы «Колегель» выпускают в тубах, пакетах-саше, шприцах различного объема, стерильные (после  $\gamma$ -стерилизации), рН 5,5-8,0 (рис. 2).

В отделении онкопроктологии НИИ КО РОНЦ с целью повышения эффективности ЛТ в программе комплексного лечения разработаны несколько новых методик для лечения операбельного, местнораспространенного РПК и плоскоклеточного рака анального канала с применением в схемах неoadъювантной ЛТ полимерной композиции «Колегель-М», содержащей метронидазол и локальной СВЧ-гипертермии (патенты РФ N 2477641; 2427399; 2234318; 2414936). Проведенный анализ разработанных схем комплексного лечения данной патологии показал, что разработанные программы комплексного лечения обладают приемлемым профилем токсичности, позволяют провести адекватное воздействие на первичную опухоль с соблюдением основных принципов онкохирургии – онкологической адекватности, максимальной безопасности и высокой функциональности.

Достоверное и существенное снижение частоты рецидивов и метастазов рака в условиях комплексного лечения позволило повысить 5-летнюю БРВ до 82,9 % по сравнению с таковой в группе хирургического лечения – 56,1 % и с результатами в группе комбинированного лечения – 65,6 % [4; 10].

Введение полимерной композиции «Колегель-М» в прямую кишку в схемах комплексного

лечения следует проводить с помощью мягких катетров при нахождении пациента в положении лежа.

Одновременно с целью профилактики и лечения лучевых реакций нормальных тканей в процессе комплексного лечения созданы и активно применяются лечебные материалы на основе природного радиопротектора альгината с другими лекарственными препаратами – Колегель с иммуномодулятором деринатом, деринатом и анестетиком лидокаином, диоксидином и лидокаином, ДМСО [10].

Деринат относится к универсальным метаболическим модуляторам. Он обладает неспецифическим общебиологическим действием, нормализует иммунный статус, стабилизирует гемопоэз, усиливает регенерацию тканей. Его применение системно (в виде инъекций) в онкологической практике хорошо известно: он считается радиопротектором, понижающим негативное воздействие цитостатиков и облучения; добавление лидокаина снижает болевой синдром. Применение гелей «Колегель» возможно как в стационарных условиях, так и амбулаторно. Их использование начинается за 3–7 дней до ЛТ, продолжается во время лечения и в течение 3–6 недель после его окончания.

Экспериментальное изучение массопереноса лекарств из гидрогелевого материала «Колегель» в реальную внешнюю среду представляет большие сложности, связанные с малым и нестабильным объемом и неоднородностью данной среды (это приводит к неравномерностям в распределении лекарств).

Таблица 2

Влияние растворимости лекарственных препаратов на скорость их десорбции во внешнюю среду ( $H_2O$ ;  $t +23\text{ }^\circ\text{C}$ , используемый полимер – альгинат натрия 6%, начальная концентрация лекарственных препаратов постоянна)

Название	М.М.	Растворимость, %	$K_M 10^{-3} \text{C}^{-1}$
Фурацилин	198	0,0220	4,30
Фурадонин	238	0,0125	1,96
Фурагин	264	0,0077	1,13
Фуразолидон	225	0,0040	0,86



Рис. 2. Выпускные формы гелей «Колегель».

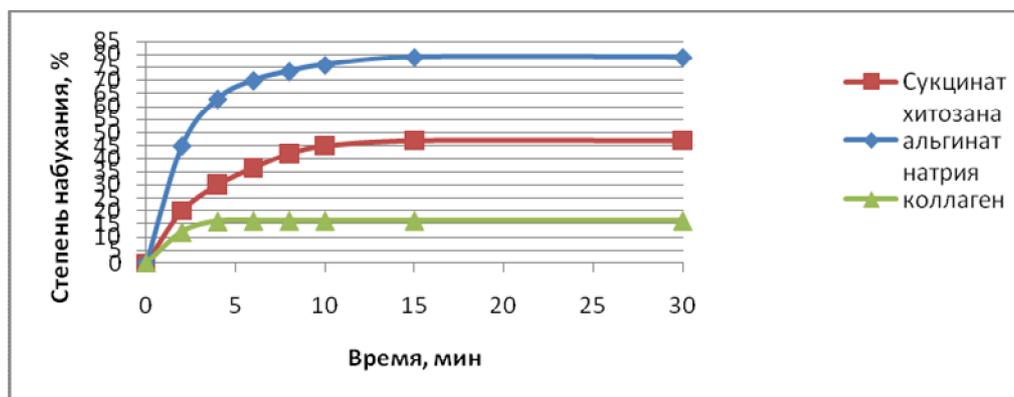


Рис. 3. Влияние природы полимеров на кинетику их набухания в воде.

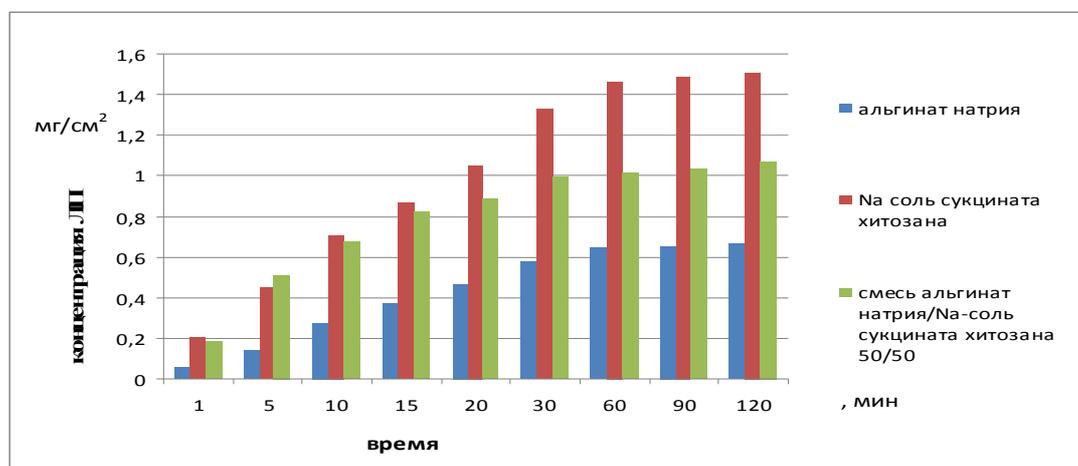


Рис. 4. Изменение концентрации лекарственного препарата 5-фторурацила при десорбции во внешнюю среду (многослойную мембрану из коллагеновых пленок) в зависимости от используемого полимера.

Мы изучали массоперенос в модельных условиях, начиная от моделирования внешней среды жидкими средами малого объема (дистиллированной водой, физиологическим раствором, бура-янтарным буфером), затем – раствором липовеноза как моделирующим жировую ткань, бычьей сывороткой альбумина, многослойными мембранами из коллагеновых пленок (как модель соединительной ткани), после чего следовали эксперименты на животных [9].

Полученные данные позволяют говорить о большом влиянии природы полимеров, их молекулярной массы и способности к набуханию на массоперенос введенных в них лекарств во внешнюю среду. Скорость массопереноса лекарств находится в прямой зависимости от скорости набухания полимеров (рис. 3). Используя различные полимеры, меняя их соотношение в композиции, можно влиять на массоперенос лекарства из геля в очаг поражения (рис. 4).

Большое влияние оказывают растворимость препарата и его сродство к биологическим тканям. Чем выше растворимость и меньше молекулярная масса лекарства, тем больше и быстрее скорость его массопереноса из полимерной композиции (десорбции) во внешнюю среду (табл. 2).

Важный вопрос – какова должна быть концентрация лекарства в геле, чтобы она обеспечивала его нужные для терапии (и разрешенные) значения в опухолевых или других близлежащих тканях.

Очевидно, что эффективность от направленного подведения лекарства (а это является основной целью действия терапевтических депозитов «Колегель») будет достигнута при максимальной, необходимой по медицинским показаниям концентрации лекарства в очаге поражения и минимальной – в крови и моче, особенно при использовании онкологических препаратов.

### Заключение

Улучшение результатов комплексного лечения при совместном применении полимерной композиции «Колегель-М», локальной СВЧ-гипертер-

мии и системной химиотерапии достигается за счет реализации важнейших радиобиологических эффектов – радиосенсибилизации, хемосенсибилизации и аддитивности радиосенсибилизирующих эффектов [2; 3; 5]. Созданные новые программы комплексного лечения больных РПК на основе использования этих радиобиологических эффектов защищены патентами РФ № 2477641; № 2427399; № 2234318; № 2414936.

Наряду с созданием последних вариантов комплексного лечения использование новых отечественных гидрогелевых лечебных материалов «Колегель» с такими препаратами как антиоксидант и иммуномодулятор деринат; антисептик диоксидин; анестетик лидокаин позволяет при их направленном подведении к очагу поражения онкологических больных решить важную лечебную и социально-значимую задачу – предотвратить или сократить лучевые реакции и осложнения, возникающие при лучевой и химиолучевой терапии онкологических заболеваний малого таза.

Надо также защитить здоровые ткани, попадающие в зону облучения, ускорить их восстановление, сократить, тем самыми, время госпитализации пациентов и повысить качество их жизни [10]. Простота применения гелей «Колегель», экономичность делают их незаменимым препаратом сопровождения при амбулаторном и стационарном лечении онкологических больных.

За разработку и внедрение способов лечения онкологических заболеваний при направленном подведении лекарственных препаратов, в т.ч. – при лечении РПК с использованием неоадьювантной ЛТ с применением нескольких локально подводимых радиомодификаторов (полимерной композиции с метронидазолом «Колегель-М» в сочетании с локальной СВЧ-гипертермией и системной цитотоксической терапией) группе авторов (Олтаржевская Н.Д., Барсуков Ю.А., Бойко А.В., Коровина М.А., Корьтова Л.И. и др.) присуждена премия Правительства Российской Федерации за 2013 г. в области науки и техники (N 230-р).

### Литература

1. Барсуков П.Ю., Ткачев С.И., Олтаржевская Н.Д. и др. Полирадиомодификация в комбинированном лечении рака прямой кишки: Рекомендации к лечению РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – М., 2009. – 46 с.
2. Барсуков Ю.А., Олтаржевская Н.Д., Ткачев С. И. и др. Способ лечения рака прямой кишки. Патент на изобретение 2477641.
3. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Олтаржевская Н.Д. и др. Полирадиомодификация в комбинированном лечении рака прямой кишки; обоснование и результаты лечения // Вопросы онкологии. – 2010. – Т. 56, № 1. – С. 66–9.
4. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кныш В.И. и др. Комбинированное лечение рака прямой кишки с использованием полирадиомодификации // Вопр. онкологии. – 2008. – Т. 54, № 3. – С. 350–3.

5. Барсуков Ю.А. Комбинированное и комплексное лечение больных раком прямой кишки. – М., 2011. – 95 с.
6. Валуева М.И., Сокуренок В.П., Корытова Л.И. и др. Разработка и применение материалов сопровождения лучевого лечения на основе биополимера и препаратов-радиопротекторов // Материалы VIII Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2014». – 2014. – С. 395–6.
7. Валуева М.И., Федорова А.В., Фенин А.А., Олтаржевская Н.Д. Радиопротекторная активность металлокомплексов фенольных соединений в присутствии альгината натрия // Материалы докладов VIII Международного симпозиума». – 2012. – С. 35–6.
8. Дарьялова С.Л. Использование метронидазола в качестве радиосенсибилизатора при лучевом лечении больных со злокачественными новообразованиями и определение его концентрации в сыворотке крови и тканях: Метод. рекомендации. – М., 1989. – 13 с.
9. Коровина М.А. Разработка методологии и технологии создания лечебных текстильных и гидрогелевых аппликаций для направленной местной доставки лекарств при лучевой терапии онкологических заболеваний (теория и практика). – Дис. ... д-ра техн. наук, 2011. – 355 с.
10. Кузмичев Д.В. Применение радиосенсибилизатора метронидазола при лечении рака прямой кишки / В кн.: «Направленная доставка лекарственных препаратов при лечении онкологических больных» / Под ред. Бойко А.В., Корытовой Л.И., Олтаржевской Н.Д. – М.: МК, 2013. – С. 108–25.
11. Скрябин К.Г., Вихорева Г.А., Варламов В.П. Хитин и хитозан: Получение, свойства и применение. – М.: Наука, 2002. – 368 с.
12. Хабаров В.Н., Бойков П.Я., Селянин М.А. Гиалуроновая кислота: получение, свойства, применение в биологии и медицине. – М.: Практическая медицина, 2012. – 224 с.