

УДК 614.73:612.014.482-08.04(575.2)(04)

МЕТОДЫ И ПУТИ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ  
И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Ф.В. Пищугин** – докт. хим. наук, профессор,

**З.Ю. Лехнер-Мамашева** – канд. хим. наук,

**А.С. Султанкулова** – канд. хим. наук

Представлены имеющиеся в настоящее время положения, связанные с проблемами по синтезу новых биологически активных и лекарственных препаратов. Рассматриваются известные в литературе, а также предложенные авторами пути и методы решения проблемы “строение – биологическая активность” соединений.

*Ключевые слова:* лекарственные препараты; аминокислоты; природные полисахариды; высокоокисленные целлюлозы.

Биологически активные и лекарственные препараты играют основополагающую роль в медицине. Подавляющее большинство лекарственных препаратов получено синтетическими методами из нефти, газа, угля и только небольшой процент – из растений и продуктов животного происхождения (гормоны, ферменты, белки, пептиды, углеводы, полисахариды, витамины).

Как правило, природные медицинские препараты по сравнению с синтетическими обладают разнообразными и специфическими свойствами, менее токсичны, легко растворяются в биожидкостях, лучше проходят через биологические мембраны, легко выводятся из организма. Синтетические лекарственные препараты более дешевы по сравнению с природными. Однако для внедрения их в медицинскую практику требуются большие затраты на их производство, испытания их биологической активности, внедрение в качестве проверенных лекарственных препаратов.

Для получения природных лекарственных препаратов необходим: поиск сырьевого источника получения, разработка методов выделения и очистки, проведение биологических испытаний.

Проблема “строение – биологическая активность” является одной из основных направлений в медицине. В настоящее время имеется большое количество лекарственных и биологически

активных соединений. Однако их эффективность и специфичность очень низкие.

Лекарственные препараты вводятся в организм человека тремя способами: перорально, внутримышечно, внутривенно. При миграции в организме до необходимого места назначения лекарственные препараты под действием огромного количества ферментов в биохимических условиях распадаются на множество компонентов, которые под действием других ферментов могут образовывать новые соединения.

Если даже лекарственный препарат активен, то непонятно – этот препарат сам биологически активен или биологически активны продукты его химических превращений. Поэтому огромное количество вновь синтезированных препаратов оказываются малоэффективными или токсичными.

Ученые не могут однозначно объяснить, почему употребление метанола приводит к слепоте, а в конечном счете – к смертельному исходу, а употребление этанола в разумных пределах, который отличается от метанола на одну СН<sub>2</sub>-группу, вызывает подъем настроения и веселья.

В настоящее время предпринимаются попытки оценить биологическую активность при помощи различных компьютерных программ “Pass” и др. Однако, как показал анализ литературных данных, эти прогнозы далеко не всегда совпадают с результатами проведения биологи-

ческих испытаний, а порой дают противоположные результаты.

Для решения этой проблемы необходимо проведение экспериментальных работ с использованием ферментов или их упрощенных моделей, изучение кинетики и механизма их взаимодействий, выделение продуктов их биохимических превращений и установление их структуры, изучение влияния внешних условий (температура, pH среды, растворитель, катализатор). Степень важности данного научного направления в мировом пространстве констатирует присуждение Нобелевской премии американским ученым за изучение химических превращений аргинина в организме с образованием NO. Однако проведение таких исследований требует больших финансовых затрат и времени.

В настоящее время для решения этой важной проблемы существуют четыре основных направления:

1. “Облагораживание” уже известных медицинских препаратов путем присоединения их к малотоксичным, хорошо усвояемым организмом природным соединениям (углеводы, полисахариды, витамины, аминокислоты и т. д.). Введение природных соединений в синтетические медицинские препараты улучшает их растворимость в биологических жидкостях, увеличивает возможность прохождения их через биологические мембраны, уменьшает токсичность, а в ряде случаев, приводит к изменению их биологической активности.

Было установлено (схема 1), что введение углеводных фрагментов в противоопухолевые препараты значительно улучшает их свойства (I). Ряд препаратов, полученных путем конденсации витаминов с аминокислотами (II), как предполагается, могут быть эффективными нетоксичными препаратами при авитаминозах и аминокислотной необходимости [1].

2. Некоторые природные лекарственные препараты (витамины, гормоны, стероиды и др.) обладают большой эффективностью. Но эффективность их значительно снижается из-за быстрого взаимодействия с биообъектами и быстрого выведения из организма. Такие препараты путем их химической модификации с природными полимерами (пектины, производные целлюлозы, хитин, хитозан и др.) образуют пролонгированные эффективные медицинские препараты, которые, не теряя своих биологических свойств, медленно расходуются, оказывая лучшее воздействие на организм.

3. Установлено, что химические модифицированные природные полисахариды (пектины, целлюлозы, хитозан и их окисленные производные), обладая хорошими сорбционными свойствами, способны выводить из организма человека вредные вещества, радионуклиды и токсичные металлы. Проведение таких исследований крайне необходимо для Кыргызской Республики с целью создания эффективных медицинских препаратов для профилактики и лечения людей, работающих на горно-добывающих предприятиях.

К полимерам, предназначенным для использования в медицине, предъявляются особые требования. Они должны иметь линейную структуру, быть безвредными, не накапливаться в организме, хорошо растворяться в воде и физиологических растворах, содержать реакционноспособные функциональные группы, которые можно использовать для химического закрепления лекарственных средств на полимерной матрице.

Высокоокисленные целлюлозы, содержащие COOH-группы во втором и третьем положениях элементарного звена, получают последовательным окислением целлюлозы сначала йодной кислотой, а затем двуокисью азота. Продукты этой реакции представляют собой порошки с содержанием 45–52% COOH-групп.

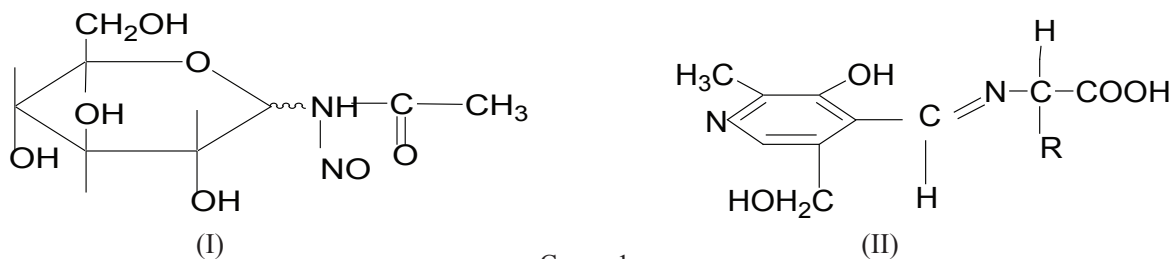


Схема 1.

Под фармакологическим названием “Вокацит” они стали использоваться как средство профилактики и неотложной помощи при пероральном попадании в организм остеотропных радионуклидов. Вокацит практически не резорбируется и не изменяется в желудочно-кишечном тракте. Прочно связывая радиоактивные изотопы, высокоокисленные целлюлозы предупреждают всасывание их в пищеварительном тракте [2–3].

Наиболее опасны долгоживущие радиоактивные нуклиды, активность которых остается достаточно высокой в течение длительного времени. К ним относятся стронций-90 и цезий-137 (период полураспада 27,7 и 30 лет). Поступают нуклиды в организм вместе с вдыхаемым воздухом, питьевой водой и по так называемым “пищевым путям” при употреблении людьми растительной и животной пищи, зараженной радиоактивными веществами.

Стронций быстро всасывается в кровь. Перорально введенный радиоактивный стронций обнаруживается в крови через 5 мин, в лимфе – через 10 мин. Он быстро выбывает из кровяного русла. Однако его высокая концентрация в крови в течение 5 ч свидетельствует о том, что стронций всасывается постепенно по мере продвижения по желудочно-кишечному тракту. Значительная часть стронция (до 70–80% накопившегося в организме из ЖКТ или от инкорпорированного парэнтерально) переходит в скелет, из которого выводится чрезвычайно медленно. Поэтому стронций является источником постоянного облучения организма. Он вызывает дисфункцию костного мозга и составляющих его элементов, приводит к развитию лучевой болезни, злокачественных новообразований, генетических изменений в потомстве.

В поисках средств предупреждения быстрого всасывания кишечником радиоактивного стронция особое место занимают высокоокисленные целлюлозы [4], которые, имея обменную емкость 10–12 мг-экв/г, оказались наиболее эффективными препаратами для предупреждения резорбции радиоизотопов в желудочно-кишечном тракте. Было установлено, что они дают прочные с радиоактивным стронцием соединения, не разрушаемые в ЖКТ и не диффундирующие через стенки кишечника. В опытах, поставленных на крысах и собаках,

при профилактическом (за 4–6 час до введения радиостронция) и одновременном введении препарата уровень активности его в скелете составлял 8–12% по сравнению с контролем, поступление радиостронция в кровь из ЖКТ составляло 2–16% от уровня радиоактивности крови у контрольных животных (схема 2).

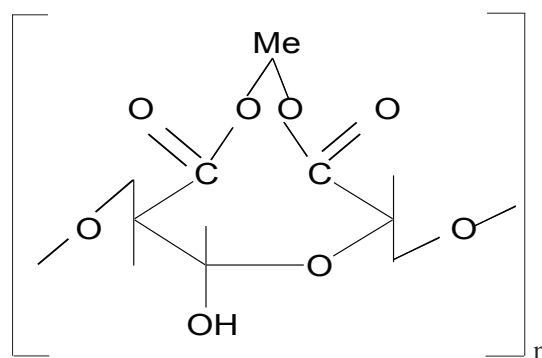


Схема 2.

Проведенные исследования показали, что карбоксилцеллюлоза обладает ярко выраженным профилактическим действием при отравлении солями урана.

При введении раствора в нейтральных условиях накопление урана в почках составило 8,7 и 6,5% соответственно. В этом случае препарат снижает накопление урана в почках в 11,5–15,5 раза и в скелете в 3 раза.

По профилактическому действию высокоокисленные целлюлозы значительно превосходят монокарбоксилцеллюлозу, альгиновую и пектовую кислоты, а также синтетические смолы КУ-2.

Сравнением способности вокацита снижать резорбцию остеотропных осколков свежих и выдержанных продуктов деления со способностью других препаратов, установлено, что вокацит обнаруживает больший эффект по сравнению с неорганическими ионообменниками (полифосфатами), монокарбоксилцеллюлозой и пектином. Полиурониды в этих целях оказались неэффективными.

Изучение особенностей биологического действия карбоксилцеллюлозы показало, что она не вызывает токсических явлений или каких-либо существенных нарушений в обмене веществ в организме. ЛД50, вычисленная по методу Литчфилда и Вилкоксона, для образца с 50% карбокс-

сильных групп, составила 950,0 (395,0–2280,0) мг/кг;  $p=0,05$ .

4. Расширение ассортимента и количества лекарственных препаратов из природных источников растительного и животного происхождения, которыми достаточно богата наша республика.

Решение проблемы получения биологически активных соединений и новых лекарственных препаратов требует не только изучения кинетики модельных ферментативных систем, но и разработки методов их выделения, очистки и установление их структуры.

#### *Литература*

1. *Пицугин Ф.В., Тулебердиев И.Г.* Кинетика и механизм конденсации пиридоксаля с аминокислотами // *Ж. общей химии.* – 2005. – Т. 75. – Вып. 9. – С. 1538–1541.
2. *Ильин Л.А.* Основы защиты организма от воздействия радиоактивных веществ. – М.: Атомиздат, 1977.
3. *Иванов В.И., Ленишина Н.Я., Иванова В.С и др.* Авт. св-во СССР. – №451710. – Бюлл. №44. – 1974.
4. *Шаршеналиева З.Ш., Колено В.А., Попова З.Б. и др.* Карбоксипроизводные на основе целлюлозы. – Фрунзе:Илим, 1978. –140 с.