

Занятие 7

7.1. Полимерные материалы для создания наноматрицы-носителя лекарственного агента. Их структуры и синтезы

Пролонгирование действия лекарств чрезвычайно важно как с точки зрения медицинской (уменьшение вводимых доз, снижение риска нежелательных побочных эффектов и токсичности, увеличение эффективности лечения), так и с точки зрения экономической (удешевление курса лечения за счёт резкого снижения терапевтической дозы). Обычно лекарственное средство состоит из собственно ЛВ (активное начало) и компонентов лекарственной формы, используемых для удобства введения препарата в организм. Большинство ЛВ быстро подвергается метаболизму и до биомишени порой достигает лишь десятая доля введенного препарата. Кроме того известно, что лечебный эффект низкомолекулярных веществ (после однократного их приёма) сохраняется в среднем лишь от 3 до 6 часов. В связи с этим постоянно ведутся работы по созданию таких лекарственных форм, которые обеспечивали бы длительную и равномерную подачу ЛВ в кровоток и точную их доставку к больному органу.

К физико-химическим приёмам пролонгирования действия ЛВ без изменения его структуры относятся различного рода химические «прививки» этого ЛВ к нейтральной (биологически не активной) полимерной основе в виде координационных донорно-акцепторных или легко рвущихся ковалентных связей. Наиболее надёжными физическими методами являются технологические способы пролонгирования, заключающиеся в создании лекарственных форм, которые резко замедляют выделение ЛВ в организме – матричных таблеток, микрокапсул, микродраже, накожных аппликаторов, наносфер, микрокапсул и других наноустройств, включающих жидкие и твёрдые липосомы, мицеллы и тому подобные субмикронные ансамбли, которые содержат лечебные молекулы. В матричных таблетках для перорального приема ЛВ в качестве матриц используют, например, как набухающие, так и инертные полимерные материалы. В этих материалах ЛВ равномерно диспергировано или растворено и медленно выводится из устройства на пути к биомишени, что позволяет защитить ЛВ от метаболических потерь. Создаются также «биологически активные полимеры», в которых фармакофором служит ЛВ, «привитое» слабой ковалентной или координационной донорноакцепторной связью к полимерному носителю. Такие системы имеют высокие периоды полувыведения ЛВ из организма. Степень пролонгирования их действия и уровень биоактивности зависят от скорости высвобождения ЛВ полимерной матрицей (например, гидролизом указанных связей ЛВ с носителем).

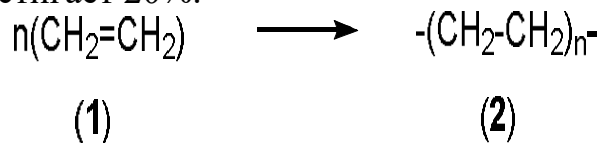
Любой выбранный полимерный носитель должен быть биосовместимым с организмом и обладать системой пор для контролируемого вывода из

матрицы лекарства. Предполагается, что матричный полимер в идеале должен быть биоразлагаем путём химического или биохимического гидролиза или за счёт других метаболических процессов. При этом не должны образовываться токсичные метаболиты. Правильный подбор соответствующего полимерного носителя для того или иного ЛВ может определять необходимую скорость его высвобождения из матрицы. В целом рациональный дизайн комплекса ЛВ с полимером-носителем улучшает фармакокинетические и фармакодинамические свойства лечебного препарата, значительно пролонгирует его действие и позволяет контролировать его подачу в организм, замедляя диффузию лекарства из матрицы. Напомним, что в случаях применения обычных форм введения ЛВ в организм такой контроль невозможен.

Ниже приведены сведения о структурах и синтезах основных полимерных материалов, которые исследуются или уже используются для создания матриц-носителей лекарственных агентов. При выборе нужного полимера учитываются в каждом случае многие его свойства и параметры: молекулярная масса, твёрдость и жёсткость (определяемые степенью кристалличности и температурой фазового перехода – стеклования), вязкость, гидрофобность, уровень гидрофильности, набухаемость в воде, растворимость в воде, степень пористости, механическая прочность, липкость, механическая прочность.

7.2. Гомоцепные (карбоцепные) полимеры и сополимеры для создания лекарственных наноформ

Полиэтилен и полипропилен были одними из первых, использованных в качестве устройств для избирательной доставки лекарственных веществ к биомишениям. Однако эти синтетические полимеры слишком гидрофобны и не являются биоразлагаемыми материалами. Производят полиэтилен радикальной полимеризацией этилена (1) при высоком давлении (около 2000 атм. при 200-300°C) в трубчатых реакторах в присутствии кислорода или пероксидов. Степень превращения этилена за один проход через реактор (время контакта около минуты) достигает 20%.



В другом промышленном методе полимер (2) получают координационно-ионной полимеризацией этилена при низком давлении (около 20 атм. при 80°C), что обеспечивается использованием катализаторов Циглера-Натта (комплексы тетрахлорида титана с триалкилалюминием).

Особый интерес для создания носителей ЛВ представляют полимеры, которые содержат в качестве боковых заместителей различные

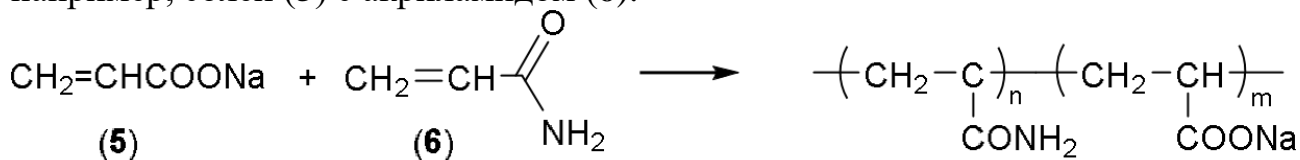
функциональные группировки. Их реакционноспособные заместители способствуют образованию различных связей с лечебным веществом и лучше обеспечивают адресность его доставки к биомишени.

Сополимеры, полученные сополимеризацией различных эфиров метакриловой кислоты (3), нерастворимы в физиологической жидкости, но могут набухать и становятся проницаемыми для водных растворов ЛВ, особенно в присутствии растворимых эфиров целлюлозы. Поли(алкилциано)акрилаты (4) – относительно новая группа эффективных носителей ЛВ. Её представители оказались подвержены лёгкому биоразрушению по С2-С3-связи и нашли довольно широкое применение для контролируемой адресной доставки лекарственных веществ, высвобождаемых диффузными процессами.



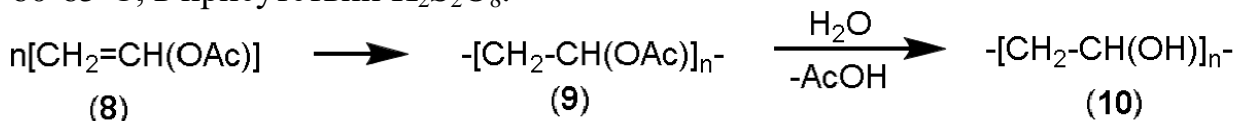
(3) R = Me, R' = алкильные группы нормального и изостроения, полиалкилметакрилаты; (4) R = CN, R' = алкильные группы нормального и изостроения, поли(алкилциано)акрилаты

Полимеры и сополимеры на основе солей (анионные полиакрилаты), эфиров и амидов акриловой кислоты используются для создания наноматриц с улучшенными показателями АРМЭТ. Полиакрилаты получают главным образом радикальной полимеризацией акриловой кислоты, её эфиров, солей или их сополимеризацией с акриламидом, 2-метилакрилатами, стиролом и т. д., например, акриловые смолы (7) получают радикальной сополимеризацией, например, солей (5) с акриламидом (6):



(7) акриловые смолы

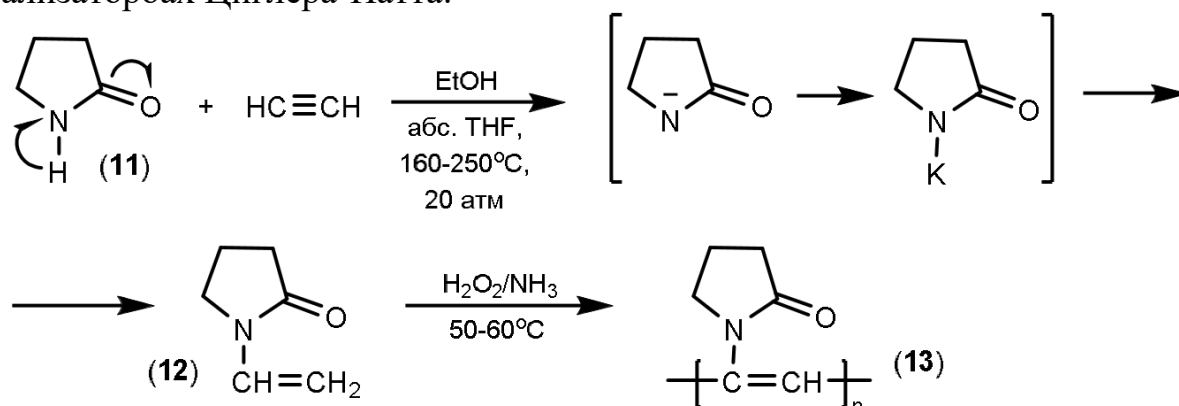
Поливинилацетат (9) и поливиниловый спирт (10), обладающие высокой адгезией и плёнкообразующей способностью, используют для получения наноносителей лекарств. Поливиниловый спирт синтезируют гидролизом или метанолизом (в присутствии едкого натра) поливинилового эфира (9), который в свою очередь получают радикальной полимеризацией винилацетата (8) при 60-65°C, в присутствии K₂S₂O₈.



пластификатор ВВ

Смесь поливинилового спирта с поливинилацетатом превращают действием фталевого ангидрида в смешанный полимер, который частично им ацилирован. На основе этого полимерного материала изготавливают оболочки для таблеток с ЛВ.

Сополимеры с *поливинилпирролидоновыми* сегментами интенсивно исследуются в качестве нетоксичных биосовместимых наноносителей лекарственных структур, связанных ионными, ковалентными или донорноакцепторными связями с полимерной матрицей. *Поливинилпирролидон* (**13**) синтезируют из исходного мономера N-винилпирролидона (**12**), который получают в промышленности N-винилированием NH-пирролидона (**11**) ацетиленом. Следует отметить, что NH-пирролидон амбифилен и может проявлять как основные свойства (с HCl он образует гидрохлорид), так и кислотные (с калием или натрием под действием щелочи он образует соль). Реакция катализируется этилатом калия или калиевой солью пирролидона и проводится в жидкой фазе (абсолютный толуол или ТГФ, 160-250 °С, P = 20 атм.) либо в паровой фазе (170 °С, P = 1,5 атм.). N-винилпирролидон (**12**) затем полимеризуют по радикальному механизму в присутствии пероксидов (50-60 °С, H₂O₂/NH₃) или по координационно-каталитическому механизму на катализаторах Циглера-Натта:

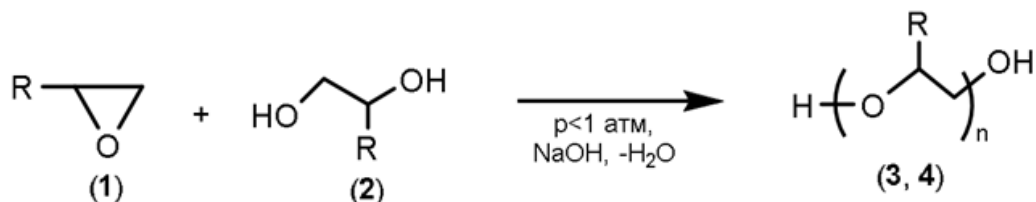


7.3. Гетероцепные полимерные материалы

Эпоксидные (полиэфирные, полигликолевые) смолы. Полиэтиленгликоли (ПЭГ, полиэтиленоксиды, полиоксиэтилены **3**) и полипропиленгликоль (ППГ, полипропиленоксид **4**) относятся к неионогенным нетоксичным полимерам с молекулярной массой от 200 до 6000 дальтон. Эти полиэфиры благодаря своей хорошей адгезии образуют на наногранулах твёрдого ЛВ тонкие защитные пленки. Обычно полимерные наноносители и липосомы, несущие ЛВ, довольно быстро адсорбируются своей гидрофобной поверхностью плазменными белками (опсонидами), выводятся кровотоком в печень и нейтрализуются вместе с ЛВ. Так реализуется один из защитных механизмов (ретикулоэндотелиальный) организма от вредного воздействия ксенобиотиков. Таким образом, большая часть введённого ЛВ не успевает достигнуть своей мишени и выводится из организма. Было найдено, что если покрыть гидрофобную поверхность наночастиц гидрофильным ПЭГ, адресность доставки ЛВ (вспомним концепцию «магической пули» Пауля

Эрлиха) резко возрастает за счёт многократного увеличения периода полувыведения ЛВ. Это открытие назвали *технологией стелс* в фармакологии.

Синтезируют полиэфиры (3 и 4) полиприсоединением оксиранов (1) к стартовым исходным – этилен- или пропиленгликолям (2). Низкомолекулярные ПЭГ и ППГ получают при нагревании (100-160°C) в присутствии щёлочи с отгонкой воды:



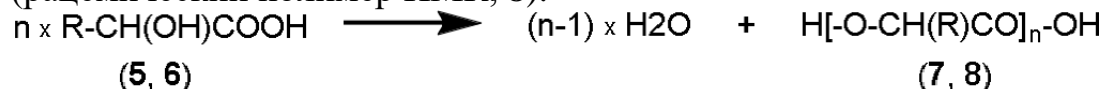
(3) R = H, ПЭГ, полиэтиленоксид;

(4) R = Me, ППГ, полипропиленоксид

Высокомолекулярные полимеры (3 и 4) образуются в присутствии триалкилалюминиевых катализаторов. Контролируя среднюю молекулярную массу полиолефиноксидов, можно управлять степенью их набухания и высвобождением ЛВ из их матриц.

Поли(α-гидроксикислоты и полиангидриды. Первыми биоразлагаемыми синтетическими полимерами, которые были с успехом применены как матрицы-носители, были *поли(α-гидроксикислоты)*. Наиболее удачными оказались полимеры, получаемые термической поликонденсацией гликолевой (2-

гидроксиэтановой, 5) кислоты в присутствии октаноата олова (полимер ПГК, 7) или поликонденсацией молочной (2-гидроксипропановой, 6) кислоты (рацемический полимер ПМК, 8).



(5) R = H;

(6) R = Me

(7) R = H, ПГК;

(8) R = Me, ПМК

Сополиконденсацией этих двух карбоновых кислот получают полиэфир ПГМК (9):



Подобные полимеры обладают достаточной биосовместимостью и биоразлагаемостью.

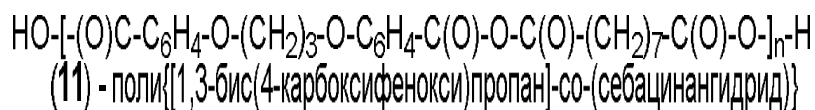
Высокой проницаемостью для ряда ЛВ матрицей может также служить поликапролактон (ПКЛ, 10):



Нетоксичный полиэфир (10) получают поликонденсацией 6-гидроксикапроновой (6-гидроксигексановой) кислоты. Обычно гидролазы постепенно расщепляют эфирные связи в опорожнённой от ЛВ

полигидроксикислотной матрице, и полимер затем метаболизируется иммунной системой.

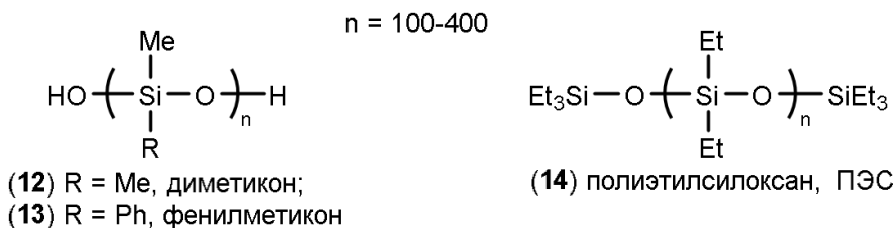
На основе дикарбоновых кислот алифатического ряда (например, себадиновой и фумаровой кислот) и ароматического ряда (например, терефталевая или 4-гидроксibenзойная кислоты) синтезируют их *полиангидриды*, которые хорошо биосовместимы и биоразлагаемы в физиологических условиях. Их часто применяют для изготовления матриц-носителей ЛВ. Ниже приведена структура смешанного полиангидрида (11), в состав которого входит себадиновая кислота (4 части), *пара*-гидроксibenзойная кислота (1,4 части) и 1,3дигидроксипропан (0,7 части). Этот сополимер используют в виде имплантов для адресной доставки противораковых препаратов.



Полиортоэфиры (ПОЭ) также широко применяют для создания устройств адресной доставки ЛВ и пролонгирования их действия.

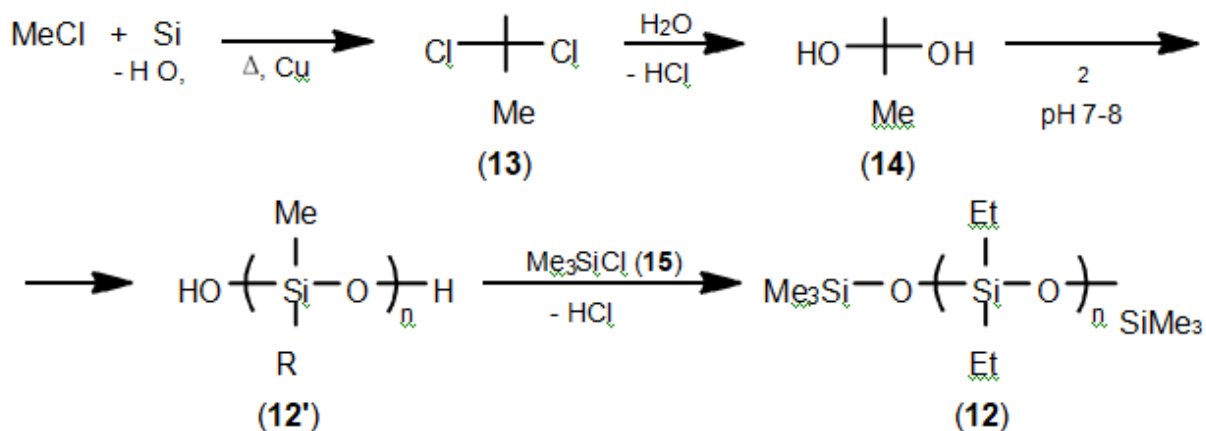
Устройства на основе ПОЭ легко высвобождают ЛВ из матрицы в районе биомини. Выделение ЛВ происходит в основном благодаря диффузии и сравнительно лёгкой химической и ферментативной «эрозии» (гидролиза) этих полимеров в присутствии воды. Нестабильность полиортоэфиров в кислой среде позволяет разрабатывать носители ЛВ с высвобождением ЛВ, контролируемым изменением pH.

Полиорганосилоксаны (силиконы). Поли(диалкил)силоксановые каучуки общей формулы $\text{HO}-[\text{S}(\text{R}_2)-\text{O}]_n-\text{H}$ довольно широко применяются для формирования наноматриц, поскольку обладают хорошей гидрофильностью, эмульгирующей и стабилизирующей эмульсии способностью, имеют свойства регуляторов вязкости и плёнокообразователей. Силиконовые импланты, содержащие нанолечения, проявили себя как эффективные устройства точечной и долговременной контролируемой доставки ЛВ в больной орган, особенно в область постоперационных ранений. Наибольшую популярность при составлении косметических или лекарственных наноконпозиций приобрели полидиметилсилоксаны диметикон (12), фенилметикон (13) и полиэтилсилоксан (14):

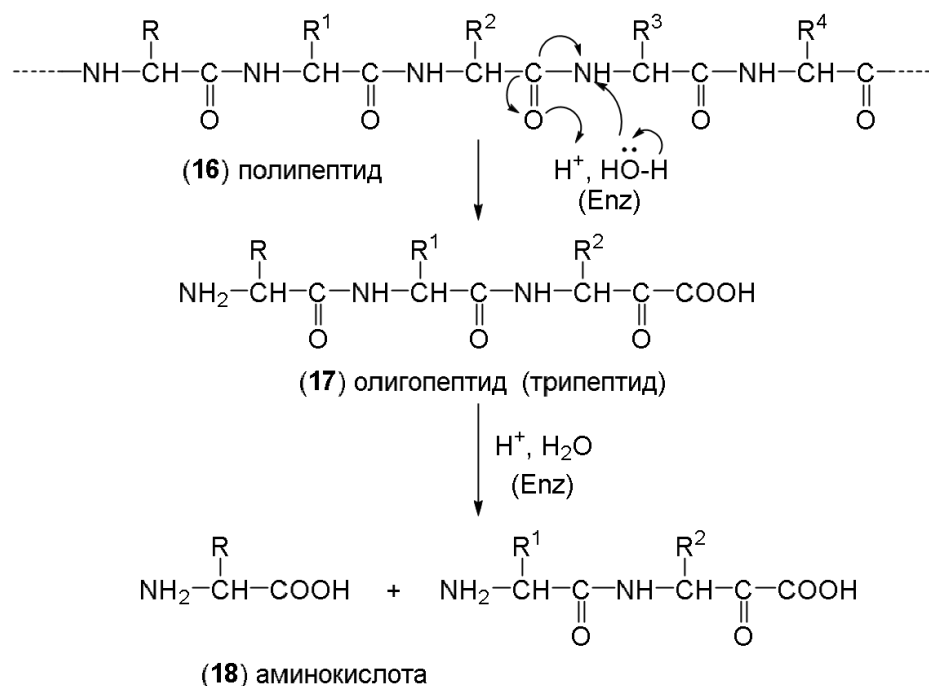


Ниже представлена схема синтеза диметикона (12), содержащего концевые триметилсилильные группировки. На первой стадии проводят синтез основного исходного (13), для чего в автоклаве нагревают метилхлорид с

кристаллическим кремнием. Затем полученный диметилдихлорсилан (13) гидролизуют до дигидроксисилана (14), который самопроизвольно поликонденсируется до полимера (12'). Концевые гидроксильные группы в последнем этерифицируют монохлортриметилсианом (15)



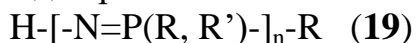
Альбумины и желатины. Белковые альбуминовые и желатиновые матрицы часто используют для создания микро- и субмикросферных устройств селективного переноса ЛВ. Желатин представляет собой смесь полипептидов (с ММ 50-70 тыс.). В его состав входят 18 аминокислот (глицин – до 31%, пролин – до 18%, гидроксипролин – до 15%, глутаминовая кислота – до 12%, аланин – до 11%, аргинин – до 9% и аспарагиновая кислота – до 7%). Желатин получают из коллагена (греч. *колла* – клей) – самого распространённого в животном мире белка, содержащегося в костях, связках, хрящах и коже животных, откуда его выделяют, растворяя в кислотах или щелочах, так как в воде он нерастворим. Коллаген, подверженный такой обработке при нагревании расщепляется. Его молекула, состоявшая из трёх α -цепей (с ММ по 100 тысяч дальтон каждая) гидролизуются и превращается в смесь полипептидных цепей желатина. При ферментативном гидролизе (гидролазами и протеиназами) белков полипептидная цепь (16) разрывается по связи C-N пептидного (амидного) фрагмента O=C-NH, а к образовавшимся остаткам присоединяются элементы воды. В результате гигантские полимерные (полиамидные) молекулы белков превращаются сначала в менее высокомолекулярные фрагменты, а затем в так называемые олигомерные пептиды (например, 17) с малой степенью полимеризации $n = 2-20$, и, наконец, в индивидуальные аминокислоты (18). Аналогично происходит и химический гидролиз, который обычно проводят в кислой среде при нагревании.



В желатине, полученном гидролизом в присутствии щёлочи, большая часть амидных групп остатков аспарагина и глутамина гидролизуются до свободных карбоксильных групп. В условиях кислотного гидролиза этого не происходит – амидные группы не затрагиваются. Этот эффект расширяет ассортимент ЛВ, которые могут быть связанными с желатиновой матрицей значительно большим набором связей. Желатин способен растворяться в тёплой (40°C) воде, её солевых и сахарных растворах, образуя золи (жидкие коллоидные системы). При охлаждении золи становятся вязкими и переходят в гели (студенистые системы) за счёт формирования трёхмерных структур, в которых полипептиды имеют спиральную форму, стабилизированную водородными связями, с многократно повторяющимся триплетом аминокислот: глицин-АК_x-АК_y). В желатиновые гели иногда заключают ЛВ, капсулированные в липосомы. Высвобождение ЛВ из желатиновой матрицы можно регулировать, используя химическую сшивку глутаровым ангидридом.

Полифосфазены. Из других гетероцепных полимеров, нашедших некоторое важное применение в качестве нанопереносчиков ЛВ, следует отметить полифосфазены (19). При их синтезе используют на первой стадии гесахлорзамещённый циклический трифосфатриазин. При его дециклизации образуется мономерное линейное дихлорфосфазеновое звено, которое затем полимеризуется в линейные неорганические поли(дихлор)фосфазены. В них затем нуклеофильно замещают боковые атомы хлора на различные органические заместители. Подбором боковых заместителей получают полифосфазены (19) с нужным уровнем устойчивости в биологических жидкостях. Их успешно применили для адресной доставки антинеопластиков типа комплексных соединений платины (цисплатин и др.) и метотрексата –

антагониста фолиевой кислоты, – который полезен при лечении лейкемии, саркомы и некоторых других видов раковых заболеваний.



R, R' = органические группы

7.4. Нанотехнологии в дизайне устройств для защиты и доставки нанолекарств

Технология изготовления наночастиц ЛВ. Многие ЛВ плохо растворимы в воде и поэтому их доставка к мишени проблематична. В настоящее время для увеличения их растворимости прибегают к тонкому дроблению микроразмерных частиц ЛВ до наноразмерных частиц, что резко увеличивает растворимость этих ЛВ в водных средах. Обычно дробление ЛВ, суспендированного в воде, проводят в присутствии растворённого стабилизатора дисперсий (поверхностноактивного вещества – ПАВ). Процесс ведут в специальных вращающихся мельницах-дробилках, в которых твёрдые ЛВ перемалывают с помощью стальных, фарфоровых, стеклянных или полимерных (полистирольных) шариков или роликов. Измельчение ЛВ до наноразмерных частиц возможно и в струйных мельницах.

Применяют также и «мокрые» методы. Например, растворяют ЛВ в органическом растворителе и затем этот раствор распыляют инертным газом в нагретой трубке или подают его на вращающийся диск. Растворитель при этом испаряется с определённой скоростью и из аэрозоля формируются твёрдые наночастицы ЛВ. Особенно эффективным является использование во втором случае сил центробежного ускорения, что позволяет контролировать размеры образующихся наночастиц простым регулированием скорости вращения диска.

Можно аналогичный подогретый исходный раствор ЛВ распылять газом в горячем водном слое (погружное распыление). Испарение растворителей приводит к суспендированию наночастиц ЛВ, которые затем отделяют и сушат.

Технология создания устройств, содержащих наночастицы ЛВ на полимерных носителях. В настоящее время в нанотехнологиях получения полимерных матриц, несущих растворённые, адсорбированные и/или диспергированные наночастицы ЛВ, широко используют следующие два метода. Первый метод их производства заключается в растворении ЛВ в сверхкритическом жидкостирасстворителе (например, в диоксиде углерода) при низких температурах и высоком давлении. Подобный растворитель обладает свойствами и жидкости (у него сохраняется высокая плотность, как у жидкости) и газа (свойственная газам малая вязкость и высокая сжимаемость). Затем в этот раствор помещают полимерные гранулы, которые насыщаются диоксидом углерода и ЛВ. При последующем понижении давления в полимерных гранулах образуется система связанных пор, заполненных газом и ЛВ.

Во втором методе осуществляют формование гранулированных матриц из расплава соответствующего полимера, смешанного с микросферами желатина,

которые содержат ЛВ. Эту смесь помещают в тефлоновую пресс-форму, где сначала её нагревают до температуры выше фазового перехода стеклования выбранного полимера, а затем сдавливают расплав. Слипшиеся компоненты охлаждают и после обработки водой (для удаления желатина) получают пористые гранулы полимерной матрицы, содержащей ЛВ.

Применяют также и другие, менее распространённые методы. Например, первоначально готовят два раствора: 1) раствор соответствующего полимера и ЛВ в органическом растворителе, который должен быть очень хорошо водорастворимым; 2) раствор в воде высаливающего агента и липофильного стабилизатора дисперсии (поверхностно-активного вещества – ПАВ). Затем к интенсивно перемешиваемому водному раствору постепенно добавляют первый раствор (в аппаратах гомогенизаторах). При этом происходит диффузия органического растворителя в водную фазу и образуется стабильная эмульсия *масло в воде*. В мелких капельках масляной фазы концентрируются наночастицы полимера-носителя вместе с ЛВ, чему способствует наличие в воде высаливающего агента. Можно осуществлять образование аналогичных наночастиц и в отсутствие высаливающих агентов. В таких случаях необходима очень быстрая диффузия органического растворителя в водную фазу (например, смешивающийся полностью с водой ацетон). Растворители затем в обоих методах удаляют под вакуумом, а полученные дисперсии концентрируют в центрифугах и отмывают от стабилизаторов и ПАВ.

Достаточно успешно применяют и методы аналогичного эмульгирования, используя органические растворители, которые не растворимы в воде. В этих случаях размеры образующихся масляных капель увеличены и приходится использовать различные дополнительные способы их уменьшения до наноразмерных (применением экструдеров, мембранных фильтров и других аппаратов микро- и нанофлюидизации).

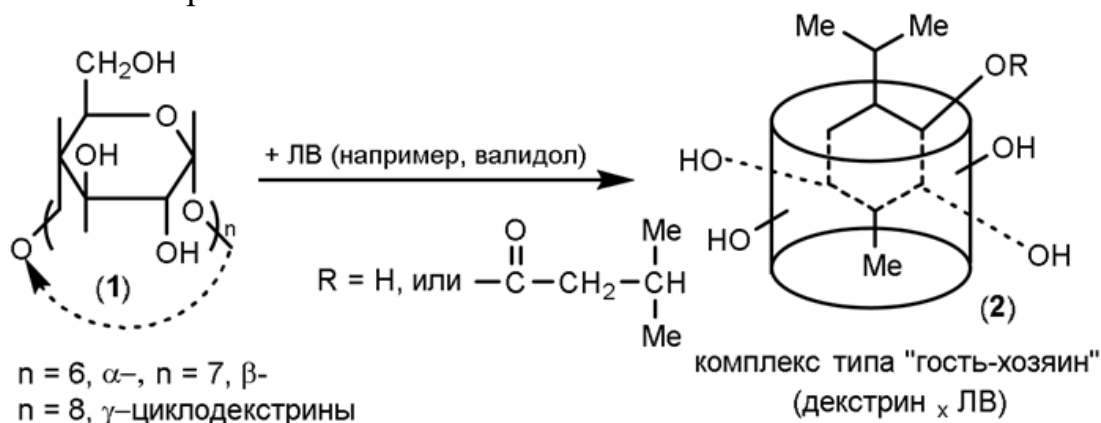
Наноматричные препараты обычно получают в виде наносфер или нанокапсул иных форм субмикронного размера (т. е., менее одного микрона). Наносферы представляют собой однородные сферические (как правило) системы с равномерным распределением (диспергированием) лекарственных наночастиц. Нанокапсулы – это нанососуды, частично или полностью ограниченные полимерной стенкой-плёнкой, в которых заключены частицы наноЛВ. Подобные нанокапсулированные системы ЛВ часто получают методом эмульсионной полимеризации в водной среде. В этом случае готовят водную эмульсию микроразмерных мицелл ПАВ, внутри которых находится водяное ядро, содержащее катализатор полимеризации. Эти мицеллы диспергируют в органической фазе и к полученной микроэмульсии добавляют мономер и ЛВ. На границе раздела фаз происходит полимеризация с образованием частиц полимерного носителя, который содержит наночастицы ЛВ. Этот ансамбль наночастиц затем отделяют, помыывают водой для удаления компонентов полимеризации, удаляют остатки растворителя и сушат.

В заключение раздела подчеркнем, что контролируемое выведение активного ЛВ из его матрицы-носителя (устройства) в окружающее пространство осуществляется либо путём диффузии ЛВ через поры полимерной плёнки матрицы, либо путём выдавливания осмотическим (гидростатическим) давлением через специальное отверстие в стенке устройства или, наконец, путём химической и биохимической эрозии матрицы (в основном благодаря её биоразлагаемости). В некоторых случаях создают устройства, в которых высвобождение ЛВ осуществляется комбинированными механизмами.

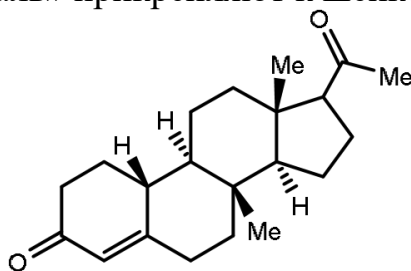
7.5 Примеры успешного дизайна лечебных нанопрепаратов

Введение ЛВ в полимере-носителе в виде дисперсии или раствора улучшает АРМЭТ-свойства препарата, значительно пролонгируя его действие и позволяя контролировать его подачу в организм благодаря замедленной диффузии лекарства из наноустройства. В кожных терапевтических системах (аппликаторах *монокристаллического* плёночного типа) используют замедленную диффузию ЛВ из раствора, расположенного между наружной непроницаемой мембраной и внутренней, медленно проницаемой микропористой мембраной, изготовленной, например, из эфиров целлюлозы, декстринов или полипропилена. На основе растворов *тринитроглицерина* в сополимере 2-гидроксиэтановой и 2-гидроксипропановой кислот (ПГМК) получен аппликатор "тринитролонг", прикрепляемый к десне. Он эффективно действует как средство от стенокардии не несколько минут (как в случае приёма обычной микрокапсулы), а уже в течение нескольких часов!

Циклодекстрины (1), олигомерные молекулы которых составлены из α -D-глюкозы с 1,4-связями. С наружной части емкости располагаются гидроксильные (гидрофильные) группы, а внутри формируется гидрофобный карман, в который попадает гидрофобная часть лекарственного вещества (например, *ментол* или *валидол*). В результате возникает супрамолекулярный комплекс ЛВ с водорастворимым «хозяином» (2) и подобный ансамбль быстро доставляется кровотоком к биомишени:



Макромолекулярные наносистемы с растворенными или суспендированными в них ЛВ широко применяются в гинекологической и стоматологической практике. Например, контрацептив *прогестерон* (природный стероидный гормон, **3**) или его 17-гидрокси- (или 17-ацетокси)-10-метилпроизводные (*медроксипрогестерон*), диспергированные в твердом биосовместимом полидиметилсилоксановом каучуке $\text{HO}[-\text{S}(\text{Me}_2)-\text{O}]_n\text{H}$, помещают в виде силиконового кольца в полость женского организма (противозачаточную «спираль» прикрепляют к шейке матки).

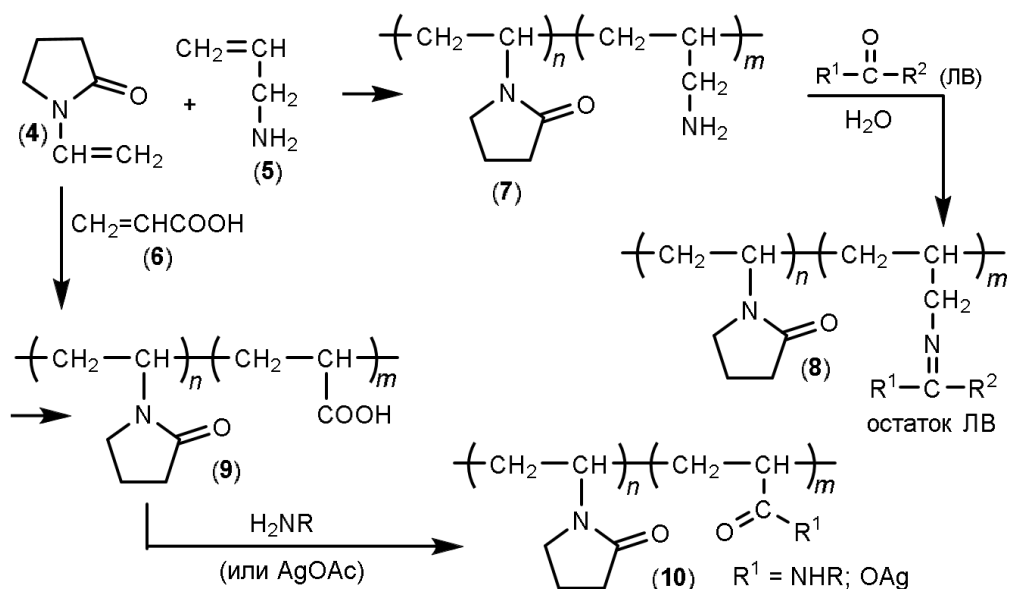


(3)

контрацептив
прогестерон

Этот приём введения обеспечивает в течение года предупреждение нежелательной беременности (поскольку этот гормон очень быстро разлагается при пероральном приеме, ранее использовались его более стабильные, но и более токсичные гидроксипроизводные). В качестве другой полимерной плёнки в матрице-носителе противозачаточного средства используют поликапролактон или сополимер, который получен сополимеризацией этилена с винилацетатом. В последнем случае в условиях применения устройства резервуарного типа (активное вещество помещено в концентрированном виде в середине резервуара, окружённого полимерной микропористой плёнкой-оболочкой) прогестерон диффундирует с постоянной скоростью очень долго – в течение 3-4-х лет.

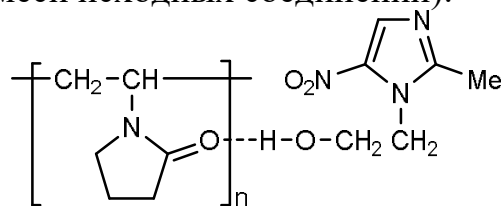
Ведутся работы по созданию водорастворимых нетоксичных сополимеров N-винилпирролидона (4), например, с аллиламином (5) или с акриловой кислотой (6). Наличие в полученных таким образом сополимерах (7) и (9) свободной амино- или карбоксильной группы позволяет затем химически «прививать» к ним различные ЛВ. Например, синтезирована этой основе сополимеры (8) и (10), связанные с ЛВ ионной или амидной связью (сополимеры 10) или ковалентной азометиновой (сополимер 8) связью:



Подобные системы (10) используют для получения антибактериальных средств (когда, например, R' является остатком лекарств *сульфаниламидного* типа) и гемостатических (для остановки раневых и операционных кровотечений) средств пролонгированного действия.

Препараты *пенициллинового* ряда при их пероральном приёме для лечения желудочных инфекций обычно быстро распадаются в кислой среде и теряют свою эффективность. Оптимизация длительности их активности стала возможной после разработки полимерных наноматриц-носителей для этих антибиотиков.

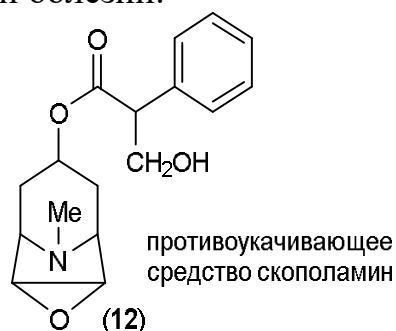
Для повышения эффективности метронидазола в борьбе с анаэробной инфекцией ран был получен его комплекс с (11) с водорастворимой поливинилпирролидоновой матрицей (комплекс образуется при длительном нагревании при 70°C смеси исходных соединений):



(11) n = 100-500, бактерицид метропол

Использование такого антибактериального препарата (*метропола*) позволяет поддерживать лечебную концентрацию активного начала до двух суток (отпадает, таким образом, необходимость 3-кратного введения ЛВ в сутки). Полимерная часть ЛВ играет роль не только депо ЛВ, но и сорбента болезнетворных микроорганизмов. Кроме того, метропол приобретает при этом более выраженное биодействие и расширяется спектр его антибактериального действия. Он начинает подавлять большое число возбудителей гнойных раневых инфекций, в том числе грамотрицательных анаэробных палочек, бацилл, стрептококков, стафилококков).

Трансдермальная система позволяет пролонгированно поставлять обезболивающий препарат *фентанил* [1-фенэтил-4-(Nпропионил-N-фенил)аминопиперидин] через кожу в кровеносную систему для смягчения болевых ощущений онкологической этиологии. Накожные аппликаторы на основе полипропилена применяются для длительной подачи противорвотного, успокаивающего и противоукачивающего средства скополамина (**12**) при морской или воздушной болезни.



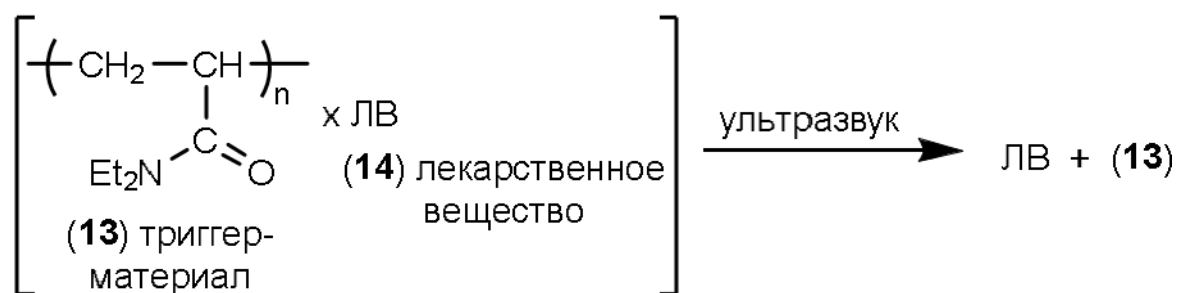
Противотуберкулёзные препараты пиридинового ряда типа *изониазида*, введённые в альгинатные наноносители, продемонстрировали значительное повышение уровня биодоступности при ингаляционной подаче ЛВ.

Показана хорошая эффективность антибактериального средства *ципрофлоксацина* (производное тетрагирохинолина) при его инкапсулировании в наночастицы поли(алкилциано)акрилатах.

Поли(алкилциано)акрилаты нашли довольно широкое применение для контролируемой адресной доставки ЛВ, высвобождаемых диффузными процессами. Их успешно используют для приготовления наноразмерных матриц-носителей многих ЛВ, включая те, которые предназначены для лечения СПИДа.

Для улучшения доставки ЛВ *семейства ацикловира* в очаг инфекции вирусом герпеса, улучшения их биодоступности и пролонгирования действия этих ЛВ созданы накожные наносомальные системы.

Изучаются возможности доставки ЛВ в больные органы в виде биосовместимых полимерных композитов, способных выделять из себя ЛВ под действием тепла. Например, гидрогели (или растворы) ЛВ (**14**), помещённые в теплочувствительном полидиэтилакриламиде (**13**) выделяются из него при нагревании низкоэнергетическим ультразвуком. Этот процесс происходит в результате резкого уменьшения в объеме полимерного материала вследствие структурнофазовых переходов:



Тепловой эффект в этом случае является основным фактором воздействия ультразвука на подобные транспортные носители ЛВ, названные триггер-материалами.

Поводятся широкие клинические исследования по использованию магнитоуправляемого транспорта ЛВ в биомишень. Например, создаются липосомы и микрокапсулы, которые кроме ЛВ содержат ультрадисперсные частицы металлов (ферромагнетики Fe, Co, Ni) или коллоидные частицы ферримагнетиков [смесь оксидов Fe(III) с оксидами Ni, Co, Mn, Zn и др., называемых ферритами]. Подобные магнитоуправляемые носители ЛВ позволяют точно доставлять ЛВ к тромбу, опухоли или любому нужному месту в больном организме, воплощая, таким образом, в жизнь идею «магических пуль» и уменьшая побочное токсическое действие лекарства. В случае ферриколлоидов в качестве дисперсионной среды используют или водорастворимые полиэлектролиты, или полимеры с присоединенными к ним лекарствами. В случае микрокапсул применяют дисперсию ЛВ и ферримагнетиков, например, в белковой (альбуминной) матрице. При этом применяют химическую сшивку или тепловую денатурацию.

7.6 Программа PASS

Общие сведения. Компьютерная система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) является результатом исследований, которые были начаты В.В. Авидоном в 1974 году. Прогноз в программе PASS основан на анализе взаимосвязей «структура-активность» с использованием обучающей выборки, содержащей большое количество разнородных химических соединений с различными видами биологической активности. Будучи обученной, PASS позволяет прогнозировать спектры биологической активности для новых веществ по их структурным формулам. Версия PASS 1.703 прогнозирует одновременно почти 1000 различных видов биологической активности – основные и побочные фармакологические эффекты, механизмы действия, мутагенность, канцерогенность, тератогенность и эмбриотоксичность.

Точность прогноза PASS зависит от нескольких факторов, но в настоящее время наиболее важным в этом подходе представляется качество обучающей выборки. С точки зрения разработчиков PASS, «идеальная» обучающая выборка должна включать все биологически активные вещества с исчерпывающей информацией об их биологической активности. Другими словами, для каждого вещества должен быть полностью изучен весь спектр

биологической активности. На самом деле не существует ни одной базы данных химических соединений, которые были бы исследованы на все виды биологической активности. Поэтому неполнота информации о биологической активности есть общее свойство всех баз данных. Более того, полное экспериментальное исследование принципиально невозможно – для испытания на все известные в настоящее время виды биологической активности всех известных к настоящему времени более 20 млн. веществ (данные cas.org) не хватило бы ресурсов биосферы. Для преодоления этого противоречия в СССР выполнялась государственная программа, в рамках которой в системе Государственной регистрации химических соединений для оптимизации затрат на испытания химических соединений и эффективного выявления наиболее перспективных кандидатов в лекарства было положено начало созданию компьютерной системы. По описанной причине важнейшими требованиями к прогнозу биологической активности химических соединений являются: большое количество и разнообразие прогнозируемых видов биологической активности; использование для прогноза реальной обучающей выборки, далекой по полноте информации от идеальной; способность прогнозировать с приемлемой точностью биологическую активность соединений самых разнообразных химических классов, возможно, даже еще не открытых; использование для прогноза минимальной информации, достаточной для прогноза спектров активности новых и даже еще не синтезированных, а только планируемых к синтезу химических соединений; быстрое действие, позволяющее за приемлемое время выполнять прогноз и анализ спектров биологической активности сотен тысяч и миллионов химических соединений.

К настоящему времени компьютерная система PASS в значительной степени удовлетворяет этим требованиям.

Основными составляющими компьютерной системы PASS являются: представление биологической активности; описание структуры химических соединений; база данных и знаний взаимосвязей структура-активность – SAR base; алгоритм прогноза спектров биологической активности.

Представление биологических активностей. Биологические активности представлены в PASS качественно в виде спектра биологической активности химического соединения (весь комплекс биологических эффектов, которые вещество способно вызвать при некоторых условиях). При этом авторы PASS следуют «принципу невиновности»: в PASS принимается, что вещество не обладает теми видами биологической активности, которые не указаны в его спектре. Хотя и возможно, что информация о какой-то активности вещества не была найдена в доступных источниках, или оно обладает некоторой биологической активностью, но на эту активность вещество еще не испытывалось.

Необходимо подчеркнуть, что любой способ объективной классификации химических соединений может быть использован для прогноза

посредством PASS. Если соответствующие классы действительно определяются особенностями структуры химических соединений, то прогноз принадлежности к этим классам может быть вполне успешным. Например, интервал значений некоторой количественной величины можно рассматривать в PASS как «активность»: если значение величины принадлежит этому интервалу, то вещество «активно», и «неактивно» в иных случаях. Поэтому ясно, что применимость PASS гораздо шире прогноза спектров биологической активности.

Описание химической структуры. В анализе КССА и СС используется множество различных характеристик химических соединений: структурные фрагменты, геометрические и топологические индексы, физико-химические дескрипторы, и т.д. Для разных видов биологической активности в разнообразных рядах химических соединений конкретные дескрипторы оказываются более или менее значимыми в соответствующих уравнениях КССА/СС. При прогнозе одновременно большого количества разнообразных видов биологической активности для разнородных соединений важно использовать такое описание химической структуры, которое обеспечивало бы получение достаточно точных непротиворечивых результатов, но не было бы чувствительно к случайным зависимостям.

Результат воздействия вещества на биологический объект, при прочих равных условиях, определяется структурой его молекул. В зависимости от внешних условий молекула может находиться в различных состояниях. Но все состояния молекулы однозначно связаны между собой, хотя эти зависимости могут быть очень сложными. Поэтому, в принципе, любое состояние молекулы может быть использовано для описания ее структуры. Основное состояние молекулы без учета внешних полей однозначно определяется минимумом на ППЭ. Поэтому, если не учитывать принципиально неустранимых нулевых колебаний ядер, взаиморасположение в пространстве атомов свободной молекулы в основном состоянии - необходимая (и достаточная) характеристика ее структуры. Однако, ее описание, как показано в главах посвященных CoMFA и MATRIX, требует значительных вычислительных ресурсов для проведения соответствующих квантово-химических расчетов и порождает непростую и еще не решенную проблему полного инвариантного к преобразованиям координат, описания.

С другой стороны, в основе расчетов трехмерной структуры лежит традиционная плоская (2D) структурная формула. С определенной степенью допущения можно сказать, что структурная формула однозначно определяет свойства молекулы. Поэтому в программе PASS в качестве основы для описания структуры химических соединений выбрана структурная формула. Это соответствует задаче прогноза спектров активности новых, не только экспериментально не исследованных, но даже еще не синтезированных, а только планируемых к синтезу, химических соединений. Стереохимические

особенности молекул, несмотря на хорошо известную важность для биологической активности в некоторых случаях, например, хиральности, не учитываются. Это обусловлено невозможностью обеспечить полноту стереохимической информации в достаточно большой выборке структур, а также тем, что единой универсальной стереохимической номенклатуры нет, и наиболее адекватным способом представления стереохимической информации является на самом деле пространственная (3D) структура молекул с учетом сказанного выше.

Первоначально в PASS использовался предложенный В.В. Авидоном фрагментарный код суперпозиции подструктур (ФКСП). Суть его состоит в выделении в структуре молекулы значимых с точки зрения биологической активности так называемых дескрипторных центров – гетероатомов с учетом заряда и гибридизации орбиталей, метильных групп, и т.п., – и образовании из них фрагментов в виде пары дескрипторных центров и кратчайшей цепи между ними. В ФКСП есть также циклические дескрипторы в виде характеристики циклов или полициклических систем и входящих в них гетероатомов. Но это описание имеет ряд недостатков.

Как и многие другие дескрипторы, код ФКСП является эвристическим, отражающим скорее абстрагирование структурной химической информации в сознании человека, чем явление биологической активности. Список дескрипторных центров соответствует конкретным представлениям его авторов о лиганд-рецепторных взаимодействиях, которые к тому же не исчерпывают все многообразие взаимодействий химических соединений с биологическими объектами. Многие дескрипторы ФКСП оказываются уникальными – встречаются в единственной структуре, – и поэтому, по существу, бесполезны для прогноза. Некоторые молекулы описываются двумя-тремя кодами ФКСП, тогда как другие, незначительно отличающиеся от них, – сотнями кодов ФКСП.

Недостатки кода ФКСП, выявившиеся в ходе его использования, было предложено преодолеть с помощью разработки новых структурных дескрипторов. Первоначально эти дескрипторы были названы молекулярным базисом атомных окрестностей, но теперь они известны под названием MNA-дескрипторы (Multilevel Neighborhoods of Atoms) – многоуровневые атомные окрестности.

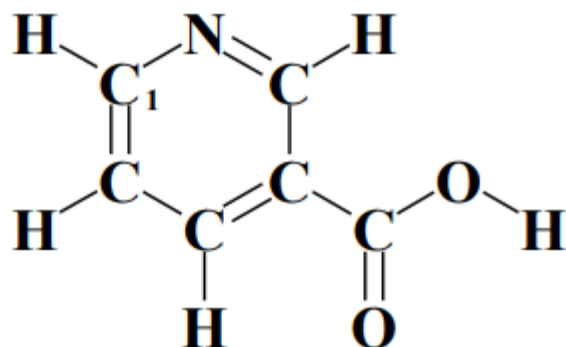
MNA-дескрипторы основаны на представлении структурной формулы, в которой, согласно валентностям и зарядам атомов, явно указаны все водороды, и не учитываются типы связей: природа не знает, что такое столь любимые химиками-профессионалами «стертые водороды», а связи во многих случаях на самом деле должны быть дробными – например, ароматические или в группе NO_2 , – можно лишь утверждать, имеется ли между данными двумя атомами достаточно устойчивая химическая связь или нет. В таком виде структурная формула становится однозначной даже формально – она не зависит, например, от альтернативных способов изображения ароматических систем.

На основе описанного представления структурной формулы MNA-дескрипторы для каждого атома молекулы строятся рекурсивно следующим образом: MNA-дескриптор 0-го уровня – метка A самого атома; MNA-дескриптор любого следующего уровня – условное обозначение структурного фрагмента $A(D_1D_2..D_i...)$, где D_i – MNA-дескриптор предыдущего уровня для i -го непосредственного соседа данного атома с меткой A. Дескрипторы соседей $D_1D_2..D_i...$ записываются в каком-нибудь однозначном порядке, например, лексикографическом.

Эта итерационная процедура может быть продолжена до любого уровня. Важно подчеркнуть, что метки атомов могут быть не только соответствующим символьным обозначением согласно таблице Менделеева, но и включать любую дополнительную информацию, например, о принадлежности атома к цепи или к какой-либо циклической системе.

Структура молекулы в PASS версии 1.703 представлена как неповторное множество MNA-дескрипторов 1-го и 2-го уровней. В дескрипторах 2-го уровня используется индикатор "-" для обозначения атомов в цепях.

На рисунке представлена структура никотиновой кислоты:



HC	C(C(CC-H)C(CC-C)-H(C))
HO	C(C(CC-H)C(CN-H)-H(C))
CHCC	C(C(CC-H)C(CN-H)-C(C-O-O))
CHCN	C(C(CC-H)N(CC)-H(C))
CCCC	C(C(CC-C)N(CC)-H(C))
CCOO	N(C(CN-H)C(CN-H))
NCC	-H(C(CC-H))
OHC	-H(C(CN-H))
OC	-H(-O(-H-C))
	-C(C(CC-C)-O(-H-C)-O(-C))
	-O(-H(-O)-C(C-O-O))
	-O(-C(C-O-O))

Для атома C₁ получается следующая последовательность MNA-дескрипторов:

- уровень 0: C
- уровень 1: C(CN-H)
- уровень 2: C(C(CC-H)N(CC)-H(C))
- уровень 3: C(C(C(CC-H)C(CN-H)-H(C))N(C(CN-H)C(CN-H))-H(C(CN-H)))
-

На первый (и не только на первый) взгляд в MNA-дескрипторах нет ничего нового – они похожи на очень многие уже известные структурные дескрипторы. Это не удивительно, поскольку благодаря многолетнему широкому интересу к SAR/QSAR уже предложены многие десятки, если не сотни, классов структурных дескрипторов, - и процесс «придумывания» новых дескрипторов едва ли может быть хотя бы замедлен. Однако история разработки MNA-дескрипторов такова, что поиск основополагающих идей для их конструирования привел к квантовой химии и далее – к теории квантованных полей. Где наиболее удобное полное описание квантовой системы дается ее функцией Грина, которая может быть вычислена в виде суммы ряда, членами

которого являются постепенно усложняющиеся комбинации функций Грина взаимодействующих частей системы. Так вот, каждый MNA-дескриптор строится так же, как соответствующий член разложения в ряд полной функции Грина молекулы по функциям Грина составляющих ее атомов, но отличается тем, что есть лишь последовательность символов, а не сложный математический объект, каковым является квантовая функция Грина. Поэтому MNA-дескрипторы имеют фундаментальную основу и совершенно ясные пути их развития в направлении более полного учета квантово-химического описания структуры молекул, например, перехода к пространственной структуре молекулы при наличии необходимых для этого вычислительных и информационных ресурсов.

Важной особенностью MNA-дескрипторов является их открытость – дескрипторы порождаются на основе структурной формулы, а не на основе какого-либо заранее составленного списка структурных фрагментов. Другая их особенность – сохранение целостности фрагментов структуры в том смысле, что для каждого MNA-дескриптора можно, при некотором навыке, изобразить соответствующий ему фрагмент.

В PASS особое значение имеет понятие эквивалентности структур: структуры считаются эквивалентными, если они описываются одним и тем же множеством MNA-дескрипторов. В обучающую выборку включаются только уникальные структуры. Поскольку MNA-дескрипторы не отражают стереохимических особенностей молекулы, структуры, которые имеют только стереохимические отличия, рассматриваются как эквивалентные.

Обучающая выборка (SAR base). Для прогноза в PASS используется база данных и знаний SAR base, которая создается на основе анализа обучающей выборки (выборок), содержащей структурные формулы и спектры активности биологически активных веществ. SAR base включает в себя словарь названий видов биологической активности, словарь MNA-дескрипторов, базу описаний структур и активностей веществ из обучающей выборки, данные и знания о взаимосвязях «структура - биологическая активность».

Для включения обучающей выборки в SAR base для каждого вещества выборки генерируются MNA-дескрипторы. Если структура молекулы не полностью определена, т.е. содержит неопределенный атом или остаток, то вещество не включается в SAR base. Если в SAR base обнаруживается эквивалентная структура, то существующий спектр активности вещества дополняется новыми активностями. Данные и знания о взаимосвязях «структура – биологическая активность» порождаются в ходе описанной ниже процедуры обучения.

В PASS версии 1.703 SAR base содержит 45660 описаний структуры и спектра активности лекарств, лекарственно подобных и биологически активных веществ. Словарь MNA-дескрипторов содержит 41644 разных дескрипторов 1-го и 2-го уровней.

В разных источниках информации биологические активности веществ описаны неодинаковыми терминами. Поэтому спектры активности в обучающей выборке были стандартизированы и объединены для эквивалентных веществ из многих источников. Общее количество разных видов биологической активности 1482, но 432 из них представлены менее чем 3-мя соединениями.

По умолчанию список прогнозируемых видов активности содержит 900 названий, средняя точность их прогноза – 85% по скользящему контролю.

Алгоритм прогноза. Главная цель PASS состоит в прогнозе спектров активности именно новых, еще не изученных, веществ. Поэтому общим принципом алгоритма прогноза в PASS является исключение из SAR base вещества со структурой молекулы, эквивалентной структуре молекулы вещества, спектр биологической активности которого прогнозируется. Например, ниже показаны результаты прогноза для никотиновой кислоты, структура которой показана ранее:

21 Substructure Descriptors; 0 new.

Exclude structure with activities:

- Antihypercholesterolemic
- Atherosclerosis treatment
- Cholesterol antagonist
- Cyclic AMP phosphodiesterase stimulant
- Hypolipemic
- Nucleotide metabolism regulator
- Spasmolytic
- Vitamin

334 of 900 Possible Activities at $P_a > P_i$.

P_a P_i for Activity:

- 0.887 0.007 Lipid metabolism regulator
- 0.814 0.006 Fibrinolytic
- 0.821 0.014 Cholesterol synthesis inhibitor
- 0.813 0.015 Pulmonary hypertension treatment
- 0.793 0.005 Lipoprotein lipase inhibitor
- 0.777 0.007 Cholesterol antagonist
- 0.780 0.016 Vasodilator, peripheral
- 0.752 0.006 Thromboxane B2 antagonist
- 0.747 0.007 Antihypercholesterolemic
- 0.746 0.012 Lysase inhibitor
- 0.742 0.019 Antiseborrheic
- 0.729 0.010 GABA C receptor agonist
- 0.719 0.030 Vascular (periferal) disease treatment
- 0.704 0.019 Atherosclerosis treatment
- 0.701 0.020 Prostatic (benign) hyperplasia treatment
- 0.659 0.007 Keratoses actinic (solar) treatment
- 0.670 0.031 Inflammatory Bowel disease treatment
- 0.660 0.047 Oxidoreductase inhibitor
- 0.593 0.006 Antihyperlipoproteinemic
- 0.605 0.028 Vasodilator

0.590 0.013 Antinephritic
 0.589 0.014 5 Hydroxytryptamine release inhibitor
 0.670 0.100 Fibrinogen receptor antagonist
 0.623 0.059 Sickle-cell anemia treatment
 0.595 0.031 Cytokine modulator
 0.605 0.042 Cardiovascular analeptic
 0.570 0.010 Vasodilator, cerebral
 0.569 0.012 Cystic fibrosis treatment
 0.550 0.006 Thromboxane synthase inhibitor
 0.546 0.007 Antialcoholic
 0.579 0.047 Nucleotide metabolism regulator
 0.540 0.013 Histamine release inhibitor
 . . .
 0.430 0.109 Antiasthmatic
 0.392 0.075 Spasmolytic
 0.340 0.023 Acetylcholine nicotinic agonist
 . . .
 0.295 0.113 Ligase inhibitor
 0.254 0.078 Hypolipemic
 0.311 0.136 Vasodilator, coronary

Это вещество найдено в SAR base и исключено из построения прогноза. Известный (в SAR base PASS версии 1.703) спектр активности никотиновой кислоты включает: «Antihypercholesterolemic», «Atherosclerosis treatment», «Cholesterol antagonist», «Cyclic AMP phosphodiesterase stimulant», «Hypolipemic», «Nucleotide metabolism regulator», «Spasmolytic», «Vitamin» (сохранена авторская фармакологическая терминология).

Результат прогноза спектра биологической активности представлен в виде упорядоченного списка вероятностей «быть активным» («to be active») P_a , «быть неактивным» («to be inactive») P_i , и названий соответствующих активностей. Упорядочение выполнено по убыванию разности $P_a - P_i$; таким образом, более вероятные виды активности находятся в начале спрогнозированного спектра. Спектр активности может рассматриваться любым желаемым образом, но по умолчанию в него включаются все активности, для которых $P_a > P_i$. Спрогнозированный спектр активности никотиновой кислоты включает 334 из 900 прогнозируемых видов активности при условии по умолчанию $P_a > P_i$.

Алгоритм прогноза отобран как оптимальный среди исследованных за без малого 10 лет сотен различных вариантов. Он основан на следующих данных о взаимосвязях «структура-активность»:

- n - общее количество веществ в SAR base;
- n_i - количество веществ, содержащих дескриптор i в описании структуры;
- n_k - количество веществ, содержащих активность k в спектре активности;
- n_{ik} - количество веществ, содержащих и дескриптор i в описании структуры, и активность k в спектре активности.

Для оценки спектра активности вещества по его структурной формуле вычисляются MNA-дескрипторы. Если в SAR base обнаружена эквивалентная структура, то дальнейшие вычисления проводятся с использованием величин $n-1$, n_i-1 , и, если в спектре активности эквивалентного вещества в SAR base есть активность k , то n_k-1 и $n_{ik}-1$. Все виды активности прогнозируются независимо друг от друга и для каждой активности k вычисляются следующие начальные оценки вероятности t_k :

$$p_k = n_k/n, \quad S_{0k} = 2 \times p_k - 1,$$

$$p_{ik} = n_{ik}/n_i, \quad S_k = S_{in}(\sum_i Arc)$$

$$t_k = (1 + s_k - s_{0k}) / (1 - s_k * s_{0k}) / 2$$

суммирование выполняется по MNA-дескрипторам прогнозируемого вещества, найденным в SAR base. В данном случае $n_i > 0$, и m – количество дескрипторов, $p_k = n_k/n$ – оценка априорной вероятности активности k , $p_{ik} = n_{ik}/n_i$ – оценка ложной вероятности активности k при наличии в описании структуры MNA-дескриптора i .

Вероятности P_a и P_i являются функциями начальных оценок t_k и определяются из уравнений:

$$\begin{aligned} A_k(P_a) &= t_k \\ I_k(P_i) &= t_k \end{aligned}$$

где функции A_k , I_k получаются как конечный результат процедуры обучения, которая состоит в следующем.

По SAR base, сформированной на основе обучающей выборки (выборок), вычисляются данные n , n_i , n_k , n_{ik} . Для каждой активности k для каждого соединения p из n_k активных и для каждого q из $n-n_k$ неактивных соединений в SAR base в режиме скользящего контроля с исключением по одному, т.е., после «исключения» этого соединения из SAR base, вычисляются начальные оценки t_{kp} и t_{kq} , соответственно. n_k оценок t_{kp} для активных соединений сортируются по возрастанию; $n-n_k$ оценок t_{kq} для неактивных соединений сортируются по убыванию. Функции A_k , I_k вычисляются как условные ожидания:

$$\begin{aligned} A_k(F) &= \sum_p \Pr(p-1, n_k-1, F) \times t_{kp} \\ I_k(F) &= \sum_q \Pr(q-1, n-n_k-1, F) \times t_{kq} \end{aligned}$$

где $P_r(m, n, F) = C_n^m F^m (1-F)^{n-m}$ – биномиальное распределение, $C_n^m = n! / (m! * (n-m)!)$ – биномиальные коэффициенты, F принадлежит интервалу $[0,1]$. Ясно, что A_k , и I_k являются оценками квантилей распределения начальных оценок. Таким образом, вероятности P_a и P_i являются мерой принадлежности прогнозируемого вещества к подклассам «активных» и «неактивных» веществ, а также, по построению, оценками вероятности ошибок прогноза 1-го и 2-го рода,

соответственно. Все эти интерпретации вероятностей P_a и P_i эквивалентны и полезны для анализа результатов прогноза.

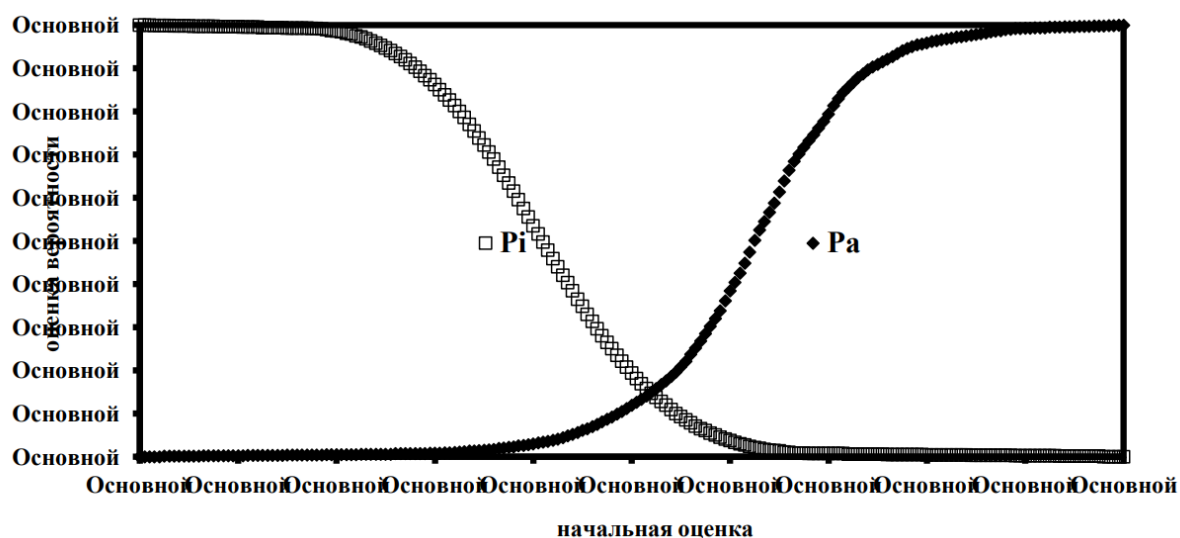


Рисунок 1 Пример оценок вероятностей как функций начальных оценок для активности «Alpha adrenoreceptor antagonist» в SAR base PASS версии 1.703

.