



УДК 564.48.01

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАЗРАБОТКИ ПОЛИМЕРОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ

SOME ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF POLYMERS OF BIOLOGICAL ACTION AND THEIR VALUE

Усманова Гульноза

старший преподаватель,
Ташкентский государственный
технический университет
bjd1962@mail.ru

Usmanova Gulnoza

Senior Teacher,
Tashkent State Technical University
bjd1962@mail.ru

Аннотация. В статье рассматриваются особенности синтеза полимеров направленного биологического действия и их применение в медицине и фармакологии. Приведены применения указанных полимеров в соответствии с характером взаимодействия и особенностями организма. Показано, что чем выше молекулярная масса полимера и его концентрация, тем длительнее действуют препараты. Представлены такие свойства препаратов, как улучшение растворимости, снижение токсичности и побочных действий других лекарственных веществ. Установлено, что эффект пролонгации и уменьшения токсичности обусловлены свойствами полимеров замедлять диффузию лекарства из места введения.

Annotation. In article are considered some questions of the creation and using water solving polymer in medicine and pharmacology. They are brought corresponding to categorizations polymer on nature of the interaction and medicinal particularity in organism of the person. It is shown that than above molecular mass of the polymer and its concentration, that longer act such preparations. Herewith improves solving, and fall toxicity and under actions medicinal material. It is installed that effect to prolongation and reduction to toxicity are conditioned that that medicinal material more or less firmly link with polymer, is obstructed diffusion medicine from place of the introduction.

Ключевые слова: полимер, медицина, фармакология, молекулярная масса, концентрация, длительность действия, препарат, токсичность, побочный эффект, лекарственные вещества, пролонгация.

Keywords: polymer, medicine, pharmacology, molecular weight, concentration, duration of action, drug, toxicity, side effect, medicinal substances, prolongation.

Полимеры могут быть применены как фармакологические (терапевтические) препараты в виде лекарств или компонентов лекарственных форм и композиций [1]. Наиболее общим свойством таких полимеров является их растворимость (рассасываемость) в воде, водно-солевых или в биологических (желудочный и кишечный соки, лимфа, плазма) средах.

В ряде случаев биологическое действие (сохранение или повышение кровяного давления, дезинтоксикация, интерферонотропное, противовирусное, антикоагуляционное действие) проявляется синтетической макромолекулой, в структуру которой не введено никаких низкомолекулярных фармакологических веществ [2]. Явно выраженным терапевтическим действием обладают, например, поливинилпирролидон, карбоксилатные сополимеры, сульфовинол, сульфодекстран, N-окись поливинилпирридина.

Наиболее широкие масштабы имеет применение водорастворимых высокомолекулярных веществ в качестве кровезаменителей или плазмозаменителей.

Исходя из вышеизложенного, представляет интерес синтез и исследование биологически активных свойств новых водорастворимых полимеров, полученных на основе N-поливинилпирролидона (N-ВП) с дихлоргидринглицеринном (ДХГ).

В ходе исследований было выявлено, что при взаимодействии N-винилпирролидона с ДХГ протекает самопроизвольная полимеризация. При избытке галоидсодержащего мономера образование полимера прекращается одновременно с расходом нуклеофильного агента, в системе остается непрореагировавший мономер. Это свидетельствует о тесной связи между солеобразованием и полимеризацией и указывает на то, что в полимеризации участвуют только молекулы галоидсодержащих мономеров, вступившие в реакцию кватернизации.

Для выяснения характера взаимодействия N-ВП с ДХГ были исследованы УФ-, ИК-спектры исходных и конечных продуктов, а также ПМР-спектры исходных компонентов. Установлено, что в ИК-спектре полимера, полученного на основе взаимодействия N-ВП с ДХГ, полоса, отвечающая валентным колебаниям N-Cl связи, смещена в низкочастотную область до 1350 см^{-1} , по сравнению с таковой в спектре ДХГ. Валентное колебание C-Cl связи ($850\text{--}800 \text{ см}^{-1}$), относящейся к группе ДХГ, исчезает



за счет образования новой химической связи $N^{+\delta} \dots Cl^{-\delta}$ в области 1350 см^{-1} . При этом образуются новые интенсивные полосы поглощения в области $1050\text{--}1100 \text{ см}^{-1}$, относящиеся к асимметричным колебаниям простой эфирной связи ($-C-O-C-$) за счет раскрытия эпоксигруппы ($1250, 930 \text{ см}^{-1}$) ДХГ в процессе взаимодействия с N-ВП.

Продукт самопроизвольной полимеризации представляет собой вязкий продукт, без запаха, устойчивый при длительном хранении. Далее представляло интерес изучение прикладных и биологических свойств синтезированного водорастворимого со(полимера).

Обнаружено, что действие ряда лекарственных веществ можно продлить, если их вводить в растворе вместе с полимерами, т.к. в качестве таких растворов используют кровезаменители (полиглюкин, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт и др.). Чем выше молекулярная масса полимера и его концентрация, тем длительнее действуют такие препараты. При этом улучшается растворимость и снижаются токсичность и побочные действия лекарственных веществ. Эффект пролонгации и уменьшения токсичности обусловлены тем, что лекарственные вещества более или менее прочно связываются с полимерами, затрудняется диффузия лекарства из места введения [3].

Большие молекулы (молекулярная масса более 50 000) с трудом или вовсе не проходят через биологические барьеры и более длительно находятся в крови, лимфе или межклеточной жидкости. По-видимому, постепенно отщепляясь и достигая соответствующего рецептора, лекарственное вещество проявляет свое действие.

В смеси с полимерами более длительным действием обладают, например, антибиотики, инсулин, новокаин и др. Некоторые из препаратов такого типа уже используются в практике, другие проходят проверку на животных и в клинике.

Пролонгирующее действие полимеров может быть усилено, если использовать полимеры, имеющие функциональные группы: в этом случае могут образовываться более прочные соединения типа комплексов или солей. Для их получения используют поливинилпирролидон, крахмал, декстран, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль и сополимеры. Наиболее известны комплексы полимеров с йодом, которые обладают высокой бактерицидной активностью. Их применяют как в виде водных растворов, так и в виде гелей, пленок, нитей. Препарат йодиол – 1 %-ный раствор йодного комплекса поливинилового спирта, нашел широкое применение в медицине и ветеринарии. В качестве антисептиков предложены йодные комплексы поливинилпирролидона.

Описано применение комплексов железа и декстрана (для лечения анемии), кобальта и декстрана, производных полиэтиленоксида и различных лекарственных препаратов [3].

Разработанные полимеры и сополимеры с кислотными функциональными группами эффективны в борьбе с вирусными заболеваниями. В этом случае действие полимеров заключается как в стимулировании выработки в организме особого защитного вещества белковой природы – интерферона, так и в непосредственной инактивации вирусов. В качестве таких противовирусных и интерферогенных препаратов испытываются полимеры и сополимеры ненасыщенных карбоновых и сульфоновых кислот, малеинового ангидрида и др. Наибольшей интерферогенной активностью обладают специфические комплексы породных полимеров – полинуклеотидов (полигуаниловой, полицитидиловой кислот и др.), получение которых возможно путем ферментативного и химического синтезов или их комбинацией.

Широкие возможности модификации известных и получения новых лекарственных соединений представляют методы присоединения к полимерам терапевтических средств с помощью химических связей, а также полимеризация или поликонденсация соответствующих производных. При этом получают фармакологически или биологически активные препараты, специфика действия которых определяется макромолекулярной природой вещества: молекулярной массой, конформацией, прочностью связей в основной полимерной цепи или в боковых активных группах по отношению к гидролитическому или ферментативному расщеплению.

Для синтеза полимерных лекарственных препаратов методом полимераналогичных превращений можно использовать практически любые водорастворимые полимеры с функциональными группами (альдегидными, кислотными, аминными и т.п.), например, карбоцепные поликислоты (метакриловую, акриловую), сополимеры винилпирролидона или винилового спирта, окисленные или модифицированные иным образом декстраны, крахмал, целлюлозу и т.д. Описано применение в качестве лекарственных веществ, присоединяемых к полимерам, антибиотиков, гормонов, ферментов, салицилатов, анестетиков, алкалоидов, противотуберкулезных и противоопухолевых препаратов, витаминов и др.

Поведение исследования показали повышенную антимикробную активность синтезированных нами лекарственных полимерных препаратов.

Проведенные лабораторные испытания синтезированных сополимеров в научно-исследовательской лаборатории, кафедры «Микробиология» ТашГосМИ-2, показали, что синтезированные полимеры обладают повышенной ингибирующей способностью к сульфатвосстанавливающим бактериям, что предотвращает процесс биокоррозии металлов. Кроме того, установлено, что синтезирован-



ные альтернантные сополимеры являются эффективными дезинфицирующими средствами, таким бактериям, как *SalmonelCholerasuis*, *Vibroparahaemolyticus* и *Staphilococc*.

Результаты проведенных антимикробные исследования приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Антимикробные свойства синтезированных полимеров

Образец	Зона задержки роста тест микробов, мм				
	Staphilococc	E/coli	Salmonel Cholerasuis	Vibroparaha emolyticus	Сульфат останавливающие бактерии (СВБ)
№1	8	10	16	18	86
№2	8	11	17	18	92
№3	9	10	15	19	88
№4	9	12	18	19	94

Примечание:

Образец № 1 – акриламида и малеинового ангидрида;

№ 2 – полимер полученный на основе акриламида и аллилбромиды;

№ 3 – полимер полученный на основе акриламида и аллилхлорида;

№ 4 – полимер полученный на основе акриламида и аллилиодида.

Кроме того, предварительные данные показали, что полимер, используемый в качестве лекарства, например, плазмозаменителя или терапевтического препарата, остается в организме более или менее продолжительное время и в конце концов должен выводиться в неизменном или деструктурированном виде. Полимеры с молекулярной массой до 12000 выводятся практически нацело за несколько часов [4].

Требования к полимерам в отношении их физиологической активности в этих случаях менее специфичны, поскольку практически все большие полимерные молекулы не проникают через кожные покровы и клеточные мембраны. Основными из применяемых для этих целей полимеров являются полиэтиленоксидполивинилпирролидон. В экспериментальных и поисковых работах используют также ряд производных целлюлозы, гомо- и сополимеры акриламида, винилпирролидона, винилового спирта, этиленоксида и др.

Низкомолекулярные формы полиэтиленоксида (молекулярная масса 4000–10000) используют как заменители жировых основ и вазелина. Преимущества их в том, что они растворяются в воде, обеспечивают хороший контакт введенных в их состав лекарственных веществ с кожей, слизистой или раневой поверхностью, и лекарства при этом легко всасываются; при наружном применении такие мази, в отличие от вазелиновых, образуют эластичную «кожицу», а затем легко смываются водой или отдираются. В состав мазей вводят лекарственные (главным образом против кожных заболеваний), дезинфицирующие или бактерицидные вещества. Такие мази не прогорают и могут храниться длительное время. Эффективно применение их для массажа, а также для смазки медицинских инструментов.

Поливиниловый спирт (ПВС) применяется в качестве основы водорастворимых мазей при лечении кожных заболеваний. Широко используется действие ПВС как защитного коллоида и поверхностно-активного вещества для стабилизации растворов, суспензий и эмульсий. В гормонотерапии, например, при лечении диабета, ПВС используют для создания устойчивых суспензий, содержащих инсулин в тонкодисперсном состоянии, допускающем инъекции. Такие препараты обладают длительным и ровным действием. Известно применение ПВС для создания кровеостанавливающих средств (порошки на основе ПВС и хлорного железа, растворы ПВС с добавкой сахара и мочевины), а также ряда других лечебных препаратов, включая пероральные и инъекционные формы, пленки, растворы для пропитки марли и т.д.

Перспективной формой использования ПВС является создание на его основе гелей (студней) с включенными в их состав лекарственными веществами. Гели могут содержать сшивающие агенты, образующие (в зависимости от целей и способа использования) более или менее прочные связи между молекулами ПВС. В частности, могут быть использованы борная кислота, бура, конго-красный, йод и др. Температура плавления гелей может регулироваться соотношением ингредиентов, а также концентрацией и вязкостью исходного ПВС. Гели плавятся в интервале температур 50–70 °С и застывают при 30–45 °С. Скорость их рассасывания в организме можно регулировать, используя полимеры (ПВС, его производные, сополимеры винилового спирта) различной молекулярной массы, а также меняя условия обработки полимерных композиций. По консистенции и плотности гели могут быть мягкие или плотные (хрящевидные).

Поливинилпирролидон с успехом применяют в качестве основы различных мазей, кремов, косметических жидкостей и лекарств для кожи. В отличие от ПВС и полиэтиленоксида, он растворим не



только в воде, но и в ряде органических жидкостей, что бывает целесообразно использовать при приготовлении некоторых препаратов.

Для покрытий и составных частей таблеток используют гомополимеры, композиции (смеси) полимеров и сополимеров, обеспечивающие требуемые свойства по проницаемости (размерам пор), растворимости, рассасываемости в различных средах, адгезионным и др. показателям. Некоторые лекарственные вещества должны быть защищены от инактивации или разрушения содержимым желудка, чтобы их действие проявилось после всасывания в том или ином отделе кишечного тракта. Важным является и регулирование скорости всасывания лекарства.

В ряде случаев нужны соединения, обладающие способностью растворяться (с различной скоростью) как в щелочной, так и в кислотной среде, но не растворяющиеся в нейтральной среде. В качестве таких веществ используют тройные сополимеры, состоящие, например, из звеньев винилпиридина (или алкилвинилпиридина), акриловой кислоты и какого-либо винильного мономера, служащего для регулирования гидрофобности макромолекул.

Выявлено, что таблетки с использованием разработанного нами водорастворимого полимера можно пролонгировать действия некоторых лекарств, вводимых перорально. Разработаны методы создания таблеток с двух- и многослойными полимерными покрытиями. Расширяется использование полимеров для создания оболочек капсул, в которые заключаются лекарственные вещества. Ранее такие оболочки (например, из желатины) создавались только для лекарств перорального применения. В последние годы разработаны способы получения микрокапсул таких размеров (несколько мкм в диаметре), что их суспензии можно вводить инъекционно. Пролонгирующее действие полимеров может быть усилено, если использовать полимеры, имеющие функциональные группы: в этом случае могут образовываться более прочные соединения типа комплексов или солей.

Таким образом, выявлены основные кинетические, физико-химические и биолого-медицинские свойства разработанных водорастворимых полимеров. Показаны конкретные области практического применения нового полимерного препарата.

Литература:

1. Робертс Дж., Кассерио Р. Общая органическая химия в 2-х томах / пер. с англ. под редак. акад. Циганова Н.А. – М. : Химия, 2014. – Т. 2. – 388 с.
2. Horner L., Iurgeleit H., Klupfel K. Zuran ionotropen polymerisations auslous ung baiolefinen (phosphine III) // Liebigs Ann. Chem. – 2015. – № 5. – P. 108–110.
3. Hofmann H, Diehr H.J. Die Phosphoniumsalz – Bildungzweiter Art // Angew. Chem. – 2014. – № 23. – P. 944–953.
4. Ерастов О.А. Никонов Г.Н. Функционально замещенные амины и их производные. – М. : Химия, 2015. – 326 с.

References:

1. Roberts J., Casserio R. General organic chemistry in 2 volumes / English perl. under the editorship of Acad. Tiganowa N.A. – М. : Chemistry, 2014. – Vol. 2. – 388 p.
2. Horner L., Iurgeleit H., Klupfel K. Zuran ionotropen polymerisations auslous ung baiolefinen (phosphine III) // Liebigs Ann. Chem. – 2015. – № 5. – P. 108–110.
3. Hofmann H, Diehr H.J. Die Phosphoniumsalz – Bildungzweiter Art // Angew. Chem. – 2014. – № 23. – P. 944–953.
4. Erastov O.A. Nikonov G.N. Functionally substituted amines and their derivatives. – М. : Chemistry, 2015. – 326 p.