

КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АЛЬ-ФАРАБИ
КАФЕДРА ХИМИИ И ТЕХНОЛОГИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ПОЛИМЕРОВ

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ. ПОЛИМЕРЫ-НОСИТЕЛИ.

Лекция 12.

Кенесова З.А.

Лекарственные полимеры – физиологически активные вещества полимерной природы, применяющиеся или потенциально пригодные для применения в медицине. **Физиологически активные полимеры** — это высокомолекулярные соединения, обладающие способностью влиять на физиологические процессы.

В зависимости от принципов, обуславливающих их ФА

**Лекарственные полимеры (ФАП)
«прививочного типа»**

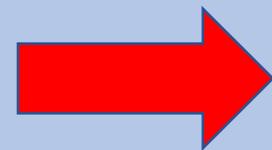
**Лекарственные полимеры (ФАП) с
«собственной» физиологической активностью**

Нейтральные
полимеры

поликатионы

полианионы

Прочие
полимеры



Требования к :

- молекулярная масса,
- ММР
- разветвленность,
- блочное или статистическое распределение функциональных групп,
- микротактичность.

Физиологическая активность нейтральных полимеров

Кровезаменители

Противошоковые

- заполнение кровяного русла, обеспечивающее поддержание постоянного давления в нем

природные полимеры – полисахариды (декстран, крахмал), белки (желатина, пектины);

синтетические – поли-N-винилпирролидон, поливиниловый спирт, полиметакриламид, а также их производные и сополимеры.

полиглюкин – 6%-ный солевой раствор продукта частичного гидролиза соляной кислотой нативного декстрана, (наиболее эффективна фракция с молекулярной массой $55\ 000 \pm 15\ 000$);

гемовинил – 3,5%-ный солевой раствор фракции поливинилпирролидона с молекулярной массой 30 000–40 000;

желатиноль – 8%-ный раствор частично гидролизованной желатины, в его состав входят различные полипептиды с молекулярной массой от 5000 и выше;

гемацел, получаемый путем гидролиза и последующего ресинтеза пептидных цепей желатины (молекулярная масса около 35 000).

Дезинтоксикаторы

- удаление из организма токсичных веществ различного происхождения

Низкомолекулярный ПВП, декстран и ПВС

гемодез – 6%-ный раствор низкомолекулярного поливинилпирролидона с молекулярной массой 12 000–27 000 (до 80% препарата выводится почками в течение первых 4 часов);

поливиниловый спирт с молекулярной массой 10 000;

реополиглюкин – низкомолекулярные фракции гидролизата декстрана с молекулярной массой около 35 000.

Особые требования к полимерам-кровезаменителям:

- длительно удерживаться в кровяном русле, для чего молекулярная масса полимера должна быть достаточно высокой;
- полностью выводиться из организма или вступать в обмен веществ; обладать постоянными физико-химическими свойствами (осмотическим давлением, вязкостью и др.), близкими по значению соответствующим показателям плазмы крови;
- не вызывать гемолиза (распада) или агглютинации (склеивания) эритроцитов;
- не быть анафилактогенными, не вызывать сенсibilизации организма при повторном введении; быть нетоксичными, непирогенными;
- легко стерилизоваться и выдерживать достаточно длительные сроки хранения.

Лекарственные полимеры «прививочного типа»

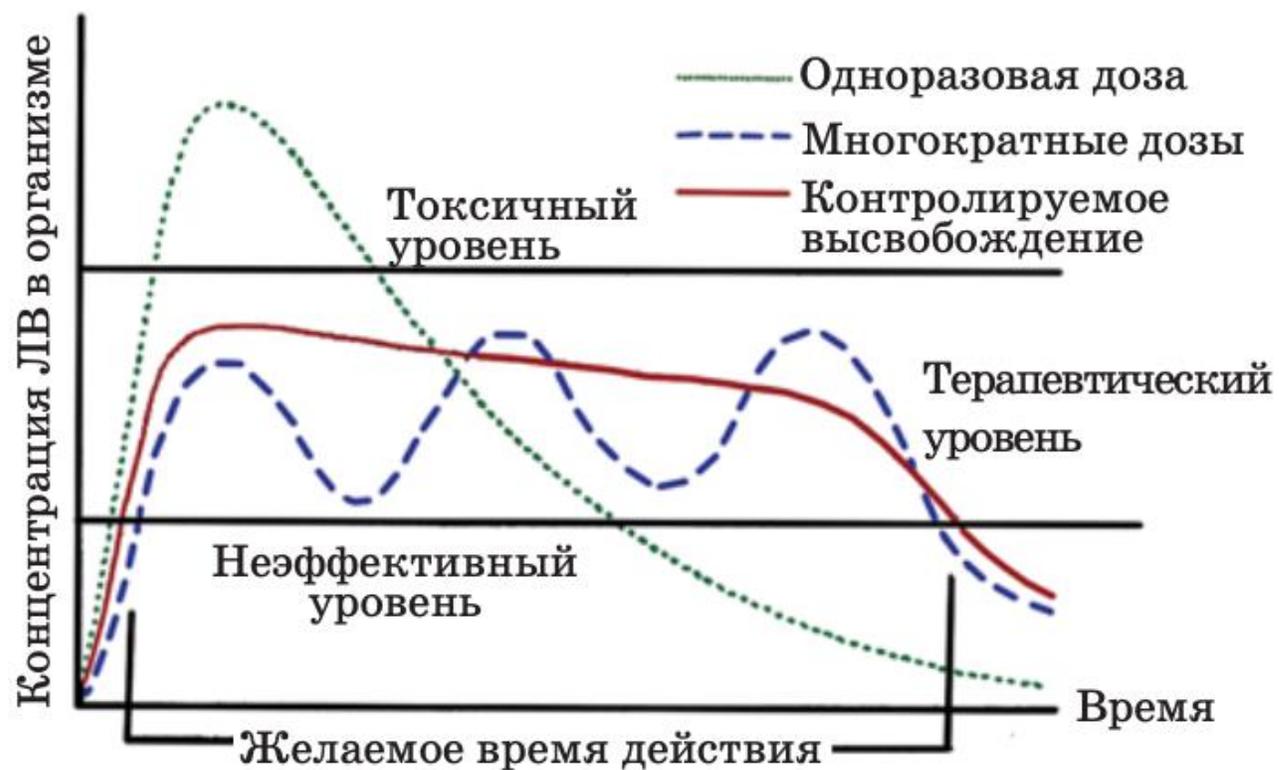
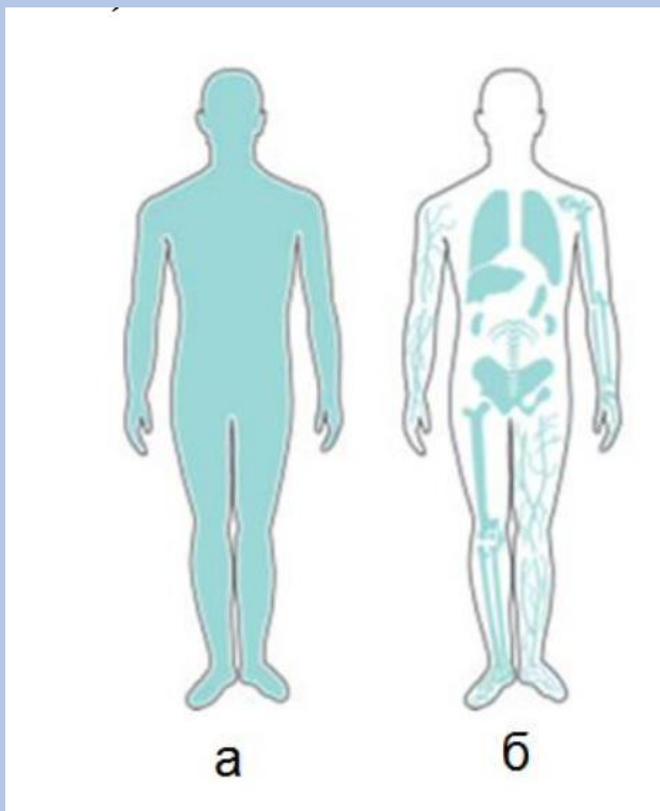
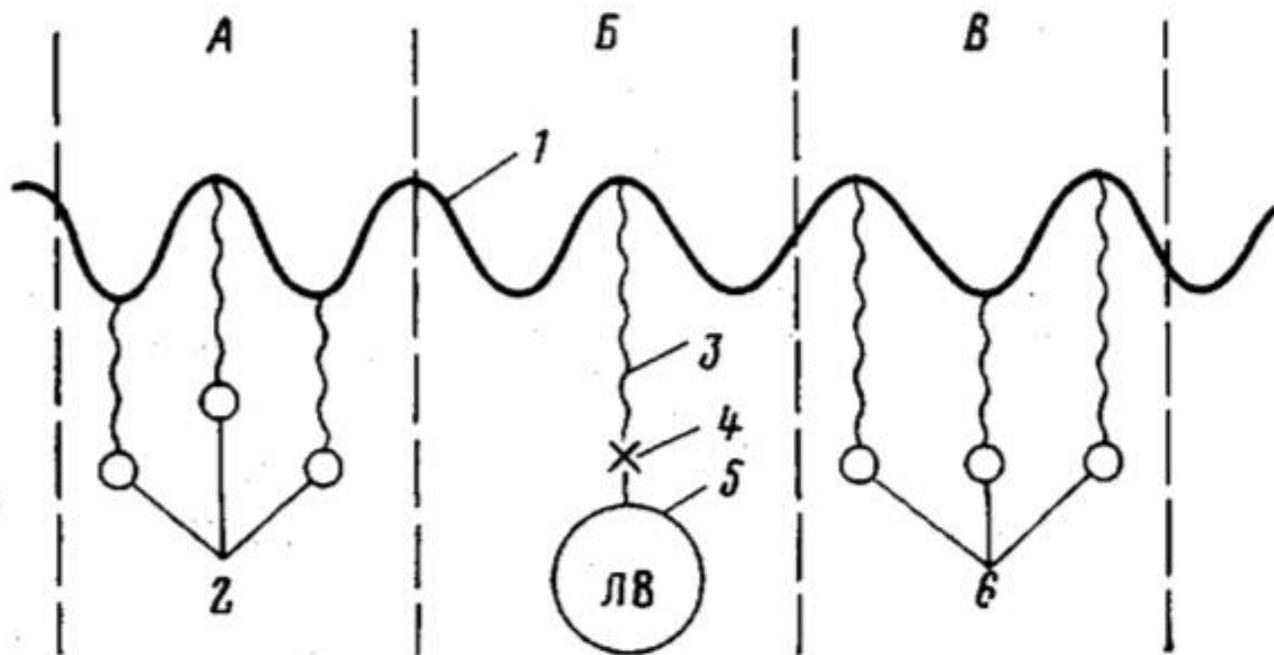


Рис. 2. Схема, иллюстрирующая контролируемое высвобождение ЛВ (кинетика нулевого порядка) [7]

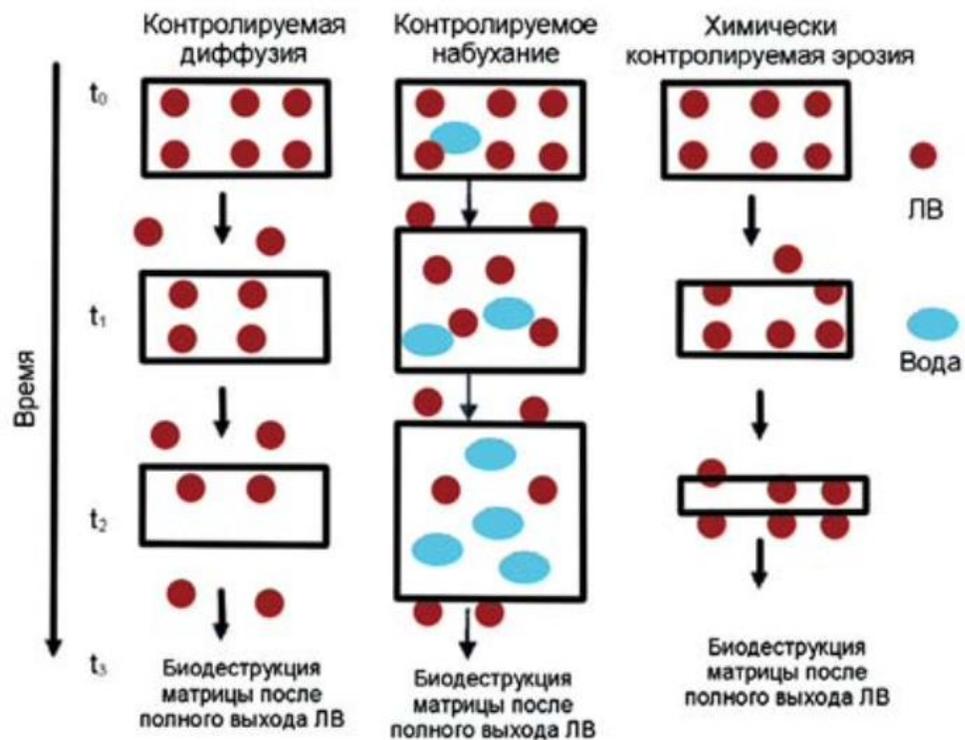
Модель Рингсдорфа



Модель ЛП «прививочного» типа: 1 – полимер-носитель; 2 – солюбилизирующие группы; 3 – «вставка»; 4 – связь между «вставкой» и лекарственным веществом; 5 – лекарственное вещество; 6 – группы, обеспечивающие узнавание клеток органа-мишени. А – блок растворимости; В – связывающий блок; В – блок узнавания

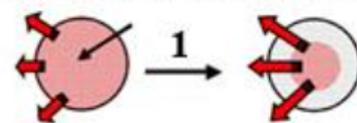
Эффекты:

1. Непрерывная длительная подача ЛВ – пролонгирование действия (от нескольких дней до нескольких месяцев)
2. Контролирование дозы ЛВ, уменьшение проявления побочных эффектов
3. Целевая (таргетная) доставка ЛВ к органу-мишени, клетки-мишени

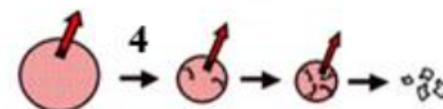


Схема, иллюстрирующая три механизма контролируемого высвобождения ЛВ из полимерной матрицы [7]

Диффузия из монолитного полимера



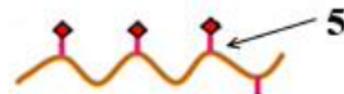
Биоразлагаемая матрица



Диффузия через полимерную мембрану



Гидролиз связи



Способы высвобождения ЛС из полимерных наноносителей. 1 – ЛС равномерно высвобождается из матрицы; 2 – ЛС внутри контейнера; 3 – мембрана определенными толщиной и коэффициентом диффузии; 4 – полимерная матрица разрушается и ЛС высвобождается из наноконтейнера; 5 – разрушение химической связи при изменении температуры или pH

Переводом в полимерное состояние обычных лекарственных веществ можно добиться существенного изменения ряда их свойств:

- 1.увеличить длительность действия (эффект пролонгирования, создания «депо»), что обусловлено замедленным поглощением лекарства из места введения и замедленным выведением его из организма;
- 2.расширить диапазон допустимой дозы (уменьшение токсичности) и улучшить растворимость;
- 3.изменить фармакокинетику (зависит от скорости освобождения активного компонента из полимерной структуры, молекулярной массы, структуры полимера и свойств, включенных в него сомономеров, путей метаболизма);
- 4.изменить распределение в организме, что определяется связыванием с белками, всасыванием, взаимодействием с клеточными мембранами и внутриклеточными элементами;
- 5.обеспечить проявление специфического полимерного эффекта (в том числе кооперативного взаимодействия с находящимися в организме белками, нуклеиновыми кислотами и др.);
- 6.добиться комбинированного действия нескольких лекарственных веществ, присоединенных к одной и той же полимерной цепи.

Применение пролонгированных лекарств позволяет:

- уменьшить число приемов или инъекций;
- увеличить вводимые дозы без увеличения токсичности и в то же время уменьшить общее количество используемого лекарственного средства;
- уменьшить или устранить колебания концентрации активного вещества, неизбежные при периодических приемах обычных препаратов.