7 лекция

Основы иммобилизации природных БАС

Тема: Виды связи между полимером и лекарственным веществом.

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

Рассматриваемые вопросы:

- виды химических связей, для иммобилизации лекарственных веществ,
- ковалентное связывание лекарственного вещества с полимером,
- механизм ковалентного связывания,
- примеры получения полимерных форм с помощью ковалентной связи, активация полимерной основы.

Виды химической связи

Ковалентная связь – самая крепкая. Для ковалентного связывания обычно используются –OH, -SH, -NH_2, -NHR, -NR_2, -CH=O, -COOH и др. 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.

Ионная связь (электростатическая), по сравнению с ковалентной связью слабее и быстро гидролизуются под влиянием pH и ионной силы. Для связывания лекарственного вещества с полимером-носителем используются –COOH, -NH_2, -N^+R_4, -SO_3H, - PO_3H и другие полярные функциональные группы полиэлектролитов.

Межмолекулярные силы (гидрофобные взаимодействия, водородные связи). В водных растворах в образовании участвуют гидрофобные углеродные радикалы и гидрофильные протондонорные, протоноакцепторные (-$CONH_2$, неионизированная -COOH, -NH_2, -C-O-C, -OH и др.) функциональные группы полимера и ФАВ.

Ковалентное связывание лекарственного вещества с полимером

Ковалентная иммобилизация лекарственного вещества на полимерном носителе — это метод получения полимерно-лекарственной системы, при котором молекула лекарственного вещества (ЛВ) химически присоединяется к макромолекуле полимера посредством образования одной или нескольких ковалентных связей.

В результате образуется соединение типа полимер–лекарственное вещество (полимерный конъюгат).

Главная особенность этого способа заключается в том, что лекарственное вещество не просто физически удерживается в полимерной матрице, а становится частью химической структуры полимерного носителя.

Наиболее распространённые функциональные группы:

Функциональная группа полимера	**Функциональная группа ЛВ**	**Возможная связь**
–COOH	$–NH_2$	Амидная
–COOH	–OH	Сложноэфирная
$–NH_2$	–COOH	Амидная
–OH	–COOH	Сложноэфирная
–CHO	$–NH_2$	Иминная (основание Шиффа)
–SH	–SH	Дисульфидная

Схему ковалентного связывания лекарственного вещества с полимером-носителем можно представить следующим образом:

Первый этап подбор полимерной и лекарственной компоненты, наличие необходимых функциональных групп:

Полимер	ЛВ
P–COOH	H_2N–ЛВ
Карбоксильная группа	Аминогруппа

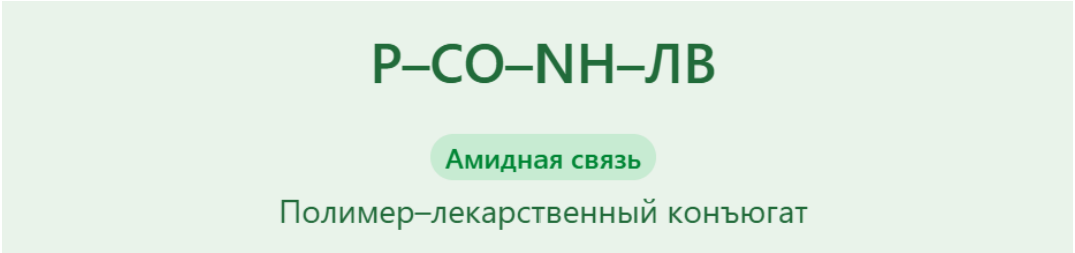
Вторая стадия включает активацию, при необходимости, функциональной группы полимера

$$P-COOH \xrightarrow{EDC/NHS} P-COO-NHS$$

Третий этап, после активации полимерной основы, химическое взаимодействие с лекарственным веществом

$$P{-}COO{-}NHS + H_2N{-}\text{ЛВ}$$

Четвертый этап, образование ковалентной связи и системы полимер-лекарственное вещество (коньюгат).



Полученная амидная связь обеспечивает химическое закрепление лекарственного вещества на полимерном носителе. Для высвобождения ЛВ такая связь должна быть расщеплена, если препарат предназначен для освобождения исходной активной молекулы.

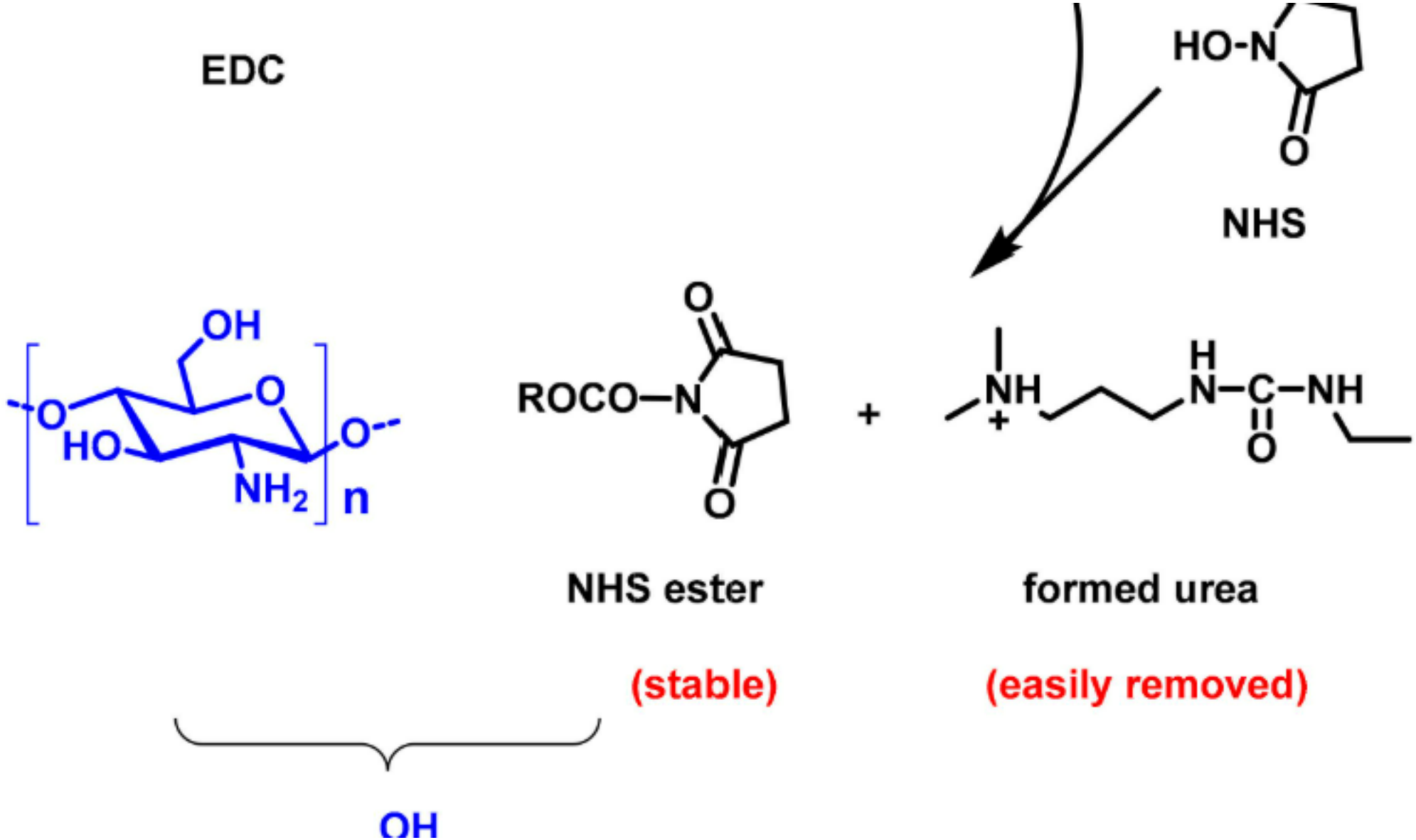
Основные типы ковалентных связей

Амидная связь

Характеризуется высокой стабильностью. Может сохраняться до разрушения полимерной матрицы или расщепления ферментами.

$$P{-}COOH + H_2N{-}\text{ЛВ}$$

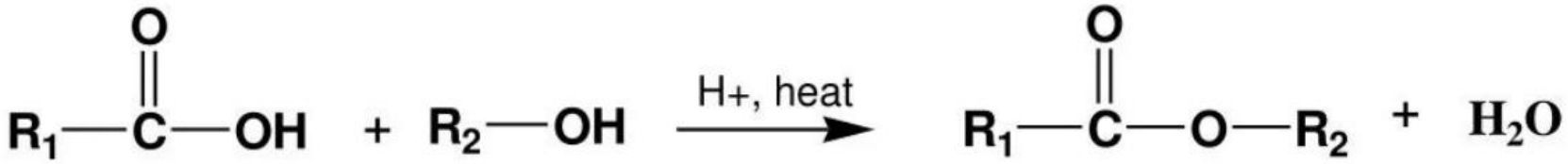
$$\longrightarrow P{-}CO{-}NH{-}\text{ЛВ}$$


EDC
HO-N
O
NHS
OH
O
HO
O
NH2
n
ROCO–N
O
O
+
NH
H
N–C–NH
O
NHS ester
(stable)
formed urea
(easily removed)
OH

Сложноэфирная связь

Может гидролизоваться под действием воды, кислот или ферментов, обеспечивая высвобождение лекарственного вещества.

$$P{-}OH + HOOC{-}\text{ЛВ} \longrightarrow P{-}OCO{-}\text{ЛВ}$$

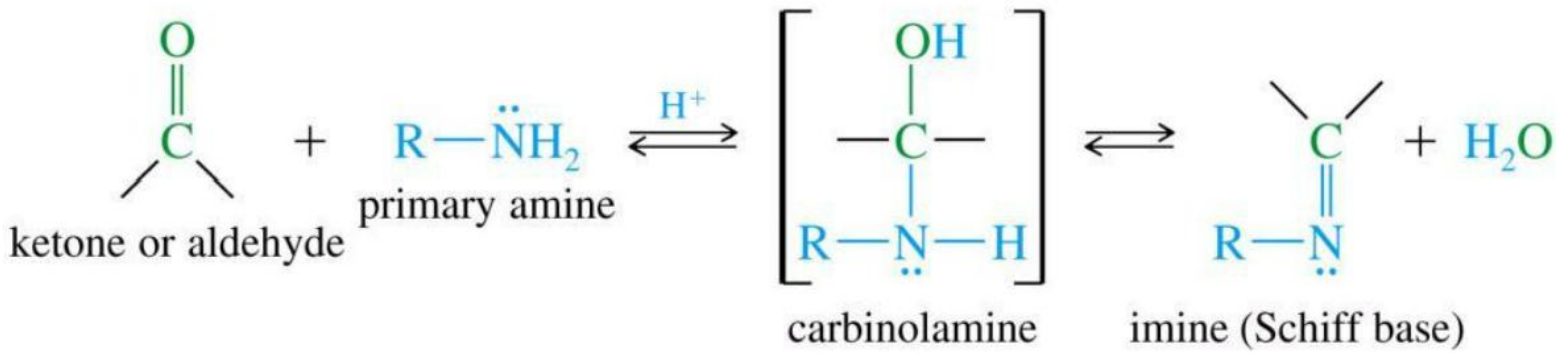


Иминная связь (основание Шиффа)

Образуется при взаимодействии альдегидной и аминогруппы. Может гидролизоваться, в частности, в кислой среде.

$$P{-}CHO + H_2N{-}\text{ЛВ}$$

$$\longrightarrow P{-}CH{=}N{-}\text{ЛВ}$$

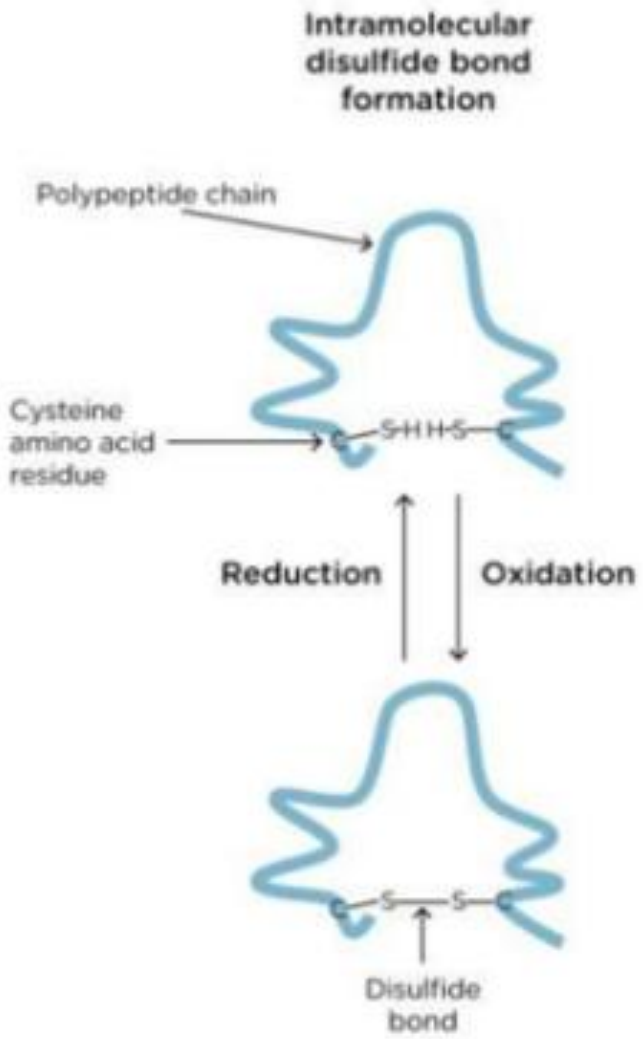


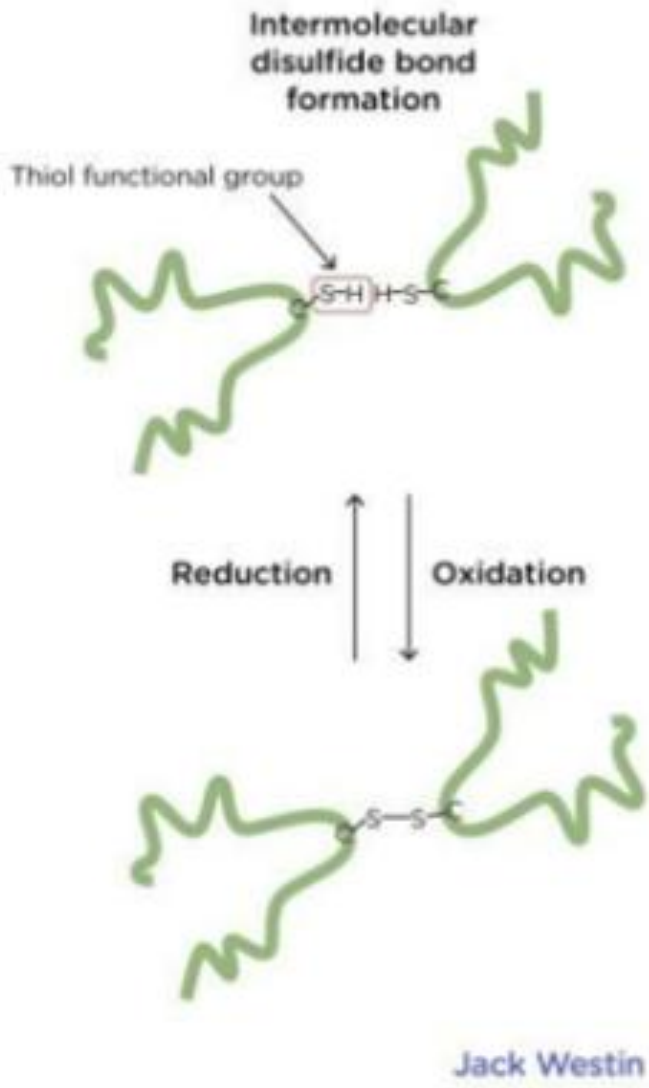
Дисульфидная связь

Может расщепляться в восстановительной среде, например под действием глутатиона внутри клеток.

$$P{-}SH + HS{-}\text{ЛВ}$$

$$\longrightarrow P{-}S{-}S{-}\text{ЛВ}$$


Intramolecular disulfide bond formation
Polypeptide chain
Cysteine amino acid residue
S-H H-S
Reduction
Oxidation
S S
Disulfide bond


Intermolecular disulfide bond formation
Thiol functional group
S-H H-S
Reduction
Oxidation
S S
Jack Westin

Высвобождение лекарственного вещества

- После введения полимерного конъюгата в организм возможно несколько механизмов высвобождения:
- Гидролиз — расщепление сложноэфирных, некоторых амидных и других гидролизуемых связей под действием воды.
- Ферментативное расщепление — разрушение пептидных или других фермент-чувствительных линкеров.
- Изменение pH — расщепление кислотолабильных связей, например гидразонных и иминных.
- Восстановление — разрыв дисульфидных связей под действием восстановителей.

Ковалентная иммобилизация ГПМЦ

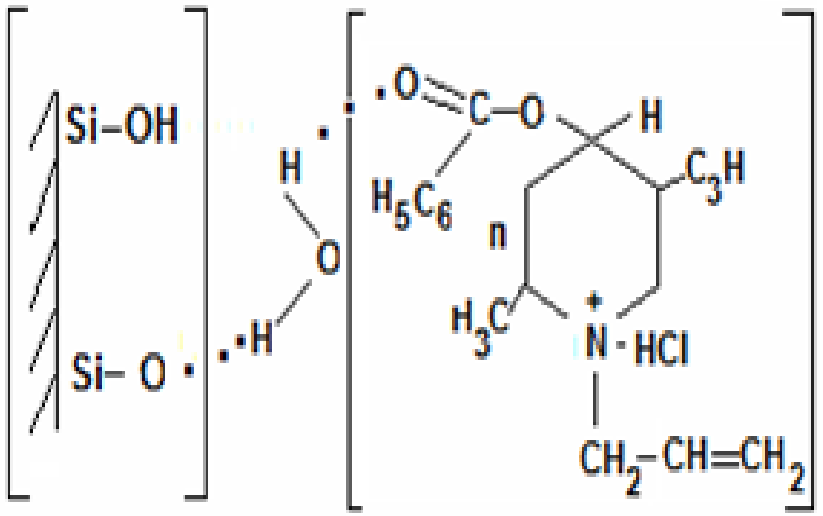
Гидроксипропилметилцеллюлоза содержит преимущественно гидроксильные группы (–ОН), а также метоксильные и гидроксипропильные заместители. Это неионогенный полимер, поэтому для прямого образования амидной связи с лекарственным веществом его необходимо предварительно активировать.

Возможны следующие подходы для ковалентного связывания лекарственного вещевства с ГПМЦ: за счет образования сложноэфирной связи и за счет присоединения связки.

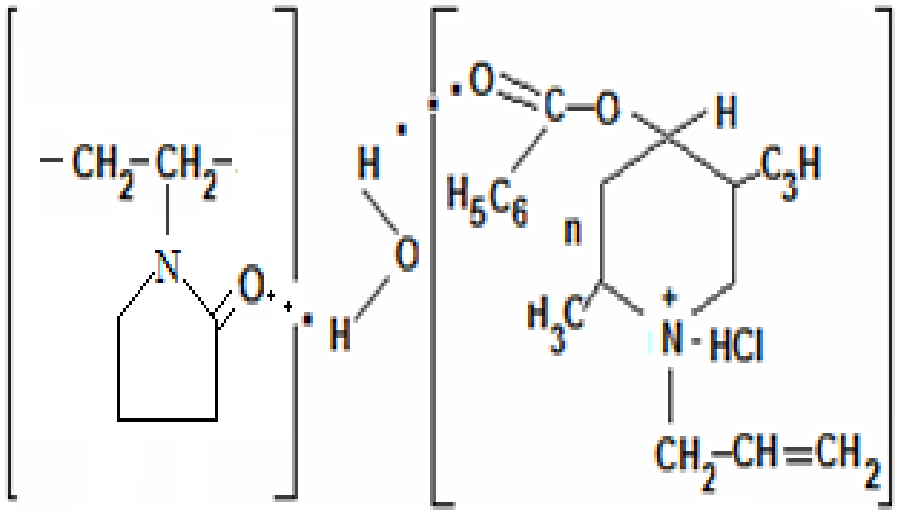
Преимущества и недостатки метода

Преимущества	Недостатки
Снижение преждевременного высвобождения ЛВ	Необходимость химической модификации
Повышение стабильности препарата	Возможное снижение активности ЛВ
Контролируемое высвобождение	Сложность синтеза и очистки
Возможность адресной доставки	Необходимость контроля токсичности продуктов распада
Возможность пролонгации действия	Сложность подбора связки

водородные связи рихлокаина с активными центрами поверхности пластин глины



водородные связи рихлокаин-полимер



Межмолекулярные силы (водородные связи)

Спасибо за внимание!