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

8 дәріс. Биоактивті агенттер мен дәрілік заттарды бағытталған жеткізуге арналған полимерлік тасымалдаушылар

PhD, қауымд.проф. Махаева Данэля Нурлановна

Дәрістің мақсаты, міндеттері және жоспары

Дәрістің мақсаты

Биоактивті агенттер мен дәрілік заттарды мақсатты және бақыланатын түрде жеткізуге арналған полимерлік тасымалдаушылардың құрылымын, босап шығу механизмдерін, алу технологияларын және қолданылатын материалдарды түсіндіру.

Дәрістің жоспары

Полимерлік тасымалдаушылардың қажеттілігі және негізгі міндеттері.

Бақыланатын босату жүйелеріне қойылатын талаптар.

Дәрілік заттардың диффузия, ісіну, химиялық ыдырау және эрозия арқылы бөлінуі.

Дәрілік жеткізу жүйелерінің түрлері мен оларды алу тәсілдері.

Синтетикалық және табиғи полимерлік материалдар.

Сыртқы сигналға жауап беретін интеллектуалды жүйелер.

Міндеттері

Дәріні жеткізу жүйелерінің артықшылықтарын түсіндіру; босап шығу механизмдерін салыстыру; материал мен технологияны таңдау факторларын сипаттау.

Неліктен дәрілік заттарды бағытталған жеткізу қажет?

Дәстүрлі дәрілік формалар

Капсулалар, таблеткалар, патчтар және инъекциялар белсенді затты ағзаға енгізудің кең таралған тәсілдері болып табылады.

Негізгі мәселе

Дәстүрлі енгізу кезінде биологиялық сұйықтықтардағы белсенді зат концентрациясы ауытқиды. Бұл артық дозалануға немесе емдік әсердің жеткіліксіз болуына әкелуі мүмкін.

Мүмкін болатын салдарлар

Препараттың қандағы концентрациясы терапевтік аралықтан ауытқуы мүмкін.

Дәрілік зат шамадан тыс жұмсалады, ал кей жағдайда тиімділігі жеткіліксіз болады.

Жиі дозалау және өндіріс/пайдалану шығындары терапияның қолайлылығына әсер етеді.

Дәрілік затты мақсатты мүшеге бағыттау және гендік терапияда генетикалық материалды жасушаларға жеткізу.

Сондықтан белсенді затты қажетті орынға жеткізіп, оның босап шығуын уақыт бойынша реттейтін жүйелер қажет.

Полимерлік тасымалдаушылардың мәні мен қызметі

Полимерлік тасымалдаушы — дәрілік зат полимердің негізгі тізбегіне, бүйірлік немесе соңғы топтарына бекітілетін, не дәрілік молекуланы матрица ішінде ұстайтын полимерлік жүйе.

Ковалентті бекіту

Белсенді зат полимер тізбегіне немесе функционалдық тобына химиялық байланыспен қосылады.

Физикалық инкапсуляция

Препарат полимер матрицасында, микросферада, нанобөлшекте немесе басқа тасымалдаушы құрылымда орналасады.

Биоактивті полимер

Кейбір полимерлер арнайы дәрілік топ болмаса да, биологиялық белсенділік көрсете алады. Бастапқы дәрісте ісікке қарсы, вирусқа қарсы және микробқа қарсы белсенділік мысал ретінде келтірілген.

Дәрісте келтірілген биоактивті синтетикалық полимерлер

Дивинил эфирі мен малеин ангидридінің сополимерлері; карбон қышқылдарының сополимерлері; нуклеин қышқылдарының винил аналогтары; кейбір металлорганикалық полимерлер.

Бақыланатын босату жүйелерінің мақсаты мен талаптары

Бақыланатын босатудың қажеттілігі

• Қандағы емдік белсенді қосылыстың тұрақты концентрациясын сақтау.
• Препараттың болжамды және қайталанатын жылдамдықпен ұзақ уақыт босап шығуы.
• Жартылай шығарылу кезеңі қысқа биоактивті қосылыстарды қорғау.
• Жанама әсерлер мен жиі дозалауды азайту.
• Терапияны оңтайландырып, пациенттің емге бейімділігін арттыру.
• Дәрілік зат тұрақтылығына қатысты мәселелерді шешу.
Уыттылық пен иммуногенділікті төмендетіп, препараттың пациентке төзімділігін арттыру.

Идеалды полимерлік жүйеге қойылатын талаптар

• Инертті және биоүйлесімді болуы.
• Механикалық беріктігі жеткілікті болуы.
• Препараттың бақылаусыз босап шығуын болдырмауы.
• Имплантациялауға және алып тастауға қолайлы болуы.
• Науқасқа айқын жайсыздық тудырмауы.
• Дайындауға және зарарсыздандыруға ыңғайлы болуы.

Жүйе құрылымы препараттың қажетті босап шығу профиліне және енгізу жолына сәйкес таңдалады.

Дәрілік заттың босап шығуына әсер ететін факторлар

Факторлар тобы	Нақты сипаттамалар
Полимердің химиялық табиғаты	Химиялық құрылымы мен құрамы; мономерлердің орналасуы; иондық топтар; тізбектегі кездейсоқ буындар мен ақаулар; кеңістіктік құрылым.
Молекулалық сипаттамалар	Молекулалық масса және оның таралуы; төмен молекулалық массалы қосылыстардың болуы.
Өндіріс және сақтау	Өндірістік процестің параметрлері; зарарсыздандыру; сақтау шарттары.
Енгізу жағдайлары	Имплланттың пішіні мен орналасқан орны; адсорбцияланған/сіңірілген су, липидтер және иондар.
Физика-химиялық орта	Ион алмасу, иондық күш және ортаның pH мәні.
Физикалық және ыдырау үдерістері	Пішін мен өлшемнің өзгеруі; диффузия коэффициенті; еру; қысым әсерінен деструкция; гидролиз механизмі.

Осы факторлар препараттың бөліну жылдамдығын және жүйенің жұмыс істеу ұзақтығын бірге анықтайды.

Полимер матрицасынан дәрілік заттың босап шығу механизмдері

Диффузия

Препарат кеуектер, арналар немесе өткізгіш мембрана арқылы қозғалады.

Ісіну

Су полимер торына енеді; матрица ісініп, бос көлем ұлғаяды; дәрі диффузияланады.

Химиялық ыдырау

Полимер мен препарат арасындағы байланыс гидролиз немесе фермент әсерінен бұзылады.

Эрозия

Полимер беткі қабаттан немесе бүкіл көлем бойынша ыдырап, препарат босайды.

Нақты жүйеде бірнеше механизм қатар жүруі мүмкін; басым механизм полимердің құрылымы мен қоршаған ортаға тәуелді.

Диффузия арқылы басқарылатын дәрілік жүйелер

Диффузиялық жүйелерде дәрілік зат тозбайтын полимер матрицасындағы қуыстар/арналар арқылы немесе полимерлік өткізгіш мембрана арқылы сыртқа шығады.

Матрицалық жүйе

Препарат полимер көлемінде таралған; босап шығу кеуектер мен арналар арқылы жүреді.

Резервуарлық жүйе

Дәрі өзекте орналасады; мембрана оның сыртқа өту жылдамдығын реттейді.

Мембраналық жүйе

Препарат полимерлік өткізгіш қабық арқылы концентрация градиентімен диффузияланады.

Диффузияға әсер ететін негізгі шарттар

Полимердің кеуектілігі мен ісінуі; мембрана өткізгіштігі; дәрілік заттың молекулалық өлшемі; температура және концентрация айырмасы.

Ісіну арқылы басқарылатын жүйелер: гидрогельдер

Ісінуге негізделген жүйелер көбіне гидрогельдер болып табылады. Олардың үш өлшемді полимерлік торы су сіңіріп, көлемін ұлғайтады.

Құрғақ матрица

Полимер торы тығыз; дәрі матрица ішінде орналасқан.

Судың енуі

Полимер гидратацияланады және ісінеді.

Бос көлемнің өсуі

Тор ішінде диффузияға қолжетімді кеңістік пайда болады.

Дәрінің диффузиясы

Кіші молекулалы препарат белгілі жылдамдықпен сыртқа шығады.

Босап шығу ұзақтығын арттыру жолдары

Препараттың полимер матрицасымен физикалық немесе химиялық әрекеттесуін күшейту және гидрогель торын көлденең байланыстыру арқылы жүйенің ісінуі мен диффузиясын реттеуге болады.

Химиялық басқарылатын дәрілік жүйелер

Бұл жүйелерде дәрілік зат полимер тасымалдаушыға физикалық немесе химиялық байланыстар арқылы қосылады. Препарат байланыстар гидролитикалық немесе ферментативтік жолмен бұзылғанда босайды.

Полимер–дәрі кешені

Белсенді зат полимерге бекітілген.

Байланыстың үзілуі

Гидролиз немесе фермент әсері.

Дәрінің бөлінуі

Белсенді зат босап, қоршаған ортаға өтеді.

Дәрісте көрсетілген босап шығу жолдары

Иммобилизацияланған препараты бар полимер жүйесінің біртіндеп биодеградациясы.

Препарат пен полимер арасындағы байланыстың бұзылуы.

Биодеструктивті микросфералардан дәрілік заттың диффузиясы.

Эрозия арқылы босап шығу: жаппай және беткі эрозия

Жаппай эрозия (bulk erosion)

• Су полимердің бүкіл көлеміне енеді.
• Полимер тізбектері гидролиз арқылы кішірек, биоүйлесімді қосылыстарға ыдырайды.
• Ыдырау өнімдері ісінуден пайда болған қуыстар арқылы сыртқа таралады.
• Қуыстардың пайда болуы препараттың босап шығуын жылдамдатуы мүмкін.

Мысалдар: полилактид және полигликоль қышқылы негізіндегі жүйелер.

Беткі эрозия (surface erosion)

• Су полимердің беткі қабатына әсер етеді.
• Гидролиз өнімдері негізінен материал бетінен таралады.
• Полимердің ішкі бөлігі бастапқы кезеңде салыстырмалы түрде сақталады.
• Беткі эрозия ісінбейтін немесе су ішке баяу өтетін жүйелерге тән.

Мысал: полиангидридтер.

Екі механизмнің айырмашылығы судың полимер көлеміне ену тереңдігімен және ыдыраудың қай аймақта басым жүруімен анықталады.

Дәрілік заттар және полимерлік жеткізу жүйелерінің түрлері

Бақыланатын жеткізуге арналған препараттар

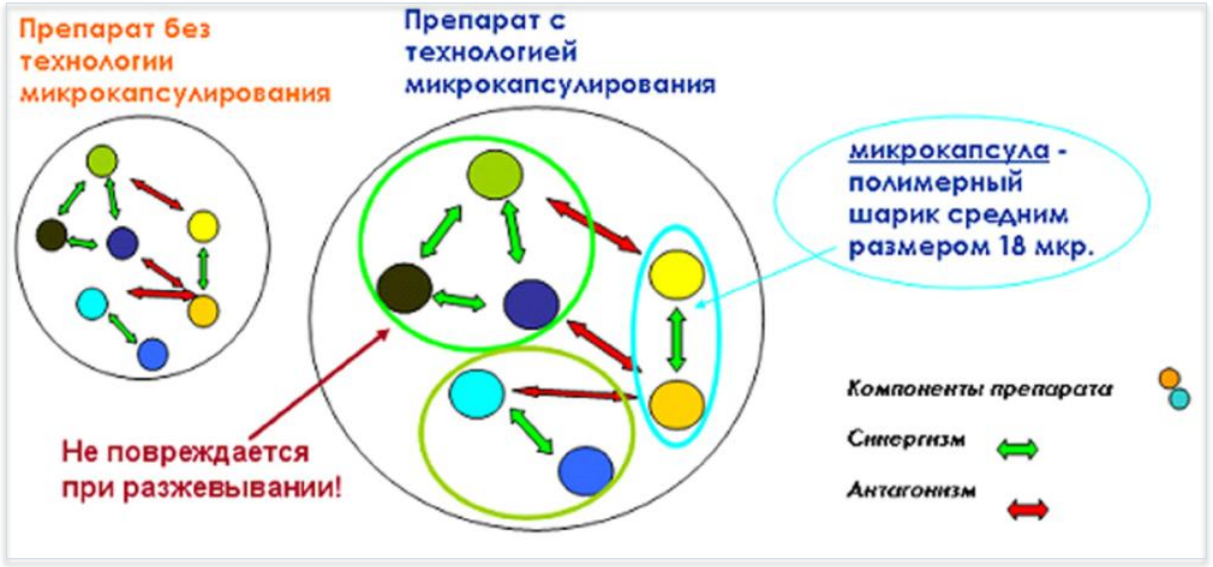
- Ауырсынуды басатын дәрілер.
- Антидепрессанттар.
- Контрацептивтер.
- Ісікке қарсы және қабынуға қарсы препараттар.
- Бақыланатын шығарылатын вакциналар және басқа биоактивті агенттер.

Полимерлік жүйелердің негізгі пішіндері

- Қабықшалар және пленкалар.
- Сығылған таблеткалар мен компакттар.
- Микрокапсулалар және микросфералар.
- Нанобөлшектер.
- Липосомалар.
- Полимерлі мицеллалар.

Тасымалдаушы түрі белсенді заттың табиғатына, қажетті босап шығу уақытына және енгізу тәсіліне қарай таңдалады.

Микрокапсулалар және микросфералар



Микрокапсулалау

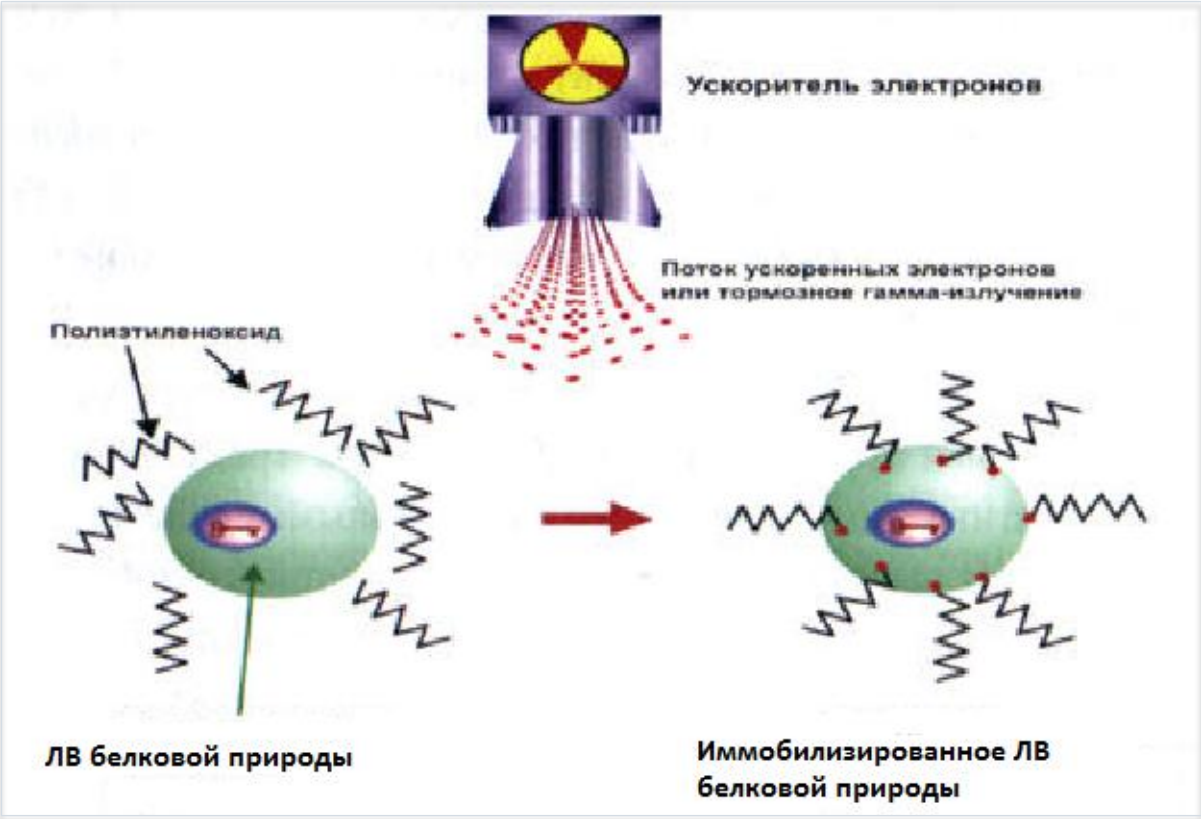
Белсенді зат полимерлік қабықпен қоршалады; қабық препаратты қоршаған ортамен тікелей жанасудан қорғайды.

Микросфера

Дәрілік зат полимер көлемінде таралған; препарат матрица ішінен диффузия немесе полимердің ыдырауы арқылы бөлінеді.

Артықшылығы: белсенді компонентті қорғау және оның босап шығуын реттеу мүмкіндігі.

Иммобилизацияланған дәрілік заттар



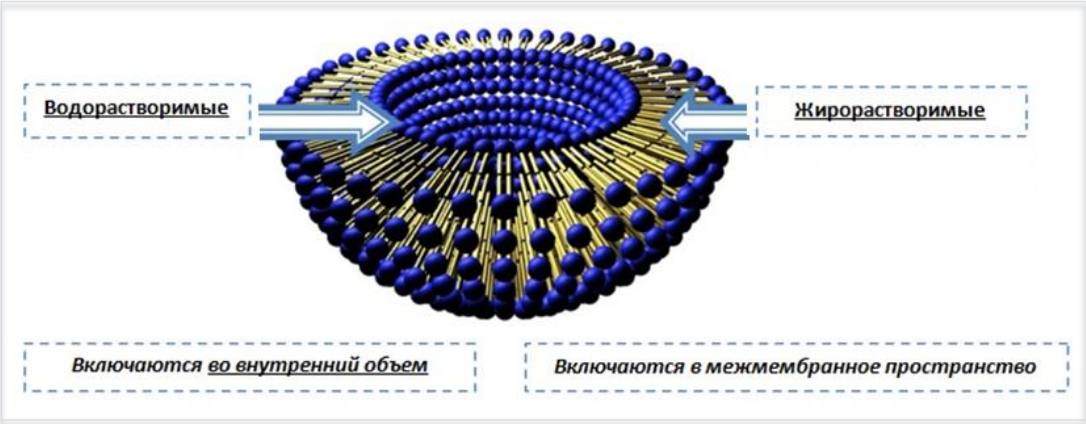
Иммобилизация принципі

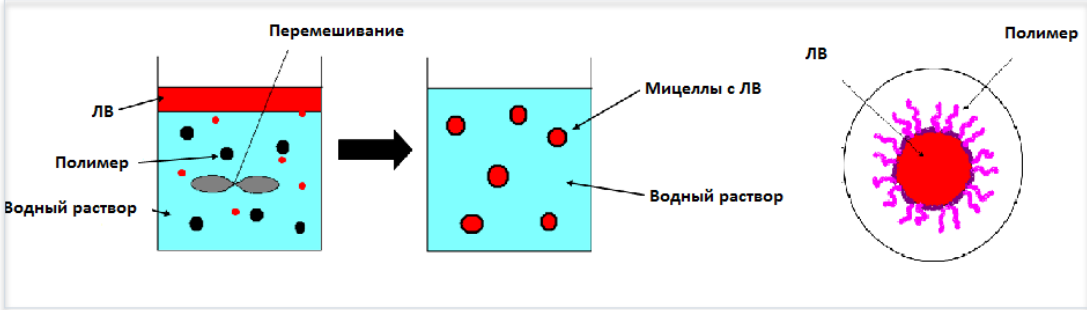
Белсенді молекула полимерлік тасымалдаушыға бекітіледі немесе матрица ішінде тұрақтандырылады.

Босап шығуы

Препараттың бөлінуі полимердің деградациясына, байланыс үзілуіне немесе матрица арқылы диффузияға байланысты.

Липосомалар және полимерлі мицеллалар





Липосомалар

Фосфолипидті қосқабатты везикулалар. Гидрофильді заттар сулы ішкі кеңістікте, ал гидрофобты заттар мембрана аймағында орналасуы мүмкін.

Полимерлі мицеллалар

Амфифильді полимерлер сулы ортада өздігінен ұйымдасып, гидрофобты ядро мен гидрофильді қабықша түзеді; гидрофобты препаратты тасымалдауға мүмкіндік береді.

Полимерлік пленкалар мен микросфераларды еріткіш арқылы алу

1. Қоспаны дайындау

Дәрілік затты полимер ерітіндісіне сулы ерітінді немесе құрғақ зат түрінде енгізу.

2. Дисперсия түзу

Егер препарат сулы ерітінді түрінде қосылса, эмульсия түзілуі мүмкін.

3. Гомогенизация

Микросфера алу кезінде қоспаны араластырғыш немесе ультрадыбыстық өңдеу арқылы гомогенизациялау.

4. Қалыптастыру

Ерітінді/эмульсиядан пленка немесе микросфера алу; еріткішті кетіру.

Енгізу тәсілі препараттың полимермен және қолданылатын еріткішпен үйлесімділігіне байланысты.

Престеу және балқыма экструзиясы арқылы ірі құрылымдар алу

Суық немесе ыстық престеу

• Дәрілік затпен біртекті араластырылған ұсақталған полимерден қажетті пішін жасалады.
• Ыстық престеуде полимер шынылану температурасынан жоғары, бірақ дәріні бұзбайтын температураға дейін жұмсартылады.
• Қалып жоғары қысыммен бекітіледі.
• Үлкен көлемді таблетка, өзек немесе имплант тәрізді құрылымдар алуға болады.

Балқыма экструзиясы

• Жұмсартылған полимер белгілі қимадағы саңылау арқылы үздіксіз өткізіледі.
• Дәрілік зат балқымада таралып, полимерлі матрицаға енгізіледі.
• Пленка және талшық тәрізді дәрілік пішіндер алуға болады.
• Нашар еритін дәрілерді полимер матрицасына енгізуге мүмкіндік береді.

Температура мен қысым дәрілік заттың термиялық тұрақтылығын ескере отырып таңдалады.

Полимер құрылымын ағзада (in situ) қалыптастыру

In situ жүйелер полимер ерітіндісін ағзаға енгізгеннен кейін, сулы физиологиялық ортамен жанасқанда қатты немесе гель тәрізді құрылым түзу қабілетіне негізделеді.

Полимерді еріту

Фармакологиялық тұрғыдан қолайлы еріткіште дайындау.

Препаратты енгізу

Белсенді зат полимер ерітіндісіне қосылады.

Ағзаға енгізу

Тері астына немесе бұлшықет ішіне енгізілуі мүмкін.

Құрылым түзілуі

Сумен жанасқанда полимер қатты депо/матрица түзеді.

Бақыланатын босату жүйелерінің архитектурасы

Жүйе түрі	Құрылымдық ерекшелігі	Препараттың босап шығуы
Матрицалық	Дәрілік зат полимерлі матрицаның көлеміне енгізіледі.	Диффузия, матрицаның ісінуі немесе ыдырауы арқылы.
Резервуарлық	Препарат өзек ішінде орналасады және мембранамен қоршалады.	Мембрана арқылы өту жылдамдығымен реттеледі; pH және тағам сияқты факторлар әсер етуі мүмкін.
Осмостық	Препарат ерітіндісі/суспензиясы жартылай өткізгіш мембранамен шектеледі.	Судың енуі гидростатикалық қысым туғызады; препарат ерітіндісі шағын саңылау арқылы сыртқа шығады.

Осмостық жүйеде босап шығу pH-қа тәуелсіз болуы мүмкін; оны препараттың және полимерлі жабынның қасиеттерін оңтайландыру арқылы реттейді.

Синтетикалық және жартылай синтетикалық полимерлер

Метакрилат сополимерлері

• Физиологиялық pH аралығында ерімейтін болуы мүмкін.
• Ісініп, су мен онда еріген заттарды өткізе алады.
• Модификацияланған босату жүйелерінде диффузиялық механизм үшін қолданылады.
• Еритін целлюлоза эфирлері сияқты гидрофильді компоненттер босап шығу жылдамдығын өзгерте алады.

Целлюлоза туындылары

• Целлюлоза ацетофталаты — ішекте еритін жабын материалы ретінде қарастырылады.
• Бос карбоксил топтары pH 5,5-тен жоғары ортада иондanады; бұл оның қышқыл ортаға төзімділігіне әсер етеді.
• Целлюлоза ацетаты — осмостық жүйелерге арналған жартылай өткізгіш мембрана.
• Ацетилдену дәрежесі мен гидрофильді қоспалар мембрана өткізгіштігін реттеуге мүмкіндік береді.

Биоыдырайтын және табиғи полимерлік тасымалдаушылар

Полимер тобы	Мысалдар	Қолданылу/қасиет ерекшелігі
Биоыдырайтын полиэфирлер	Полилактид, полигликолид, поли(ε-капролактон), PLGA.	Ыдырау уақыты бірнеше күннен бірнеше жылға дейін өзгеруі мүмкін; кристалдылық, молекулалық масса және гидрофобтылық әсер етеді.
Полиангидридтер	Алифатты және ароматты дикарбон қышқылдары негізіндегі полимерлер.	Гидролиз көбіне беткі қабатта жүреді; босап шығуды ұзақ уақытқа созуға мүмкіндік береді.
Целлюлоза эфирлері	Гидроксипропилцеллюлоза (HPC), гидроксиэтилцеллюлоза (HEC).	Тұтқырлық пен пленка түзу қасиеттерін реттеуге болады; байланыстырғыш, қоюландырғыш және жабын ретінде.
Басқа табиғи полимерлер	Гуар сағызы, желатин, крахмал, декстран, хитозан.	Гель, микросфера, байланыстырғыш және тұрақтандырғыш жүйелерді жасауға қолданылады.

Полиэфирлердің гидролиз өнімдері қышқылдық сипатта болуы мүмкін. Қосымша материалдар ретінде силикон, полиуретан, полиэтилен, этилен-винилацетат, полиэтиленгликоль, полиортоэфирлер және полигидроксиалканоаттар да аталған.

Табиғи полимерлердің дәрілік жүйелердегі рөлі

Гуар сағызы

Галактоманнан тобына жататын табиғи иондық емес полисахарид. Суық және ыстық суда гидратацияланып, тұтқыр золь немесе гель түзе алады. Байланыстырғыш, қоюландырғыш және тұрақтандырғыш ретінде қолданылады.

Желатин

Коллагеннен алынатын биоүйлесімді және биоыдырайтын полимер. Микросфера алуда қолданылады. Қышқылдық және сілтілік алу тәсілдері карбоксил топтарының мөлшеріне және полимер зарядына әсер етеді.

Гидроксипропилцеллюлоза (HPC)

Суда еритін иондық емес целлюлоза эфирі. Молекулалық масса полимерлену дәрежесіне тәуелді; ол артқан сайын тұтқырлық та артады. Тұрақты босату матрицасы мен пленка жабынында қолданылады.

Гидроксиэтилцеллюлоза (HEC)

Суда еритін иондық емес целлюлоза эфирі. Тұтқырлығын орынбасудың молярлық дәрежесі арқылы реттеуге болады. Қоюландырғыш, биологиялық желім және пленка түзуші ретінде қолданылады.

Сыртқы сигналға жауап беретін интеллектуалды жеткізу жүйелері

Интеллектуалды немесе өзін-өзі реттейтін жүйелер қосымша сигналды қабылдап, соған жауап ретінде дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын өзгерте алады.

Сигнал	Жүйе / материал	Жұмыс істеу принципі
pH	Қышқылдық немесе негіздік гидрогельдер	pH өзгеруі → иондану/ісіну → препараттың бөлінуі.
Иондық күш	Иондық гидрогельдер	Ион концентрациясының өзгеруі → гель ісінуі → препарат босайды.
Химиялық сигнал	Электрон акцепторлары бар гидрогельдер	Электрон донорлары мен заряд тасымалдаушылар қатысатын химиялық өзгеріс → ісіну → дәрі бөлінуі.
Фермент–субстрат	Иммобилизацияланған ферменті бар гидрогель	Субстраттың болуы → ферменттік реакция → өнім түзілуі → гель ісінуі.
Магнит өрісі	Магниттік бөлшектері бар альгинат микросфералары	Магнит өрісі → кеуек құрылымының өзгеруі/ісіну → босап шығу.
Температура	Термосезімтал гельдер, мысалы PNIPAM	Температура өзгеруі → полимер–су әрекеттесуі өзгереді → гель көлемі өзгереді.
Электр өрісі	Полиэлектролитті гидрогель	Мембрананың зарядталуы және электрофорез → препарат тасымалы.
Ультрадыбыс	Этилен-винил спирті негізіндегі гельдер	Ультрадыбыстық әсер → температураның жоғарылауы → препарат босап шығуы.

Глюкозаға жауап беретін инсулин жеткізу жүйесі және қорытынды

Дәрісте берілген мысал

Қандағы глюкоза деңгейінің жоғарылауымен байланысты pH өзгерісі сигнал ретінде қабылданып, инсулиннің полимер матрицасындағы кеуектер арқылы қанға босап шығуын реттейді.

Интеллектуалды жүйенің ерекшелігі

Жүйе пассивті тасымалдаушыдан айырмашылығы сыртқы сигналға жауап береді және босап шығу жылдамдығын өзгертуге арналған.

Қорытынды

Полимерлік тасымалдаушылар дәрілік заттың тұрақты концентрациясын сақтауға, бағытталған жеткізуге және босап шығу уақытын реттеуге арналған.

Босап шығу диффузия, ісіну, химиялық байланыстардың үзілуі немесе полимер эрозиясы арқылы жүзеге асады.

Матрицалық, резервуарлық және осмостық жүйелердің жұмысы полимердің құрылымы мен мембраналық қасиеттеріне тәуелді.

Синтетикалық және табиғи полимерлердің құрамы мен қасиеттері қажетті дәрілік формаға сәйкес таңдалады; интеллектуалды жүйелер сыртқы сигналға жауап бере алады.

Бақылау сұрақтары

1. Дәрілік заттарды бағытталған және бақыланатын жеткізу жүйелерін әзірлеу не үшін қажет?
2. Полимерлік тасымалдаушы дегеніміз не? Дәрілік затты полимерге енгізудің қандай тәсілдері бар?
3. Идеалды бақыланатын босату жүйесіне қандай талаптар қойылады?
4. Полимер матрицасынан препараттың босап шығуына қандай факторлар әсер етеді?
5. Диффузиялық және ісіну арқылы бақыланатын жүйелердің айырмашылығы неде?
6. Химиялық басқарылатын жүйелерде препарат қандай жағдайда босап шығады?
7. Жаппай эрозия мен беткі эрозияны салыстырыңыз.
8. Микрокапсулалар, липосомалар және полимерлі мицеллалардың ерекшеліктерін сипаттаңыз.
9. Матрицалық, резервуарлық және осмостық жүйелердің құрылымдық айырмашылығы қандай?
10. Интеллектуалды дәрілік жеткізу жүйелеріне қандай сыртқы сигналдар әсер ете алады?