әл-Фараби атындағы Қазақ Ұлттық университеті
Химия және химиялық технология факультеті
Органикалық заттар , табиғи қоспалар мен полимерлер химиясы және технологиясы кафедрасы

«Полимерлі фармацевтикалық препараттардың сапасын бақылау» пәні бойынша

4-Дәріс. Дәрілік препараттар құрамындағы полимерлер: жіктелуі, қасиеттері және функционалдық маңызы

PhD, қауымд.проф. Махаева Данэля Нурлановна

Жоспар

1. Полимерлер туралы жалпы түсінік
2. Полимерлердің жіктелуі
3. Табиғи полимерлер
4. Жасанды полимерлер
5. Синтетикалық полимерлер

Полимерлер - бұл не?

- Полимерлер макромолекуланың ерекше түрі болып табылады
- **Полимер** сөзі гректің **«көп»** дегенді білдіретін **«поли»** және **«бөліктер»** немесе **«қайталанатын бірліктер»** дегенді білдіретін **«мерес»** сөздерінен шыққан.
- Полимер бір-біріне бір-бірлеп қосылған қайталанатын молекулалардың **(мономерлер)** үлкен тізбегінен тұрады.



Шығу тегі бойынша жіктелуі

1) Табиғи биополимерлер (полисахаридтер, белоктар, ДНҚ, РНҚ, каучук және т.б.)
2) Жасанды полимерлер табиғи полимерлерді химиялық өзгерістер арқылы (целлулоид, ацетат, мыс аммиак, вискоза талшығы) алынады.
3) Синтетикалық полимерлер мономерлерден алынады (синтетикалық каучуктар, талшықтар (капрон, лавсан), пластмасса).

- **Синтетикалық полимерлердің екі негізгі түрі бар**
  - Термопластиктер (пластик, пенопласт)
    - Оларды қыздыру арқылы жұмсартуға және салқындату арқылы қатайтуға болады - оңай қайта өңделеді
    - Түрлі пішіндерге оңай құйылуы мүмкін
  - Термореактивтер (эпоксидтер, желімдер)
    - Бұлар қыздырылғаннан кейін қатаяды
    - Әртүрлі пішіндерге оңай құйылуы мүмкін
    - Реформалауға болмайды

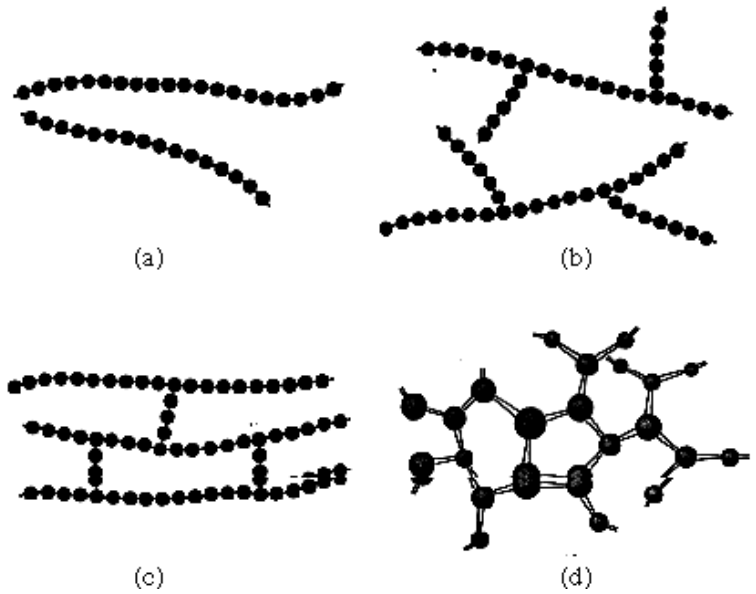
Құрамы бойынша жіктелуі

1. Органикалық
2. Элемент-органикалық (поликарборандар, кремнийорганикалық)
3. Бейорганикалық (полимерлі қалайы, селен, аморфты күкірт, қара фосфор, карабин, кварц, корунд)

Макромолекуланың құрылымы бойынша жіктелуі

- **Сызықтық**
  - Жоғары тығыздықтағы полиэтилен (HDPE), ПВХ, нейлон, мақта
- **Тармақталған**
  - Төмен тығыздық

  Полиэтилен (LDPE)
- **Айқас байланысқан**
  - Резеңке
- **Торлы**
  - Кевлар, эпоксид



Химиялық құрамы бойынша жіктелуі

1. Гомополимерлер (құрамында бірдей мономер бірліктері бар)
2. Гетерополимерлер немесе сополимерлер (әртүрлі мономер бірліктері бар)

Сополимерлер

- Сополимерлердің төрт негізгі түрі бар
- Әртүрлі мономерлер кезектесіп немесе кездейсоқ ретпен орналасуы мүмкін
  - Ауыспалы ...-АВАВАВАВАВАВАВАВ-…
  - Кездейсоқ …-ВААВАВВАВАААВВ…
- Сондай-ақ блок-сополимерлер мен графт- сополимерлер бар
  - Блок

    …-АААААААВВВВВВАААААА-…
  - Графт

    …-АААААААААААААААА-…

    |

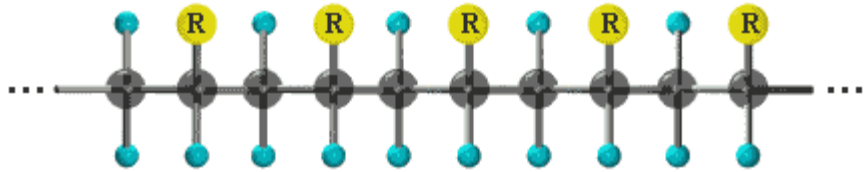
    ВВВВВВВВВ-…

Негізгі тізбектің құрамы бойынша жіктелуі

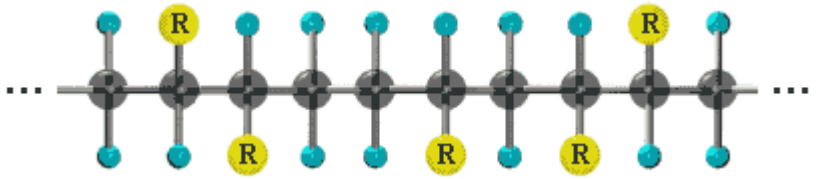
1. Гомотізбек (негізгі тізбек бір элемент атомдарын қамтиды)
2. Гетеротізбек (негізгі тізбек әртүрлі атомдарды қамтиды)

Кеңістіктік құрылымы бойынша жіктелуі

1. Стереорегулярлы (молекулалар бір кеңістіктік конфигурациядағы буындардан немесе әртүрлі кеңістіктік конфигурациядағы буындардан, бірақ белгілі бір кезеңділікпен тізбекте кезектесіп тұрады). Изотактикалық және синдиотактикалық болуы мүмкін.



2. Стереорегулярлы емес немесе атактикалық (әртүрлі кеңістіктік конфигурациядағы сілтемелердің ерікті кезектесуімен)

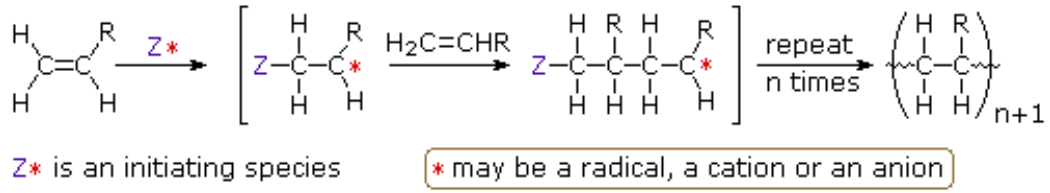


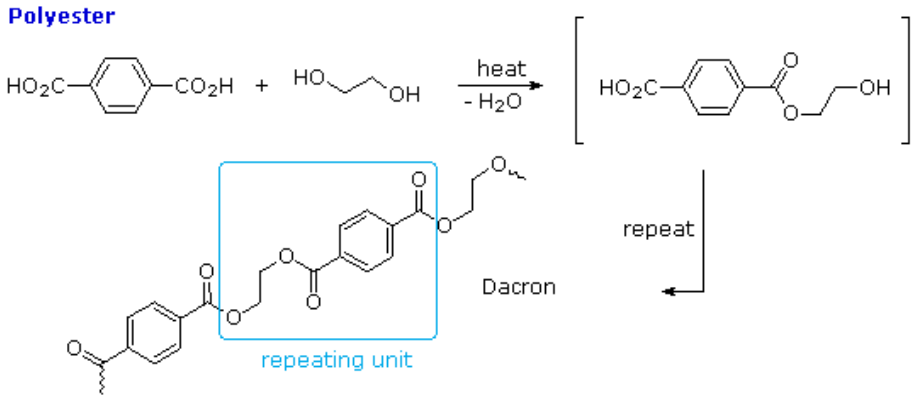
Физикалық қасиеттеріне қарай жіктелуі

1. Кристалды (ұзын стереореттік макромолекулалары бар)
2. Аморфты → жоғары серпімді
   → тұтқыр ағын
   → шыны тәрізді

Алу әдісі бойынша жіктелуі

1. Полимерлену арқылы
2. Поликонденсация арқылы





Табиғи полимерлер

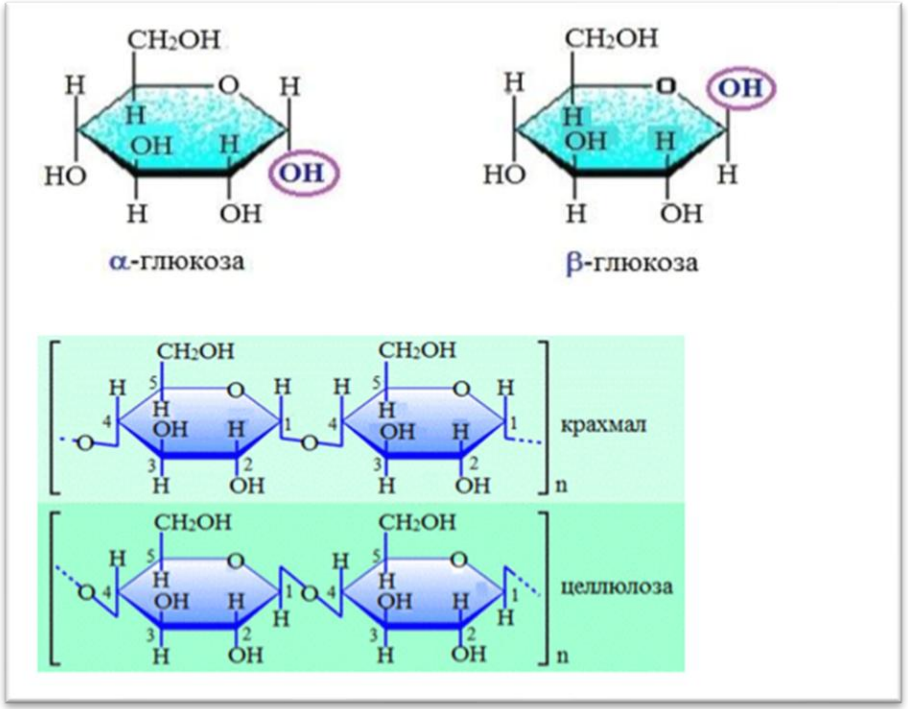


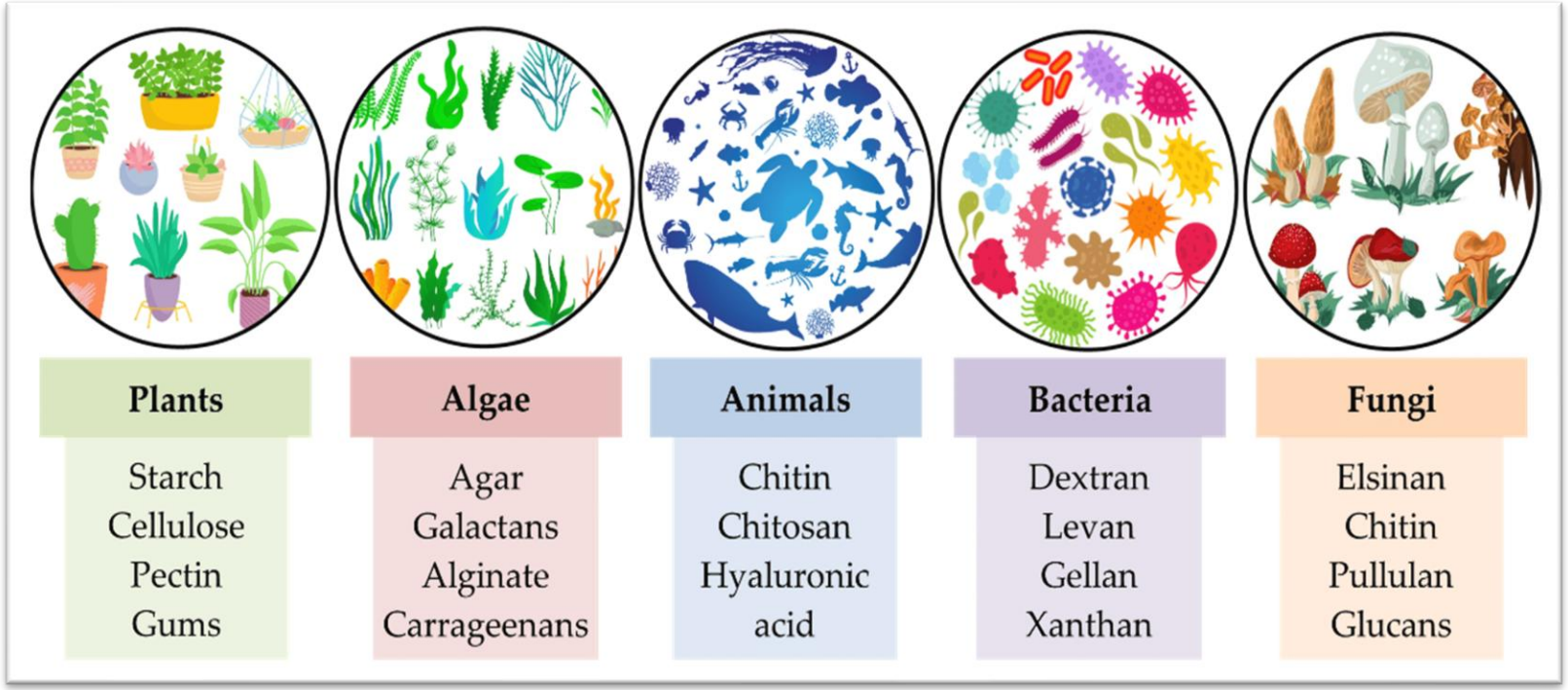
Табиғи полимерлердің қасиеттері:

•Биосәйкестік және уытсыздық
•Қауіпсіз өнімдерге дейін биодеградация
•Гидрофильділік, суды ұстап тұру қабілеті
•Гель түзу (сутектік және иондық байланыстар арқылы)
•Төмен термиялық тұрақтылық
•Механикалық қасиеттердің әртүрлілігі (жұмсақтан қаттыға дейін)
•Биологиялық белсенділікке ие болуы мүмкін (микробтарға қарсы, антикоагулянттық)

Полисахаридтер

- Полисахаридтер – бұл табиғи жоғары молекулалық көмірсулар, олардың макромолекулалары моносахарид қалдықтарынан тұрады. Полисахаридтердің құрамында әдетте гексоздар болып табылатын оннан жүз мыңға дейін моносахарид қалдықтары болады және олар **гликозидтік байланыстармен** жалғанады.





Крахмал және целлюлоза

- **Шығу тегі**

Өсімдік шикізатынан (жүгері, картоп, бидай және т.б.) алынатын полисахарид.

- **Құрылысы**

Екі фракциядан тұрады: амилоза – сызықтық α-(1→4) байланыстар

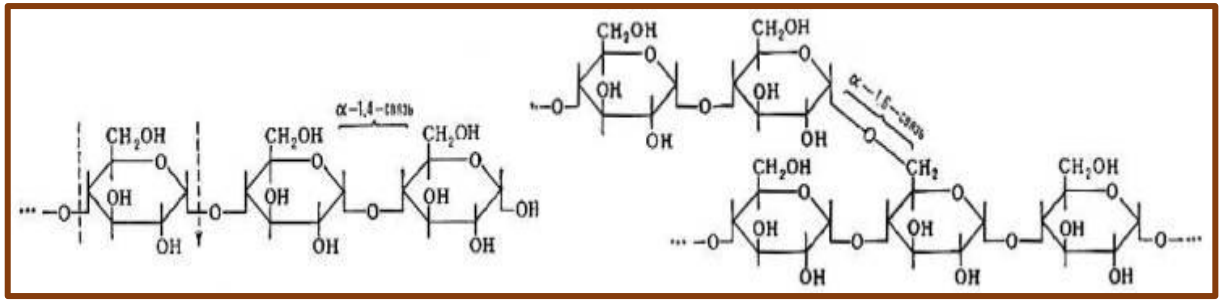
Амилопектин – тармақталған (α-(1→4) және α-(1→6) байланыстар

- **Қасиеттері**



- Гидрофильді
- Суды сіңіреді және ісінеді
- Жабысқақ (желімтек) жүйе түзеді
- Биосәйкестігі жоғары
- Химиялық тұрақтылығы салыстырмалы түрде төмен

Фармацевтикадағы қолданылуы: байланыстырғыш, толтырғыш, ко-процессинг және грануляцияда қолданылады.



- **Шығу тегі**

Өсімдік жасуша қабырғасындағы негізгі құрылымдық полисахарид.

- **Құрылысы**

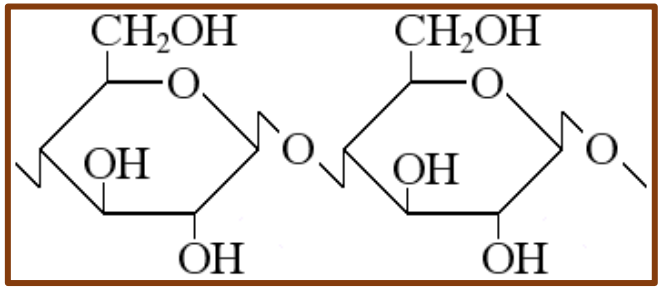
β-D-глюкозаның сызықтық полимері β (1→4) гликозидтік байланыстармен қосылған. Молекулалар арасында сутектік байланыстар түзілуі тізбектердің жоғары кристалдылығын қамтамасыз етеді.

- **Қасиеттері**



- Гидрофильді
- Суды ерімейді, бірақ ісінеді
- Жоғары механикалық беріктік
- Биосәйкестігі жоғары
- Химиялық тұрақтылығы жоғары

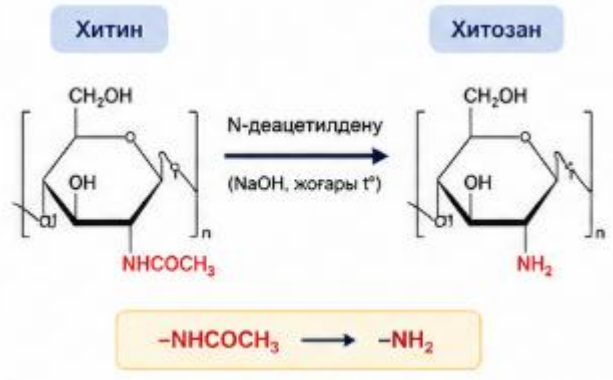
Фармацевтикадағы қолданылуы: целлюлоза туындыларын (ГПМЦ, КМЦ, ЭЦ) алу көзі, қабық түзуші, қоюландырғыш, тұрақтандырғыш және матрица түзуші.



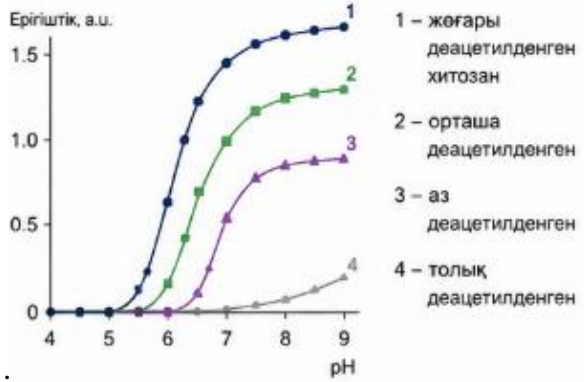
Хитозан

катиондық полисахарид, хитиннің N-деацетилденуі нәтижесінде алынатын биополимер.

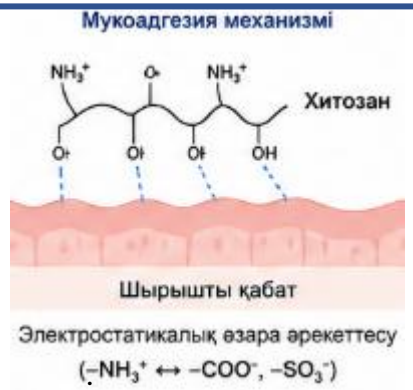
1. Шығу тегі және алынуы
Табиғи шикізат: буынаяқтылардың сыртқы қаңқасы, саңырауқұлақтар жасуша қабырғасы.
Алынуы: хитиннің N-деацетилденуі (сілтілік гидролиз)



2. Ерігіштігі және pH-қа тәуелділігі
Хитозанның ерігіштігі:
•pH-қа;
•деацетилдену дәрежесіне;
•молекулалық массаға;
•кристалдылық деңгейіне тәуелді.
Қышқыл ортада:
$–NH_2 + H^+ \rightarrow –NH_3^+$
Амин топтарының протондалуы нәтижесінде хитозан **катиондық сипат** алып, ерігіштігі артады.
Бейтарап және сілтілі ортада протондалу төмендейді → ерігіштік азаяды.



3. Негізгі қасиеттері
•Катиондық қасиет;
•Биосәйкестілік;
•Биоыдырағыштық;
•Мукоадгезивтік қасиет;
•Гель түзу қабілеті;
•Үлбір түзу қабілеті;
•pH-тәуелді ерігіштік;
•Микробтарға қарсы белсенділік көрсетуі мүмкін.



Маңызды:
Хитозанның қасиеттері оның **деацетилдену дәрежесі мен молекулалық массасына** айтарлықтай тәуелді.

4. Фармацевтикадағы қолданылуы
•Мукоадгезивті дәрілік жүйелер;
•Гидрогельдер;
•Дәрілік үлбірлер;
•Микрокапсулалар;
•Нанобөлшектер;
•Бақыланатын дәрі босап шығу жүйелері;
•Жергілікті дәрі жеткізу жүйелері;
•Көзге, мұрынға және ауыз қуысына арналған дәрілік жүйелер.

АЛЬГИНАТ

Табиғи аниондық полисахарид, қоңыр теңіз балдырларынан алынатын биополимер.

1. Шығу тегі және алынуы

Шығу тегі:

Қоңыр теңіз балдырларынан (*Laminaria, Macrocyst*
Ascophyllum және т.б.) алынады.

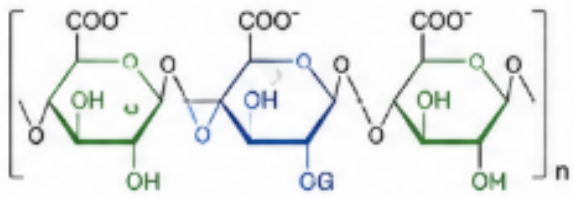


Алынуы:

Балдырларды ұсату → сілтілік экстракция → сүзу → альгинатты қышқылмен тұндыру → жуу және кептіру.

Құрылымы:

β-D-маннурон қышқылы (M) және α-L-гулурон қышқылы (G) қалдықтарынан тұрады.



2. Гель түзу механизмі

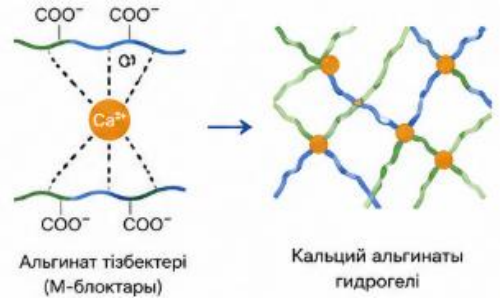
Альгинат ерітіндісі екі валентті катиондармен, әсіресе **Ca^{2+}**, иондық байланыстар түзіп, үшөлшемді гельдік тор қалыптастырады.

Альгинат–COO^- + Ca^{2+} → кеңістіктік гельдік тор

Гель түзілу механизмі көбіне **«egg-box» моделімен** түсіндіріледі.

Маңызды:

Гельдің қасиеттері альгинаттағы **M/G қатынасына** және қолданылатын катион түріне байланысты.



M/G қатынасы	Гель қасиеті
M жоғары	Икемді, серпімді
G жоғары	Қатты, берік
M ≈ G	Орташа қасиет

3. Негізгі қасиеттері

- Гидрофильді;
- Суды сіңіреді және ісінеді;
- Екі валентті катиондармен гель түзеді;
- Биосәйкестігі жақсы;
- Биоыдырағыш;
- Суды ұстап тұру қабілеті жоғары;
- Эмульсияларды тұрақтандыру қабілетіне ие;
- Гельдің қасиеттері M/G қатынасына тәуелді.

4. Фармацевтикадағы қолданылуы

- Бақыланатын дәрі босап шығу жүйелері;
- Матрицалық дәрілік жүйелер;
- Микрокапсулалар және нанобөлшектер;
- Гидрогельдер;
- Жара таңғыш материалдар;
- Көзге және мұрынға арналған гельдер;
- Эмульсиялар мен суспензияларда тұрақтандырғыш;
- Ішекке бағытталған дәрі жеткізу жүйелері.

Желатин

Табиғи ақуыздық полимер, коллагеннің ішінара гидролизі нәтижесінде алынатын биополимер

1. Шығу тегі және алынуы
Шығу тегі:
Коллаген — жануарлардың дәнекер тіндерінің негізгі құрылымдық ақуызы.
Алынуы:
Коллагенді қышқылдық немесе сілтілік өңдеу → ішінара гидролиз → **желатин**.
Желатиннің қасиеттері бастапқы коллагеннің шығу тегіне және өңдеу әдісіне байланысты өзгеруі мүмкін.

2. Желатин — негізінен аминқышқылдарынан тұратын **ақуыздық полимер**.
Суда 40 °С-тан жоғары температурада ериді, ал салқындаған кезде гель түзуге қабілетті.
Қыздыру → еру → ерітінді
Салқындату → гель түзілу





3. Негізгі қасиеттері
•Биосәйкестілігі жақсы;
•Биоыдырағыш;
•Суда ісінеді;
•Қыздырғанда ерітінді түзеді;
•Салқындағанда гель түзеді;
•Үлбір түзу қабілеті бар;
•Желімдеу және байланыстыру қасиетіне ие;
•Механикалық қасиеттері температураға тәуелді.

4. Фармацевтикадағы қолданылуы
•Қатты және жұмсақ капсулалардың қабықшасы;
•Таблеткаларда байланыстырғыш;
•Микрокапсулалар;
•Гидрогельдер;
•Дәрілік заттарды жеткізу жүйелері;
•Биоматериалдар және үлбірлер;
•Жергілікті дәрілік жүйелер.



ГПМЦ, КМЦ және этилцеллюлоза

Гидроксипропилметилцеллюлоза

- Жартылай синтетикалық целлюлоза туындысы
- Суда ериді/ісінеді
- Тұтқыр ерітінді түзеді
- Үлдір түзеді
- Гельдік матрица қалыптастырады

Қолданылуы: таблетка қабықшасы, матрицалық жүйелер, қоюландырғыш.

КМЦ / Na-КМЦ

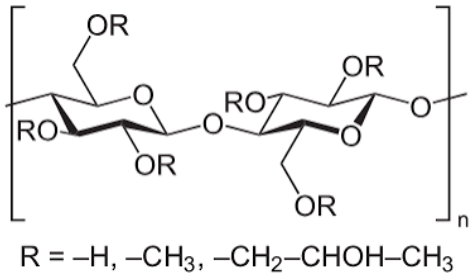
- ❑ Гидрофильді целлюлоза туындысы
- ❑ Суда ериді
- ❑ Жоғары тұтқырлық бере алады
- ❑ Суды ұстайды

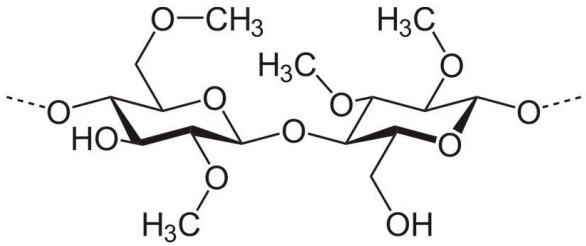
Қолданылуы: қоюландырғыш, тұрақтандырғыш, байланыстырғыш, гельдік жүйелер.

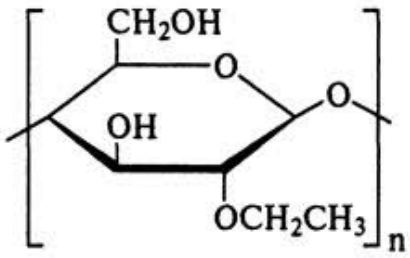
Этилцеллюлоза

- ❖ Гидрофобты целлюлоза туындысы
- ❖ Суда еримейді
- ❖ Органикалық еріткіштерде ериді
- ❖ Жақсы үлдір түзеді

Қолданылуы: қорғаныш қабық, гидрофобты матрица, дәрінің босап шығуын баяулату.







Синтетикалық полимерлер

Мономерлерден химиялық синтез арқылы алынатын полимерлер.

- Полиолефиндер
- Силикондар
- Метакрилаттар
- Полиамидтер
- Полиуретандар
- Қарапайым және күрделі полиэфирлер

Поливинилпирролидон (ПВП, PVP)

суда еритін синтетикалық жоғары молекулалық қосылыс. Оның молекуласында полярлы **лактамдық карбонил тобы (C=O)** болғандықтан, ПВП су молекулаларымен және әртүрлі дәрілік заттармен өзара әрекеттесе алады.

ПВП қолданылады:

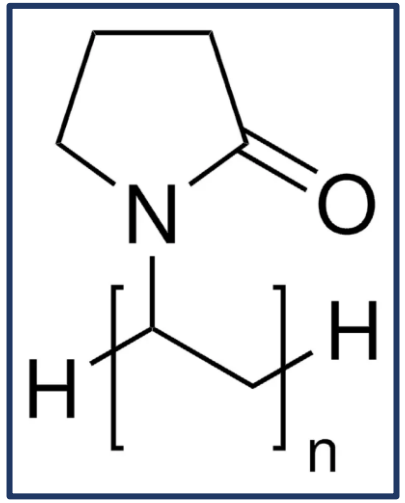
•таблеткаларды дайындауда **байланыстырғыш компонент** ретінде;

•ерітінділерді, эмульсиялар мен суспензияларды тұрақтандыру үшін;

•полимерлік қабықшалар мен дәрілік жүйелер құрамында;

•дәрілік заттардың босап шығуын реттейтін жүйелерде;

•дәрілік заттармен **полимерлік кешендер** түзу үшін.



ПВП-ның маңызды ерекшелігі - кешен түзу

ПВП құрамындағы функционалдық топтар дәрілік заттармен және басқа заттармен берік молекулааралық әрекеттесулер түзуге мүмкіндік береді.

ПВП + I_2 → ПВП–I_2 кешені

ПВП–йод кешендері антисептикалық жүйелер ретінде ұсынылған.





Поливинил спирті (PVA, ПВС)

Поливинил спирті (ПВС) құрамында қайталанатын **–CH_2–CH(OH)–** буындары бар синтетикалық полимер.

Полимер тізбегіндегі көптеген **гидроксил топтары –OH** оның сумен сутектік байланыс түзуіне себеп болады. Сондықтан ПВС гидрофильді және суда еритін полимер болып табылады.

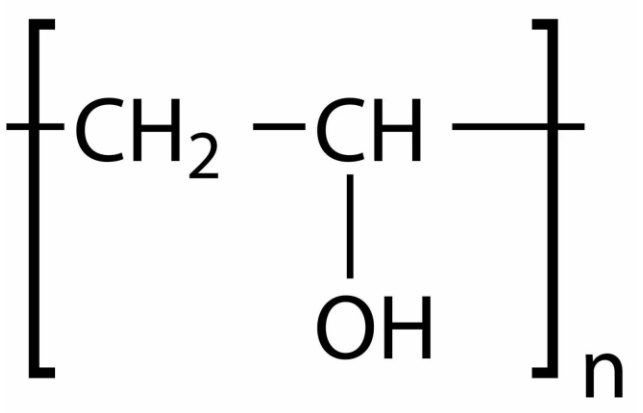
Бірақ ПВС-тің қасиеттері тек химиялық құрылыммен анықталмайды. **Молекулалық масса, гидролиз дәрежесі және тізбектер арасындағы сутектік байланыстар** оның ерігіштігіне, тұтқырлығына және үлдір түзу қабілетіне әсер етеді.

ПВС дәрілік формада не істейді?

ПВС полимерлік материалға:

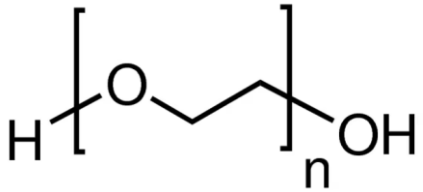
- үлдір түзу;
- құрылым қалыптастыру;
- тұтқырлықты реттеу;
- дәрілік заттың босап шығуын баяулату сияқты қасиеттер береді.

Сондықтан ПВС жаңа дәрілік формаларды жасауда, соның ішінде **үлдірлерді, гельдерде және ұзақ әсер ететін жүйелерде** маңызды.



Полиэтиленгликоль

этиленоксид негізіндегі суда жақсы еритін синтетикалық полимер.



- ПЭГ молекуласындағы көптеген эфирлік оттек атомдары сумен әрекеттеседі. Сондықтан ПЭГ-тің негізгі ерекшелігі — **жоғары гидрофильділік және суда жақсы ерігіштік**.
- ПЭГ-ті қолданудың негізгі себептерінің бірі — оның **сулы ортада жақсы еритіндігі және басқа компоненттермен үйлесуі**.

Негізгі қолданылуы:

• 👁️ **Көзге арналған дәрілік формаларда** — көз тамшылары, эмульсиялар, суспензиялар және пролонгирленген әсері бар жүйелер құрамында;

• 🧴 **Жақпамайлар мен гельдерде** — гидрофильді негіз немесе қосымша компонент ретінде;

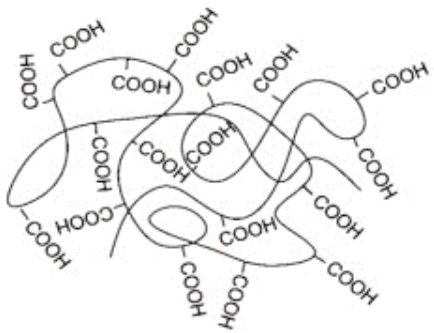
• 💧 **Еріткіш және тасымалдаушы ретінде** — дәрілік заттарды полимерлік ортада орналастыруға мүмкіндік береді;

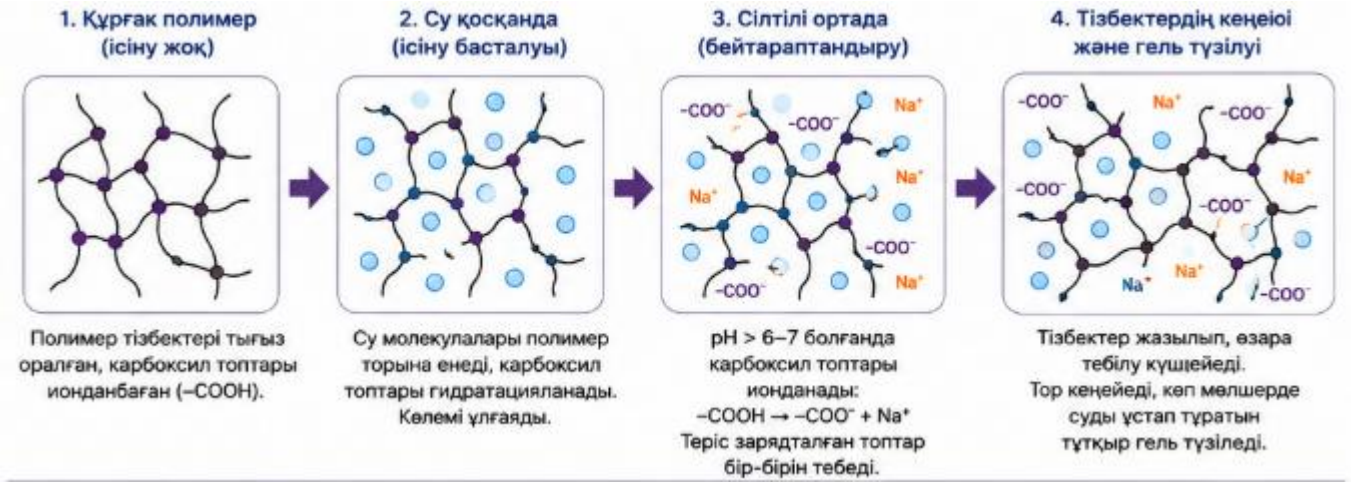
• 💊 **Дәрілік заттардың босап шығуын реттеуде** — басқа полимерлермен бірге полимерлік дәрі жеткізу жүйелерінің құрамына кіреді;

• 🔬 **Полимер–дәрілік зат кешендерінде** — функционалдық полимерлік компонент ретінде.

Карбомерлер — гель түзуші полимерлер

Карбомерлер - акрил қышқылы негізіндегі **жоғары молекулалық, көлденең байланысқан полимерлер**.





Негізгі қолданылуы:

🧴 **Гельдер** — негізгі гель түзуші ретінде;

👁️ **Офтальмологиялық дәрілік формалар** — көзге арналған гельдерде дәрілік заттың көз бетінде ұзағырақ сақталуына ықпал етеді;

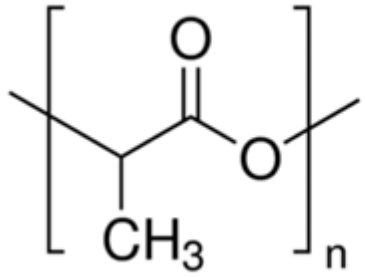
🧴 **Кремдер мен жақпамайлар** — консистенциясын және тұрақтылығын реттейді;

💧 **Суспензиялар мен эмульсиялар** — бөлшектердің тұнуын баяулатып, жүйенің тұрақтылығын арттырады;

💊 **Бақыланатын дәрі босап шығу жүйелері** — полимерлік гель арқылы дәрілік заттың диффузиясын баяулата алады;

🩹 **Жергілікті әсер ететін дәрілік формалар**

Полилактид



полилактид

Полилактид (PLA) - сүт қышқылы негізіндегі **биоыдырайтын синтетикалық полиэфир**. Оның негізгі ерекшелігі — полимердің біртіндеп ыдырау қабілеті.



Организмнің сулы ортасында бұл байланыстар біртіндеп гидролизденеді:
PLA + H_2O → төмен молекулалық өнімдер → біртіндеп биоыдырау

- 💊 **Бақыланатын дәрі жеткізу жүйелері** — полимерлік матрица ретінде;
- 🔬 **Микрокапсулалар** — дәрілік затты полимер матрицасына енгізу үшін;
- 🧬 **Полимерлік микробөлшектер мен нанобөлшектер** — дәрілік заттарды тасымалдаушы ретінде;
- 💉 **Биоыдырайтын имплланттар** — уақыт өте келе организмде ыдырайтын материал ретінде;
- 🫧 **Тін инженериясы** — биоыдырайтын полимерлік құрылымдар жасау үшін.

Полимерлік материалдардың сапасын бақылау

Химиялық сәйкестендіру
↓
Тазалық
↓
Молекулалық сипаттамалар
↓
Физика-химиялық қасиеттер
↓
Функционалдық қасиеттер
↓
Дәрілік формадағы мінез-құлқы

Негізгі көрсеткіштер

- молекулалық масса;
- молекулалық-массалық таралу;
- тұтқырлық;
- ерігіштік;
- pH;
- ылғал мөлшері;
- функционалдық топтар;
- термиялық қасиеттер;
- гель түзу/ісіну;
- бөлшек өлшемі;
- микробиологиялық тазалық.

Қорытынды

- Полимерлер - дәрілік препараттардың құрамындағы маңызды функционалдық компоненттер. Олардың қасиеттері **химиялық құрылысына, молекулалық массасына, макромолекула құрылысына, функционалдық топтарына және өзара әрекеттесу қабілетіне** тәуелді.
- Дәрілік технологияда табиғи, жасанды және синтетикалық полимерлер әртүрлі қызмет атқарады: **байланыстырғыш, қоюландырғыш, тұрақтандырғыш, қабық түзуші, гель түзуші, дәрілік заттарды тасымалдаушы және дәрінің босап шығуын реттеуші** компоненттер ретінде қолданылады.