

## Содержание лекционного курса

### Лекции № 1-2. Носители лекарственных препаратов

**Цель:** Ознакомление с требованиями, предъявляемым к медицинским полимерам, классификацией и широко распространенными полимерами-носителями.

**Ключевые слова:** Медицинские полимеры, пролонгация, токсичность, направленный транспорт, природные полимер-носители, синтетические полимер-носители, неорганические полимер-носители, глины, силикагель, кремнеземы.

### Основные вопросы (положения) и краткое содержание.

#### 1.1 Физиологически активные полимеры

Медицинские полимеры по принципу действия и способу получения можно разделить на полимеры с собственной физиологической активностью и физиологически активные полимеры (ФАП), физиологическая активность которых зависит от низко- и высокомолекулярных физиологически активных веществ (ФАВ), связанных различными способами. Второй тип для удобства принято называть привитыми ФАП. В данном методическом пособии речь пойдет, в основном, о втором типе ФАП.

##### 1.1.1 Полимеры с собственной физиологической активностью

Не учитывая биополимеры (ферменты, гормоны и другие), синтетические и искусственные полимеры по физиологической активности и структуре делятся на пять больших групп.

1. Нейтральные полимеры с неспецифической активностью. Физиологическая активность таких полимеров различна, потому что, их активность связана не с определенной структурой, а с физико-химическими свойствами: молекулярной массой и молекулярно-массовым распределением. Важным свойством данных полимеров является то, что они не связываются со структурными единицами организма.

К этой группе относятся полимеры с противообморочным и дезинтоксикационным действием. Например, известный кровозаменитель – клинический декстран («Полиглюкин»), низкомолекулярный поливинилпирролидон (ПВП, гемодез), поливиниловый спирт (ПВС, «Полидез»).

2. Поликатионы, физиологическая активность которых, в основном, зависит от плотности и распределения положительного заряда, а также от особенностей структуры (гидрофильно-липофильный баланс, функциональные группы, молекулярная масса и др). Поликатионы, образуя с полианионами организма – биополимерами прочные полиэлектролитные комплексы, взаимодействуют кооперативно. Важными представителями являются ионены – гетероцепные полимеры, в основной цепи которых имеется четвертичный азот.

3. Полианионы, физиологическая активность которых зависит от отрицательного заряда. От поликатионов отличаются тем, что они являются аналогами биополимеров организма, а также схожи с ними по физиологической активности. Среди них важными являются сульфосоли полимеров (поливинилсульфонаты, поливинилсульфаты, сульфаты декстрана), поликарбоновые кислоты (полиакриловая и полиметакриловая), сополимеры «пирана».

4. Синтетические аналоги нуклеиновых кислот, у которых вместо углеродно-фосфатного скелета находится синтетический полимер. В зависимости от природы заряда они делятся на электронейтральные, полианионные и поликатионные. Их получают, чаще всего, полимеризацией нуклеиновых оснований, реже, взаимодействием полимеров с азотистыми основаниями.

5. Полимеры с другими различными функциональными группами. К этой группе относятся полимеры с различной структурой и механизмом действия. Они также, как и полиэлектролиты взаимодействуют кооперативно с биополимерами. Отличительная особенность от других групп является то, что их невозможно объединить по структуре и отнести к одной определенной группе. К настоящему времени еще до конца не доказан механизм их действия. В качестве примера можно привести поли-2-винилпиридин-4-оксид с противосиликозным действием.

### 1.1.2 Привитые физиологически активные полимеры

Одна из больших групп медицинских полимеров – это высокомолекулярные полимеры с ФАВ, присоединенным к основной цепи. Полимерное соединение, в основном, выполняет функцию носителя (депо, матрица). За активность соединения отвечает присоединенное ФАВ, а свойство системы, в общем, определяется полимером-носителем. После внедрения в организм возможно действие всего привитого ФАП или отдельно отщепленного от полимера активного начала (рис. 1.1).

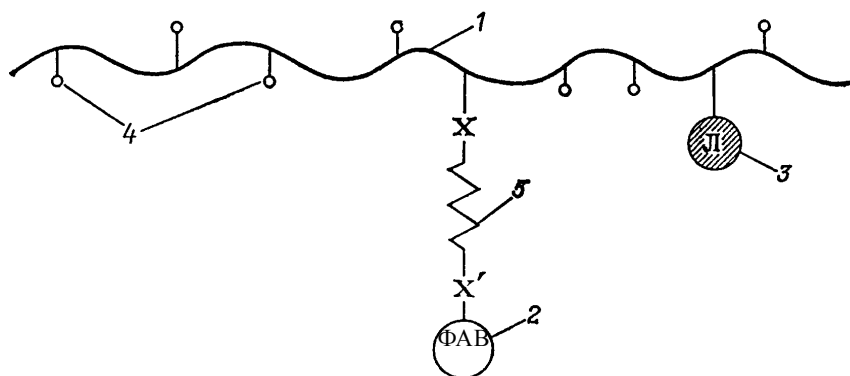


Рис. 1.1 Физиологически активный полимер - модель Рингсдорфа

1 – полимер-носитель; 2 – ФАВ; 3 – лиганд, ответственный за направленный транспорт макромолекулы (вектор); 4 – гидрофильная группа, ответственная за растворимость полимера в воде; 5 – «связка» между полимером-носителем и ФАВ; X – ковалентная связь между «связкой» и полимером-носителем; X' – ковалентная связь между «связкой» и ФАВ.

В целом, определение количества присоединенного к полимеру-носителю лекарственного вещества является сложной проблемой, требующей специальных методов исследования. Чрезмерное количество лекарства приводит к распылению ее значительной части в пространстве, неполному ее действию. А в случае малого количества лекарства, при ее низкой активности, лечебное действие системы полимер-лекарство не достаточно.

Немаловажной является роль связующего звена между полимером-носителем и лекарственным веществом. Связь полимер-лекарство должна разорваться в нужном месте и в необходимое время, что определяется механизмом действия лекарственной системы. В зависимости от этого бывают разными строение и устойчивость к гидролизу связи между полимером и лекарством.

## 1.2 Виды химической связи между полимером и лекарством

Способы получения полимерных форм лекарственных веществ различны. В зависимости от свойств лекарства, исполняемой функции, лекарственное вещество можно связать с полимером следующими методами:

1. Связывание лекарственного вещества с полимером-носителем механическим способом, например капсулированием;
2. Связывание ФАВ с полимером-носителем за счет межмолекулярных сил, электростатических, некулоновских (водородные, гидрофобные связи) или ковалентной связей между функциональными группами лекарства и полимера;
3. Образование полимерных систем за счет полимеризации или поликонденсации функциональных производных ФАВ;
4. Образование полимерных систем за счет взаимодействия ФАВ с би- или полифункциональными сшивающими агентами;
5. Связывание ФАВ с полимером-носителем с помощью сшивающего агента.

Наряду с этим, используются и смешанные методы. В любом случае, видим, что при получении полимерных форм, в основном, применяется химическая связь (кроме механического метода).

Видов химической связи, применяемых для связывания лекарственного вещества с полимером-носителем много. Это – ковалентная, ионная (электростатическая) связи, гидрофобные взаимодействия, водородные связи, ван-дер-ваальсовы силы и т.д. Среди этих связей самая крепкая – ковалентная связь. Для ковалентного связывания, обычно, используются –ОН, –SH, –NH<sub>2</sub>, –NHR, –NR<sub>2</sub>, –CH=O, –COOH и др. функциональные группы полимера-носителя и ФАВ. Помимо

этого, эти группы обеспечивают растворимость полимеров в воде. Если ФАП оказывает действие за счет гидролиза, то для связывания можно использовать и функциональные группы лекарства, ответственные за ее активность. А если система полимер-лекарство действуют целостно, то эти группы должны быть свободными. В случае, если у полимера или лекарственного вещества нет удобных функциональных групп, то их вводят химическими методами. Но, при этом надо следить за тем, чтобы не изменилась их физиологическая активность.

Способность ковалентной связи к гидролизу зависит от характера связи, пространственного расположения основной полимерной цепи, связки и природы соседних групп.

На устойчивость к гидролизу связи полимер-лекарство влияет не только характер связи, но и другие факторы, свойственные для полимерных реакций. Такими факторами являются влияние соседних функциональных групп, пространственный и гидрофобный эффекты, плотность заряда и др. Эти факторы вносят значительные изменения в образование и гидролиз ФАП, динамику и кинетику высвобождения лекарственного вещества.

При необходимости, для уменьшения влияния таких факторов основной полимерной цепи на активное начало, можно ввести «связку» между полимером-носителем и лекарственным веществом. Изменяя длину, гибкость и природу связки, можно менять в нужном направлении своевременное и уместное отщепление, подвижность, активность, а также и другие свойства ФАВ.

Ионная связь (электростатическая), по сравнению с ковалентной связью, слабее и быстро гидролизуется под влиянием рН и ионной силы. Хотя, на первый взгляд, это покажется недостатком метода электростатического связывания лекарственного вещества с полимером, во многих случаях это может быть и выгодным. Для связывания лекарственного вещества с полимером-носителем, в основном, используются  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{N}^+\text{R}_4$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{PO}_3\text{H}$  и другие полярные функциональные группы полиэлектролитов. Во многих случаях электростатические связи дополнительно стабилизируются межмолекулярными силами взаимодействия: гидрофобные взаимодействия, водородные связи.

Роль дополнительных межмолекулярных сил, таких как гидрофобные взаимодействия, водородные связи, при связывании лекарственных веществ с полимерами значительна. В водных растворах в образовании таких дополнительных связей участвуют гидрофобные углеродные радикалы и гидрофильные протондонорные, протонакцепторные ( $-\text{CONH}_2$ , неионизированная  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ,  $-\text{OH}$ , и др.) функциональные группы полимера и ФАВ. Такие виды химической связи между полимером-носителем и лекарственным веществом, обычно, встречаются в

лечебных системах с использованием в качестве носителя неионогенного полимера (поливиниловый спирт, полиакриламид, поливинилпирролидон, поливиниловые эфиры, полиэтиленгликоль и др.). Несмотря на низкую прочность связи и степень пролонгации, при правильном применении, роль этих систем в медицинской практике значительна.

Собственная физиологическая активность лекарственного вещества, связанного с полимерной цепью, может быть выше, таким же или ниже таковой для свободного лекарства. Эти изменения связаны с особенностями полимера. Понижение активности, обычно, может быть связано с перекрыванием ФАВ, недоступностью нужного рецептора, а также, неполного высвобождения из полимера. А, повышение активности объясняется с накоплением под действием полимера около органа-мишеня большого количества ФАВ.

### **1.3 Требования, предъявляемые к полимерам-носителям**

Полимер-носитель определяет основные физико-химические свойства, немного биологическую активность ФАВ, а также объединяет в одно целое основные составные элементы ФАВ – активное начало, группы, распознающие орган-мишень и обеспечивающие внедрение в клетку. Требования, предъявляемые к полимерам-носителям, определяются методами и формами их применения. Если полимер применяется в твердом виде, то к нему предъявляются требования установленные Дж. Поратом в 1974 году:

1. Высокие механические свойства. Особенно, важны такие свойства, как твердость и прочность, устойчивость к трению.
2. Химическая и биологическая устойчивость во время химических превращений и в биологической среде.
3. Проводимость, вместимость и площадь поверхности должны быть на таком высоком уровне, чтобы облегчить реакции с лигандами и взаимодействующим с ним субстратами.
4. Возможность легкого применения удобных, с технологической точки зрения, форм (гранулы, мембраны, трубки, пленки и т.д.).
5. Легкость получения активных, реакционноспособных производных.
6. По возможности, должна быть низкой неспецифичная сорбция.

Иные требования предъявляются к лекарственным производным полимер-носителей, применяемым в виде водных растворов:

1. Нетоксичность, биосовместимость, т.е. не должны взаимодействовать с кровью, вызывать антигенные изменения. Ни полимер-носитель, ни его лекарственные производные в необходимой концентрации не должны быть токсичными. Поэтому, в основном, стремятся использовать в качестве полимера-носителя кровозаменители. В последнее время как носители часто используются физиологически активные полимеры альбумин, гепарин, сополимеры пирана и т.д. Такие полимеры за счет специфики переноса и взаимодействия с клеткой увеличивают действие лекарственного

вещества. В этом случае, необходимо учитывать и дополнительное биологическое действие.

2. Должна высвобождаться из организма. Для этого должны быть на достаточном уровне молекулярная масса и показатель молекулярно-массового распределения полимера-носителя. Молекулярная масса полимерного лекарства должна быть достаточно большой, чтобы оно долго находилось в кровообращении. Для большинства полимеров-носителей наиболее приемлемая молекулярная масса находится в пределах от 20 до 80 тысяч. Для полимеров, не подвергающихся биодеструкции (карбоцепные полимеры не разрушаются), масса ограничивается 30000.

3. В составе полимера-носителя должны быть функциональные группы с высокой взаимодействующей способностью с лекарством, не вступающие в дополнительные реакции (гидролиз, сшивание и др.). К таким группам относятся  $-OH$ ,  $-NH_2$ ,  $-CH=O$ ,  $-COOH$ . Реакция присоединения лекарства, по возможности, должна быть простой.

4. При связывании с лекарственным веществом не допускать потерю биологической активности за счет разрушения, денатурации или других химических превращений активного соединения.

5. Полимер должен быть растворим в воде. Растворимость достигается за счет определенного гидрофильно-липофильного баланса между полярными группами и гидрофильными участками полимера (в большинстве случаев основная гидрофобная цепь).

6. Высокая чистота полимера-носителя (от мономера, растворителей, токсичных низкомолекулярных фракций).

7. Полимер-носитель должен быть дешевым, в достаточном количестве, желателен получаемый в промышленности.

По химической природе носители лекарственных веществ являются функциональными полимерами. Во всех таких полимерах есть боковая цепь, состоящая из 1 до 5-7 атомов. Хотя такие карбоцепные полимеры, как поливиниламин, полиакриловая и полиметакриловая кислоты, полиакриламид, поливиниловый спирт и другие, не подвергаются биодеструкции, они широко применяются в качестве носителей. При использовании таких гомополимеров в качестве носителей, одна часть функциональных групп участвует в связывании с ФАВ, а другая часть отвечает за растворимость полимерного лекарства. Во многих случаях, для связывания лекарства и достижения растворимости, приемлемо использование различных групп. Для этого можно взять сополимеры мономеров с гидрофильными, но нефункциональными и мономеров с функциональными группами. За счет этого можно регулировать, при необходимости, состав сополимера и микроструктуру цепи. В качестве гидрофильного сомономера, чаще всего, используются N-винилпирролидон, акриламид, N-(2-гидроксипропил)-акриламид и 2-гидроксиэтилметакрилат. В качестве связывающего сополимера используют кротоновый альдегид, акриловую и метакриловую кислоты, акролеин, кротоновую кислоту, малеиновый ангидрид, виниламин и производные винилового спирта и др.

Из гетероцепных полимеров как носители используются полиэтиленмин, полиэтиленгликоль, полиаминные кислоты, полиамиды, полиэферы.

Все три класса природных полимеров: полисахариды, белки и нуклеиновые кислоты успешно используются как носители ФАВ. На основе полисахаридов – декстрана, крахмала, агара, белков – желатина, альбумина, иммуноглобулинов получают полимерные формы многочисленных лекарственных веществ. Нуклеиновые кислоты как носители используются реже (в большинстве случаев для иммобилизации противоопухолевых препаратов). Применение природных полимеров в медицинских целях имеет свои преимущества. Во-первых, они сами обладают биологической активностью, поэтому усиливают физиологическую активность лекарства. Во-вторых, они в организме под действием ферментов подвергаются биодеструкции, а их продукты разложения являются безвредными для организма.

В заключение, можно сказать, что полимеров, соответствующих всем вышеперечисленным требованиям, не существует. С чем и связана сложность, важность и разнообразие научных исследований в данной области.

#### **1.4 Лекарственные системы с пролонгационным действием**

Изучение физиологически активных полимеров началась с важной идеи, по которой за счет использования соединенного с полимером лекарственного вещества увеличить время ее действия (пролонгация). *Пролонгацией действия лекарства называется уменьшение дозировки лекарственного вещества на курс лечения или же увеличение времени его действия при одной и той же дозировке.*

Сущность данной проблемы в следующем. Одна из проблем при использовании лекарственного вещества - увеличение времени действия внедренного разными методами в организм лекарства. Для того, чтобы поддерживать концентрацию лекарства в организме на нужном уровне, необходим его частый прием, а это в свою очередь приводит к побочным эффектам. Например, в сутки надо принимать 20 грамм ценного препарата ПАСК (парааминосалициловая кислота) против туберкулеза, а на целый курс лечения необходимо 2 кг. Поэтому, при лечении продолжительных заболеваний, как онкологические, сердечно-сосудистые, требующие длительного приема в больших количествах лекарств, роль пролонгации огромна. Было предположено, что причиной пролонгационного эффекта является образование комплекса за счет химических связей разной природы между лекарственным веществом и полимером. От лекарственных систем, введенных в состав макромолекулы за счет химической связи такие полимер-лекарственные комплексы главным образом отличаются прочностью связи. Так, если в комплексе энергия связи составляет 5-8 ккал/моль, то при связывании ковалентной связью достигает 100 ккал/моль.

Образование легко разлагающихся в организме комплексных соединений в корне изменяют терапевтическое действие и полимера и связанного с ним лекарства. Полимерные кровезаменители рекомендуют связывать со следующими лекарственными веществами:

- а) антикогулянтами;
- б) анестезирующими препаратами;
- в) соединениями, оказывающими антисклерозное действие;
- г) лекарствами против туберкулеза;
- д) противоопухолевыми лекарствами;
- е) антибиотиками;
- ж) лекарствами против других болезней.

Таким образом, по теории, с полимерами можно связать все лекарственные вещества. Являющийся самым хорошим кровезаменителем поливинилпирролидон, для этих целей не пригоден. Удобными для присоединения функциональными группами являются  $-OH$ ,  $-CH=O$ ,  $-CONH_2$ ,  $-CONHCH_2OH$ , подвижный галоген, а также спиртовая, кислотная, аминная, амидная и др. группы лекарственного вещества, хорошо вступающие в реакции. Поэтому были синтезированы сополимеры винилпирролидона и винилового спирта с ненасыщенными соединениями с разными активными функциональными группами и получены их комплексы с лекарственными веществами.

Пролонгация лекарственного вещества должна проводиться в соответствии с определенными условиями. Концентрация лекарственного вещества в организме должна держаться на оптимальном уровне в течение определенного времени, этот уровень не должен значительно меняться при разложении полимер-лекарственного комплекса. Особенно это очень важно для антибиотиков, потому что изменение концентрации в организме приводит к ослаблению терапевтического действия и формированию приспособленных к действию антибиотика штаммов микроорганизмов.

По мнению японских ученых, идеальная пролонгационная система для внедрения лекарства в организм должна отвечать шести требованиям и выполнять следующие функции:

- 1) функцию тары для лекарственного вещества;
- 2) функцию источника энергии, необходимой для высвобождения лекарства из тары и переноса его в организм;
- 3) функцию регулирования скорости высвобождения лекарства из тары;
- 4) функцию элемента, контролирующего и определяющего зависимость скорости высвобождения лекарства от времени;
- 5) биологическую контрольно-управляющую функцию процесса пролонгационного внедрения всего лекарства;
- 6) функцию основы для осуществления всех перечисленных функций.



Так как все перечисленные функции беспрекословно выполняются природными частями тела, то очень хорошую пролонгационную систему, по своему, можно рассматривать как искусственный внутренний орган. В полимерной пролонгационной системе источником энергии, обеспечивающим высвобождение лекарственного вещества с заранее задуманной скоростью, является разница между концентрациями внутри и снаружи матрицы.

Количественное определение пролонгационного эффекта, точнее, методы определения концентрации лекарственного препарата в крови и распределения в организме были получены в первой половине прошлого века. Исследования показали, что оптимальная концентрация лекарства в организме зависит от метода внедрения, количества принятой дозы и частоты приема. Было предложено водить вначале достаточную дозу, а затем в процессе всего лечения поддерживать ее концентрацию небольшими дозами. В качестве критерия оценки концентрации лекарства, оказывающей терапевтическое действие в организме, было введено понятие периода биологического полураспада лекарственного препарата. Периодом биологического полураспада называется количество времени, необходимое для дезактивации или высвобождения из организма половины препарата, введенного человеку или животному. Чтобы рассчитать его в 1957 году Е. Нельсон предложил следующую формулу:

$$A = \frac{0,693 \cdot Bh}{t_{1/2}}, \quad (1.1)$$

где  $A$  – оптимальная терапевтическая концентрация лекарственного препарата в определенное время;

$0,693$  – коэффициент пролонгации;

$B$  – начальная доза однократно введенного лекарства;

$h$  – необходимая пролонгация, часы;

$t_{1/2}$  – период биологического полураспада, часы.

Пользуясь данной формулой, можно рассчитать необходимую терапевтическую дозу при данном времени пролонгации. Из данной формулы видно, что чем дольше период биологического полураспада, тем меньше доза лекарственного препарата для поддержания оптимальной концентрации.

Степень пролонгации, наравне с этим, зависит от скорости высвобождения активного вещества из введенной основы, накопления лекарства в органе и клетках, скорости дезактивации и высвобождения из организма. По формуле Т. Теорелла максимальная концентрация препарата в крови прямо пропорциональна введенной дозе лекарства и скорости усвоения, обратно пропорциональна высвобождению препарата из организма:

$$M = \frac{DP}{B},$$

(1.2)

где М – максимальная концентрация лекарства в крови;

Д – доза лекарства;

Р – скорость усвоения;

В – скорость высвобождения лекарства через почки.

Поэтому для приготовления пролонгационной лекарственной системы исследования должны проводиться в следующих направлениях: а) высвобождение лекарственного вещества из организма; б) усваиваемость препарата; в) дезактивации лекарственного начала в организме. Полимеры благодаря присущим им особым свойствам дают возможность осуществить данные направления. Теперь перейдем к основным группам полимеров, применяемым в медицине как носители.

### **1.5 Широко распространенные медицинские полимеры**

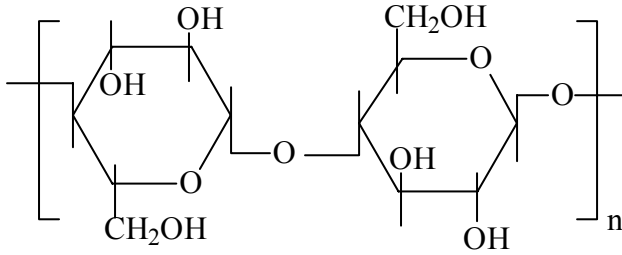
Медицинское применение полимеров различно. В связи с затрагиваемой проблемой, остановимся на функции полимеров как носителей лекарственных веществ. Диапазон применяемых для этой цели полимеров невелик, что связано с жесткими требованиями, предъявляемыми к полимерам-носителям. В основном, это некоторые синтетические и природные полимеры. Наравне с ними как носители перспективны и разные неорганические материалы – глины, силикагели, уголь, графитовая сажа, металлы и их оксиды и другие. Теперь подробнее остановимся на основных классах этих носителей.

#### **1.5.1 Природные полимеры**

Ценность природных полимеров в качестве носителей – их достаточное количество, наличие в большом количестве функциональных групп, вступающих в реакцию, и гидрофильность. В связи с этим, в их водных растворах происходят различные химические превращения. А, основными недостатками являются неустойчивость к действию микроорганизмов, сложность технологических процессов обработки (связано с неустойчивостью) и дороговизна многих из них.

**Полисахариды.** Среди полисахаридов для транспорта лекарственных веществ используются целлюлоза, декстран, агароза, крахмал и их производные.

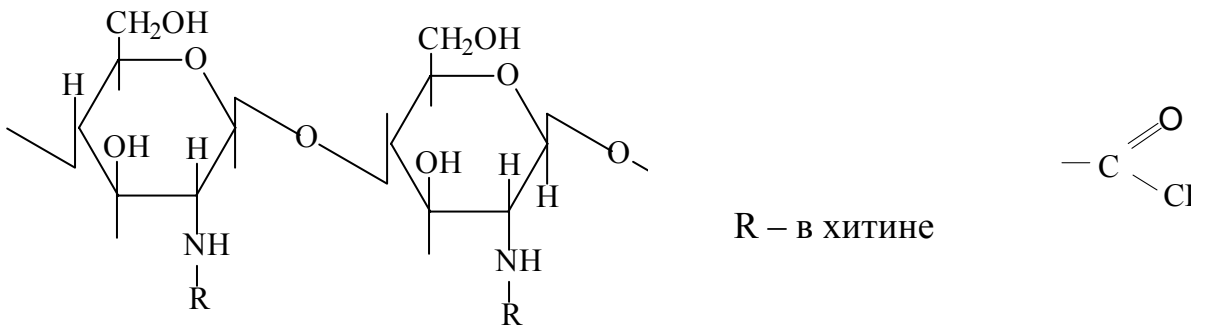
**Целлюлоза** по строению является поли-1,4-β-Д-глюкопиранозил- Д-глюкопиранозой.



Целлюлоза - гидрофильное соединение, наличие большого количества гидроксильных групп дает возможность легко видоизменять их, вводя в состав, разные заместители. Для повышения устойчивости целлюлозу обрабатывают эпихлоргидрином и сшивают (таблица 1.1).

Недостатком целлюлозы является ее неустойчивость к действию сильных кислот, щелочей и окислителей.

**Хитин** – аминополисахарид, являющийся основным составным внешнего слоя ракообразных насекомых. Его структура следующая:



R – в хитине

в хитозане -



H


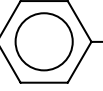
Строение хитина пористое, не растворяется в воде, разбавленных кислотах и щелочах, органических растворителях. Для повышения реакционной способности его обрабатывают глутаровым альдегидом.

**Таблица 1.1**

**Целлюлоза и его производные**

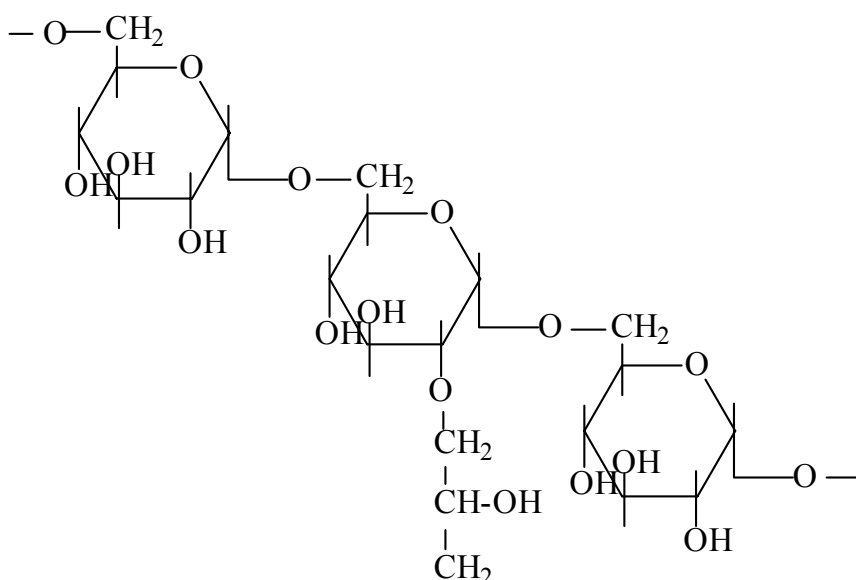
Заместитель	№	–	Название	Фирма
-------------	---	---	----------	-------

группы	продукта	производитель
-	Öäëpëîçà	"Whatman" (Àíãëÿ) "Sigma" (CIIA) "Bio-Rad-Labs" (CIIA)
O·(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Àìëíÿòëëöäëpëîçà	"Whatman" (Àíãëÿ)
OPO <sub>3</sub> H	Ôñôîðëëöäëpëîçà	"Whatman" (Àíãëÿ)
O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>	Àëÿòëëàìëíÿòëë-öäëpëîçà	"Bio-Rad-Labs" (CIIA)
OCH <sub>2</sub> COOH	Èàðáíêñëíàòëë- öäëpëîçà	"Bio-Rad-Labs" (CIIA)
O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	Àìëíÿòëëöäëpëîçà	"Bio-Rad-Labs" (CIIA)
O-CO -  -NH <sub>2</sub>	ĩ-Àìëíááíçìëë- öäëpëîçà	"Bio-Rad-Labs" (CIIA) "Serva" (Ããðíàíëÿ) "Reanal" (Âáíãðëÿ)
OCOCH <sub>2</sub> Br	Áðíòäòëëöäëpëîçà	"Reanal" (Âáíãðëÿ)
O(CH <sub>2</sub> )N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> OCO - 	Âáíçìëëäëÿòëë- àìëíÿòëëöäëpëîçà	"Reanal" (Âáíãðëÿ)
OCH <sub>2</sub> CONHNH <sub>2</sub>	Ãëàðçëãäðáíêñë- íàòëëöäëpëîçà	"Miles Labs" (Àíãëÿ)

$\text{OCH}_2\text{OCH}_2$ — 	i-àìèíááíçèèíêñè- iãðèëöãèèpèíçà	"Miles Labs" (Áíãèèý)
$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Äèýòèèàìèíýðèè- öãèèpèíçà	ÍÏ "Áèíðèìðããèòèá"
$\text{OCH}_2\text{COOH}$	Èãðáíèñèìáðèè- öãèèpèíçà	ÍÏ "Áèíðèìðããèòèá"
$\text{OCH}_2$ —  —NH	ĩ-Àìèíááíçèè- öãèèpèíçà	ÍÏ "Áèíðèìðããèòèá"
$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$	Ñóëüôíýðèèöãèèpèíçà	ÍÏ "Áèíðèìðããèòèá"
$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Òðèýòèèàìííèé- ýðèèöãèèpèíçà	ÍÏ "Áèíðèìðããèòèá"

**Хитозан** - диацетилованное производное, которое образуется в результате обработки хитина щелочным раствором. Из-за того, что у хитозана есть аминные группы, он используется для ковалентной иммобилизации препаратов (ферментов). Отличие от хитина – хорошо растворяется в минеральных и органических кислотах. Иммобилизованные на хитозане препараты отличаются устойчивостью к термообработке и микроорганизмам.

**Декстран** – поли-1,6-α-Д-глюкопиранозил-Д-глюкопираноза – разветвленный полисахарид. В основном, связан 1,6-глюкозидными связями:



Декстран – полисахарид, выделяемый микроорганизмами «*Lenconostoc mesenteroides*». Частичным кислотным гидролизом бактериального декстрана получают противообморочный кровезаменитель клинический декстран “Полиглюкин” и “Реополиглюкин” ( $M=35\pm 5$  тыс.). Известны аналогичные шведские препараты “Макродекс”, “Реомакродекс” (таблица 1.2).

**Таблица 1.2 Декстран и его производные**

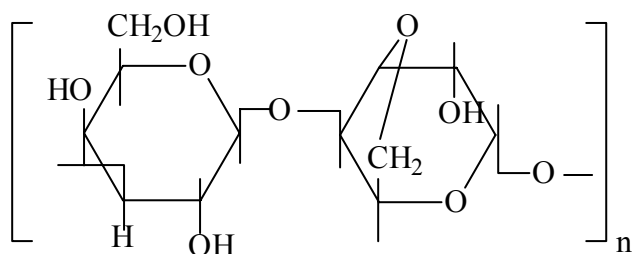
Функциональная группа	Название и марка	Ôèðìà
$OCH_2COOH$	Èàðáíêèèìàðèèññàðàááâêñ (CM)	"Pharmacia" (Øââöèÿ)
$O(CH_2)_3SO_3H$	Ñóèïðîñèèññàðàááâêñ (SP)	"Pharmacia" (Øââöèÿ)
$O(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$	Äèÿðèèàìèíÿðèè-ñàðàááâêñ (DEAE)	"Pharmacia" (Øââöèÿ)
$OCH_2CH_2N(C_2H_5)_2CH_2-CH(OH)CH_3$	Äèÿðèè-(2-èñèèðèèè)àìèíÿðèè-ñàðàááâêñ (QAE)	"Pharmacia" (Øââöèÿ)

$\text{OCH}_2\text{COOH}$	Íîññáëáèò (CM)	"Reanal" (Âáíãðèÿ)
$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$	Íîññáëáèò (SE)	"Reanal" (Âáíãðèÿ)
$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	Íîññáëáèò (DEAE)	"Reanal" (Âáíãðèÿ)

Сшиванием декстрана эпихлоргидрином получают химически устойчивые, гидрофильные гели. Изменяя количество сшивающего агента, можно регулировать набухаемость гелей и степень пористости. В научных и медицинских целях широко используются декстрановые гели, производимые под названием «сефадекс» и «молселект» фирм «Pharmacia» (Швеция) и «Reanal» (Венгрия). Выгодность применения декстранов в качестве носителей заключается в том, что они при расщеплении образуют безвредные продукты, участвующие в обмене веществ организма.

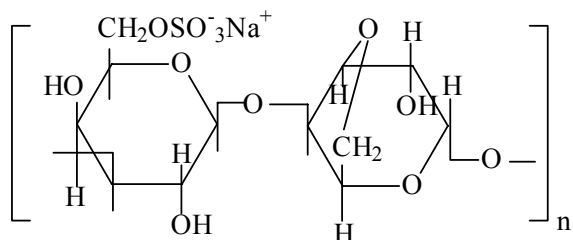
**Крахмал** – полисахарид, относящийся к группе декстранов и известный всем как пищевой продукт. Как носитель, в основном, для улучшения устойчивости (особенно к действию ферментов) используют пористый крахмал, обработанный сшивающими агентами, такими как глутаровый и муравьиный альдегиды.

**Агароза** как носитель используется чаще, по структуре поли- $\beta$ -галактопиранозил-3,6-ангидро- $\alpha$ -L-галактопираноза:




Агароза дорогой носитель, поэтому получают его легко восстанавливающиеся виды. При охлаждении 2-6 % горячих растворов получают пористые гели, состоящие из заряженных и нейтральных полисахаридов. При высушивании агароза подвергается необратимой деструкции, поэтому его хранят в виде водной суспензии. Агароза выпускается разными фирмами под названиями «сефароза» и «биогель». В производстве сефароза очищается от заряженного полисахарида. Для повышения химической и термической устойчивости из сефарозы обработкой 2,3-дибромпропанолом получают «сшитый» гель-сефарозу CL (таблица 1.3).

**Агар** – полисахарид, получаемый из красных морских водорослей, состоит из агарозы (80%) и агаропектина. В основном, состоит из цепей этерифицированной серной кислотой Д-галактозы и 3,6-ангидро-L-галактозы. Показывает полианионные свойства, так как в шести местах у остатка Д-галактопиранозы находятся сульфогруппы (в малом количестве).

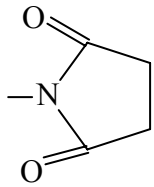


**Таблица 1.3**

**Препараты, получаемые на основе агарозы**

Заместитель OH группы	Название и марка	Концентрация агарозы, %	Размер частиц, мкм	Фирма
-	Агароза 6А	6	40-210	"Pharmacia" (Швеция)
-	Агароза 4А	4	40-190	"Pharmacia" (Швеция)
-	Агароза 2А	2	60-250	"Pharmacia" (Швеция)
-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> Cl	Агароза-CL-6А	6	-	"Pharmacia" (Швеция)
-OCH <sub>2</sub> COOH	Агароза-CL-6А	6	-	"Pharmacia" (Швеция)
-OCN	Агароза-4А	4	-	"Pharmacia" (Швеция)
O-CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -CH <sub>3</sub>	Агароза-CL-4А	4	-	"Pharmacia" (Швеция)
-OCH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -O- 	Агароза-CL-4А	4	-	"Pharmacia" (Швеция)
-	Агароза-0,5	10	Выпускается три вида: 149-290 74-149	"Bio-Rad-Labs" (США)
-	Агароза-1,5	8		"Bio-Rad-Labs" (США)

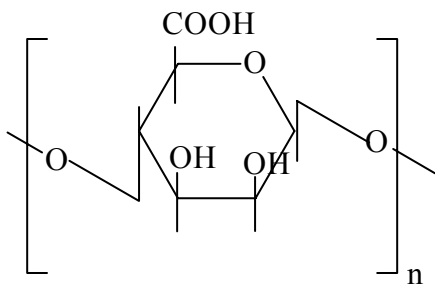


-	Áèîãâëü Å-5	6	38-74	"Bio-Rad-Labs" (США)
-	Áèîãâëü Å-15	4		"Bio-Rad-Labs" (США)
-	Áèîãâëü Å-50	2		"Bio-Rad-Labs" (США)
-	Áèîãâëü Å-150	1		"Bio-Rad-Labs" (США)
$-O(CH_2)_7N(C_2H_5)_2$	ÄÿÄÿ-áèîãâëü Å	-	-	"Pharmacia" (Øââöëÿ)
	Активированный		4	
	Ñî-ñâðàðîçà 4Å	-	-	"Pharmacia" (Øââöëÿ)
$-O-CH_2-\underset{\substack{  \\ OH}}{CH}-CH_2-O(CH_2)_4-O-CH_2-$	ÿîèñè-активированная ñâðàðîçà 6Å	6	6	"Pharmacia" (Øââöëÿ)

Преимуществом агара является его способность уже при низких концентрациях в воде образовывать механически прочные гели.

Поперечным сшиванием полимерных цепей агара эпихлоргидрином, диэпоксидом получают механически прочные, устойчивые к действию щелочей и нагреванию производные с регулируемой проводимостью. Д. Порат относит агар к идеальным носителям за счет большого количества оксигрупп, удобных для превращений, нетоксичности и дешевизны.

**Альгиновая кислота и ее соли** – полисахарид, состоящий из остатков β-1,4-связанного Д-маннурановой кислоты, который получают из коричневых морских водорослей:



Их растворимость в воде зависит от температуры и pH: хорошо растворяются в горячей и плохо в холодной воде.

**Белки.** Важность белков в качестве носителей лекарственных веществ заключается в их способности к биологическому разложению, нетоксичность, за счет фибриллярной структуры можно получать из них пленки, мембраны. Недостатком является высокое иммуногенное свойство (кроме коллагена и фиброина). К применяемым в качестве носителей белкам относятся кератин, коллаген, фиброин, миозин, альбумин.

**Кератин** – фибриллярный белок, относящийся к группе склеропротеинов. Шерсть, волосы, шелк и др. состоят из лекарственного кератина и он является побочным продуктом их переработки. Поэтому, преимуществом кератина является его доступность и дешевизна. Встречаются  $\alpha$ - и  $\beta$ -виды кератина. В  $\alpha$ -кератине большое количество цистеина, поэтому важна роль в связывании лекарственных веществ входящих в его состав сульфогидрильных групп –SH. В состав  $\beta$ -кератина входят глицин и аланин, которые образуют межцепные водородные связи, необходимые для образования длинных разветвленных структур.  $\beta$ -кератин свойственны нерастворимость в воде, мягкость, гибкость, но устойчивость ниже, чем у  $\alpha$ -кератина.

**Коллаген** – фибриллярный белок, составляющая организма животных, самый распространенный, относящийся к склеропротеидам, основной компонент сухожилий и хрящей. Ему свойственна высокая набухаемость, набухаемость в воде равна примерно 5. Ценные свойства белков – наличие в большом количестве необходимых для связывания лекарственных веществ функциональных групп, способность к биодеструкции, нетоксичность дают возможность широко использовать коллаген в качестве носителя лекарств. Коллаген используют и в химически модифицированном виде. Коллаген чаще применяют в виде азидов и сшитой форме.

**Желатин** – продукт, получаемый при длительном кипячении коллагена. В результате обработки коллаген гидролизуетеся и получается водорастворимый, образующий при определенных концентрациях гель полимер – желатин. Благодаря разнообразным ценным свойствам желатин широко используется в медицине и пищевой промышленности.

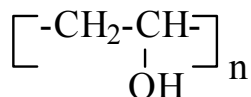
### 1.5.2 Синтетические полимеры

Как носители лекарственных веществ, в основном, используются гидрофильные, водорастворимые полимеры: полиэтиленгликоли, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, полиакриламид, полимеры акриловой кислоты, полиуретаны и их производные, реже, гидрофобные полимеры на основе стирола.

**Полиэтиленоксиды.** Полимеры, получаемые полимеризацией этиленоксида  $[-CH_2-CH_2-O-]_n$ . Полиэтиленоксиды с молекулярной массой ниже  $M \leq 40000$  называются полиэтиленгликолями. ПЭГ ( $M=4 \cdot 10$  тыс.) в

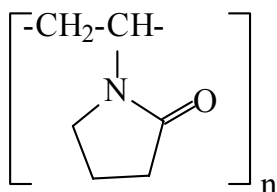
медицине используется как заменитель мазевых основ - вазелина и жиров. Преимуществом является растворимость в воде, взаимодействие с кожей, хорошая впитываемость, легкость смывания и длительность хранения.

**Поливиниловый спирт.** В качестве мономера используется винилацетат, из образованного поливинилацетата омылением получают поливиниловый спирт (ПВС).



Можно вводить разные функциональные группы: диазоизотиоцианатная, альдегидная, дисульфидная в зависимости от реакционной способности. Также, способность к гелеобразованию ПВС в результате межмолекулярных водородных связей, дает возможность получить разные лекарственные формы. Несмотря на широкое использование его как носителя, имеются сведения о токсичном действии ПВС на организм при применении в качестве кровезаменителя. Так, ацетатные остатки ПВС и их распределение по цепи, образование низкомолекулярных фракций ( $M=12-20$  тыс.), способность к гелеобразованию вызываются факторами, вызывающими токсичность. Поэтому, есть ограничения при применении лекарственных средств на основе ПВС, особенно, при приеме внутрь. Показана абсолютная нетоксичность ПВС с  $M=70000$ .

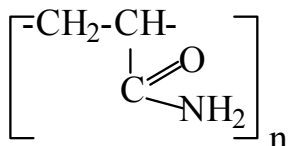
**Поливинилпирролидон.** Среди синтетических полимеров наиболее исследованным является поливинилпирролидон (ПВП). ПВП получают полимеризацией N-винилпирролидона.



Медицинская ценность ПВП заключается в биологической инертности и устойчивости к действию биологической среды. ПВП, ПВС способны образовывать комплексы со многими высоко- и низкомолекулярными соединениями за счет водородных, гидрофобных и других ковалентных связей. Поэтому, в медицинской практике, часто применяется как отдельно сам низкомолекулярный ПВП ( $M=12,6 \pm 2,7$  тыс.), так и его производные, в которых ПВП является носителем. Гемодез - обеззараживающий, противообморочный, кровезаменяющий медицинский препарат. Устойчивость к биодеструкции требует предъявления жестких условий к молекулярно-массовому распределению ПВП для парентерального введения. По результатам исследований макромолекулы ПВП с молекулярной массой  $\leq 25$  тыс. выводятся через почки в течение нескольких дней, макромолекулы с  $M=25-110$  тыс. - в течение нескольких месяцев, а в случае ПВП с молекулярной массой выше 110 тыс. макромолекулы находятся в организме

несколько лет, что приводит к побочным патологическим процессам. Поэтому, образцы ПВП с  $M > 25-30$  тыс. контролируются, рекомендуется использовать фракции с  $M = 30-35$  тыс.

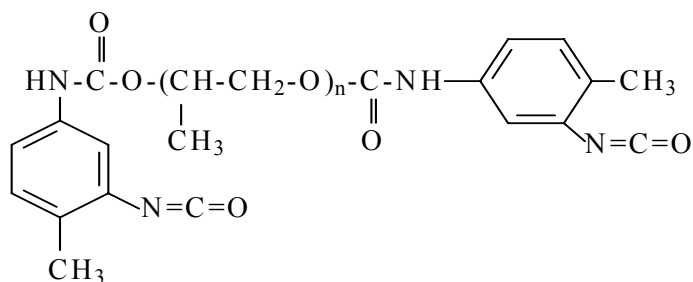
**Полимеры на основе акриловой кислоты.** Среди полимеров на основе акриловой кислоты как носитель наиболее распространенным является полиакриламид.



Очень хорошая растворимость в воде, способность к комплексообразованию, нетоксичность дают возможность использовать полиакриламид для иммобилизации лекарственных веществ. Для этой цели применяют как водорастворимые, линейные виды полиакриламида, так и сшитые метилен-бис-акриламидом сетчатые виды его гомо-, сополимеров. Гели полиакриламида и их функциональные производные выпускают несколько мировых фирм. Например, «Bio-Rad-Labs» (США) производит ПААГ и его производные – «Р биогели», «Koch-Light» (Англия) – «энзакрилы», «Reanal» (Венгрия) – «акрилэксты». Эти препараты, в основном, применяются как аффинные сорбенты и для иммобилизации ферментов. В настоящее время на основе акриламида получают сополимерные носители с разными функциональными группами.

**Полимеры 2-оксиэтилметакрилата.** Полимеры на основе акриловой кислоты неустойчивы к действию многих химических реагентов и сильно набухают в воде и органических растворителях. В некоторых случаях спрос бывает на химически устойчивые полимерные материалы с твердой структурой. К таким полимерам с плотной структурой относится сшитый этилендиметакрилатом сополимер производного акриловой кислоты – 2-оксиэтилметакрилата. Их производят известные фирмы «Lachema» (Чехия), «Realco Chemical Co» (США) под маркой «Сферон» в виде сферических гранул.

**Полиуретаны.** Особенно удобны для иммобилизации лекарственных веществ гидрофильные полиуретановые гели, в составе которых имеется –NH-CO-O- группа. Причиной этого является их способность к биологическому разложению. Полиуретаны получают взаимодействием изотиоцианатов (2,4- 2,6-толуилен, гексаметилен, дифенилметилдиизоцианаты) с полиолами (гликоли, триолы и др.). Примером полиуретанов может служить следующее соединение:



Большой вклад в получении полиуретановых носителей и изучении закономерностей иммобилизации на них лекарственных веществ внесли казахстанские ученые (Б.А.Жубанов с сотрудниками).

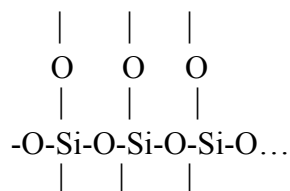
**Полимеры стирола.** Интерес к полимерам стирола как к носителям, в основном, связано с его хорошо налаженным промышленным производством. Они являются основой многих промышленных ионитов. Сополимеры сетчатого стирола производятся в виде сферических гранул – микро- и макропористые частицы разных размеров и пористостью. Сшивающим агентом служит п-дивинилбензол, а также, п-диизопропилбензол, триэтиленгликольдиметакрилат. Сетчатый полистирол в качестве гидрофобного носителя применяется для сорбционной иммобилизации ФАВ. Известны марки промышленных ионообменников «Дауэкс», «Амберлит».

Сополимеризацией с реакционноспособными гидрофильными функциональными соединениями можно получить новые производные стирола с высокой связывающей способностью. Примером может служить сополимер стирола и малеинового ангидрида сшитый гексаметилендиамином. Вместимость таких полимеров большая, что дает возможность иммобилизации ФАВ ковалентными и нековалентными методами.

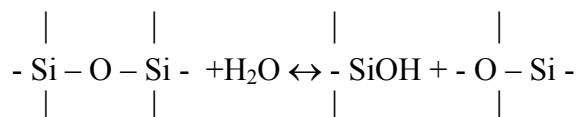
### 1.5.3 Природные неорганические носители

Среди носителей ФАВ определенное место занимают и неорганические природные материалы. Важными представителями являются: силикагель, глины, графитовая сажа, оксиды металлов. Причиной их многочисленного применения является способность к самовосстановлению (регенерация), устойчивость к воздействию агрессивных сред, гидрофильность, высокая сорбционная способность, способность к химическим превращениям, большое количество групп для связывания с лекарственным веществом. Остановимся на важных представителях неорганических полимеров.

**Силикагель.** Силикагель относится к макропористым сорбентам, его получают поликонденсацией ортокремниевой кислоты –  $\text{SiO}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ . Схематически структуру силикагеля можно представить в следующем виде:

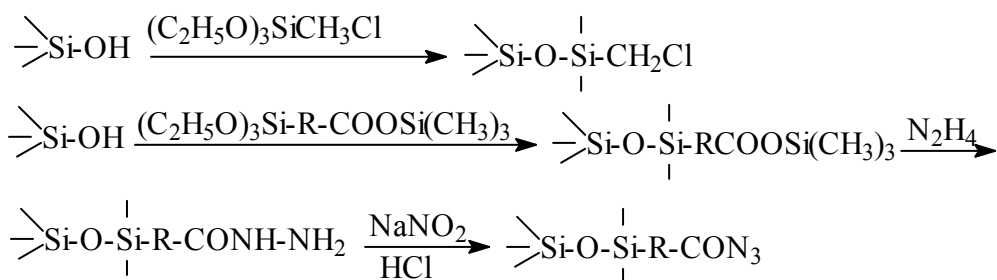


На поверхности силикагеля находятся гидроксильные группы со слабыми кислотными свойствами. В основной среде силикагель частично разлагается:



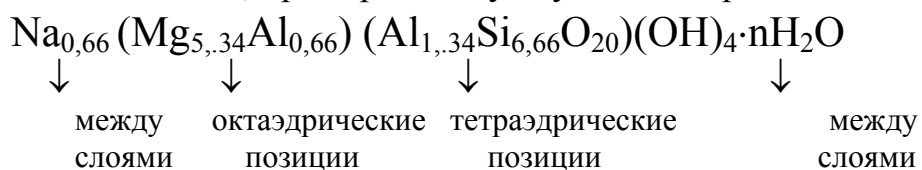
Недостатком таких носителей является дороговизна, а также они оказывают действие при определенных pH среды. Для устранения последнего недостатка поверхность силикагеля обрабатывают оксидами металлов и полимерами.

Также, для придания силикагелям определенных свойств, в их состав можно вводить, посредством химических превращений, различные реакционноспособные группы (-CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> и т.д.). Для этого носитель химически обрабатывают кремнийорганическими соединениями γ-аминопропилтриэтоксиланом, галогеналкилсиланом, сложными эфирами силалкарбоновых кислот:



**Глины.** В состав глинистых минералов входят в основном SiO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Алюминий в некоторых глинистых минералах может быть замещен магнием или железом. В основе строения атомных решеток большинства глинистых минералов лежат две структурные единицы. Одна из них - глинозем, вторая - гидрат окиси кремния. Структура глинозема состоит из двух слоев атомов кислорода или гидроксидов, между которыми в октаэдрической координации заключены атомы алюминия, находящиеся на равном расстоянии от кислорода и гидроксильных групп. Эта структурная единица соответствует структуре соединения, называемого гидрогиллитом, и имеет формулу Al<sub>2</sub>(OH)<sub>6</sub>. Структурная решетка гидрата окиси кремния состоит из тетраэдрических групп SiO<sub>4</sub> расположенных в форме многократно повторяющейся гексагональной сетки.

На основании рентгенографического изучения структуры кристаллических решеток глинистых минералов Маршалл предлагает классифицировать их по двум основным типам решеток: 1:1 (каолинита) и 2:1 (монтмориллонита). Структуры этих типов могут быть распространены и на другие глинистые минералы. Глинистый минерал монтмориллонит образуется при замене части ионов  $Al^{3+}$  в октаэдрических положениях пиррофиллита на  $Mg^{2+}$ , сопровождающийся возникновением заряженного слоя (рис. 1.2). Пространство между слоями занимают гидратированные катионы. Типичный химический состав монтмориллонита  $Na_{0,66}[Al_{3,34}Mg_{0,66}Si_8O_{20}] \cdot (OH)_4$ . Кроме катионов, таких как  $Na^+$ , между слоями находятся молекулы воды. Расстояние между слоями изменяется в зависимости от степени гидратации, причем этот эффект обратим. В пространство между слоями могут проникать некоторые органические молекулы, и в зависимости от размеров последних расстояние между слоями может увеличиваться еще больше. Ионы натрия, расположенные между слоями, могут быть замещены в результате ионного обмена на другие катионы, в том числе на большие органические катионы, при этом расстояние между слоями может увеличиваться. Если в слое тетраэдров часть кремния замещается на Al, алюмосиликаты имеют более сложный химический состав, примером тому служит минерал сапонит:

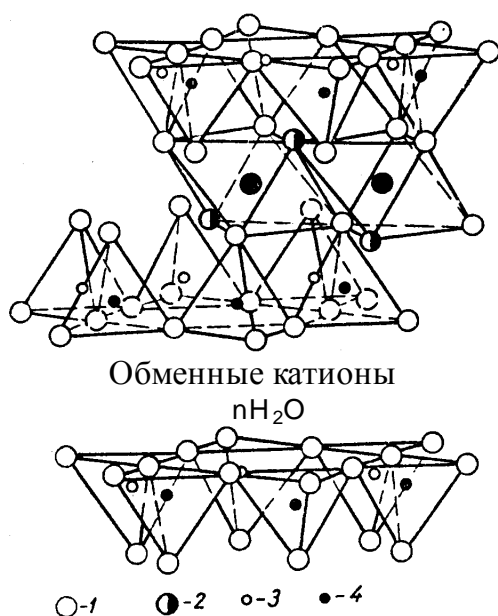


Изотермное замещение и катионный обмен могут приводить и ко многим другим вариантам слоистых структур.

В Казахстане известны такие крупные месторождения бентонитов, как Монракское (Восточный Казахстан), Кызыл-Жарское (Западный Казахстан), Кынгракское (Южный Казахстан). Из всех известных бентонитовых глин только Монракский (Таганский) отвечает самым высоким требованиям, предъявляемым медициной. Таганский бентонит находится на территории Акжарского района Восточно-Казахстанской области. В результате геологоразведочных работ было установлено, что глины этого месторождения относятся бентонитовым.

Имея значительные запасы на территории Казахстана, и обладая специфическими свойствами и гаммой интересных характеристик бентонитовые глины представляют в перспективе большую народнохозяйственную важность. Наибольшее количество бентонита используется в металлургии, технике глубокого бурения, а также в керамической, красильной, резиновой, пластмассовой, бумажной, нефтехимической и пищевой промышленности. А особый интерес бентонит вызвал у фармацевтов и медиков за счет таких важных свойств как сильная набухаемость в воде и высокая способность к обменным реакциям. Катионы глинистых минералов ( $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  и др.) могут стехиометрически обмениваться на другие катионы, неорганические и органические. Путем

специальной обработки растворами соответствующих электролитов можно получать натриевые, калиевые, водородные, аммониевые, магниевые и другие формы этих минералов. В целях улучшения физико-химических свойств бентонитов возможно их модифицирование соединениями с азотсодержащими функциональными группами с получением органоминеральных соединений - органобентонитов, обладающих высокими адсорбционными свойствами. Возможности применения бентонитов Казахстана в медицине полностью еще не изучены.



**Рис. 1.2** Схема структуры монтмориллонита

1 – кислород; 2 – гидроксил; 3 – алюминий, железо, магний; 4 – кремний или алюминий

### Содержание лекций

№	Содержание	объем лекции, час	сроки, неделя
<b>Модуль 1. Введение</b>			
1	Требования, предъявляемые к лекарственным препаратам. Недостатки синтетических и природных лекарственных веществ. Токсичность лекарственных веществ. Необходимость иммобилизации лекарственных веществ. Лекарственные формы. Количество активного начала в лекарственной форме: субстанция и лекарственная форма.	1	1
<b>Модуль 2. Полимеры медико-биологического назначения (носители ЛВ)</b>			
2	Предпосылки применения полимеров в медицине. Требования, предъявляемые к полимерам-носителям. Синтетические и природные полимеры-носители. Их активирование. Требования к полимерам для	2	2,3



	водорастворимых и твердых лекарственных форм, макротерапевтических систем с пролонгированного действия. Распространенные органические полимеры медицинского назначения: синтетические и природные. Распространенные неорганические полимеры медицинского назначения : глины, силикагель, оксиды металлов и др. Их модифицирование.		
<b>Модуль 3. Принципы создания полимерных производных лекарственных веществ</b>			
3	Физиологически активные полимеры: физиологически активные полимеры с собственной активностью и прививочного типа. Принципы создания полимерных производных лекарственных веществ – модели Рингсдорфа и Гольдберга. Типы химической связи между полимером-носителем и лекарством. Классификация ковалентной связи полимер-лекарство по гидролизной способности. Системы с пролонгированным действием, причины пролонгации. Требования к пролонгированным системам. Критерии оценки пролонгированного действия: формулы Нельсона и Теорелла.	2	4,5
<b>Модуль 4. Механизм действия физиологически активных полимеров</b>			
4	Классификация физиологически активных полимеров (ФАП) по месту действия: ФАП действующий вне клетки, ФАП действующий на поверхности клетки, ФАП действующий внутри клетки. Механизмы жидкофазного и адсорбционного эндоцитоза. Зависимость строения системы полимер-лекарство от природы, места действия, способа действия и механизма действия лекарственной формы.	1	6
<b>Модуль 5. Закономерности высвобождения лекарственного вещества из полимерной матрицы</b>			
5	Фармакокинетика высвобождения активного начала из полимерной матрицы. Теория Хигучи. Механизмы контролируемого высвобождения активного начала из полимерной матрицы: диффузия за счет градиента концентрации лекарственного вещества; контроль высвобождения активного начала из полимерной матрицы за счет постепенного набухания основы в физиологической среде; химический механизм контроля высвобождения активного начала. Фиковская диффузия. Зависимость скорости высвобождения лекарства от формы лекарства, значения диффузионной экспоненты.	2	7,8
<b>Модуль 6. Создание водорастворимых полимерных лекарственных форм</b>			
6	Технология подготовки водорастворимых лекарственных форм. Активные начала и вспомогательные материалы. Функции вспомогательных материалов. Основные водорастворимые лекарственные формы: растворы, таблетки, суспензии, суппозитории, гранулы, аэрозоли, эмульсии, капли. Химия и технология создания распространенных водорастворимых лекарственных терапевтических систем: полимер-йодные комплексы,	2	9,10

	комплексы полимер-ПАВ, полимер-антибиотик, полимерные производные противоопухолевых, анестезирующих лекарственных веществ. Методы их исследования.		
<b>Модуль 7. Создание пленочных лекарственных форм</b>			
7	Основа пленочных лекарственных форм, требования, предъявляемые к ним. Способы получения медицинских пленок. Кинетика высвобождения лекарства из пленок, пути регулирования скорости высвобождения: природа полимера, концентрация полимера и активного начала, температура сушки пленки. Преимущества пленочных лекарственных форм.	1	11
<b>Модуль 8. Иммобилизация лекарственных веществ на полимерных гелях</b>			
8	Сведения о полимерных гелях: классификация, физико-химические характеристики, причины набухаемости гелей, факторы набухаемости. Предпосылки применения гелей в медицине, преимущества гелей в качестве носителей ЛВ. Стимул-чувствительность гелей: рН-, термо-, ион-, электро-, и т.д. чувствительные гели. Химия и технология иммобилизации лекарственных веществ на гелях: композиционный и адсорбционный способы. Их преимущества и недостатки. Современное состояние иммобилизации лекарственных и биологически активных соединений на полимерных гелях. Методы исследования гелевых лекарственных форм.	2	12,13
<b>Модуль 9. Иммобилизация лекарственных веществ на бентонитовой глине</b>			
9	Состав, строение, классификация бентонитовых глин. Физико-химические свойства бентонитовых глин: обменная, адсорбционная способность, набухаемость. Влияние противоионов на физико-химические свойства бентонитовых глин. Седиментационная и агрегативная устойчивость глин. Предпосылки применения глин в медицине, преимущества глин в качестве носителей ЛВ. Подготовка бентонитовой глины к применению в медицине. Химико-технологические принципы иммобилизации лекарственных веществ на бентонитовой глине. Современное состояние иммобилизации лекарственных и биологически активных соединений на бентонитовых глинах. Физико- и коллоидно-химические методы исследования глинистых лекарственных форм.	2	14,15
<b>ИТОГО:</b>		<b>15 часов</b>	<b>15 недель</b>