

## ПОЛИМЕРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ: МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКИ ОСНОВНЫХ ТИПОВ ТРАНСПОРТНЫХ СИСТЕМ НА ИХ ОСНОВЕ

Медвецкий А. И., Компанцев В. А., Щербакова Л. И., Маркова О. М.

*Пятигорский медико-фармацевтический институт - филиал ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» Минздрава России, e-mail: Santip87@yandex.ru*

---

За последние годы интерес к полимерным материалам возрос, они находят применение во многих областях медицины, а особенно в фармации. Это связано с разработкой пролонгированных лекарственных препаратов на основе полимерных носителей. Применение полимеров в качестве транспортных систем стало возможным благодаря: 1) способности образовывать стабильные частицы; 2) эффективной степени включения лекарственных веществ различной физико-химической природы и фармакологических свойств в полимерную матрицу; 3) отсутствию токсичности и полной биodeградируемости в организме. Данная статья представляет обзор литературы, посвященный физико-химическим свойствам полимерных соединений, методам получения и характеристики типов полимерных носителей на их основе.

Ключевые слова: полимерные соединения, липосомы, микрокапсулы, наночастицы.

## POLYMERIC COMPOUNDS: METHODS FOR PRODUCING AND CHARACTERISTICS OF MAJOR TYPES OF TRANSPORT SYSTEMS BASED ON THEM

Medvectkiy A. I., Kompantsev V. A., Shterbakova L. I., Markova O. M.

*Piatigorsk-Medical-Pharmaceutical Institute – branch of the SBEE HPE VolgGMU of Minzdrav of Russia, e-mail: Santip87@yandex.ru*

---

Over the last years the interest in polymeric materials has increased, they are used in many areas of medicine, especially in the pharmacy. This is due to the development of drug depot based on polymeric carriers. The use of polymers as transport systems has become possible due to: 1) the ability to form stable particles 2) raising effective drugs include various physical and chemical nature and pharmacological properties of the polymer matrix 3) complete lack of toxicity and biodegradability in the body. This paper presents a review of the literature devoted to the physical and chemical properties of polymer compounds, methods of preparation and characteristics of different types of polymeric carriers based on them.

Keywords: polymeric compounds, liposomes, microcapsules, nanoparticles.

Использование полимеров началось с 60-х годов 20 века. В зависимости от происхождения полимеры делятся на природные (альбумин, желатин и др.) и синтетические (полистирол, поливиниловый спирт и др.), а по степени биodeградации – на биodeградируемые (полиакрилаты, полимолочная и полигликолевая кислоты и др.) и небiodeградируемые (поливинилы) [6,16].

На сегодняшний день полимерные соединения используются в различных областях медицины. Так, при получении глазных имплантантов используется полиэтилен высокой плотности, а для создания деталей костных эндопротезов и некоторых видов шовных материалов применяется полипропилен [2]. Широкое применение находят полимеры для создания современных лекарственных средств и транспортных систем.

**Полигликолевая кислота** имеет довольно высокую степень кристалличности (около 45–55 %) при высокой температуре плавления (около 225 °С), поэтому ее растворимость в органических растворителях ограничена. Полученные из данного полимера волокна

обладают высокой жесткостью, что затрудняет их использование в качестве шовного материала. В зависимости от объема и формы получаемого продукта полный распад в организме наблюдается в течение 4–6 недель [6,20].

**Полимолочная кислота** имеет степень кристалличности 37 %, при температуре плавления 175–178 °С. Она может существовать в L и D формах. L форма полимолочной кислоты встречается в природе, а D, L форму получают синтетическим путем. Время биodeградации в организме у L формы полимолочной кислоты составляет около 2 лет, а у D, L формы – 12–16 месяцев [6].

Наибольшее применение в медицине среди биodeградируемых полимеров получили полилактиды: полигликолевая кислота (ПГК), полимолочная кислота (ПМК), поли (ε-капролактон) и др. [11]. Впервые микрочастицы на основе биodeградируемых полимеров были получены в 1979 году Beck et al [8].

Перспективными являются полимерные соединения, молекулы которых содержат несколько типов мономерных звеньев или так называемые сополимеры [17]. Полилактид-ко-гликолид (ПЛГА) является наиболее удобным сополимером, который используется для контролируемого высвобождения различных лекарственных веществ [19].

Физико-химические свойства полилактида-ко-гликолида определяются молярным соотношением и последовательным расположением молочной и гликолевых кислот. Чем больше соотношения между лактидом к гликолиду, тем гидрофобнее будет вещество и тем хуже растворимость у него [17,19].

Применение полимеров в качестве носителей стало возможным благодаря: 1) способности образовывать стабильные микро- и наночастицы; 2) эффективной степени включения лекарственных веществ различной физико-химической природы и фармакологических свойств в полимерную матрицу; 3) отсутствию токсичности и полной биodeградируемости в организме [14].

Относительно недавно в России зарегистрированы лекарственные препараты на основе полимерных носителей. Например, действие пролонгированной формы Кетолиста ретарда обеспечивается за счет наличия в них этилцеллюлозы, и эудрагита и длительность действия препарата составляет 12–14 часов.

Методы получения лекарственных средств на основе биodeградируемых полимеров базируются на растворимости лекарственного вещества в органическом и неорганическом растворителях и его устойчивостью к компонентам дисперсной системы и дисперсионной среды [1]. Основными методами получения являются диспергирование (прямое растворение), диализ и эмульгирование [1,15].

**Метод диспергирования** применяется для хорошо растворимых в воде полимеров и сополимеров. Для образования частиц с помощью этого метода необходимо сильное снижение поверхностного натяжения до  $10^{-2}$  до  $10^{-3}$  мДж/м<sup>2</sup> [1].

**Метод диализа** обычно используется для полимеров с низкой растворимостью в водной фазе. В полученной смеси преобладают частицы сферической формы, однако не исключается наличие других форм частиц [1,19].

Для полимеров, имеющих сильные гидрофобные свойства, используется **эмульсионный метод** (метод преципитации). Он основан на растворении амфифильного полимера в органическом растворителе, с последующим добавлением воды для образования первичной эмульсии, после чего ее гомогенизируют или обрабатывают ультразвуком, для получения тонкодисперсной эмульсии [1]. Формирование эмульсии является одним из ключевых аспектов данного метода, вследствие того, что размер капелек эмульсии непосредственно связан с размером частиц [14]. Поэтому полученные эмульсии классифицируют на микроэмульсии, мини- или наноэмульсии и макроэмульсии [11,15].

Макроэмульсия представляет собой неустойчивую термодинамическую систему, с размером частиц около 100 мкм. Непостоянство данной системы объясняется способностью данных частиц к агрегации. Для стабилизации данного типа эмульсий необходимо введения сурфактанта.

Наноэмульсии (миниэмульсии) представляют собой кинетически устойчивые системы, с размерами капелек от 10 до 100 нм [9,14].

Микроэмульсии представляют собой многокомпонентные термодинамически устойчивые системы, с размерами капелек от 40 до 100 нм [18]. Основным отличием эмульсии от микроэмульсии является устойчивость последней. Устойчивость микроэмульсий обеспечивается благодаря наличию энтропического эффекта, возникающего между капельками эмульсии [15,18].

Одним из основных достоинств микроэмульсий является неограниченный срок жизни, поэтому их возможно использовать в качестве: 1) универсальных растворителей, 2) высокоэффективных экстракционных систем, 3) (микро-) наноаккумуляторов.

Недавно появились сведения об использовании микроэмульсии в качестве носителей органических молекул, таких как частицы жиров, аминокислот [20].

Одним из направлений развития инновационных процессов в медицине и фармации является разработка технологии целевой доставки лекарственных препаратов к определенным органам человека [5]. На сегодняшний день выделяют несколько типов транспортных систем на основе полимерных носителей: 1) липосомы, 2) полимерные мицеллы, 3) наночастицы, 4) микрокапсулы [1].

**Липосомы** представляют собой фосфолипидные капсулы шаровидной формы, размером около 100–150 нм. Основным преимуществом липосом является включение в них гидрофильных и гидрофобных лекарственных веществ [12]. Главным недостатком липосом как лекарственной формы являются нестабильность при хранении и трудности стерилизации. Решением этого недостатка стало появление полимерных липосом.

**Полимерные мицеллы** представляют собой ассоциаты молекул ПАВ и относятся к группе лиофильных коллоидных систем. Важными преимуществами полимерных мицелл являются: их низкая токсичность и высокий выход продукции с четкой степенью разделения. Основным недостатком можно отнести не контролируемое высвобождение лекарственного вещества [1].

**Наночастицы** являются наиболее перспективной подгруппой. Они представляют собой универсальную систему для доставки лекарственных веществ, которая способна преодолевать различные физиологические барьеры и доставлять их к органам [5,7,12,13].

Лекарственные вещества из наночастиц высвобождаются медленно, со скоростью, которую можно контролировать. Примечательно, что выделение лекарственных веществ из наночастиц может происходить как с поверхности наночастицы, так и со всей массы в результате ее распада [20]. Полимерная основа наночастиц определяет их физико-химические свойства и фармакокинетические параметры включенного соединения [13].

Для получения наночастиц выделяют несколько групп полимеров – носителей: 1) модифицированные полисахариды (диальдегидкрахмал), 2) модифицированный альбумин, 3) нанокристаллы.

Известно, что в организме человека частицы, обладающие малым размером и хорошей гидрофильной поверхностью, меньше подвергаются ретикулярному захвату и опсонизации. Поэтому на поверхность наночастиц помещают путем адсорбции гидрофильные сурфактанты или соответствующие сополимеры (например, полиэтиленоксид (ПЭО)). Данный метод называется стерическая стабилизация наночастиц [16].

Для повышения защиты от агрегации наночастиц используют биостабилизаторы. Помимо основной функции, их используют для контролирования распределения наночастиц в организме, время нахождения в желудочно-кишечном тракте, а также прилипание к стенкам кишечника (биоадгезия).

Нанокристаллы лекарственного вещества могут включать в матричные таблетки, макрокапсулы и т.д. В аэрозольных формах может использоваться суспензия нанокристаллов, плохо растворимых лекарственных веществ, например, дипропионата белометанона [10].

Инъекционное введение суспензии нанокристаллов позволяет регулировать биораспределение лекарственного вещества в организме и избежать поглощения лекарственного вещества фагоцитирующими клетками [12].

В настоящее время нанокристаллы используются в диагностике заболеваний: ангиография, лимфография, диагностике печени, желчного пузыря с помощью рентгеновского анализа, магнитного резонансного исследования.

**Микрокапсулы** представляют либо частицы лекарственного вещества, покрытые полимерной оболочкой или полимерным матричным каркасом, в котором находятся распределенные лекарственные вещества [4]. Процесс, с помощью которого получают микрокапсулы, носит название микрокапсулирование или инкапсулирование.

Микрокапсулирование широко применяется в различных отраслях промышленности, в том числе и в фармацевтической [12]. Распространенность инкапсулирования объясняется возможностью включения несовместимых компонентов в микрокапсулы, снижение токсичности субстанции, повышение стабильности лекарственного вещества, защита от влияния окружающей среды и получение новых физических свойств (снижение летучести, маскировка вкуса, цвета, запаха).

Получение микрокапсул осуществляется следующими методами [20]: 1) физико-механические методы, 2) химические методы, 3) физико-химические методы.

**Физико-механические методы** получения микрокапсул основаны на механическом нанесении оболочки на твердые или жидкие частицы лекарственного вещества.

**Химические методы** получения микрокапсул основаны на использовании мономеров, иницирующих и сшивающих агентов. Данные вещества недопустимо использовать в производстве медицинских препаратов вследствие их высокой токсичности.

**Физико-химические методы** получения микрокапсул основаны на явлении коацервации, представляющей собой образование в растворе отдельной фазы в виде коацерватов, обогащенных растворенным веществом.

На сегодняшний день выделяют простую и сложную коацервацию. Простая коацервация основана на добавлении соединения (например, сульфата натрия), хорошо смешивающегося с водой, приводящего к фазовому разделению полимера (например, желатина) [3].

Механизм образования микрокапсул методом простой коацервации изучен слабо [7]. До сих пор не выяснено, как происходит образование оболочки. Она либо образуется в результате адсорбции мелких капель коацервата, либо образуются крупные капли коацервата, которые инкапсулируют диспергированное вещество. Данный механизм действия будет зависеть от условий проведения процесса.

В зависимости от агрегативной устойчивости дисперсной системы образование оболочки возможно как на отдельных, так и на коагулированных частицах с формированием одно- или многоядерных микрокапсул.

Физико-химические свойства получаемых микрокапсул будут зависеть от отношения инкапсулируемого компонента и полимера, температуры среды, скорости перемешивания, природы и концентрации стабилизатора. Поэтому, изменяя данные параметры, можно получать микрокапсулы с заданными параметрами. Полученный комплекс обладает высокой химической и термической устойчивостью.

Метод сложной коацервации предполагает образование нерастворимого в воде комплекса путем взаимодействия водорастворимых противоположно заряженных полимеров. Механизм образования микрокапсул также изучен слабо [3].

На сегодняшний день микрокапсулированные формы лекарственных препаратов активно применяются для лечения различных видов заболеваний. Например, микрокапсулированные формы нитроглицерина по сравнению с таблетированной формой увеличивают продолжительность действия в организме до 6 часов и более [19].

### **Заключение**

Несмотря на все достижения в современной медицине, терапевтическая эффективность многих лекарственных препаратов при различных заболеваниях остается не очень высокой. Благодаря развитию медицинских технологий представляется возможным получать различными методами лекарственные формы пролонгированного действия на основе полимерных носителей с контролируемым высвобождением активной субстанции. Для получения препаратов пролонгированного действия используются различные методы. Однако все они имеют те или иные недостатки, поэтому требуют дальнейшего изучения и усовершенствования.

Применение лекарственных форм на основе полимеров дает возможность значительно повысить биодоступность и минимизировать побочные эффекты данных лекарственных препаратов.

### **Список литературы**

1. Блынская Е. В., Алексеев К. В., Аляутдин Р. Н. Перспективы развития фармацевтической нанотехнологии // Российский хим. журнал. – 2010. – № 6. – С.38-44.
2. Вагнер Е. Углеродный материал нового поколения в эндопротезировании костей и суставов. – Пермь: Изд-во Пермс. ун-та, 1993. – 64 с.

3. Виладот Ж. Л. Новая улучшенная система доставки активных ингредиентов, созданная с помощью хитозановых технологий // J. SOFW. – 2001. – №3. – С.21-28.
4. Сравнительное изучение вспомогательных веществ, применяемых при капсулировании / К. В. Алексеев [и др.] // Стратегия развития российской фармации: материалы науч. конф. – М., 2008. – С.130-132.
5. Транспорт лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер / Р.Н. Аляутдин [и др.] // Вестн. НИИ молекул. медицины. – 2003. – № 3. – С. 11-29.
6. Штильман М. И. Полимеры медико-биологического назначения. – М.: Академкнига, 2006. – 400 с.
7. Arshady R. Microspere and microcapsules, a survey of manufacturing techniques. Part II: Coacervation// Polym Eng Sci. 1990. Vol. 30. № 15. P. 905-914.
8. Berc L.R., Cowsar D. R. ,Cosgrave R. J.[et al.].A new long acting injectable microcapsule system for administration of progesterone // Fertill. Steril. 1979. № 31. P.545-548.
9. Bouchemal K., Briancon S., Perrier E., [et al.].Nano-emulsion formulation using spontaneous emulsification: solvent, oil and surfactant optimization// Int. Jof. Pharm.2004. – Vol. 280. – P. 241-251.
10. Chaw C. S., Yang Y. Y., Lym I. J. [et al.].Water-soluble betamethasone-loaded poly (lactide-co-glycolide) hollow microspheres as a sustained release dosage form // J. Microencapsulation. – 2003. Vol. 20. – P. 349-359.
11. Edlund U. Degradable polymer microspheres for controlled drug delivery/ U. Edlund , A.C. Albertsson // Advances in Polymer Science. – 2002. – Vol. 157. – P. 67-112.
12. Karsa D.R.Chemical aspects of drug delivery systems / D.R. Karsa, R.A. Tephenson // The Royal Society of Chemistry. Cambridge. – 1996. – P.161.
13. Kreuter J. Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs // Ads. Drug Deliv. Rev. – 2001. – Vol.47. – P.65-81.
14. Landfester K. Miniemulsions for nanoparticle synthesis // Top Curr Chem. – 2003. – Vol. 227. – P 75-124.
15. Lopez-Quintela M. Synthesis of nanomaterials in microemulsions: formation mechanisms and growth control // Current Opinion in Colloid and Interface Science. – 2003. – Vol.8. – P.137-144.
16. Malmsten M. Surfactants and Polymers in drug Delivery // Institute for Surface Chemistry and Royal Institute of Technology.-Stockholm, Sweden, 2002.
17. Park T. G. Degradation of Poly(lactic-co-glycolide acid) microspheres: effect of copolymer composition // Biomaterils. – 1995. – Vol.16. – P.1123-1130.
18. Paul B., Moulik S. Uses and Applications of Microemulsions // Current Science. 2001. – Vol. 80. – P. 990–1001.

19. Verger M., Fluckiger L., Kim Y. I., [et al.]. Preparation and characterization of nanoparticles containing an antihypertensive agents // *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 1998. Vol.46. P.137-143.
20. Uhrich K.E. Polymeric system for controlled drug release / K. E. Uhrich, [et al.] // *Chem. Rev.* 1999. – Vol. 99. – P. 3181-3198.

**Рецензенты:**

Вергейчик Евгений Николаевич, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» Минздрава России, г. Пятигорск.

Оганесян Эдуард Тоникович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ГБОУ ВПО «ВолгГМУ» Минздрава России, г. Пятигорск.