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

«Биотехнология және биоинженериядағы полимерлер» пәні бойынша

4 дәріс. Гидрогельдер: қасиеттері және қолданылуы.

PhD, қауымд.проф. Махаева Данэля Нурлановна

Дәрістің жоспары, мақсаты мен міндеттері

Дәрістің мақсаты

Гидрогельдердің құрылысын, жіктелуін, түзілу механизмдерін, ісіну заңдылықтарын және фармацевтикалық-биомедициналық қолданылуын жүйелі түсіндіру.

Дәрістің жоспары

Гидрогель ұғымы және жіктелуі.

Химиялық және физикалық торлану механизмдері.

Гидрогельдерді алу тәсілдері және негізгі әрекеттесулер.

Ісінуі, кеуектілігі және сыртқы факторларға жауабы.

Фармацевтикалық және биомедициналық қолданылуы.

Міндеттері

Гидрогель құрылымы мен қасиеттерін байланыстыру; негізгі мысалдарды салыстыру; қолданылу ерекшеліктерін түсіндіру.

Гидрогель ұғымы және құрылымдық ерекшеліктері

Гидрогель — суды немесе биологиялық сұйықтықтарды көп мөлшерде сіңіріп, сақтай алатын гидрофильді полимерлердің үш өлшемді көлденең байланысқан торы.

Суды сіңіру

Гидрогель торы суды сіңіріп, көлемін ұлғайтады. Бастапқы дәріс материалында кейбір жүйелер үшін 1 г құрғақ полимерге 2 кг-ға дейін су сіңіру мүмкіндігі келтірілген.

Үш өлшемді тор

Полимер тізбектері физикалық немесе химиялық байланыстар арқылы бірігеді. Тор ерімей сақталып, сұйықтықты өз құрылымында ұстайды.

Тордың түрлері

Зарядталмаған тор; ионогенді топтары бар полиэлектролиттік тор; суда гидрофобты топтары ассоциацияланатын тор.

Гидрогельдің қасиеттерін анықтайтын негізгі сипаттар

Полимердің химиялық табиғаты мен гидрофильді топтарының мөлшері.

Торлану тығыздығы, кеуектілік және макромолекулалардың өзара әрекеттесуі.

Гидрогельдердің жіктелуі

Жіктеу белгісі	Түрлері	Мысалдар / сипаттамасы
Полимердің шығу тегі	Табиғи; синтетикалық	Табиғи: коллаген, альгинат, хитозан, желатин, гиалурон қышқылы, целлюлоза, фиброин.
Синтетикалық полимердің сипаты	Биоыдырайтын; биоыдырамайтын	Полилактид және полиэтиленгликоль сополимерлері сияқты синтетикалық жүйелер.
Торлану түрі	Химиялық; физикалық	Коваленттік байланыстар немесе иондық, сутектік, гидрофобтық әрекеттесулер.

Табиғи және синтетикалық гидрогельдердің салыстырмалы ерекшеліктері

Табиғи полимерлер: биоүйлесімділігі жоғары болуы мүмкін, бірақ механикалық беріктігі мен партияаралық тұрақтылығы төменірек.

Синтетикалық полимерлер: беріктігі мен ыдырау жылдамдығын реттеу мүмкіндігі жоғары; кей жүйелердің құны жоғары және биологиялық ыдырауы шектеулі.

Химиялық және физикалық гидрогельдер

Сипаттама	Химиялық гидрогель	Физикалық гидрогель
Байланыс түрі	Макромолекулалар коваленттік көлденең байланыстармен бірігеді.	Иондық тартылыс, сутектік байланыс, гидрофобтық және басқа физикалық әрекеттесулер.
Қайтымдылығы	Байланыстар көбіне қайтымсыз; желі тұрақты.	Гельдену көбіне қайтымды: гель ⇄ золь.
Түзілу тәсілі	Тігуші агент, радикалдық полимерлену, химиялық реакциялар.	Иондар қосу, салқындату/мұздату, сутектік байланыс немесе гидрофобтық ассоциация.

Гидрогельдің соңғы қасиеті тордың түріне, көлденең байланыстардың тығыздығына және қолданылатын ортаға тәуелді.

Гидрогельдерді алу және айқас байланыстыру әдістері

Айқас байланыстыру әдістері

- Химиялық тігуші агенттер;
- гамма-сәулелену немесе жеделдетілген электрондар;
- ультракүлгін сәулелену;
- термиялық өңдеу.

Химиялық гидрогель синтезінің жолдары

- Гидрофильді мономерлерді тігуші агент қатысында үш өлшемді полимерлеу;
- дайын макромолекулаларды өзара байланыстыру;
- мономерлерді табиғи полимерлерге егу;
- полимерлердің химиялық реакциялары.

Үш өлшемді полимерлеудің жалпы құрамы

Мономер
Гидрофильді винил мономері

Инициатор
Полимерленуді бастайды

Тігуші агент
Үш өлшемді тор түзеді

Гидрогель
Айқас байланысқан желі

Химиялық гидрогель синтезінің негізгі кезеңдері

1. Қоспаны дайындау

Мономер, инициатор және тігуші агент белгіленген қатынаста араластырылады.

2. Дегазация

Қоспа аргон немесе азотпен көпіршіктендіріледі. Оттегі радикалдық инициирлеуді тежеуі мүмкін.

3. Полимерлену

Мономерлер полимерленіп, көлденең байланысқан үш өлшемді тор түзіледі.

4. Жуу және тазарту

Реакцияға түспеген мономерлер сумен экстракцияланады; тазарту уақыты мен су ауыстыру жиілігі маңызды.

Ескерту: реакцияланбаған мономерлердің кейбірі уытты болуы мүмкін; мысалы, акриламидке қатысты қауіпсіздік талаптары қатаң сақталуы қажет.

Радиациялық айқас байланыстыру: артықшылықтары мен шектеулері

Артықшылықтары	Шектеулері
Дайын полимерден гидрогель алынғанда, тігуші агент қалдығын жуу қажеттілігі азаюы мүмкін.	Кейбір полимерлер айқаспай, керісінше макромолекулалық тізбектерінің үзілуіне ұшырайды; мысалы, кейбір полисахаридтер.
Радиациялық өңдеу кезінде гидрогельді зарарсыздандыруға болады.	Белсенді ингредиенттер радиация әсерінен өзгеруі мүмкін.
Айқастыру мен зарарсыздандыруды соңғы қаптамада жүргізу мүмкіндігі бар.	Радиациялық қондырғылардың құны жоғары; денсаулық пен қауіпсіздік талаптары ерекше бақылауды қажет етеді.

Әдісті таңдау полимердің радиацияға төзімділігіне, құрамындағы белсенді заттарға және өнімнің стерильдік талаптарына байланысты.

Физикалық гидрогельдердің түзілуіне қатысатын әрекеттесулер

Иондық әрекеттесулер

Қарама-қарсы зарядталған топтар мен көпвалентті иондар полимер тізбектерін байланыстырады.

Сутектік байланыстар

Полярлы топтар арасындағы сутектік байланыстар желі түзіп, кей жүйелерде кристалдық аймақтар қалыптастырады.

Гидрофобтық әрекеттесулер

Сулы ортада гидрофобты топтар бір-бірімен ассоциацияланып, уақытша тор түзуі мүмкін.

Ван-дер-Ваальс күштері

Полимер тізбектерінің жақындасуына ықпал ететін әлсіз молекулааралық күштер.

Физикалық тордың байланыстары салыстырмалы әлсіз болғандықтан, температура, еріткіш құрамы және иондық орта өзгергенде гель қасиеті өзгеруі мүмкін.

Физикалық гидрогельдер: ПВС криогельдері және Плуроniктер

Поли(винил спирті) криогельдері

• ПВС суда еріту үшін шамамен 80 °C-қа дейін қыздыруды қажет етеді.
• Макромолекулалар арасындағы сутектік байланыстар және жартылай кристалдық аймақтар оның ерігіштігін шектейді.
• Мұздату–еріту циклдері физикалық байланыстар мен кристалдық домендердің түзілуіне ықпал етіп, криогель қалыптастырады.

Плуроniктер негізіндегі термогельдер

• Плуроniктер — полиэтиленгликоль мен полипропиленгликольдің блок-сополимерлері (PEG–PPG–PEG).
• Температура өзгергенде гидрофобтық әрекеттесулер күшейіп, ерітінді гельге айналуы мүмкін.
• Мұндай мінез-құлық төмен критикалық еру температурасы бар полимерлік жүйелерге тән.

Негізгі айырмашылық: ПВС криогельдерінде сутектік байланыс пен кристалдану маңызды, ал Плуроniктерде температураға тәуелді гидрофобтық ассоциация басым.

Иондық гидрогельдер: альгинат жүйелері

Альгинат — қоңыр балдырлардан алынатын аниондық полисахарид; оның тізбегі маннурон (M) және гулурон (G) қышқылдарының блоктарынан тұрады.

Суда еруі

Натрий және калий альгинаттары суда ериді және тұтқыр ерітінділер түзе алады.

Иондық гельдену

Ca^{2+}, Sr^{2+}, Zn^{2+} сияқты екі валентті катиондар альгинат тізбектерін байланыстырады.

«Жұмыртқа қорабы»

G-блоктары катиондармен координацияланып, кеңістіктік иондық тор түзуге қатысады.

Иондық гель түзілуінің сызбасы

Натрий альгинаты
Суда еріген полимер

→

Ca^{2+} қосу
Иондық көпірлер

→

Альгинат гелі
Үш өлшемді тор

Альгинат гелі арқылы инкапсуляциялау

Натрий альгинатының ерітіндісін белсенді ингредиентпен, тірі жасушалармен немесе бактериялармен араластырады. Қоспаны кальций хлориді ерітіндісіне тамшылатып енгізгенде гель микротүйіршіктері түзіледі.

1. Араластыру

Альгинат ерітіндісі + белсенді зат / жасуша

2. Тамшылату

Қоспаны $CaCl_2$ ерітіндісіне енгізу

3. Гель түйіршігі

Ca^{2+} әсерінен альгинат торы түзіледі

4. Инкапсуляция

Белсенді зат немесе жасуша гель ішінде ұсталады

Фармацевтикалық және биомедициналық қолдану мысалдары

Дәрілік немесе биоактивті заттарды гель матрицасына енгізу.

Жасушалар мен микроорганизмдерді қорғау және иммобилизациялау.

Альгинат негізіндегі жара таңғыштары мен микрогельдік жүйелер.

Карбопол® гельдері және pH-қа тәуелді гельдену

Карбополдың табиғаты

Карбопол — көлденең байланысқан поли(акрил қышқылы) негізіндегі полимер. Бастапқыда ақ үлпілдек ұнтақ түрінде болады; бөлшектері гидратация кезінде микрогельдер түзеді.

pH өзгергендегі қасиеті

Қышқыл ортада карбоксил топтары аз иондалған күйде болады. pH жоғарылағанда –COOH топтары $–COO^-$ түріне ауысып, тізбектердің тебілуі мен гель көлемі артады.

pH өзгерісінің ықпалы

pH = 4–5

Карбопол ионсызданған күйге жақын; ерітінді тұтқырлығы төменірек.

pH = 7–8

Иондану артады; зарядталған топтардың тебілуі гельдің ісінуіне ықпал етеді.

Қолданылуы

Көзге енгізуге арналған in situ гельдік жүйелер; дәрілік ерітінділер.

Гидрогельдердің негізгі сипаттамалары және ісінуі

Ісіну қабілеті

Суды сіңіру және ұстап тұру мүмкіндігі.

Механикалық қасиеттер

Гельдің пішінін сақтау және жүктемеге төзімділігі.

Желі құрылымы

Көлденең байланыстар мен тізбек арақашықтығы.

Кеуектілік

Кеуектердің мөлшері мен таралуы сұйықтық және молекула тасымалына әсер етеді.

Ісіну кинетикасы

Уақыт бойынша гидрогель көлемі немесе массасының өзгеруі.

Ісіну дәрежесін есептеу

$$DS = (\text{ісінген үлгі} - \text{құрғақ үлгі}) / \text{құрғақ үлгі}$$

Гидрогельдердің ісінуіне және кеуектілігіне әсер ететін факторлар

Фактор	Ісіну мен құрылымға әсері
Полимердің химиялық табиғаты	Гидрофильді топтар саны артқан сайын суды сіңіру қабілеті жоғарылауы мүмкін; полиэлектролиттік топтар зарядтық әсер береді.
Торлану тығыздығы	Айқас байланыстар жиілеген сайын тізбектердің қозғалысы шектеліп, ісіну әдетте төмендейді.
Тізбек серпімділігі және Mc	Айқас байланыстар арасындағы орташа молекулалық масса мен тізбек икемділігі тепе-теңдік ісінуге ықпал етеді.
Кеуектілік	Кеуек өлшемі мен таралуы судың енуіне және заттардың диффузиясына әсер етеді.

Кеуекті құрылымды зерттеу

Ісінген үлгіні мұздату → вакуумда кептіру (лиофилизация) → сканерлеуші электрондық микроскопия (SEM).

Сыртқы әсерге жауап беретін «ақылды» гидрогельдер

«Ақылды» гидрогельдер температура, ортаның pH-ы немесе химиялық құрамы өзгергенде ісіну дәрежесін өзгерте алады; кей жағдайда гель көлемі күрт азаяды.

Тітіркендіргі	Полимер торындағы өзгеріс	Макроскопиялық жауап
pH	Иондану деңгейінің өзгеруі	Тізбектердің тартылуы/тебілуі және ісіну
Температура	Гидрофобтық әрекеттесулердің өзгеруі	Ісінудің артуы немесе коллапс
Глюкоза	Глюкозаны танитын/ферменттік жүйе	Дәрілік заттың босап шығуын іске қосу
Ерітінді құрамы	Иондық күш пен еріткіш өзгеруі	Тордың гидратациясы мен көлемінің өзгеруі

Коллапс — сыртқы жағдай өзгергенде гель көлемінің күрт төмендеуі.

pH- және температураға сезімтал гидрогельдер

pH-қа сезімтал гидрогельдер

• Әлсіз аниондық гельдерде карбоксил топтары қышқыл ортада протондалған, ал pH жоғарылағанда иондалған болады.
• Әлсіз катионды гельдерде амин топтарының протондалу дәрежесі pH-қа тәуелді.
• Амфотерлі гельдерде қышқылдық және негіздік топтар қатар кездеседі; ісіну pH-қа байланысты күрделі түрде өзгереді.

Температураға сезімтал гидрогельдер

• Поли(N-изопропилакриламид) және басқа поли(N-алкилакриламидтер) температураға сезімтал полимерлер қатарына жатады.
• Сондай-ақ поливинилметил эфирі, поли(N-винилкапролактам) және этиленоксид–пропиленоксид сополимерлері зерттеледі.
• Температура өзгерісі гидратация мен гидрофобтық ассоциация тепе-теңдігін өзгертеді.

Жүйенің нақты жауабы полимердің функционалдық топтарына, құрамына, торлану дәрежесіне және сыртқы ортаның параметрлеріне тәуелді.

Глюкозаға жауап беретін гидрогельдер

Глюкозаға жауап беретін жүйелерде қан құрамындағы глюкозаның болуы молекулалық «қақпаның» жұмысын қоздырып, инсулиннің бөлінуін басқаруға негіз бола алады.

Глюкоза

Ортадағы глюкоза мөлшері өзгереді

GOD жүйесі

Глюкозаны тану/ферменттік реакция

Гидрогель жауабы

Жергілікті химиялық орта өзгереді

Инсулин

Молекулалық қақпа арқылы босап шығады

Маңызды идея: гидрогель тек дәрілік затты ұстайтын матрица емес, сыртқы химиялық сигналды қабылдап, босап шығуды өзгерте алатын функционалдық жүйе ретінде қарастырылады.

Гидрогельдердің фармацевтикалық және биомедициналық қолданылуы

Жара таңғыштары

Ылғалды ортаны сақтау, экссудатты сіңіру және жараны қорғау.

Контактілі линзалар

Мөлдірлік, ылғалдылық және оттегі өткізгіштігі бар материалдар.

Дәрілік заттарды жеткізу

Белсенді затты енгізу, ұстау және босап шығуын реттеу.

Биоматериалдар

Гидратталған, жұмсақ және кеуекті полимерлік жүйелер.

Тін инженериясы

Жасушаларға арналған гидратталған матрица және тірек құрылымдар.

Қолдану саласын таңдау кезінде гидрогельдің биоүйлесімділігі, механикалық беріктігі, ісінуі, кеуектілігі және ыдырау сипаты ескеріледі.

Гидрогельдер негізіндегі жара таңғыштары

Жара таңғышы жараны қоршаған ортадан қорғап, жазылу үдерісіне қолайлы ылғалды және газ алмасуға мүмкіндік беретін ортаны қамтамасыз етуі керек.

Талап / функция	Түсіндірме
Қорғаныш	Механикалық әсерден, ластанудан және патогенді микроорганизмдерден қорғау.
Сіңіру	Экссудатты, токсиндерді және микробтық массаны сіңіру.
Ылғал тепе-теңдігі	Жараның кебуін де, таңғыш астында сұйықтықтың шамадан тыс жиналуын да болдырмау.
Газ алмасу	Су буы мен оттегінің жеткілікті өтуін қамтамасыз ету.
Жарақатсыз алу	Жара бетіне шамадан тыс жабыспау және ауыстырғанда ауырсынуды азайту.
Қосымша белсенділік	Қажет болғанда антисептикалық немесе қалпына келуді қолдайтын әсер беру.

Негізгі таңғыш түрлері: альгинатты, гидрогельді және гидроколлоидты.

Жара таңғыштарындағы гидрогельдердің әрекеті және мысалдары

Альгинатты таңғыштар

Кальций және натрий альгинаттары жара сұйықтығымен немесе қанмен әрекеттесіп, ісінеді және қорғаныш гель қабатын түзеді. Талшық, төсем және таспа пішіндерінде болуы мүмкін.

Гидрогельді таңғыштар

Карбоксиметилцеллюлоза, желатин, пектин немесе альгинат сияқты гель түзетін полимерлерден дайындалады. Жараға су бере де, жара сұйықтығын сіңіре де алады.

Йод бөлетін таңғыштарға мысал

Oxyzyme және Iodozyme жүйелері төмен деңгейдегі сутегі асқын тотығын түзетін биохимиялық жүйе арқылы таңғышта йодтың түзілуіне негізделген.

Йод таңғыш ішінде бактерияларға қарсы орта қалыптастыруға көмектеседі.

Гидрогель таңғыштарының су буы мен оттегін өткізуі және сұйық суды ұстап қалуы олардың жарамен өзара әрекеттесуін анықтайды.

Гидрогельдер жұмсақ контактілі линзалар материалы ретінде

Контактілі линза материалы мөлдір, механикалық тұрақты, ылғалданған және оттегіні жеткілікті өткізе алатын болуы қажет.

Негізгі талаптар

- Оптикалық мөлдірлік;
- механикалық тұрақтылық;
- оттегі өткізгіштігі;
- ылғалдылық және көз бетімен үйлесімділік.

Оттегі өткізгіштігі (Dk)

Линза материалының оттегіні өткізу қабілеті қысым айырмасы жағдайында бірлік аудан мен бірлік қалыңдық арқылы өтетін оттегі ағынымен сипатталады. Өлшеу көз температурасына жақын жағдайда жүргізіледі.

Дәрілік контактілі линзалар: енгізу тәсілі және шектеулері

Дәрілік затты линзаға сіңірудің дәстүрлі тәсілі — линзаны офтальмологиялық ерітіндіге жібітіп, кейін көзге енгізу.

Шектеулері: жүктелетін мөлшер препараттың линза матрицасындағы ерігіштігімен шектеледі; дәрі бірнеше сағат ішінде тез таралуы мүмкін; линзаны жүктеу уақыты ұзақ.

Гидрогельдер арқылы дәрілік заттарды жеткізу

Гидрогельге дәрілік затты енгізу

1) Дәріні, мономерді, инициаторды және тігуші агентті араластырып, кейін полимерлеу.
2) Дайын гидрогельді дәрілік ерітіндіде тепе-теңдікке дейін ісіндіріп, препаратты торға енгізу.

Босап шығу механизмі

Дәрілік зат гидрогель торынан диффузия арқылы бөлінуі мүмкін. Процесс полимер торының тығыздығына, ісіну дәрежесіне және дәрінің полимермен әрекеттесуіне тәуелді.

Қолданудың мысалдары

Supprelin LA — гистрелин ацетаты бар биоыдырамайтын гидрогель резервуары түріндегі теріасты имплантаты; бастапқы материалда оның цилиндрлік резервуарының өлшемі 3,5 см × 3 мм және дәрі мөлшері 50 мг деп келтірілген.

Гидрогельді микроинелер құрғақ күйде қатты әрі үшкір; теріге енгізілгенде ылғалданып, ісінген полимер арқылы су жолдарын қалыптастырады және дәріні жеткізуге мүмкіндік береді.

Қорытынды

Гидрогельдер — суды көп мөлшерде сіңіріп, сақтайтын үш өлшемді гидрофильді полимерлік торлар.

Олардың қасиеттері полимер табиғатына, химиялық немесе физикалық торлануына және молекулааралық әрекеттесулерге тәуелді.

Ісіну, кеуектілік және сыртқы әсерлерге жауап беру гидрогельдің фармацевтикалық және биомедициналық қызметін анықтайды.

Альгинат, Карбопол және Плуроniктер негізіндегі жүйелер гель түзілу механизмдерінің әртүрлілігін көрсетеді.

Жара таңғыштары, контактілі линзалар, дәрілік тасымалдаушылар, имплантаттар мен микроинелер — гидрогельдерді қолданудың маңызды бағыттары.

Бақылау сұрақтары

1. Гидрогель дегеніміз не және оның үш өлшемді торының негізгі қызметі қандай?
2. Химиялық және физикалық гидрогельдердің айырмашылығы неде?
3. Гидрогельдерді алу мен айқас байланыстырудың қандай әдістері бар?
4. Альгинаттың Ca^{2+} иондарымен гель түзу механизмі қалай түсіндіріледі?
5. Карбопол гельдерінің pH өзгергендегі қасиеті қалай өзгереді?
6. Гидрогельдердің ісіну дәрежесіне қандай факторлар әсер етеді?
7. pH-, температура- және глюкозаға жауап беретін гидрогельдерге мысал келтіріңіз.
8. Гидрогельдердің жара таңғыштарында, контактілі линзаларда және дәрі жеткізу жүйелерінде қолданылуын сипаттаңыз.