Лекция 4

Классификация медицинских полимеров: классификация по Ушакову, Рабиновичу. Требования, предъявляемые к медицинским полимерам. Биосовместимость

Дисциплина: Основы иммобилизации природных биологически активных соединений

Лектор: д.х.н., профессор Жумагалиева Шынар Нурлановна

Рассматриваемые вопросы:

1. Требования к носителям
2. Классификация носителей
3. Требования, предъявляемые к лекарственным производным полимер-носителей в виде водных растворов
4. Классификация медицинских полимеров по Ушакову и Рабиновичу

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).

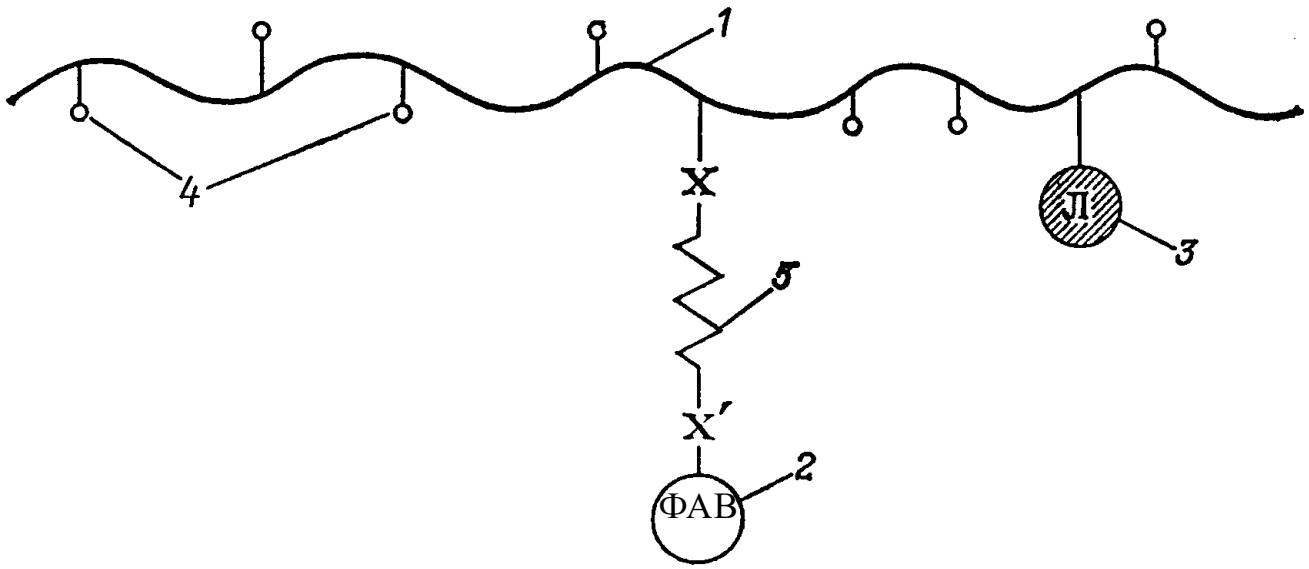


Рис. 1.1 Физиологически активный полимер - модель Рингсдорфа

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.

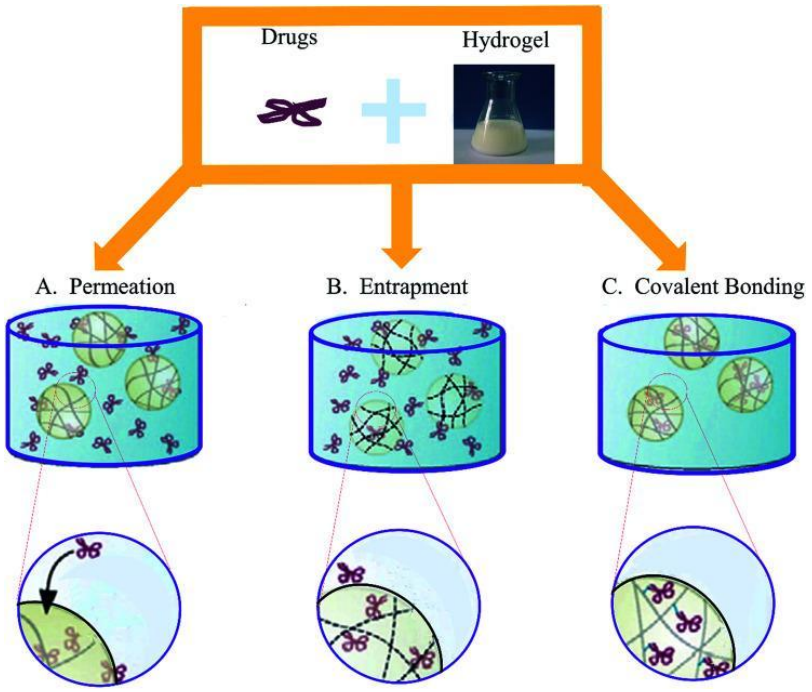
В зависимости от свойств лекарства, исполняемой функции, лекарственное вещество можно связать с полимером следующими методами:

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

Существует два основных метода иммобилизации ферментов:

- физический

- химический



Физическое связывание

Физическая иммобилизация ферментов представляет собой включение фермента в такую среду, в которой для него доступной является лишь ограниченная часть общего объема.

При физической иммобилизации фермент не связан с носителем ковалентными связями. Существует четыре типа связывания ферментов:

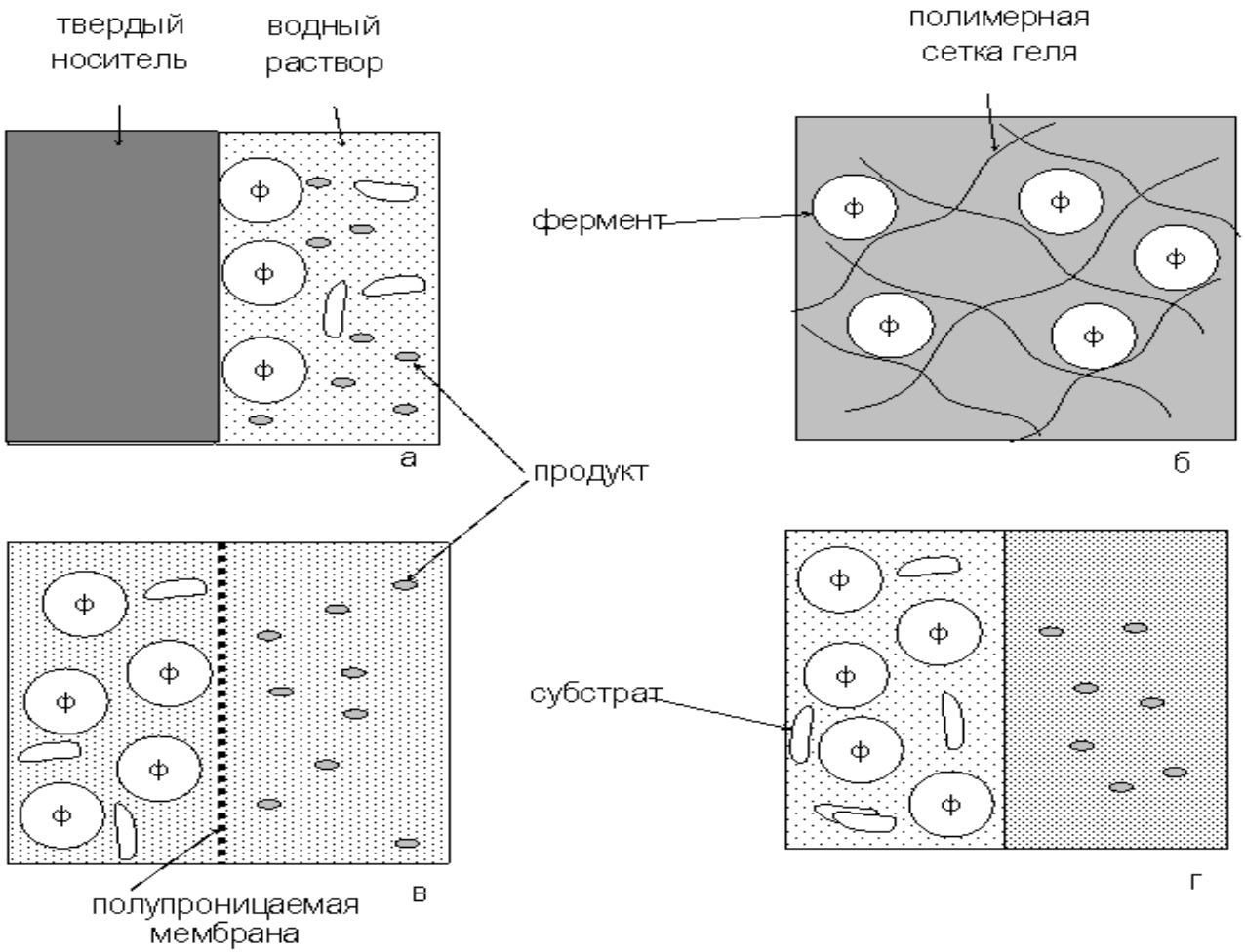
- адсорбция на нерастворимых носителях;

- включение в поры геля;

- пространственное отделение фермента от остального объема реакционной системы с помощью полупроницаемой перегородки (мембраны);

- включение в двухфазную среду, где фермент растворим и может находиться только в одной из фаз.

Способы иммобилизации ферментов: а - адсорбция на нерастворимых носителях, б – включение в поры геля, в – отделение фермента с помощью полупроницаемой мембраны, г – использование двухфазной реакционной среды



- Адсорбционная иммобилизация является наиболее старым из существующих способов иммобилизации ферментов, начало ей было положено еще в 1916 г. Этот способ достаточно прост и достигается при контакте водного раствора фермента с носителем. После отмывки неадсорбировавшегося белка иммобилизованный фермент готов к использованию. Удерживание адсорбированной молекулы фермента на поверхности носителя может обеспечиваться за счет неспецифических ван-дер-ваальсовых взаимодействий, водородных связей, электростатических и гидрофобных взаимодействий между носителем и поверхностными группами белка. Вклад каждого из типов связывания зависит от химической природы носителя и функциональных групп на поверхности молекулы фермента. Взаимодействия с носителем могут оказаться настолько сильными, что сорбция биокатализатора может сопровождаться разрушением его структуры.

Например, при адсорбции некоторых растительных клеток на гранулах цитодекса клеточная стенка деформируется, повторяя рельеф поверхности частиц носителя. Преимуществом метода адсорбционной иммобилизации является доступность и дешевизна сорбентов, выступающих в роли носителей. Им также можно придать любую конфигурацию и обеспечить требуемую пористость. Важным фактор - простота применяемых методик. При адсорбционном связывании можно решить и проблему очистки фермента, так как связывание белка с носителем во многих случаях достаточно специфическое. К сожалению, прочность связывания фермента с носителем не всегда достаточно высока, что ограничивает применение метода. К недостаткам адсорбционной иммобилизации следует отнести отсутствие общих рекомендаций, позволяющих сделать правильный выбор носителя и оптимальных условий иммобилизации конкретного фермента.

- Для иммобилизации ферментов в геле существует два основных способа. При одном из них фермент помещают в водный раствор мономера, а затем проводят полимеризацию, в результате чего образуется полимерный гель с включенными в него молекулами фермента. В реакционную смесь часто добавляют также бифункциональные (содержащие в молекуле две двойные связи) сшивающие агенты, которые придают образующемуся полимеру структуру трехмерной сетки.
- В другом случае фермент вносят в раствор готового полимера, который затем каким-либо образом переводят в гелеобразное состояние.

Метод универсален, применим для иммобилизации практически любых ферментов, полиферментных систем, клеточных фрагментов и клеток. Фермент, включенный в гель, стабилен, надежно защищен от инактивации вследствие бактериального заражения, так как крупные клетки бактерий не могут проникнуть в мелкопористую полимерную матрицу. В то же время, эта матрица может создавать значительные препятствия для диффузии субстрата к ферменту, снижая каталитическую эффективность иммобилизованного препарата, поэтому для высокомолекулярных субстратов данный метод иммобилизации не применим вообще.

Общий принцип иммобилизации ферментов с использованием мембран заключается в том, что водный раствор фермента отделяется от водного раствора субстрата полупроницаемой перегородкой. Полупроницаемая мембрана легко пропускает небольшие молекулы субстрата, но непреодолима для крупных молекул фермента. Существующие модификации этого метода различаются лишь способами получения полупроницаемой мембраны и ее природой.