

POLYMERS IN BIOACTIVE SYSTEMS

M. I. SHTILMAN

The possibility of the usage of polymers in the bioactive systems is reviewed. In particular, the usage of polymers with own bioactivity, macromolecular systems with immobilized bioactive substances and with controlled release of bioactive materials are observed.

Рассмотрены возможности использования полимеров в биологически активных системах, в том числе полимеры с собственной биологической активностью, макромолекулярные системы с иммобилизованными биологически активными веществами, системы с контролируемым выделением биологически активного вещества.

ПОЛИМЕРЫ В БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СИСТЕМАХ

М. И. ШТИЛЬМАН

Российский химико-технологический университет
им. Д.И. Менделеева, Москва

ЧТО ТАКОЕ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

Понятие “биологическая активность” охватывает широкий круг явлений. С точки зрения химического воздействия под биологически активными веществами (БАВ) принято понимать вещества, которые могут действовать на биологические системы (в том числе на организм человека), регулируя их жизнедеятельность. Способность к такому воздействию трактуют как способность к проявлению биологической активности. Это утверждение требует пояснений. Так, термин “регулирование” относится к широкому кругу явлений и может проявляться в стимулировании, угнетении, развитии тех или иных признаков и т.п. Крайним проявлением биологической активности является биоцидное действие, когда в результате воздействия вещества (биоцида) на организм последний погибает. Хорошо известны такие биоциды, как гербициды, фунгициды, инсектициды, акарициды, бактерициды, убивающие соответственно растения, грибы, насекомых, клещей, бактерии. Биоциды следует рассматривать в ряду биологически активных веществ, так как во многих случаях при меньших дозах и концентрациях они оказывают на живые организмы не летальное, а стимулирующее действие.

НЕДОСТАТКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

В настоящее время известно большое число таких веществ. Их широкое использование могло бы привести к созданию высокоэффективных лекарств, биоцидов, стимуляторов роста и развития ценных признаков у растений и полезных микроорганизмов. Как хорошо известно, в этом направлении имеются большие достижения.

Тем не менее во многих случаях возможности применения известных БАВ используют недостаточно, нередко с эффективностью, далекой от максимальной.

Так, для некоторых лекарственных веществ и биорегуляторов характерны узкие области положительно действующих доз и концентраций, превышение которых приводит к побочным эффектам. При этом лекарственные вещества помимо попадания в пораженные органы могут распространяться по другим частям организма, оказывая острое токсическое, аллергическое, канцерогенное действие. Все это затрудняет точное дозирование используемого

БАВ. Кроме того, такое побочное действие не позволяет ввести в организм количества БАВ, обеспечивающие необходимое во многих случаях длительное действие препарата.

При применении БАВ, подвергающихся вымыванию, улетучиванию, биодegradации (что часто наблюдается при использовании пестицидов), а также изменению структуры (например, для лекарственных белковых соединений), для достижения положительного эффекта требуется использование завышенных доз препарата или его многократное введение, что значительно удорожает применение.

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СИСТЕМЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОЛИМЕРОВ

Как установлено многими исследованиями, эти недостатки могут быть устранены или их роль может быть значительно снижена при использовании БАВ в виде химических соединений с некими носителями или модификаторами, в качестве которых чаще всего используют различные полимеры. Такое химическое соединение фактически является новым биологически активным полимером (I), отличающимся химическим строением от исходного полимера-носителя (рис. 1).

При этом химическая связь БАВ с полимерным носителем может быть устойчивой во время функционирования биологически активного полимера (такие полимеры часто называют системами с иммобилизованным (IV), то есть “обездвиженным” БАВ), но может и разрушаться с определенной скоростью (V). В последнем случае скорость такого постепенного (продолжительного) выделения может регулиро-

ваться строением полимера или конструкцией биологически активной системы, что позволяет назвать это явление контролируемым выделением (controlled release), а сами биологически активные объекты – соответственно полимерами или системами с контролируемым выделением БАВ (VI).

Другую группу биологически активных полимеров составляют высокомолекулярные соединения, не содержащие специально введенных БАВ, активность которых определяется их макромолекулярной природой. Такие вещества принято называть полимерами с собственной биологической активностью (II).

Помимо биологически активных полимеров распространены полимерные формы с нехимически введенными БАВ (VII), для создания которых используются полимеры, сформированные в виде различных форм (таблетки, микрокапсулы, пленки) и включающие БАВ, химически не связанный с полимерным носителем и постепенно выделяющийся при функционировании системы (VIII).

Наконец, полимеры содержатся в ряде форм в качестве вспомогательных составляющих – наполнителей, компонентов, облегчающих формование и т.п. (IX).

ПОЛИМЕРЫ С СОБСТВЕННОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Способность водорастворимых полимеров различного строения, не содержащих специально связанного БАВ, влиять на жизнедеятельность организма человека и других живых организмов показана во многих работах. На основе таких полимеров получены практически полезные лекарственные и биоцидные препараты. Можно выделить две основные группы таких полимеров: неионогенные водорастворимые полимеры и ионогенные водорастворимые полимеры (полиэлектролиты).

Неионогенные водорастворимые полимеры. Наиболее известная область использования неионогенных водорастворимых полимеров – применение их для восполнения дефицита компонентов крови, возникающего при шоковой кровопотере. Эти полимеры являются основой одного из важнейших типов лекарственных препаратов – кровезаменителей.

Восстановление содержания белков в плазме после кровопотери за счет биосинтеза – достаточно длительный процесс (несколько суток). Использование кровезаменителей позволяет в значительной мере восстановить потерянные функции немедленно после их введения в организм.

В частности, водорастворимые полимеры составляют основу двух групп кровезаменителей: гемодинамического и дезинтоксикационного действия. Кровезаменители гемодинамического действия восполняют функцию белков плазмы, в первую очередь сывороточного альбумина, обеспечивающую осмотическое давление крови. Поскольку для

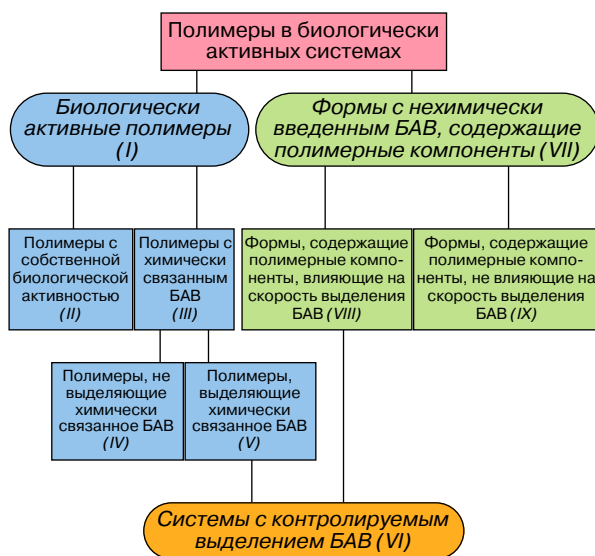
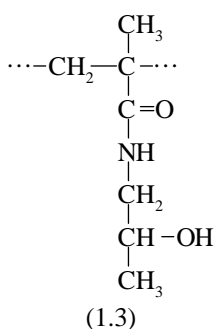
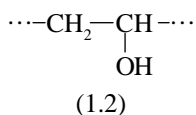
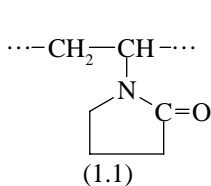


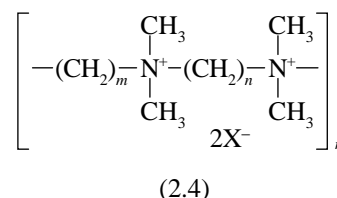
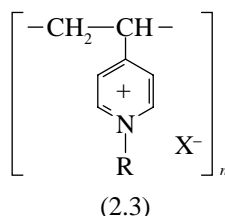
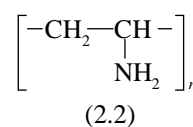
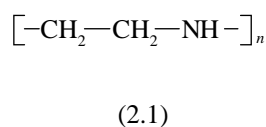
Рис. 1. Типы биологически активных систем, в которых используют полимеры

выполнения этой функции полимер должен иметь достаточно высокий молекулярный вес (не менее 50–60 кДа), в качестве основы препаратов этого типа используют полимеры природного происхождения (после определенной химической модификации), способные к последующей биодеструкции в организме и выведению из него. Таковы декстран, частично гидроксипропилированный крахмал и получаемый из коллагена денатурированный белок желатин.

Хотя кровезаменители гемодинамического действия способны комплексоваться с попадающими в организм токсическими веществами с последующим их медленным выведением, для ускорения этого процесса применяется специальная группа дезинтоксикационных кровезаменителей, в качестве основных компонентов которых используются более низкомолекулярные полимеры с молекулярной массой около 10 кДа. Полимеры с такой молекулярной массой легко выводятся из организма с мочой через почки. Поэтому в этих препаратах могут быть использованы и карбоцепные полимеры: поли-N-винилпирролидон (1.1), поливиниловый спирт (1.2), поли-N-(2-гидроксипропил)метакриламид (1.3):

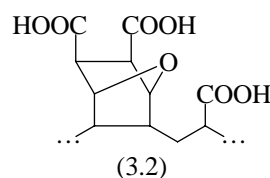
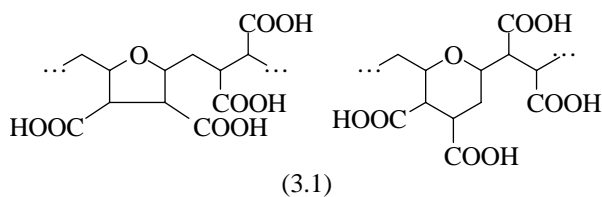


Водорастворимые полиэлектролиты. У водорастворимых полиэлектролитов проявляются различные типы биологической активности. В частности, они могут оказывать биоцидное действие на микроорганизмы, моделируя действие некоторых природных полимеров. Различной биоцидной активностью обладают и многие синтетические полиэлектролиты. В частности, микробицидная активность отмечена у катионных полиэлектролитов. Главным образом это азотсодержащие полимеры, преимущественно содержащие боковые или включенные в основную цепь первичные, вторичные и третичные аминные или четвертичные аммонийные группы. Эти вещества могут взаимодействовать с клеточными мембранами, вызывая распад и агглютинацию клеток или стимулируя поглощение микроорганизмов макрофагами. Среди них полиэтиленимин (2.1), гомополимеры и сополимеры со звеньями виниламина (2.2) и поливинилпиридиновых солей (2.3), ионены — полимеры, содержащие четвертичные аммонийные группы в основной цепи (2.4):



Водорастворимые поликатиониты обладают и другими видами биологической активности. В частности, у поликатионов отмечена способность образовывать комплексы с гепарином — природным полисахаридом, регулирующим процесс свертывания крови. Гепарин, содержащий сульфо- и сульфамидные группы, вводят в кровеносное русло для того, чтобы снизить свертываемость крови перед проведением различных операций на сердечно-сосудистой системе, особенно с использованием аппарата искусственного кровообращения. После операции для прекращения антикоагулирующего действия гепарина и приведения механизма свертывания крови в норму необходимо его удаление или нейтрализация. Для нейтрализации избытка гепарина могут быть использованы поликатионы.

Биологической активностью обладают и водорастворимые полимерные анионы (полианиониты). Полианионы, содержащие сульфогруппы, могут использоваться в качестве антикоагулирующих аналогов гепарина. Значительный интерес вызвали поликарбоксильные полимеры, в частности гидролизованные сополимеры дивинилового эфира и малеинового ангидрида (2 : 1) (так называемый пирановый сополимер), содержащий звенья замещенных пирана и тетрагидрофурана (3.1) и менее токсичный сополимер фурана, малеинового ангидрида и акриловой кислоты (3.2):



Полианионы могут влиять на деятельность поглощающих клеток организма, с чем вероятно связана их антивирусная активность, которая позволяет

рассматривать полианионы как перспективные компоненты противовирусных вакцин. Важной стороной активности полианионов является активация при их введении образования интерферонов – группы защитных белков, вырабатываемых клетками позвоночных. Повышенная концентрация интерферонов способствует устойчивости организма, в частности к онкологическим заболеваниям, что вводит полианионы в число препаратов, обладающих противоопухолевой активностью.

ПОЛИМЕРЫ С ИММОБИЛИЗОВАННЫМ БАВ

Среди биологически активных полимеров можно отметить несколько групп высокомолекулярных соединений, в которых БАВ или группировка, определяющие наличие активности, связаны с полимерным носителем химической связью, разрушение которой не предусматривается во время функционирования системы.

В частности, это относится к так называемым иммобилизованным ферментам, применяемым в составе водорастворимых лекарственных препаратов. Связывание фермента с полимерным носителем или модификатором позволяет повысить его устойчивость к денатурации, приводящей к потере активности. Другим важным качеством модифицированного полимером белка является его большее время циркуляции в кровеносном русле, что позволяет значительно повысить эффективность препарата.

Наиболее исследованными в этом отношении оказались препараты модифицированного декстранного фермента стрептокиназы (препарат “стрептодеказа”), используемого для растворения липидных образований внутри кровеносных сосудов, и препараты модифицированного гемоглобина – переносчика кислорода, рассматриваемого в качестве кровезаменителя. Принцип создания водорастворимых иммобилизованных ферментов основан на том, что часть функциональных групп белка не участвует в формировании его активного центра и может вступать в различные взаимодействия, в том числе и химические реакции, с функциональными группами полимерного модификатора. Следует отметить, что проблема иммобилизованных биокатализаторов имеет большое значение для биотехнологических процессов, где широко используются их нерастворимые формы.

Другим примером таких систем с постоянным связыванием (иммобилизацией) являются иммуноактивные полимеры, представляющие собой конъюгат полимерного носителя и активной, обычно низкомолекулярной группировки (так называемого гаптена), вызывающей раздражение рецепторов иммунокомпетентных клеток. Гаптенной активностью обладают различные вещества, как аналогичные детерминантной группе антигенов, так и отличные от нее, например: витамины, пептиды, коферменты, ароматические нитросоединения и др. Гаптены используют для выявления строения активной детер-

минанты антигенов и при создании искусственных вакцин, в которых полимерный модификатор обеспечивает взаимодействие системы с поверхностью иммунокомпетентных клеток. При создании искусственных вакцин большую роль могут играть полимерные, чаще полиэлектролитные модификаторы антигенов (адьюванты), которые усиливают действие последних.

СИСТЕМЫ С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫДЕЛЕНИЕМ БАВ

Системы с постепенным или контролируемым выделением активного вещества составляют важнейшую группу биологически активных полимерных систем. Постепенное попадание БАВ в живой организм в малых дозах, скорость которого можно регулировать изменяя строение системы, позволяет устранить многие недостатки свободных БАВ. В частности, использование таких систем снижает роль побочного действия, например побочной токсичности, и позволяет ввести в организм повышенную дозу препарата, что важно для лекарственных систем. Этот принцип действия систем с контролируемым выделением активного вещества продемонстрирован на рис. 2. Как видно, обеспечение длительного действия препарата при однократном введении невозможно из-за его быстрого распада. В то же время увеличить его вводимую дозу нельзя из-за побочной активности. С другой стороны, этого вполне можно достигнуть используя форму лекарственного препарата с контролируемым выделением активного вещества. Кроме того, одним из важнейших направлений разработки новых систем с контролируемым выделением активного вещества является создание систем, целенаправленно доставляющих лекарственное вещество в пораженный орган.

Механизм постепенного дозирования лекарственного вещества из системы может быть реализован за счет различных факторов. Чаще всего это:

1) распад химической связи между полимерным носителем и лекарственным веществом (биологически активные полимеры);

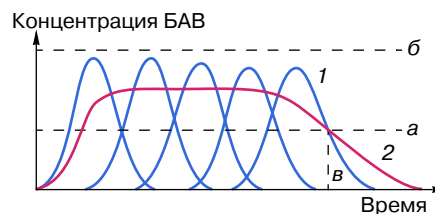


Рис. 2. Характер изменения концентрации БАВ в биологическом объекте во времени. При периодическом введении БАВ в традиционной форме (1) и при введении в виде системы с контролируемым выделением БАВ (2): а – нижняя граница эффективной концентрации; б – нижняя граница концентраций, приводящих к побочному действию; в – желательное время действия БАВ

2) диффузионное проникновение через слой полимера (например, трансдермальные средства);

3) выход активного вещества за счет деградации (эрозии) полимерной системы (наночастицы, покрытия таблеток);

4) выход активного вещества при набухании системы (гидрогелевые системы).

Отдельную группу систем с контролируемым выделением БАВ составляют осмотические устройства.

ПОЛИМЕРЫ С ХИМИЧЕСКИ СВЯЗАННЫМ БАВ

Полимерные системы, содержащие БАВ, связанное с полимерной цепью гидролитически лабильной связью, постепенно разрушающейся в условиях функционирования системы, находят применение в различных областях. По такому принципу, в частности, построены полимерные формы регуляторов роста и развития растений (фитоактивные полимеры) и различных пестицидов, дозирующие активные вещества с оптимальной скоростью, предназначенные для применения в растениеводстве и других областях сельского хозяйства. В медицине такие полимеры используют для создания водорастворимых форм, транспортируемых в пораженный орган, что способствует уменьшению вводимой дозы препарата и снижению возможности проявления им общего побочного действия. Препараты на основе этих полимеров предназначены для введения в кровеносное русло инъекционным путем.

Для придания таким полимерам оптимальных свойств в них вводят лиофилизующие группы, придающие всей системе растворимость в воде, и группировки — “векторы”, которые способствуют доставке полимера в пораженный орган. Для исключения аккумуляции полимера-носителя в организме после выполнения лекарственной системой своей функции в основную цепь полимера могут быть введены гидролизующие группы, обеспечивающие ее распад в организме до легко выводимых фрагментов. Большой вклад в разработку таких лекарственных полимерных систем внесли немецкий ученый Х. Рингсдорф и чешский ученый И. Копечек. Поэтому часто принципиальную модель такой сложной лекарственной полимерной системы, содержащей в цепи звенья с различными структурными элементами, называют моделью Рингсдорфа—Копечека (рис. 3).

Чаще всего в качестве носителей в таких лекарственных системах используют хорошо изученные полимеры, находящие применение в составе препаратов кровезаменителей: декстран, поли-N-винилпирролидон, поли-N-(2-гидрокси-пропил)метакриламид, в которые введены звенья или функциональные группы, используемые для связывания БАВ. Содержащиеся в них боковые амидные и гидроксильные группы определяют растворимость в воде всей системы. Группами-векторами могут служить, например, моно- и олигосахара, а также антитела.

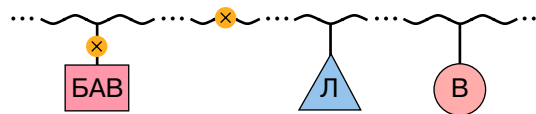


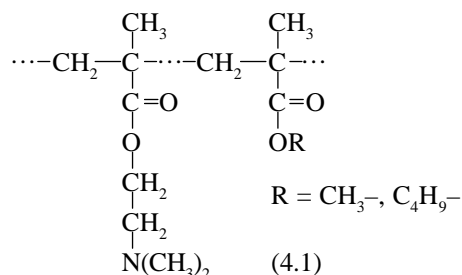
Рис. 3. Модель лекарственного полимера Рингсдорфа—Копечека. БАВ – остаток биологически активного вещества, Л – лиофилизующая группа, В – группа-вектор, x – группы, способные к гидролизу

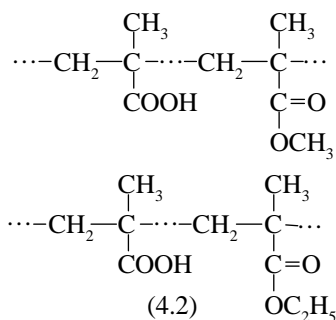
ФОРМЫ С НЕХИМИЧЕСКИ ВВЕДЕННЫМ БАВ

Диффузионные и эродируемые формы. Системы, содержащие БАВ, постепенно выделяющееся за счет диффузии через слой полимера или в результате распада полимерной матрицы, находят применение в различных областях, в частности наиболее широко в медицине.

Диффузионные и эродируемые полимерные формы с контролируемым выделением БАВ находят применение не только в медицине. Примерами таких форм могут служить капсулированные в полимерную оболочку удобрения, применение которых значительно уменьшает расход этих элементов питания растений, пролонгированные формы феромонов, используемые в ловушках для вредных насекомых, полимерные противообрастающие покрытия, используемые для покраски днищ судов.

Таблетированные формы лекарственных веществ широко распространены и хорошо известны. Наиболее часто их используют как препараты для перорального введения. Известны также таблетированные формы, предназначенные для подкожной имплантации. Проводимые в последние годы работы по использованию специальных полимеров для оптимизации свойств таблетированных форм привели к созданию таблеток, целенаправленно доставляющих лекарственное вещество в требуемую область желудочно-кишечного тракта. Так, таблетки, покрытые полимером, содержащим основные группы, например сополимерами диметиламиноэтилметакрилата с метил- или бутилметакрилатами (4.1), распадаются в кислой среде желудка. В то же время таблетки, покрытые полимерами с кислотными группами, например сополимерами акриловой кислоты и этилметакрилата или метакриловой кислоты и метилметакрилата (4.2), устойчивы в желудке и распадаются в средах кишечника, в разных участках которого рН колеблется от 7,2 до 9,0.





Липосомы, модифицированные полимерами. Липосомы – сферические частицы (с диаметром 110–400 нм), образующиеся при диспергировании в водной среде мембран животных клеток или фосфолипидов, как известно содержащих полярную и неполярную группы. При образовании липосом их гидрофильная часть обращена в водную фазу, а гидрофобная – внутрь липидной сферы при общей хорошей диспергируемости всей системы в воде. Это позволяет распределять в водной фазе плохо растворимые в воде лекарственные вещества, помещая их внутрь липосом.

Полимеры используют для модификации свойств липосом, в первую очередь для повышения устойчивости липидного слоя, увеличения продолжительности их циркуляции в кровеносном русле, снижения их захвата клетками ретикуло-эндотелиальной системы. В частности, для модификации липосомальной оболочки используют амфифильные производные полиэтиленгликоля, поли-(N-винил)пирролидона, акриламида. При введении в фосфолипиды, применяемые для получения липосом, ненасыщенных групп повышение их устойчивости может быть достигнуто при полимеризации липидного слоя.

Наночастицы. Наряду с водорастворимыми полимерами и липосомами в водной среде в организм могут быть введены полимерные лекарственные формы субмикроскопического размера (10–1000 нм): наносферы (сферические сплошные полимерные частицы, в массу которых введено лекарственное вещество) и нанокapsулы (сферические полимерные оболочки включающие лекарственное вещество). Такие полимерные системы могут быть получены при полимеризации акриламида, метилметакрилата, эфиров цианакриловой кислоты или с использованием готовых полимеров – альбумина, полиэфиров гидроксикарбоновых кислот – молочной и гликолевой. Небольшой размер этих лекарственных форм позволяет создать на их основе устойчивые водные системы. Оптимальные пути применения взвесей наночастиц – инъекционное (например, внутривенное) и пероральное введение. Используют наночастицы и в составе глазных капель.

Полимерные лекарственные пленки, приготовленные на основе биоразрушаемых полимеров и содержащие БАВ, нашли применение в офтальмоло-

гии, для профилактики ишемической болезни. Лекарственные пленки, содержащие включенные БАВ, хорошо хранятся и легко применяются приклеиванием к слизистой поверхности глаза, десны.

Трансдермальные системы (многослойные, наклеивающиеся на кожу терапевтические системы) – одна из наиболее перспективных форм лекарственных веществ, использующих полимеры. В общем случае трансдермальные системы состоят из верхнего покровного слоя, диффузионного слоя, содержащего БАВ, полимерной пленки, контролирующей за счет диффузии поступление активного вещества, адгезионного слоя, удерживающего систему на коже и обеспечивающего контакт с ней, и защитной пленки адгезионного слоя, снимаемой перед наклеиванием системы на кожу. Диффундирующее из системы БАВ проникает через кожный покров и, достигая подкожных сосудов, разносится по организму. Для приготовления всех слоев трансдермальной системы используют полимеры.

Таким образом, использование полимерных систем позволяет придать БАВ совершенно новые свойства и значительно повысить их эффективность. Кроме того, высокомолекулярные соединения сами могут обладать биологической активностью за счет своей макромолекулярной природы. В настоящее время разработка и исследование новых биологически активных систем, получаемых на основе полимеров и предназначенных для применения в медицине, растениеводстве и животноводстве, биотехнологии, пищевой и косметической промышленности, интенсивно проводятся во многих лабораториях мира.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Shilman M.I.* Immobilization on Polymers. Utrecht; Tokyo: VSP. 1993.
2. *Платэ Н.А., Васильев А.Е.* Физиологически активные полимеры. М.: Химия, 1986. 296 с.
3. *Кориак В.В., Штильман М.И.* Полимеры в процессах иммобилизации и модификации природных соединений. М.: Наука. 281 с.
4. *Афиногенов Г.Е., Панарин Е.Ф.* Антимикробные полимеры. СПб: Гиппократ, 1993. 264 с.
5. *Петров Р.В., Хаитов Р.М.* Искусственные антигены и вакцины. М.: Медицина, 1988. 288 с.
6. *Торчилин В.П.* Иммобилизованные ферменты в медицине. М.: ВНИИЦ. 198 с.
7. Журн. Всесоюз. хим. о-ва. 1985. Т. 30, № 4.

* * *

Михаил Исаакович Штильман, доктор химических наук, профессор кафедры химической технологии пластмасс Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева. Область научных интересов: синтез биологически активных полимеров, водорастворимых и нерастворимых полимерных носителей для биологически активных веществ, биodeградируемых полимеров. Автор 350 научных работ, в том числе трех монографий.