Лекция 2

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:

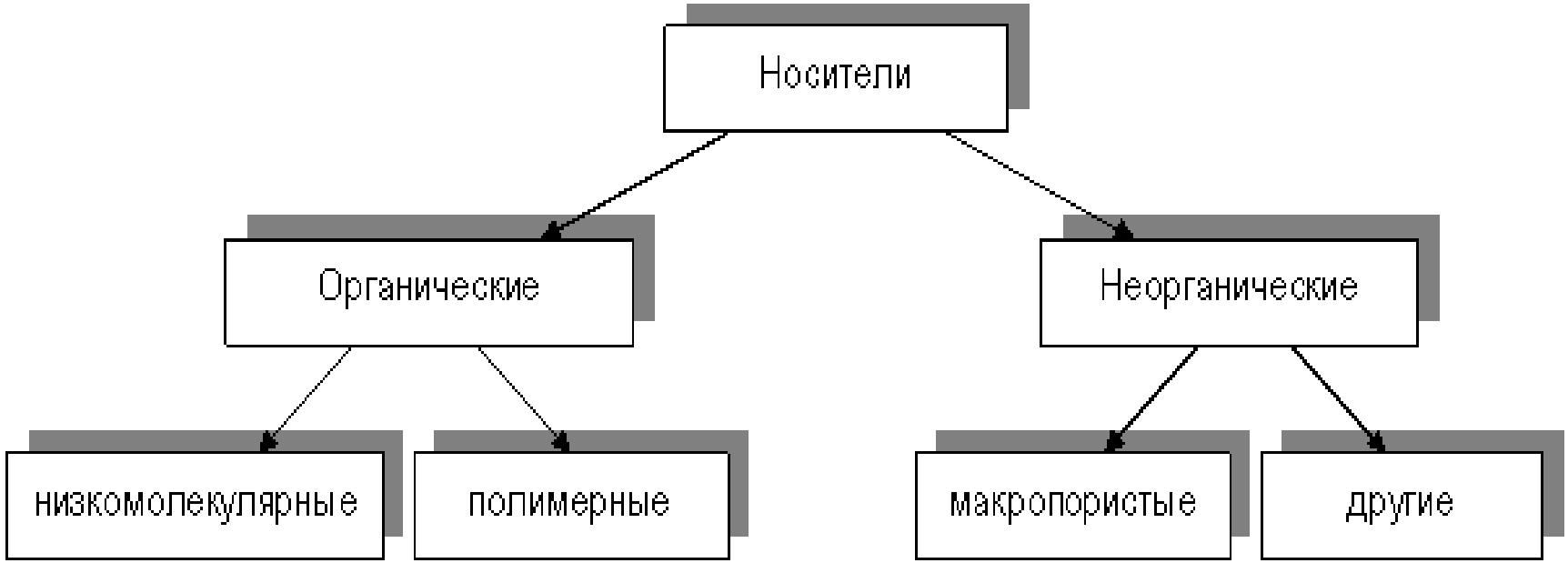
1. Требования к носителям
2. Классификация носителей
3. Требования, предъявляемые к лекарственным производным полимер-носителей в виде водных растворов
4. Классификация медицинских полимеров по Ушакову и Рабиновичу

Цель лекции: *сформировать у студентов способность разделять полимеры на классы по строению, физиологической активности, применению, ознакомить студентов с требованиями к полимерам и понятием «биосовместимость».*

- Для получения иммобилизованных систем используется ограниченное число как органических, так и неорганических носителей. К носителям предъявляются следующие требования (Дж.Порат, 1974):

- высокая химическая и биологическая стойкость;
- высокая химическая прочность;
- достаточная проницаемость, пористость, большая удельная поверхность;
- возможность получения в виде удобных в технологическом отношении форм (гранул, мембран);
- легкая активация;
- высокая гидрофильность;
- невысокая стоимость.

Классификация носителей



Требования к лекарственным производным полимер-носителей, применяемым в виде водных растворов:

- 1. Нетоксичность, биосовместимость, т.е. не должны взаимодействовать с кровью, вызывать антигенные изменения. Ни полимер-носитель, ни его лекарственные производные в необходимой концентрации не должны быть токсичными. Поэтому, в основном, стремятся использовать в качестве полимера-носителя кровозаменители. В последнее время как носители часто используются физиологически активные полимеры альбумин, гепарин, сополимеры пирана и т.д. Такие полимеры за счет специфики переноса и взаимодействия с клеткой увеличивают действие лекарственного вещества. В этом случае, необходимо учитывать и дополнительное биологическое действие.

- 2. Должна высвобождаться из организма. Для этого должны быть на достаточном уровне молекулярная масса и показатель молекулярно-массового распределения полимера-носителя. Молекулярная масса полимерного лекарства должна быть достаточно большой, чтобы оно долго находилось в кровообращении. Для большинства полимеров-носителей наиболее приемлемая молекулярная масса находится в пределах от 20 до 80 тысяч. Для полимеров, не подвергающихся биодеструкции (карбоцепные полимеры не разрушаются), масса ограничивается 30000.

- 3. В составе полимера-носителя должны быть функциональные группы с высокой взаимодействующей способностью с лекарством, не вступающие в дополнительные реакции (гидролиз, сшивание и др.). К таким группам относятся – OH, -NH_2, -CH=O, -COOH. Реакция присоединения лекарства, по возможности, должна быть простой.

- 4. При связывании с лекарственным веществом не допускать потерю биологической активности за счет разрушения, денатурации или других химических превращений активного соединения.
- 5. Полимер должен быть растворим в воде. Растворимость достигается за счет определенного гидрофильно-липофильного баланса между полярными группами и гидрофильными участками полимера (в большинстве случаев основная гидрофобная цепь).

- Высокая чистота полимера-носителя (от мономера, растворителей, токсичных низкомолекулярных фракций).
- Полимер-носитель должен быть дешевым, в достаточном количестве, желательно получаемый в промышленности.

- По химической природе носители лекарственных веществ являются функциональными полимерами. Во всех таких полимерах есть боковая цепь, состоящая из 1 до 5-7 атомов. Хотя такие карбоцепные полимеры, как поливиниламин, полиакриловая и полиметакриловая кислоты, полиакриламид, поливиниловый спирт и другие, не подвергаются биодеструкции, они широко применяются в качестве носителей. При использование таких гомополимеров в качестве носителей, одна часть функциональных групп участвуют в связывании с ФАВ, а другая часть отвечает за растворимость полимерного лекарства.

- Во многих случаях, для связывания лекарства и достижения растворимости, приемлемо использование различных групп. Для этого можно взять сополимеры мономеров с гидрофильными, но нефункциональными и мономеров с функциональными группами. За счет этого можно регулировать, при необходимости, состав сополимера и микроструктуру цепи.

- В качестве гидрофильного сомономера, чаще всего, используются N-винилпирролидон, акриламид, N-(-2-гидроксипропил)-акриламид и 2-гидроксиэтилметакрилат. В качестве связывающего сополимера используют кротоновый альдегид, акриловую и метакриловую кислоты, акролеин, кротоновую кислоту, малеиновый ангидрид, виниламин и производные винилового спирта и др.
- Из гетероцепных полимеров как носители используются полиэтиленимин, полиэтиленгликоль, полиаминные кислоты, полиамиды, полиэфиры.

- Следует отметить, что органические носители (как низко-, так и высокомолекулярные) могут быть природного или синтетического происхождения. Природные полимерные органические носители делят в соответствии с их биохимической классификацией на 3 группы: полисахаридные, белковые и липидные.

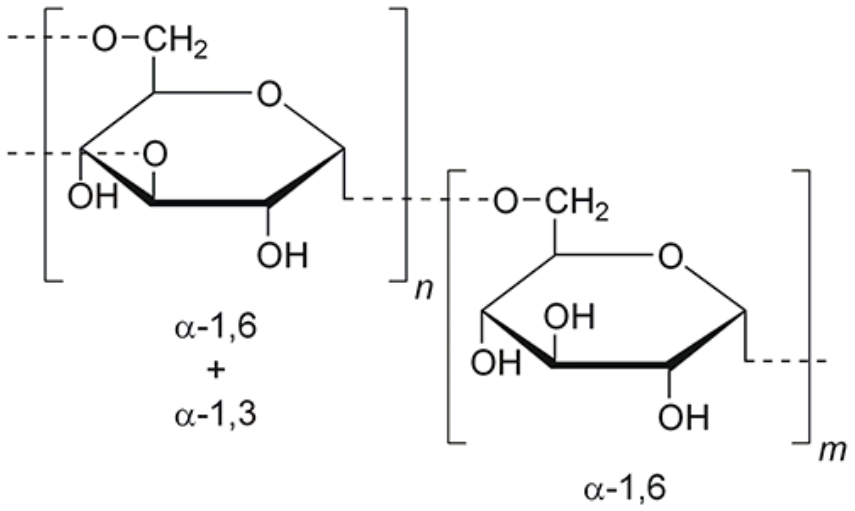
- Все три класса природных полимеров: полисахариды, белки и нуклеиновые кислоты успешно используются как носители ФАВ. На основе полисахаридов – декстрана, крахмала, агара, белков – желатина, альбумина, иммуноглобулинов получают полимерные формы многочисленных лекарственных веществ. Нуклеиновые кислоты как носители используются реже (в большинстве случаев для иммобилизации противоопухолевых препаратов).

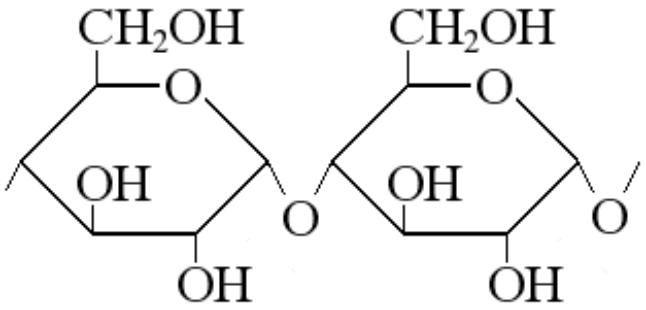
- Применение природных полимеров в медицинских целях имеет свои преимущества. Во-первых, они сами обладают биологической активностью, поэтому усиливают физиологическую активность лекарства. Во-вторых, они в организме под действием ферментов подвергаются биодеструкции, а их продукты разложения являются безвредными для организма.

- Синтетические полимеры также можно разделить на группы в связи с химическим строением основной цепи макромолекул: полиметиленовые, полиамидные, полиэфирные.
- Для иммобилизации наиболее широко используются природные полисахариды и синтетические носители полиметильного типа, остальные применяются значительно реже.

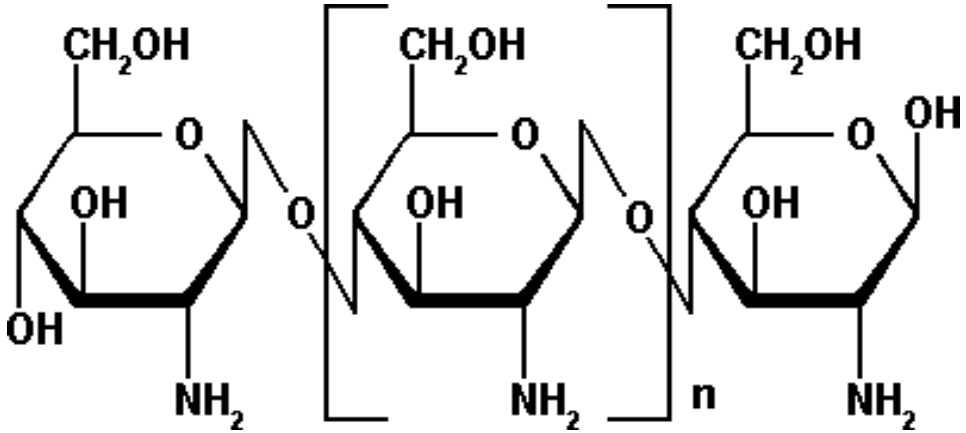
- Большое значение природных полимеров в качестве носителей для иммобилизации объясняется их доступностью и наличием реакционно-способных функциональных групп, легко вступающих в химические реакции. Характерной особенностью этой группы носителей также является их высокая гидрофильность. Недостаток природных полимеров - неустойчивость к воздействию микроорганизмов и довольно высокая стоимость.

- Наиболее часто для иммобилизации используются такие полисахариды, как целлюлоза, декстран, агароза и их производные. Целлюлоза гидрофильна, имеет много гидроксильных групп, что позволяет модифицировать её, замещая эти группы. Для увеличения механической прочности целлюлозу гранулируют путем частичного гидролиза, в результате которого разрушаются аморфные участки. На их место для сохранения пористости между кристаллическими участками вводят химические сшивки. Гранулированную целлюлозу довольно легко превратить в различные ионообменные производные, такие как КМЦ и т.д.


O–CH2
O
O
OH
OH
n
α-1,6
+
α-1,3
O–CH2
O
OH
OH
OH
m
α-1,6


CH2OH
O
OH
OH
O
CH2OH
O
OH
OH
O

Декстран


CH2OH
O
OH
OH
NH2
O
CH2OH
O
OH
NH2
O
CH2OH
O
OH
OH
NH2
n

- Широко распространены носители на основе декстрана, выпускаемые под названием "сефадексы". При высушивании они легко сжимаются, в водном растворе сильно набухают. В этих носителях размер пор в геле регулируется степенью сшитости. К группе декстранов относят и крахмал. Химически модифицированный крахмал сшивается агентами, такими как формальдегид. Таким способом был получен губчатый крахмал, обладающий повышенной устойчивостью по отношению к ферментам, гидролизу.

- Хорошим носителем считается агар. Его свойства улучшаются после химической сшивки, например, диэпоксидными соединениями. Такой агар становится устойчивым к нагреванию, прочен, легко модифицируется.

- Белки в качестве носителей обладают рядом достоинств: вместительны, способны к биодеградации, могут применяться в качестве тонкой (толщиной 80 мкм) мембраны. Иммобилизацию на белковых носителях можно проводить как в отсутствие, так и в присутствии сшивающих агентов. К недостаткам белков в качестве носителей относят их высокую иммуногенность (за исключением коллагена и фибрина). Наиболее для иммобилизации используются структурные (кератин, фибрин, коллаген), двигательные (миозин) и транспортные (альбумин) белки.

- Синтетические полимерные носители применяются для ковалентной и сорбционной иммобилизации, для получения гелей, микрокапсул. Полимеры на основе стирола применяются сорбционной иммобилизации. Они могут иметь макропористую, изопористую структуру, а также гетеропористую структуру. Для получения полимерных гидрофильных носителей широко используется акриламид - производное акриловой кислоты.

- Широкое распространение получил метод включения ферментов и клеток в полиакриламидный гель, имеющий жесткую пространственную сетчатую структуру. Полиакриламидный гель устойчив к химическим воздействиям. Очень интересную группу представляют полиамидные носители. Это группы различных гетероцепных полимеров с повторяющейся амидной группой -C(O)-NH-. Например, полимеры на основе N-винилпирролидона используются для получения иммобилизованных ферментов, способных медленно распадаться в организме. Кроме того, они биологически инертны, что особенно важно при использовании в медицинских целях.

- Существенным недостатком большинства полимерных носителей является их способность накапливаться в организме. В этом отношении предпочтение отдается природным полимерам, которые гидролизуются ферментами. Поэтому в состав лекарственных препаратов часто входит декстран, а из синтетических носителей - полимеры на основе N-винилпирролидона.

Биосовместимость

Биосовместимость (англ. *biocompatibility*) — способность материала встраиваться в организм пациента, не вызывать побочных клинических проявлений и индуцировать клеточный или тканевой ответ, необходимый для достижения оптимального терапевтического эффекта.

При оценке биосовместимости материалы различают по типам их воздействия на организм:

- общее - токсическое, аллергическое, психологическое;
- местное - механическое, токсическое местное, температурное (изменения в температурном восприятии).

С 1994 г. под термином "биосовместимость" было предложено понимать способность материала, изделий или устройств выполнять свои функции и не вызывать отрицательных реакций в организме "хозяина". Суммируя существующие представления о характере взаимодействия чужеродного материала с биологическими структурами организма человека, можно сформулировать основные свойства, которыми должно обладать биосовместимое изделие:

—не вызывать местной воспалительной реакции;

—не оказывать токсического и аллергического действия на организм;

—не обладать канцерогенным действием;

—не провоцировать развитие инфекции;

—сохранять функциональные свойства в течение предусмотренного срока эксплуатации.

Вопросы для проверки усвоения пройденного материала:

1. Какие полимеры могут использоваться в качестве носителей биологически активных веществ и требования к ним
2. На какие группы делятся полимеры по природе происхождения, приведите примеры
3. Какова роль природных полисахаридов в создании полимерных форм, какие структурные особенности могут быть использованы для иммобилизации ЛВ
4. Приведите примеры наиболее популярных синтетических полимеров в создании иммобилизованных лекарственных систем
5. Покажите отличия и подходы в классификации медицинских полимеров по Ушакову и Рабиновичу.

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.