

Список литературы

1. Папулов Ю.Г., Виноградова М.Г. Расчетные методы в атом-атомном представлении. – Тверь: ТвГУ, 2002. – 232 с.
2. Виноградова М.Г., Папулов Ю.Г., Куликов Г.С., Султанов М.Б. Энергии разрыва связей в аминах и алкенах // Вестник Тверского государственного университета. Серия «Химия». – 2013. – Вып. 15. – № 14. – С. 181–184.
3. Папулова Д.Р. О методах расчета энергии химических связей // Журн. физ. химии. – 2011. – Т. 85, № 1. – С. 151–157.
4. Папулова Д.Р., Виноградова М.Г., Стороженко М.В. Энергии разрыва связей в спиртах // Вестник Тверск. гос. ун-та. Сер. «Химия». – 2012. – № 13. – С. 99–103.
5. Yu-Ran Luo. Handbook of bond dissociation energies in organic com-pounds. – Florida: CRC Press., 2003. – 380 p.
6. Гурвич Л.В., Карачевцев Г.В., Кондратьев В.Н. и др. Энергии разрыва химических связей. Потенциалы ионизации и сродство к электрону. – М.: Наука, 1974. – 351с.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ 1,4 – БУТАНДИОЛА И ЕГО ПОЛУПРОДУКТОВ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ И МЕДИЦИНЕ.

Каверин В.В.

Научно-производственное объединение «Фармбытхим», Тула, e-mail: Walekaw_t@mail.ru

Одним из наиболее важных мономеров, имеющим основополагающее значение для развития целого ряда отраслей в мире является 1,4-бутандиол (1,4-БД). Более 2,5 млн тонн в год используется его в производстве полиэфирных материалов и полиуретанов, полибутилентерефталата, поливинилпирролидона и специальных растворителей [1].

В тоже время, 1,4-бутандиол и его полупродукты используется также и в малотоннажной химии в качестве компонентов при производстве лекарственных композиций и полимерных материалов для фармации, которые применяются в медицине.

В частности известно, что в качестве противоопухолевого средства алкилирующего действия при химиотерапии для лечения онкологических заболеваний применяется препарат бусульфан (бис-метилсульфоновый эфир бутандиола-1, 4), это алкилсульфонат [2], который является производным бутандиола-1,4 и метансульфоновой кислоты.

Бусульфан (милеран) оказывает цитостатическое (подавляющее деление клеток) действие на миелоидные клетки (клетки костного мозга, из которых образуются клетки крови – эритроциты и тромбоциты). В относительно низких дозах избирательно угнетает гранулоцитопоз (процесс образования гранулоцитов – клеток крови). При хроническом гранулоцитарном лейкозе (злокачественной опухоли, возникающей из кроветворных клеток и поражающей костный мозг/рак крови/) препарат уменьшает общее количество гранулоцитов, облегчает симптомы заболевания и улучшает клиническое состояние больного. Обычно препарат применяется при лечении хронического миелолейкоза, истинной

полицитемии, эссенциальной тромбоцитемии, миелофиброза [3].

Приведены данные [4] по применению бусульфана в онкологической практике, например, для подготовки к трансплантации костного мозга у детей и последующей индивидуализации дозирования с целью улучшения клинических результатов.

Лекарственные системы пролонгированного действия представляют большой интерес для современной фармации, поскольку позволяют осуществлять контроль над процессом высвобождения и доставки активного (лекарственного) вещества в соответствии с реальной потребностью живого организма [5]. Длительное обеспечение постоянной концентрации лекарственного вещества в организме позволяет эффективно осуществлять терапию, попутно устраняя раздражающее действие лекарства на желудочно-кишечный тракт и другие побочные эффекты.

В настоящее время уже разработаны, промышленно производятся и применяются различные лекарственные препараты пролонгированного действия на основе полимолочной (PLA) и полигликолевой (PLA) кислот, а также сополимера молочной и гликолевой кислот (PLGA). В зависимости от молекулярной массы, степени кристалличности и других факторов время действия препаратов на основе таких полимеров может составлять от нескольких недель до нескольких лет [6].

Наиболее часто для создания систем доставки лекарств пролонгированного действия используют сложные полиэфирные. Они легко подвергаются деструкции вследствие гидролиза сложноэфирной связи, продукты гидролиза выводятся, включаясь в метаболизм, а скорость гидролиза можно регулировать за счет изменения химического состава и структуры (со)полимера [7]. В свою очередь, наибольшее внимание среди сложных полиэфиров привлекают сложные алифатические полиэфирные: полимолочная и полигликолевая кислоты, а также сополимеры молочной и гликолевой кислот, обладающие хорошей биодеструктируемостью и биосовместимостью [8].

Основным мономером для синтеза полимолочной кислоты является молочная (2-гидроксипропионовая) кислота, существующая в двух оптически активных конфигурациях. L(+)-изомер вырабатывается человеческим организмом и организмами других млекопитающих; бактериальные системы (например, *Lactobacilli*) способны вырабатывать как D(-), так и L(+)-энантиомеры [9]. Синтез полимера ведут, как правило, либо из L(+)-молочной кислоты, либо из рацемической смеси D(-) и L(+)-изомеров.

В основе одного из способов получения полимолочной кислоты с высокой молекулярной массой лежит предварительный синтез олигомера с достаточным количеством концевых гидроксильных и карбоксильных групп. Полимолочную кислоту ($M_w > 100$ кДа) синтезируют из олигомера с $M_w = 2,10$ кДа и модифици-

рованными концевыми группами. Для этого из продукта поликонденсации молочной кислоты отдельно получают олигомер с концевыми гидроксильными группами и отдельно – с концевыми карбоксильными.

Олигомер с концевыми гидроксильными группами синтезируют с использованием полифункционального вещества, содержащего ОН-группы, в качестве которого применяют 1,4-бутандиол [9], а олигомер с концевыми карбоксильными получают при добавлении малых количеств карбоновых кислот (малеиновая или янтарная) или их ангидридов [10, 11].

Полученные олигомеры подвергают поликонденсации между собой с получением полимолочной кислоты, причем молекулярная масса продукта складывается из молекулярных масс прореагировавших олигомеров и зависит от их мольного соотношения. В результате получают высокочистый полимер без остаточных металлов, катализаторов и низкомолекулярных фракций.

При получении 1,4-бутандиола методом оксосинтеза [12, 13], альдегиды нормального и изо-строения, образующиеся в результате гидроформилирования аллилового спирта синтез-газом в присутствии родиевого катализатора и трифенилфосфина, гидрируют в водной среде с использованием никелевого катализатора с последующим выделением целевого продукта. Если же вместо гидрирования, образующуюся смесь 4-гидроксибутиральдегида и 2-метил-1,3-гидроксипропионового альдегида, окислить кислородом воздуха в присутствии или без катализатора, то образуется водная смесь 4-гидроксимасляной и 3-гидроксиизомасляной кислот. При дальнейшем проведении поли- или сополимеризации смеси полученных оксикислот, полученные продукты могут быть использованы в качестве сырья для получения биодеструктурируемых сложных полиэфиров – полигидроксиалканоатов.

В работе [14] приведены данные, что сконструировано и охарактеризовано семейство опорных клеточных носителей в виде мембран, полученных из резорбируемых полигидроксиалканоатов (ПГА) – полимеров микробиологического происхождения различного состава. Исследованы 5 типов ПГА: гомополимер 3-гидроксимасляной кислоты, сополимеры 3-гидроксимасляной и 4-гидроксимасляной кислот, 3-гидроксимасляной и 3-гидроксиивалериановой кислот, 3-гидроксимасляной и 3-гидроксигексановой кислот. Выявлено, что все представленные типы ПГА не проявляют цитотоксичности при прямом контакте с клетками и обладают высокой биосовместимостью, а по адгезивным свойствам и способности поддерживать пролиферацию фибробластов сопоставимы с полистиролом и превосходят полимолочную кислоту.

Также получены и исследованы пленочные матрицы, изготовленные из разрушаемых полигидроксиалканоатов (ПГА), различного химиче-

ского состава на основе сополимеров 3-гидроксимасляной и 4-гидроксимасляной кислот [15]. Независимо от состава матриц и длительности контакта с внутренней средой организма, не наблюдалось отклонений в поведении животных, их росте и развитии, а также функции крови. Реакция тканей на полученные полигидроксиалканоаты в целом сопоставима с реакцией на полилактид, но существенно менее выражена на ранних сроках после имплантации.

Таким образом, на ряде приведенных примеров показано, что 1,4-бутандиол и его продукты используются в фармации при производстве разных лекарственных композиций, которые применяются в медицинской практике в качестве компонентов для противоопухолевых средств, для препаратов пролонгированного действия и для биодеструктурируемых полимеров, обладающих высокой биосовместимостью с клетками тканей.

Список литературы

1. Балов А., Станишевский М. Бутандиол и его производные: анализ. обзор, сент. 2011 / The Chemical Journal // Химический журнал. – 2011. – № 9.
2. Регистр лекарственных средств России. РЛС Энциклопедия лекарств 2010. – М.: Изд-во: РЛС-Медиа. 2009. – С. 1296.
3. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. – М. Практическая медицина, 2011. – С. 512.
4. Блейзак Н., Сулле Г., Магрон П., Жаноли А., Мартин П., Бертран И., Галамбрун К., Даи К., Майер П., Джеллифф Р., Олагнер Г. // Клиническая Фармакокинетика. – 2005. – № 1(2). – С. 38–48.
5. Кедик С.А., Жаворонок Е.С., Седишев И.П., Панов А.В., Суслов В.В., Петрова Е.А., Сапельников М.Д., Шаталов Д.О., Ерёмин Д.В. // Разработка и регистрация лекарственных средств / обзор. – 2013. – № 3. – С. 18–35.
6. Алексеев К.В., Кедик С.А., Блынская Е.В., Лазарева Е.Е., Уваров Н.А., Алексеев В.К., Тихонова Н.В. // Фармацевтическая технология. Твердые лекарственные формы. – М.: Изд-во ЗАО ИФТ, 2011. – С. 662.
7. Gunatillake P.A., Adhikari R. Biodegradable synthetic polymers for tissue engineering // European Cells and Materials. – 2003. – Vol. 5. – P. 1–16.
8. Akagi T., Baba M., Akashi M. Biodegradable nanoparticles as vaccine adjuvants and delivery systems: regulation of immune responses by nanoparticle-based vaccine // Adv Polym Sci. – 2012. – Vol. 247. – P. 31–64.
9. Garlotta D. A literature review of poly(lactic acid) // J. of Polymers and the Environment. – 2001 (2002). – Vol. 9. – № 2. – P. 63–84.
10. Bonsignore P.V. Production of high molecular weight polylactic acid: US Patent 5, 470, 944. (1995).
11. Ibay A.C., Tenney L.P. Polymers from hydroxy acids and polycarboxylic acids: US Patent 5, 206, 341. (1993).
12. Каверин В.В. Производство 1,4 – бутандиола: информ. обзор, 1987 // Сер. Производство мономеров. – М.: НИИТЭХИМ, 1987. – С. 46.
13. Каверин В.В. Фундаментальные исследования. – 2013. – № 10 (ч.3). – С. 543–547.
14. Николаева Е.Д., Шишацкая Е.И., Мочалов К.Е., Волова Т.Г., Сински Э.Д. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия /научно-инф. и анал. ж-л. – 2011. – Т VI. – № 4. – С. 1–10.
15. Шишацкая Е.И., Николаева Е.Д., Горева А.В., Бригхам К.Д., Волова Т.Г., Сински Э.Д. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия /научно-инф. и анал. ж-л. – 2012. – Т VII (1). – № 3. – С. 73–80.