

Фармацевтическая ТЕХНОЛОГИЯ

Высокомолекулярные соединения в фармации и медицине

Учебное пособие

Под редакцией профессора И.И. Краснюка (ст.)

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ФГАУ «Федеральный институт развития образования»
в качестве учебного пособия для использования в учебном процессе
образовательных организаций, реализующих программы высшего
образования по специальности 33.05.01 «Фармация»

Регистрационный номер рецензии 102 от 25 апреля 2016 года



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2017

- полимерные материалы для биоинженерии, создания высокоэффективных биокатализаторов;
- сорбционные материалы и мембраны для очистки крови, разделения изомеров в биотехнологии;
- материалы для биологических методов анализа;
- материалы для создания изделий, используемых вне организма (корпусы и компоненты медицинских приборов, упаковочных конструкций и др.).

В книге мы рассмотрим использование полимеров в таких важнейших для человеческого общества отраслях, как медицина и фармация: роль полимеров в создании эффективных лекарственных форм, терапевтических систем направленного транспорта лекарственных средств, эндопротезов, дадим общую характеристику основных групп полимеров для фармации и медицины, познакомимся с основными требованиями, предъявляемыми к этим материалам по типу функционального назначения.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И МЕТОДЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

Основные понятия и термины химии высокомолекулярных соединений

Высокомолекулярные соединения — вещества с большой молекулярной массой (ММ) от нескольких тысяч до нескольких миллионов Да. ВМС состоят из громадных молекул — макромолекул, в состав которых входят тысячи химически или координационно связанных атомов. Большинство ВМС являются полимерами, т.е. их макромолекулы состоят из множества повторяющихся группировок или мономерных звеньев, соединенных между собой химическими связями. Число мономерных звеньев обычно велико и, кроме того, непостоянно, поэтому каждый образец полимера состоит из смеси макромолекул различной ММ. Полимеры, состоящие из одинаковых мономерных звеньев, но различающиеся по молекулярной массе, называют полимергомологами. Полимергомологическая разница — это разница между длиной макромолекулы и длиной другой макромолекулы, равная элементарному звену мономера $(-R-)_{n} < (-R-)_{n+1}$. Область изменения значений молекулярных масс (ММ) макромолекул полимера (молекулярно-массовое

распределение) может быть и узкой, и широкой. Олигомеры, члены гомологических рядов, занимают по значению молекулярных масс область между мономерами и ВМС (ММ от 500 до 5000 Да).

Классификация высокомолекулярных соединений

По происхождению полимеры делят на природные, искусственные и синтетические. ВМС, полученные химической модификацией природных полимеров, например из целлюлозы получают метилцеллюлозу, называют искусственными полимерами. ВМС природного происхождения получают из растений или из животного сырья путем экстрагирования, фракционного осаждения, ряда химико-технологических операций (целлюлозу получают из древесины). Неорганические природные ВМС образуются в результате геохимических процессов в земной коре. Основные пути получения синтетических ВМС — полимеризация и поликонденсация.

Макромолекула может представлять собой открытую цепь атомов (линейный полимер), цепь с разветвлениями (разветвленный полимер) и трехмерную сетку (сетчатый полимер) (рис. 1.1).

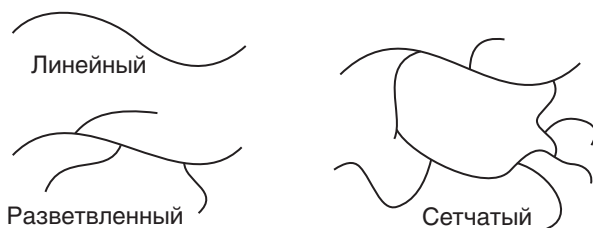


Рис. 1.1. Структура скелета макромолекулы

По химическому составу различают гомополимеры (содержат одинаковые мономерные звенья) и сополимеры (содержат два и более типов мономерных звеньев). Полимеры, содержащие в главной цепи макромолекулы одинаковые атомы, называются гомоцепными, а если атомы разные — гетероцепными. Среди первых наиболее распространены карбоцепные полимеры, главная цепь которых содержит только атомы углерода (полиэтилен, полипропилен). Макромолекулы одного и того же химического состава могут быть построены из разных стереоизомеров звена. Полимеры, макромолекулы которых построены из звеньев одинаковой пространственной конфигурации или из звеньев разной конфигурации, но чередующиеся в цепи с определенной периодично-

стью, называются стереорегулярными полимерами. Стереорегулярные полимеры характеризуются периодом идентичности — расстоянием между двумя одинаково расположенными в пространстве группами атомов, позволяющем делать вывод о регулярном строении макромолекулы. Полимеры с произвольным чередованием звеньев различной пространственной конфигурации называют нестереорегулярными или атактическими. ВМС, в которых каждый стереоизомер звена образует достаточно длинные непрерывные последовательности, соединяющие друг друга в пределах одной макромолекулы, называют стерео-блок-сополимерами.

В зависимости от характера распределения различных звеньев в макромолекуле полимеров их делят на регулярные и нерегулярные. В регулярных макромолекулах есть определенная периодичность распределения звеньев $-A-B-A-B-A-B-$. Для нерегулярных сополимеров характерно случайное или статистическое распределение звеньев $-A-B-A-A-B-A-B-B-B-$. Соплимеры, в которых достаточно длинные непрерывные последовательности, образованные каждым из звеньев, сменяют друг друга в пределах макромолекулы, называют блок-сополимерами. Последние называют регулярными, если длины блоков и их чередование подчиняются определенной периодичности. Привитыми сополимерами именуют такие ВМС, у которых к внутренним (неконцевым) звеньям цепи одного химического состава или строения могут быть присоединены одна или несколько цепей другого состава либо строения (рис. 1.2).

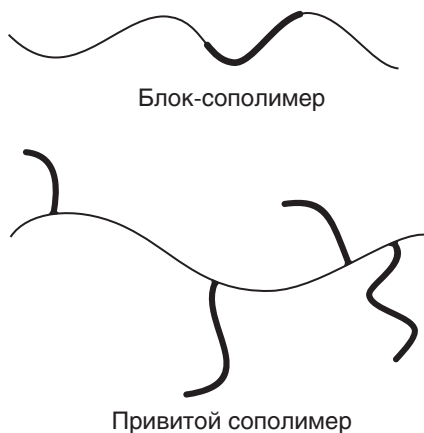


Рис. 1.2. Схематическое изображение блок-сополимера и привитого сополимера

В зависимости от формы макромолекулы полимеры делят на глобулярные (макромолекула имеет форму глобулы — шара) и фибриллярные (макромолекула представляет собой линейные или слабозветвленные цепи). Цепи молекул внутри каждой фибриллы ориентированы в одном и том же направлении, например в целлюлозе. Глобула образуется в основном из гибких цепей линейной макромолекулы, сворачивающейся за счет внутримолекулярного взаимодействия. В одной глобуле может содержаться несколько макромолекул. Глобулярную структуру имеют белки крови, например глобулин.

Полимеры обладают специфическим комплексом физико-химических и механических свойств: 1) способность к большим обратимым (высокоэластичным) деформациям; 2) способность образовывать высокопрочные волокна и пленки; 3) способность в высокоэластичном состоянии набухать перед растворением и образовывать высоковязкие растворы. Эти свойства обусловлены цепным строением макромолекул, их гибкостью и наиболее полно выражены у линейных полимеров. Разветвленные полимеры имеют менее выраженный комплекс указанных свойств, а шитые — вообще нерастворимы, неплавки и, как правило, если шивка частая, не обладают высокоэластичной деформацией.

По агрегатному состоянию ВМС могут находиться в твердом и жидком состоянии, исключая третье, газообразное. В твердом агрегатном состоянии тело обладает собственными объемом и формой и сопротивляется их изменению при внешних воздействиях. Это могут быть аморфные линейные и пространственно-структурированные полимеры в стеклообразном и высокоэластичном состоянии, полимерные студни, кристаллические полимерные тела. В жидком агрегатном состоянии находятся аморфные линейные полимеры в вязкотекучей форме, в том числе расплавы кристаллических ВМС, а также обладающие текучестью растворы полимеров.

По фазовому состоянию ВМС могут быть кристаллическими или аморфными. Необходимое условие кристаллизации — регулярность строения цепей. Возможно образование разнообразных кристаллических форм (фибрилл, сферолитов, монокристаллов и т.д.), тип которых во многом определяет свойства полимерного материала. Аморфные ВМС, помимо эластичного, могут находиться в двух других агрегатных состояниях: стеклообразном и вязкотекучем. Полимеры, которые переходят из высокоэластичного состояния в стеклообразное, при температурах ниже комнатной относят к эластомерам, а при более высокой

температуре — к пластикам. Кристаллические ВМС обычно являются пластиками [5].

Некоторые свойства высокомолекулярных соединений

В настоящее время вспомогательные материалы макро- и микроуровня, созданные на основе полимерных носителей, вызывают возрастающий интерес в фармации, поскольку они представляют один из видов терапевтических систем и способны транспортировать ЛВ внутрь клеток. При циркуляции таких носителей содержащееся в них ЛВ защищено от инактивации, а действие лекарственного препарата пролонгируется. Кроме того, наносистемы доставки ЛВ на основе полимерных носителей имеют следующие преимущества:

- быстрое и воспроизводимое получение в больших количествах;
- возможность включения плохо растворимых в воде веществ;
- регулирование накопления препарата в различных органах и тканях организма в зависимости от размера частиц.

Помимо этого известно, что ряд полимеров, в частности амфифильные полимеры, хорошо абсорбируются после применения и, следовательно, могут быть доставлены к отдельным органам или тканям — с помощью самих полимерных форм доставки либо с помощью различных материалов, поверхности которых покрыты полимерами. Благодаря этому амфифильные полимеры широко используют в качестве вспомогательного средства для основной системы доставки, причем даже сравнительно небольшая концентрация амфифильных полимеров способна резко увеличить эффективность системы.

В этом случае сами полимеры и наноносители на их основе выполняют следующие функции:

- увеличение абсорбции лекарственного вещества клеточной мембраной — выступая в качестве смачивающего агента, амфифильные полимеры облегчают абсорбцию лекарственного вещества клеточной стенкой, они увеличивают область взаимодействия лекарственного вещества с клетками благодаря поддержанию межфазного контакта;
- увеличение растворимости лекарственного вещества в носителе — в зависимости от типа носителя и количества растворенного лекарственного вещества амфифильные полимеры за счет своих свойств могут значительно повысить растворяющую способность растворителя;