

| | | | |
|--|--|--|--|
| Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion Matemaattis-luonnontieteellinen | | Laitos – Institution Farmasian laitos | |
| Tekijä – Författare Vihola Henna-Riitta | | | |
| Työn nimi – Arbetets titel Lääkeaineiden vapautuminen polymeereistä | | | |
| Oppiaine – Läroämne Farmasian teknologia | | | |
| Työn laji – Arbetets art Kokeellinen pro gradu | | Aika – Datum Lokakuu 2000 | Sivumäärä – Sidoantal 68 + 5 liitettä |
| Tiivistelmä – Referat | | | |
| <p>Lähes kaikissa kontrolloidusti lääkeainetta vapauttavissa systeemeissä käytetään erilaisia polymeerejä vapautumismekanismejä säätelevinä materiaaleina. Polymeerit toimivat lääkeaineiden kantajina joko mikropartikkeleina, matrikseina tai membraaneina. Biohajoavista polymeereistä lääkeaineen vapautuminen tapahtuu lääkeaineen liukenemisen, polymeerin hajoamisen sekä osittain diffuusion avulla. Biohajoamattomista polymeereistä lääkeaine vapautuu diffuusion perustuen konsentraatiogradientin mukaisesti.</p> <p>Nykyään kehitetään ja tutkitaan polymeerejä, joiden ominaisuudet muuttuvat ympäristön olosuhteiden muuttuessa. Lämpöherkkien polymerien käyttö kontrolloidussa lääkeaineiden vapautumisessa on yksi tutkimusalueista. Polymeerin läpäisevyys lääkeaineille muuttuu ympäristön lämpötilan muuttuessa ja polymeerin ja lääkeaineen vuorovaikutukset ovat riippuvaisia lämpötilasta. Lämpötilan muutoksista johtuen lämpöherkkä polymeeri vesiliuoksissa kutistuu tai muuttuu liukenemattomaksi tietyn kriittisen lämpötilan ylä- tai alapuolella. Lääkeaineen vapautuminen voi tapahtua joko turvonneesta polymeeristä diffundoitumalla tai kriittisen lämpötilan ylä- tai alapuolella polymeerin ollessa kutistuneena, jolloin lääkeaine puristuu ulos polymeeristä. Lämpöherkkä polymeeri voidaan myös yhdistää huokosellisen kantajapolymeerin kanssa, jolloin lämpöherkkä polymeeri säätelee lääkeaineen vapautumista turpoamisen ja kutistumisen avulla. Lämpöherkkien polymeerien käyttö voisi tulevaisuudessa mahdollistaa lääkeaineiden kontrolloidun vapautumisen, jolloin polymeeri reagoisi elimistön lämpötilan vaihteluihin ja lääkeaine vapautuisi joko tasaisesti nollannen kertaluvun mukaisesti tai pulssittaisesti.</p> <p>Työn kokeellisessa osuudessa tutkittiin lääkeaineiden vapautumista lämpöherkästä, biologisesti yhteensopivasta poly(N-vinyylikaprolaktaami)-mikrogeelistä (PVCL) eri lämpötiloissa. Polymeerigeeli puristuu kasaan n. 32°C:ssa ja sen pinnassa on negatiivinen varaus. Työssä selvitettiin lääkeaineiden fysikaaliskemiallisten ominaisuuksien ja lämpötilan vaikutusta vapautumiseen lämpöherkästä mikrogeelistä. Työssä käytetyt lääkeaineet olivat lipofiilinen beetasalpaaja, propranololi, hydrofiilinen beetasalpaaja, nadololi, koliinisteraasi-inhibiittori takriini ja hormonaaliset dekapeptidit LHRH ja nafareliini.</p> <p>Dynaamisen valonsironnan avulla tutkittiin mikrogeelin puristumiskäyttäytymistä eri lääkeaineiden kanssa lämpötilan funktiona. Polymeerigeeli turposi näytteitä stabiloitaessa kaikkien muiden lääkeaineiden, paitsi nadololin, vaikutuksesta n. 1,5-kertaisiksi alkuperäisestä koosta. Turpoamiseen vaikutti osaltaan lääkeaineiden positiivinen osittaisvaraus. Valonsironnassa oli havaittavissa selvä puristumiskäyttäytyminen lämpötilan funktiona kaikilla muilla lääkeaineilla, paitsi nadololilla. Polymeerigeeli oli turvonneena alle 32°C:ssa ja kutistui kasaan lämpötilan noustessa.</p> <p>Vapautumiskokeet tehtiin diffuusiokammioilla 20°C:ssa, eli silloin, kun polymeeri on turvonneena ja 40°C:ssa, eli silloin kun polymeeri on jo puristunut kasaan. Vapautumiskokeissa lääkeaineiden positiivinen varaus vaikutti vapautumista hidastavasti. Beetasalpaajien molekyyliarakenteen hydroksyyliiryhmät muodostivat vetysidoksia polymeerin kanssa, jolloin vapautuminen vaikeutui. Beetasalpaajilla lämpötilan nousu ja sitä seuraanut polymeerin kutistuminen hidastivat myös vapautumisnopeutta. Nadololin hydrofiilisyyden vaikutti vapautumiseen, jolloin vapautuminen oli helpompaa kuin lipofiilisellä propranololilla. Takriinin molekyyliarakenteessa ei ole hydroksyyliiryhmiä, jolloin vetysidoksia lääkeaineen ja polymeerin välille ei muodostu. Takriinin vapautuminen olikin polymeerin läsnäollessa suurempaa kuin muilla. Lämpötilan nousu nopeutti myös takriinin vapautumista. Peptidien vapautumista vaikeuttivat niiden suuren molekyylikoon lisäksi positiivinen varaus ja amidi- ja hydroksyyliiryhmät, jolloin sitoutuminen PVCL-mikrogeeliin kasvoi. Koska peptidit vapautuivat hyvin heikosti, on syytä epäillä, että diffuusiomembraanina käytetty selluloosakalvo adsorpoi peptidejä ja vapautuminen vaikeutui entisestään.</p> <p>Lämpötilan kohotessa PVCL:n kokoonpuristuminen vaikutti selvästi lääkeaineiden vapautumiseen, samoin kuin sen negatiivinen varaus. Lääkeaineiden erilaiset fysikaaliskemialliset ominaisuudet, kuten molekyyli rakenne, molekyylikoko ja positiivinen varaus vaikuttivat myös vapautumiseen lämpötilan muutosten lisäksi.</p> | | | |
| Avainsanat – Nyckelord Kontrolloitu vapautuminen, polymeeri, lämpöherkkä, poly(N-vinyylikaprolaktaami) | | | |
| Säilytyspaikka – Förvaringställe Farmasian laitos, Teknologian osasto | | | |
| Muita tietoja | | | |