4 Дәріс:

Кең таралған медициналық полимерлер. Синтетикалық полимерлердің құрылымы, қасиеттері және ерекшеліктері

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

2 Дәріс жоспары

1. Медициналық полимерлер туралы жалпы түсінік
2. Медициналық полимерлерге қойылатын талаптар
3. Медициналық полимерлердің жіктелуі
4. Синтетикалық полимерлердің құрылымдық ерекшеліктері
5. Кең таралған синтетикалық медициналық полимерлер
6. Полимер құрылымы мен биологиялық қасиеттерінің байланысы
7. Полимерлерді дәрілік заттарды иммобилизациялауда қолдану
8. Полимерлік дәрілік жүйелердің артықшылықтары мен кемшіліктері

3 Медициналық полимерлер туралы түсінік

Полимерлер – молекулалары көптеген қайталанатын құрылымдық буындардан тұратын жоғары молекулалық қосылыстар. Медициналық полимерлер деп медицинада, фармацияда, биотехнологияда және дәрілік препараттар технологиясында қолданылатын табиғи немесе синтетикалық жоғары молекулалық қосылыстарды айтады.



Жалпы құрылымы

$[-M-]_n$

мұндағы M – элементарлық буын, n – полимерлену дәрежесі.

Қолданылуы

- дәрілік заттың тасымалдаушысы
- препараттың әсерін ұзартушы матрица
- босап шығуын реттеуші материал
- жара жабындысы, хирургиялық материал
- гидрогель, микрокапсула, нанобөлшек
- дәрілік заттың ерігіштігін жоғарылатушы компонент

4 Медициналық полимерлерге қойылатын негізгі талаптар

Талап	Сипаттамасы
Биосәйкестік	Ағзада уытты және иммундық реакция туғызбауы.
Тұрақтылық	Химиялық және биологиялық тұрақтылығы жоғары болуы.
Қауіпсіздік	Ағзаға зиянсыз әрі ұзақ мерзім қолдануға жарамды болуы.
Функционалдық топтардың болуы	Дәрілік затпен байланысу мүмкіндігін қамтамасыз етуі.
Басқарылатын қасиеттер	Молекулалық масса, гидрофильділік, торлану дәрежесі сияқты параметрлерін реттеу.
Технологиялық қолайлылық	Әртүрлі дәрілік форма түрлерінде қолдануға ыңғайлы болуы.

Медициналық полимерлер қауіпсіз, тиімді және биожүйемен үйлесімді дәрілік жүйелер жасаудың негізі болып табылады.

Медициналық полимерлердің жіктелуі

Табиғи полимерлер

- коллаген
- желатин
- хитозан
- альгинаттар
- гиалурон қышқылы

Жартылай синтетикалық полимерлер

- метилцеллюлоза
- карбоксиметилцеллюлоза
- Гидроксипропилметил целлюлоза
- целлюлоза ацетаты

Синтетикалық полимерлер

- поливинил спирті
- поливинилпирролидон
- полиэтиленгликоль
- полиакрилаттар
- PLA, PLGA

Синтетикалық полимерлердің басты ерекшелігі

Олардың молекулалық массасын, тізбек ұзындығын, тармақталу дәрежесін, функционалдық топтарын, торлану дәрежесін, гидрофильділігін және механикалық қасиеттерін мақсатқа сай реттеуге болады.

Синтетикалық полимерлердің құрылымы

Синтетикалық полимерлер көбінесе төмен молекулалық қосылыстар – мономерлерден полимерлену немесе поликонденсация реакциялары арқылы алынады.

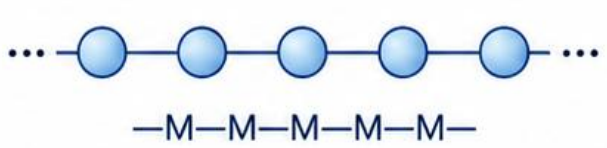
$$nCH_2=CHX \rightarrow [-CH_2-CHX-]_n$$

Функционалдық топ анықтайды

- суда ерігіштігін
- зарядын
- гидрофильділігін
- реакциялық қабілетін
- дәрілік затпен байланысуын

Сызықтық полимерлер

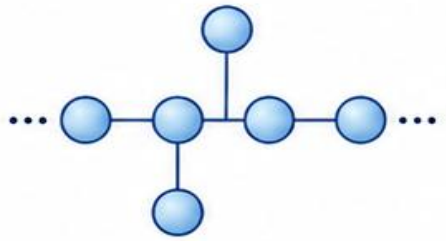
Макромолекулалар ұзын сызықтық тізбек түрінде болады.



Мысалы, поливинил спирті мен полиэтиленгликольдің көптеген түрлері.

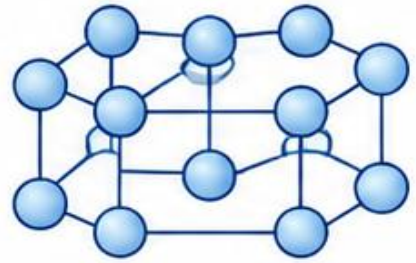
Тармақталған полимерлер

Негізгі тізбектен бүйір тізбектер шығады. Тармақталу ерігіштікке, тұтқырлыққа және молекулалардың орналасуына әсер етеді.



Торланған полимерлер

Макромолекулалық тізбектер көлденең байланыстар арқылы бірігіп, үшөлшемді тор түзеді. Осындай құрылым гидрогельдерге тән.



7

Құрылым–қасиет байланысы

Медициналық полимерлер үшін олардың химиялық табиғатымен қатар макромолекулалық құрылымы өте маңызды.

Химиялық құрам → Молекулалық масса → Тармақталу → Стереореттілік → Функционалдық топтар → Торлану дәрежесі

Молекулалық масса артқанда

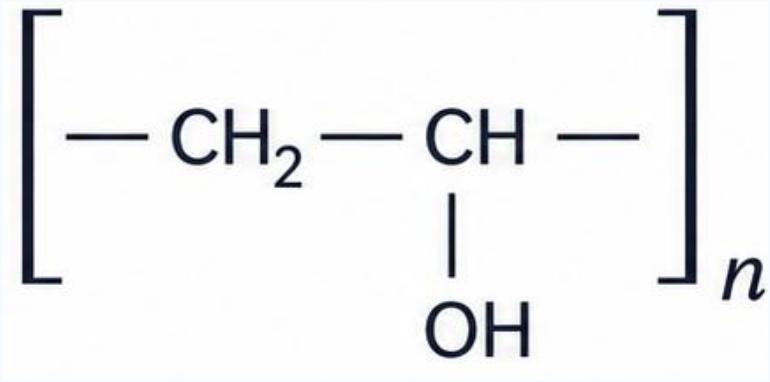
- ерітіндінің тұтқырлығы артады
- макромолекуланың диффузиясы баяулайды
- ағзадан шығарылу жылдамдығы өзгеруі мүмкін
- механикалық беріктік артуы мүмкін

Маңызды ескерту

Молекулалық массаның шамадан тыс жоғары болуы кейбір полимерлердің ағзада жиналу қаупін арттыруы мүмкін. Сондықтан медициналық полимер үшін молекулалық массаның тек жоғары болуы емес, оңтайлы болуы маңызды.

Поливинил спирті – ПВС

Құрылымдық буыны



Негізгі функционалдық тобы – OH гидроксил тобы.

Қасиеттері

- гидрофильді
- суда ісінеді немесе белгілі жағдайда ериді
- пленка түзе алады
- салыстырмалы биосәйкесті
- механикалық тұрақты
- сутектік байланыстар түзуге қабілетті
- гидрогельдер мен криогельдер түзеді

Медицинада қолданылуы

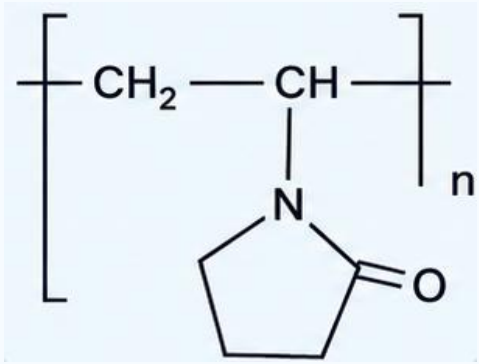
- дәрілік пленкаларда
- көзге арналған дәрілік формаларда
- жара жабындыларында
- гидрогельдерде
- ұзақ босататын жүйелерде
- композициялық тасымалдаушыларда

–OH топтарының болуына байланысты ПВС молекулалары дәрілік заттармен сутектік байланыстар арқылы әрекеттесе алады.

Поли-N-винилпирролидон – ПВП

Жалпы сипаттамасы

Поливинилпирролидон (ПВП, повидон) – суда жақсы еритін синтетикалық полимер. Құрылымында полярлы лактамдық топ бар.



Негізгі қасиеттері

- гидрофильді
- суда жақсы ериді
- көптеген дәрілік заттармен комплекстер түзеді
- пленка түзуші қасиет көрсетеді
- салыстырмалы химиялық тұрақты
- ерітінділердің тұтқырлығын арттырады

Фармацевтикалық қолданылуы

- таблетка өндірісінде байланыстырғыш
- ерігіштікті арттырушы
- тұрақтандырғыш
- дәрілік зат тасымалдаушы
- қатты дисперсия компоненті

Полярлы топтардың әсері

ПВП молекуласындағы полярлы топтар сутектік байланыс, диполь-диполь әрекеттесу және кешен түзу арқылы дәрілік молекулаларды байланыстыра алады.

10

Полиэтиленоксид және полиэтиленгликоль

Қайталанушы құрылымдық буыны

$[-CH_2-CH_2-O-]_n$

Молекулалық массасына байланысты бұл қосылыстар көбіне полиэтиленгликоль (ПЭГ) немесе полиэтиленоксид (ПЭО) деп аталады.

Қасиеттері

- суда жақсы ериді
- жоғары гидрофильді
- салыстырмалы биосәйкесті
- химиялық тұрақты
- басқа полимерлермен үйлеседі
- молекулалық массасына байланысты сұйық, тұтқыр немесе қатты күйде болады

ПЭГ-пен модификациялау – дәрілік және биологиялық молекулалардың организмдегі айналым уақытын өзгерту үшін қолданылады.

11

Полиакриламид

Құрылымдық буыны

$[-CH_2-CH(CONH_2)-]_n$

Молекулада амидтік $–CONH_2$ топтары бар.

Амидтік топтардың рөлі

- суды байланыстырады
- сутектік байланыстар түзеді
- гидрогельдердің түзілуіне жағдай жасайды

Маңызды ерекшелігі

Полиакриламид негізіндегі торланған материалдар жоғары мөлшерде су ұстай алады. Олардың қолданылуында қалдық акриламид мономерінің уыттылығы ерекше бақылануы тиіс. Яғни дайын полимер мен оның бастапқы мономерінің токсикологиялық қасиеттерін ажырату қажет.

12 Полиакрилаттар және полиметакрилаттар

Бұл топқа жатады

- полиакрил қышқылы
- полиметакрил қышқылы
- поли(2-гидроксиэтилметакрилат) – PHEMA
- әртүрлі акрилат және метакрилат сополимерлері

Мысалы, полиакрил қышқылы

$[-CH_2-CH(COOH)-]_n$

Құрамында көптеген –COOH топтары болады.

Ерекшелігі

Орта pH-на байланысты: $COOH \rightleftharpoons COO^- + H^+$ тепе-теңдігі өзгереді. Сондықтан мұндай полимерлер pH-сезімтал полимерлер жасауға мүмкіндік береді.

Маңызы

Бұл дәрілік затты асқазанда емес, ішекте; белгілі pH аймағында; қажетті физиологиялық ортада босату үшін маңызды.

13

Биодеградацияланатын синтетикалық полимерлер

Негізгі өкілдері

- PLA – полилактид
- PGA – полигликолид
- PLGA – лактид пен гликолид сополимері
- PCL – поликапролактон

Артықшылығы

Олардың негізгі артықшылығы – ағзада белгілі уақыт өткен соң гидролизденіп, төмен молекулалық өнімдерге айналуы.

PLGA + H_2O → сүт қышқылы + гликоль қышқылы

Қолданылуы

- микро- және нанобөлшектер
- имплантаттар
- ұзақ әсер ететін инъекциялық препараттар

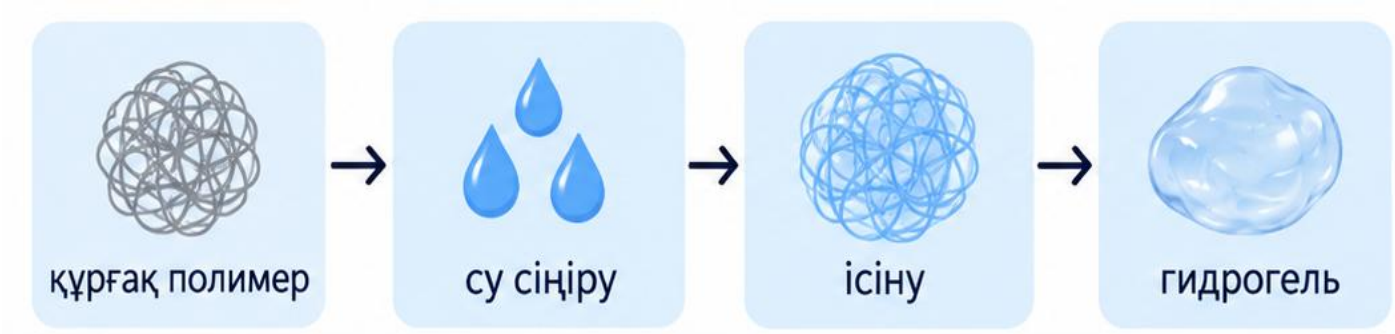
14

Полимерлік гидрогельдер

Гидрогель – көп мөлшерде су сіңіре алатын, бірақ суда толық ерімейтін үшөлшемді полимерлік тор. Гидрогельдің құрамында кейде 90%-дан астам су болуы мүмкін.

Медициналық маңызы

- жұмсақ
- биологиялық тіндерге ұқсас
- дәрілік затты өз торында ұстай алады
- дәрілік заттың диффузиясын баяулата алады

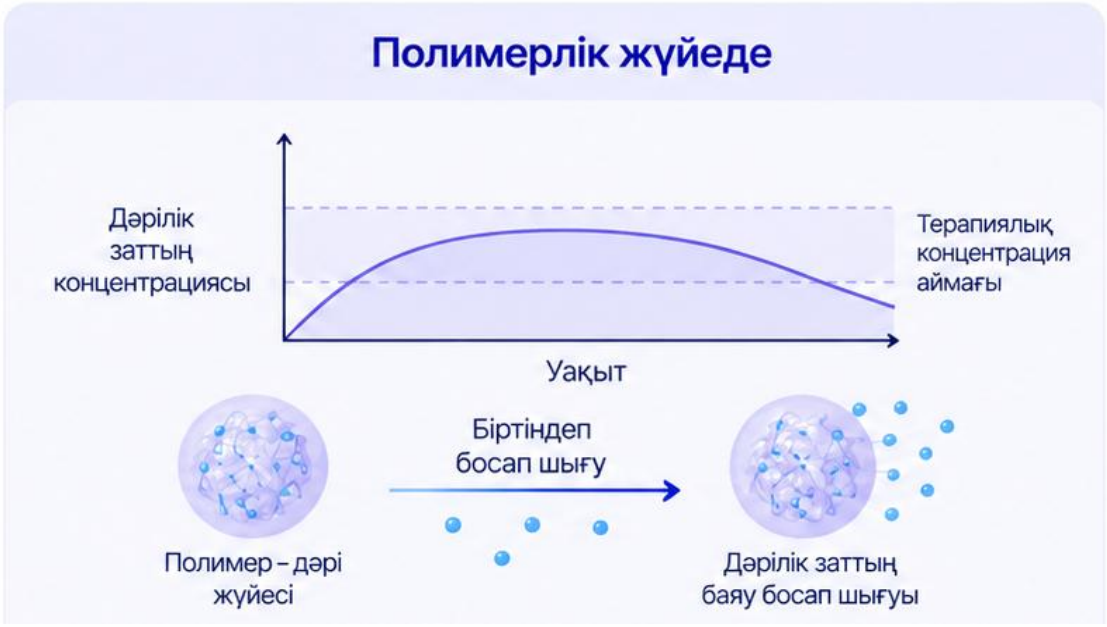


15 Полимерлер арқылы дәрілік заттың әсерін ұзарту

Қарапайым дәрілік препаратта
енгізу → концентрацияның тез өсуі → максимум → концентрацияның тез төмендеуі

Полимерлік жүйеде
полимер–дәрі жүйесі → біртіндеп босап шығу → терапиялық концентрацияның ұзақ сақталуы





Осы құбылыс **пролонгация** деп аталады. Полимерлер дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын реттеп, оның әсер ету ұзақтығын арттыруға мүмкіндік береді.

16 Кең таралған синтетикалық медициналық полимерлерді салыстыру

Полимер	Негізгі функционалдық топ	Негізгі қасиеті	Қолданылуы
ПВС	–OH	Гидрофильді, пленка және гель түзеді	Гидрогельдер, пленкалар, жара жабындылары
ПВП	Лактамдық топ	Суда ериді, комплекстер түзеді	Байланыстырғыш, тұрақтандырғыш, дәрі тасымалдаушы
ПЭГ/ПЭО	–O–	Гидрофильді, биосәйкесті	Еріткіш негіз, ПЭГилирлеу, дәрі тасымалдаушы
Полиакриламид	$–CONH_2$	Су сіңіреді, гель түзеді	Гидрогельдер, биоматериалдар
Полиакрил қышқылы	–COOH	pH-сезімтал	Бақыланатын босап шығу жүйелері
PHEMA	–OH, эфир	Гидрогель түзеді	Контактты линзалар, биоматериалдар
PLA/PGA/PLGA	–COO–	Биодеградацияланады	Имплантаттар, микробөлшектер, ұзақ әсерлі жүйелер

17 Синтетикалық полимерлердің артықшылықтары мен кемшіліктері

Артықшылықтары

- құрамы тұрақты
- қасиеттерін мақсатты өзгертуге болады
- қажетті молекулалық масса алуға болады
- функционалдық топтарды енгізуге болады
- гидрофильділік және торлану тығыздығын реттеуге болады
- дәрінің босап шығу жылдамдығын басқаруға болады
- өнеркәсіптік масштабта стандарттау оңай

Кемшіліктері

- қалдық мономерлер болуы мүмкін
- кейбір полимерлер биодеградацияланбайды
- ағзада ұзақ сақталуы мүмкін
- ыдырау өнімдерінің уыттылығын бақылау қажет
- молекулалық масса мен таралу биологиялық әсерге ықпал етеді
- стерилизация кезінде полимер деструкциялануы мүмкін

Сондықтан медициналық полимерді таңдауда оның мономерлері, қоспалары, деградация өнімдері және молекулалық массасы бірге бағалануы тиіс.

18 Полимер құрылымының дәрілік заттың босап шығуына әсері

Торлану дәрежесінің әсері

торлану дәрежесі ↑ → тор өлшемі ↓ → дәрілік заттың диффузиясы ↓ → босап шығу баяулайды

Гидрофильділіктің әсері

гидрофильділік ↑ → су сіңіру ↑ → полимердің ісінуі ↑ → дәрінің диффузиясы өзгеруі мүмкін

Босап шығуға әсер ететін факторлар

- химиялық табиғаты
- молекулалық массасы
- торлану дәрежесі
- кеуектілігі
- гидрофильділігі
- дәрілік затпен байланыс күші

Бұл принциптер пролонгацияланған дәрілік формаларды жасаудың ғылыми негізі болып табылады.

БАҚЫЛАУ СҰРАҚТАРЫ

1. Ұзартылған әсерлі гельдер дегеніміз не және олардың негізгі мақсаты қандай?
2. Полимерлік гельдердің түзілуінде физикалық және химиялық байланыстардың қандай айырмашылығы бар?
3. Дәрілік гельдер дайындауда қандай табиғи және синтетикалық полимерлер қолданылады?
4. Полимердің ісінуі дегеніміз не және ол дәрілік заттың босап шығуына қалай әсер етеді?
5. Полимер концентрациясының артуы гельдің тұтқырлығы мен дәрілік заттың диффузиясына қалай әсер етеді?
6. Дәрілік заттың қандай физика-химиялық қасиеттері оның гельден босап шығу жылдамдығын анықтайды?
7. Иммобилизация дегеніміз не? Оның физикалық және химиялық әдістерінің айырмашылығы қандай?
8. Микрокапсулалау әдісінің мәні неде және ол дәрілік заттың әсерін ұзартуға қалай мүмкіндік береді?
9. Ұзартылған әсерлі гельдердің сапасын бағалау кезінде қандай негізгі көрсеткіштер анықталады?
10. Ұзартылған әсерлі гельдердің қарапайым дәрілік формалармен салыстырғандағы артықшылықтары қандай?

Негізгі әдебиет

Бейсебеков М. Қ. Дәрілік препараттарды иммобилизациялау: химия факультетінің магистратура студенттеріне арналған оқу құралы. – Алматы: Қазақ университеті, 2006. – 166 б. – ISBN 9965-30-135-2.