

УДК: 54-126:615.4

Огляд

Біологічно активні полімерні системи з лікарськими речовинами

О.С. Карпенко, І.Б. Демченко

Інститут хімії високомолекулярних сполук НАН України
48, Харківське шосе, Київ, 02160, Україна

Узагальнено сучасні літературні дані про біологічно активні полімерні системи, створені різними шляхами іммобілізації лікарських речовин. Показано, що на сьогодні одними з найперспективніших полімерних носіїв лікарських речовин є поліуретани завдяки високій біосумісності, зміні своїх властивостей залежно від складу та відсутності канцерогенної, мутагенної, алергенної й інших токсичних дій. Представлено розвиток напрямку створення фолатовмісних полімерних матеріалів з власною біологічною активністю.

Ключові слова: лікарська речовина, біологічна активність, модифікація, іммобілізація, фолієва кислота.

На сьогодні приділяється багато уваги розробці нових полімерних матеріалів для медицини і біології. Важливе завдання цього напрямку – створення біологічно активних матеріалів з лікувальною дією. Використання синтетичних полімерів дає змогу підвищити ефективність і розширити можливості сучасної медицини.

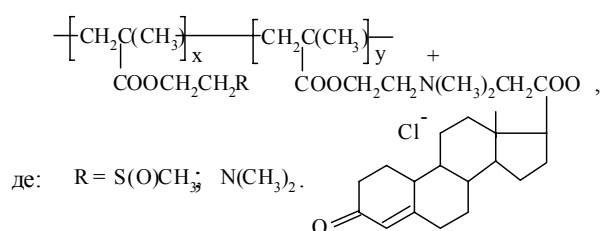
Багато лікарських речовин (ЛР) досить швидко нейтралізуються в організмі, у результаті чого тільки невелика їх кількість потрапляє в ушкоджений орган. Швидке вивільнення ЛР з організму зумовлює необхідність збільшення терапевтичної дози та повторного введення. Проміжок часу від моменту введення до припинення лікувальної дії ліків можна подовжити, збільшивши дозу, що вводиться одноразово. Але це приведе до ще вищого піка концентрації ліків у крові й тканинах і більш яскраво вираженої побічної дії. Отже, дуже важливо, щоб концентрація ЛР в організмі не змінювалась і ЛР перебувала в потрібному органі. Такого ефекту можна досягнути за допомогою створення біологічно активних полімерних матеріалів шляхом іммобілізації ЛР. При цьому хімічний зв'язок ЛР з полімерним носієм під час функціонування біологічно активного полімеру (системи з іммобілізованою ЛР) може бути як стійким, так і здатним руйнуватися з певною швидкістю. Швидкість такого поступового (продовжаного) вивільнення може регулюватися будовою полімеру, що дає змогу назвати це явище контрольованим вивільненням, а самі біологічно активні об'єкти полімерами з контрольованим вивільненням ЛР. Також поширені полімерні матеріали, в яких ЛР хімічно не зв'язана з полімерним носієм і поступово вивільняється при функціонуванні системи.

Полімери з хімічно зв'язаною ЛР. Можна

відмітити два напрями створення біологічно активних полімерних систем з хімічно зв'язаною ЛР. Перший – синтез полімерів, в яких ЛР, що визначає наявність біологічної активності, зв'язана з полімерним носієм хімічним зв'язком, руйнування якого не передбачається під час функціонування системи. Другий – створення полімерних систем, в яких ЛР зв'язана з полімерним ланцюгом гідролітично лабільним зв'язком, який поступово руйнується за умови функціонування системи.

Полімерні матеріали, в яких ЛР зв'язана іонним зв'язком. Часто при іммобілізації ЛР на полімерній матриці шляхом іонних взаємодій біодоступність і активність ЛР буває вищою в порівнянні з ЛР, іммобілізованою ковалентно. Як носії іонної іммобілізації використовуються полімери, що містять як кислотні, так і основні групи. Іоніти, що містять піридинові групи та діетиламіноетильні похідні полісахаридів [1], продукти обробки різних полімерів 2-галоген-або 2-тіол-1-діетиламіноетанами [2], використовують для іммобілізації ферментів.

Відомо використання полікатионних похідних гормонів з лікувальною метою [3–7]. Полікатионні похідні тестостерону були синтезовані кополімеризацією відповідних мономерів [4]:



Так, полікатіонні похідні тестостерону при гідролізі *in vitro* вивільняли за добу за температури 38 °С 18 % тестостерону за рН = 6,5; і 40 або 44 % за рН = 7,2 або 7,5 відповідно. Аналогічний кополімер метакрилату тестостерону з хлоргідридом диметиламіноетилметакрилату за рН = 7 виявився стабільним.

Значна кількість робіт присвячена отриманню іонних сполук антибіотиків [22–24].

У роботі [7] описано ряд полімерних солей з антибіотичною дією. Для їх отримання були використані кополімери N-вінілпіролідону з вініламіном, диметиламіновим ефіром поліметакрилової кислоти і йодистим триетиламіноетилметакрилатом, які утворювали солі з різними заміщеними пеніцилінами. Полімерну сіль бензилпеніциліну отримували з використанням носія, отриманого кватернізацією триетиламіном продукту обробки епіхлоргідрином кополімеру вінілпіролідону і вініламіну. З метою зниження токсичності антибіотика гентаміцину авторами роботи [5] була синтезована його сіль шляхом нейтралізації кополімерів N-(2-гідроксипропіл)метакриламиду з акриловою кислотою, кополімерів N-вінілпіролідону з кротоноюю і *n*-кротоноіламінофеноксиоцтовою кислотами за наявності гентаміцину. Отримані водорозчинні полімерні солі містили від 10 до 25 % мас. гентаміцину. Незалежно від вмісту в них антибіотика, вони повністю зберігали високий рівень антимікробної активності гентаміцину щодо як стафілокока, так і кишкової палички і характеризувалися істотно (більш ніж на порядок) меншою гострою токсичністю.

Відомі полімерні іонні сполуки, що мають високу активність щодо вірусів грипу різних штамів, зокрема, полімерні водорозчинні форми триперпенів [8], отримані шляхом взаємодії потрійного кополімеру з бетулоною кислотою, з отриманням цільового продукту.

Приєднання до кополімерів вінілпіролідону солі четвертинної амонійної основи (алкілбензиламонію хлориду) та ампіциліну [9] дало змогу отримати похідні, активні щодо ампіциліностійких стафілококів. Доведено, що отримані полімерні похідні ампіциліну в 10–100 разів ефективніші за ампіцилін.

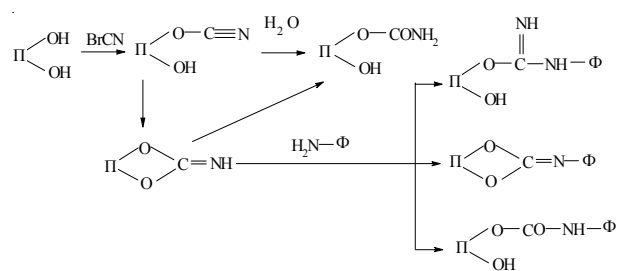
Полімерні матеріали, в яких ЛР зв'язана ковалентним зв'язком. Гідролітична стійкість ковалентних зв'язків вища, ніж електровалентних, і залежить від характеру зв'язку, її положення щодо головного полімерного ланцюга та сусідніх груп. За стійкістю ковалентні зв'язки можна розділити на групи [4]: лабільні зв'язки, які поступово гідролізуються за фізіологічних значень рН та іонної сили без участі ферментів (альдиміновий, кетиміновий зв'язки); відносно лабільні зв'язки, які повільно гідролізуються без участі ферментів і досить швидко руйнуються гідролазами (естерний, карбонатний та іміноуретановий зв'язки); відносно стабільні зв'язки, які гідролі-

зуються з помітною швидкістю тільки ферментативно (уретановий, амідний, тіосечовинний та сечовинний зв'язки); стабільні зв'язки, які, за винятком, за фізіологічних умов не гідролізуються (азо-зв'язок, амінний і простий ефірний зв'язки).

Можна відзначити кілька груп високомолекулярних сполук, в яких не передбачається руйнування зв'язку між ЛР і полімерною матрицею.

Зокрема, це стосується так званих іммобілізованих ферментів, що застосовуються у складі лікарських препаратів. Зв'язування ферменту з полімерним носієм підвищує його стабільність до денатурації та збільшує час циркуляції в кровоносному руслі, що дає змогу значно підвищити ефективність препарату [10,11].

Відома робота [12] з модифікації поверхні поліетилену та поліпропілену ферментом, у молекулу якого введені подвійні зв'язки C=C. Іммобілізація здійснюється за рахунок ковалентного зв'язування полімеру з ферментом через стійкий до гідролізу карбоген-карбогенний зв'язок. Такий спосіб приводить до отримання високостабільних препаратів з іммобілізованими ферментами. В роботі [13] висвітлено метод іммобілізації ферментів на поліімідокарбонатах. Ці сполуки отримують взаємодією полімерних спиртів з галогенціанами. Поліімідокарбонат, що утворюється як основний продукт при активуванні поліатомного спирту, може в лужному середовищі давати неактивний незаміщений карбамат, який може утворюватися також з проміжного ціанату під дією води. Взаємодія імідокарбонатів з аміногрупами ферментів може відбуватися за декількома напрямками з утворенням ізосечовин, N-заміщених карбаматів (уретанів):



Для отримання іммобілізованої форми трипсину автори статті [14] використовували поліуретанову матрицю. Спосіб хімічного зв'язування трипсину з полімерним матеріалом оснований на взаємодії аміногруп білка-ферменту з ізоціанатними групами полімерного носія. Показано, що ферментативна активність препаратів зв'язаного трипсину зберігається на 62–80 % (залежно від концентрації трипсину в полімері) за кімнатної температури протягом шести місяців.

Великим успіхом можна вважати практичне впровадження в клінічну практику препарату «Стрептодеказа», іммобілізованого на полісахариді стрептокіназу-білку, що запобігає виникненню тромба в системі кровообігу [15]. Стрептокіназа іммобілізується на

окисненому періодатом декстрані, при цьому вона не виявляє антигенних властивостей, не токсична і стабільна. До полімерних матеріалів, що містять іммобілізований фрагмент, який не виділяється до організму, належать також і препарати гемоглобіну модифіковані водорозчинними полімерами та олігомерами.

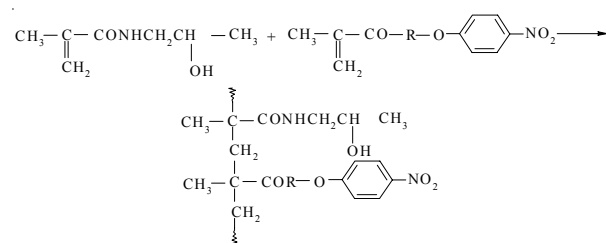
Відома модифікована форма гемоглобіну [16] з молекулярною масою 150–200 тис., яка отримана зшиванням гемоглобіну з олігомерними похідними глутарового альдегіду та глутаміновою кислотою. Цей препарат не тільки поповнює постачання тканин киснем, а й сприяє процесу кровотворення.

Також як приклад можна навести полімерні форми антибіотиків пеніцилінового ряду [17,18].

Відзначають також групу високомолекулярних сполук, в яких відбувається поступове руйнування зв'язку між ЛР і полімерним носієм. Хімічний зв'язок ЛР з полімерною матрицею може руйнуватися з певною швидкістю, часто за участю ферментних систем. Швидкість такого поступового (продовжаного) вивільнення можна регулювати будовою полімеру або конструкцією біологічно активної системи. Отже це системи з контрольованим вивільненням ЛР [19].

Зокрема, одними з більш значних в даній області є дослідження іммобілізації антиракових антибіотиків на похідних полі-N-(2-гідроксипропіл) метакриламідів, що містять бічні олігопептидні спейсери, які забезпечують ферментативне відщеплення ЛР, і моносахаридний фрагмент-вектор [20, 21].

Значні успіхи в створенні біологічно активних синтетичних полімерів спрямованого транспорту були досягнуті з використанням систем на основі кополімерів N-(2-оксипропіл)метакриламідів (ОПМА) з п-нітрофеніловими ефірами N-метакрилових похідних амінокислот або олігопептидів. У роботі [22] показано отримання кополімеру ОПМА, в якому п-нітроанілін моделює ЛР. Реакційноздатний полімер отримували радикальною кополімеризацією ОПМА з п-нітрофеніловими естерами N-метакрилолігопептидів:



Отриманий кополімер – це вихідний преполімер із 2 %-вим мол. вмістом реакційноздатних груп, які забезпечують хімічне зв'язування широкого спектру ЛР. На основі цієї системи можна отримувати матеріали для медицини з різними фізико-хімічними властивостями – водорозчинні носії лікарських препаратів, гелі,

монолітні і пористі імплантанти.

Полімери з фізично зв'язаною ЛР. Зв'язування ЛР з полімерною системою може досягатися також за рахунок утворення фізичних зв'язків. Введення ЛР до полімерного ланцюга як наповнювача приводить до високої стабільності полімерних матеріалів при зберіганні та дає можливість досягти точного дозування ЛР. Принцип контрольованого виділення використовують у багатьох формах ЛР.

Широко використовуються таблетовані форми ЛР, контрольоване вивільнення активної речовини з яких реалізується за рахунок дифузії або розпаду полімерної оболонки. Зокрема, в роботі [23] були проведені дослідження зі створення таблеток із сухим екстрактом насіння винограду (СЕНВ) пролонгованого вивільнення. Як покриття таблеток були вибрані плівкотвірні полімери: ПВС, етилцелюлоза (ЕЦ), метилцелюлоза (МЦ), гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ) і карбополімер. Нанесення полімерної оболонки на таблетки пролонгує вивільнення діючої речовини до 12 год.

Поширення набули також полімерні покриття таблеток, які цілеспрямовано доставляють ЛР у потрібну ділянку шлунково-кишкового тракту. Для створення таких покриттів використовують полімери торгової марки «Eudragit» [19], які містять іоногенні групи, що визначають розчинність полімерів у середовищах з різним рН. Так, таблетки, вкриті полімерами, що містять основні групи, наприклад, кополімери диметиламіноетилметакрилату з метил- або бутилметакрилатом, розпадаються в кислому середовищі шлунка. У той же час таблетки, вкриті полімерами з кислотними групами, наприклад, кополімерами акрилової кислоти і етилметакрилату або метакрилової кислоти і метилметакрилату, стійкі в шлунку та розпадаються в різних ділянках кишечника, рН якого коливається від 7,2 до 9,0.

Прикладом фізичної модифікації полімерів є створення полімерних покриттів для ран та опіків. У вигляді гелів, плівок, пластин і порошків їх отримують із суміші полімерів іноді з різною термодинамічною сумісністю. Перевага таких матеріалів полягає в можливості зміни складу і структури в широкому діапазоні, що дає можливість регулювати властивості полімерної матриці та рівень біологічної активності.

Перспективні гідрогелеві покриття, що містять антимікробні речовини, зокрема, гідрогелева лікарська форма з хлоргексидином для лікування ушкоджень шкіри, синтезована на основі зшитого кополімеру неорганічних кислот (акрилової, метакрилової, кротонової, 2-акриламід-2-метилпропансульфофосфатної) і вінілпіролідону. Композиція має підвищену поглинаючу здатність і атравматичність [24].

Ряд лікарських форм з антисептиком або антибіотиком, дозволених до застосування («Апполо»), створені на основі гідрогелю, який містить зшитий кополімер N,N'-метиленбісакриламідів, акриламідів або

акриламід натрію, а також полівінілпіролідон і пластифікатори – гліцерин і пропандіол [25]. Як носії для полімерного гелю використовують натуральні чи синтетичні матеріали. Гідрогелеву композицію для загоєння ран, синтезовану з суміші блоккополімеру полістирол – поліетиленбутилен і вазеліну пропонується наносити на марлю. У складі композиції може бути біологічно активний компонент антибіотиків, протигрибкових, антибактеріальних, протизапальних чи знеболювальних засобів.

Перспективним носієм для створення ранових покриттів з ЛР є полі-N-вінілпіролідон (ПВП), який широко використовується в медицині та характеризується власною фізіологічною активністю, відсутністю токсичності, можливістю модифікації [26]. З використанням модифікованого зоєм полікремнієвої кислоти ПВП було розроблено нерозчинне за фізіологічних умов потенціально ранове гідрогелеве покриття з іммобілізованим трипсином [27].

Останнім часом великий інтерес приділяється рН-чутливим гідрогелям, які, зазвичай, отримують полімеризацією іоногенних мономерів за наявності зшиваючого агента [28–30]. На сьогодні великий вибір мономерів з функціональними групами кислотного або основного характеру дає змогу в широких межах варіювати ступінь набухання гідрогелів, тобто той параметр, який визначає можливу зміну обсягу гідрогелю при зміні рН навколишнього середовища [31].

Гідрогелі, що містять кислотні групи, наприклад, на основі поліакрилової, поліметакрилової та стиролсульфофосфокислоти добре набухають у лужному середовищі, але колапсують в кислому. У той же час, гідрогелі з основними групами, навпаки, набухають у кислому середовищі і різко зменшують свій об'єм при підвищенні рН. До таких полімерів належать зшитий поліаміноетилметакрилат, ПВП та ін. При лікуванні ран на їхню поверхню наносять висушений порошок основного гідрогелю, що містить ЛР. За рН крові 7,4 практично не відбувається виділення ЛР з гідрогелю на основі кополімеру метилметакрилату і диметиламіноетилметакрилату. При патології, яка супроводжується зменшенням рН до 5,0, гідрогель набухає, виділяючи ЛР, що міститься у ньому [32].

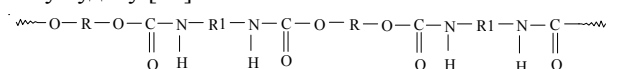
Останнім часом серйозну увагу приділяють розробкам трансдермальних терапевтичних систем (ТТС) – перспективних полімерних форм ЛР [33–36]. ТТС являють собою альтернативний спосіб призначення тих ліків, які не можуть бути введені інакше, або їх традиційний пероральний шлях призначення менш ефективний. Фізичні і хімічні властивості трансдермальних систем доставки забезпечують безперервне дозування ЛР протягом тривалого часу [37].

Введенням ЛР через шкіру і слизову оболонку досягають як місцевої, так і резорбтивної дії в різних областях медицини, таких як дерматологія [38], стоматологія [39], офтальмологія [40] і кардіологія [41, 42].

Кількість надходження ЛР через шкіру в організм легко регулюється площею контакту ТТС зі шкірою. На сьогодні жоден інший тип існуючих систем не забезпечує такого простого регулювання дози лікарських речовин як ТТС [43–50].

Перспективні полімерні носії лікарських речовин. До полімерних матеріалів, що використовуються в медичній практиці висувають високі біомедичні вимоги, зокрема відсутність канцерогенної, мутагенної, алергенної й іншої токсичної дії [51, 52].

Клас поліуретанів має велику перспективу завдяки високій біосумісності [53,54], що зумовлено подібністю уретанової групи і пептидної групи білків (–CO–NH–) [55]. Поліуретани за своєю будовою дуже різноманітні. Найпростіший лінійний поліуретан має таку будову [56]:

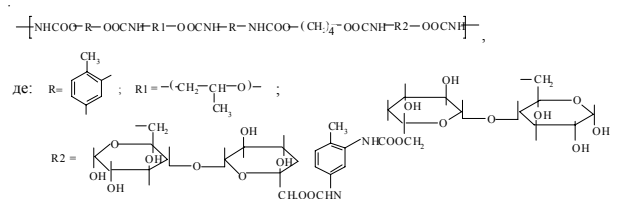


Цей клас полімерів здатен до широкої зміни своїх властивостей від складу, умов синтезу та модифікації [57].

Для надання поліуретановим матрицям підвищених гідрофільних властивостей в роботі [58] проводили їх модифікацію поліуретановим гідрогелем – продуктом взаємодії поліоксіетиленгліколю (ПЕГ), триметилпропану (ТМП) і ТДІ.

До складу отриманих полімерних композицій ввели ЛР – декаметоксин і флуконазол, що дозволило отримати полімери з антимікотичною дією. Мала місце фізична іммобілізація за рахунок водневих зв'язків ЛР з полімерним носієм. Показано, що в результаті модифікації поліуретанової матриці гідрогелями значно підвищується її гідрофільність. Також відомі роботи [59,60] з модифікації поліуретанових матриць зазначеним вище гідрогелем, попередньо насиченим антибіотиком цефалоспоринового ряду цефазоліном. Доведено, що отримана полімерна лікарська форма має пролонговану дію.

В серії робіт [61–63] описана модифікація сегментованих поліуретанових еластомерів (СПЕ) гідрофільними сегментами природного походження та комплексні дослідження отриманих полімерів. Лактозозмісні СПЕ синтезували в дві стадії. На першій одержували макродіізоціанат на основі ПОПГ (ММ 1000) і ТДІ за мольного співвідношення 1:2. Подовження макроланцюга проводили на другій стадії з використанням лактозозмісного мономеру 2,4,2,6-толуїлен-ді-уретанолактози і 1,4-бутандіолу за різного мольного співвідношення:



На поліуретанових еластомерах іммобілізували лікарські препарати піроксикам (2 % мас.) та амізон (6 % мас). Доведено, що синтезовані поліуретани біосумісні. Показано, що варіюванням співвідношення фрагментів природних і хімічних сполук у макроланцюзі сегментованих уретанових еластомерів можна регулювати ступінь їх біодеструкції [62].

Роботи [64, 65] присвячені розробці поліуретанових композицій, що модифіковані ПВП з метою створення депо-форми антинаркотичного препарату – антаксону. Композиції отримували введенням 10 % ПВП у форполімер і 1 % антаксону від маси полімерної матриці. Методом ІЧ-спектроскопії доведено, що наявні в ПВП кінцеві ОН-групи утворюють водневі зв'язки з функціональними групами форполімеру при формуванні полімерних композицій. Досліджена динаміка вивільнення ЛР з полімерної антинаркотичної композиції.

Серед поліуретанів слід відзначити також пінополіуретани (ППУ), які набули поширення в медицині як адсорбенти і полімерні матриці – носії лікарських препаратів при виготовленні різного виду покриттів (пін, губок, пов'язок) на гнійні і опікові рани і трансдермальних терапевтичних систем. Однією з відмінних особливостей ППУ є те, що вони являють собою пористі сорбенти з мембранною структурою, полімерна матриця яких може включати уретанову, амідну, сечовинну та етерну полярні групи. Це дало змогу використовувати їх для ефективно сорбції як полярних, так і не полярних молекул [66–70].

Останнім часом увагу вчених привертають поліуретансечовини (ПУС) як матеріали медичного призначення [71, 72]. Відомо, що використання діамінів як подовжувачів макроланцюга при синтезі ПУС покращує їхні експлуатаційні та медико-біологічні характеристики, що сприяє подальшому використанню їх як матеріалів медичного призначення [73–75].

Відомі роботи зі створення контактних лінз на основі біосумісних гідратованих поліуретансечовин. Наприклад, у роботі [76] показана розробка контактних лінз проникних для O_2 за відсутності адсорбції протеїнів, що отримують з поліуретансечовини на основі форполімеру (75%) поліоксіетилендіолу або поліоксіполіолу з ММ 7000 – 30000 та аліфатичного або циклоаліфатичного поліізоціанату (ізофорондіізоціанат (III)).

Також відомо застосування поліуретансечовин як покриттів для ран [77]. Розроблена плівка-пов'язка має проникність понад 500 г/м^2 за добу. Плівка розроблена на основі гідрофільних поліуретансечовин з 5–20 %-вою добавкою гідрофобного кополімеру полідиметилсилоксану. Поверхня плівки, повернена до рани, по краях покрита клейовим чутливим до тиску шаром.

ПУС використовують для отримання катетерів,

протезів, судин [78]. Вказані полімерні матеріали отримують поліконденсацією діізоціанату, фторованого діолу та простого чи складного поліетеру. Відома робота із розробки ПУС [79], які отримували форполімерним способом. Полімери характеризуються високою міцністю та еластичністю. Такі ПУС запропоновано використовувати для створення антитромбогенних виробів медичного призначення, що контактують з кров'ю.

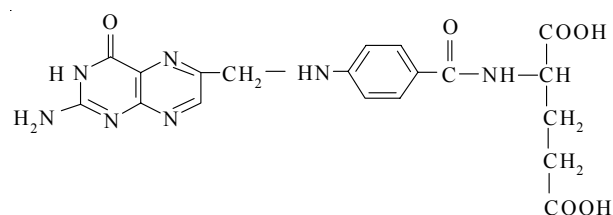
Відомі роботи зі створення та дослідження фторвмісних поліуретансечовин як плівкотвірних полімерних матеріалів медичного призначення [80–83]. Дослідження отриманих полімерних матеріалів показали, що вони мають досить високі фізико-механічні показники, тромборезистентні властивості та гемо-сумісні.

Полімерні сполуки фолієвої кислоти. Полімерні сполуки вітамінів привертають увагу дослідників як біологічно активні полімерні матеріали для медичного використання [84–87].

Багато робіт присвячено синтезу полімерних сполук поширеного вітаміну N-птероїл-L-глутамінової кислоти (фолієвої кислоти (ФК)).

ФК має в своєму складі функціональні групи (амінні, карбонільні та ін.) [88], що можуть брати участь в утворенні як фізичних, так і хімічних зв'язків з полімерними матрицями. ФК в організмі проявляє свою біологічну активність за рахунок наявності птеридинового циклу шляхом приєднання атомів водню до атомів вуглецю і азоту в положеннях С-6, С-7 і N-5, N-8 з утворенням тетрагідрофолієвої кислоти, яка виконує біохімічну функцію коферменту в міжмолекулярному транспорті одновуглецевих груп різного ступеня окиснення [89].

ФК має таку структурну формулу:

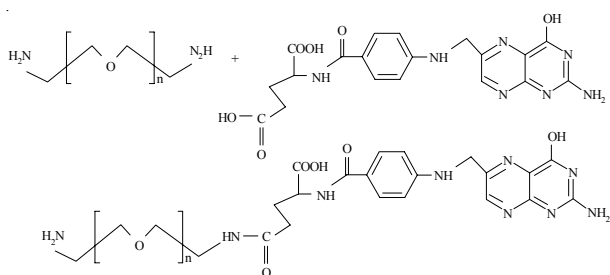


ФК належить до групи вітамінів В, що відповідають за регенерацію клітин і кровоносних тілець в організмі людини [90].

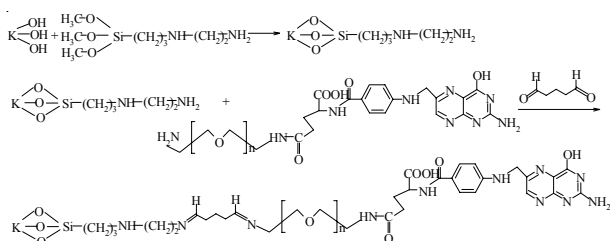
ФК використовують як фрагмент-орієнтир різних протипухлинних препаратів, щоб збільшити їх клітинне поглинання в клітині-мішені [91–96].

Так, у роботі [97] поверхню біокераміки модифікували комплексом поліоксіетилен-біс-аміні (ПЕА)-ФК для покращення внутрішньоклітинного поглинання та орієнтування на конкретні клітини організму.

Синтезували ПЕА-ФК у середовищі ДМСО за наявності каталізатора карбодіміду. Реакція відбувалася за СООН-групою ФК:

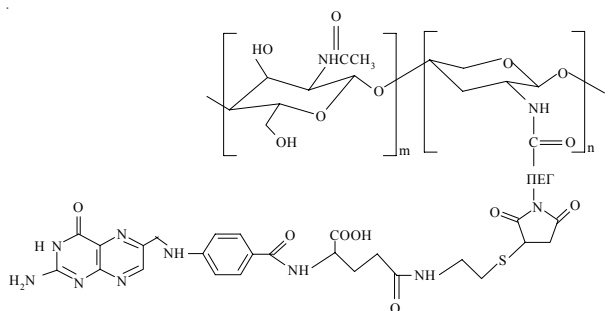


Потім отриманий матеріал іммобілізували на верхній біокераміці за допомогою аміносилану як зв'язуючого агента:



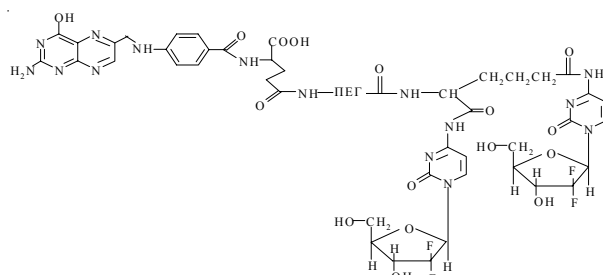
Іммобілізація комплексу ПЕА-ФК була доведена методами ІЧ-, ¹H ЯМР-спектроскопії та термогравіметричного аналізу. Біологічні дослідження показали, що модифікована комплексом ПЕА-ФК феромагнітна біокераміка не токсична.

Для доставки генів до пухлинних клітин у роботі [98] був запропонований носій – хітозан-поліетиленгліколь-фолієва кислота (Х-ПЕГ-ФК) такої будови:



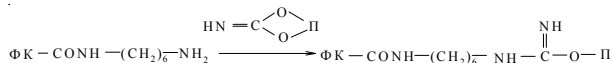
Здатність ФК до поглинання рецепторів несучих клітин пухлин дає можливість покращити ефективність доставки генів до пухлин у порівнянні з не модифікованим хітозаном. ПЕГ використовували для надання гідрофільних властивостей матеріалу.

Так, 2,2-дифтор-2-дезокситидин (гемцитобін) є протипухлинним препаратом, ефективним при лікуванні ряду пухлин, однак його використання обмежується коротким періодом напіввиведення, швидким обміном речовин і низькою селективністю щодо пухлинної тканини. Щоб подолати ці обмеження була запропонована [99] іммобілізація гемцитобіну з ФК на ПЕГ:



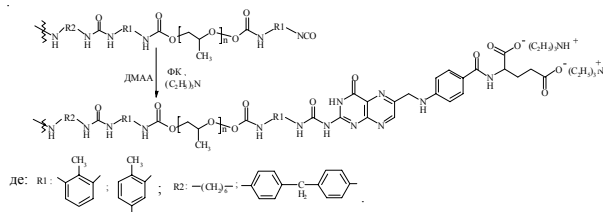
Вибір ФК був зумовлений її чутливістю до рецепторів пухлинних клітин.

Відоме використання полімерних сполук ФК як афінних носіїв для виділення різноманітних ферментів [7]: дигідрофолатредуктаз, фенілаланінгідроксилази та інших білків. Запропоновано приєднувати до сефарози 1-аміногексил-6-амідофолієву кислоту. Іммобілізація проходила за СООН-групою ФК. Синтез відбувався у дві стадії: конденсація фолієвої кислоти (ФК-СООН) із залишком 1,6-гексаметилендіаміну за наявності гідрохлориду 1-етил-3-(3'-диметиламінопропіл)карбодіміду (1:10) у диметилсульфоксиді (ДМСО) з приєднанням до аміну, що утворюється до серафази, активованої бромистим ціаном:



Іммобілізація ФК до полімерного носія в вище приведених роботах відбувається за СООН-групами ФК, хоча є можливість іммобілізувати її і за іншими функціональними групами без втрати біологічної активності полімерного матеріалу.

Так, у роботах [100–102] показано можливість хімічної іммобілізації ФК на поліуретановому носії шляхом утворення ковалентних (сечовинних) зв'язків взаємодією надлишкових NCO-груп поліуретанового носія з NH₂ групами ФК:



Вивчення динаміки вивільнення лікарської речовини *in vivo* свідчить про можливість регулювання виходу фолієвої кислоти з полімерної матриці шляхом варіювання мольного співвідношення діаміну та іммобілізованої ФК. Це дає можливість подальшого використання синтезованих поліуретансечовин як біологічно активних плівкових матеріалів місцевого пролонгованого лікувального впливу.

Висновок

Дослідження зі створення нових полімерів з фізично і хімічно іммобілізованими лікарськими

речовинами має інтенсивний розвиток, оскільки використання таких полімерних матеріалів у медичній практиці покращує терапевтичний ефект та зменшує побічну дію ЛР. Аналіз літературних даних показав, що на сьогодні одними з найперспективніших полімерних носіїв лікарських речовин є поліуретани завдяки високій біосумісності, зміні своїх властивостей залежно від складу та відсутності канцерогенної, мутагенної, алер-

генної та інших токсичних дій. Слід відзначити, що особливої уваги вчених на сьогодні як ЛР для іммобілізації на полімерних носіях, зокрема поліуретанах, заслуговує фолієва кислота, тому що при введенні в структуру полімеру вона надає полімерному матеріалу власної біологічної активності, а це актуальний напрям розвитку хімії високомолекулярних сполук.

Література

1. *Орешкин Е. Н., Нахапетян Л. А., Вайнер Л. М.* // Прикладная биохимия и микробиология. – 1974. – **10**, № 6. – С. 856–860.
2. *Кабанов В. А., Зезин А. Б.* // Итоги науки и техники. – Сер. Органическая химия, 1984. – № 5. – С. 131–189.
3. *Cascone M., Sim B., Downes S.* // Biomaterials. – 1995. – **16**, № 7. – Р. 569–574.
4. *Платэ Н. А.* Физиологически активные полимеры. – М.: Химия, 1986. – 294 с.
5. *Назарова О. В., Улбрих К. А., Панарин Е. Ф.* // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 6. – С. 10–12.
6. *Снежко А. Г., Федотова А. В., Борисова З. С.* // Лакокрасочные материалы и их применение. – 2006. – № 10. – С. 22–25.
7. *Коршак В. В., Штильман М. И.* Полимеры в процессах иммобилизации и модификации природных соединений. – М.: Наука, 1984. – 261 с.
8. Пат. 2393174 Російська Федерація МПК⁷ С 08 F 226/10 Способ получения полимерного водорастворимого производного бетулоновой кислоты / Когай Т. В., Кузнецов Б. Н. – Опубл. 27.06. 10. – Бюл. № 2.
9. *Афиногенов Г. Е., Панарин Е. Ф.* // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – № 1. – С. 9.
10. *Ларионова Н. И., Торчилин В. П.* // Химико-фармацевтический журн. – 1980. – № 4. – С. 21–36.
11. *Jun H., Xu D., Gong P.* // Microporous and Mesoporous Materials. – 2008. – **109**, № 3. – Р. 470–477.
12. *Жозефович М., Жозефович Ж.* // Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева. – 1985. – **30**, № 4. – С. 410–418.
13. *Штильман М. И.* // Успехи химии. – 1979. – **48**, № 11. – С. 2061–2086.
14. *Липатова Т. Е., Чупринина Л. М., Пхакадзе Г. О.* // Укр. біохіміч. журн. – 1975. – № 4. – С. 532–534.
15. *Березин И. В., Колёсов А. А., Швядас В. К.* Биотехнология: Инженерная энзимология. – М.: Высшая школа, 1987. – 139 с.
16. Пат. 02132687 Російська Федерація, С 07 С 249/16. Способ получения полигемоглобина с повышенной кислородтранспортной эффективностью / Кузнецова Н. П., Гудкин Л. Р., Мишаева Р. Н. – Опубл. 10.07. 99. – Бюл. № 3.
17. *Edward T., Reddy K., Greenhalgh K.* // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. – 2007. – **17**, №15. – Р. 3468–3472.
18. *Афиногенов Г. Е., Панарин Е. Ф.* Антимикробные полимеры. – СПб: Изд-во С.-Петербурга: ГИППОКРАТ, 1993. – 261 с.
19. *Штильман М. И.* // Биофармацевтический журн. – 2009. – **1**, №2. – С. 5–14.
20. *Duncan R., Kopecek J.* // Advances in. Polymer Sci. – 1984. – **57**, №18. – Р. 51–101.
21. *Duncan R., Vicent M., Greco F.* // Endocrine-Related Cancer. – 2005. – **12**, №10. – Р. 189–199.
22. *Пхакадзе Г. А.* Биодеструктурируемые полимеры. – К.: Наук. думка, 1990. – 160 с.
23. *Сагиндыкова Б. А., Тихонов А. И., Исабекова Д. С.* // Вісник фармації. – 2011. – **65**, № 1. – С. 16–19.
24. *Кивман Г. Я., Ляшенко Ю. В., Рабинович З. З.* // Химико-фармацевтический журн. – 1994. – **28**, № 9. – С. 21–27.
25. *Федоров В. Д., Чиж И. М.* Биологически активные перевязочные средства в комплексном лечении гнойно-некротических ран. – М: МЗ РФ, 2000. – 36 с.
26. *Кири Ю. Э.* Поли- N-винилпирролидон и другие поли-N-виниламиды: Синтез и физико-химические свойства. – М: Наука, 1998. – 252 с.
27. *Романовская И. И.* // Доп. НАН України. – 2009. – №9. – С. 182–187.
28. *Gumusderelioglu M., Kesgin D.* // International J. of Pharmaceutics. – 2005. – **288**, №2. – Р. 273–279.
29. *Chen Z., Changwen Z., Yunyan B.* // Polymer. – 2011. – **52**, №3. – Р. 676–682.
30. *Huynh C., Nguyen M., Huynh D.* // Polymer. – 2010. – **5**, №17. – Р. 3843–3850.
31. *Валуев Л. И., Валуева Т. А., Валуев И. Л.* // Успехи биологической химии. – 2003. – **43**, № 3. – С. 307–328.
32. *Soppimath K., Aminabhavi T., Dave A.* // Drug development and industrial pharmacy. – 2002. – **28**, № 8. – Р. 957–974.
33. *Valenta C., Auner B.* // Europ. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2004. – **58**, № 2. – Р. 279–289.
34. *Iordanskii A., Feldstein M., Markin V.* // Europ. J. of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. – 2000. – **49**, № 3. – Р. 287–293.
35. *Sugibayashi K., Morimotoa Y.* // J. of Controlled Release. – 1994. – **29**, № 1. – Р. 177–185.

36. *Chen C., Fang C., Al-Suwayeh S.* // International J. of Pharmaceutics. – 2011. – **415**, № 1. – Р. 119–128.
37. *Белоусов Ю. Б.* // Качественная клиническая практика. – 2001. – № 1. – С. 7–10.
38. *Козин В. М.* Дерматология: Учебное пособие для университетов. – М.: Высшая школа, 1999. – 304 с.
39. *Олешко Л. Н., Голованенко А. Л., Кирилова Р. В.* // Фармація. – 1999. – № 6. – С. 30–32.
40. *Ерофеева Л. Н., Афонина Н. Д., Пискунов С. З.* // Фармація. – 1996. – **45**, № 4. – С. 18–20.
41. *Бухникашвили К. О., Даргаева Т. Д., Берашвили Д. Т.* // Химико-фармацевтический журн. – 1992. – № 9. – С. 46–51.
42. *Данковцева Е. Н., Затейщиков Д. А., Сидоренко Б. А.* // Фармація. – 2002. – № 5. – С. 55–62.
43. *Васильев А. Е., Краснюк И. И., Равикумар С. М.* // Химико-фармацевтический журн. – 2001. – **35**, № 10. – С. 51–52.
44. *Chien J. W.* // Indian J. of Pharmaceutical Sci. – 1988. – **50**, № 2. – Р. 63–68.
45. *Гуськова Т. А., Николаева И. С., Петерс В. В.* // Химико-фармацевтический журн. – 2000. – **34**, № 10. – С. 52–54.
46. *Мизина П. Г., Быков В. А., Настина Ю. И.* // Вестник ВГУ. Сер. Б. – 2004. – № 1. – С. 176–183.
47. *Варнаховская И. И.* // Ремедиум. – 1997. – **41**, № 9. – С. 62–70.
48. *Kahler C., Schleubner E., Moller A.* // Europ. J. of Obstetrics and Reproductive Biology. – 2004. – **115**, № 1. – Р. 10–14.
49. *Sawahata K., Hara M., Yasunaga H.* // J. of Controlled Release. – 1990. – **14**, № 3. – Р. 253–262.
50. *Gratieri T., Alberti I., Lapteva M.* // Europ. J. of Pharmaceutical Sci. – 2013. In Press, Corrected Proof, Available online 6 April 2013.
51. *Севастьянов В. И.* Биосовместимость. – М.: ИЦ ВНИИгеосистем, 1999. – 368 с.
52. *Манабу С.* Полимеры медицинского назначения. – М.: Мир, 1981. – 248 с.
53. *Laschke M., Strohe A., Scheuer C.* // Acta Biomaterialia. – 2009. – **5**, № 6. – Р. 1991–2001.
54. *McVane J., Sharifpoor S., Cai K.* // Biomaterials. – 2011. – **32**, № 26. – Р. 6034–6044.
55. *Липатова Т. Э.* Полимеры в эндопротезировании. – К.: Наука, 1983. – 160 с.
56. *Домброу Б. А.* Полиуретаны. – М.: Госхимиздат, 1961. – 154 с.
57. *Липатова Т. Э., Липатов Ю. С.* // Журн. Всесоюз. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. – 1985. – **30**, № 4. – С. 438–446.
58. *Гладир І. І., Жернова Л. М., Луговська Г. Г.* // Полімер. журн. – 2004. – **26**, № 1. – С. 61–63.
59. Пат. 64021 Україна, МПК⁷ А 61 L 31/00. Спосіб одержання полімерних плівкових форм ліків пролонгованої дії / Галатенко Н. А., Луговська Г. Г., Жернова Л. М., Починок О. В., Тарасов Т. А. – Опубл. 16.02.04. – Бюл. №2.
60. *Жернова Л. М., Луговська Г. Г., Починок О. В.* // Доп. НАН України. – 2001. – № 2. – С. 139–143.
61. *Рожнова Р. А., Галатенко Н. А., Замуліна Л. І.* // Доп. НАН України. – 2005. – № 11. – С. 182–186.
62. *Рожнова Р. А., Галатенко Н. А., Замуліна Л. І.* // Полімер. журн. – 2006. – **28**, № 3. – С. 195–200.
63. *Галатенко Н. А., Рожнова Р. А., Замуліна Л. І.* // Вопр. химии и хим. технологии. – 2009. – **47**, № 1. – С. 37–41.
64. *Григорьева М. В., Мазур Л. М., Галатенко Н. А.* // Полімер. журн. – 2004. – **26**, № 4. – С. 254–259.
65. *Мазур Л. М., Будилова И. Ю., Нечаева Л. Ю.* // Доп. НАН України. – 2004. – № 2. – С. 157–160.
66. *Савельев Ю. В., Веселов В. Я., Марковская Л. А.* // Полімер. журн. – 2009. – **31**, №4. – С. 282–293.
67. *Шаповалов С. Г.* // ФАРМиндекс-Практик. – 2005. – № 8. – С. 38–46.
68. *Савельев Ю. В.* // Доп. НАН України. – 1997. – № 11. – С. 147–151.
69. Пат. 33837 Україна, МПК⁷ С 08 G 18/08. Спосіб одержання пінополіуретанів, що мають біосумісність та бактерицидність / Савельев Ю. В., Марковська Л. А., Савельева О. О., Галатенко Н. А., Руденко А. В., Греков А. П., Веселов В. Я., Коропачинська К. О. – Опубл. 17.03.03. – Бюл. № 1.
70. Пат. 81077 Україна, МПК⁷ С 08 G 18/08. Спосіб одержання пінополіуретанів, що мають біосумісність та бактерицидність / Савельев Ю. В., Марковська Л. А., Савельева О. О. – Опубл. 26.11.07. – Бюл. № 19.
71. *Ito Y., Iguchi Y., Imanishi Y.* // Biomaterials. – 1992. – **13**, № 3. – Р. 131–135.
72. *Groth Th., Campbell E., Herrmann K.* // Biomaterials. – 1995. – **16**, № 13. – Р. 1009–1015.
73. *Su T., Wang G., Wang S.* // Polymer J. – 2010. – **46**, № 3. – Р. 472–483.
74. *Шекера О. В., Бородин А. Є., Храповський В. О.* // Укр. хім. журн. – 2001. – **67**, № 4. – С. 15–18.
75. *Шекера О. В., Бородин А. Є., Алексеєва Т. Н.* // Укр. хім. журн. – 2004. – **70**, № 4. – С. 212–216.
76. Pat. 4886866 United States of America, C08G 18/10. Contact lenses based on biocompatible polyurethane and polyurea-urethane hydrated polymers / Braatz J., Kehr A., Clifton L. – Опубл. 12.12.89.
77. *Райгородский И. М., Колганова И. В., Кирилин А. Д.* // Крит. технол. Мембраны. – 2002. – № 14. – С. 18–28.
78. Pat. 4935480 United States of America, C08L 75/04. Fluorinated polyetherurethanes and medical devices therefrom / Zdrahala R., Strand M. – Опубл. 19.06.90.
79. *Takakura T., Kato M., Yamabe M.* // Makromol. Chem. – 1990. – **191**, № 3. – Р. 625–632.
80. *Шекера О. В., Липатова Т. Е., Перепелицина Л. М.* // Вопр. химии и хим. технологии. – 2009. – **46**, № 1. – С. 80–83.
81. *Шекера О. В., Жернова Л. М., Мужев В. В.* // Доп.

- НАН України. – 1988. – № 8. – С. 158–161.
82. *Шекера О. В., Перепелицина Л. М., Храновський В. О.* // Доп. НАН України. – 2001. – № 7. – С. 140–144.
83. *Шекера О. В., Косенко Л. О., Лінатов Ю. С.* // Укр. хім. журн. – 2001. – **67**, № 11. – С. 54–57.
84. *Wang J., Mongayt D., Lukyanov A.* // International J. of Pharmaceutics. – 2004. – **272**, № 1. – P. 129–135.
85. *Ortiz C., Vazquez B., Roman J.* // Polymer. – 1998. – **39**, № 17. – P. 4107–4114.
86. *Eid M.* // Beam Interactions with Materials and Atoms. – 2008. – **266**, № 23. – P. 5020–5026.
87. *Tahara K., Shimakoshi H., Tanaka A.* // Tetrahedron Letters. – 2007. – **48**, № 29. – P. 5065–5068.
88. *Bonechi C., Donati A., Lampariello R.* // Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2004. – **60**, № 7. – P. 1411–1419.
89. *Губський Ю. І.* Біологічна хімія. – К.: НОВА КНИГА, 2009. – 664 с.
90. *Talaulikar V., Arulkumaran S.* // Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine. – 2011. – **21**, № 5. – P. 147–148.
91. *Zhao H., Lanry L.* // International J. of Pharmaceutics. – 2008. – **349**, № 1. – P. 256–268.
92. *Nukolova V., Oberoi H., Cohen S.* // Biomaterials. – 2011. – **32**, № 23. – P. 5417–5426.
93. *Wang H., Zhao P., Liang X.* // Biomaterials. – 2010. – **31**, № 14. – P. 4129–4138.
94. *Sunamoto J.* // J. of Bioactive and Compatible Polymers. – 2006. – **31**, № 11. – P. 603–617.
95. *Liang C., Yanga Y., Lingb Y.* // Bioorganic and Medicinal Chemistry. – 2011. – **19**, № 13. – P. 4057–4066.
96. *Liu Y., Li K., Pan J.* // Biomaterials. – 2010. – **31**, № 2. – P. 330–338.
97. *Chen M., Hsu C., Lin F.* // Advances in Sci. and Technology. – 2006. – **53**, № 7. – P. 50–57.
98. *Chan P., Kurisawa M., Chung J.* // Biomaterials. – 2007. – **28**, № 1. – P. 540–549.
99. *Pasut G., Canal F., Dalla L.* // J. of Controlled Release. – 2008. – **127**, № 3. – P. 239–248.
100. *Андрюшина О.С., Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Кісельова Т.О.* // Доп. НАН України. – 2010. – № 1. – С. 138–142.
101. *Андрюшина О.С., Галатенко Н.А., Рожнова Р.А., Кісельова Т.О.* // Полімер. журн. – 2010. – **32**, № 1. – С. 84–88.
102. *Андрюшина О.С., Рожнова Р.А., Галатенко Н.А., Нарожайко Л.Ф.* // Наукові записки НаУКМА. Серія: Хімічні науки і технології. – 2010. – Т. 105. – С. 47–50.

Надійшла до редакції 23 вересня 2013 р.

Биологически активные полимерные системы с лекарственными веществами

Е.С. Карпенко, И.Б. Демченко

Институт химии высокомолекулярных соединений НАН Украины
48, Харьковское шоссе, Киев, 02160, Украина

Обобщены современные литературные данные по биологически активным полимерным системам, созданных различным путем иммобилизации лекарственных веществ. Показано, что на сегодняшний день одними из самых перспективных полимерных носителей лекарственных веществ являются полиуретаны благодаря высокой биосовместимости, широкому изменению своих свойств в зависимости от состава и отсутствию канцерогенного, мутагенного, аллергенного и других токсичных действий. Представлено развитие направления создания фолатсодержащих полимерных материалов с собственной биологической активностью.

Ключевые слова: лекарственное вещество, биологическая активность, модификация, иммобилизация, фолиевая кислота.

Biologically active polymer system with drugs

O.S. Karpenko, I.B. Demchenko

Institute of Macromolecular chemistry NAS of Ukraine
48, Kharkivske shause, Kyiv, 02160, Ukraine

Up-to-date literature data concerning of biologically active polymer systems with different drugs by immobilization. It is shown that by far one of the most promising polymer drug-carriers are polyurethanes due to their high biocompatibility, wide variation of their properties depending on the composition and the absence of carcinogenic, mutagenic, allergenic and toxic actions. Development of a direction of creation of folat-containing polymeric materials with its own biologically active is presented.

Keywords: drug, biologically active, modification, immobilization, folic acid.