№ 2 ДӘРІС

МЕДИЦИНАЛЫҚ ПОЛИМЕРЛЕРДІҢ ЖІКТЕЛУІ

Медициналық полимерлерге қойылатын талаптар. Биологиялық үйлесімділік

Дәріскер: х.ғ.д., профессор Жумагалиева Ш.Н.

Дәрістің мақсаты мен қарастырылатын мәселелер

Мақсаты: полимерлерді құрылысы, физиологиялық белсенділігі және қолданылуы бойынша жіктей білу қабілетін қалыптастыру; полимерлерге қойылатын талаптармен және «биологиялық үйлесімділік» ұғымымен таныстыру.

Қарастырылатын мәселелер:

1. Тасымалдағыштарға қойылатын талаптар
2. Тасымалдағыштардың жіктелуі
3. Сулы ерітінділерде қолданылатын полимер-тасымалдағыштардың дәрілік туындыларына қойылатын талаптар
4. Ушаков және Рабинович бойынша медициналық полимерлердің жіктелуі

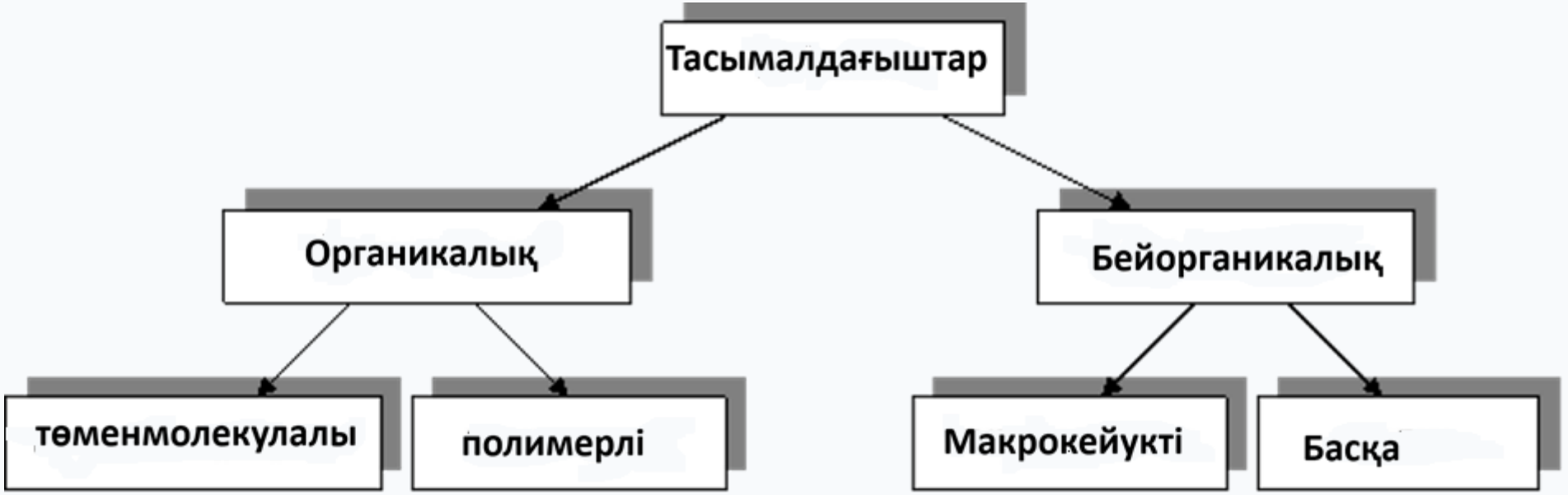
Иммобилизацияланған ферменттерге арналған тасымалдағыштар

Иммобилизацияланған жүйелерді алу үшін органикалық және бейорганикалық тасымалдағыштардың шектеулі саны пайдаланылады.

Дж. Порат (1974) бойынша негізгі талаптар:

- жоғары химиялық және биологиялық тұрақтылық;
- жоғары механикалық беріктік;
- фермент пен субстраттар үшін жеткілікті өткізгіштік;
- кеуектілік және үлкен меншікті бет;
- түйіршік, мембрана түрінде алу мүмкіндігі;
- оңай белсендірілуі;
- жоғары гидрофильділік;
- төмен құн.

Тасымалдағыштардың жіктелуі



Полимер-тасымалдағыштардың дәрілік туындыларына қойылатын

1. Уытсыздық және биологиялық үйлесімділік: қанмен әрекеттеспеуі, антигендік өзгерістер туғызбауы.

2. Ағзадан шығарылуы; молекулалық массасы көп жағдайда 20–80 мың, биодеструкцияланбайтын карбо-тізбекті полимерлер үшін 30 000-нан аспауы тиіс.

3. Дәрілік затпен әрекеттесетін, қосымша реакцияларға түспейтін функционалдық топтардың болуы: –OH, –NH_2, –CH=O, –COOH.

4. Дәрілік заттың биологиялық белсенділігін сақтау.

Биологиялық үйлесімді полимер-тасымалдағыштың негізгі қағидалары



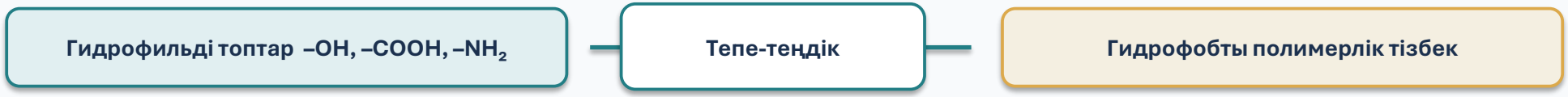
Полимер-тасымалдағыштарға қойылатын талаптар (жалғасы)

5. Суда еруі; ерігіштік гидрофильді-липофильді тепе-теңдікке байланысты.

6. Мономерлерден, еріткіштерден және уытты төмен молекулалы фракциялардан жоғары дәрежеде тазартылуы.

7. Арзан, жеткілікті мөлшерде қолжетімді және мүмкіндігінше өнеркәсіптік жолмен алынуы.

Суда ерігіштік: полимердегі гидрофильді және гидрофобты бөліктердің тепе-теңдігі



Дәрілік заттарды байланыстыратын полимерлер

Тасымалдағыштар — функционалдық полимерлер; олардың бүйір тізбегінде 1–5(7) атом болуы мүмкін.

Карбо-тізбекті полимерлер: поливиниламин, полиакрил қышқылы, полиметакрил қышқылы, полиакриламид, поливинил спирті.

Гомополимердегі функционалдық топтардың бір бөлігі ББЗ-мен байланысады, екінші бөлігі полимерлік дәрінің ерігіштігін қамтамасыз етеді.



Функционалдық полимердің дәрілік затты байланыстыруының қарапайым сызбасы

Сополимерлер және гетеротізбекті полимерлер

Гидрофильді сомономерлер: N-винилпирролидон, акриламид, N-(2-гидроксипропил)акриламид, 2-гидроксиэтилметакрилат.

Байланыстырушы компоненттер: кротон альдегиді, акрил және метакрил қышқылдары, акролеин, кротон қышқылы, малеин ангидриді, виниламин, винил спиртінің туындылары.

Гетеротізбекті тасымалдағыштар: полиэтиленимин, полиэтиленгликоль, полиаминқышқылдары, полиамидтер, полиэфирлер.

Табиғи полимерлік тасымалдағыштар

Табиғи органикалық тасымалдағыштар биохимиялық жіктелуі бойынша:

- полисахаридтер;
- ақуыздар;
- липидтер.

Табиғи полимерлердің тасымалдағыштары: декстран, крахмал, агар, желатин, альбумин, иммуноглобулиндер. Нуклеин қышқылдары сирек, көбінесе ісікке қарсы препараттарды иммобилизациялау үшін қолданылады.

Артықшылықтары: биологиялық белсенділік және ферменттер әсерінен биодеструкциялануы; ыдырау өнімдері ағзаға зиянсыз.

Табиғи тасымалдағыштардың негізгі биохимиялық жіктелуі

Полисахаридтер

Ақуыздар

Липидтер

Табиғи полисахаридтер: целлюлоза, декстран, агар

Целлюлоза: гидрофильді, гидроксил топтары көп; модификациялауға болады. Ішінара гидролиздеу арқылы түйіршіктеледі, химиялық көлденең байланыстар кеуектілікті сақтайды. Туындылары: ДЭАЭ-целлюлоза, КМЦ.

Декстран («сефадекстер»): кепкенде сығылады, суда қатты ісінеді; гель кеуектерінің өлшемі тігілу дәрежесімен реттеледі.

Крахмал: формальдегидпен тігілу арқылы ферменттер мен гидролизге төзімді кеуекті крахмал алынады.

Агар: диэпоксидті қосылыстармен тігілу оның қызуға төзімділігін және беріктігін арттырады.

Ақуыздық тасымалдағыштар

Ақуыздардың артықшылықтары:

- жоғары сыйымдылық;
- биодеградацияға қабілеттілік;
- қалыңдығы 80 мкм жұқа мембрана ретінде қолданылуы.

Ферменттерді иммобилизациялау тігісті агенттерсіз немесе олардың қатысуымен жүргізіледі.

Кемшілігі: жоғары иммуногендік (коллаген мен фибриннен басқа).

Қолданылатын ақуыздар: құрылымдық — кератин, фибрин, коллаген; қозғалтқыш — миозин; тасымалдаушы — альбумин.

Синтетикалық полимерлік тасымалдағыштар

Қолданылуы: ферменттерді коваленттік және сорбциялық иммобилизациялау, гельдер мен микрокапсулалар алу.

• Стирол негізіндегі полимерлер — сорбциялық иммобилизация; макрокеуекті, изокеуекті немесе гетерокеуекті құрылым.

• Акриламид — гидрофильді полимерлік тасымалдағыштар алу.

• Полиакриламид гелі — ферменттер мен жасушаларды кеңістіктік торға енгізу; химиялық әсерлерге төзімді.

• Полиамидтер — қайталанатын –C(O)–NH– амидтік тобы бар гетеротізбекті полимерлер.

Синтетикалық тасымалдағыштардың ерекшеліктері

N-винилпирролидон негізіндегі полимерлер биологиялық инертті; ағзада баяу ыдырайтын иммобилизацияланған ферменттерді алуда қолданылады.

Көптеген полимерлік тасымалдағыштардың кемшілігі — ағзада жиналуы. Сондықтан ферменттермен гидролизденетін табиғи полимерлерге, соның ішінде декстранға, сондай-ақ N-винилпирролидон негізіндегі синтетикалық полимерлерге басымдық беріледі.

Уытты емес метаболизм өнімдерін түзетін синтетикалық полимерлер әзірлеу бойынша эксперименттер жүргізілуде.

С.Н. Ушаков бойынша медициналық полимерлердің жіктелуі

Қолданылуына қарай үш топ:

а) қосалқы емдік материалдар;

ә) қан алмастырғыштар, әсерін ұзартқыштар және детоксикаторлар;

б) тікелей дәрілік препараттар.

С.Н. Ушаков жіктеуі: қолданылу мақсаты бойынша

Қосалқы емдік материалдар

Қан алмастырғыштар • әсерін ұзартқыштар • детоксикаторлар

Тікелей дәрілік препараттар

И.М. Рабинович бойынша медициналық полимерлердің жіктелуі

I топ — ағзаға енгізуге арналған материалдар:

• ішкі протездер, пломбалар, жасанды ағзалар;

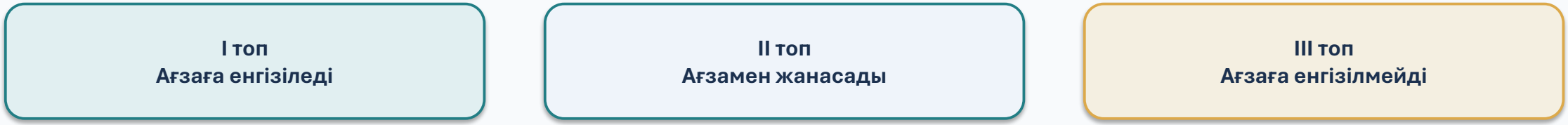
• желімдер, тұтас және таңғыш материалдар;

• плазма, қан алмастырғыштар, дезинтоксикаторлар, интерферогендер, антидоттар;

• полимер негізіндегі дәрілер;

• үлдірлер, капсулалар, микрокапсулалар және қосымша заттар.

И.М. Рабинович жіктеуінің логикасы: ағзамен байланысу дәрежесі



Рабинович жіктелуі: II және III топтар

II топ — ағзамен және ағзаға енгізілген заттармен жанасатын материалдар:

- сақтау және қаптау ыдыстары;
- стоматологиялық полимерлер (пломбалардан басқа);
- хирургиялық материалдар, шприцтер;
- медициналық аппараттар мен аспаптардың бөліктері, жартылай өткізгіш мембраналар.

III топ — ағзаға енгізілмейтін және енгізілген заттармен әрекеттеспейтін материалдар:

- анатомия, гистология және зертханаға арналған бұйымдар;
- науқастарды күту заттары;
- аурухана және операциялық жабдықтары;
- көзілдірік жақтаулары мен линзалары;
- ортопедиялық протездер, медициналық киім, төсек-орын жабдықтары.

Материалдарды ағзамен өзара әрекеттесуіне қарай ажырату

Имплантация / енгізу

Жанасу

Жанаспау

Медициналық полимерлердің химиялық құрылымдары

Табиғи және синтетикалық полимерлердің қайталанатын буындары мен функционалдық топтары

Целлюлоза

$(C_6H_{10}O_5)_n$

β-D-глюкоза қалдықтары; тізбекте көптеген –OH топтары бар.

Крахмал және декстран

$(C_6H_{10}O_5)_n$

Глюкоза қалдықтарынан құралған полисахаридтер; байланысу түрі әртүрлі.

Хитин / хитозан

$C_8H_{13}NO_5$ / $C_6H_{11}NO_4$

Хитинде ацетамид топтары, хитозанда бос амин топтары ($–NH_2$) кездеседі.

Поливинилпирролидон (ПВП)

$[–CH_2–CH–]_n$

Пирролидон сақинасында карбонил тобы (C=O) бар; суда еритін тасымалдағыш.

Ақуыздар

–CO–NH–

Пептидтік байланыс; аминқышқыл қалдықтарын біріктіреді.

Білімді тексеруге арналған сұрақтар

1. ББЗ тасымалдағыштары ретінде қандай полимерлер қолданылады және оларға қандай талаптар қойылады?

2. Полимерлер шығу тегіне қарай қандай топтарға бөлінеді? Мысал келтіріңіз.

3. Табиғи полисахаридтердің полимерлік дәрілік түрлерді жасаудағы рөлі қандай?

4. Иммобилизацияланған дәрілік жүйелерде қолданылатын синтетикалық полимерлерге мысал келтіріңіз.

5. Ушаков пен Рабинович жіктеулерінің айырмашылықтарын көрсетіңіз.

Әдебиеттер

1. Бейсебеков М.Қ., Әбілов Ж.А. Дәрілік заттардың полимерлік туындылары. Алматы: Қазақ университеті, 2006. - 216 б.
2. Полимеры – носители биологически активных веществ [Текст]: монография / Е. Ф. Панарин, Н. А. Лавров, М. В. Соловский и др. ; [под ред.: Е. Ф. Панарин, Н. А. Лавров], 2014. - 303, [1] с.
3. Ушаков С.Н. Синтетические полимеры лекарственного назначения. Л.: Медгиз, 1962, 42 с.
4. Рабинович И.М. Применение полимеров в медицине. Л.: Медицина, 1972, 198 с.