

© В. В. Хуторянский, 2004

В. В. Хуторянский

РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ “POLYMER DRUGS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS”, ПОД РЕД. R. M. OTTENBRITE AND SUNG WAN KIM, CRC PRESS, BOCA RATON (FLORIDA, USA) 2002 (313 С.)

Университет Страсклайд, Департамент фармацевтической химии, Глазго, Великобритания

Книга “Polymer drugs and drug delivery systems” (“Полимерные лекарства и системы доставки лекарств”), выпущенная в издательстве CRC Press под редакцией проф. R. M. Ottenbrite и проф. Sung Wan Kim, представляет собой сборник из 22 научных статей экспериментального и обзорного характера, посвященных различным проблемам использования полимеров в медицине.

В статье Lu с соавторами (США) рассмотрены подходы, используемые для синтеза относительно низкомолекулярных ($M_n < 20000$) полимеров на основе поли[N-(2-гидроксипропил)]метакриламида, имеющих реакционноспособную функциональную группу на одном из концов макромолекул. Такие полимеры оказались весьма перспективными для ковалентного присоединения к белкам с целью увеличения их фармакологической активности, для модификации поверхности биоматериалов, а также конъюгации с некоторыми противораковыми препаратами. Последние, как известно, обладают весьма низкой растворимостью в воде, и ковалентное связывание с данными полимерами позволило улучшить этот показатель, и, следовательно, увеличить терапевтический эффект.

В работе Chung и Okano (Япония) обсуждены проблемы создания термочувствительных мицеллообразующих полимеров для направленной доставки лекарств. В основе такой термочувствительности лежит уникальная способность полимеров на основе N-изопропилакриламида (НИПААМ) претерпевать обратимые фазовые превращения при повышении температуры. Блок-сополимеры типа А-В, где А представляет собой сегменты ПНИПААМ, а В-цепи гидрофобной природы, способны к образованию мицелл. Ядро таких мицелл составляют звенья В, в то время как относительно гидрофильные сегменты ПНИПААМ образуют внешнюю оболочку, обеспечивающую температурную чувствительность системы. Такие мицеллярные полимеры могут включать в себя лекарственные вещества, например, противораковые препараты, сконцентрированные в гидрофобных полостях. Направленная доставка лекарств в орган-мишень осуществляется путем его локального разогрева либо охлаждения. Авторами достаточно подробно представлены методы синтеза и характеристики таких полимерных систем.

Возможности использования рН и термочувствительных полимеров на основе (N,N-диметил)этилметакрилата (ДМАЭМА), этилакриламида (ЭААМ) и акриламида (ААМ) для контролируемой доставки лекарств рассмотрены в работе Yuk с соавторами (Южная Корея). Исследованы фазовые переходы в водных растворах линейных и слабосшитых ПДМАЭМА, ПЭААМ, а также сополимеров ДМАЭМА-ЭААМ (ААМ) при повышении температуры. Данные полимеры использованы для создания системы, высвобождающей инсулин в ответ на повышение концентрации глюкозы в крови.

Статья Chielini с соавторами (Италия) посвящена проблемам дизайна новых инъекционных полимерных форм для направленной доставки лекарств белковой природы. Возможность создания таких систем показана на примере наночастиц и микросфер на основе чередующихся сополимеров малеинового ангидрида с виниловыми эфирами гликолей, а также модифицированного β -циклодекстрина.

Konag и Kim (США) представили результаты исследования высвобождения ряда лекарств из таблеток на основе их поликомплексов с поли(акриламидометилпропансульфатом) и поли(диаллилдиметиламмоний хлоридом). Связывание лекарств с противоположно заряженными полимерами осуществлялось посредством электростатических взаимодействий.

Торчилиным (США) рассмотрены возможности применения дифильных полимеров на основе полилизина в качестве ключевых компонентов липосом и мицелл в диагностических исследованиях с использованием методов гаммасцинтилографии и магнитного резонанса.

В работе Tae Gwan Park (Южная Корея) получены новые конъюгаты белков, пептидов и противораковых лекарств с биodeградируемыми сополимерами на основе молочной и гликолевой кислот. Показаны перспективы создания микро- и наночастиц на основе данных конъюгатов для контролируемого высвобождения лекарственных веществ.

Несколько представленных работ посвящено синтезу гидрогелей и их использованию в качестве биоматериалов и макромолекулярных терапевтических систем. Так, McMillan и Conticello (США) синтезировали гидрогели на основе бактериального полипептида путем сшивания его макромолекул бифункциональным

сшивающим агентом. Исследована морфология гидрогелей и фазовые переходы, индуцированные изменением температуры. Wang и соавторы (США) рассмотрели синтез гибридных гидрогелей путем присоединения к синтетическим гидрофильным полимерам боковых групп белковой природы, синтезированных методами генной инженерии. Такие группы способны к самоорганизации в водных растворах, в результате чего они образуют узлы сшивания. Исследовано набухание полученных гидрогелей при изменении температуры, обсуждены перспективы использования таких систем в качестве биоматериалов и макромолекулярных терапевтических систем. В работе Kinam Park с соавторами (США) представлены пути синтеза суперпористых синтетических гидрогелей, способных к очень быстрому набуханию. Показано, что такие гели могут быть получены при введении в мономерную смесь специальных веществ-порообразователей, при полимеризации систем с фазовым разделением, путем сшивания готовых микрогелевых частиц, при продувании пузырьков газа через раствор в ходе гелеобразования. Обсуждаются перспективы использования таких гидрогелей в качестве суперабсорбентов, систем контролируемой доставки лекарств, как диетических пищевых добавок, а также для создания биоматериалов и в биотехнологии. Zhang и Peppas (США) привели результаты исследования структуры взаимопроникающих сеток полиметакриловой кислоты и ПНИПААМ, обладающих одновременной рН- и термочувствительностью. Исследована проникающая способность различных лекарств в такие гидрогели.

Netti с соавторами (Италия) исследовали термодинамику сорбции паров воды гиалуроновой кислотой и ее производными, которые предложено использовать в качестве биоматериалов.

Новые биodeградируемые материалы получены (Burkoth и Anseth, США) путем фотополимеризации метакрилатных мономеров различной степени гидрофобности, содержащих ангидридные группы. Исследованы закономерности полимеризации, а также их деградация в модельных условиях *in vitro*.

Высокомолекулярные гликолипиды выделены Hashimoto с сотрудниками (Япония) из клеточных стенок грамположительных бактерий. Подробно рассмотрены методы выделения и фракционирования данных соединений.

Проблеме использования гидрофобно-модифицированных катионных полисахаридов для предотвращения инфекционных заболеваний, передающихся половым путем, посвящена статья Brode и др. (США). Авторы подробно анализируют тенденции развития данных заболеваний и предлагают к использованию макромолекулярные терапевтические системы антибактериального действия для их предотвращения. Помимо литературных данных приводятся результаты собственных исследований авторов по использованию катионных гидрофобно-модифицированных полисахаридов в качестве основы лекарственных форм.

Новые полимерные производные N-галамина предложены Worley с соавторами (США) в качестве антимикробных покрытий. Приведены данные по синтезу данных соединений, а также по их цитотоксической активности по отношению к различным бактериальным культурам.

Работа Ouchi и др. (Япония) посвящена дизайну новой полимерной формы противоракового препарата цисплатина путем его присоединения к декстрану посредством координационных связей. Для приготовления полимерной формы цисплатина были получены два производных декстрана. Первое было синтезировано путем окисления полисахарида NaIO_4 , с последующей обработкой продукта раствором NaClO_2 и пропусканием через ионообменник. Для синтеза второго производного декстран обрабатывался бромодизтилмалонатом, с последующим пропусканием через ионообменник. В результате синтеза было получено два производных декстрана, содержащих карбоксильные группы, способных к образованию координационных связей с цисплатином. Исследовано высвобождение цисплатина из полимерной формы, ее цитотоксичность, фармакокинетика и противоопухолевая активность *in vivo*.

О синтезе линейных и сильноветвленных стереорегулярных аминополисахаридов сообщается в статье Kadokawa с сотрудниками (Япония). Работа представляет особый интерес, поскольку авторам удалось синтезировать аналоги природных аминополисахаридов путем полимеризации, т.е. метода синтетической полимерной химии.

Проблеме получения биodeградируемых полимерных микросфер посвящена работа Slomkowski и Sosnowski (Польша). Авторами осуществлен синтез биodeградируемых микросфер на основе полимерных производных молочной кислоты — поли-L-лактоидов. Рассмотрено влияние способа формирования микросфер на их диаметр и распределение по размерам.

Ряд работ, представленных в сборнике, посвящен проблемам стоматологии. Так, Wang и Sauder (США) привели результаты исследования возможности использования двух флуоресцентных красителей для оценки качества костных цементов. Khatr с соавторами (США) предложили использование новых реагентов, инициирующих полимеризацию мономеров, используемых в стоматологической практике. Новые биоактивные полимерные композиты были получены Antonucci и др. (США) на основе фосфата кальция.

В целом в книге рассмотрен широкий круг проблем использования полимеров в качестве лекарств, макромолекулярных терапевтических систем, биоматериалов и материалов для протезирования. Авторы многих статей, включенных в данный сборник, являются известными учеными, внесшими существенный вклад в развитие этой области. Книга представляет интерес для специалистов, работающих в области фармацевтических наук, полимерной химии и биоматериаловедения.

Поступила 30.10.03.