

Zrínyi Miklós

A szintetikus izom és szabályozott hatóanyag-leadás*

Ha a mindennapi életben használt szerkezeti anyagainkat összehasonlítjuk a kétségkívül sokkal tökéletesebb biológiai anyagokkal, megállapíthatjuk, hogy igen nagy különbség van közöttük. Ipari anyagaink többnyire kemények, merevek és szárazak, a biológiai anyagok nagy többsége pedig lágy, rugalmas és nedves. Egy másik lényeges különbség, hogy az élő anyag a környezetével aktív kapcsolatban van, annak változásaira gyorsan reagál. A technikában használt anyagok túlnyomó részét pedig passzív környezeti kapcsolat jellemzi.

Önként adódik a kérdés, hogy miért ne lehetne az aktív lágy anyagokat a modern technikában szélesebb körben alkalmazni. A dolgozat két perspektivikus terület bemutatását tűzi ki célul. Mindkettő a biológiai kémia, egy önállósnodni igyekvő új tudományos diszciplína ígéretes kutatási területe.

Bevezetés

A cím két, látszólag távol álló terület bemutatását sejteti. Az utóbbi évek gél-kutatásának eredményei azonban világosan mutatják, hogy a mesterséges izom működésének feltételei egybevágóak az eddigieknél jóval hatékonyabb, kívülről szabályozható gyógyszerhatóanyag-leadás technikai feltételeivel. Így a két téma egy dolgozatban történő tárgyalását a közös gyökér, az intelligens gél indokolja.

Az élő szervezetben igen sok, eltérő típusú, energiafelhasználással járó folyamat játszódik le. Ezek közül talán a legjelentősebbek az izomban végbemenő, mechanikai energiát eredményező folyamatok. Az izom feladatát olyan makromolekulák végzik, amelyeknek alapvető tulajdonsága a kontrakcióra való képesség. Szükséges még, hogy az izmot olyan vezérlő rendszer irányítsa, amely az energiaátalakító tevékenységet a külső eseményektől függően szabja meg. Erre a szerepre az élővilágban az érzékszervek és az idegrendszer alkalmasak.

A mindennapi életben is sokféle mesterséges energiaátalakító rendszerrel találkozunk, mivel számos útját ismerjük annak, hogyan lehet az energiát egyik formából

* Az intelligens anyagokról szóló alapvető ismereteket a szerző jelen számunk Fogalmak — értelmezések rovatában adja közre. — A szerk.

a másikba alakítani. Meglepő azonban, hogy ezek között nincs olyan, amely a kémiai vagy fizikai-kémiai kölcsönhatások energiáját — az izomhoz hasonlóan — közvetlenül alakítaná át mechanikai energiává.

Léteznek olyan lágy és nedves szintetikus anyagok, amelyek az izomhoz hasonló kontrakcióra képesek. Ezek olyan polimergélek, amelyek az érzékszervekhez hasonlóan környezetük fizikai vagy kémiai állapotának egy vagy több jellemzőjét *érzéklik*, e jeleket *feldolgozzák*, majd pedig ezekre állapotuk jelentős megváltoztatásával, egyszerű és gyors választ adnak. A válasz többnyire igen jelentős méretváltozás. A fenti tulajdonságokkal rendelkező polimergéleket intelligens géleknek nevezzük [1,2].

A biológia és a technika összekapcsolásának eredménye a *bionika*, amelynek célja a természettudományok és a technika eszközeivel utánozni az élővilágban évmilliókon keresztül kifejlődött mozgásformákat.

Intelligens polimergélek alkalmazásával szintetikus izmokat és új típusú gépeket konstruálhatunk, valamint az eddigieknél sokkal jobban szabályozott hatóanyag-kibocsátást valósíthatunk meg. Ezek a tulajdonságok rendkívüli távlatokat nyithatnak meg a modern anyagtudományban. E helyütt két dinamikus fejlődő tudományterületet mutatok be a teljesség igénye nélkül. A mesterséges izom és a szabályozott gyógyszerhatóanyag-leadásban a közös: az intelligens polimergél.

Polimergélek mint energiaátalakító rendszerek

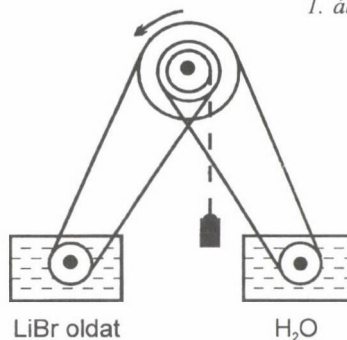
A kémiai vagy fizikai-kémiai kölcsönhatások energiáját mechanikai energiává (irányított mozgássá vagy mozgatássá) átalakító rendszert *mechanokémiai* rendszernek nevezzük [3]. A legfontosabb, egyben a legtöbbet tanulmányozott mechanokémiai rendszer az izom. Szintetikus mechanokémiai rendszereket először a 40-es évek kezdték el tanulmányozni [4,5]. A kutatások fő célja az élő szervezet igen bonyolult biológiai objektumai helyett — az aránylag egyszerű és jól definiált szerkezetű, széles határok közt változtatható tulajdonságú — polimergélek tanulmányozásával a mechanokémiai átalakulás törvényszerűségeinek megismerése volt. A polimergélek energiaátalakító képessége annak köszönhető, hogy a gél térfogata felnagyítva mutatja a gél felépítő makromolekulák méretének változását. Ha a molekulák térszerkezetét valamilyen külső hatással befolyásoljuk, a molekuláris méretváltozás akkumulálódik, a gél alakja vagy térfogata megváltozik. E makroszkopikus változást munkavégzésre is fel lehet használni. Az 50-es években megkezdett kísérletek igen sikeresek voltak, egyre több mechanokémiai rendszert fedeztek fel [6,7]. Két rendszertípust vizsgáltak különös előszeretettel: az egyik az ún. *pH-izom*, a másik pedig a *kollagén gél* volt [8].

A pH-izom olyan polissav makromolekulából áll, amelyek disszociációjának mértéke a környezet pH-jától függ. Savas közegben a gél gyakorlatilag nem tartalmaz ionokat. Ha a közeg pH-ját növeljük, azaz lúgosítjuk, akkor a disszociáció következtében a polimer molekulákon töltések jelennek meg. Ezeknek taszító hatására, valamint az ellenionok ozmózis nyomására a gél térfogata jelentős mértékben megnő. Ha a töltéseket a pH csökkentésével megszüntetjük, akkor az eredeti méret áll vissza. A környezet sav, illetve lúg koncentrációjának szakaszos változtatásával a gél mérete periodikusan változik, így vele munkát lehet végezni. Megállapították, hogy a polivinilalkohol-poliakrilsav hidrogél méretének pH-függése az izom egyik fő komponense, a miozin géljének pH-függéséhez hasonló. Géleknek mint izommodelleknek a további vizsgálata mellett szólt az a kísérleti tapasztalat is, hogy a pH-izom munkavégző képessége összemérhető az emberi izom munkavégző képességével.

A kísérleti vizsgálatoknak újabb lendületet adott a térhálósított kollagénból készített rendszerek nagyfokú mechanikai szilárdsága és méretváltozása. A kollagén gélszál alkáli ionok által kiváltott, ún. kémiai olvadása igen jelentős kontrakcióval

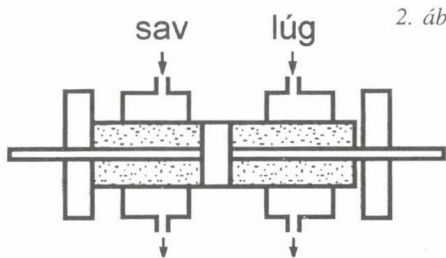
jár együtt, ami akkor is bekövetkezik, ha a szállal — a kontrakció ellenében — munkát végeztetünk. Az összehúzódás következtében fellépő erő kb. tízszer nagyobb, mint hasonló keresztmetszetű izom esetén.

A kollagén szál egyensúlyi viselkedésének tanulmányozását szükségszerűen követte a nem-egyensúlyi tulajdonságok elvi és kísérleti vizsgálata. Az eredmények birtokában lehetővé vált az energiaátalakítás folytonos üzemmódban is [9]. Az 1. ábra az első folyamatosan működő gélgép működési elvét mutatja. A sóoldatba merülő kollagén szál kémiai olvadása miatt a sóoldatból a kútkerékhez vezető mindkét szálaban azonos nagyságú húzóerő ébred. Mivel e két gélzál a kútkerék eltérő sugarú hengerére tekeredik, a forgatónyomatékok különbözősége miatt a kútkerék elfordul. Hasonló, csak ellentétes irányú erőhatások ébrednek a vízzel érintkező szálrészben is. A gép addig forog, amíg a két, eredetileg eltérő összetételű folyadéktartályban a koncentrációk ki nem egyenlítődnek, ugyanis a gép működése során az alkáli ionok a higabb oldatba kerülnek át. A valóságban is működő gépek az ábránál jóval bonyolultabb szerkezetűek.



1. ábra

Folyamatosan működő gélgép



2. ábra

Polielektrolit gélmotor

A mechanokémiai folyamatok technikai alkalmazásai iránti érdeklődés a 60-as évek elején fokozatosan előtérbe került. Lágy mozgatószerkezetek, mechanokémiai erőművek (amelyek például az édesvíz és a tenger víz eltérő sótartalmát használták volna ki), különböző típusú emelők és vezérlések kifejlesztése kezdődött el. Elsősorban a gép szerkezetének változtatásával, a gélzálak helyett gyöngyök alkalmazásával próbálták hatékonyan működő szerkezeteket létrehozni [10]. A 2. ábrán olyan

polielektrolit gélyöngyökkel töltött „motor” látható, amelynek működése két fázisban történik. Az első fázisban az egyik cellába savat, illetve ezzel egyidejűleg a másikba lúgot adagolnak. A polsav csoportokat tartalmazó gélyöngyök lúg hatására jelentősen megduzzadnak, ugyanakkor a másik cellában a sav jelenlétében a gélyöngyök térfogata csökken. A két cellában lejátszódó ellentétes folyamat a dugattyú elmozdulását okozza. A második fázisban a cellák szerepe felecserelődik, azaz a savas cellába lúgot, a lúgosba pedig savat adagolnak. Így a dugattyú az előbbivel ellentétes irányba mozdul el. A fenti folyamatok periodikus ismétlése a „motor” tengelyének folyamatos, alternáló mozgását eredményezi.

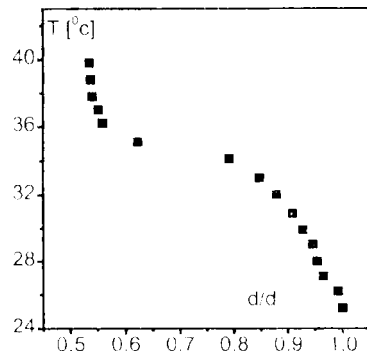
A kutató-fejlesztő munkát már ebben az időben nagy mértékben befolyásolta a mechanokémiai szerkezetek „üzemanyagának” a savaknak, lúgoknak és sóknak környezetkárosító hatása, valamint a humán alkalmazások számára reménytelennek tűnő felhasználása. Technikai nehézségek is adódtak, a mechanokémiai szerkezetek ugyanis nagyon lustának bizonyultak. Munkavégző képességük kevéssé nagy, a teljesítményük azonban — a lassúságuk miatt — kicsi volt. A 70-es évek közepén úgy látszott, hogy a mechanokémia története hamarosan véget ér. Az újabb jelentős fejlődésre több mint tíz évet kellett várni. Ennek velejárója volt, hogy a tudományos diszciplínának nevet adó fogalom, a mechanokémia fokozatosan háttérbe szorult.

Előtérbe került az intelligens gél, amely a mechanokémiai energiaátalakításon kívül számos más technikai-technológiai újdonsággal kecsegtet. Ma már a mechanokémiával foglalkozó kutatók is az intelligens gél terminológiát használják.

A gélkollapszus

A polimergélek egyik fő jellegzetessége, hogy a környezeti paraméterek (hőmérséklet, elegyösszetétel, pH stb.) változtatására térfogatuk megváltozik. A 70-es évek végéig csak olyan rendszereket ismertünk, amelyeknek térfogata a változást előidéző hatásra folytonosan, és azaz arányos mértékben változik. 1978-ban T. Tanaka, a bostoni MIT professzora felfedezte, hogy a hidrolizált poli(akrilamid) gél mérete a hőmérséklet vagy az elegyösszetétel változtatásakor hirtelen, igen nagy, nem folytonos természetű változást szenved [11]. E térfogatváltozás akár az eredeti térfogat ezerszerese is lehet. Az érdekesség kedvéért megjegyzem, hogy ezt a gélkollapszusnak nevezett jelenséget egy olyan elmélet alapján fedezték fel, amelyről a későbbiek során kiderült, hogy rossz, ugyanis egyáltalán nem tartalmazza a nagymérvű térfogatváltozásért felelős tényezőket. Ez az új jelenség lázba hozta a gélekkel foglalkozó kutatókat, és újra indította a szintetikus izomra és a mechanokémiára vonatkozó kutatásokat. E kutatások egyik jelentős eredményeként született meg az a felismerés, amely lehetővé tette új típusú gélek előállítását az oldat tulajdonságok ismerete alapján. Ennek köszönhetően megszületett az utóbbi idők egyik legtöbbet vizsgált gélrendszere, egy szubsztituált poli-akrilamid gél származék, az ún. NIPA-gél [12]. A NIPA-gél különlegessége abban áll, hogy a jelentős mértékű térfogatváltozás a testhőmérséklet közelében, egy igen szűk hőmérséklet-tartományban játszódik le. A gél térfogata a hőmérséklet emelésével csökken, ahogy azt a 3. ábra mutatja. A hőmérsékletet csökkentve a gél térfogata ismét az eredeti értékére áll vissza. Ha a térfogatváltozást (például súly emelésével) munkavégzésre használjuk, akkor olyan mechanokémiai rendszert kapunk, amelynek energiaforrása már nem környezet-szennyező, káros anyag, hanem a termikus energia. Az ilyen gél szigorúan véve már nem nevezhetjük mechanokémiai rendszernek, mivel itt a kémia már nem energiaforrásként, hanem a megfelelő molekuláris szerkezet miatt energiahasznosítóként jelentkezik. Ma már több olyan polimergél ismert, amely a gélkollapszust különböző hőmérsékleten mutatja. Ezek abban is különböznek, hogy a térfogatváltozás nem minden esetben azonos módon, pl. a hőmérséklet emelésével idézhető elő. A részlegesen hidrolizált poli-akrilamid gélnél a kollapszus a hőmérséklet csökkentésével, a NIPA-gélnél pedig annak növelésével idézhető elő. Az elsőrendű fázisátalakulásokhoz hasonló jelenség megértése lehetővé tette más gélrendszerek szintézisét is. Ma már több mint egy tucat kollapszusra képes gél ismerünk. Ezek mindegyike polielektrolit, azaz töltéssel rendelkező csoportokat is tartalmaz. A töltések jelenléte miatt ezek a gélek nem csupán a hőmérsékletre érzékenyek, hanem kollapszusuk elektromos térrel és fényel is kiváltható. A töltések felületaktív anyagokkal történő részleges árnyékolása szintén maga után vonja a duzzadásfok jelentős megváltozását.

3. ábra



A NIPA gél relatív méretváltozása a hőmérséklet függvényében

Rendelkezésünkre áll tehát többféle lágy és rugalmas gélrendszer, amelyeknek mérete (térfogata) a hőmérséklettel, elektromos térrel, elektrokémiai reakcióval befolyásolható. Ezek a hatások könnyen előidézhetőek és kontrollálhatók, ami a mérnöki munkát jelentősen megkönnyíti.

A gélmérnök kihívásai

Készíthető-e szintetikus izom? Lehet-e lágy anyagból hasznos technikai-technológiai eszközöket készíteni? Ezek a kérdések egyre több kutatót foglalkoztatnak. A japán, angol, olasz és amerikai szakemberek (ezekben az országokban folyik intenzív gélkutatás) optimisták. Elképzelhetőnek tartják, hogy már a közeljövőben pótolható az emberi izom. Lágy, hangtalan motorok és pumpák (mint pl. a műszív) kifejlesztése már több laboratóriumban nagy intenzitással folyik. Ezeknek a titokban tartott kutatásoknak az eredményeiről meglehetősen keveset tudunk. A tudományos szakfolyóiratokban vagy az ismeretterjesztő újságokban csak részeredményekről olvashatunk. A továbbiakban néhány olyan eredményt mutatok be, amely alátámasztja az ezen a területen dolgozó kutatók optimizmusát. Ezek mindegyike a mimelt biológiai mozgásokkal vagy az izomhoz hasonló működéssel kapcsolatos. A törekvéseket az elemi mozgásokat kiváltó hatások alapján csoportosíthatjuk. Beszélhetünk termikus, elektrosztatikus, kémiai, elektrokémiai és mágneses hatással aktivált gélrendszerekről. Ezek mindegyikére található példa a szakirodalomban, amelyek közül a technikai részletek ismertetése nélkül mutatok be néhányat.

Kémiai hatásokkal aktivált izommodellek

Olasz, japán és amerikai kutatók poli(akril-nitril) (PAN) szálak módosításával olyan gélrendszereket fejlesztettek ki, amelyek egyirányú méretváltozásával 100 N/cm^2 mechanikai feszültség hozható létre. Az emberi izomnál ez az érték 10 és 50 N/cm^2 között változik. E kutatások ma is nagy intenzitással folynak a bostoni MIT Mesterséges Intelligencia Laboratóriumában, a Pisai Egyetemen, valamint a tsukubai Biomechanikai Intézetben [13].

Termikusan aktivált izommodellek

A gélkollapszus elvén működő, főként részlegesen hidrolizált poli(akril-amid) és NIPA-gélek tartoznak ide. Ez utóbbi a japán kutatók „sláger-anyaga” [16,17].

Az elasztin fehérje szerkezetéhez nagyon hasonló szintetikus poliaminosavakból készített gélek egyik jellegzetessége, hogy hőmérsékletük növelésével a hálóláncok hélixeket képeznek, melynek következtében a gélek lineáris mérete jelentős mértékben megnő. Az izomban lévő fehérjékhez kémiai szemponból leginkább hasonló szintetikus gélekkel az Alabamai Egyetem Molekuláris Biofizika Intézetében foglalkoznak behatóan [13].

Elektrokémiai hatásokkal aktivált izommodellek

A gélkollapszusért a gél alkotó makromolekulákon található töltések a felelősek. Ezek részleges vagy teljes árnyékolásával, valamint hidrofobitásának növelésével jelentős térfogatváltozás idézhető elő. Ezt ismerték fel a Hokkaidoi Egyetem Biológiai Intézetének kutatói, akik felületaktív molekulákkal — elektrokémiai úton — árnyékolják le a polimer láncokon lévő töltéseket [19]. Az elektromos áram irányító hatása miatt a térfogatváltozás — ellentétben a gélkollapszussal — anizotrop, azaz az áram irányától függően a gélnek csak egyik oldalán változik meg a duzzadásfoka. Ennek következtében a gél a bimetálhoz hasonlóan hajlik. Ha az áram irányát megfordítjuk, akkor az előbbi folyamat a gél másik oldalán játszódik le. Mikroelektrodokkal és számítógépes vezérléssel komplex mozgások valósíthatók meg.

Elektrosztatikus térrel aktivált izommodellek

Szabályozástechnikai szempontból a számítógéppel vezérelhető hatások rendkívül sok előnyt jelentenek a mesterséges izmok kifejlesztésénél. Ezt ismerték fel az Új-Mexikói Egyetem Mesterséges Izmok Kutató Laboratóriumának kutatói. Olyan polimerfilmeket állítottak elő, amelyek fémionokat is tartalmaznak. Elektromos térbe helyezve a gélfilmet az elektroforézis következtében aszimmetrikus töltéeloszlás jön létre, amelynek a következménye a film görbülése [14]. A tér irányának megváltoztatásával ellenkező irányú görbület hozható létre. Hasonló elven működő gél állítottak elő New York állam Troy városának kutatói is [15]. Ők a töltések szétválását nem elektroforézissel, hanem dielektroforézissel idézték elő. Elektrosztatikus térrel kapcsolatos intenzív kutatások folynak még a Toyota tokiói kutatóközpontjában is.

Oszcillációs izommodellek

Az eddig vázolt géleknél a deformációhoz szükséges energiát kívülről kellett be-táplálni. A Tsukubai Kutató Intézet dolgozóinak sikerült a kémikusok által jól ismert oszcillációs reakciókat pH-érzékeny gélekben létrehozni [16]. Az oszcillációs reakció periodikus pH-változása a gél méretének periodikus változásában mutatkozik meg. Mivel a „üzemanyag” fokozatosan fogy, a gél méretének oszcillációja a csillapított rezgésekhez hasonlóan hal el.

Mágneses izommodellek

A Budapesti Műszaki Egyetem Fizikai Kémia Tanszékén fejlesztettük ki a mágneses gél. A gél alkalmasan megválasztott mágneses tér segítségével nyújtható, hajlítható, forgatható és összehúzható [17,18]. Az alakváltozás jelentős mértékű és igen gyors. Az elemi mozgások mindegyike könnyedén megvalósítható számítógép segítségével vezérelt elektronikával, ami a mágneses teret kelti. A mágneses gélben lévő közel tíz nanométeres mágneses részecskék teremtik meg a kapcsolatot a mágneses tér és a polimer rugalmassága között. Az inhomogén mágneses tér deformálja a polimert. Az elemi deformációk mindegyike könnyen létrehozható. A mágneses gél nyújthatjuk, összenyomhatjuk, hajlíthatjuk és elfordíthatjuk alkalmasan megválasztott tér segítségével. A deformáció mértéke igen jelentős. Könnyen megvalósíthatunk 150%-os nyújtást. A mágneses gél tehát rendkívül nagy magnetostrikciót mutat. A fémek magnetostrikciója nem éri el a 0,02%-os értéket. A mágneses gél másik különlegessége, hogy a deformációja nem homogén. A deformációt létrehozó erő ugyanis a mágneses tér eloszlásától függ. Mivel ez helyről helyre változik, így változik a deformáló erő, és vele együtt a deformáció mértéke is. Elektromágnesek megfelelő elrendezésével megvalósítható olyan eset is, amikor a gél egyik részét nyújtjuk, a mellette lévő pedig összenyomjuk. Mivel a mágneses polarizáció gyorsan megy végbe, ezért a gélek rendkívül gyorsan reagálnak a mágneses tér változására. Ez lehetővé teszi számunkra a rendkívül bonyolult biológiai mozgások mimelését.

Eddigi vizsgálataink szerint az alakváltozáshoz szükséges idő a gél méretétől függetlenül rövidebb, mint 0,05 szekundum. Dinamikusan változó mágneses térben tehát a gél alakja periodikusan változik. Ez lehetővé teszi olyan új típusú gélegepek konstruálását, amelyek nem tartalmaznak sűrűlódásnak kített alkatrészeket. Ez pedig szélesre tárja a kaput a lágy robottechnika, vagy lágy műszaki szerkezetek (pl. lágy és nedves dugattyúk, hengerek és szelepek) kifejlesztésére.

A szabályozott hatóanyag-leadás új módszerei

Az élővilág csodálatos képessége a homeosztázis, amely a szervezet környezeti hatásokat érzékelő képességének, valamint az ezekre adott hatékony reakciók pá-

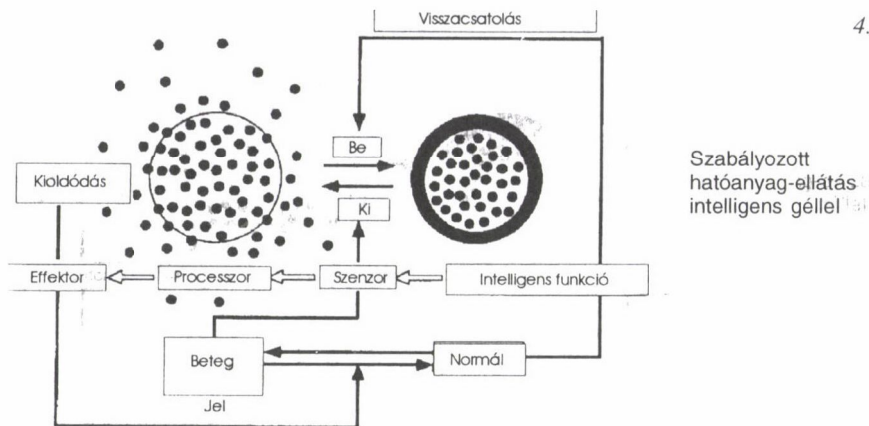
ratlan összjátékában mutatkozik meg. A homeosztázis következménye, hogy az élő szervezetben a hőmérséklet, a nedvek pH-ja és összetétele közel állandó értéket mutat. A betegség egyik következménye a homeosztázis megbomlása, amikor a szervezet már nem képes az egészséges működési feltételeket biztosítani, ehhez külső beavatkozásra van szükség. Ennek leggyakoribb módja a gyógyszeres kezelés. A hatékony gyógyszeres terápiának *legalább három fontos* kívánalmat kell kielégítenie. Olyan molekulát kell találni, amely gyógyító hatású. Ez a munka a szerveskémikus, a biokémikus és a gyógyszerész cseppet sem könnyű feladata. Ha a hatóanyaggal már rendelkezünk, akkor azt a megfelelő helyre kell eljuttatni, továbbá folyamatosan biztosítani kell a hatóanyag optimális koncentrációját a gyógyulási folyamat során. Ismert, hogy a méregdrága gyógyszer-hatóanyagoknak csak egy igen kis hányada jut el oda, ahol hatnia kell, nagyobb mennyisége kárba vész vagy nemkívánatos változásokat okoz az egészséges helyeken. A hagyományos módszer ezért pazarló.

Sokszor fontos követelmény még, hogy a „célba juttatott” hatóanyag koncentrációja csak megfelelő értékek között változhat. A kívánatosnál nagyobb mennyiségű hatóanyag ugyanis toxikus hatást is kifejthet. A minimális koncentrációnál kisebb mennyiség pedig ismét kárba vész. Ezek a követelmények sem teljesíthetők maradék nélkül a hagyományos eljárásokkal. A szájon történő hatóanyag-bejuttatás során a hatóanyag koncentrációja a vérben hirtelen eléri a maximális értékét, majd fokozatosan csökken. Az intravénás megoldás általában a hatóanyag-koncentráció exponenciális csökkenését okozza. Az említett módszerek egyikével sem valósítható meg az, hogy a hatóanyag mennyisége hosszabb ideig is a gyógyuláshoz szükséges optimális koncentráció tartományában maradjon. E problémák megoldásához új eljárások kidolgozására és új gyógyszerhordozók előállítására van szükség. Ebben a munkában a fő szerep a fiziko-kémikusnak és a gyógyszerterológusnak jut.

Az új módszerek kidolgozása már megkezdődött. Polimergélek térfogatának a környezeti paraméterekkel előidézett befolyásolása megteremtette a szabályozott gyógyszerhatóanyag-leadásnak egy teljesen új lehetőségét. Az új típusú hatóanyag-leadás sok szempontból hasonlít az élő szervezetek homeosztázisához, mivel a polimergélek rendelkeznek az érzékelés képességével. A környezettel való termodinamikai egyensúly felelős a gél koncentrációjáért, azaz térfogatáért, ami döntő módon meghatározza a kioldódás kinetikáját.

Képzelnék el, hogy a hatóanyagot kisméretű gélgömbökbe „csomagoljuk”, azaz a polimeroldatot a hatóanyag jelenlétében gélesítjük. A gélesítés a polimer láncok kémiai kötésekkel történő összekapcsolását jelenti. A térhálósítás mértékének megfelelő megválasztásával elérhető egy olyan állapot, amelynél a hatóanyag mérete jóval kisebb, mint a hálóláncok közötti átlagos távolság. Ebben az esetben a hatóanyag gélből történő kioldódásának nincsenek geometriai korlátai. Tellezzük fel, hogy a gélgömbök térfogatát a hőmérséklet kismérvű megváltoztatásával jelentős mértékben növeljük, azaz külső hatással duzzadást idézünk elő. Ha a mikro-gélgömböket, például a hőmérséklet emelésével, duzzadásra készítjük, akkor a térfogatváltozással arányos módon növekszik a hálóláncok közötti távolság, melynek következtében a gélbe zárt hatóanyag kioldódásának már nincsenek geometriai akadályai, így ennek kioldódási sebessége jelentősen megnő. A fordított eset is megvalósítható, amikor a gél térfogatát a gélkollapszus előidézésével csökkentjük. A térfogatváltozás következménye kettős. Egyrészt a hálóláncok közötti átlagos méret jelentősen csökken, ami komoly geometriai korlátozást jelent a mobil komponensek kioldódására. A gélkollapszus másik velejárója, hogy a gélgömbök felülete „bőrösödik”, ami szintén lassítja a kioldódási folyamatot. Mivel a gél termodinamikai állapotát a környezetének összetétele is meghatározza, ezért, ha a kioldódott hatóanyag koncentrációja egy kritikus érték alá csökken, akkor a gél ismét a nagyobb duzzadásfokú állapotába jut, utat engedve a hatóanyag további kioldódásának. Az intelligens hatóanyag leadás sémáját a 4. ábra szemlélteti [19].

4. ábra



Szabályozott hatóanyag-ellátás intelligens géllal

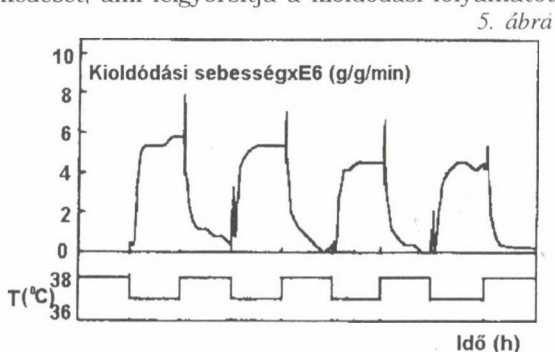
Kétféle külső szabályozási lehetőséget különböztethetünk meg: a fizikai és a kémiai. A fizikai módszerek közül a hőmérsékletváltozással előidézett kollapszus hatása a hatóanyag kioldódásra az egyik legtöbbet vizsgált kutatási terület. A hatóanyagot hordozó gél kémiai szerkezete alapján beszélhetünk pozitív, valamint negatív hőmérséklet-érzékenységről. A részlegesen hidrolizált poli(akrilamid) pozitív hőmérséklet-érzékenységet mutat, mert a gél térfogata a hőmérséklet növelésével nő. Negatív hőmérséklet-érzékenységet mutat a NIPA-gél, mert a térfogata a hőmérséklet növelésével csökken. A pozitív hőmérséklet-érzékenységet mutató géleknél a kioldódás a hőmérséklet csökkentésével állítható le, míg a negatív érzékenységet mutató géleknél ez a hőmérséklet emelésével valósítható meg. A néhány fokkal hőmérséklet-változással jelentős hatás érhető el.

Az 5. ábrán látható az indometacin modellanyag NIPA-alapú kopolimer gélből történő kioldódásának kinetikája. A kioldódás sebessége nagymértékben befolyásolható a hőmérséklettel. A negatív érzékenységet mutató gélből 36 fokon jelentős a kioldódás, míg ez 38 fokon igen kismérvűvé válik. A gél hőmérsékletének változtatásával lehetőség adódik a gyors és lassú kioldódási szakaszok váltogatására. Nagy intenzitással folynak a kutatások pozitív érzékenységet mutató gélrendszerek kifejlesztésére.

A kioldódás kinetikája a pH változtatásával is szabályozható. Anionos hidrogélek duzzadásfoka savas közegben kicsi, a pH növelése a semleges értékig maga után vonja a duzzadásfok jelentős növekedését, ami felgyorsítja a kioldódási folyamatot.

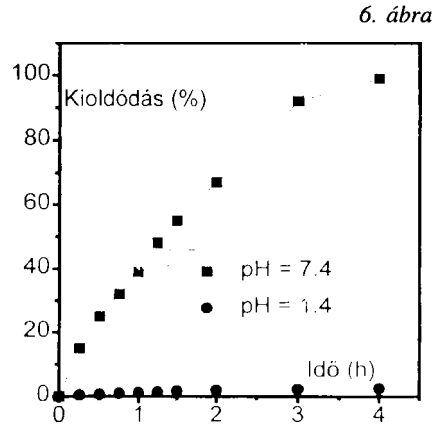
A 6. ábra mutatja a lizozim fehérje kioldódásának kinetikáját foszfor-sav-csoportokat tartalmazó poli-mérgélből. Az ábrán jól látható, hogy a pH 1,4-ről 7,4-re történő emelése sokszorosára növeli a lizozim kioldódásának sebességét.

A gél térfogatával szabályozott hatóanyag-kioldódás humán alkalmazását megnehezíti a hőmérséklet vagy a pH változtatásának technikai problémája. Más megoldás, mint például elektromos tér alkalmazása, veszélyessége miatt kisebb jelentőségű.

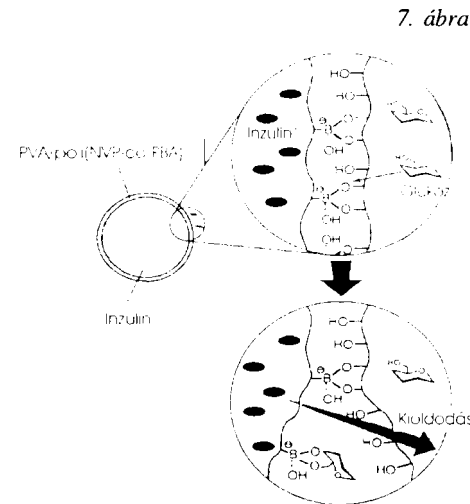


Az indometacin kioldási sebességének hőmérsékletfüggése

A hatóanyag-kioldódás kémiai szabályozása az eddigieknél is izgalmasabb terület. Ennek egyik szép példája a glükóz-érzékeny gél. Ez a gél mint egy mesterséges hasnyálmirigy gondoskodik a vér glükóz koncentrációjának megfelelő értéken tartásáról. A szervezetben, a hasnyálmirigyben képződő inzulin állítja be a glükóz koncentrációját a kívánatos 70–110 mg/100 cm³ értékekre. Cukorbeteg a szükséges inzulint injekcióval kapják. Igen nagy veszély forrása az inzulin túladagolása, ami tragikus következményekkel is járhat. Japán kutatók már eddig is több olyan gélrendszert fejlesztettek ki, amelyeknek inzulinleadó képessége a környezetben lévő glükóz koncentrációjától függ. Ezek közül most egyet mutatok be. Az inzulint olyan gélbe zárják, amelynek hidroxil-csoportokat tartalmazó polimerláncai borát-ionokat tartalmaznak kisebb mennyiségben. A borát-ionok szerepe kettős, egyrészt a szomszédos láncokon lévő OH-csoportokkal kötések alakítanak ki. E keresztkötések számától függ az inzulin kioldódásának lehetősége. Ha sok keresztkötés alakul ki, akkor a sűrű molekuláris hálózat megakadályozza az inzulin eltávozását. A borát ionok nemcsak a polimerláncokon lévő OH-csoportokkal, hanem a glükóz OH-csoportjaival is komplex kötésekkel létesíthetnek. Ráadásul a glükózzal kialakított kötések erősebbek, így a polimerlánc és a glükóz borát-ionokkal történő reakciójának versengéséből a glükóz kerül ki győztesen. Ennek következtében a térhálósítás mértéke csökken, ami maga után vonja a gél térfogatának növekedését, ezzel együtt pedig



A lizim kioldódásának kinetikája eltérő pH-jú polimer gélből



Szabályozott inzulinleadás glükóz-érzékeny géllal

megindul az inzulin kioldódása. A glükóz-érzékeny gél működését a 7. ábra szemlélteti. A laboratóriumi vizsgálatok szerint ez a gél hosszú ideig képes közel állandó inzulin-koncentráció biztosítására.

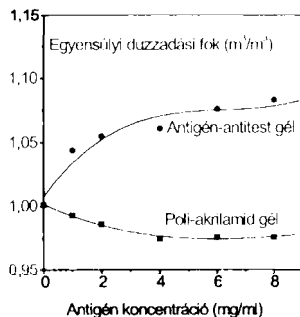
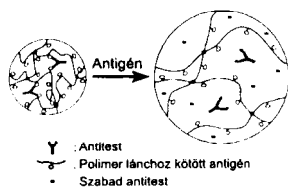
A kémiai környezet által szabályozott térhálóságú gélek egy másik csoportját alkotják az antigén-érzékeny gélek [20]. Ezek polimerláncai olyan antitesteket tartalmaznak, amelyek a polimerláncokhoz kötött antigénekkal képeznek másodlagos kötések. Ezek a hidkötések a gél térhálóságának mértékét növelik. Ha a duzzasztó folyadék szabad antigén részecskéket tartalmaz, akkor megindul a verseny a szabad és a polimervázhoz kötött antigének között az antitestekért. Amilyen mértékben szorítja ki a szabad antigén a vázhoz kötöttet, olyan mértékben csökken le a térhálósító keresztkötések száma. Ennek pedig közvetlenül érzékelhető hatása a gél térfogatának növekedése. A gél térfogata tehát a környezetben lévő antigén részecskék koncentrációjától függ. Ellen-

tétben az antitestet nem tartalmazó géllal, az antigén-érzékeny gél térfogata az antigén koncentrációjának növelésével nő, ahogy ezt a 8. ábra mutatja.

A környezeti hatásokra érzékeny gélek, a biológia és az orvos-biológia más területén is új lehetőségeket nyithatnak meg. A gél térfogatának nagymértvű megváltozása a hidrofíll és hidrofób csoportok egymással versengő kölcsönhatásainak következménye. A külső hatással kiváltott átmenet jelentősen befolyásolja a gél felszínének adhéziós tulajdonságait. Ez utóbbi pedig fontos tényezője sejt-kultúrák és szövettényészetek előállításának.

A szerző reményei szerint a dolgozatban bemutatott példák jól tükrözik, hogy a lágy polimerrendszerek különleges tulajdonságai — például a környezethez való alkalmazkodó képessége — megteremtették egyes biológiai folyamatok utánzásának (mimelésének) lehetőségét. Ezzel együtt talán megszületett a *biológiai kémia*, amely szupramolekuláris szerkezetek kémiai és fizikai-kémiai kölcsönhatásaival törekszik biológiai funkciókat megvalósítani.

8. ábra



Antigénérzékeny gél duzzadásfokának változása

IRODALOM:

- 1 M. V. Gandhi, B. S. Thompson: Smart Materials and Structures, Chapman & Hall (1992)
- 2 Zrínyi M.: Magyar Tudomány, 6.sz.(1999)
- 3 V. A. Engelhardt, M. N. Ljubimova: Nature, 144, 668 (1939)
- 4 W. Kuhn: Experientia, 5, 318 (1948)
- 5 A. Katchalsky: Experientia 5, 319 (1949)
- 6 Kuhn, B. Hargitay, A. Katchalsky, H. Eisenberg: Nature, 165, 514 (1950)
- 7 A. Katchalsky: Journal of Biomater Science, 7, 393 (1951)
- 8 W. Kuhn, A. Ramel, D. H. Walters: Size and Shape Changes of Contractile Polymers, Ed. A. Wasserman, Pergamon Press (1960)
- 9 A. Katchalsky: Proceedings of the 4th International Congress on Pharmacology, Basel, Vol.1 (1969)
- 10 Tatara: Bulletin J.S.M.E. 15, 58 (1972)
- 11 Tanaka: Phys. Rev. Lett. 40, 820 (1978)
- 12 Hirokawa, T. Tanaka: J.Chem.Phys., 81, 6379 (1984)
- 13 Sumemoto: Polymer Gels, Plenum Press, New York (1991)
- 14 H. Okuzaki, Y. Osada: J. Biomater. Sci., Polym. Eds., 5, 485 (1994)
- 15 M. Shahinpoor: Journal of Intelligent Material Systems and Structures: 6, 307 (1995)
- 16 R. Yoshida, T. Takahashi, T. Yamaguchi, H. Ichijo: J. Am. Chem. Soc., 118, 5134 (1996)
- 17 Zrínyi M., Gács J., Simon Cs-né: 213 215 sz. Magyar Szabadalom
- 18 M. Zrínyi: Trends in Polymer Science, 9, 277 (1997)
- 19 R. Yoshida, K. Sakai, T. Okano, Y. Sakurai: Advanced Drug Delivery Reviews, 11, 85 (1993)
- 20 T. Miyata, N. Asami, T. Uragami: Proc. Fourth International Conference on Intelligent Materials, 206 (1998)