## 12-дәріс. Мукоадгезия және мукоадгезивті полимерлердің негіздері

### Дәрістің мақсаты

Магистранттарға мукоадгезия құбылысының теориялық негіздерін, мукоадгезивті полимерлердің құрылымы мен қасиеттерін, олардың шырышты қабықтармен әрекеттесу механизмдерін және фармацевтикалық технологиядағы қолданылуын түсіндіру.

### Оқу нәтижелері

Дәрісті меңгеру нәтижесінде магистрант:

- мукоадгезия ұғымын және оның биомедициналық маңызын түсіндіреді;
- мукоадгезияның негізгі механизмдерін сипаттайды;
- мукоадгезивті полимерлердің түрлері мен құрылымдық ерекшеліктерін ажыратады;
- полимерлердің мукоадгезивті қасиеттеріне әсер ететін факторларды талдайды;
- мукоадгезивті дәрілік жүйелерді алу және бағалау әдістерін түсіндіреді;
- мукоадгезивті полимерлердің фармацевтика мен биомедицинадағы қолданылуын бағалайды.

### 1. Мукоадгезия ұғымы және оның маңызы

Мукоадгезия — материалдың биологиялық шырышты қабыққа немесе оны жабатын шырышты қабатқа жабысу қабілеті. Бұл құбылыс полимерлердің шырышпен және биологиялық беттермен молекулалық деңгейде әрекеттесуіне негізделеді.

Шырышты қабықтар ауыз қуысында, мұрын қуысында, асқазан-ішек жолында, көздің конъюнктивасында және басқа мүшелерде кездеседі. Олардың бетін негізінен муциндерден тұратын шырыш қабаты жауып тұрады.

Мукоадгезияның негізгі маңызы — дәрілік заттардың шырышты қабықпен жанасу уақытын ұзарту және олардың жергілікті жеткізілуін жақсарту.

Мукоадгезивті жүйелердің артықшылықтары:

- дәрілік заттың енгізілген аймақта ұзақ сақталуы;
- дәрінің біртіндеп босап шығуын қамтамасыз ету;
- кейбір жағдайларда дәрілік заттың жүйелік қан айналымына түсуін азайту;
- дәрілік заттың жергілікті биожетімділігін арттыру мүмкіндігі;
- дәрілік формаларды қолдану ыңғайлылығын жақсарту.

Алайда мукоадгезияның күшеюі әрдайым дәрілік заттың сіңуін арттырмайды. Нәтиже полимердің қасиеттеріне, дәрілік заттың сипаттамаларына және шырышты қабықтың физиологиялық жағдайына байланысты.

## 2. Мукоадгезияның негізгі кезеңдері

Мукоадгезия әдетте бір-бірімен байланысты екі негізгі кезең арқылы түсіндіріледі.

1-кезең — жанасу. Полимерлік материал шырышты қабыққа жақындап, оның бетімен жанасады. Бұл кезеңде материалдың сулануы, бетке таралуы және шырыш қабатына бейімделуі маңызды.

2-кезең — бекіну және әрекеттесу. Полимер мен муцин молекулалары арасында сутектік байланыстар, электростатикалық тартылыс, гидрофобтық әрекеттесу және полимер тізбектерінің өзара енуі сияқты механизмдер іске асуы мүмкін.

Мукоадгезияның ұзақтығы полимердің шырыш қабатымен байланысу беріктігіне ғана емес, шырыштың жаңаруына, сілекей немесе көз жасы сұйықтығының ағысына және механикалық әсерлерге де тәуелді.

## 3. Мукоадгезия механизмдері

Мукоадгезияны түсіндіру үшін бірнеше теория қолданылады. Нақты жүйеде олардың бірнешеуі бір мезгілде іске асуы мүмкін.

| **Механизм** | **Негізгі мәні** | **Мысал** |
|---|---|---|
| Сулану теориясы | Полимердің шырышты бетке таралуы және жанасу ауданының ұлғаюы | Суланғыш гидрогельдердің шырышқа таралуы |
| Диффузиялық теория | Полимер тізбектерінің муцин молекулалары орналасқан қабатқа енуі және өзара араласуы | Иілгіш полимер тізбектерінің шырышпен байланысуы |
| Адсорбциялық теория | Полимер мен шырыш арасында молекулааралық байланыстардың түзілуі | Сутектік байланыстар мен ван-дер-Ваальс күштері |
| Электростатикалық теория | Қарама-қарсы зарядталған топтар арасындағы тартылыс | Катиондық полимерлер мен теріс зарядталған муциндер |
| Механикалық теория | Полимердің шырышты беттің микрокедір-бұдырларына енуі | Жұмсақ гельдердің бетке бейімделуі |

Диффузиялық теорияда полимер тізбектерінің қозғалғыштығы мен молекулалық массасы маңызды рөл атқарады. Дегенмен, молекулалық массаның шамадан тыс жоғары болуы тізбектердің қозғалғыштығын төмендетіп, мукоадгезияны шектеуі мүмкін.

Электростатикалық әрекеттесу муциндердің зарядталған топтары мен полимердің функционалдық топтары арасындағы байланысқа негізделеді. Қышқылдық және иондық орта бұл әрекеттесудің сипатына әсер етеді.

**4. Мукоадгезивті полимерлердің жіктелуі**

Мукоадгезивті полимерлер — шырышты қабықпен немесе муциндермен жеткілікті деңгейде әрекеттесіп, сол бетте материалдың сақталуына ықпал ететін полимерлер.

Олар шығу тегіне, химиялық құрылымына және мукоадгезия механизмдеріне қарай жіктеледі.

| **Полимер тобы** | **Мысалдар** | **Негізгі ерекшеліктері** |
|---|---|---|
| Табиғи полимерлер | Хитозан, альгинат, гиалурон қышқылы, желатин | Биологиялық жүйелермен әрекеттесуге қолайлы, қасиеттері шығу тегіне тәуелді |
| Синтетикалық гидрофильді полимерлер | Полиакрил қышқылы, карбомерлер, PVP, PEG | Құрылымы мен молекулалық массасын реттеуге болады |
| Целлюлоза туындылары | Гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), карбоксиметилцеллюлоза (КМЦ) | Тұтқырлықты арттыруға және пленка немесе гель түзуге қолайлы |
| Тиолданған полимерлер | Тиолданған хитозан, тиолданған гиалурон қышқылы, тиолданған геллан | Шырыштағы цистеин қалдықтарымен дисульфидтік байланыстар түзуі мүмкін |
| Термосезімтал полимерлер | Полоксамерлер және кейбір арнайы сополимерлер | Температура өзгергенде гель түзуі мүмкін |

Полимердің мукоадгезивті қасиеті оның атауына ғана емес, функционалдық топтарының санына, молекулалық массасына, тізбек қозғалғыштығына, гидратациясына және дәрілік форма құрамына байланысты.

### 4.1. Хитозан

Хитозан — хитиннің ішінара деацетилденуі нәтижесінде алынатын табиғи полисахарид. Қышқылдық ортада оның амин топтары протонданады, сондықтан полимер оң зарядқа ие болуы мүмкін.

Хитозанның мукоадгезивті қасиеті теріс зарядталған муциндермен электростатикалық әрекеттесуіне, сондай-ақ сутектік байланыстар түзуіне байланысты. Ол мұрын арқылы дәрі жеткізу, ауыз қуысына арналған гельдер және жара жабындары сияқты жүйелерде зерттеледі.

### 4.2. Полиакрил қышқылы және карбомерлер

Полиакрил қышқылы мен карбомерлер құрамындағы карбоксил топтары сутектік байланыстар түзуге қатысады. Олардың ісінуі мен тұтқырлығы ортаның pH-ына және иондық күшіне тәуелді.

Бұл полимерлер офтальмологиялық гельдерде, ауыз қуысына арналған препараттарда және бақыланатын босап шығу жүйелерінде қолданылады.

### 4.3. Тиолданған полимерлер

Тиолданған полимерлер — құрылымына тиол топтары (–SH) енгізілген полимерлер. Тиол топтары шырыштағы муциндердің цистеин қалдықтарымен дисульфидтік байланыстар түзуі мүмкін.

Мұндай химиялық бекіну кейбір жүйелерде дәстүрлі гидрофильді полимерлермен салыстырғанда мукоадгезияны күшейтеді. Сонымен қатар тиолдану полимердің гель түзуіне, реологиялық қасиеттеріне және дәрілік заттардың босап шығуына әсер етуі мүмкін.

## 5. Мукоадгезияға әсер ететін факторлар

Мукоадгезивті полимердің тиімділігі көптеген факторларға байланысты.

Полимердің құрылымдық факторлары:

- молекулалық масса және тізбек ұзындығы;
- функционалдық топтардың табиғаты мен концентрациясы;
- полимердің иондану дәрежесі;
- тізбектердің иілгіштігі;
- гидрофильділік және гидратация қабілеті;
- полимердің көлденең байланысу дәрежесі.

Ортаның факторлары:

- pH;
- иондық күш;
- температура;
- шырыштың құрамы мен қалыңдығы;

- сілекей, көз жасы немесе басқа сұйықтықтардың ағысы.

Дәрілік форманың факторлары:

- полимер концентрациясы;
- тұтқырлық пен серпімділік;
- дәрілік заттың табиғаты;
- гельдің немесе пленканың құрылымы;
- қолдану аймағындағы механикалық жүктеме.

Полимердің жоғары тұтқырлығы оның шырышты бетте сақталуына ықпал етуі мүмкін, бірақ тым жоғары тұтқырлық дәрілік форманың таралуын немесе белсенді заттың диффузиясын қиындатуы ықтимал. Сондықтан мукоадгезия мен дәрінің босап шығуы арасында оңтайлы тепе-теңдік қажет.

## 6. Мукоадгезивті дәрілік жүйелер және оларды алу әдістері

Мукоадгезивті полимерлер әртүрлі дәрілік формалар жасау үшін қолданылады:

- гидрогельдер;
- пленкалар мен жабындар;
- таблеткалар және буккальды жүйелер;
- мұрынға арналған гельдер;
- офтальмологиялық тамшылар мен гельдер;
- шырышты қабыққа арналған микробөлшектер мен нанобөлшектер.

Оларды алу үшін ерітінділерді араластыру, полимерді гидратациялау, гель түзу, иондық немесе коваленттік көлденең байланыстыру, пленка қалыптау және бөлшектерді инкапсуляциялау әдістері қолданылады.

Дәрілік жүйені әзірлеу кезінде полимердің дәрілік затпен үйлесімділігі, тұрақтылығы, стерильдеу мүмкіндігі және қолданылатын аймақтың физиологиялық ерекшеліктері ескеріледі.

## 7. Мукоадгезивті қасиеттерді бағалау әдістері

Мукоадгезияны бағалау үшін бірнеше эксперименттік әдіс қолданылады.

| **Әдіс** | **Өлшенетін көрсеткіш** | **Маңызы** |
|---|---|---|
| Текстуралық анализ | Бөліну күші және адгезия жұмысы | Полимер мен шырыш арасындағы байланысты сандық бағалау |
| Реологиялық әдістер | Тұтқырлық, серпімділік және шырышпен әрекеттесу кезіндегі өзгерістер | Материалдың механикалық мінез-құлқын сипаттау |

| | | |
|---|---|---|
| Мукоадгезия уақыты | Бетте сақталу ұзақтығы | Материалдың шырышты қабықта қанша уақыт қалатынын бағалау |
| In vitro босап шығу сынағы | Дәрілік заттың уақыт бойынша босап шығуы | Босап шығу кинетикасын анықтау |
| Ex vivo сынақтары | Биологиялық тінмен әрекеттесу | Шырышты беттегі адгезияны зерттеу |

Мукоадгезия күшін өлшеу кезінде бөліну күшімен қатар адгезия жұмысы да бағалануы мүмкін. Нәтижелерге сынақ жылдамдығы, температура, тіннің түрі, ылғалдылығы және үлгіні дайындау тәсілі әсер етеді.

Сондықтан әртүрлі полимерлерді салыстырғанда тәжірибе жағдайларын бірдей ұстау қажет. In vitro немесе ex vivo нәтижелері клиникалық тиімділікті өздігінен дәлелдемейді.

## 8. Мукоадгезивті полимерлердің қолданылу бағыттары

Офтальмологияда. Мукоадгезивті полимерлер көздің конъюнктивасы мен көз жасы қабатымен әрекеттесіп, дәрілік заттың көз бетінде сақталу уақытын ұзартуға көмектеседі. Гидрогельдер мен тұтқыр полимер ерітінділері көз тамшыларының құрамында зерттеледі.

Ауыз қуысында. Буккальды пленкалар, гельдер және таблеткалар дәрілік затты ауыз қуысының шырышты қабығына жеткізуге мүмкіндік береді.

Мұрын арқылы жеткізуде. Мукоадгезивті гельдер мен бөлшектер дәрілік заттың мұрын шырышты қабығында сақталуын арттыру үшін қолданылады.

Асқазан-ішек жолында. Мукоадгезивті жүйелер дәрілік заттың белгілі бір аймақта сақталуын және жергілікті жеткізілуін жақсарту мақсатында зерттеледі.

Жараларды емдеуде. Полимерлік гельдер мен пленкалар жара бетінде сақталып, ылғалды ортаны ұстап тұруға және белсенді заттарды жергілікті жеткізуге көмектеседі.

## Қорытынды

Мукоадгезия — шырышты қабықтарда дәрілік заттардың сақталуын және жергілікті жеткізілуін жақсартуға мүмкіндік беретін маңызды физика-химиялық құбылыс. Мукоадгезивті полимерлердің тиімділігі олардың молекулалық құрылымына, функционалдық топтарына, гидратациясына, реологиялық қасиеттеріне және биологиялық ортамен әрекеттесуіне тәуелді. Табиғи, синтетикалық және тиолданған полимерлер офтальмологияда, ауыз қуысы мен мұрын арқылы дәрі жеткізуде, сондай-ақ жараларды емдеу жүйелерінде маңызды рөл атқарады.

**Бақылау сұрақтары**

1. Мукоадгезия дегеніміз не және оның фармацевтикадағы маңызы қандай?
2. Мукоадгезияның негізгі кезеңдері мен механизмдерін түсіндіріңіз.
3. Табиғи және синтетикалық мукоадгезивті полимерлерге қандай мысалдар келтіруге болады?
4. Хитозан мен полиакрил қышқылының мукоадгезивті қасиеттері қандай механизмдермен түсіндіріледі?
5. Тиолданған полимерлердің дәстүрлі мукоадгезивті полимерлерден айырмашылығы неде?
6. Полимердің молекулалық массасы, pH және гидратация мукоадгезияға қалай әсер етеді?
7. Мукоадгезивті қасиеттерді бағалаудың негізгі әдістерін атаңыз.
8. Мукоадгезивті полимерлердің офтальмология мен бақыланатын дәрі жеткізу жүйелеріндегі рөлін түсіндіріңіз.

**Дәріс мазмұны бойынша әдебиеттер:**


1. Hoffman A.S., Ratner B.D. Biomaterials Science: An Introduction to Materials in Medicine. – Elsevier, 2020.
2. Duncan R., Vicent M.J. Polymer Therapeutics – Prospects for 21st Century: The End of the Beginning. – Advanced Drug Delivery Reviews, 2013.
3. Langer R., Peppas N.A. Advances in Biomaterials, Drug Delivery, and Bionanotechnology. – AIChE Journal, 2003.
4. Ghosh S. Functional Polymers in Biomedical Applications. – Springer, 2019.
5. Barbucci R. Hydrogels: Biological Properties and Applications. – Springer, 2009.