Лекция 1

Введение в предмет иммобилизации. Основные принципы иммобилизации лекарственных препаратов

Дисциплина: Основы иммобилизации природных биологически активных соединений

Лектор: д.х.н., профессор Жумагалиева Шынар Нурлановна

1. Что такое иммобилизация?

Ключевое понятие в фармацевтической технологии

- Иммобилизация — физическое или химическое закрепление лекарственного вещества на носителе либо его удержание внутри матрицы для стабилизации, защиты или управления высвобождением.
- «*immobilize*» (лат.) в переводе означает “связывать”,“прикреплять“, “фиксировать”.
- В иммобилизованных лекарственных системах биологически активное вещество прикрепляется или связывается с матрицей из полимера.



2. Основные цели иммобилизации

1

Защита

Снижение влияния внешней среды

2

Пролонгация

Замедление и управление высвобождением

3

Направленная доставка

Создание условий для доставки к месту действия

4

Стабилизация

Поддержание заданных свойств системы

3. Основные способы иммобилизации

Адсорбция



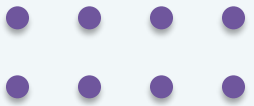
Удержание молекул на поверхности носителя.

Ковалентное связывание



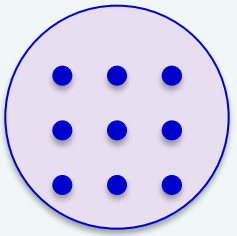
Формирование прочной химической связи.

Ионное связывание



Электростатическое взаимодействие.

Инкапсуляция



Заключение вещества в микрокапсуле или оболочке.

4. Основные принципы

- Сохранение фармакологической активности действующего вещества.
- Биосовместимость и безопасность носителя.
- Предсказуемое и воспроизводимое высвобождение.
- Совместимость технологии с производством и хранением.
- Контроль качества: содержание, однородность, стабильность и профиль высвобождения.

Идеальный лекарственный препарат должен отвечать следующим требованиям:

- воздействовать на решающий этап заболевания
- по возможности не оказывать побочного действия
- длительность терапевтического действия на должном уровне (удовлетворительное состояние больного при однократном примеме лекарства)
- простой способ приема лекарства
- способность накапливаться в очаге заболевания в необходимой терапевтической концентрации
- по возможности легкий способ производства лекарства и низкая цена.

Недостатки природных лекарственных веществ

- **Непостоянство состава:** Концентрация активных веществ в растениях, минералах или сырье животного происхождения зависит от климата, почвы, времени сбора и условий хранения.
- **Наличие неизученных примесей:** Натуральные препараты могут содержать сотни сопутствующих компонентов, безопасность и взаимодействие которых не всегда исследованы до конца.
- **Риск аллергических реакций:** Растительные экстракты и продукты пчеловодства часто выпадают в число сильных природных аллергенов.
- **Медленное развитие эффекта:** Действие природных средств обычно развивается дольше, они менее эффективны при острых, жизнеугрожающих состояниях.
- **Сложность стандартизации:** Трудно точно дозировать активное вещество в сырых экстрактах или отварах по сравнению с чистой синтетической таблеткой.

Недостатки синтетических лекарственных веществ

- **Токсичность и побочные эффекты:** Часто вызывают нежелательные реакции, аллергии, токсическое поражение печени, почек или желудочно-кишечного тракта из-за чужеродности молекул для организма.
- **Краткосрочность действия:** Многие синтетические соединения быстро выводятся из организма, что требует частого приема препарата.
- **Риск передозировки и кумуляции:** Высокая биологическая активность и концентрация действующих веществ увеличивают опасность передозировки или накопления в тканях.
- **Привыкание и синдром отмены:** Длительное использование некоторых синтетических средств снижает чувствительность рецепторов или вызывает зависимость.
- **Влияние побочных примесей:** В процессе химического синтеза могут оставаться следы токсичных реагентов, катализаторов или растворителей.

- К основным недостаткам лекарств, применяемых в терапии различных заболеваний, можно отнести:

- Значительную токсичность (противоопухолевые);

- Нестабильность в физиологических условиях (гармоны, биорегуляторы, ферменты);

- Отсутствие специфичности или избирательности по отношению к органам или клеткам, для которых они предназначены.

«Полимерные эффекты»

- 1. Аддитивность: свойство ФАП, когда физико-химические свойства системы определяются полимером-носителем, а физиологическая активность – присоединенным низкомолекулярным, в меньшей мере высокомолекулярным ФАВ. Аддитивность позволяет придать растворимость в крови, лимфе различных ФАВ и контролировать распределение в организме.
- 2. Низкая проникающая способность ФАП, как и других полимеров, через клеточные мембраны и биологические барьеры, что в свою очередь обеспечивает ограниченное распространение ФАП в организме, например центральная нервная система не доступна для макромолекул. Фармакокинетика полимерной системы меняется, а способность взаимодействовать с субстратами и рецепторами сохраняется или, если меняется, то незначительно. Такое свойство ФАП позволяет снизить токсичность ФАВ, пролонгировать действие ФАВ за счет замедленной почечной фильтрации макромолекул, а также удержания их клетками ретикуло-эндотелиальной системы.

- 3. Пониженная способность к метаболизму ФАП за счет их полимерной природы. Для метаболизирующих ферментов ФАП худшие субстраты, чем ФАВ, что в свою очередь является еще одной причиной длительного действия таких систем.
- 4. Различный путь проникновения в клетку ФАП и низкомолекулярных ФАВ. Проникновение ФАП осуществляется посредством эндоцитоза, а низкомолекулярных ФАВ – простой диффузией. ФАВ и прикрепленные к полимеру ФАВ проявляют различные физиологические эффекты за счет воздействия на разные субстраты.
- 5. Отличный механизм взаимодействия ФАП с субстратами организма, полимерные молекулы способны к кооперативным взаимодействиям, например, как реакции между полиэлектролитами.

Применение полимеров направлено на решение трех задач

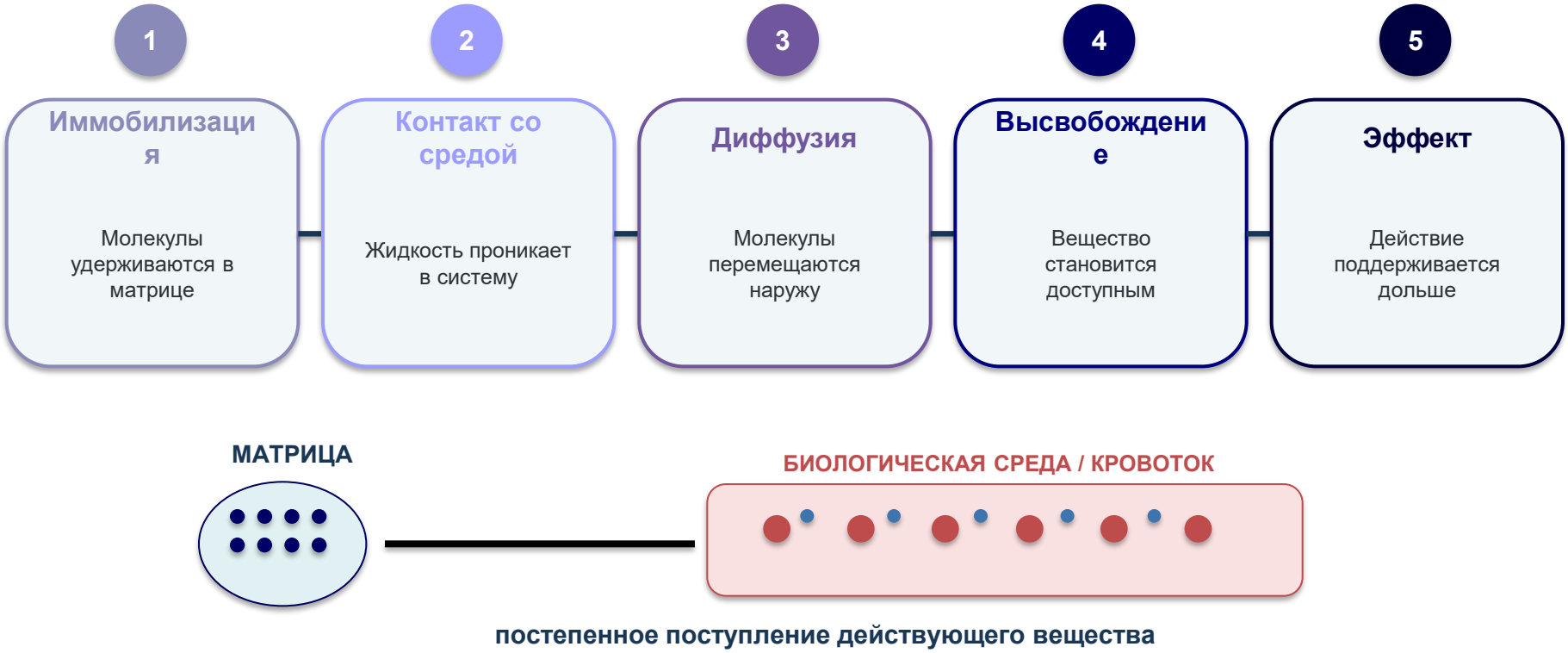
Удлинение (пролонгацию) сроков действия лекарственного средства

Контролируемое высвобождение действующего начала

Целевой транспорт лекарственного вещества в организме

5. Механизм пролонгированного действия

Оригинальная схема: от матрицы к терапевтическому эффекту



6. Что определяет скорость высвобождения?

Пористость матрицы

Доступность путей для диффузии.

Размер частиц

Площадь поверхности и путь диффузии.

Растворимость

Переход вещества в окружающую среду.

pH и ионная сила

Заряд и растворимость компонентов.

Состав полимера

Набухание, проницаемость, деградация.

Препарат/носитель

Загрузка и профиль высвобождения.

7. Пример: иммобилизованный гепарин

АКТИВНОЕ ВЕЩЕСТВО

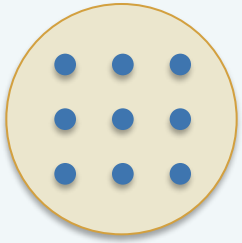
Гепарин

Антикоагулянт. Усиливает действие антитромбина III и снижает активность ряда факторов свертывания.

НОСИТЕЛЬ

Полимерная матрица / гель

Матрица удерживает молекулы и создаёт барьер для их выхода.



1. ВЫСВОБОЖДЕНИЕ

Молекулы гепарина постепенно выходят из матрицы

2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ МИШЕНЬ

Гепарин взаимодействует с антитромбином III.

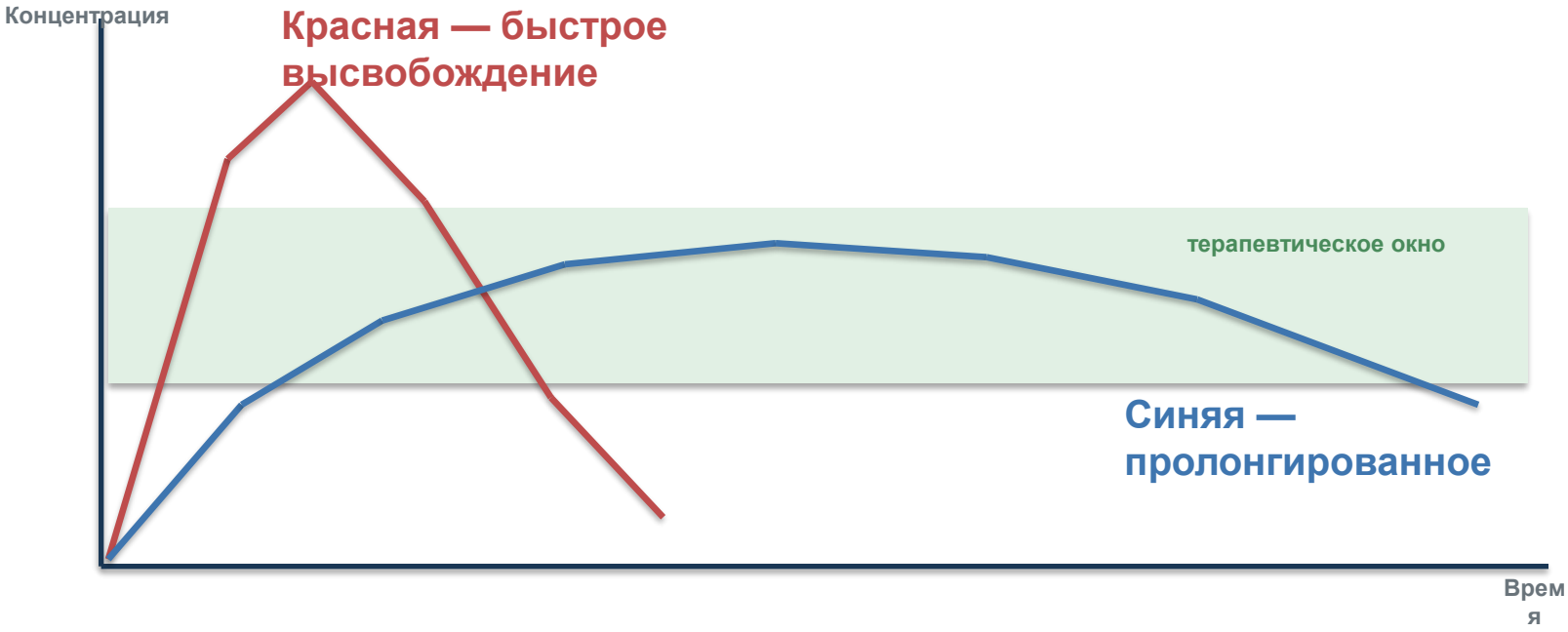
3. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Усиление антикоагулянтного действия.

контролируемая доступность → более длительное действие системы

8. Почему действие становится пролонгированным?

Условное сравнение высвобождения



9. От лекарственной формы к фармакологическому эффекту



10. Преимущества и ограничения

ПРЕИМУЩЕСТВА

- Продление действия
- Более равномерное поступление вещества
- Возможность уменьшить частоту применения
- Защита активного компонента
- Проектирование заданного профиля высвобождения

ОГРАНИЧЕНИЯ

- Сложный выбор носителя
- Возможное изменение активности вещества
- Необходимость строгого контроля качества
- Сложность масштабирования технологии
- Зависимость профиля от многих параметров

11. Схема иммобилизации БАС



Литература и источники

1. Жумагалиева Ш.Н. Иммобилизация лекарственных препаратов. Алматы: Казак университеті, 2007, 84 с.
2. Полимеры – носители биологически активных веществ [Текст]: монография / Е. Ф. Панарин, Н. А. Лавров, М. В. Соловский и др. ; [под ред.: Е. Ф. Панарин, Н. А. Лавров], 2014. - 303, [1] с.

Спасибо за внимание!