

**ПОЛІМЕРИ З ХІМІЧНО ЗВ'ЯЗАНОЮ
БІОЛОГІЧНО-АКТИВНОЮ РЕЧОВИНОЮ
ТА**

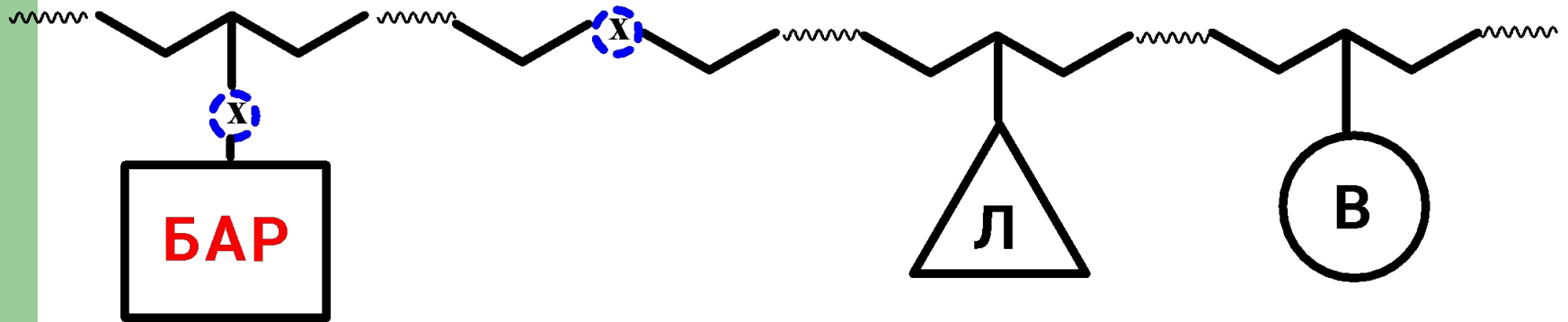
**ФОРМИ З НЕ ХІМІЧНО ВВЕДЕНОЮ
БІОЛОГІЧНО-АКТИВНОЮ РЕЧОВИНОЮ**



Полімери з хімічно зв'язаною БАР

- Полімерні системи, що містять БАР, зв'язані з полімерним ланцюгом гідролітично лабільним зв'язком, яка поступово руйнується в умовах функціонування системи, знаходять використання в різних областях. За таким принципом, зокрема, побудовані полімерні форми регуляторів росту і розвитку рослин (фітоактивні полімери) і різних пестицидів, дозуючі активні речовини з оптимальною швидкістю. В медицині такі полімери використовують для створення водорозчинних форм, що транспортуються у вражений орган. Це сприяє зменшенню дози препарату, що вводиться, і зниженню можливості прояву ним загальної побічної дії. Препарати на основі таких полімерів призначені для введення в кровоносне русло ін'єкційним шляхом

Полімери з хімічно зв'язаною БАР



- Модель лікарського полімеру Рінгсдорфа – Копечека. БАР – залишок біологічно активної речовини, Л – ліофілізуючі група, В – група – вектор, х – групи, здатні до гідролізу

Полімери з хімічно зв'язаною БАР

- Для надання таким полімерам оптимальних властивостей в них вводять групи, які надають всій системі розчинність у воді, і угруповання – “**вектори**”, які сприяють доставці полімеру у вражений орган. Для виключення акумулювання полімера-носія в організмі після виконання лікарською системою своєї функції в основний ланцюг полімеру можуть бути введені здатні до гідролізу групи, які забезпечують її розклад в організмі до фрагментів, які легко виводяться
- Частіше за все як носії в таких лікарських системах використовують добре вивчені полімери, які знаходять використання у складі препаратів – кровозамінників: декстран, полі-N---вінілпіролідону, полі-N-(2-гідроксипропіл) метакриламід, в які введено ланки або функціональні групи, що використовуються для зв'язування БАР. Бічні амідні і гідроксильні групи, що містяться в них, визначають розчинність у воді всієї системи. Групами-векторами можуть служити, наприклад, моно- і олігосахариди, а також антитіла

Полімери з хімічно зв'язаною БАР

Найважливіші властивості, покладені в основу цілеспрямованого конструювання молекул полімерів з хімічно зв'язаною БАР, які сконструйовані шляхом поєднання лікарської форми з полімерним носієм (біологічно- або фізіологічно-активні полімери прищеплювального типу).

- Адитивність властивостей таких систем: фізико-хімічні властивості системи визначаються в основному полімером-носієм, а фізіологічна активність – приєднаною БАР. Це дозволяє надати розчинність в крові або, наприклад, в лімфі різноманітним БАР і регулювати їх розподіл в організмі.
- Понижена здатність фізіологічно-активних полімерів прищеплювального типу, як і інших полімерів, проникати через клітинні мембрани і різні біологічні бар'єри, що приводить до обмеженого розповсюдження їх в організмі. Так центральна нервова система не досяжна для речовин макромолекулярною природи. В результаті фармакокінетика БАР корінним чином змінюється при приєднанні їх до полімеру, в той час як здатність взаємодіяти з субстратами або рецепторами може лишитися такою самою або змінитися незначно. Один із практичних наслідків цього полягає в зниженні, як правило, токсичності БАР при переході до їх полімерних похідних. Інший наслідок полягає у пролонгації дії системи полімер-лікарська речовина у порівнянні з відповідними БАР за рахунок уповільненої ниркової фільтрації макромолекул, а також утримання їх клітинами ретикуло-ендотеліальної системи. Однак саме це обумовлює труднощі видалення полімерів із організму, для чого слід застосовувати спеціальні міри: обмежувати граничну Мм і (або) добиватися біодеструкції полімерів в організмі. Оскільки полімери погано абсорбуються із шлунково-кишкового тракту, системи на основі фізіологічно-активних полімерів прищеплювального типу доводиться вводити внутрішньовенно, внутрішньо м'язово або підшкірно.

Полімери з хімічно зв'язаною БАР

- Здатність фізіологічно-активних полімерів прищеплювального типу до метаболізму понижена внаслідок їх полімерної природи. Як правило, такі системи є гіршими субстратами для метаболізуючих ферментів ніж вихідні БАР. Це ще одна причина пролонгації дії приєднаних БАР.
- Шляхи проникнення фізіологічно-активних полімерів прищеплювального типу в клітину відрізняються від шляхів проникнення низькомолекулярних БАР (ендоцитозу для полімерів і звичайна дифузія для низькомолекулярних речовин). Тому мішені зовні або на поверхні клітин і мішені в середині клітин по різному досяжні для полімерів і низькомолекулярних сполук. Фізіологічні ефекти вільної БАР і БАР, зв'язаної з полімером, можуть бути абсолютно різними з причини дії на різні субстрати в організмі.
- Макромолекули можуть не тільки змінювати специфічність, спорідненість і кінетику взаємодіє зв'язаних з ними фармакофорів з рецепторами, вони здатні організувати перегруповання рецепторів клітинної мембрани, утворювати кластери і т. І., а нездатність полімерів швидко проникати в середину клітин може відсікти шляхи їх дії на внутрішньоклітинні рецептори. Таким чином перехід до макромолекулярного стану змушує інакше розглядати весь механізм взаємодії БАР з рецепторами. Названі вище особливості взаємодії макромолекул із біологічними субстратами інколи називають “полімерними ефектами”. Правильне використання особливостей прояву фізіологічної активності полімерів дозволяє отримати нове покоління потенційних лікарських препаратів фізіологічно-активних полімерів прищеплювального типу , які поєднують в собі діючий фрагмент – БАР і “лікарську форму” (різні додаткові групи, що приймають участь в дії БАР) на молекулярному рівні

Полімери з хімічно зв'язаною БАР

- Фізіологічно -активні полімери прищеплювального типу , що діють зовні клітин. До них відносяться, наприклад, інгібітори, що блокують небажані ферменти при паталогічних процесах (запалення, шок), антикоагулянти і їх нейтралізатори, ферменти, що переробляють субстрати, розчинні в плазмі крові, антибіотики, діючі на позаклітинні бактерії, і т. і. В цих випадках БАР (крім ферментів) повинні поступово відділятися від полімеру-носія, тривалий час підтримуючи в кров'яному руслі, міжклітинній рідині і інших рідких середовищах організму необхідну концентрацію, близьку до мінімальної терапевтичної. Фізіологічно -активні полімери прищеплювального типу повинен мати достатньо великі розміри молекул, щоби тривалий час циркулювати або знаходитися у відповідних порожнинах («камерах») завдяки низькій швидкості проникнення через капілярний бар'єр. В той же час взаємодія з поверхнею клітин і швидкість їх ендоцитозу повинні бути мінімальними, тому що поглинання ретикуло-ендотеліальною системою приводить до дезактивації таких полімерних систем. Хімічні зв'язки між полімером-носієм і БАР повинні розщеплюватися в кров'яному руслі або відповідній біологічній рідині

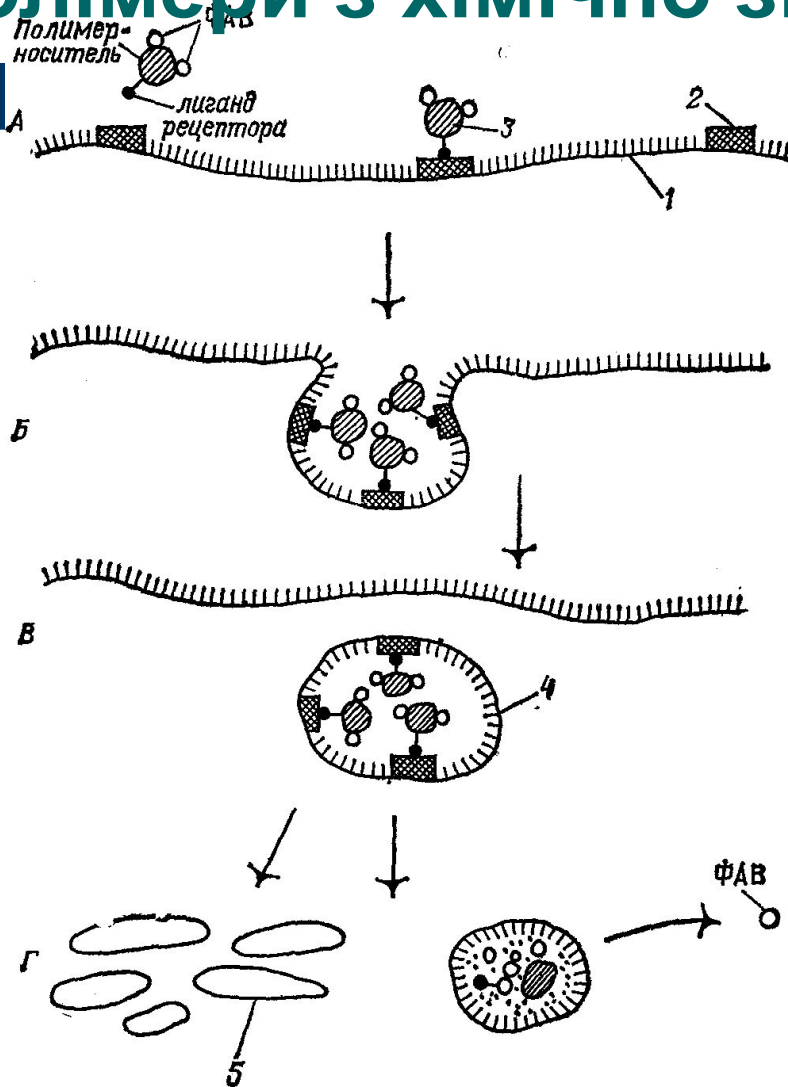
Полімери з хімічно зв'язаною БАР

- Фізіологічно -активні полімери прищеплювального типу, які діють на поверхні клітини. В цю групу попадають системи, активність яких пов'язана з їх взаємодією з рецепторами на поверхні мембран клітин-мішеней, і не потребує проникнення полімерів носіїв в середину клітини (наприклад, у випадку полімерних похідних деяких гормонів). Перший (і найбільш розповсюджений) варіант полімерних систем, які містять БАР, і діють на поверхню клітини, полягає в тому, що БАР, зв'язане з клітинно-специфічним носієм, доставляється до поверхні клітини в неактивному стані і там відщеплюється від носія ферментами мембрани даної клітини або коротко живучими ферментами, які виділяються цією клітиною. Така ситуація реалізується при запальному процесі, ревматоїдному артриті і інших випадках.
- Інший варіант – більш складний полягає в тому, що поєднання БАР з носієм в даному випадку повинно проводитися так, щоби вони (БАР) лишалися активними і у зв'язаному стані, тобто зберігалася би здатність до взаємодії з відповідними рецепторами. Останнє означає збереження зарядів в потрібних точках молекули БАР і можливість прийняття нею необхідної конформації на рецепторі.

Полімери з хімічно зв'язаною БАР

- Фізіологічно -активні полімери прищеплювального типу, які діють в середині клітини. До цієї групи належить більшість полімерних систем. Всі вони проникають в середину клітин через клітинну мембрану, тому повинні зв'язуватися з нею. Неспецифічне зв'язування відбувається за рахунок зарядових ефектів, специфічне – в результаті різноманітних біоспецифічних взаємодій. Механізми проникнення в клітину низькомолекулярних речовин і полімерів суттєво відрізняються. В той час як в першому випадку має місце пасивна дифузія, в другому спостерігається рідкофазний або адсорбтивний ендоцитоз. Транспорт полімерних систем за допомогою ендоцитозу має ряд особливостей в порівнянні з транспортом низькомолекулярних БАР, тому що полімерні системи прищеплювального типу повністю попадають в середину клітини, причому швидкість ендоцитозу різна для клітин різного типу і різних полімерів. Це само по собі створює певну селективність, особливо якщо врахувати, що структура і ММР також сильно впливають на швидкість ендоцитозу. За допомогою ендоцитозу полімерних систем в клітину вдається ввести БАР, які не здатні проникати через клітинні мембрани,

Полімери з хімічно зв'язаною БАР



- Рецептор – індукований ендочитоз макромолекул: 1 – поверхня клітини, 2 – рецептор, 3 – полімерна система прищепльвального типу,
- Стадії ендочитозу: А – взаємодія ліганду, зв'язаного з полімером, з рецептором (абсорбція) на клітинній мембрані, Б – кластерування рецепторів, В – утворення рецептосоми, Г – попадання рецептосоми в апарат Гольджі (5) і злиття рецептосоми з лізосоною, перетравлювання макромолекул з викидом ФАР

ФОРМИ З НЕ ХІМІЧНО ВВЕДЕНОЮ БАР

- **Форми, здатні до дифузії і ерозії.**

Системи, що містять БАР, які поступово виділяються за рахунок дифузії через шар полімеру або в результаті розкладу полімерної матриці, знаходять застосування в різних галузях, найбільш широко в медицині.

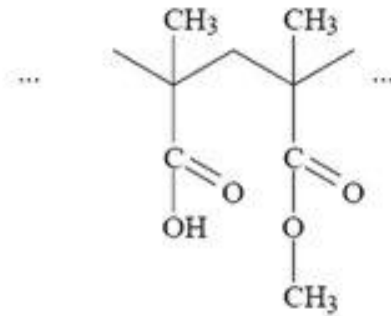
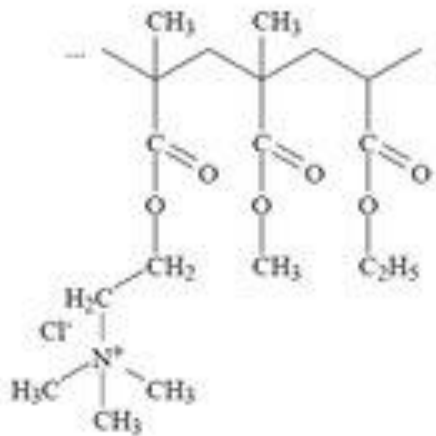
Прикладом успішної системи доставки типу резервуар може служити Alza Progestasert ®, така система містить стероїдний прогестерон в ядрі, оточеному етил-вініловим ацетатним кополімером. Це успішно підтримує відносно постійну шкалу вивільнення прогестерону протягом ряду років

ФОРМИ З НЕ ХІМІЧНО ВВЕДЕНОЮ БАР

- **Таблетовані форми** лікарських препаратів широко розповсюджені. Найчастіше їх використовують як препарати для перорального введення. Відомі також таблетовані форми, призначені для підшкірної імплантації. В останні роки проводяться роботи з використання спеціальних полімерів для оптимізації властивостей таблетованих форм, які привели до створення таблеток, що цілеспрямовано доставляють лікарську речовину в бажану область шлунково-кишкового тракту. Так, таблетки, покриті полімером, який містить основні групи, наприклад, кополімерами диметиламіноетилметакрилату з метил - або бутилметакрилатами, розкладаються в кислому середовищі шлунку. В той же час таблетки, покриті полімерами з кислотними групами, наприклад, кополімерами акрилової кислоти і метилметакрилату або метакрилової кислоти і метилметакрилату), стійкі у шлунку і розкладаються в кишечнику, в різних ділянках якого рН коливається від 7,2 до 9,0

Препарати які випускаються під маркою "Eudragit" (Німеччина), включає полімери, які містять йоногенні групи, що визначають розчинність полімерів в середовищах з різним рН.

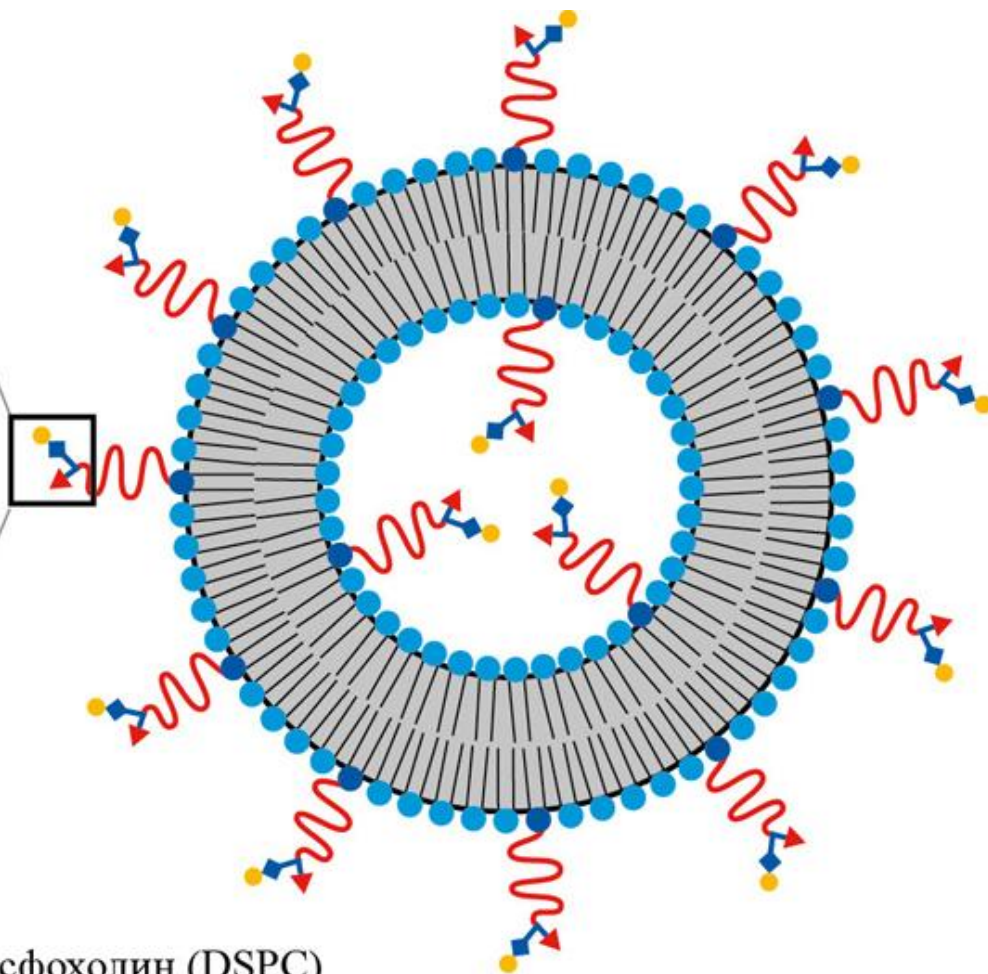
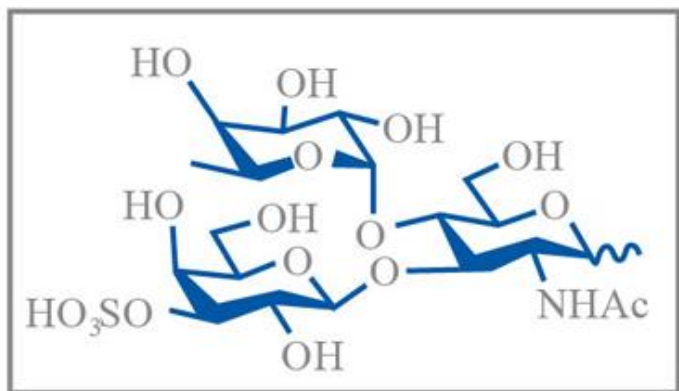
ФОРМИ З НЕ ХІМІЧНО ВВЕДЕНОЮ БАР



- Таблетки з IQ: Захисні покриття з полімерів EUDRAGIT дозволяють досягти бажаного профілю вивільнення лікарського засобу, вивільняючи ліки в потрібному місці і в потрібний час.

ФОРМИ З НЕ ХІМІЧНО ВВЕДЕНОЮ БАР

- **Ліпосоми, модифіковані полімерами.**
- Ліпосоми – це сферичні частинки з діаметром 110-400нм, які утворюються при диспергуванні в водному середовищі мембран тваринних клітин або фосфоліпідів, що як відомо, містять полярну і неполярну групи. При утворенні ліпосом їх гідрофільна частина повернута у водну фазу, а гідрофобна – в середину ліпідної сфери при загальній добрій здатності до диспергування всієї системи у воді. Це дозволяє розподіляти у воді погано розчинні у воді лікарські речовини, поміщуючи їх в середині ліпосом.
- Полімери використовують для модифікації властивостей ліпосом, в першу чергу, для підвищення стійкості ліпідного шару, збільшення тривалості їх циркуляції в кровоносному руслі, зниження їх захоплення клітинами ретикуло-ендотеліальної системи. Зокрема, для модифікації ліпосомальної оболонки використовують амфіфільні похідні поліетиленгліколю, полі-(N-вініл)піролі дону, акриламід.



полиэтиленгликоль



1,2-дистеароил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин (DSPC)



Doxorubicin



Liposome



Pegylated Liposome

ФОРМИ З НЕ ХІМІЧНО ВВЕДЕНОЮ БАР

- **Наночастинки.**
- Поряд з водорозчинними полімерами і ліпосомами у водному середовищі в організм можуть бути введені полімерні лікарські форми субмікроскопічного розміру (10-1000 нм):
- наносфери – суцільні сферичні полімерні частинки, в масу яких введена лікарська речовина, і
- нанокапсули – сферичні полімерні оболонки, що містять лікарську речовину.
- Такі полімерні системи можуть бути отримані при полімеризації акриламід, метилметакрилату, естерів ціан акрилової кислоти або з використанням готових полімерів – альбуміну, поліестерів гідроксикарбонових кислот – молочної і гліколевої. Невеликий розмір цих лікарських форм дозволяє створити на їх основі стійкі водні системи. Оптимальні шляхи використання суспензій наночастинок – ін'єкційне (наприклад, внутрішньовенне) і пероральне введення. Використовують наночастинки і у складі очних крапель

Гидрофильная оболочка обеспечивает биосовместимость частицы

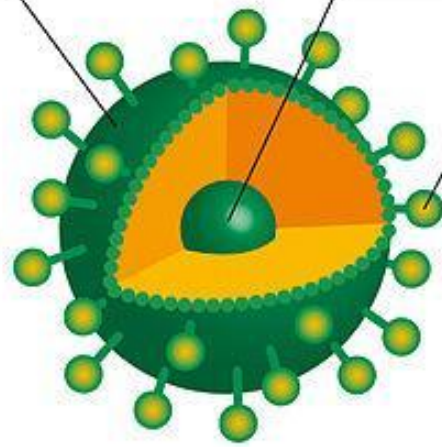
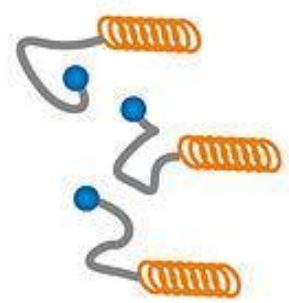
Гидрофобное ядро содержит лекарственные средства и контролируемо их высвобождает

Блок-сополимеры

Лекарство, ДНК



образование комплексов и формирование мицеллярного ядра



Функциональные группы на поверхности обеспечивающие направленную доставку

50 - 100 нм

Небольшой размер, обеспечивающий хорошее проникновение в ткани

ФОРМИ З НЕ ХІМІЧНО ВВЕДЕНОЮ БАР

- **Полімерні лікарські плівки**, виготовлені на основі біодеградабельних полімерів, що містять БАР, знайшли використання в офтальмології, для профілактики ішемічної хвороби. Лікарські плівки, які містять включені БАР, добре зберігаються і легко використовуються приклеюванням до слизової поверхні ока, ясен.



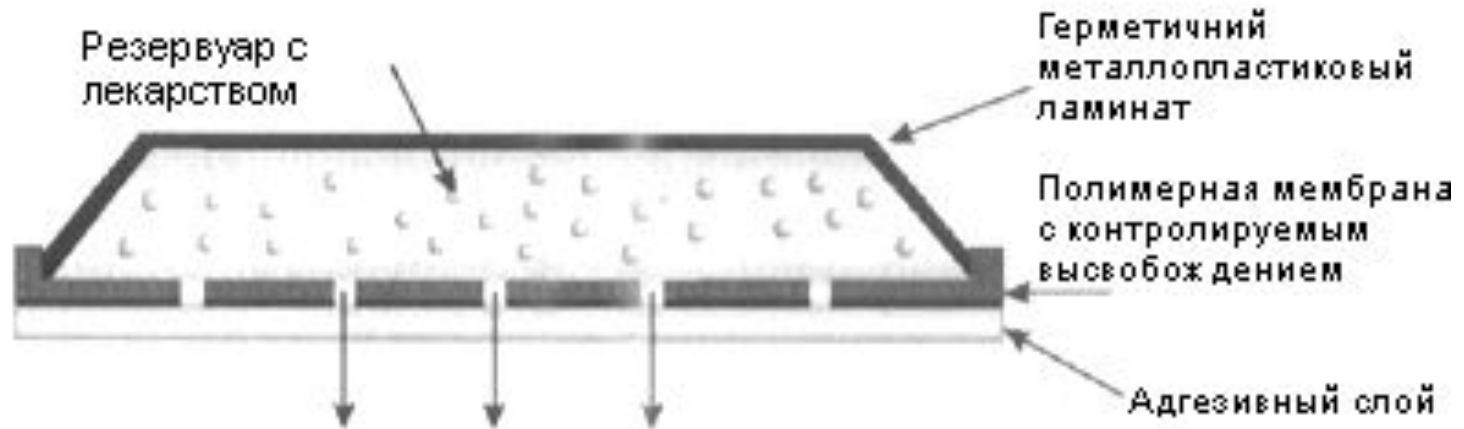
Полімерні лікарські плівки в пеналах дозаторах

Апілак-очні лікарські плівки - Препарат біологічного походження для зовнішнього застосування. Стимулює клітинний метаболізм та регенеративні процеси, покращує трофіку тканин. Полімерна основа – похідні целюлози

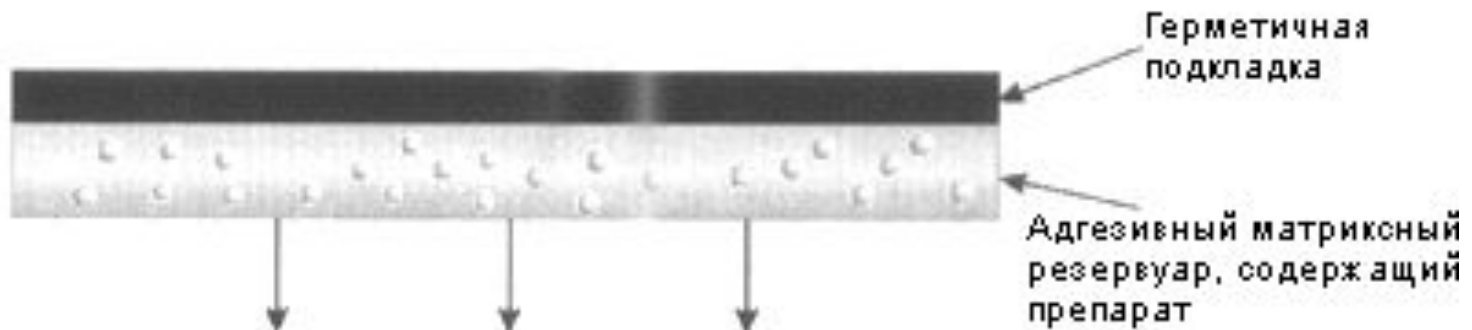
ФОРМИ З НЕ ХІМІЧНО ВВЕДЕНОЮ БАР

- **Трансдермальні системи** – багат шарові терапевтичні системи, які наклеюються на шкіру, одна із найбільш перспективних форм лікарських речовин, що використовують полімери. В загальному випадку Трансдермальні системи складаються із верхнього покривного шару, дифузійного шару, що містить БАР, полімерної плівки, яка контролює за рахунок дифузії поступлення активної речовини, адгезійного шару, який утримує систему на шкірі і забезпечує контакт з нею, і захисної плівки адгезійного шару, що знімається перед наклеюванням системи на шкіру. Бар, що дифундує із системи, просочується через шкірний покрив і досягаючи підшкірних судин розноситься по організму. Для приготування всіх шарів трансдермальної системи використовують полімери.

Ravioli - тип



Матриксный тип



- Трансдермальні терапевтичні системи

Трансдермальні системи, що випускаються

| Активна речовина | Фірма | Назва | Тривалість дії | Розчинник | Тип |
|--|---|--------------------------|----------------|--|----------|
| Нікотин | Novartis Consumer Health | <i>Никотинелл</i> | 24 год. | Відсутн. | Матрікс |
| Нітрогліцерин | Schering-Plough | <i>Нитро-дур</i> | 12- 14 год. | Відсутн. | Матрікс |
| Нітрогліцерин | Schwarz Pharma | <i>Депонит</i> | 12-14 год. | Відсутн. | Матрікс |
| Фентаніл | Janssen Cilag | <i>Дюрогезик</i> | 3 доби | Етанол | Raviolli |
| 17 β-естрадіол | Berlex Labs | <i>Climara</i> | 7 діб | Етерефікована жирна кислота | Матрікс |
| 17 β-естрадіол | Novartis, Procter & Gamble, Rhone-Poulenc Rorer, Novo Nordisk | <i>Menorest, Vivelle</i> | 3-4 доби | Олеїнова кислота. пропіленгліколь | Матрікс |
| Тестостерон | SmithKline Beecham | <i>Androderm</i> | 24 год. | Етанол, гліцерил монолеат, метил лауреат, гліцерин | Raviolli |

