Лекция 3

Носители лекарственных веществ. Полимеры с собственной физиологической активностью и привитые ФАП.

Дисциплина: Основы иммобилизации природных биологически активных соединений

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

К основным недостаткам лекарств, применяемых в терапии различных заболеваний, можно отнести:

- Значительную токсичность (противоопухолевые);
- Нестабильность в физиологических условиях (гармоны, биорегуляторы, ферменты);
- Отсутствие специфичности или избирательности по отношению к органам или клеткам, для которых они предназначены.

Применение полимеров направлено на решение трех задач:

- Удлинение (пролонгацию) сроков действия лекарственного средства;
- Контролируемое освобождение действующего начала;
- Целевой транспорт лекарственного вещества в организме.

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.

- Для первой группы лекарственных полимеров физиологическая активность возникает только на макромолекулярном уровне (полимерном). Аналогичные низкомолекулярные соединения чаще всего подобными свойствами не обладают, а если и обладают, то в значительно меньшей степени.

- Механизм действия лекарственных препаратов (ЛП) с собственной активностью обусловлен не биодеструкцией, а особыми свойствами полимерных молекул. Введенные в организм ЛП способны взаимодействовать с природными высокомолекулярными соединениями – биополимерами, входящими в состав живых клеток. Подобные полимер-полимерные реакции имеют ряд отличительных особенностей, например кооперативность.

- Наряду с этим ЛП способны конкурировать с макромолекулами организма. Результатом таких взаимодействий является возникновение новых эффектов и возможностей при проведении медикаментозного лечения по сравнению с низкомолекулярными препаратами.

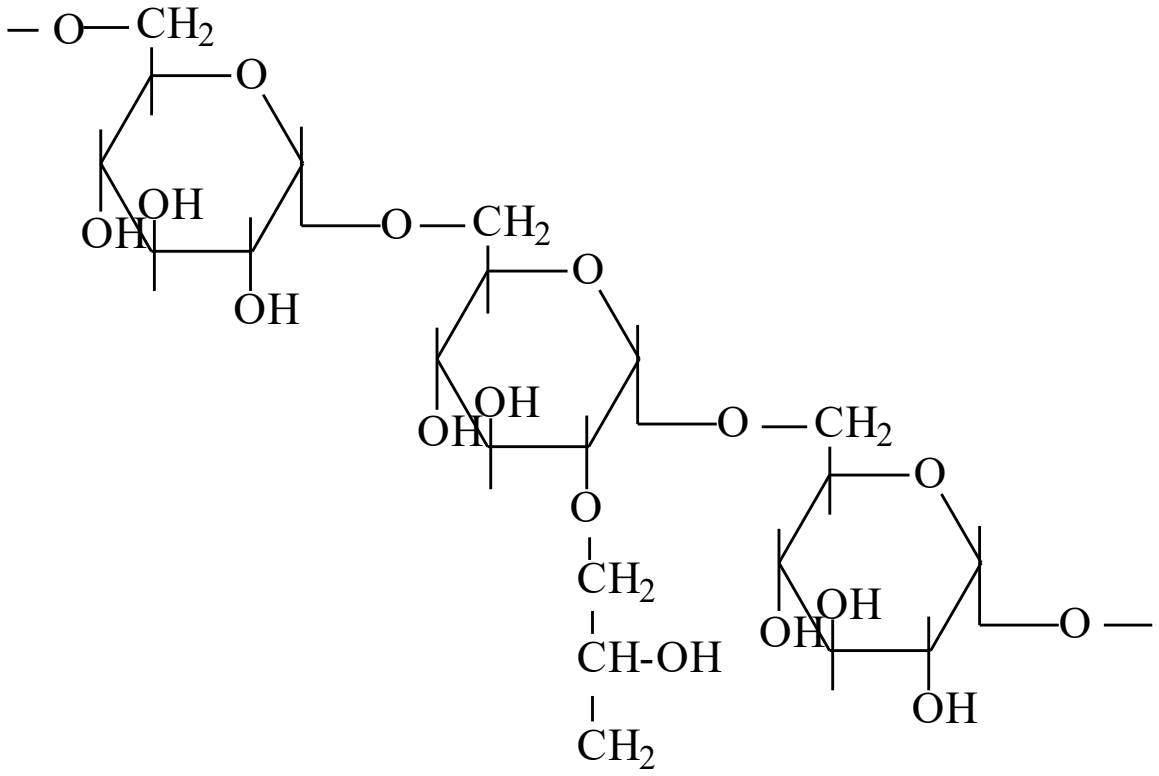
Полимеры с собственной физиологической активностью

- Не учитывая биополимеры (ферменты, гормоны и другие), синтетические и исскуственные 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.

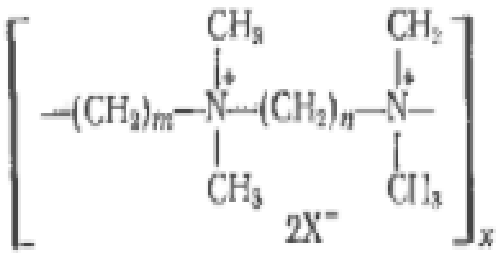
- К этой группе относятся полимеры с противошоковым и дезинтоксикационным действием. Например, известный кровозаменитель – клинический декстран («Полиглюкин»), низкомолекулярный поливинилпирролидон (ПВП, гемодез), поливиниловый спирт (ПВС, «Полидез»).

Декстран – поли-1,6-α-Д-глюкопиранозил-Д-глюкопираноза – разветвленный полисахарид. Основа состоит из 1,6-глюкозидных звеньев:

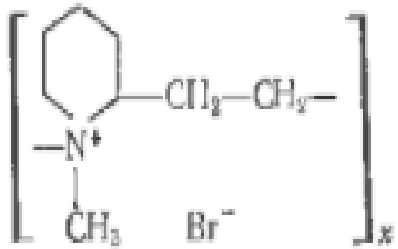


- 2. Поликатионы, физиологическая активность которых, в основном, зависит от плотности и распределения положительного заряда, а также от особенностей структуры (гидрофильно-липофильный баланс, функциональные группы, молекулярная масса и др). Поликатионы, образуя с полианионами организма – биополимерами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

- Полимеры применяемы в качестве ФАП – полимеры, которые в основной цепи содержат четвертичный атом азота.
- Для получения ионенов применяют реакцию Меншуткина – реакция между α,ω-бисдиалкиламином и α,ω-дибромалканом или проводят поликонденсацию диалкиламиноалкилбромида



(1.1)



(1.2)

- 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».

- Аналоги гепарина с сульфогруппами в структуре. Антикоагулянтная, противоопухолевая активности, индукторы интерферона.
- Натриявая соль поливинилсульфонат производится в виде препарата “Пергален” и прорявляет антикоагулянтную активностьпрепараты түрінде шығарылады.



(1.Б)



(1.6)

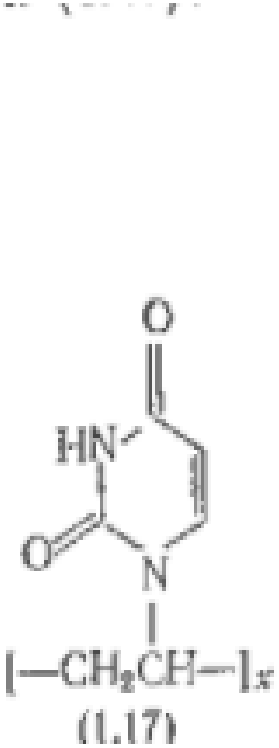


(1.7)

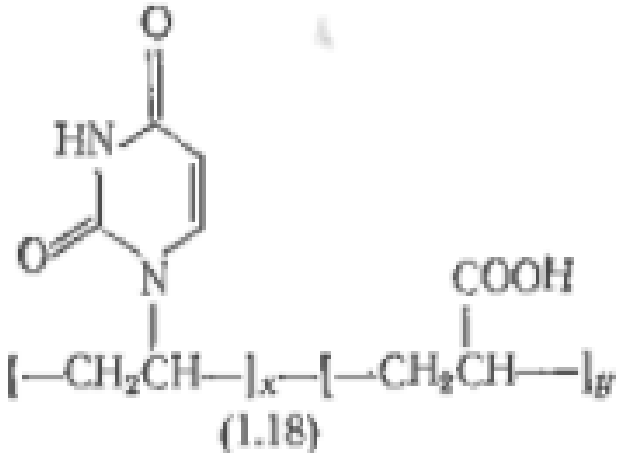


- 4. Синтетические аналоги нуклеиновых кислот, у которых вместо углеродно-фосфатного скелета находится синтетичесий полимер. В зависимости от природы заряда они делятся на электронейтральные, полианионные и поликатионные. Их получают, чаще всего, полимеризацией нуклеиновых оснований, реже, взаимодействием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

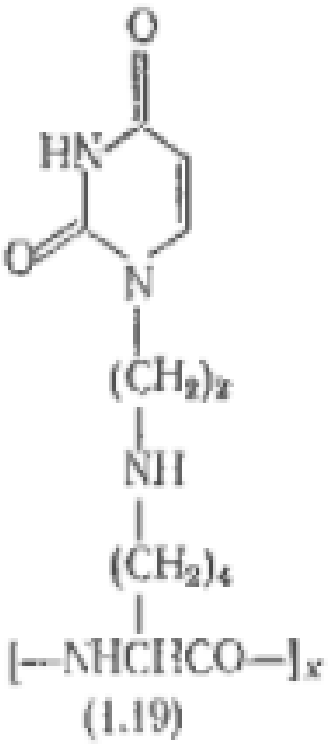
Синтетические аналоги нуклеиновых кислот



(1.17)



(1.18)



(1.19)

- 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.

- Для полимеров характерна ограниченная проницаемость через биомембраны в отличие от низкомолекулярных соединений. При введении полимеров через желудочно-кишечный тракт они поглощаются организмом в очень незначительной степени. Напротив, при введении в кровяное русло полимеры, благодаря большой молекулярной массе, циркулируют в нем существенно дольше низкомолекулярных веществ.

- Эта длительная циркуляция обеспечивается невозможностью быстрой почечной фильтрации. Через почки из кровяного русла могут быть удалены полимеры только до определенной молекулярной массы. Конкретная ее величина зависит от многих параметров: форма макромолекулы, заряда и его плотности, гидрофобно-гидрофильного баланса и т.д. Реальное значение имеет величина молекулярно-массового распределения, наиболее тяжелые фракции определяют безопасные (выводимые) пределы.

- По данным различных авторов фракций с молекулярной массой свыше 70000-110000 быть не должно. В противном случае, полимеры будут накапливаться в различных органах, что приведет к нежелательным последствиям. В случае биодеструктурирующихся полимеров, распадающихся в организме на фрагменты меньшей молекулярной массы, молекулярно-массовые характеристики могут варьировать в более широких пределах.

Вопросы для проверки усвоения пройденного материала:

1. Опишите различия полимеров с собственной физиологической активностью и полимеров привитого типа
2. Какие виды полимеров существуют по физиологической активности и по структуре
3. Объясните действие полимеров первой группы, какое самое важное свойство определят их применение в медицине
4. Какую активность проявляют поликатионы и полианионы, какие важные структурные особенности используются в технологии создания иммобилизованных лекарств.
5. Приведите примеры и напишите структурные формулы полимеров по каждой группе

Литература:

1. Жумагалиева Ш.Н. Иммобилизация лекарственных препаратов. Алматы: Казак университеті, 2007, 84 с.
2. Полимеры – носители биологически активных веществ [Текст]: монография / Е. Ф. Панарин, Н. А. Лавров, М. В. Соловский и др. ; [под ред.: Е. Ф. Панарин, Н. А. Лавров], 2014. - 303, [1] с.
3. Ушаков С.Н. Синтетические полимеры лекарственного назначения. Л.: Медгиз, 1962, 42 с.
4. Рабинович И.М. Применение полимеров в медицине. Л.: Медицина, 1972, 198 с.