

УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

# ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛИМЕРОВ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

ПОЛИМЕРЫ  
ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ



ИЗДАТЕЛЬСТВО

**БИНОМ**

УЧЕБНИК ДЛЯ ВЫСШЕЙ ШКОЛЫ

# ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛИМЕРОВ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ

## ПОЛИМЕРЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Под редакцией  
д-ра хим. наук М. И. Штильмана

Допущено Учебно-методическим объединением по образованию в области химической технологии и биотехнологии в качестве учебно-методического пособия для студентов высших учебных заведений, обучающихся по направлению «Химическая технология»



Москва  
БИНОМ. Лаборатория знаний  
2015

УДК 66:663.1+615.4  
ББК 30.16+35я73  
Т38

*Серия основана в 2009 г.*

Рецензенты:

Н. Р. Кильдеева — доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой физической и коллоидной химии Института химических технологий и промышленной экологии МГУДТ;

С. А. Кедик — доктор технических наук, профессор, академик РАЕН, заведующий кафедрой биомедицинских и фармацевтических технологий МИТХТ.

Авторский коллектив:

М. И. Штильман, А. В. Подкорытова, С. В. Немцев, В. Н. Кряжев,  
А. Л. Пешехонова, О. А. Сдобникова, А. В. Панов, А. А. Свитцов,  
Л. Е. Фрумин, А. Н. Иванкин, Т. Г. Волова, Н. О. Жила, Е. И. Шишацкая,  
Л. П. Истранов, Е. В. Истранова, М. А. Сакварелидзе, Д. А. Гусаров,  
А. Л. Берковский, В. С. Подгорский, Э. А. Коваленко, А. Г. Кистень,  
С. А. Скроцкий, А. Штейнбюхель

Т38 **Технология** полимеров медико-биологического назначения. Полимеры природного происхождения : учебное пособие / М. И. Штильман [и др.] ; под ред. М. И. Штильмана. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — 328 с. : ил. — (Учебник для высшей школы).

ISBN 978-5-9963-1564-2

Настоящая книга является первым учебным изданием, комплексно отражающим современный уровень технологии производства важнейших природных высокомолекулярных соединений, находящихся применение в медико-биологических областях, — полисахаридов (полисахариды водорослей, целлюлоза и ее производные, крахмал, мукополисахариды, хитин и хитозан, декстраны, пектины), белков (коллаген, желатин, инсулин, белковые препараты крови, лектины) и природных сложных полиэфиров. Кроме вопросов, связанных с технологиями получения препаратов и изделий медико-биологического назначения из полимеров, рассмотрены направления использования этих продуктов. Книга написана коллективом авторов, имеющих большой опыт работы в направлениях, отраженных в тех или иных главах.

Для студентов, магистрантов и аспирантов, специализирующихся в области химической технологии и биотехнологии, а также специалистов, работающих с материалами медико-биологического назначения.

УДК 66:663.1+615.4  
ББК 30.16+35я73

---

*Учебное издание*

Серия: «Учебник для высшей школы»

## **ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛИМЕРОВ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО НАЗНАЧЕНИЯ. ПОЛИМЕРЫ ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**

**Учебное пособие**

Ведущий редактор канд. хим. наук *Д. К. Новикова*  
Технический редактор *Е. В. Денюкова*. Корректор *Е. Н. Клитина*  
Компьютерная верстка: *В. А. Носенко*

Подписано в печать 16.03.15. Формат 70×100/16.

Усл. печ. л. 26,65. Тираж 500 экз. Заказ

Издательство «БИНОМ. Лаборатория знаний»

125167, Москва, проезд Аэропорта, д. 3

Телефон: (499) 157-5272

e-mail: info@pilotLZ.ru, http://www.pilotLZ.ru

# ОГЛАВЛЕНИЕ

---

---

Введение .....	9
<b>Глава 1. Полимерные материалы в медико-биологических областях .....</b>	<b>11</b>
1.1. Полимерные имплантаты .....	12
1.1.1. Имплантаты в сердечно-сосудистой системе .....	13
1.1.2. Имплантаты в костной системе .....	14
1.1.3. Имплантаты в мягких тканях .....	15
1.1.4. Эндопротезирование связок и сухожилий .....	16
1.1.5. Покрытия для лечения ран и ожогов .....	16
1.1.6. Стоматологические полимерные имплантаты .....	16
1.1.7. Офтальмологические имплантаты .....	16
1.1.8. Шовные материалы .....	17
1.2. Полимеры в биологически активных системах .....	18
1.2.1. Формы, содержащие БАВ, химически не связанное с полимерным компонентом системы .....	18
1.2.2. Биологически активные полимеры .....	23
1.3. Полимеры в биоинженерных процессах .....	29
1.4. Полимеры в биокаталитических процессах .....	32
1.4.1. Преимущества иммобилизованных биокатализаторов .....	32
1.4.2. Методы получения иммобилизованных биокатализаторов .....	33
1.5. Полимеры в разделительных процессах .....	35
1.6. Полимеры в биоаналитических системах и в синтезе аналогов биополимеров .....	37
1.7. Полимеры для создания биодegradируемых систем общего назначения .....	39
1.8. Неимплантационные медицинские полимерные устройства и изделия .....	40
1.9. Литература .....	42

<b>Глава 2. Основы биосинтеза полимеров в живом организме</b> . . . . .	<b>44</b>
2.1. Классы биополимеров . . . . .	44
2.2. Локализация биополимеров в организме . . . . .	45
2.3. Матрицезависимый и матрицезависимый биосинтез биополимеров . . . . .	45
2.3.1. Матрицезависимые процессы . . . . .	45
2.3.2. Примеры матрицезависимых процессов . . . . .	48
2.4. Способность биополимеров к биоразложению . . . . .	50
2.5. Литература . . . . .	50
<b>Полисахариды</b> . . . . .	<b>51</b>
<b>Глава 3. Полисахариды морских водорослей</b> . . . . .	<b>55</b>
3.1. Полисахариды бурых водорослей. Альгиновая кислота и альгинаты . . . . .	55
3.1.1. Применение альгиновой кислоты и ее солей. . . . .	56
3.1.2. Свойства альгиновой кислоты и альгинатов . . . . .	58
3.1.3. Принципы организации производства альгиновой кислоты и альгинатов . . . . .	60
3.1.4. Технология получения альгиновой кислоты и ее солей из ламинариевых водорослей . . . . .	64
3.1.5. Характеристика альгиновой кислоты и ее солей . . . . .	70
3.2. Полисахариды красных водорослей . . . . .	72
3.2.1. Сырье для производства агара и каррагинанов . . . . .	72
3.2.2. Агар . . . . .	76
3.2.3. Каррагинаны . . . . .	82
3.3. Литература . . . . .	92
<b>Глава 4. Хитин и хитозан</b> . . . . .	<b>93</b>
4.1. Сырье для получения хитина и хитозана . . . . .	94
4.1.1. Панцирь крабов . . . . .	95
4.1.2. Панцирь криля . . . . .	96
4.1.3. Гаммарус . . . . .	96
4.2. Технология получения хитина и хитозана . . . . .	96
4.2.1. Производство хитина . . . . .	96
4.2.2. Производство хитозана . . . . .	101
4.2.3. Совместное производство хитина и хитозана различных марок . . . . .	107
4.3. Качество продуктов . . . . .	108
4.3.1. Определение степени деацетилирования хитина методом кондуктометрического титрования. . . . .	108
4.3.2. Определение молекулярной массы хитозанов . . . . .	108
4.3.3. Определение динамической вязкости растворов хитозанов . . . . .	110

4.4. Применение хитина и хитозана . . . . .	110
4.5. Литература . . . . .	111
<b>Глава 5. Целлюлоза и ее эфиры . . . . .</b>	<b>112</b>
5.1. Общая характеристика целлюлозы . . . . .	112
5.1.1. Химическое строение и структура . . . . .	112
5.1.2. Основные свойства . . . . .	114
5.1.3. Выделение целлюлозы из природного сырья . . . . .	116
5.2. Технология получения производных целлюлозы для медико-биологических целей . . . . .	118
5.2.1. Микрористаллическая целлюлоза . . . . .	118
5.2.2. Простые эфиры целлюлозы . . . . .	120
5.2.3. Сложные эфиры целлюлозы . . . . .	135
5.3. Литература . . . . .	139
<b>Глава 6. Крахмал и продукты его модификации . . . . .</b>	<b>140</b>
6.1. Строение крахмала . . . . .	141
6.2. Свойства амилозы и амилопектина . . . . .	141
6.3. Сырье для производства крахмала . . . . .	143
6.3.1. Картофель . . . . .	143
6.3.2. Кукуруза . . . . .	144
6.4. Технология получения картофельного крахмала . . . . .	145
6.5. Технология получения кукурузного крахмала . . . . .	149
6.6. Производство сухого крахмала . . . . .	152
6.7. Продукты модификации и превращений крахмала . . . . .	153
6.7.1. Расщепленные крахмалы . . . . .	153
6.7.2. Набухающие крахмалы . . . . .	156
6.7.3. Замещенные крахмалы . . . . .	156
6.8. Применение крахмала и продуктов его модификации в медико-биологических областях . . . . .	162
6.9. Литература . . . . .	163
<b>Глава 7. Декстран . . . . .</b>	<b>164</b>
7.1. Строение и свойства декстрана . . . . .	164
7.2. Технология получения декстрана . . . . .	165
7.2.1. Микробиологический синтез медицинского декстрана . . . . .	165
7.2.2. Ферментативный синтез декстрана . . . . .	170
7.2.3. Основные свойства продукта . . . . .	171
7.3. Применение декстрана . . . . .	171
7.3.1. Водорастворимые декстраны . . . . .	171
7.3.2. Нерастворимые производные декстрана . . . . .	172
7.4. Литература . . . . .	173

<b>Глава 8. Пектины</b> .....	174
8.1. Химическое строение пектинов .....	175
8.2. Свойства пектинов .....	176
8.3. Технология получения пектинов .....	178
8.3.1. Обзор рынка пектина .....	178
8.3.2. Сырье .....	179
8.3.3. Стадии технологического процесса .....	180
8.3.4. Организация производства пектина кислотным способом .....	180
8.3.5. Биотехнологическое выделение пектина с использованием ферментативных систем с ультрафильтрационным отделением продукта ...	183
8.4. Свойства продукта .....	190
8.5. Сравнение двух способов производства пектина .....	191
8.6. Применение пектинов .....	191
8.7. Литература .....	195
<b>Глава 9. Гликозаминогликаны</b> .....	196
9.1. Гиалуроновая кислота .....	196
9.1.1. Природные формы и структура молекулы гиалуроновой кислоты .....	197
9.1.2. Производство гиалуроновой кислоты .....	198
9.1.3. Основные свойства гиалуроновой кислоты .....	204
9.1.4. Применение гиалуроновой кислоты .....	205
9.2. Гепарин .....	209
9.2.1. Химическое строение гепарина .....	209
9.2.2. Производство гепарина .....	210
9.2.3. Основные свойства гепарина .....	213
9.2.4. Применение гепарина .....	214
9.3. Хондроитинсульфаты .....	214
9.3.1. Строение и локализация в тканях организма .....	214
9.3.2. Технология получения хондроитинсульфатов .....	215
9.3.3. Применение препаратов хондроитинсульфата .....	218
9.4. Литература .....	219
<b>Белки</b> .....	221
<b>Глава 10. Коллаген</b> .....	223
10.1. Строение и состав коллагена .....	223
10.2. Источники коллагена .....	225
10.3. Основные свойства коллагена .....	227
10.3.1. Характерные отличия от других белков .....	227
10.3.2. Отношение к растворителям .....	228
10.3.3. Физико-механические свойства коллагена .....	230

10.4. Технология получения коллагена и изделий из него . . . . .	230
10.4.1. Сырье . . . . .	230
10.4.2. Изделия из гольевого спилка . . . . .	231
10.4.3. Выделяемые продукты коллагена . . . . .	232
10.5. Применение коллагена . . . . .	236
10.6. Некоторые продукты на основе коллагена . . . . .	238
10.7. Литература . . . . .	239
<b>Глава 11. Желатин . . . . .</b>	<b>240</b>
11.1. Основные свойства желатина . . . . .	240
11.2. Технология получения желатина . . . . .	240
11.3. Применение желатина . . . . .	246
11.4. Отдельные виды желатиновых продуктов . . . . .	247
11.5. Литература . . . . .	248
<b>Глава 12. Белковые препараты крови . . . . .</b>	<b>249</b>
12.1. Компоненты человеческой крови и плазмы . . . . .	249
12.2. Препараты крови . . . . .	249
12.3. Вирусная и прионная безопасность препаратов плазмы . . . . .	254
12.3.1. Инактивация вирусов . . . . .	254
12.3.2. Удаление вирусов . . . . .	255
12.3.3. Удаление прионов . . . . .	256
12.4. Современные подходы к выделению белков плазмы крови . . . . .	256
12.4.1. Фракционирование цельной плазмы крови . . . . .	256
12.4.2. Генно-инженерные способы получения белков плазмы крови . . . . .	271
12.5. Литература . . . . .	272
<b>Глава 13. Инсулин . . . . .</b>	<b>273</b>
13.1. Структура инсулина . . . . .	274
13.2. Технология получения инсулина . . . . .	276
13.2.1. Полусинтетический метод . . . . .	276
13.2.2. Генно-инженерный метод . . . . .	278
13.3. Литература . . . . .	287
<b>Глава 14. Лектины сапрофитных микроорганизмов. . . . .</b>	<b>288</b>
14.1. Возможности применения внеклеточных лектинов . . . . .	289
14.2. Производство внеклеточного лектина сапрофитных спорообразующих бактерий рода <i>Bacillus</i> . . . . .	291
14.2.1. Общие принципы организации производства . . . . .	291
14.2.2. Технологический процесс получения субстанции бактериального лектина . . . . .	294
14.3. Литература . . . . .	300



<b>Глава 15. Полимеры и сополимеры гидроксibuтирата . . . . .</b>	<b>301</b>
15.1. Микробные полиэфиры . . . . .	301
15.2. Полигидроксиалканоаты . . . . .	302
15.3. Получение поли-3-гидроксibuтирата . . . . .	305
15.3.1. Организация технологического процесса . . . . .	307
15.3.2. Свойства поли-3-гидроксibuтирата . . . . .	312
15.4. Получение сополимеров 3-гидроксibuтирата . . . . .	312
15.4.1. Синтез сополимеров 3-гидроксibuтирата и 3-гидроксивалерата . . . . .	312
15.4.2. Синтез сополимеров 3-гидроксibuтирата и 3-гидроксигексаноата . . . . .	314
15.4.3. Синтез сополимеров 3-гидроксibuтирата и 4-гидроксibuтирата . . . . .	315
15.5. Литература . . . . .	317
<b>Предметный указатель . . . . .</b>	<b>318</b>

# ВВЕДЕНИЕ

---

---

Эта книга посвящена чрезвычайно популярному направлению науки и техники, которое связано с получением, исследованием, производством и применением препаратов и изделий медико-биологического назначения. Благодаря полученным в последние десятилетия достижениям в этой области исследований медицинские технологии и биотехнологии, биоинженерия и сельское хозяйство, пищевая и косметическая промышленность стремительно развиваются.

Препараты и изделия медико-биологического назначения применяются в качестве имплантатов, предназначенных для замены органов и тканей в сердечно-сосудистой, костной и других системах организма; в качестве биологически активных соединений, используемых в медицине, ветеринарии, растениеводстве, косметологии и способных доставить вещество в область пораженного органа; они используются в разделительных мембранных и сорбционных системах для очистки и выделения различных веществ, в том числе для экстракорпоральной очистки биологических жидкостей; как носители и подложки для генетической и тканевой инженерии; на их основе создаются системы с биокаталитической активностью и многое другое.

Можно выделить несколько групп материалов, предназначенных для создания препаратов и изделий медико-биологического назначения. К ним относятся различные синтетические и природные полимеры, неорганические и углеродные материалы, металлокомплексные соединения. Несмотря на важность всех перечисленных выше групп, основное технологическое значение имеют полимерные материалы, которые позволяют создавать изделия повышенной прочности, обладающие при этом эластичностью, и водорастворимые системы.

Природные полимеры играют важную роль среди материалов медико-биологического назначения, являясь основой промышленных лекарственных препаратов, носителей для иммобилизации лекарственных веществ и биокатализаторов, фармакологических средств для лечения ран и ожогов, изделий, предназначенных для применения в офтальмологии, и компонентов гемосовместимых поверхностей и т. д.

Особенности области, развивающейся на границе химии и химической технологии, с одной стороны, и наук и технологий, связанных с жизнедеятельностью всех живых организмов, включая человека, с другой стороны, требуют применения комплексного подхода к подготовке специалистов. Помимо знаний о химических и физических свойствах материа-

лов медико-биологического назначения, методов создания изделий на их основе, выпускники должны иметь представления об анатомии и физиологии человека и особенностях использования стандартов группы GMP.

Более 250 университетов мира (в основном в США) готовят специалистов в области биоматериалов с учетом этих требований. В настоящее время и в России появились соответствующие специализации и магистерские программы. Заметим, что качественный учебный процесс возможен лишь при наличии соответствующей литературы. Известным учебником, рекомендованным для использования в университетах США, является книга «Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine» (Ed. B. Ratner et al). В нашей стране студентам будут полезны изданные на русском языке монографии и справочники [4–22 (см. ссылки к главе 1)], где рассмотрены различные аспекты свойств и применения материалов медико-биологического назначения, и готовящееся к переизданию учебное пособие при подготовке специалистов в этой области «Полимеры медико-биологического назначения» М. М. Штильмана. Вопросы же технологии получения этих материалов до сих пор систематически не освещены или изложены фрагментарно.

Данная книга, в которой рассмотрены технологии получения полимеров природного происхождения и их производных, применяемых при создании медико-биологических изделий и препаратов, предназначена для использования в учебном процессе и должна в определенной мере восполнить существующий пробел.

Материал книги занимает 15 глав. Первая глава посвящена областям применения полимеров в медицине и биомедицине. Во второй главе изложены принципы биосинтеза полимеров в живых организмах. В главах 3–9 рассматриваются способы выделения полисахаридов различного происхождения и получение важнейших продуктов их превращений — полисахаридов водорослей (альгиновой кислоты, агара, каррагинанов), хитина и хитозана, пектинов, производных целлюлозы, крахмала, гликозамингликанов (хондроитинсульфатов, гепарина, гиалуриновой кислоты), декстрана. В главах 10–14 рассмотрены производства белковых полимеров — коллагена и желатина, гормона инсулина, белков плазмы крови, лектинов. В главе 15 описано производство микробных полиэфиров.

Книга написана следующим коллективом авторов: Штейнбюхель А. (Steinbüchel A.) (глава 2), Подкорытова А. В. (глава 3), Немцев С. В. (глава 4), Кряжев В. Н., Пешехонова А. Л., Сдобникова О. А. (глава 5), Панов А. В. (главы 6, 7), Свитцов А. А. (глава 8), Иванкин А. Н. (раздел 9.1), Фрумин Л. Е. (разделы 9.2 и 9.3), Истранов Л. П., Истранова Е. В. (глава 10), Сакварелидзе М. А. (глава 11), Берковский А. Л. (глава 12), Гусаров Д. А. (глава 13), Подгорский В. С., Коваленко Э. А., Кистень А. Г., Скроцкий С. А. (глава 14), Волова Т. Г., Жила Н. О., Шишацкая Е. И. (глава 15), Штильман М. И. (введение, глава 1, вступительные разделы глав, общее редактирование).

Авторы будут благодарны за все замечания и дополнения, которые могут улучшить текст книги.

# ПОЛИМЕРНЫЕ МАТЕРИАЛЫ В МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЛАСТЯХ

---

*Штильман М. И.*

В последние десятилетия область, связанная с получением, исследованием и применением материалов медико-биологического назначения, развивается очень активно и в значительной мере определяет современный уровень наук и технологий, объединенных понятием *life sciences and technologies*. Интенсивное развитие этого направления связано с расширяющимся применением различных материалов и препаратов в медицине, биотехнологии, биоинженерии, сельском хозяйстве, пищевой и косметической промышленности.

В мировой литературе материалы медико-биологического назначения, контактирующие с живыми тканями, именуют *биоматериалами*, это название можно часто встретить в публикациях, названиях научных журналов, тематике конференций. Несмотря на то что среди биоматериалов важное место занимают металлы, неорганические и углеродные соединения, в этой области первенство принадлежит полимерам. Это определяется возможностью получения из высокомолекулярных соединений изделий и препаратов, обладающих не только требуемыми механическими характеристиками, но и способностью к набуханию и растворимостью в воде, что несвойственно другим группам биоматериалов.

Среди полимерных биоматериалов значительную роль играют как синтетические, так и природные полимеры, а также композиты на основе полимерных связующих, неорганических и углеродных наполнителей. Исследования полимеров медико-биологического назначения проводятся в большинстве крупнейших мировых научных центров и университетов. Ежегодно появляется большое число статей, патентов, монографий. Выпускается ряд специальных международных журналов, например *Biomaterials*, *Journal of Biomedical Materials Research*, *Journal of Controlled Release* и др. Активно работают международные общества, в частности *Society on Biomaterials*, *International Society of Controlled Release*, которые во многом определяют научную и техническую политику в этой области.

Полимеры медико-биологического назначения и материалы на их основе разрабатывают и производят множество фирм. Так, по данным

на 2003 г. только в США было зарегистрировано около 13 000 организаций, насчитывающих более 250 000 сотрудников, деятельность которых связана с исследованием и производством биоматериалов.

Разработка, исследование и производство материалов медико-биологического назначения регулируются стандартом GMP\*. Как правило, полимерные биоматериалы производят в относительно небольших количествах. Однако по ассортименту и разнообразию требований к их свойствам и характеристикам они значительно превосходят другие группы полимеров.

В настоящее время объем мирового рынка самих биоматериалов составляет более 37 млрд долл., а изделий из них — более 250 млрд долл. в год при ежегодном ожидаемом приросте 10%. Наиболее крупными группами полимеров медико-биологического назначения являются: полимеры, используемые для производства медицинских имплантатов; полимеры, предназначенные для создания материалов и препаратов с биологической активностью; материалы для разделения и очистки природных и синтетических биологически активных соединений и биологических жидких сред; материалы для биохимических методов анализа и синтеза; полимерные среды для культивирования микроорганизмов и клеточной инженерии; модифицированные (иммобилизованные) биокатализаторы и их синтетические аналоги; полимерные косметические кондиционеры.

## 1.1. Полимерные имплантаты

Полимерные материалы являются основой многих групп *имплантатов* — объектов, вводимых в организм хирургическим путем и функционирующих в условиях полного или частичного окружения биологическими тканями. Имплантаты, помещаемые на место удаленных внутренних органов или их фрагментов, называют *эндопротезами*.

В зависимости от способности материала имплантата к распаду под действием окружающих сред (*биodeградации*) происходит или постепенное уменьшение массы и объема инородных для организма объектов, или же, в случае небиodeградируемого либо медленно биodeградируемого материала, вокруг имплантата образуется тонкая тканевая оболочка (капсула), которая защищает организм от чужеродного объекта.

В настоящее время имплантаты широко используют при хирургических операциях. Наиболее крупными группами имплантатов являются сердечно-сосудистые, костные и тканевые имплантаты, а также офтальмологические и стоматологические. В отдельную группу относят изделия, применяемые при поражениях кожного покрова, в том числе после ран и ожогов, а также хирургические шовные материалы.

\* Стандарт GMP (*Good Manufacturing Practice*, надлежащая производственная практика) — система норм, правил и указаний в отношении производства лекарственных средств, медицинских устройств, пищевых добавок и др.

### 1.1.1. Имплантаты в сердечно-сосудистой системе

При создании имплантатов для сердечно-сосудистой системы, контактирующих с кровью (эндопротезы сосудов, клапанов сердца, всего сердца, системы вспомогательного кровообращения — эндопротезы левого желудочка сердца, вводимые в аорту пульсирующие баллончики, покрытия проводов электрокардиостимуляторов), используют материалы с высокой *гемосовместимостью*. Данные соединения не должны вызывать разрушение и денатурацию молекулярных и клеточных компонентов крови, влиять на водно-солевой баланс и рН крови и инициировать образование тромба (т. е. обладать *тромборезистентностью*).

Среди полимеров с повышенной гемосовместимостью практическое применение нашли сегментированные полиуретаны (блоксополимеры полиуретана, содержащие гибкие блоки, например простые и сложные полиэфиры, поликарбонаты, полисилоксаны, и блоки, обеспечивающие хорошее межмолекулярное взаимодействие), политетрафторэтилен (ПТФ), фторсодержащие карбоцепные полимеры (вспененный ПТФЭ, фторопласты), полисилоксаны, углеродсодержащие композиты.

Таблица 1.1

Имплантаты в сердечно-сосудистой системе

Полимер	Изделие
Полиэтилентерефталат	Эндопротезы сосудов, элементы эндопротезов клапанов сердца
Фторопласты	Эндопротезы сосудов
Политетрафторэтилен вспененный	Эндопротезы сосудов, элементы органов сердечно-сосудистой системы
Желатин	Модификаторы эндопротезов сосудов
Сегментированные полиуретаны	Эндопротезы, контактирующие с кровью (эндопротезы сердца, левого желудочка сердца, покрытия проводов электрокардиостимуляторов)
Полисилоксаны сшитые	Покрытия проводов электрокардиостимуляторов
Углепластики	Элементы эндопротезов клапанов сердца

На сегодняшний день поиск материалов с лучшей гемосовместимостью продолжается. В частности, следует отметить уже разработанные поверхности с нанесенным гидрогелевым слоем, иммобилизованными тромболитиками и антисвертывающими веществами (*антикоагулянтами*) и, наконец, с иммобилизованными на поверхности эндопротеза эндотелиальными клетками.

### 1.1.2. Имплантаты в костной системе

При операциях на костной системе имплантаты также широко используются, например в качестве фрагментов, замещающих разрушенные или удаленные части костей, конструктивных элементов искусственных суставов, крепежей, соединяющих костные разломы. Для их изготовления применяют полимеры и композиты с углеродными и неорганическими наполнителями, в частности гидроксиапатитом.

Эти материалы должны или обладать высокой стойкостью к биодеградации (как, к примеру, полимеры, используемые для изготовления эндопротезов суставов), или распадаться (биодеградировать) при функционировании изделий, которые постепенно замещаются живой тканью (крепежные элементы, пломбирочные составы).

Из небиодеградируемых полимеров, применяемых для создания костных имплантатов, можно отметить сверхвысокомолекулярный полиэтилен, полисульфоны, полиформальдегид, а в создании биодеградируемых имплантатов все большее значение приобретают полиэферы гидроксикарбоновых кислот, в первую очередь гликолевой, молочной, гидроксимасляной, и их сополимеры, распадающиеся в тканях организма с образованием безвредных метаболизируемых фрагментов.

В качестве полимерной основы клеев и цементов для крепления эндопротезов суставов и костных отломов применяют полиакрилаты («акриловый цемент»), поли- $\alpha$ -цианоакрилаты, сополимеры уретанов.

Таблица 1.2

Имплантаты в костной системе

Полимер	Изделие
Полиэтилен сверхвысокомолекулярный	Элементы эндопротезов суставов
Полиэтилен высокого давления	Имплантат в костной системе
Полисульфоны	— " —
Полиформальдегид	— " —
Полимеры и сополимеры гидроксикарбоновых кислот	Элементы крепежных систем
Полиакрилаты	Костные цементы
Поли- $\alpha$ -цианакрилаты	Шпаклевочные составы, костные цементы
Угленластики	Элементы эндопротезов сердечных клапанов

### 1.1.3. Имплантаты в мягких тканях

Наиболее хорошо изучены грудные эндопротезы, конструкционно представляющие собой емкости из полисилоксановых резин с подвижным наполнителем, вводимым до или после (через катетер) установки эндопротеза. Несмотря на массовое использование этих имплантатов, проблема оптимизации их наполнителя не до конца решена, поскольку применяемые в разных конструкциях слабо сшитые полисилоксановые гели, масляные эмульсии и солевые растворы обладают некоторыми недостатками: они не всегда безвредны и их механические характеристики иногда неудовлетворительны.

Для заполнения послеоперационных полостей в мягких тканях применяют эластичные вспененные и гидрогелевые материалы (полисилоксаны, пенополиуретаны). При замещении ряда внутренних мембранных элементов, например при реконструкции брюшной и грудной стенок, предложено использовать полимерные сетки из полиолефинов и вспененного ПТФЭ, которые в процессе функционирования прорастают соединительной тканью.

Составы для склеивания во время или после операций мягких тканей пока не нашли широкого применения, хотя разработанные для этих целей клеи на основе полиэфируретанов, цианоакрилатов и белков в ряде случаев показывают неплохие результаты. Недостатками таких систем являются сложность достижения нужного уровня адгезии и эффективного отверждения в условиях сильного обводнения склеиваемых объектов, а также низкая прочность клеевого соединения.

Отдельную группу биоматериалов, имплантируемых в мягкие ткани, составляют полимерные системы косметического назначения.

Таблица 1.3

Имплантаты в мягких тканях

Полимер	Изделие
Полисилоксаны сшитые	Грудные эндопротезы
Полипропилен	Эндопротезы внутренних перегородок
Политетрафторэтилен	— " —
Сегментированные полиуретаны	Клеевые системы
Поли- $\alpha$ -цианоакрилаты	— " —
Белковые системы	— " —
Пенополиуретаны	Имплантаты для заполнения послеоперационных полостей
Гиалуроновая кислота	Имплантируемые косметические системы
Коллаген	— " —
Полиакриламид сшитый	— " —



#### 1.1.4. Эндопротезирование связок и сухожилий

Важная роль в ортопедической хирургии возлагается на использование эндопротезов связок и сухожилий, для изготовления которых применяются ПТФЭ (пористые ленты или вспененный полимер) и полиэфиры гидроксикарбоновых кислот.

Активно изучается возможность замещения связок и сухожилий полиэфирами гидроксикарбоновых кислот, способными к биодegradации. Такие эндопротезы должны постепенно замещаться живой тканью.

Следует отметить, что разработки эндопротезов мышечной ткани пока не увенчались успехом, хотя есть определенные достижения в исследованиях, посвященных синтезу полимеров, меняющих свои размеры в зависимости от электрофизических характеристик окружающей среды.

#### 1.1.5. Покрытия для лечения ран и ожогов

Интенсивные работы проводятся по созданию эффективных покрытий для лечения ран и ожогов. Сложность решаемых при этом задач во многом вызвана тем, что на разных стадиях заживления требуются материалы с различными характеристиками (газопропускающие пленочные и дисперсные сорбирующие, изолирующие и биологически-активные).

Промышленностью выпускается значительный ассортимент таких покрытий, в том числе мультислойных полимерных, каждый слой которых выполняет различные функции. В них используют кремний-органические блоксополимеры, полиэфиры гидроксикарбоновых кислот, полиэфируретаны, сегментированные полиуретаны, сшитый поливиниловый спирт, альгинаты, коллаген, хитозан, хондроитинсульфаты, гиалуроновую кислоту и некоторые другие соединения.

#### 1.1.6. Стоматологические полимерные имплантаты

Полимерные имплантаты в стоматологии используются в качестве пломбировочных материалов. Наибольший интерес вызывают различные отверждающиеся низкомолекулярные или олигомерные системы с ненасыщенными (мет)акрилатными группами, эпоксидные соединения и поликарбоксилатные комплексы переходных металлов (например, сшитые полиакрилаты, полиэпоксиды, металлокомплексы полимеров акриловых кислот, альгинаты).

Отметим, что в настоящее время широко применяют имплантируемые в десны зубные эндопротезы, выполненные из металлов и неорганических биоматериалов.

#### 1.1.7. Офтальмологические имплантаты

Важное место занимают полимерные имплантаты для офтальмологии, производимые целым рядом фирм. Широко применяются имплантаты хрусталиков — монофокальные и мультифокальные интраокулярные

Таблица 1.4

**Офтальмологические имплантаты**

Полимер	Изделие или препарат
Полиакрилаты	Интраокулярные линзы, внутриглазные клапаны, имплантируемые контактные линзы и внутрироговичные сегменты
Полисилоксаны сшитые	Интраокулярные линзы, дренажные трубки
Коллаген	Компоненты интраокулярных линз

линзы (из полиметиметаакрилата (ПММА), сополимеров акрилатов и кремнийорганических соединений), имплантируемые контактные линзы и внутрироговичные сегменты (из ПММА, сополимеров коллагена и акрилатов), устройства, снижающие внутриглазное давление, — шунты (кремнийорганические трубки) и клапаны, изготовленные из полиолефинов, ПММА и сшитых силиконов.

**1.1.8. Шовные материалы**

Отдельная группа широко применяемых имплантатов — шовные материалы. Комплекты шовных нитей, как правило, состоящих из мультиволоконной части и функционального полимерного покрытия, выпускаются многими фирмами.

Таблица 1.5

**Шовные материалы**

Полимер	Изделие или препарат
Полиамиды	Шовные волокна
Полиэтилентерефталат	— " —
Политетрафторэтилен вспененный	— " —
Полипропилен	— " —
Полимеры и сополимеры гидроксикарбоновых кислот	— " —
Хлопок	— " —
Лен	— " —
Шелк	— " —
Кетгут*	— " —

Окончание табл. 1.5

Полимер	Изделие или препарат
Сополимеры N-винилпирролидона и акрилатов	Покрытия шовных волокон
Полисилоксаны	— " —
Сополимеры этиленоксида и пропиленоксида	— " —

\* Специально обработанные тонкие кишки овец.

В настоящее время распространены шовные нити как из небиодegradуемых полимеров (полипропилен, полиамиды, вспененный ПТФЭ, ПЭТФ, шелк, хлопок, лен), так и из разлагаемых (кетгут, полиэферы гидроксикарбоновых кислот). В состав полимерных покрытий шовных волокон (полисилоксаны, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида, сополимеры N-винилпирролидона и акрилатов) входят крашители, гемостатики и антимикробные вещества.

## 1.2. Полимеры в биологически активных системах

Полимерные биоматериалы используют для создания систем различной биологической активности, т. е. с разной степенью воздействия на биологические объекты (в том числе на организм человека), с целью регулирования жизнедеятельности объекта, реализуемого посредством стимуляции, развития или угнетения тех или иных признаков. Крайним проявлением биологической активности служит *биоцидное действие*, когда действие вещества (*биоцида*) на организм приводит к его гибели.

Можно выделить две группы биологически активных систем, содержащих полимерные компоненты или их фрагменты. К первой относят формы с введенным нехимически биологически-активным веществом (БАВ), ко второй — полимеры, обладающие биологической активностью.

### 1.2.1. Формы, содержащие БАВ, химически не связанное с полимерным компонентом системы

В медицине широко применяют полимерные системы, компоненты которых химически не связаны с полимером и обладают биологической активностью. Такие системы нерастворимы в воде, и попадание в ткани организма включенного в них активного вещества происходит за счет диффузии или в результате распада системы, в том числе эрозионного.

Можно выделить две группы таких препаратов — формы, полимерные компоненты которых не влияют на скорость выделения БАВ, и формы, где полимерный компонент определяет скорость их выделения. Примерами первой группы являются порошкообразные полимерные наполнители таблеток, облегчающих их прессование и съём с пресс-форм (крахмал, поливиниловый спирт и другие биологически нейтральные полимеры).

Таблица 1.6

**Полимеры, содержащие БАВ, химически не связанное  
с полимерным компонентом системы**

Полимер	Изделие или система
Сополимеры акриловых эфиров	Покрытия таблеток с программируемым растворением
Целлюлоза, эфиры	Покрытия таблеток с непрограммируемым и программируемым растворением, оболочка микрокапсул
Крахмал	Наполнитель таблеток
Поли-N-винилпирролидон сшитый	— " —
Поливиниловый спирт	— " —
Полимеры гидроксикарбоновых кислот	Оболочки микрокапсул
Полиамиды	— " —
Желатин	Оболочки капсул
Полимеры и сополимеры N-винилпирролидона	Адгезивный слой трансдермальных систем, наноагрегаты
Поли- $\alpha$ -цианоакрилаты	Наносферы
Полиэфиры гидроксикарбоновых кислот	Наносферы, микрокапсулы
Альбумин	Наносферы
Полиэтиленоксид и его производные	Наноагрегаты, модификаторы липосомальных мембран
Полиангидриды	Лекарственные пленки
Полиортоэфиры	— " —
Поли-N-изопропилакриламид	Гидрогелевые системы доставки лекарственных веществ

Все более важное значение приобретают формы второй группы с нехимически введенным БАВ, в которых полимерный компонент определяет скорость попадания БАВ в живые ткани. Эти нерастворимые системы наряду с полимерами, из которых БАВ выделяется за счет постепенного распада своей химической связи с полимерным носителем, принято называть *системами с контролируемым выделением активного вещества* (controlled release systems). Они позволяют исключить или существенно уменьшить негативное воздействие от превышения

действующих доз и концентраций БАВ, проявляющегося в ряде побочных эффектов, например острого токсического, аллергического, канцерогенного воздействия и затрудняющего точное дозирование БАВ. Более того, наличие побочных эффектов не позволяет ввести в организм большее количество БАВ, обеспечивающее пролонгированное действие препарата. В случае БАВ, которые подвержены вымыванию, улетучиванию, биодegradации, изменению структуры, для эффективного лечения требуется использование повышенных доз препарата или его многократное введение, что значительно повышает стоимость терапии подобными средствами.

В разработке многих форм БАВ используется принцип контролируемого выделения.

Широко применяются таблетированные формы лекарственных веществ. Наиболее часто они используются как препараты для энтерального введения (введение лекарств в пищеварительный тракт). Известны таблетированные формы, предназначенные для подкожной имплантации. Также разработаны полимерные покрытия таблеток, целенаправленно доставляющие лекарственное вещество в определенную область желудочно-кишечного тракта. Например, используемые для создания таких покрытий полимеры, выпускаемые под маркой Eudragit (Германия), содержат ионогенные группы, определяющие растворимость полимеров в средах с различными значениями pH. Таблетки с оболочкой из полимеров, содержащих основные группы, как, например, сополимеры диметиламиноэтилметакрилата с метил- или бутилметакрилатами, распадаются в кислой среде желудка. В то же время таблетки, покрытые полимерами, которые содержат кислотные группы (например, сополимеры акриловой кислоты и этилметакрилата или метакриловой кислоты и метилметакрилата), устойчивы к среде желудка и распадаются в кишечнике.

Пролонгированное действие препарата и снижение побочных эффектов обеспечиваются его включением в *макро- и микрокапсулы*.

Широкое распространение получили различные системы, где БАВ заключено в надмолекулярную структуру полимера, откуда оно поступает в организм за счет диффузии, постепенного растворения или биодеструкции носителя. Полимерные лекарственные пленки, содержащие БАВ, применяются при лечении органов зрения и для профилактики ишемической болезни сердца. Такие пленки хорошо хранятся и легко приклеиваются к слизистой оболочке глаза или десны (*трансмуккозальные препараты*).

Для доставки лекарственных препаратов применяют и другие полимерные системы, функционирующие по тем же механизмам, например покрытия шовных материалов или сами волокна с включенным БАВ, катетеры, содержащие антисептики, и т. п.

*Трансдермальные системы* (многослойные, наклеивающиеся на кожу терапевтические средства) — очень перспективная лекарственная форма, в которой используют полимеры. Это обусловлено легкостью их применения в виде накожных пластырей или специальных накла-

[ . . . ]

Настоящая книга является первым учебным изданием, комплексно отражающим современный уровень технологии производства важнейших природных высокомолекулярных соединений, находящих применение в медико-биологических областях, – полисахаридов (полисахариды водорослей, целлюлоза и ее производные, крахмал, мукополисахариды, хитин и хитозан, декстраны, пектины), белков (коллаген, желатин, инсулин, белковые препараты крови, лектины), природных сложных полиэфиров.