



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского
Уральского отделения Российской академии наук

Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Чарушин В.Н.

Химические аспекты золь-гель синтеза биоактивных гидрогелей – потенциальных лекарственных препаратов топического применения в медицине

Междисциплинарный межрегиональный симпозиум «Уральская наука –
практическому здравоохранению. Перспективы разработки новых
лекарственных препаратов в стоматологии, дерматовенерологии,
фтизиопульмонологии»

Екатеринбург

21 мая 2015 г.

План доклада

- 1. Введение**
- 2. Методологические подходы к синтезу биоактивных гидрогелей**
- 3. Химические аспекты золь-гель синтеза:**
 - полимерное и коллоидное желирование**
 - алкоксильные и полиолатные прекурсоры**
 - общие закономерности и особенности золь-гель процесса для различных типов прекурсоров**
- 4. Наиболее перспективные разработки для использования в медицине и ветеринарии**
- 5. Новые разработки**
- 6. Заключение**
- 7. Приложение**

Организации-соисполнители



Патенты и заявки на изобретения

Получено **29 патентов на изобретения**
(2005 – 2015 г.г.)

химия (6)

медицина (17)

ветеринария (6)

стоматология (13)

другие (4)

4 заявки на изобретения на экспертизе
(2 по стоматологии, 1 по ветеринарии, 1 по дерматологии)

Диссертации

В период с 2006 г по 2015 г защищено **23 диссертации**
(из них 4 – докторские*)



Подготовлены к защите 2 кандидатские диссертации, 12 - в стадии доработки (6 по стоматологии, 3 по фармакологии, 3 по ветеринарии)

Защищенные диссертации по специальности стоматология

1. **Саркисян Н.Г.** Совершенствование медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита: дис. ... канд.мед.наук. Екатеринбург, **2008.**
2. **Шнейдер О.Л.** Применение импульсного магнитофореза в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита с использованием композиций на основе кремнийорганического глицерогидрогеля: дис. ... канд.мед.наук. Екатеринбург, **2008.**
3. **Смирнова С.С.** Оптимизация лечения рецессии десны: дис. ... канд.мед.наук. Екатеринбург, **2010.**
4. **Григорьев С.С.** Комплексная стоматологическая реабилитация больных с синдромом Шегрена (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... докт.мед.наук. Екатеринбург, **2011.**
5. **Светлакова Е.Н.** Пути повышения эффективности лечения хронического пародонтита с применением лазерного кюретажа: дис.... канд.мед.наук. Екатеринбург, **2012.**
6. **Ваневская Е.А.** Клинико-экспериментальное обоснование повышения эффективности комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ: дисс.... канд. мед. наук. Екатеринбург, **2014.**

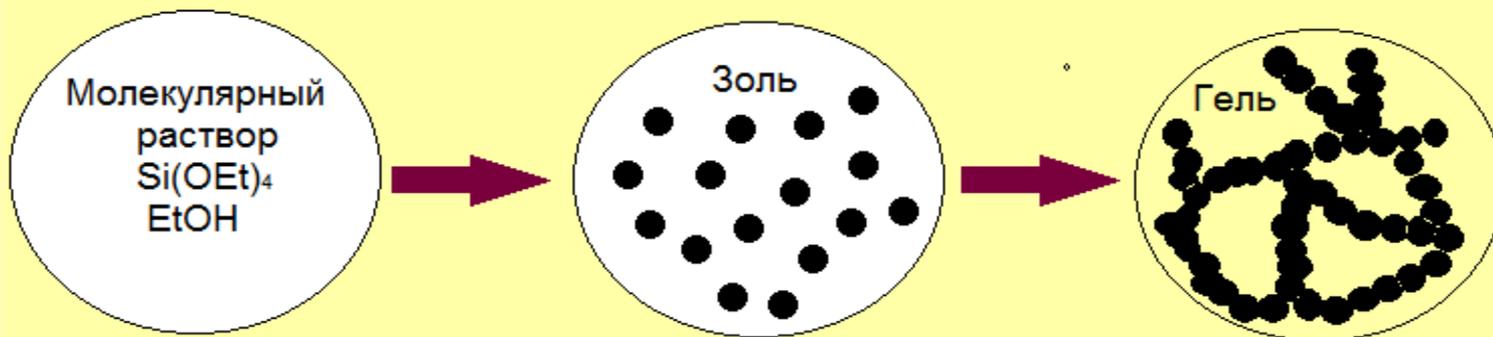
2. Разработка методологических подходов к синтезу фармакологически активных гидрогелей

- ❑ Золь-гель процесс получения гидрогелей
- ❑ Полиолаты биогенных элементов в качестве прекурсоров в золь-гель процессе
- ❑ Использование полиолатных прекурсоров, синтезированных в избытке соответствующего полиола
- ❑ Использование полиолов, разрешенных к применению в медицине (глицерин, 1,2–пропандиол, полиэтиленгликоли)
- ❑ Комбинирование различных прекурсоров для достижения синергизма фармакологического действия
- ❑ Введение метильных групп в структуру полиолатов кремния с целью повышения фармакологической активности

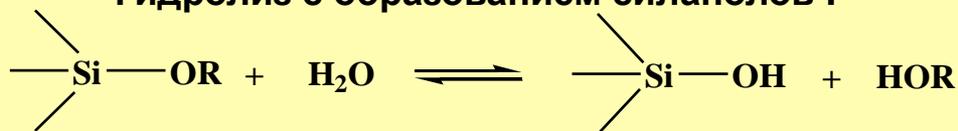
3. Введение в золь-гель процесс



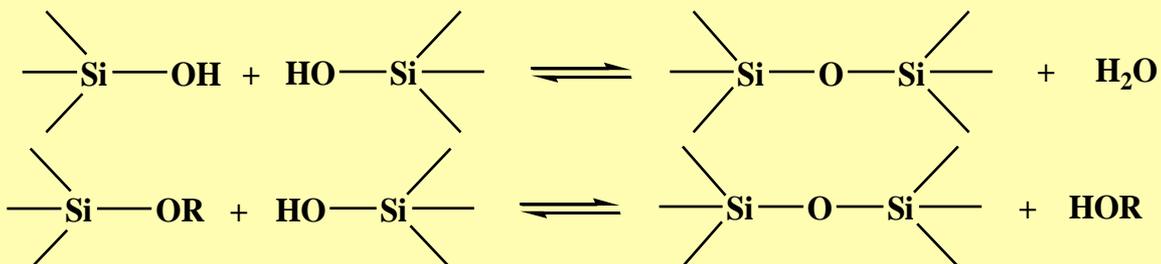
Алкоксиды кремния в золь-гель процессе



Гидролиз с образованием силанолов :



Реакции конденсации:



Тип гелеобразования зависит от соотношения скоростей реакций гидролиза и конденсации (pH, молярное содержание воды)

R.K. Iler, *The Chemistry of Silica*, 1979;

L.L. Hench, *Sol-Gel Silica...*, 1998;

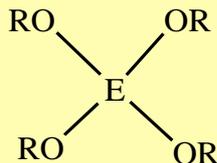
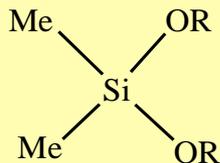
S. Sakka (Ed.), *Handbook of Sol-Gel Science and Technology...*, 2005;

Н.А. Шабанова, П.Д. Саркизов. *Золь-гель технологии. Нанодисперсный кремнезем*, 2012.

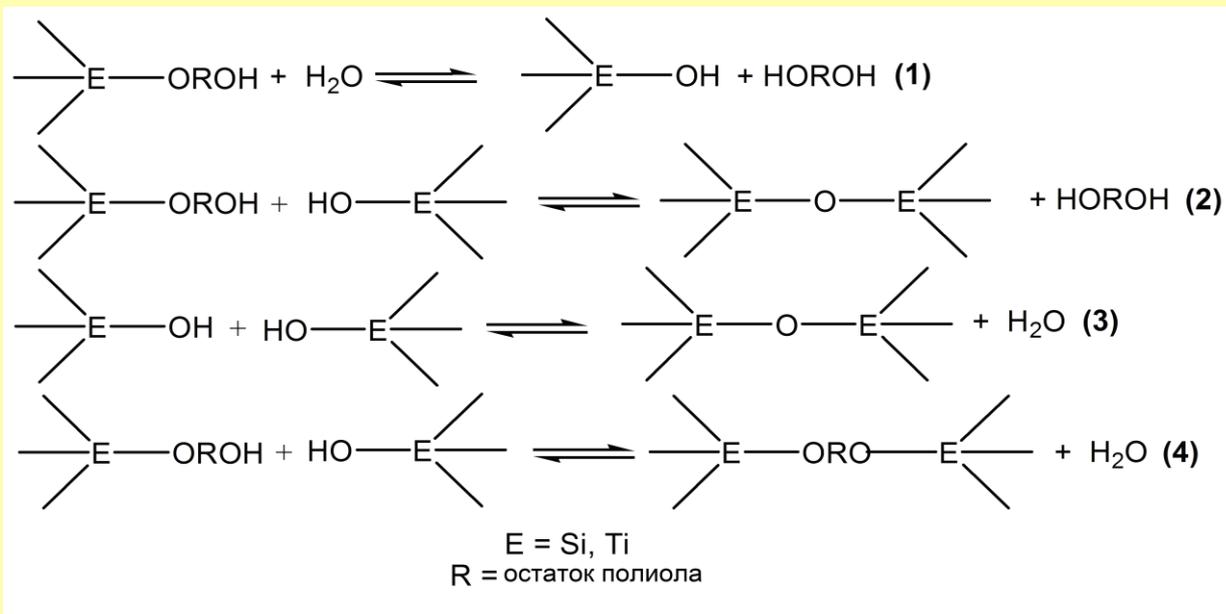
C.J. Brinker, C.G. Scherer, *Sol-Gel Science...*, 1990;

A.C. Pierre. *Introduction to Sol-Gel Processing*, 1998;

Глицеролаты кремния и титана в золь-гель процессе



Использование прекурсоров в избытке полиола (1,2-пропандиола, глицерина, ПЭГ)



Особенности:

1. Мягкие условия синтеза
2. Роль избытка полиола
 - замедляет гидролиз и конденсацию при гелеобразовании;
 - препятствует синерезису;
 - играет роль пластификатора;
 - стабилизатор-комплексообразователь.

Исследовано:

Влияние pH среды, мольного содержания воды, добавок солей-электролитов,

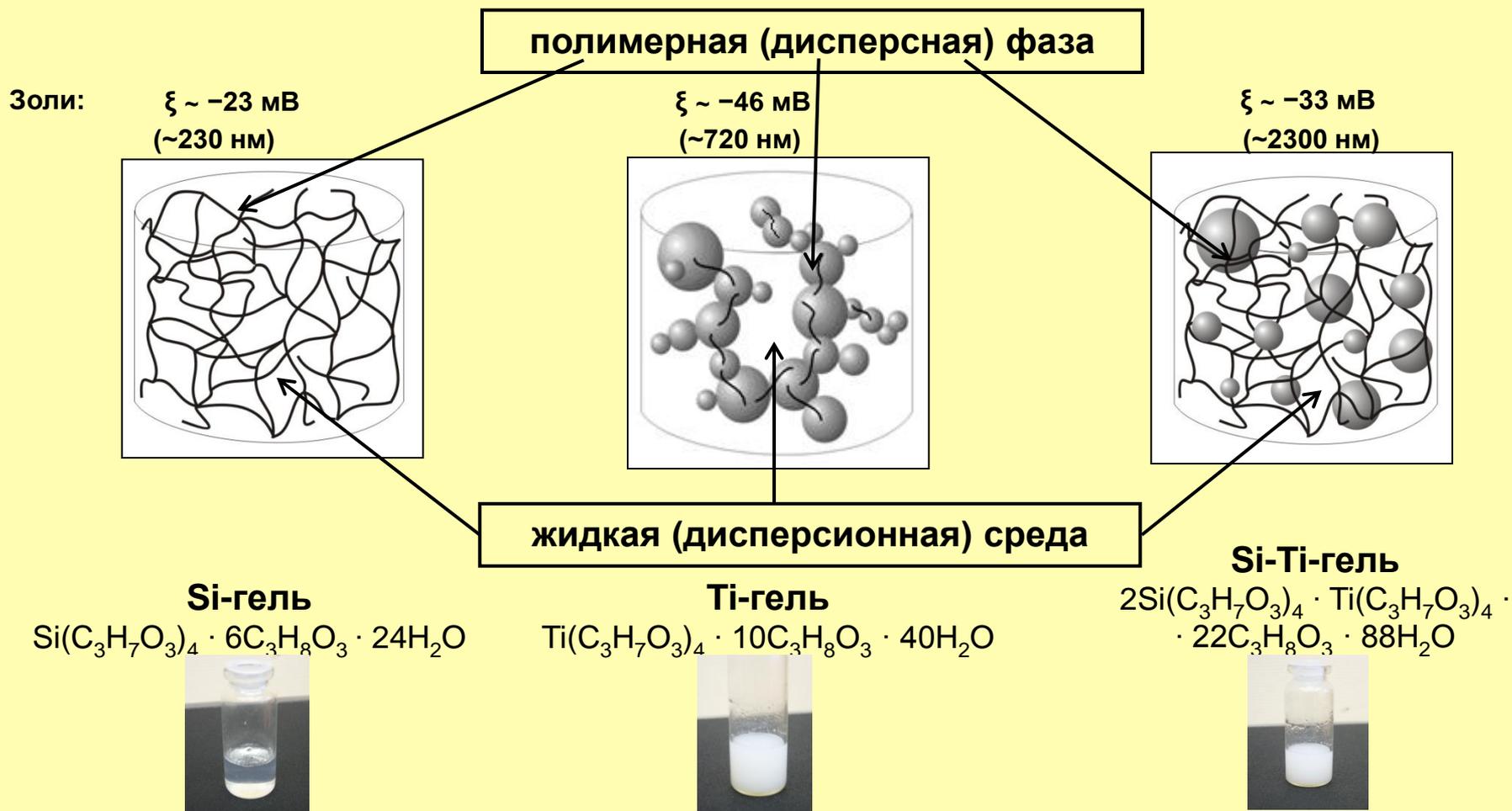
Определены

условия образования коллоидных и полимерных гелей

Полимерные и коллоидные гидрогели

Гидрогели на основе глицеролатов кремния представляют собой полимерные однофазные системы, образованные полимерной сеткой, гомогенно набухшей в жидкой водно-глицериновой среде.

Гидрогели на основе глицеролатов титана являлись гетерогенными коллоидными системами или однофазными полимерными гидрогелями в зависимости от природы полиолата и/или условий гелеобразования.



Исследование закономерностей, механизма образования и структуры полиолатных гидрогелей

Journal of Colloid and Interface Science 365 (2012) 81–89



ELSEVIER

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

Journal of Colloid and Interface Science

www.elsevier.com/locate/jcis



Mechanism of structural networking in hydrogels based on silicon and titanium glycerolates

Tat'yana G. Khonina^{a,*}, Alexander P. Safronov^{b,c}, Elena V. Shadrina^a, Maria V. Ivanenko^a, Anna I. Suvorova^c, Oleg N. Chupakhin^a

^aI.Ya. Postovskiy Institute of Organic Synthesis, Russian Academy of Sciences, 22/20 S. Kovalevskoy/Akademicheskaya St., 620041 Ekaterinburg, Russian Federation

^bInstitute of Electrophysics, Russian Academy of Sciences, 106 Amundsen St., 620016 Ekaterinburg, Russian Federation

^cUrals Federal University, 51 Lenina St., 620083 Ekaterinburg, Russian Federation

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 June 2011

Accepted 10 September 2011

Available online 17 September 2011

Keywords:

Sol–gel

Silicon–glycerol precursor

Titanium–glycerol precursor

Silicon tetraglycerolate

Titanium tetraglycerolate

Hydrogel

Colloidal gelation

Polymeric gelation

Network structure

ABSTRACT

Formation of organic/inorganic hydrogels based on silicon- and titanium-glycerol precursors synthesized by transesterification of alkoxy derivatives in excess of glycerol was investigated. The precursors in excess of glycerol and obtained gels were studied by chemical and physical methods including gelation kinetics, IR spectroscopy, XRD, dynamic and electrophoretic light scattering, mechanical deformation, which disclosed the basic difference in the gelation mechanism and structure of network in the hydrogels. Due to this difference, the gelation time of silicon- and titanium-glycerol precursors depended on pH or electrolyte addition in an opposite way. In the wide pH range, silicon-glycerol hydrogel was a polymeric single-phase system formed by the polymeric network homogeneously swollen in liquid water/glycerol medium. Flory–Rehner theory applied to the elastic modulus of these gels gave 40–180 monomer base units in the subchains of the network depending on water content in the gel. The mechanism of networking was three-dimensional polycondensation promoted by the electrically charged functional groups attached to the flexible polymeric chains. Electrolyte solutions provided the gelation according to Hofmeister series. Titanium-glycerol hydrogels were heterogeneous colloid systems at pH > 1.5 and single-phase polymeric gels at lower pH. Electrolyte solutions provided the gelation according to Schultze–Hardy rule.

© 2011 Elsevier Inc. All rights reserved.

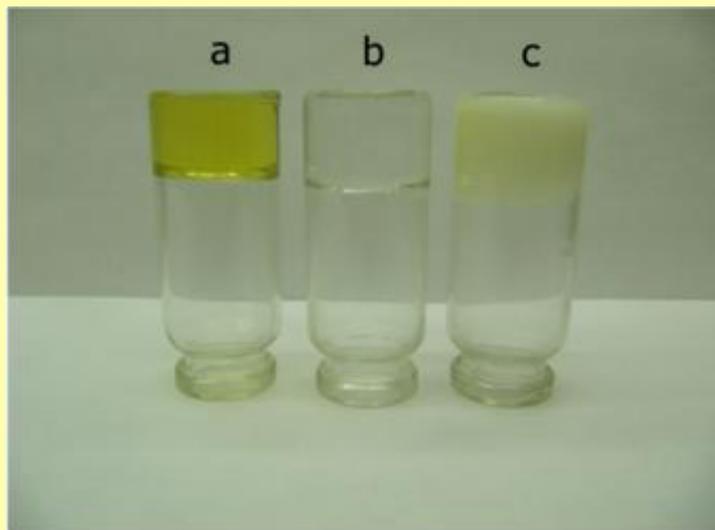
Гидрогели на основе полиэтиленгликолятов кремния и титана – новых биосовместимых прекурсоров в золь-гель процессе

Гелеобразование:



$$E = \text{Si}, y = 1 - 3$$

$$E = \text{Ti}, y = 5 - 600$$



Фотография синтезированных гидрогелей:

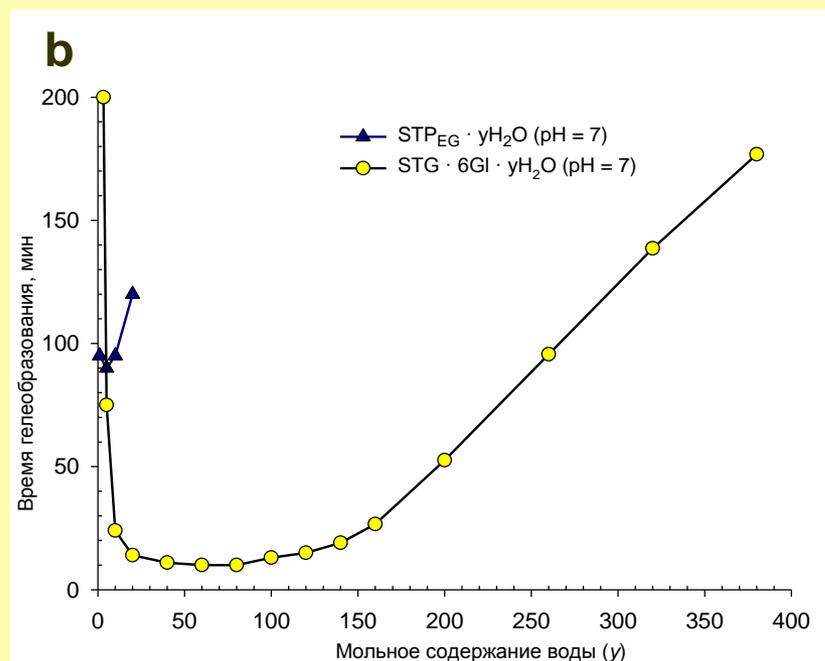
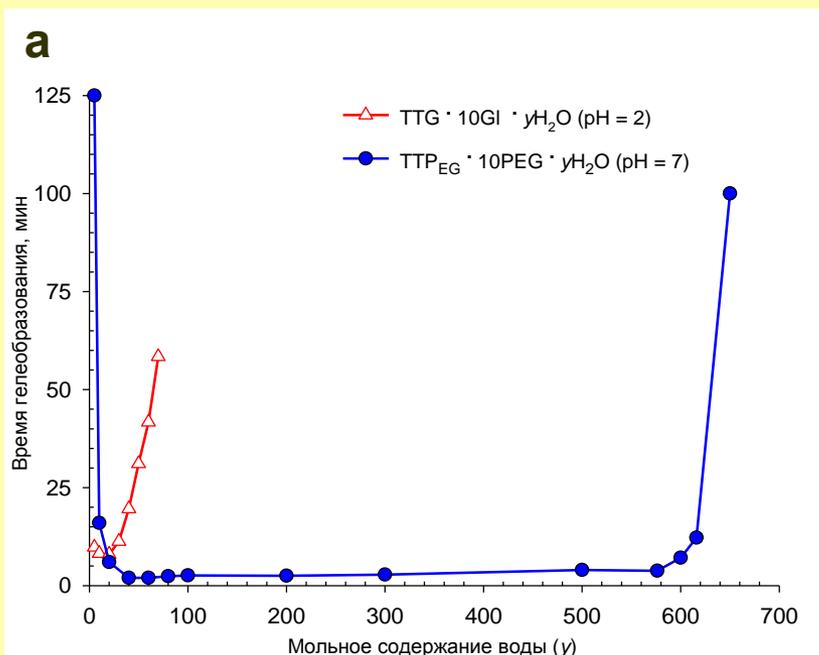
a – $\text{TPP}_{\text{EG}} \cdot 10\text{PEG} \cdot 40\text{H}_2\text{O}$,

b – $\text{STP}_{\text{EG}} \cdot \text{H}_2\text{O}$,

c – $\text{TTG} \cdot 10\text{GI} \cdot 40\text{H}_2\text{O}$

Влияние избытка ПЭГ и мольного содержания воды на гелеобразование

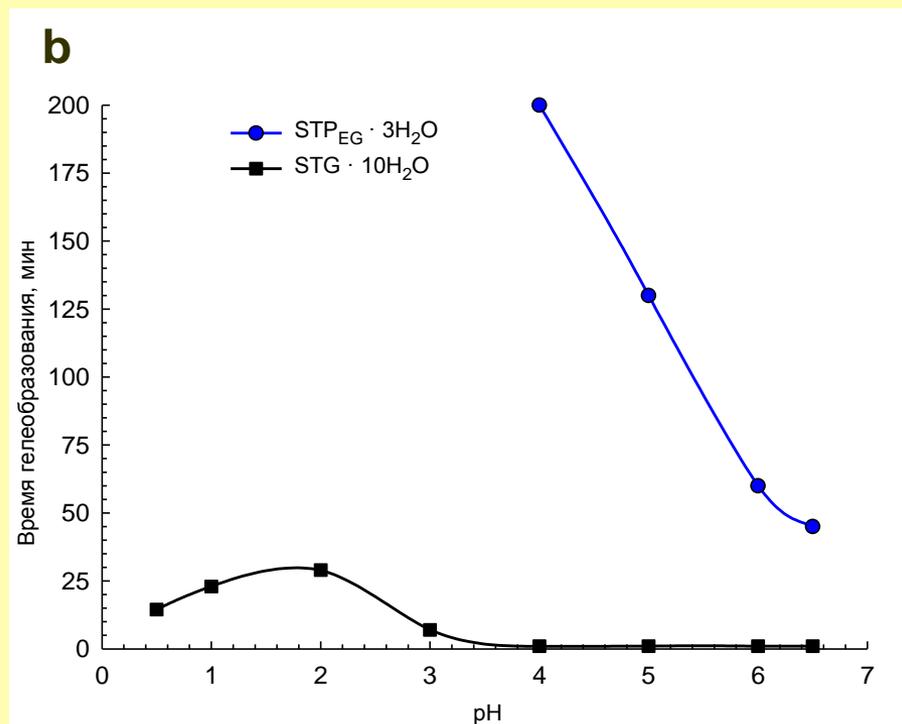
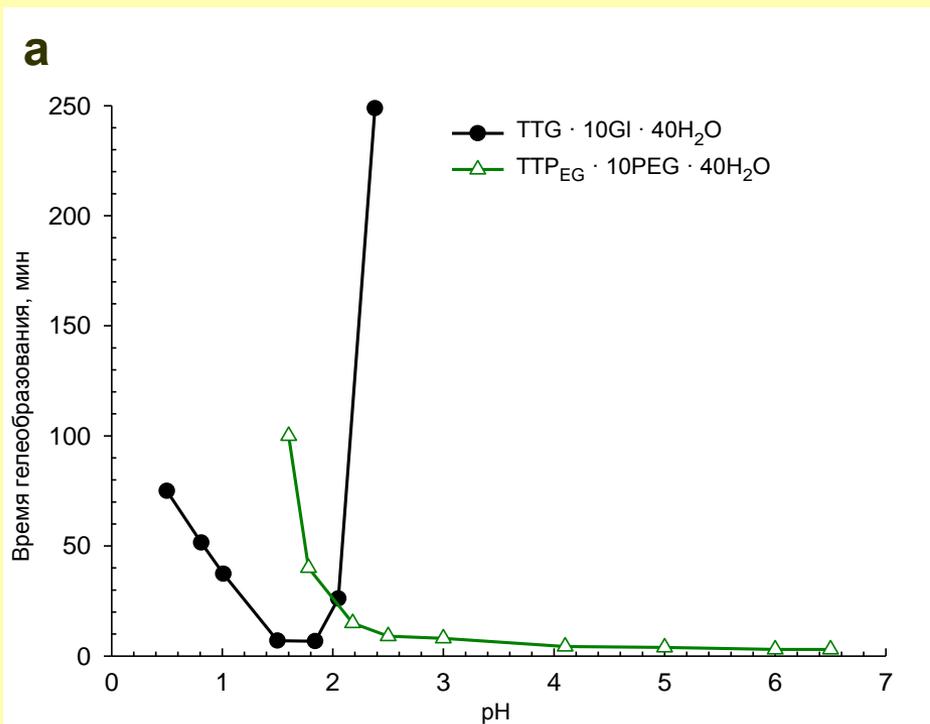
Титансодержащий полиэтиленгликолятный прекурсор TPP_{EG} более реакционноспособен, чем соответствующий кремнийсодержащий прекурсор STP_{EG} . Добавление воды к TPP_{EG} как правило приводит к образованию нестабильных к синерезису мутных гидрогелей и/или к образованию осадка TiO_2 . Для того, чтобы снизить реакционную способность прекурсора и получить стабильные к синерезису гидрогели, мы использовали полиэтиленгликоляты титана в 10-мольном избытке полиэтиленгликоля (раствор в полиэтиленгликоле) $\text{TPP}_{\text{EG}} \cdot 10\text{PEG}$.



Зависимость времени гелеобразования от мольного содержания воды (y) для полиэтиленгликолятов титана (a) и кремния (b) при 80°C

$$\text{TPP}_{\text{EG}} > \text{STG} > \text{STP}_{\text{EG}} > \text{TTG}$$

Влияние pH на гелеобразование



Зависимость времени гелеобразования от pH исходного водного раствора прекурсоров для полиэтиленгликолятов титана TTP_{EG} · 10PEG (a) и кремния STP_{EG} (b) в сравнении с соответствующими глицеролатами при 80°C

Влияние солей-электролитов на гелеобразование

Соли-электролиты	Время гелеобразования, мин	
	STP_{EG}^a	$TTP_{EG} \cdot 10PEG^b$
Без добавок	~90	14
KF	3	12
$(NH_4)_3PO_4$	16	18
$(NH_4)_2SO_4$	27	12
NH_4Cl	27	6
NaCl	Не образуется	6
$ZnSO_4$	49	13
$CaCl_2$	Не образуется	5
$AlCl_3$	Не образуется	2

Условия гелеобразования:

- температура 80 °C
- 0,15 М растворы солей-электролитов

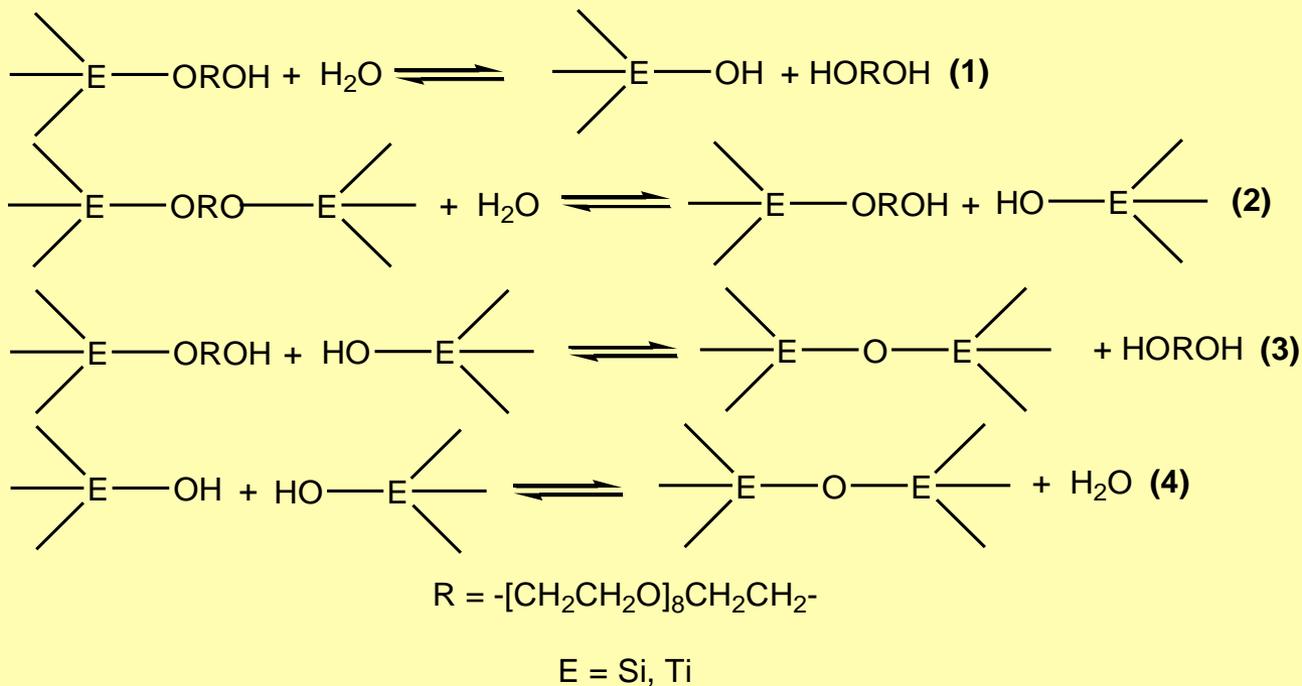
^a Состав гидрогеля: $STP_{EG} \cdot 3H_2O$

^b Состав гидрогеля: $TTP_{EG} \cdot 10PEG \cdot 12H_2O$

$TTG \cdot 10GI \cdot 40H_2O$ образование гидрогеля происходит только в присутствии солей алюминия*
 $STG \cdot 6GI \cdot 24H_2O$ все соли (кроме солей алюминия) ускоряют гелеобразование*

* *Khonina T.G., Safronov A.P., Shadrina E.V., Ivanenko M.V., Suvorova A.I., Chupakhin O.N.*
J. Coll. Interface. Sci. 2012. V. 365. P. 81-89.

Химические реакции, лежащие в основе золь-гель процесса для полиэтиленгликолятных прекурсоров



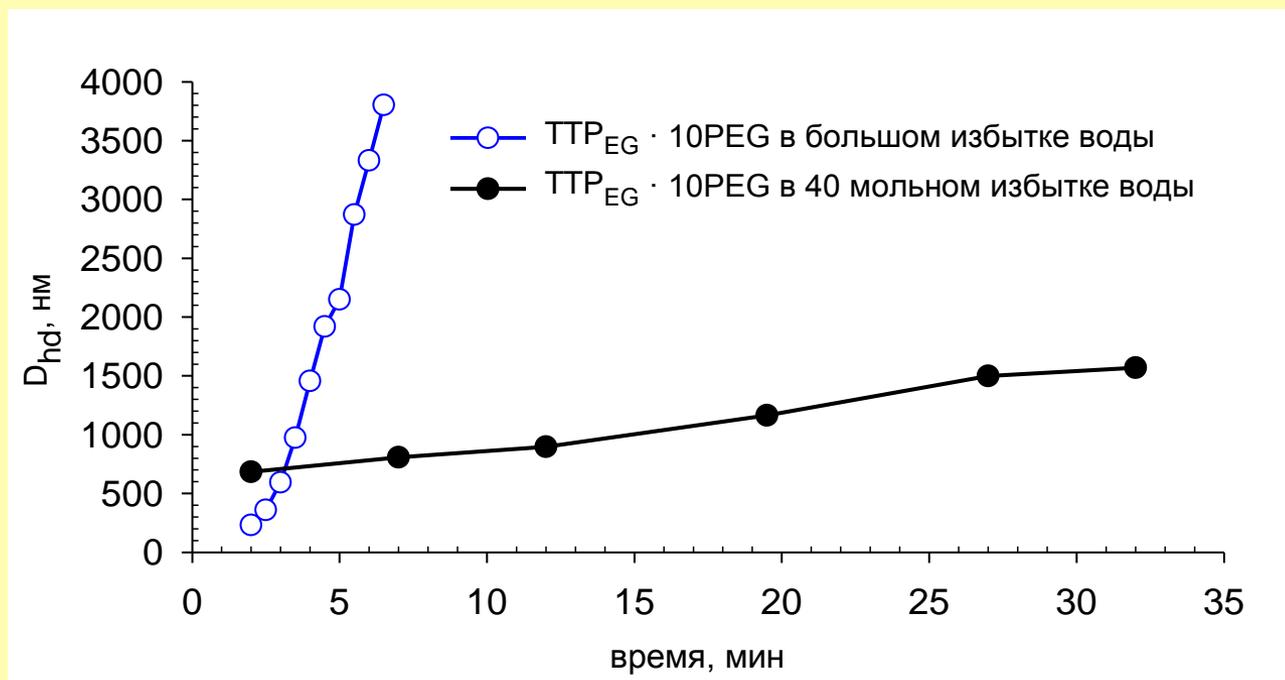
Роль избытка полиэтиленгликоля:

- замедляет гидролиз и конденсацию при гелеобразовании;
- препятствует синерезису;
- играет роль пластификатора;
- стабилизатор.

Полимерные гидрогели

Исследование коллоидного и полимерного гелеобразования

Зависимость гидродинамического диаметра агрегатов (D_{hd})* от времени гидролитической конденсации



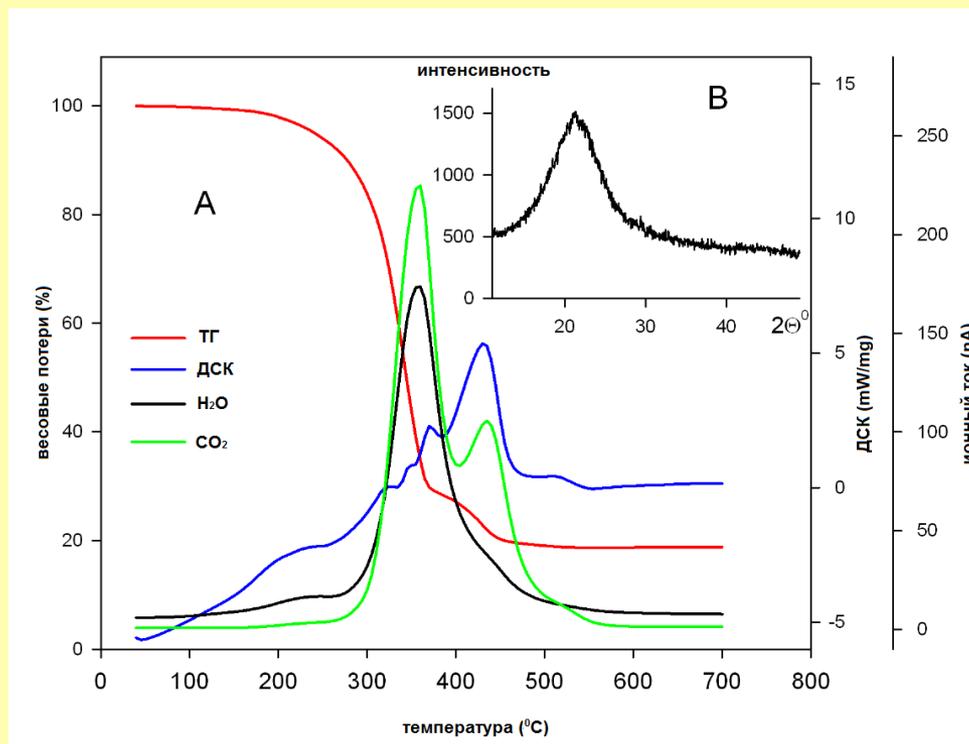
$T = 25^\circ\text{C}$

D_{hd} измерен на универсальном анализаторе Brookhaven Zeta Plus методом динамического светорассеяния. В качестве стандартного образца был использован PS латекс PSL с размером частиц 40 nm.

*Измерения гидродинамического диаметра агрегатов (D_{hd}) проведены совместно с д.ф.-м.н., проф. Сафроновым А.П. (кафедра высокомолекулярных соединений, ИЕН УрФУ)

Исследование твердых фаз гидрогелей

Твердые фазы гелей $STP_{EG} \cdot H_2O$ и $TTP_{EG} \cdot 10PEG \cdot 40H_2O$ выделены исчерпывающей холодной экстракцией в абсолютном этаноле. С использованием атомно-эмиссионной спектроскопии показано, что в случае геля $STP_{EG} \cdot H_2O$ распределение кремния между твердой фазой и жидкой средой составляет 1 : 2, в случае геля $TTP_{EG} \cdot 10PEG \cdot 40H_2O$ распределение титана – 1 : 0.1.

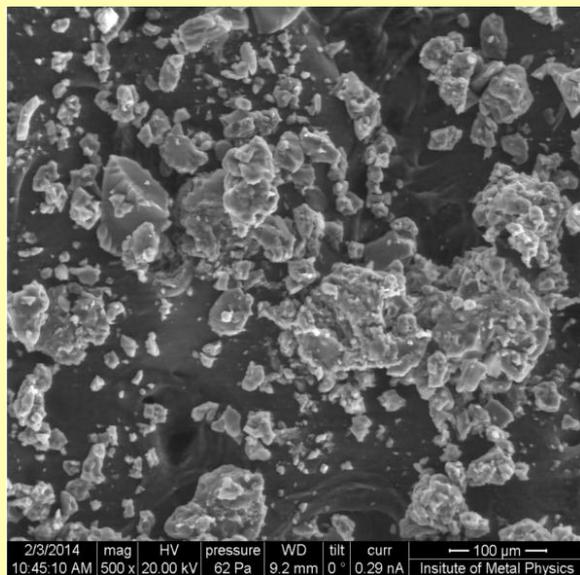


Твердые фазы гидрогелей содержат **остатки молекул полиэтиленгликоля**, ковалентно связанные с атомами кремния и титана.

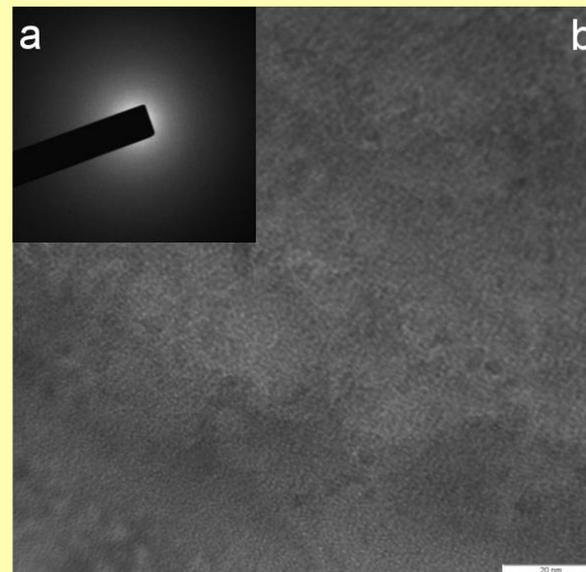
Термический анализ (A) и РФА (B) твердой фазы геля $TTP_{EG} \cdot 10PEG \cdot 40H_2O$

Комбинированный термический анализ с одновременной квадрупольной масс-спектрометрией был проведен с использованием термического анализатора NETZSCH STA409 проф., д.ф-м.н. Сафроновым А.П. (кафедра высокомолекулярных соединений, ИЕН УрФУ)

Структурные особенности геля $\text{TiP}_{\text{EG}} \cdot 10\text{PEG} \cdot 40\text{H}_2\text{O}$



СЭМ* твердой фазы гидрогеля
на основе
полиэтиленгликолятов титана



ПЭМ-микрофотографии** высушенной суспензии
гидрогеля $\text{TiP}_{\text{EG}} \cdot 10\text{PEG} \cdot 40\text{H}_2\text{O}$, нанесенной на медную
сетку: **a** – область электронной дифракции;
b – ПЭМ-изображение

*СЭМ-микрофотографии были выполнены с помощью микроскопа Quanta 200 FEI SEM с приставкой Regasus для элементного анализа при 300 кВ и разрешении >5 нм. Исследования выполнены проф., д.ф.-м.н. Пушиным В.Г. (лаборатория электронной микроскопии ИФМ УрО РАН)

**Просвечивающая электронная микроскопия (ПЭМ) была выполнена на примере образцов, приготовленных сушкой в вакууме при комнатной температуре суспензии геля в этаноле, нанесенной на медную сетку. Исследования выполнены на электронном просвечивающем микроскопе Jeol Jem 2100 с приставкой для микроанализа Oxford Ineca EnergyTEM 250 при ускоряющем напряжении 200 кВ и напряжении 105 мА в лаборатории структурных методов анализа и свойств материалов и наноматериалов ЦКП УрФУ к.т.н., доц. Карабаналовым М.С.

Параметры сетчатой структуры полимерных гидрогелей

$$M_c = \frac{\rho RT}{E} \left(\varphi^{\frac{1}{3}} - \frac{2\varphi}{f} \right) \cdot 10^6$$

(уравнение Флори-Ренера)

E – модуль упругости (эксперимент),
 ρ – плотность полимера (рассчет),
 φ – относительное объемное содержание полимера в сетке (рассчет),
 T – температура (298 K);
 $R = 8.314$ Дж/(К·моль);
 $f (=4)$ – функциональность сетки
 M_c - средняя молярная масса отрезков между узлами сшивки в эластичной сетке

Состав геля	ρ , г/см ³	$E \cdot 10^{-3}$, Па	φ	M_c , г/моль
1. TTP _{EG} · 10PEG · 40H ₂ O ^a	1,57	2,0	0,012	4 · 10 ⁵
2. STP _{EG} · 2H ₂ O ^b	1,33	24,4	0,047	4 · 10 ⁴
3. STG · 6GI · 12H ₂ O ^a	1,22	147,0	0,151	9 · 10 ³
4. STG · 6GI · 30H ₂ O ^a	1,22	31,1	0,109	4 · 10 ⁴

^a получен в нейтральной среде;

^b получен в 0,15М растворе KF.

Исследования проведены совместно с д.ф.-м.н., проф. Сафроновым А.П. (кафедра высокомолекулярных соединений УрФУ)

Результаты проведенных исследований приняты к опубликованию в журнале «Journal of Materials Chemistry B»

4. Наиболее перспективные разработки

1. Кремнийсодержащий глицерогидрогель

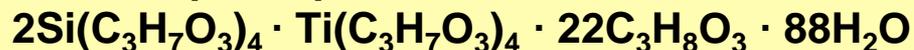


Пат. РФ № 2255939, 2005 г.

Субстанция: (2,3-диоксипропил)-орто-силиката глицерогидрогель

Препарат: «Силативит»

2. Кремнийтитансодержащий глицерогидрогель



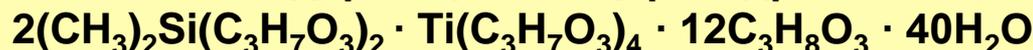
Пат. РФ № 2322448, 2008 г.

3. Водорастворимые диметилглицеролаты кремния



Пат. РФ № 2382046, 2010 г.

4. Модифицированный кремнийтитансодержащий глицерогидрогель



Пат. РФ № 2458929, 2012 г.

5. Кремнийцинксодержащий глицерогидрогель



Пат. РФ № 2520969, 2014 г.

6. Кремнийхитозансодержащий глицерогидрогель (заявка на изобретение 2015 г.)

4.1. Кремнийсодержащий глицерогидрогель

$$\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot 6\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 24\text{H}_2\text{O}$$

Достоинства

- экономичен и прост в получении
- не токсичен, не кумулируется, не вызывает местных и системных аллергических реакций
- содержит эссенциальный микроэлемент кремний, стимулирующий пролиферативно-репаративные процессы в тканях
- обладает транскутанной и трансмукозной активностью
- благоприятно влияет на процессы эпителизации
- проявляет ранозаживляющее и регенерирующее действие
- не подвергается микробной контаминации
- совместим с антимикробными и другими действующими веществами

Препарат «Силативит»

Фармако-терапевтическая группа: средство для местного применения, обладающее противовоспалительной, регенерирующей и транскутанной активностью

Текущая стадия – клинические исследования препарата

Предназначен для местного лечения воспалительных стоматологических заболеваний:

- хронический генерализованный гингивит**
- хронический пародонтит легкой степени тяжести**
- красный плоский лишай (экссудативно-гиперемическая форма, эрозивная форма)**
- травматические поражения слизистой оболочки полости рта**
- хронический рецидивирующий афтозный стоматит**



Исследования выполнены на кафедре терапевтической стоматологии УГМУ

Разрешение Комитета по Этике на проведение клинических исследований

КОМИТЕТ ПО ЭТИКЕ
ПРИ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

127051, Москва, Петровский бульвар д. 8 Тел. 625-41-90, 625-44-21, 625-44-91 (факс)

КОМИТЕТ ПО ЭТИКЕ
ПРИ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ
ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
т. 625-41-90, 625-44-21 ф. 625-44-91

ВЫПИСКА ИЗ ПРОТОКОЛА № 72

Заседания Комитета по Этике от «23» июня 2010 г.

Заседание состоялось в помещении ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора 23.06.2010 г. в 15 час. по адресу: Петровский бульвар д.8, стр.2.

Участовали: Раменская Г.В. - председатель Комитета по этике, члены Комитета по Этике - Белушкина Н.Н., Богданова Н.В., Борисов В.И., Васюк Ю.А., Волченко Н.Н., Григорян В.А., Гуськова Т.А., Дурнев А.Д., Жилев Е.В., Ильина Н.И., Маликов А.А., Маслова О.И., Моисеев С.В., Михайлова Н.А., Мосолов С.Н., Ревазова Ю.А., Скулачева Т.В., Сдвижков А.М., Стародубцев А.К., Ющук Е.Н.

Присутствовали: Савченко А.Ю. - руководитель отдела организации проведения клинических исследований лекарственных средств ФГУ НЦЭСМП, Кузнецова А.А., Коношкова А.Н., Чудова Н.В., Уманская О.А. - научные сотрудницы отдела организации проведения клинических исследований лекарственных средств ФГУ НЦЭСМП.

Слушали: Заявление ООО «Силафарм» по поручению Института органического синтеза им. И.Я.Постовского УрО РАН об одобрении проведения клинического исследования препарата «Силативит» в соответствии с протоколом б/и: «Оценка безопасности и переносимости препарата «Силативит» при применении у добровольцев».

Дело № ЭК-39647

Документы, приложенные к заявлению:

1. Протокол клинического исследования – версия 01; май, 2010 г.
2. Индивидуальная регистрационная карта – версия 01; май, 2010 г.
3. Информация для добровольца и форма информированного согласия – версия 01; май, 2010 г.
4. Дневник (анкета) добровольца
5. Брошюра исследователя – версия 01; май, 2010 г.
6. Список исследовательских центров (1центр)
7. Оригинал резюме исследователей (Чернышева Н.Д.)
8. Ксерокопия полисов страхования (РОСНО) ответственности за вред, причиненный здоровью пациентов: № К7-6510510/1 от 17.05.2010г. и гражданской ответственности лиц, осуществляющих проведение клинических испытаний: № Г-44-6510510/1 от 17.05.2010г. (20 добровольцев; 1 исследовательский центр; до 01.09.2011 г.).

Решили: Принять положительное этическое заключение, одобрить проведение клинического исследования препарата «Силативит» ООО «Силафарм» по поручению Института органического синтеза им. И.Я.Постовского УрО РАН в соответствии с протоколом б/и: «Оценка безопасности и переносимости препарата «Силативит» при применении у добровольцев».

Председатель Комитета по Этике Г.В. Раменская

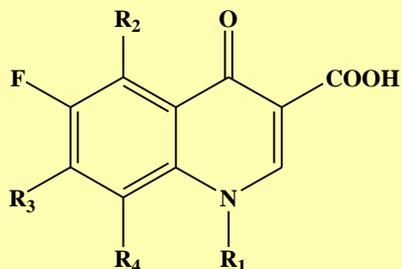
КОМИТЕТ ПО ЭТИКЕ
ПРИ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЕ
ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
т. 625-41-90, 625-44-21 ф. 625-44-91

Руководитель отдела организации проведения клинических исследований лекарственных средств А.Ю. Савченко

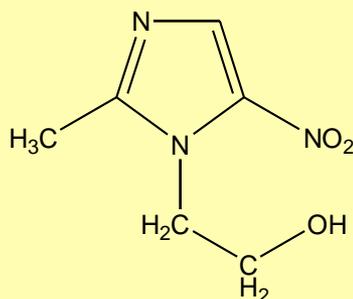
Исп. Коношкова А.Н.
625-41-90

Фармацевтические композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля «Силативит»

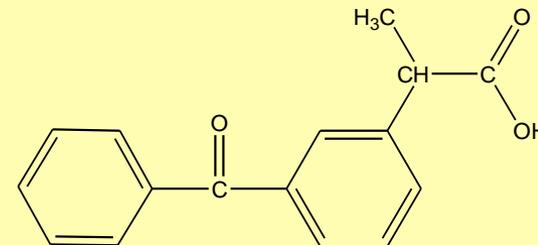
Активные вещества



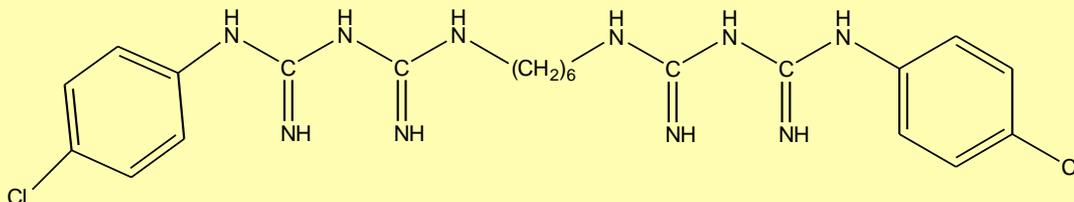
фторхинолоны



метронидазол



кетопрофен



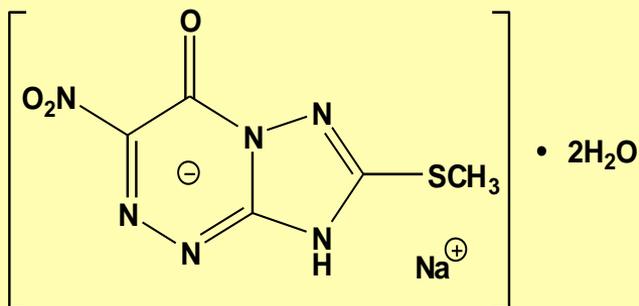
хлоргексидин



дексаметазон

- Пат. РФ 2296556, 2007. Средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Сабирзянов Н.А., Хонина Т.Г., Яценко С.П. и др.
- Пат. РФ 2330645, 2008. Способ лечения пародонтита / Саркисян Н.Г., Ронь Г.И., Сабирзянов Н.А. и др.
- Пат. РФ 2336877, 2008. Местное антисептическое средство / Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н. и др.
- Пат. РФ 2326667, 2008. Средство для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей различной этиологии / Чарушин В.Н., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н. и др.
- Пат. РФ 2340366, 2008. Способ лечения воспалительных заболеваний пародонта / Шнейдер О.Л., Баньков В.И., Хонина Т.Г. и др.
- Пат. РФ 2383337, 2010. Средство для местного лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта / Коллерова М.С., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г. и др.
- Пат. РФ 2491061, 2013. Средство для местного лечения заболеваний пародонта / Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В., Ларионов Л.П. и др.

Фармацевтическая композиция на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля для лечения стоматологических проявлений герпетических инфекций



Триазавирин (1,0 масс. %)



до лечения



через сутки лечения

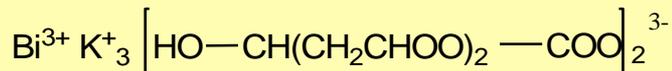


через 3-е суток лечения

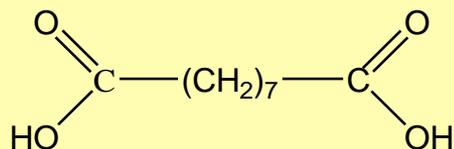
- Заявка РФ № 2014100727. Фармацевтическая композиция для лечения герпетических инфекций / Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Хонина Т.Г. и др. Положит.решение о выдаче пат. от 13.02.2015 г.
- Ваневская Е.А. Клинико-экспериментальное обоснование повышения эффективности комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ: дисс.... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2014 г.

Фармацевтические композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля

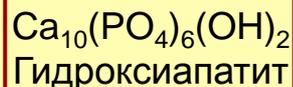
Активные вещества



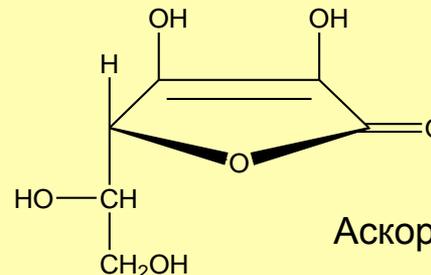
Де-нол



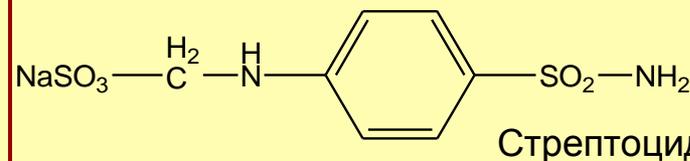
Азелаиновая кислота



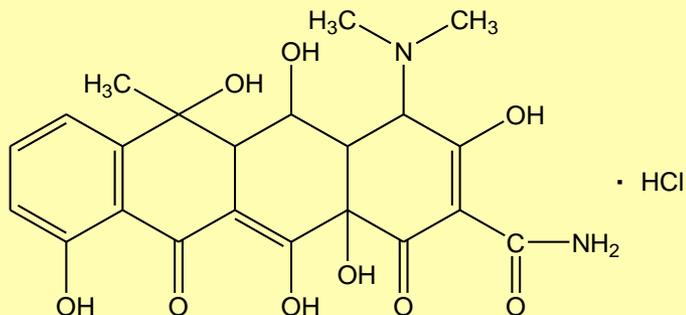
Гидроксиапатит



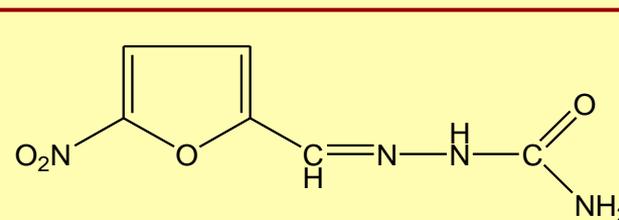
Аскорбиновая кислота



Стрептоцид



Окситетрациклина гидрохлорид



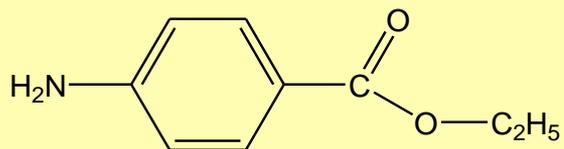
Фурацилин

- Пат. РФ № 2549445, 2015. Средство лечения пародонтита и заболеваний слизистой оболочки рта, ассоциированных с геликобактерной инфекцией, и способ его применения / Орлова Е.С., Брагин А.В., Акмалова Г.М. и др.
- Заявка РФ №2014127948, 2014. Средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Мкртчян А.А., Ронь Г.И., Хонина Т.Г. и др. (на экспертизе по существу).
- Заявка РФ № 2014133786, 2014. Средство наружной терапии больных акне / Кохан М.М., Зильберберг Н.В., Хонина Т.Г. и др. (на экспертизе по существу).
- Заявка РФ № 2015116823, 2015. Препарат и способ его применения при эндометритах у коров / Чарушин В.Н., Ряпосова М.В., Хонина Т.Г. и др. (на экспертизе).

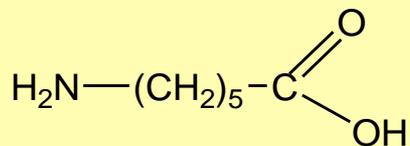
Фармацевтические композиции на основе кремнийсодержащего глицерогидрогеля

30

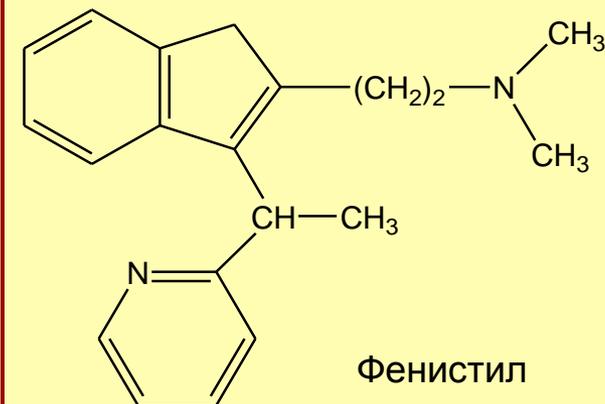
Активные вещества



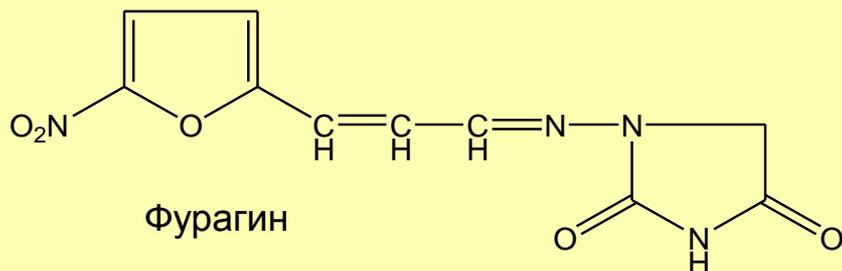
Анестезин



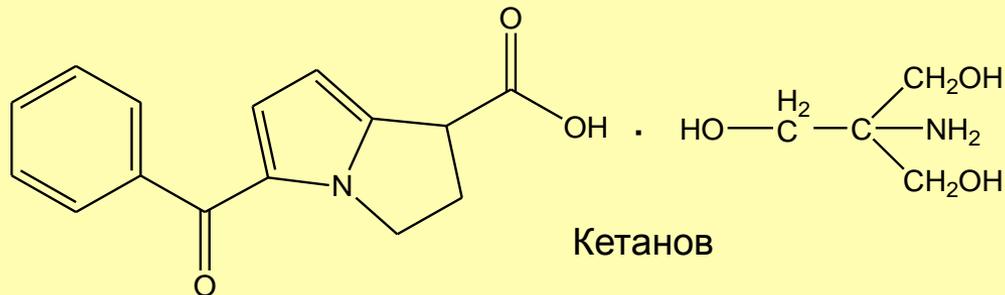
Аминокапроновая кислота



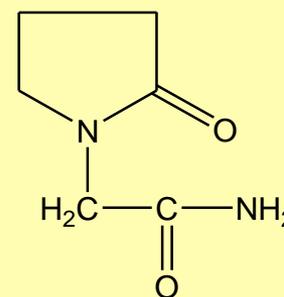
Фенистил



Фурагин



Кетанов



Пирацетам

Новые фармацевтические композиции в стадии патентования

4.2. Кремнийтитансодержащий глицерогидрогель



Текущая стадия – завершены доклинические исследования, разработана ФСП на субстанцию, лабораторный регламент, средство рекомендовано для стандартизации

Достоинства:

- высокая транскутанная активность
- противовоспалительное и противоотечное действие
- дерматопротекторное действие
- нетоксичность

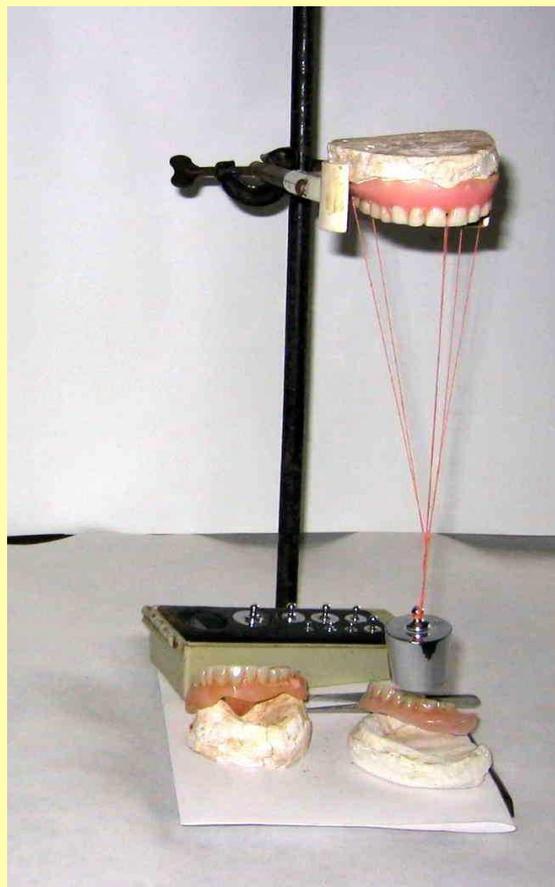
Роль титана в структуре комбинированных глицератов кремния и титана и гидрогелей на их основе:

- синергитический транскутанный (трансмукозный) эффект по отношению к различным лекарственным и биологически активным добавкам за счет высокой пенетрирующей способности кремния и комплексообразующей способности титана
- повышение антиоксидантной, цитопротекторной активности
- увеличение адгезионных свойств

- *Сорокин П.В. Технология и доклиническое изучение кремнийтитанорганического глицерогидрогеля, фармацевтических композиций на гидрофильных основах: дис. ... канд.фарм.наук. Пермь, 2009 г.*
- *Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Л.П. Ларионов и др. Хим.-фарм. журн., 2009, № 2, с. 26.*
- *Пат. РФ 2417102, 2011. Фармацевтическая гелесодержащая композиция для местного и наружного применения / Чупахин О.Н., Хонина Т.Г., Ларионов Л.П. и др.*

Средства для фиксации зубных съемных протезов

АДГЕЗИОННАЯ ПРОЧНОСТЬ НАИБОЛЕЕ ПЕРСПЕКТИВНЫХ КЛЕЯЩИХ СОСТАВОВ ДЛЯ ФИКСАЦИИ СЪЕМНЫХ ЗУБНЫХ ПРОТЕЗОВ



Адгезионные составы	m , г (ср.)	Адгезионная прочность*, г/см ² (ср.)
Corega extra strong (крем), Stafford Miller/Ireland	1236,32	36,04
Средство на основе Si-Ti-содержащего глицерогидрогеля с прополисом*	1560,75	45,50
Средство на основе Si-Ti-содержащего глицерогидрогеля с пробиотиком**	1723,50	50,25

* Пат. РФ 2338513, 2008. Средство для фиксации съемных зубных протезов / Мирсаев Т.Д., Жолудев С.Е., Хонина Т.Г. и др.

** Заявка РФ № 2014119069. Средство для фиксации съемных зубных протезов / Мирсаев Т.Д., Жолудев С.Е., Чупахин О.Н., и др. Положит. решение о выдаче пат. от 03.03.2015.

4.3. Водорастворимые диметилглицеролаты кремния



Текущая стадия – завершены доклинические исследования, средство рекомендовано для стандартизации

Достоинства:

- повышенная ранозаживляющая, регенерирующая и трансмукозная активность;
- прозрачность, не искажающая оптическую картину;
- высокие скользящие и смазывающие свойства;
- нетоксичен.

- *Бурда В.Д. Разработка новых композиций на гидрофильных основах для лечебно-диагностических манипуляций в урологии и сравнительная оценка их фармакологической активности в эксперименте: дис. ... канд.мед.наук. Челябинск, 2009 г.*
- *Волков А.А. Разработка и доклиническое изучение новых фармацевтических композиций на основе диметилдиглицероксисилана для местного применения: дис. ... канд.мед.наук. Челябинск, 2011 г.*
- *Т.Г. Хонина, Е.Ю. Ларченко, Е.В. Шадрина и др., Изв. АН. Сер. хим., 2010, №12, с. 2175.*
- *Ларченко Е.Ю. Диметилсилиловые эфиры глицерина и их производные. Синтез и свойства: дис. ... канд.хим.наук. Екатеринбург, 2015 г.*

4.4. Модифицированный кремнийтитансодержащий глицерогидрогель



Достоинства:

- повышенная пенетрирующая активность;
- высокое ранозаживляющее и регенерирующее действие;
- нетоксичен.

Эффективность ранозаживления



Состояние кожи крысы через 21 день **без**
лечения



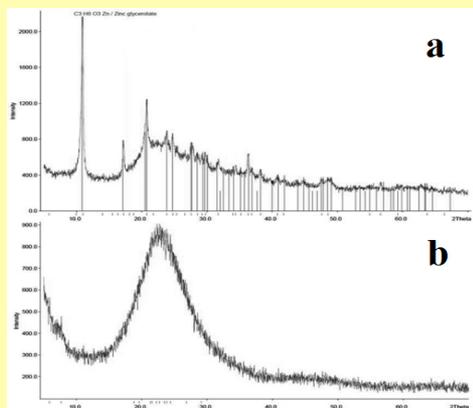
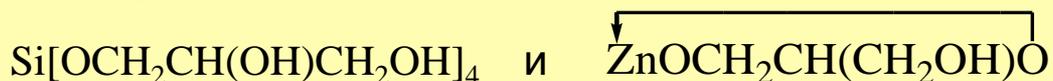
Состояние кожи крысы через 21 день
с лечением

Текущая стадия: доклинические исследования

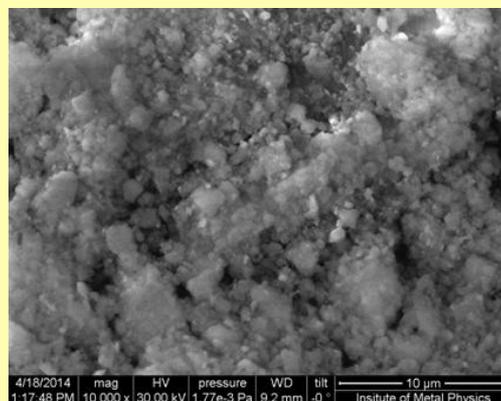
- Иваненко М.В. Синтез и свойства титан- и кремнийтитансодержащих гидрогелей на основе биосовместимых полиолатов: дис. ... канд.хим.наук. Казань, 2013 г.*

4.5. Кремнийцинкосодержащий глицерогидрогель $2\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 \cdot \text{ZnC}_3\text{H}_6\text{O}_3 \cdot 14\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 \cdot 80\text{H}_2\text{O}$

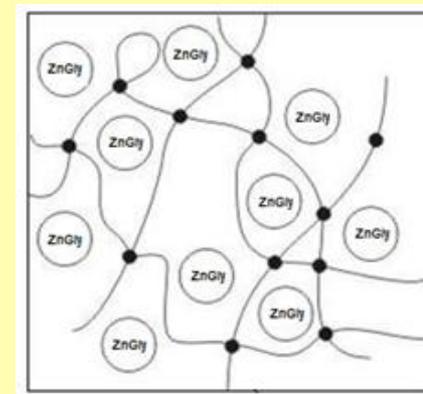
Прекурсоры для получения Si-Zn-геля:



Дифрактограммы дисперсных фаз Si-Zn-геля (a) и Si-геля (b)



Электронная микрофотография Si-Zn-аэрогеля



Предполагаемая структура дисперсной фазы коллоидного Si-Zn-геля

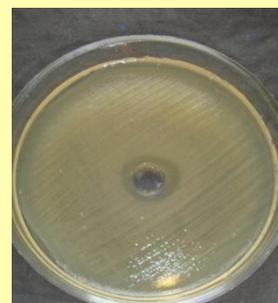
- не токсичен, не вызывает местных и системных аллергических реакций
- обладает умеренной антибактериальной активностью
- проявляет выраженное ранозаживляющее и регенерирующее действие
- обладает профилактическим действием в отношении вируса гриппа A/H0N1

Антибактериальная активность кремнийцинксодержащего глицерогидрогеля

Тест-культура	Величина зоны подавления роста, мм
<i>S. aureus</i> 906	15,0 ± 1,1
<i>S. epidermidis</i> 14990	18,0 ± 0,9
<i>S. pyogenes</i> ATCC 19615	14,0 ± 1,1
<i>P. aeruginosa</i> 9027	> 25,0
<i>E. coli</i> 25922	> 23,0
Линимент стрептоцида	18,0–22,5
Глицерогидрогель «Силативит»	Зона угнетения отсутствует
Вазелин	Зона угнетения отсутствует



P. aeruginosa



E. coli

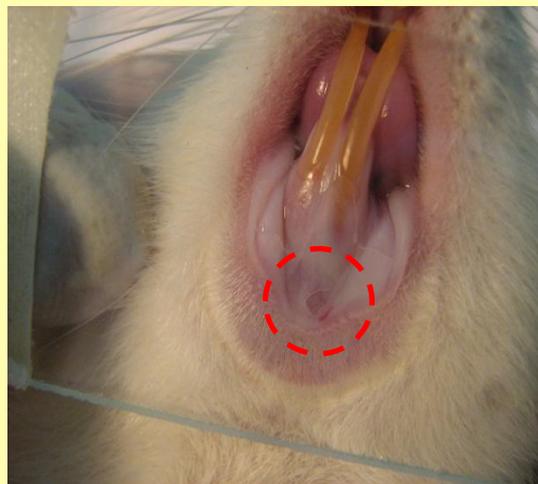
Пат. РФ № 2520969, 2014. Кремнийцинксодержащий глицерогидрогель, обладающий ранозаживляющей, регенерирующей и антибактериальной активностью / Штанько И.Н., Хонина Т.Г., Бондарев А.Н. и др.

Ранозаживляющая и регенерирующая активность Si-Zn-геля

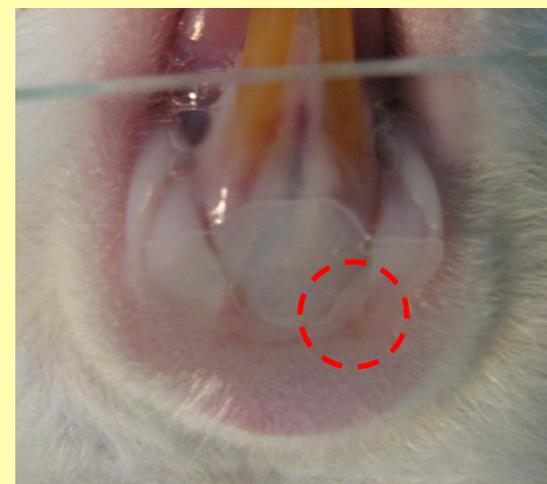
Модель термического ожога: крысам опытных и контрольной групп под эфирным рауш-наркозом наносили термическую травму слизистой оболочки нижней губы с помощью нагретого до 100°C металлического шпателя в течение 20 с.



Травмирование слизистой оболочки нижней губы крысы



Состояние слизистой у контрольной крысы на 5-ый день **без лечения**



Состояние слизистой у опытной крысы на 5-ый день **лечения Si-Zn-гелем**

Сравнительная оценка иммуотропных свойств Si-Zn-геля и кремнийсодержащей композиции с галавитом

Модель осложненного раневого процесса (механическая травма) **на фоне иммуносупрессии**, вызванной введением гидрокортизона (доза 40 мг/кг) *

Критерии оценки иммуотропной активности:

- **сроки ранозаживления при иммуносупрессии**
- **гистологические исследования**
- **иммуногистохимические исследования**

Группа 1 – острая рана без лечения

Группа 2 – осложненный раневой процесс без лечения

Группа 3 – осложненный раневой процесс, лечение Si-Zn-гелем

Группа 4 – осложненный раневой процесс, лечение композицией с галавитом на Si-геле

*A. Gupta, G. K. Jain, R. Raghubir // *J. Pharmacol. Toxicol.*, 1999, V. 41. P. 183–187.

Исследования проведены в Уральском государственном медицинском университете совместно с аспирантом кафедры фармакологии и клинической фармакологии Сахаутдиновой Р.Р.

Ранозаживляющая активность на фоне иммуносупрессии

Механические травмы нижней части спины крыс популяции Wistar



Травмированный участок кожи крысы **до начала эксперимента**



Травмированный участок кожи крысы на 14-й день **без лечения** (2-я группа)



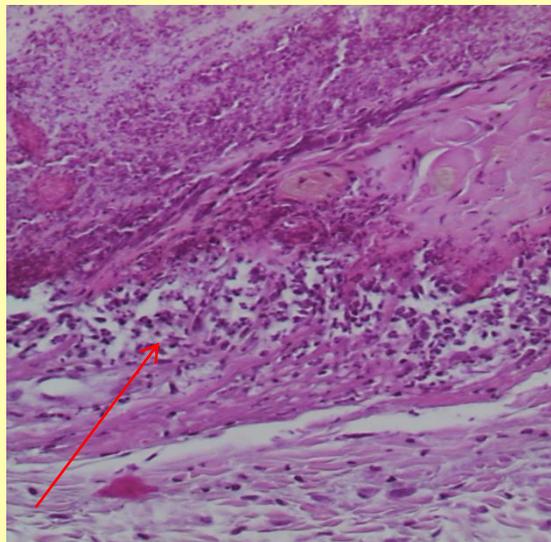
Травмированный участок кожи крысы на 14-й день лечения **Si-Zn-гелем** (3-я группа)
(отхождение струпа – 100 %)



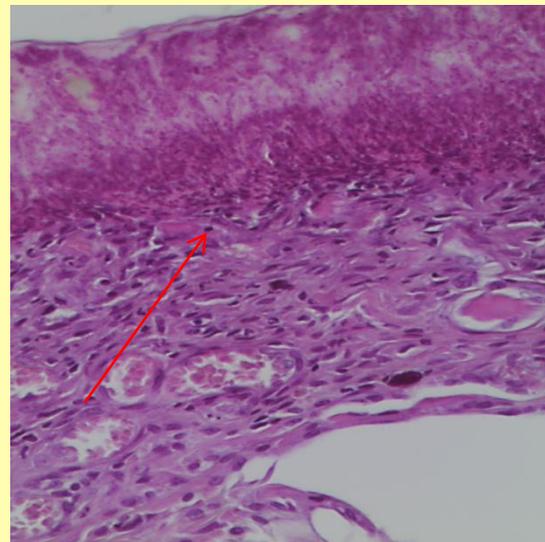
Травмированный участок кожи крысы на 14-й день лечения **композицией с галавитом на Si-геле** (4-я группа)
(отхождение струпа – 80 %)

Гистологические исследования

без лечения



лечение Si-Zn-гелем



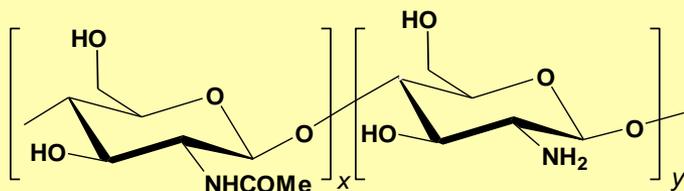
Гистологические срезы травмированных участков кожи на 8-й день эксперимента (осложненный раневой процесс)

Иммуногистохимические исследования

На данном этапе исследований для образцов участков травмированной кожи, обработанных **Si-Zn-гелем** и **композицией на Si-геле с галавитом**, значимо определяются макрофаги (CD68+), что подтверждает положительный эффект, обеспеченный топическим воздействием на механизмы иммунитета.

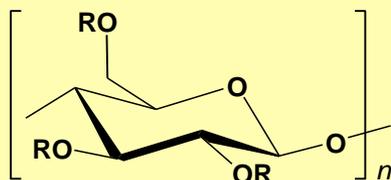
4.6. Полисахаридные гидрогели, полученные методом биомиметической минерализации

Использованные полисахариды



Хитозан

степень деацетилирования = 0,82



Карбоксиметилцеллюлоза:

$R = H, CH_2COO^-$

Гидроксиэтилцеллюлоза:

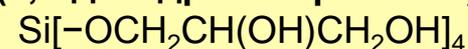
$R = H, (CH_2CH_2)_xOH$

Кремнийсодержащие прекурсоры

Тетракис(2-гидроксипропокси)силан (1)



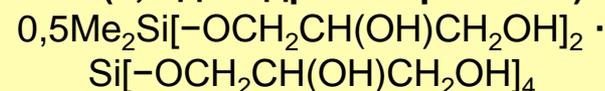
Тетракис(2,3-дигидроксипропокси)силан (2)



Метилтрис(2,3-дигидроксипропокси)силан (3)



Диметилбис(2,3-дигидроксипропокси)силан (4)



Гибридные биоактивные гидрогели



1

2

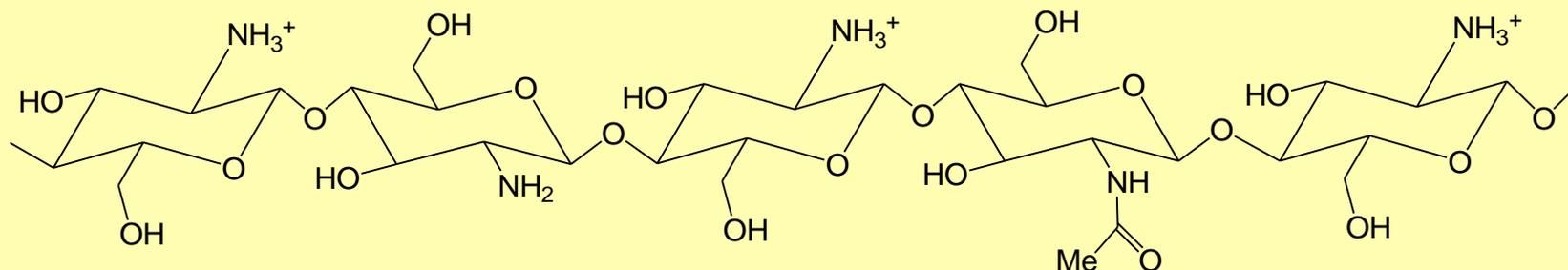
3

4

- E.Yu. Larchenko, E.V. Shadrina, T.G. Khonina, O.N. Chupakhin. *Materials of XII China – Russia Symposium «New materials and technologies», China, Kunming, November 19–22, 2013. P. 212.*
- E.Yu. Larchenko, E.V. Shadrina, T.G. Khonina et al. *Mendeleev Communication, 2014, vol. 24, p. 201.*

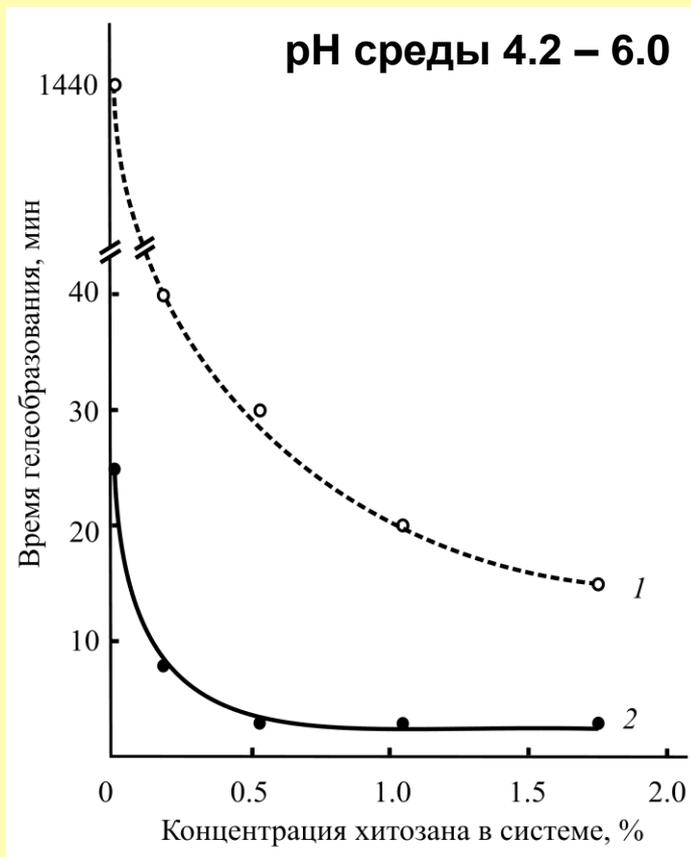
Хитозан – полисахарид с собственной физиологической активностью

протонированная форма макромолекулы хитозана



- **нетоксичен**
 - **проявляет антибактериальное и гемостатическое действие**
 - **обладает осмотической активностью**
 - **проявляет иммуностропные свойства**
-
- *R. Jayakumar, N. Nwe, S. Tokura et al. Int. J. Biol. Macromol., 2007, 40, 175.*
 - *Хитозан / под ред. К.Г. Скрябина, С.Н. Михайлова, В.П. Варламова. М, 2013. 591 с.*

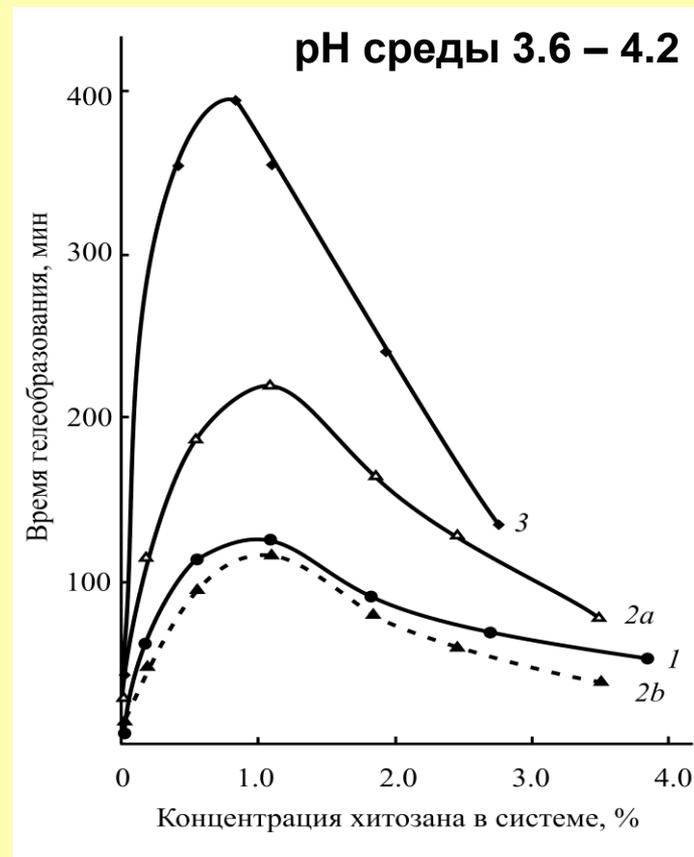
Зависимость времени гелеобразования от концентрации хитозана в системе



Мольное соотношение



$T = 25$ (кривая 1) и 60°C (кривая 2)



Мольное соотношение

$\text{Si}(\text{C}_3\text{H}_7\text{O}_3)_4 : \text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3 = 1 : 2$ (кривая 1),
 $1 : 3$ (кривые 2a, 2b), $1 : 6$ (кривая 3);

$T = 60$ (кривые 1, 2a, 3) и 80°C (кривая 2b)

- *Е.В. Шадрина, О.Н. Малинкина, Т.Г. Хонина и др. Изв. АН. Сер. хим., 2015, №7 (в печати).*

Типичный вид аэрогелей

Аэрогели получены из гибридных гидрогелей, содержащих ~0.5 масс.% хитозана



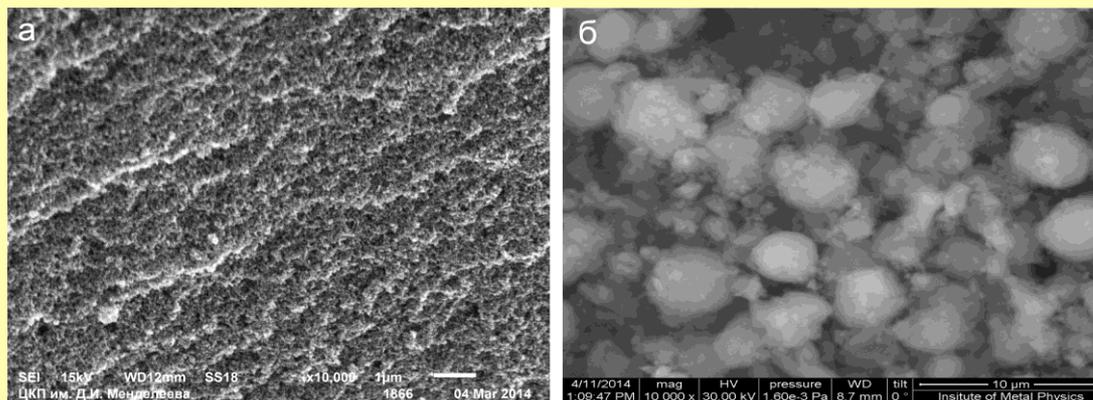
- хрупкие пористые монолиты молочно-белого цвета
- размер аэрогелей практически не уменьшился по сравнению с размером исходных гидрогелей
- отсутствие трещин и структурных изменений

Для сравнения были получены аэрогели из гидрогелей, не содержащих хитозан

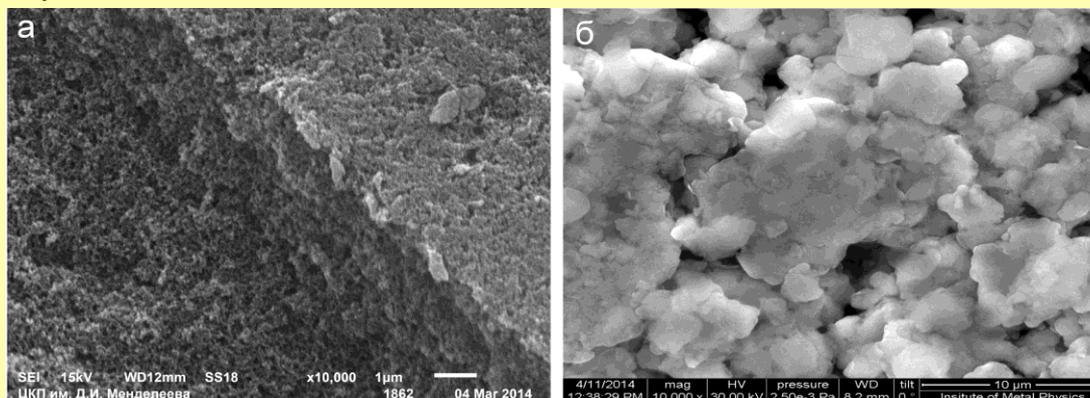
Условия сверхкритической сушки: температура 40 °С, давление 140 атм., расход CO₂ 60 – 70 н.л/ч.

Сверхкритическую сушку гидрогелей в среде жидкого CO₂ проводили на установке собственной конструкции Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева (г. Москва) под руководством профессора д.т.н. Меньшутиной Н.В.

СЭМ микрофотографии аэрогелей



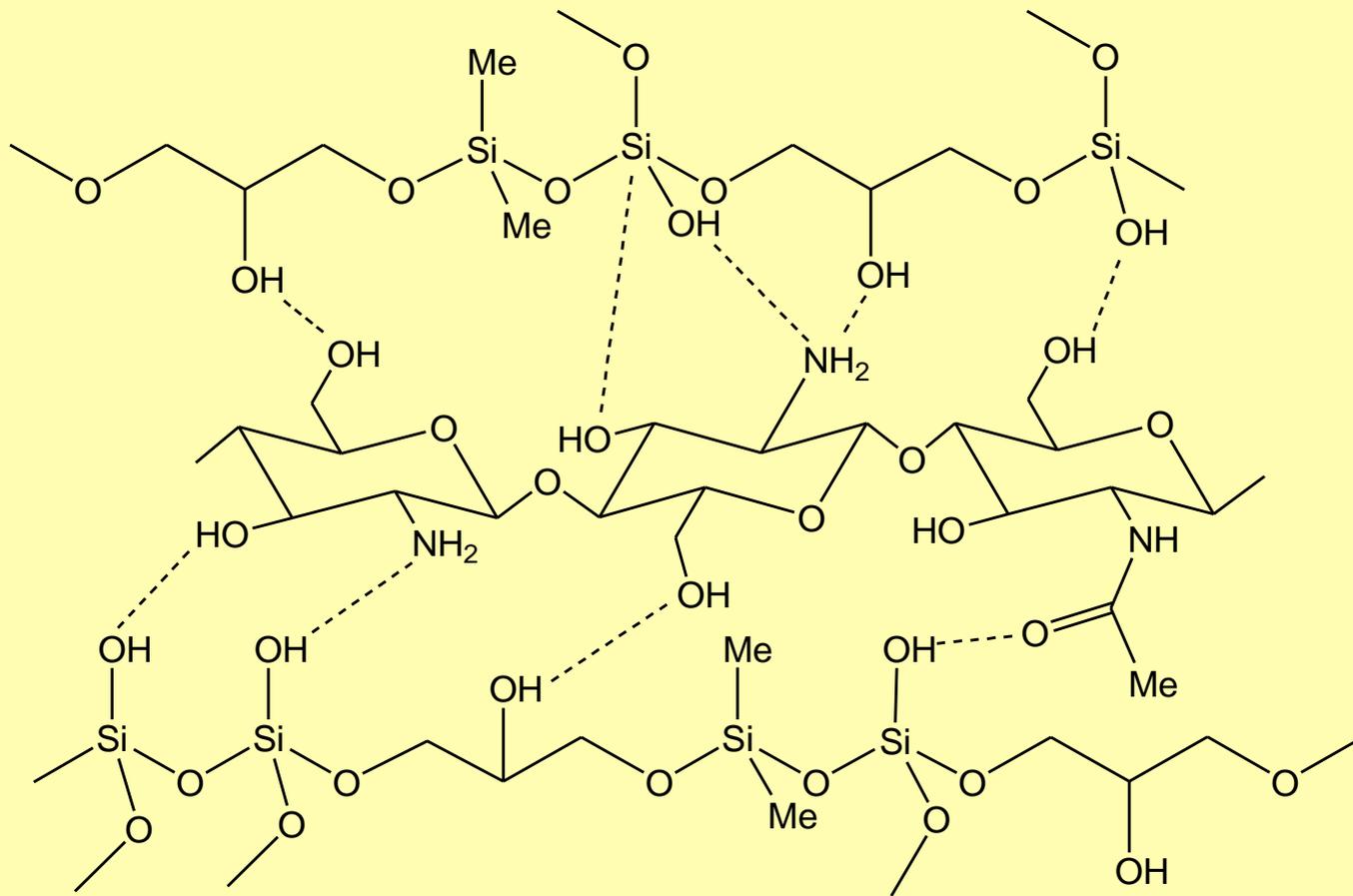
- а**–аэрогель, полученный из гибридного гидрогеля на основе тетраглицеролата кремния,
б–аэрогель, полученный из гибридного гидрогеля на основе комбинированных глицеролатов кремния



- а**–аэрогель, полученный из кремнийсодержащего гидрогеля на основе тетраглицеролата кремния
б–аэрогель, полученный из кремнийсодержащего гидрогеля на основе комбинированных глицеролатов кремния

СЭМ микрофотографии получали на сканирующем электронном микроскопе высокого разрешения S-4800 «Hitachi».

Гипотетическая схема межмолекулярных взаимодействий в аэрогеле



Фармакологическая активность кремнийхитозансодержащих гидрогелей

Использовали гибридные гидрогели, содержащие ~1.7 масс.% хитозана

- отсутствие токсичности
- противовоспалительное действие
- повышенная ранозаживляющая и регенерирующая активность
- гемостатическое действие

Сроки заживления сокращаются ~ в 2 раза по сравнению с левомеколем

Состояние кожи крыс после термического ожога



на 10 день **лечения** кремнийхитозансодержащим гидрогелем



на 21 день **лечения левомеколем**

Исследования проведены на кафедре фармакологии и клинической фармакологии УГМУ под руководством профессора д.м.н. Ларионова Л.П. и Саратовском государственном университете им. Н.Г. Чернышевского

Эффективность гемостатического действия кремнийхитозансодержащих гидрогелей

Используемые средства	Время, мин		
	остановка наружного кровотечения	остановка висцерального (печеночного) кровотечения	свертывание крови (<i>in vitro</i>)
Без использования средств (контрольная группа)	8,2±1,3	13,6±2,2	5,0±0,4
Гибридный гидрогель на основе тетраглицеролата кремния*(1)	5,1±0,2	3,1±0,3	0,2±0,2
Гибридный гидрогель на основе комбинированных глицеролатов*(2)	3,0±0,2	2,1±0,1	0,2±0,2
Гепарин (контрольная группа)	13,2±1,5	26,2±3,5	18,2±2,3
Гепарин + гибридный гидрогель 1	5,5±0,5	6,4±0,3	3,3±0,6
Гепарин + гибридный гидрогель 2	4,4±0,5	5,3±0,2	2,3±0,5

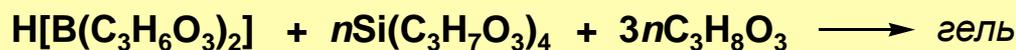
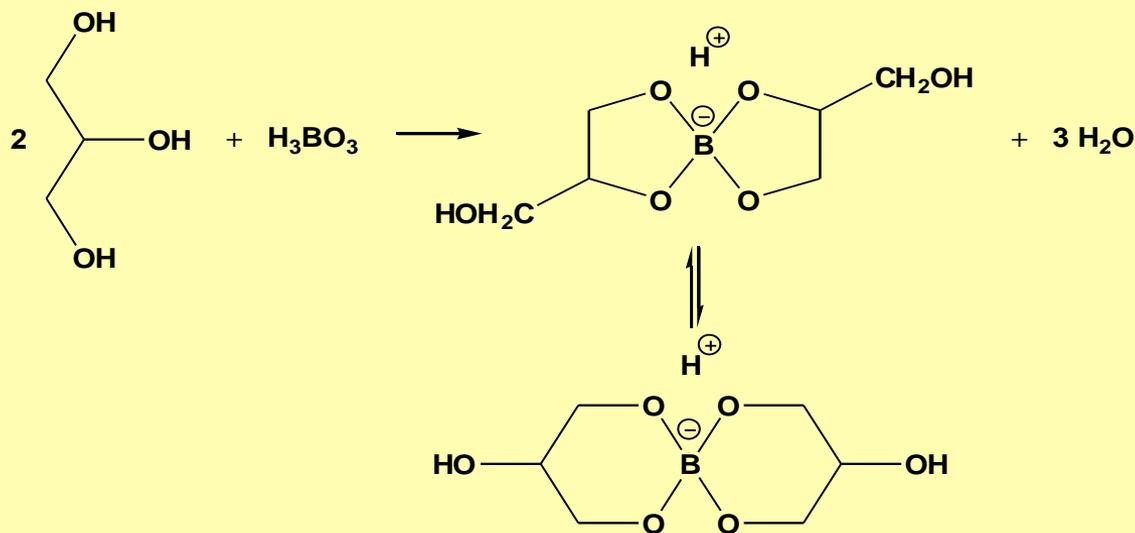
*содержание хитозана в геле ~1.7 масс.%;

- **Е.Ю. Ларченко, Т.Г. Хонина, Е.В. Шадрина и др. Изв. АН. Сер. хим., 2014, №5, с. 1225.**

5. Новые разработки

1. Средства гигиены полости рта (для реминерализации)
2. Суппозитории с противовоспалительным и обезболивающим эффектом
3. Средства для лечения эндометритов и маститов у сельскохозяйственных животных
4. Фармакологически активные Si-B- и Si-Zn-B-содержащие глицерогидрогели

синтез Si-B-содержащего глицерогидрогеля



где $0,25 \leq n \leq 1$



6. Заключение

Развиты теоретические подходы к золь-гель синтезу биоактивных гидрогелей. Предложены новые прекурсоры и синтезированы новые гидрогели на их основе. Показана возможность образования полимерных гидрогелей из титансодержащих прекурсоров, определены условия их образования.

Разработан ряд новых лекарственных средств с широким спектром фармакологической активности для местного применения в виде мягких и жидких лекарственных форм.

Приложение 1 (выделено – 15 изобретений по стоматологии)

1. Пат. 2255939 РФ, МПК7 С 07 F 7/04, А 61 К 47/30. Глицераты кремния, обладающие транскутанной проводимостью медикаментозных средств, и глицерогидрогели на их основе / Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов, Г.Л. Русинов, А.Л. Суворов, О.Н. Чупахин; заявитель и патентообладатель Ин-т орг. синтеза УрО РАН. – № 2003124688/04; заявл. 07.08.03; опубл. 10.07.05, Бюл. № 19.
2. Пат. 2287323 РФ, МПК7 А 61 К 8/98, А 61 К 8/25. Средство для фиксации зубных съемных протезов / Т.Д. Мирсаев, С.Е. Жолудев, Т.Г. Хонина, А.Л. Суворов, О.Н. Чупахин; заявитель и патентообладатель Ин-т орг. синтеза УрО РАН. – № 2005107665/15; заявл. 18.03.05; опубл. 20.11.06, Бюл. № 32.
3. Пат. 2296556 РФ, МПК7 А 61 К 6/033. Средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Н.А. Сабирзянов, Т.Г. Хонина, С.П. Яценко, Г.И. Ронь, О.Н. Чупахин; заявители и патентообладатели Ин-т химии твердого тела УрО РАН, Ин-т орг. синтеза УрО РАН. – № 2005119112/15; заявл. 20.06.05; опубл. 10.04.07, Бюл. № 10.
4. Пат. 2314843 РФ, МПК7 А 61 N 5/00, А 61 К 31/695. Способ лечения трофических язв нижних конечностей / В.В. Ким, Т.Г. Хонина, А.А. Казанцев, О.Н. Чупахин; заявитель и патентообладатель Ин-т орг. синтеза УрО РАН. – № 2006100944/14; заявл. 10.01.06; опубл. 20.01.08, Бюл. № 2.
5. Пат. 2322448 РФ, МПК7 С 07 F 7/28, С 07 F 7/04. Сольватоконплексы глицератов кремния и титана, обладающие транскутанной активностью, и гидрогели на их основе / Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Л.П. Ларионов, Т.Г. Бояковская, А.Л. Суворов; заявитель и патентообладатель ООО «Силафарм». – № 2006100575/04; заявл. 10.01.06; опубл. 20.04.08, Бюл. № 11.
6. Пат. 2326667 РФ, МПК7 А 61 К 31/496, А 61 К 31/5383. Средство для лечения гнойно-воспалительных заболеваний кожи и мягких тканей различной этиологии / В.Н. Чарушин, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Л.П. Ларионов, Г.А. Зобнина, С.А. Зобнин, Б.М. Браташ, Т.Г. Бояковская, Н.А. Забокрицкий; заявитель и патентообладатель Ин-т орг. синтеза УрО РАН. – № 2006139707/15; заявл. 09.11.06; опубл. 20.06.08, Бюл. № 17.
7. Пат. 2330645 РФ, МПК7 А 61 К 31/155, А 61 К 31/192. Способ лечения пародонтита / Н.Г. Саркисян, Г.И. Ронь, Н.А. Сабирзянов, Е.А. Богданова, С.П. Яценко, В.Н. Чарушин, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин; заявители и патентообладатели Уральская гос. мед. академия, Ин-т химии твердого тела УрО РАН. – № 2006126476/14; заявл. 20.07.06; опубл. 10.08.08, Бюл. № 22.

8. Пат. 2338513 РФ, МПК7 А 61 К 8/25, А 61 К 8/29. Средство для фиксации съемных зубных протезов / Т.Д. Мирсаев, С.Е. Жолудев, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Е.В. Шадрина, С.М. Сорокина; заявитель и патентообладатель Ин-т орг. синтеза УрО РАН – № 2007118850/15; заявл. 21.05.07; опубл. 20.11.08, Бюл. № 32.

9. Пат. 2336877 РФ, МПК7 А 61 К 31/4709, А 61 К 31/4164. Местное антимикробное средство / В.Н. Чарушин, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Н.Д. Чернышева, Г.И. Ронь, Л.П. Ларионов, Г.А. Зобнина, С.А. Зобнин, Б.М. Браташ, Е.В. Шадрина, Н.А. Забокрицкий; заявители и патентообладатели Ин-т орг. синтеза, Уральская гос. мед. академия – № 2007117063/15; заявл. 07.05.07; опубл. 27.10.08, Бюл. № 30.

10. Пат. 2340366 РФ, МПК7 А 61 N 2/04, А 61 К 47/30. Способ лечения воспалительных заболеваний пародонта / О.Л. Шнейдер, В.И. Баньков, В.П. Журавлев, Л.П. Ларионов, Т.Г. Хонина; заявители и патентообладатели О.Л. Шнейдер, В.И. Баньков – № 2007120212/14; заявл. 30.05.07; опубл. 10.12.08, Бюл. № 34.

11. Пат. 2356556 РФ, МПК7 А 61 К 33/00, А 61 К 31/192. Средство для лечения воспалений и травм молочной железы у коров / А.В. Елесин, Т.Г. Хонина, А.Ф. Колчина, А.С. Баркова, Е.В. Шадрина, Н.Г. Шатрова, Ю.А. Кирсанов, Е.И. Шурманова, К.Ю. Томилова, Л.В. Десяткова; заявитель и патентообладатель Уральская гос. сельскохозяйств. академия – № 2007143285/15; заявл. 21.11.07; опубл. 27.05.09, Бюл. № 15.

12. Пат. 2370259 РФ, МПК7А 61 К 31/00, А 61 К 31/04. Способ лечения заболеваний сосков молочной железы у коров при машинном доении / А.Ф. Колчина, Т.Г. Хонина, А.В. Елесин, А.С. Баркова, Е.В. Шадрина, Н.Г. Шатрова, Е.И. Шурманова, Ю.А. Кирсанов; заявитель и патентообладатель Уральская гос. сельскохозяйств. академия. – № 2008104986/13; заявл. 11.02.08; опубл. 20.10.09, Бюл. № 29.

13. Пат. 2382046 РФ, МПК7 С 07 F 7/18, А 61 К 31/695. Водорастворимые кремнийорганические производные полиолов и гидрогели на их основе / О.Н. Чупахин, Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов, Е.В. Шадрина, А.А. Бойко, Н.А. Забокрицкий, А.А. Волков; заявитель и патентообладатель Ин-т орг. синтеза УрО РАН – № 2008133273/04; заявл. 13.08.08; опубл. 20.02.10, Бюл. № 5.

14. Пат. 2383337 РФ, МПК7 А 61 К 31/04, А 61 Р 1/02. Средство для местного лечения заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта / М.С. Коллерова, Л.П. Ларионов, С.С. Григорьев, Т.Г. Хонина, В.В. Козлов; заявитель и патентообладатель М.С. Коллерова. – № 2008130566/15; заявл. 23.07.08; опубл. 10.03.10, Бюл. № 7.

15. Пат. 2406693 РФ, МПК7 С 01 В 25/32. Способ получения суспензии гидроксипатита / Н.А. Сабирзянов, Е.А. Богданова, Т.Г. Хонина; заявитель и патентообладатель Ин-т химии твердого тела УрО РАН – № 2008140563/15; заявл. 13.10.08; опубл. 20.04.10, Бюл. № 35.
16. Пат. 2404756 РФ, МПК7 А 61 К 31/02, А 61 К 31/4164. Средство и способ лечения эндометрита у коров / А.Ф. Колчина, Т.Г. Хонина, А.К. Липчинская, Е.В. Шадрина, А.Б. Иляева, А.А. Бойко, Е.И. Шурманова, Ю.А. Кирсанов, Н.Г. Курочкина; заявитель и патентообладатель Уральская гос. сельскохозяйств. академия. – № 2009114033/15; заявл. 13.04.09; опубл. 27.11.10, Бюл. № 33.
17. Пат. 2415144 РФ, МПК7 С 07 F 7/18, А 61 К 47/24. Водорастворимое кремнийорганическое производное глицерина, проявляющее трансмукозную активность, и фармацевтическая композиция на его основе / В.Д. Бурда, А.А. Бойко, А.А. Волков, М.В. Иваненко, Л.П. Ларионов, Т.Г. Хонина, О.Н. Чупахин, Е.В. Шадрина; заявители и патентообладатели Ин-т орг. синтеза УрО РАН, Уральская гос. мед. академия – № 2009102553/04; заявл. 26.01.09; опубл. 27.03.11, Бюл. № 9.
18. Пат. 2417102 РФ, МПК7 А 61 К 47/24, А 61 К 45/08. Фармацевтическая гелесодержащая композиция для местного и наружного применения / О.Н. Чупахин, Т.Г. Хонина, Л.П. Ларионов, П.В. Сорокин, М.В. Иваненко, А.А. Бойко, М.С. Коллерова, Г.А. Зобнина, Н.А. Забокрицкий; заявители и патентообладатели Ин-т орг. синтеза УрО РАН, ООО «Силафарм». – № 2008133287/15; заявл. 13.08.08; опубл. 27.04.11, Бюл. № 12.
19. Пат. 2458929 РФ, МПК С07F 7/18, С07F 7/28, А61К 31/695. Кремнийтитансодержащие производные полиолов и гидрогели на их основе / Чупахин О.Н., Иваненко М.В., Хонина Т.Г., Ларионов Л.П., Светозеров А.В.; заявитель и патентообладатель Ин-т орг. синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН. – № 2011115076/04; заявл. 15.04.2011; опубл. 20.08.2012, Бюл. № 23.
20. Пат. 2449798 РФ, МПК А 61 К 31/695, А 61 К 31/00. Способ лечения гнойно-некротических поражений копытцев у крупного рогатого скота / Елесин А.В., Забродин Е.А., Хонина Т.Г., Тосова И.Н., Барашкин М.И., Пелевина Е.А., Курышева М.В.; заявитель и патентообладатель Уральская гос. сельскохозяйств. академия. – № 2010153526/15; заявл. 27.12.2010; опубл. 10.05.2012, Бюл. № 13.
21. Пат. 2458696 РФ, МПК А 61 К 36/00, А 61 К 47/30, А61Р 17/00. Средство для лечения гиперкератоза сосков вымени у коров и способ его применения / Колчина А.Ф., Баркова А.С., Елесин А.В., Шурманова Е.И., Баранова А.Г., Липчинская А.К., Курочкина Н.Г., Хонина Т.Г., Бойко А.А., Ларченко Е.Ю., Кирсанов Ю.А.; заявитель и патентообладатель Уральская гос. сельскохозяйств. академия. – № 2010144282/15; заявл. 28.10.2010; опубл. 20.08.2012, Бюл. изобрет. № 23.

22. Пат. РФ № 2466720, МПК А61К 31/00, А61К 31/04, А61Р 31/04. Способ лечения гнойных ран в эксперименте / Бухарин О.В., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Скоробогатых Ю.И., Перунова Н.Б., Хонина Т.Г.; заявитель и патентообладатель Ин-т орг. синтеза УрО РАН и Институт клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (г. Оренбург) – № 2011107059/15; заявл. 24.02.2011; опубл. 20.11.2012, Бюл. изобрет. №32.

23. Пат. РФ № 2470640, МПК А61К 31/502, А61К 31/787. Средство для лечения воспалительных заболеваний полости рта и способ лечения воспалительных заболеваний полости рта / Чупахин О.Н., Симбирцев А.С., Тузанкина И.А., Хонина Т.Г., Тосова И.Н., Ларионов Л.П., Ронь Г.И., Саркисян Н.Г., Чернышева Н.Д.; заявитель и патентообладатель Ин-т орг. синтеза УрО РАН. – № 2011115075/15; заявл. 15.04.2011; опубл. 27.12.2012, Бюл. изобрет. №36.

24. Пат. РФ № 2489158, МПК А61К 36/00, А61Р 15/00. Средство для профилактики эндометритов у коров и способ его применения / Колчина А.Ф., Стуков А.Н., Хонина Т.Г., Ларченко Е.Ю., Бойко А.А., Курочкина Н.Г., Серебрицкий П.Н.; заявитель и патентообладатель Уральская гос. сельскохозяйств. академия – № 2011126462/15; заявл. 27.06.2011; опубл. 10.08.2013, Бюл. изобрет. №22.

25. Пат. РФ № 2491061, МПК А61К 31/17, А61К 31/192, А61К 47/24, А61Р 1/02. Средство для местного лечения заболеваний пародонта / Светлакова Е.Н., Мандра Ю.В., Ларионов Л.П., Хонина Т.Г., Тосова И.Н., Базарный В.В., Еремина П.А., Жегалина Н.Н., Григорьев С.С., Ваневская Е.А., Шимова М.Е.; заявитель и патентообладатель – авторы. – № 2011149491/15; заявл. 05.12.2011; опубл. 27.08.2013, Бюл. изобрет. №24.

26. Пат. РФ № 2520969, МПК С07F 7/18, С07F 3/06, А61К 31/695. Кремнийцинксодержащий глицерогидрогель, обладающий ранозаживляющей, регенерирующей и антибактериальной активностью / Штанько И.Н., Хонина Т.Г., Бондарев А.Н., Шадрин Е.В., Чупахин О.Н., Ваневская Е.А., Мандра Ю.В., Базарный В.В., Ларионов Л.П., Григорьев С.С., Тузанкина И.А.; заявитель и патентообладатель – Ин-т орг. синтеза. – № 2013109945/04; заявл. 05.03.2013; опубл. 27.06.2014, Бюл. изобрет. № 18.

27. Пат. РФ № 2549445, МПК А61К 31/29, А61К 31/695, А61К 47/30, А61Р 1/02. Средство лечения пародонтита и заболеваний слизистой оболочки рта, ассоциированных с геликобактерной инфекцией, и способ его применения / Орлова Е.С., Брагин А.В., Акмалова Г.М., Хонина Т.Г., Шадрин Е.В., Нагаева М.О., Короткова Е.Е.; заявители и патентообладатели – Орлова Е.С., Акмалова Г.М. – № 2014104751/15; заявл. 12.02.2014; опубл. 27.04.2015, Бюл. изобрет. № 12.

28. Заявка РФ № 2014100727. Фармацевтическая композиция для лечения герпетических инфекций / Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Хонина Т.Г., Ваневская Е.А., Мандра Ю.В., Григорьев С.С., Жегалина Н.Н., Светлакова Е.Н., Власова М.И., Шимова М.Е.; заявители – Ин-т орг. синтеза, Уральский гос. мед. университет. – Заявл. 09.01.2014 . Положит. решение о выдаче пат. от 13.02.2015.
29. Заявка РФ № 2014119069. Средство для фиксации съемных зубных протезов / Мирсаев Т.Д., Жолудев С.Е., Чупахин О.Н., Бакуринских А.А., Хонина Т.Г., Иваненко М.В., Шадрина Е.В., Ларионов Л.П., Забокрицкий Н.А., Богданова Е.А., Сабирзянов Н.А.; заявители – Ин-т орг. синтеза, Уральский гос. мед. университет. – Заявл. 12.05.2014. Положит. решение о выдаче пат. от 03.03.2015.
30. Заявка РФ №2014127948. Средство для лечения воспалительных заболеваний пародонта / Мкртчян А.А., Ронь Г.И., Хонина Т.Г., Шадрина Е.В.; заявители – Мкртчян А.А., Ронь Г.И. – Заявл. 08.07.2014. На экспертизе по существу.
31. Заявка РФ № 2014133786. Средство наружной терапии больных акне / Кохан М.М. и др.; заявители – ООО «Уральский медико-химический центр». – Заявл. 15.08.2014. На экспертизе по существу.
32. Заявка РФ № 2015116823. Препарат и способ его применения при эндометритах у коров / Чарушин В.Н., Ряпосова М.В., Хонина Т.Г., Чупахин О.Н., Шкуратова И.А., Ларченко Е.Ю., Вершенина И.Ю., Кадочников Д.М., Сивкова У.В., Шилова Е.Н.; заявители – Уральский научно-иссл. вет. ин-т, Ин-т орг. синтеза. – Заявл. 30.04.2015. На экспертизе.
33. Заявка РФ. Средство для местного лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта и способ лечения красного плоского лишая слизистой оболочки полости рта / Жовтяк П.Б., Григорьев С.С., Хонина Т.Г., Шадрина Е.В., Чупахин О.Н., Ларионов Л.П., Чернышева Н.Д., Попова Н.А.; заявители – Ин-т орг. синтеза, Уральский гос. мед. Университет. – Заявл. 05.2015. На экспертизе.

Приложение 2 (выделено – 6 диссертаций по специальности стоматология)

Медицинские науки

1. Бояковская Т.Г. Разработка кремнийорганических глицерогидрогелей и сравнительная оценка их транскутанной активности: дис. ... канд.мед.наук. Челябинск, 2006.
2. Забокрицкий Н.А. Разработка экспериментальных образцов новой лекарственной формы пробиотика Субтилакт на основе бактерий *Bacillus subtilis* и *Lactobacillus plantarum* и изучение их фармакологических свойств в эксперименте: дис. ... канд.мед.наук. Челябинск, 2006.
3. Саркисян Н.Г. Совершенствование медикаментозного лечения хронического генерализованного пародонтита: дис. ... канд.мед.наук. Екатеринбург, 2008.
4. Шнейдер О.Л. Применение импульсного магнитофореза в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита с использованием композиций на основе кремнийорганического глицерогидрогеля: дис. ... канд.мед.наук. Екатеринбург, 2008.
5. Бурда В.Д. Разработка новых композиций на гидрофильных основах для лечебно-диагностических манипуляций в урологии и сравнительная оценка их фармацевтической активности в эксперименте: дис. ... канд.мед.наук. Челябинск, 2009.
6. Смирнова С.С. Оптимизация лечения рецессии десны: дис. ... канд.мед.наук. Екатеринбург, 2010.
7. Волков А.А. Разработка и доклиническое изучение новых фармацевтических композиций на основе димтилдиглицероксисилана для местного применения: дис. ... канд.мед.наук. Челябинск, 2011.
8. Григорьев С.С. Комплексная стоматологическая реабилитация больных с синдромом Шегрена (клинико-экспериментальное исследование): дис. ... докт.мед.наук. Екатеринбург, 2011.
9. Алтухов В.В. Закономерности и особенности ранозаживляющей активности новых фармацевтических композиций при термическом ожоге в эксперименте на животных: дис. ... канд.мед.наук. Челябинск, 2012.
10. Светлакова Е.Н. Пути повышения эффективности лечения хронического пародонтита с применением лазерного кюретажа: дис.... канд.мед.наук. Екатеринбург, 2012.
11. Забокрицкий Н.А. Обоснование направлений в разработке и экспериментальном изучении новых фармакологических препаратов на основе пробиотиков и их биологически активных продуктов дисс.... докт. мед. наук. Челябинск, 2014 г.
12. Ваневская Е.А. Клинико-экспериментальное обоснование повышения эффективности комплексного лечения пациентов с простым герпесом губ: дисс.... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2014 г.

Фармацевтические науки

13. Сорокин П.В. Технология и доклиническое изучение кремнийтитанорганического глицерогидрогеля, фармацевтических композиций на гидрофильных основах: дис. ...канд.фарм.наук. Пермь, 2009.

Ветеринарные науки

14. Баркова А.С. Особенности диагностики и лечения заболеваний сосков вымени у высокопродуктивных коров: дис. ... канд.вет.н. Санкт-Петербург, 2008.

15. Липчинская А.К. Роль патологии сосков молочной железы в развитии маститов у коров при машинном доении: дис. ... канд.вет.наук. Москва, 2010.

16. Баранова А.Г. Морфофункциональные особенности сосков вымени коров при гиперкератозе и эффективность применения фармацевтической композиции Силативит и СО₂-экстракт календулы: дис. ... канд.вет.наук. Воронеж, 2013.

17. Елесин А.В. Симптоматика болезней сосков вымени у высокопродуктивных коров и разработка методов их лечения: дис. ... д.вет.наук. Санкт-Петербург, 2013.

18. Стуков А.Н. Задержание последа у высокопродуктивных коров и методы его профилактики и лечения: дис. ... канд.вет.наук. Воронеж, 2013.

Химические науки

19. Шадрина Е.В. Синтез и свойства полиолатов кремния и гидрогелей на их основе: дис. ... канд.хим.наук. Екатеринбург, 2011.

20. Хонина Т.Г. Фармакологически активные полиолаты кремния и титана и гидрогели на их основе: синтез, свойства, применение: дис. ... докт.хим.наук. Казань, 2012.

21. Богданова Е.А. Физико-химические свойства биоактивных композиционных материалов на основе фосфатов кальция и кремнийорганических соединений: дис. ... канд.хим.наук. Екатеринбург, 2012.

22. Иваненко М.В. Синтез и свойства титан- и кремнийтитансодержащих гидрогелей на основе биосовместимых полиолатов: дис. ... канд.хим.наук. Казань, 2013.

23. Ларченко Е.Ю. Диметилсилиловые эфиры глицерина и их производные. Синтез и свойства: дис. ... канд.хим.наук. Екатеринбург, 2015.

Благодарности

Уральский государственный медицинский университет

д.м.н., проф. **Ларионов Л.П.**, д.м.н., проф. **Ронь Г.И.**, д.м.н., проф. **Мандра Ю.В.**,
д.м.н., проф. **Жолудев С.Е.**, д.б.н., проф. **Баньков В.И.**, д.м.н., проф. **Журавлев В.П.**,
д.фарм.н., проф. **Петров А.Ю.**, д.м.н., **Григорьев С.С.**, д.м.н., проф. **Базарный В.В.**,
д.м.н. **Забокрицкий Н.А.**, к.м.н, доц. **Чернышева Н.Д.**, к.м.н., асс. **Мирсаев Т.Д.**,
к.м.н. **Бояковская Т.Г.**, к.м.н. **Саркисян Н.Г.**, к.м.н. **Шнейдер О.Л.**, к.фарм.н. **Сорокин П.В.**,
к.м.н. **Смирнова С.С.**, к.м.н. **Бурда В.Д.**, к.м.н. **Волков А.А.**, к.м.н. **Ваневская Е. А.**
асп. **Сахаутдинова Р.Р.**

Уральский государственный аграрный университет

д.в.н., проф. **Колчина А.Ф.**, д.в.н., доц. **Елесин А.В.**, к.в.н., доц. **Баркова А.С.**

ФАНО Уральский научно-исследовательский ветеринарный институт

д.в.н., проф. **Шкуратова И.А.**, д.б.н., доц. **Ряпосова М.В.**, врач-технолог **Кадочников Д.М.**

Институт химии твердого тела УрО РАН

д.х.н., проф. **Яценко С.П.**, д.х.н., вед.н.с. **Сабирзянов Н.А.**, к.х.н., н.с. **Богданова Е.А.**

Институт иммунологии и физиологии УрО РАН

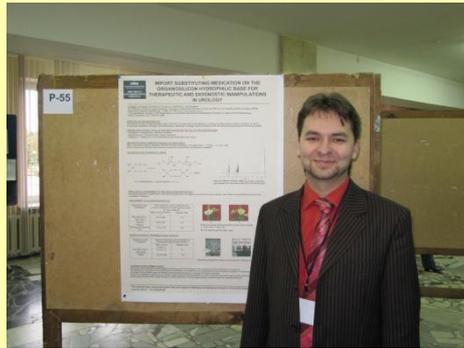
д.м.н., проф. **Тузанкина И.А.**, д.б.н. **Данилова И.Г.**

Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии

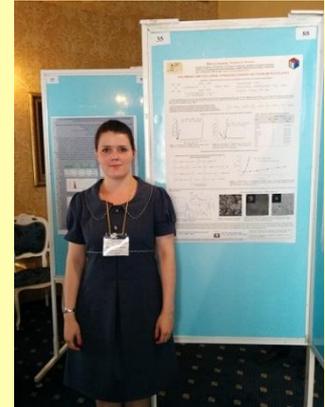
д.м.н., проф. **Кунгуров Н.В.**, д.м.н., проф. **Зильберберг Н.В.**, д.м.н., проф. **Кохан М.М.**,
д.м.н., **Евстигнеева Н.П.**



к.х.н., н.с. Шадрина Е.В.



асп. Бойко А.А.



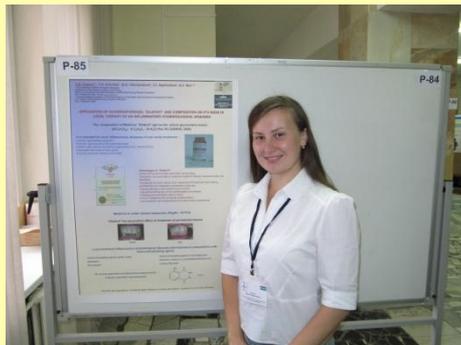
к.х.н., м.н.с. Иваненко М.В.



д.х.н., в.н.с. Хонина Т.Г.



к.х.н., м.н.с. Ларченко Е.Ю.



м.н.с. Штанько И.Н.



асп. Бондарев А.Н.

Благодарим за внимание

Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН

вед.н.с., д.х.н. Хонина Татьяна Григорьевна

(343) 362-34-85

khonina@ios.uran.ru