8-Дәріс: Биоактивті агенттер мен дәрілік заттарды бағытталған жеткізуге арналған полимерлік тасымалдаушылар

Мақсаты: магистранттарға дәрілік заттарды бағытталған жеткізу жүйелерінің негізгі принциптерін түсіндіру, полимерлік тасымалдаушылардың түрлерін, олардың қасиеттері мен биомедициналық қолдану мүмкіндіктерін талдау. Заманауи смарт-тасымалдаушылардың құрылымын және олардың бағытталған терапиядағы рөлін көрсету.

Оқу нәтижелері:

- Дәрілік заттарды бағытталған жеткізу ұғымын және оның маңызын түсіндіреді.
- Полимерлік тасымалдаушылардың түрлерін және олардың артықшылықтарын сипаттайды.
- Смарт-полимерлік жүйелердің жұмыс принципін түсінеді.
- Полимерлік жүйелерді клиникалық қолданудағы мысалдарды талдайды.
- Полимерлік тасымалдаушылардың болашақ даму бағыттарын бағалай алады.

Дәрістің мазмұны: Дәрілік заттарды бағытталған жеткізудің өзектілігі. Дәрілік тасымалдаушы жүйелердің негізгі талаптары: биосәйкестілік, уытсыздық, дәрінің тұрақтылығы.Полимерлік тасымалдаушылардың түрлері. Полимерлік нанобөлшектер және олардың құрылымдық ерекшеліктері:нанокапсулалар, наносфералар, мицеллалар. Смарт-полимерлер және жауап беретін жүйелер: pH-сезімтал, температура-сезімтал және мультистимулды жүйелер. Дәрілік заттарды бағытталған жеткізу механизмдері. Полимерлік жүйелердің артықшылықтары мен шектеулері.

1. Дәрілік заттарды бағытталған жеткізудің өзектілігі

Дәрілік заттарды бағытталған жеткізу (targeted drug delivery) — белсенді фармацевтикалық ингредиентті қажетті тінге, жасушаға немесе биологиялық нысанаға жеткізуге бағытталған технологиялар жиынтығы. Оның мақсаты — дәрілік заттың терапиялық тиімділігін арттыру, нысанаға қатысы жоқ тіндерге әсерін азайту және препараттың босап шығуын басқару.

Дәстүрлі дәрілік формаларда белсенді зат ағзада кең таралып, қажетті нысанаға жеткілікті мөлшерде жетпеуі мүмкін. Полимерлік тасымалдаушылар дәріні инкапсуляциялау, оның тұрақтылығын арттыру және босап шығу кинетикасын өзгерту үшін қолданылады.

2. Дәрілік тасымалдаушы жүйелерге қойылатын негізгі талаптар

Полимерлік тасымалдаушы жүйелердің тиімділігі бірнеше маңызды көрсеткішпен бағаланады:

- Биосәйкестілік: материалдың биологиялық ортамен қолайлы әрекеттесуі.
- Уытсыздық: тасымалдаушының, қалдық мономерлердің және ыдырау өнімдерінің қауіпсіздігі.
- Дәрілік заттың тұрақтылығы: белсенді затты сақтау және тасымалдау кезінде химиялық немесе физикалық ыдыраудан қорғау.
- Жоғары инкапсуляция тиімділігі: дәрілік заттың тасымалдаушыға қажетті мөлшерде енгізілуі.
- Бақыланатын босап шығу: белсенді заттың алдын ала белгіленген кинетика бойынша бөлінуі.
- Коллоидтық тұрақтылық: бөлшектердің агрегацияға және өлшемінің өзгеруіне төзімділігі.
- Биологиялық ортада болжамды мінез-құлық: ақуыздармен, жасушалармен және биологиялық сұйықтықтармен әрекеттесуінің бағалануы.

3. Полимерлік тасымалдаушылардың негізгі түрлері

Тасымалдаушы түрі	**Құрылымдық ерекшелігі**	**Қолданылуы**
Полимерлік нанокапсулалар	Дәрілік зат орналасатын ішкі қуыс және полимерлік қабықша	Гидрофобты немесе сұйық белсенді заттарды инкапсуляциялау
Наносфералар	Дәрілік зат полимерлік матрицада таралған	Бақыланатын босап шығу
Полимерлік мицеллалар	Гидрофобты ішкі ядро және гидрофильді сыртқы қабат	Нашар еритін дәрілік заттарды тасымалдау
Полимерлік конъюгаттар	Дәрілік молекула полимерге химиялық байланысқан	Препараттың таралуы мен босап шығуын өзгерту
Полимерлік гидрогельдер	Үшөлшемді гидрофильді тор	Жергілікті және ұзақ әсер ететін дәрілік жүйелер

Нанокапсула

Қабықшамен қоршалған ішкі қуысқа ие. Дәрілік зат қуысқа немесе қабықшаға енгізілуі мүмкін.

Наносфера

Белсенді зат полимерлік матрица көлемінде таралады. Босап шығу диффузияға, матрицаның ісінуіне және деградациясына тәуелді.

Полимерлік мицелла

Амфифильді блок-сополимерлердің өздігінен ұйымдасуы нәтижесінде түзіледі. Гидрофобты ядросы суда нашар еритін дәрілік заттарды байланыстыра алады.

4. «Ақылды» полимерлер және сыртқы әсерге жауап беретін жүйелер

«Ақылды» полимерлер — қоршаған ортаның өзгеруіне жауап ретінде құрылымын, ерігіштігін, көлемін немесе дәрілік затты босату жылдамдығын өзгертетін материалдар.

pH-сезімтал жүйелер. Құрамында карбоксил немесе амин топтары бар полимерлердің иондалу дәрежесі pH-қа байланысты өзгереді. Бұл тізбектердің ісінуіне, ерігіштігіне және дәрілік заттың диффузиясына әсер етеді. Мұндай жүйелер асқазан-ішек жолындағы немесе pH-ы өзгерген тіндердегі жеткізу үшін зерттеледі.

Температура-сезімтал жүйелер. Температура өзгерген кезде полимердің сумен әрекеттесуі мен фазалық күйі өзгеруі мүмкін. Мысалы, PNIPAM негізіндегі жүйелер белгілі температура аймағында көлемдік ауысулар көрсетеді. Мұндай қасиеттер дәрілік заттарды босатуды басқаруда пайдаланылуы мүмкін.

Мультистимулды жүйелер. Бір уақытта бірнеше сигналға, мысалы pH пен температураға, жарыққа немесе тотығу-тотықсыздану жағдайына жауап береді. Оларды жасау үшін арнайы функционалдық топтар, блок-сополимерлер немесе нанокомпозиттер қолданылады.

5. Дәрілік заттарды бағытталған жеткізу механизмдері

Полимерлік тасымалдаушылар дәріні нысанаға жеткізу үшін бірнеше механизмді пайдаланады.

1. Пассивті жинақталу. Бөлшектердің тіндегі қан айналымы мен микроортаның ерекшеліктеріне байланысты таралуы. Ісік тіндерінде байқалуы мүмкін, бірақ әсері ісік түріне және тамырлардың өткізгіштігіне тәуелді.

2. Белсенді бағыттау. Тасымалдаушы бетіне антиденелер, пептидтер немесе басқа лигандтар енгізіліп, нысана жасушаларындағы рецепторлармен арнайы әрекеттесу қамтамасыз етіледі.

3. Диффузиялық босап шығу. Дәрілік молекулалар полимер матрицасынан немесе қабықшасынан концентрация градиенті әсерінен бөлінеді.

4. Полимердің деградациясы. Полимер тізбектері ыдыраған кезде инкапсуляцияланған зат босап шығады.

5. Сыртқы сигналға жауап. pH, температура немесе басқа стимул тасымалдаушының құрылымын өзгертіп, дәрілік заттың босауын жеделдетуі мүмкін.

Маңызды: бағытталған жеткізу әрдайым препараттың тек қажетті жасушаға жетуін білдірмейді. Нысанаға жеткізілу, жасушаға ену және дәрілік заттың босап шығуы — бір-бірінен ерекшеленетін кезеңдер.

6. Полимерлік жүйелердің артықшылықтары мен шектеулері

Артықшылықтары	Шектеулері
Дәрілік заттың тұрақтылығын арттыру мүмкіндігі	Өндіру технологиясының күрделілігі
Нашар еритін заттарды тасымалдау	Инкапсуляция тиімділігінің шектеулері
Босап шығу кинетикасын басқару	Бөлшектердің агрегациясы және сақтау тұрақтылығы
Тасымалдаушыны функционалдандыру	Ағзада таралуы мен жиналуын болжаудың қиындығы
Дәріні қажетті тінге жеткізуді жақсарту мүмкіндігі	Иммундық жауап және ықтимал уыттылық
Бірнеше белсенді компонентті біріктіру мүмкіндігі	Масштабтау, стерильдеу және сапаны бақылау мәселелері

7. Қорытынды

Полимерлік тасымалдаушылар дәрілік заттардың тұрақтылығын, ерігіштігін және босап шығу кинетикасын басқаруға мүмкіндік береді. Нанокапсулалар, наносфералар, мицеллалар және стимулға жауап беретін полимерлер әртүрлі фармацевтикалық міндеттерді шешуге арналған.

Магистратура деңгейінде тасымалдаушының құрылымы мен дәрілік заттың физика-химиялық қасиеттері арасындағы байланысты, жеткізу механизмдерін, биосәйкестілікті және технологиялық шектеулерді бірге талдау маңызды. Тиімді жүйе жасау үшін инкапсуляция тиімділігі, бөлшектердің өлшемі, босап шығу кинетикасы, тұрақтылық және биологиялық қауіпсіздік тәжірибелік түрде бағалануы тиіс.

Сынақ сұрақтары:

1. Дәрілік заттарды бағытталған жеткізу ұғымын және оның маңызын түсіндіріңіз.
2. Полимерлік тасымалдаушылардың түрлерін сипаттап, әрқайсысына мысал келтіріңіз.
3. Смарт-полимерлердің жұмыс принципін және олардың түрлерін талдаңыз.

4. Пассивті және активті бағытталған жеткізу механизмдерін салыстырыңыз.

5. Дәрілік тасымалдаушыларға қойылатын негізгі талаптарды атаңыз.

6. Нанобөлшектердің құрылымдық ерекшеліктерін түсіндіріп, олардың қолдану салаларын көрсетіңіз.

7. Полимерлік тасымалдаушылардың артықшылықтары мен шектеулерін бағалаңыз.

8. Болашақта полимерлік тасымалдаушы жүйелердің даму бағыттарын мысалдармен сипаттаңыз.

Дәріс мазмұны бойынша әдебиеттер:

1. Allen T.M., Cullis P.R. Drug Delivery Systems: Entering the Mainstream. – Science, 2004. – 303(5665), 1818–1822.

2. Hoffman A.S., Ratner B.D. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine. – Elsevier, 2020.

3. Duncan R., Vicent M.J. Polymer Therapeutics – Prospects for 21st Century: The End of the Beginning. – Advanced Drug Delivery Reviews, 2013.

4. Langer R., Peppas N.A. Advances in Biomaterials, Drug Delivery, and Bionanotechnology. – AIChE Journal, 2003.

5. Ghosh S. Functional Polymers in Biomedical Applications. – Springer, 2019.

6. Barbucci R. Hydrogels: Biological Properties and Applications. – Springer, 2009.