8 дәріс



Суда еритін әсері ұзартылған формаларды алудың заңдылықтары мен әдістері

Дәріскер: х.ғ.д., профессор Жумагалиева Ш.Н.

Дәріс жоспары

1. Суда еритін полимерлердің маңызы
2. Полимерлердің дәрілік формадағы қызметі
3. Полимер–дәрілік зат жүйелерінің түзілуі
4. Полимерлік комплекстер және оларды алу әдістері
5. Комплекс түзілуіне әсер ететін факторлар
6. Беттік-белсенді заттардың полимерлік комплекстері
7. Дәрілік зат әсерін ұзарту механизмі
8. Жергілікті анестетиктерді иммобилизациялау
9. Желатин–рихлокаин жүйесі
10. Қорытынды



1. Суда еритін полимерлерді қолданудың маңызы

Организмдегі биохимиялық процестердің басым бөлігі сулы ортада жүреді. Сондықтан дәрілік заттарды тасымалдаушы ретінде қолданылатын полимерлердің суда немесе физиологиялық ерітінділерде еруі маңызды талаптардың бірі болып табылады.

Полимерлік туынды дәрілік формада қолданылғанда ол:

- ***суда еритін;***
- ***тұрақты;***
- ***организм үшін қауіпсіз;***
- ***дәрілік затпен әрекеттесе алатын*** болуы тиіс.

Полимерлерді дәрілік заттармен бірге қолданудың негізгі мақсаты – дәрінің әсер ету уақытын ұзарту, оның уыттылығын төмендету және бағытты тасымалдауды қамтамасыз ету. тасымалдануын реттеу.



2. Полимерлердің дәрілік формадағы қызметтері

Полимерлік қосалқы материалдар дәрілік технологияда әртүрлі мақсатта қолданылады.

Олар:

- жақпа майлар мен суппозиторийлердің негізі;
- инъекциялық дәрілік формалар мен тамшылардың еріткіш ортасы;
- таблетка мен гранулалардың толтырғышы;
- дәнекерлеуші зат;
- қопсытқыш компонент;
- таблеткалар мен гранулалардың желімденуін болдырмайтын зат;
- қорғаныш қабықша түзуші;
- эмульсиялар мен суспензиялардың солюбилизаторы;
- дәрілік заттың әсер ету мерзімін ұзартушы компонент ретінде пайдаланылады.

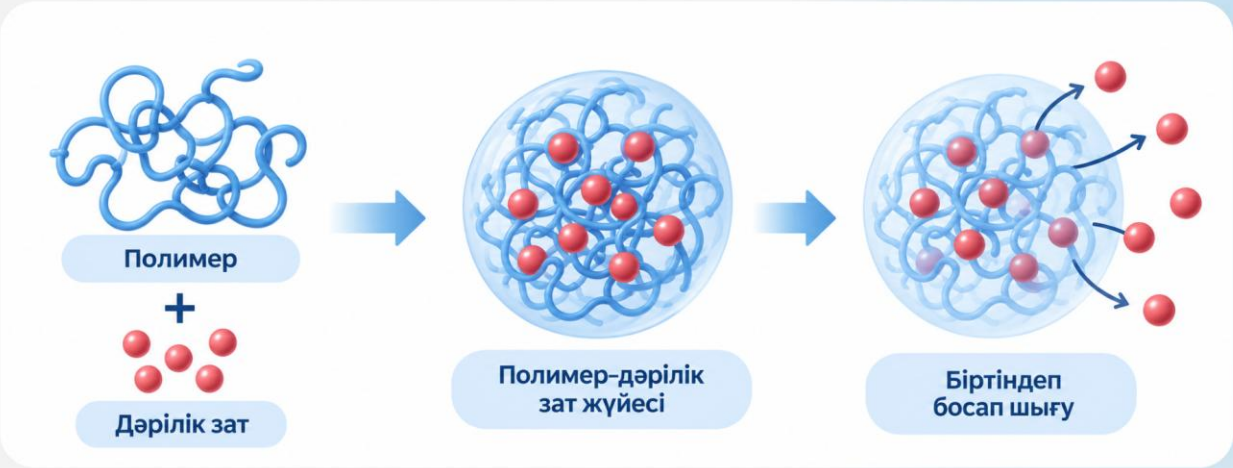
Осы қасиеттердің ішіндегі ең маңыздысы — дәрілік затты полимермен байланыстырып, оның босап шығуын реттеу қабілеті.

3. Полимер - дәрілік зат жүйесінің түзілуі

Полимер-тасымалдаушы мен дәрілік заттың табиғатына, химиялық құрамына және құрылымына байланысты әртүрлі полимер–дәрі жүйелері түзіледі.

Мұндай жүйелер:

- суда еруі немесе ісінуі;
- дәрілік затты өз құрылымында ұстап тұруы;
- дәрілік затпен комплекс түзуі;
- препараттың физика-химиялық қасиеттерін өзгертуі;
- дәріні біртіндеп босатуы мүмкін.



4. Полимерлік комплекстер

Полимерлердің кіші молекулалы немесе жоғары молекулалы қосылыстармен әрекеттесуінен түзілген өнімдер полимерлік комплекстер деп аталады.

Комплекс түзілу кезінде макромолекула мен дәрілік зат арасында:



әсер етуі мүмкін.

Полимерлік комплекс дәрілік затты белгілі бір уақыт бойы байланысқан күйде ұстап, оның ортаға бірден толық босап шығуына кедергі жасайды.

5. Полимерлік комплекстерді алу әдістері

1. Дайын комплементарлы компоненттерді араластыру

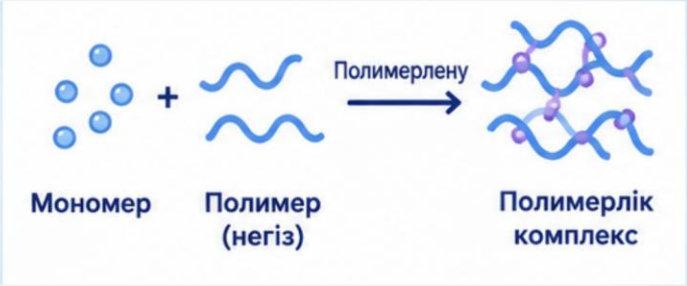
Химиялық және құрылымдық жағынан бір-біріне сәйкес келетін дайын қосылыстар араластырылады. Олардың функционалдық топтары өзара әрекеттесіп, комплекс түзеді.



2. Полимер қатысында мономерді полимерлеу

Дайын полимер қатысында мономердің полимерленуі жүреді. Жаңадан түзілген полимер тізбегі бастапқы полимермен әрекеттеседі.

Полимер-негіз + мономер → полимерлену → полимерлік комплекс



3. Фазалар шекарасында комплекс түзу

Бір-бірімен араласпайтын екі фазада орналасқан компоненттер жанасу шекарасында әрекеттеседі.



6. Полимерлік комплекстердің құрылымы

Комплекс түзілгенде макромолекулалардың өзара орналасуына байланысты әртүрлі құрылым пайда болуы мүмкін.



Комплекстің кеңістіктік құрылымы оның:

- ерігіштігіне;
- тұрақтылығына;
- дәрілік затты байланыстыру қабілетіне;
- ерітіндідегі мінез-құлқына әсер етеді.

Сондықтан пролонгацияланған жүйе жасағанда тек полимердің құрамы емес, комплекс құрылымы да маңызды.

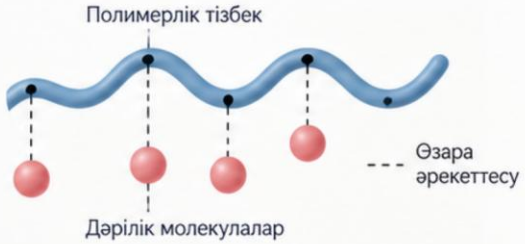
7. Комплекс түзілуіне әсер ететін негізгі факторлар

Полимерлік комплекс түзілу процесіне бірнеше фактор әсер етеді:

Полимер табиғаты → Молекулалық масса → Функционалдық топтар → Заряд → pH → Концентрация → Температура → Гидрофобтық әрекеттесу

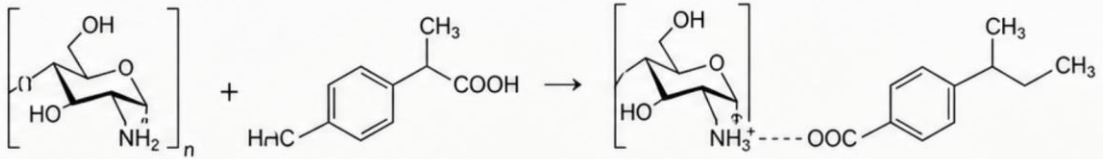
Полимер мен дәрілік заттың функционалдық топтары бір-бірімен тиімді әрекеттессе, комплекс тұрақтырақ түзіледі.

Комплекс түзілу реакциялары жиі кооперативті сипатта жүреді. Яғни алғашқы байланыс пайда болғаннан кейін көршілес топтардың әрекеттесуі жеңілдей түседі.



Мысал

Хитозан ($-NH_2$ топтары) мен ибупрофен ($-COOH$ тобы) арасында иондық байланыс түзіліп, полимерлік комплекс пайда болады. pH жоғарылаған сайын $-COOH$ тобы ионизацияланып, байланыс күшейеді.



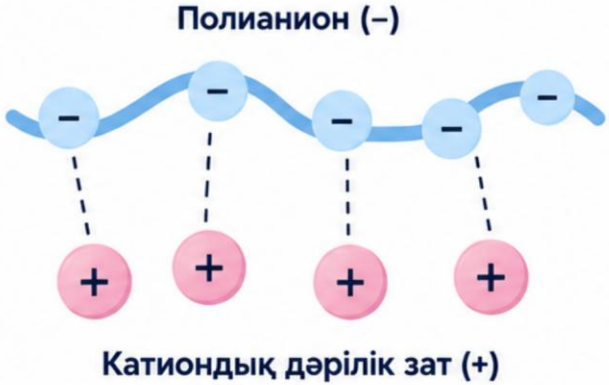
Хитозан Ибупрофен Полимерлік комплекс

8. Электростатикалық әрекеттесу

Егер полимер мен дәрілік зат қарама-қарсы зарядталған болса, олардың арасында электростатикалық тартылыс пайда болады.

Мысалы:

Полианион$^{-}$ + катиондық дәрілік зат$^{+}$ → полимер–дәрі комплексі



Электростатикалық байланыстың беріктігі:

- полимердегі иондық топтардың санына;
- дәрілік заттың зарядына;
- ортаның pH-на;
- ерітінді концентрациясына

тәуелді.

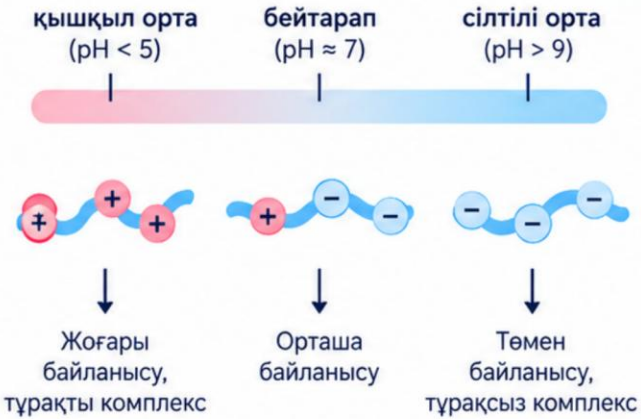
Байланыс күшейген сайын комплекс тұрақтылығы артып, дәрілік заттың босап шығуы баяулауы мүмкін.

9. Ортаның pH-ының әсері

Ортаның pH-ы полимерлік комплекстердің түзілуінде маңызды фактор болып табылады.

pH өзгерген кезде полимердегі функционалдық топтардың иондану дәрежесі өзгереді. Соған байланысты полимердің жалпы заряды да өзгереді.

pH өзгеруі → **полимер зарядының өзгеруі** → **байланысу дәрежесінің өзгеруі** → **комплекс тұрақтылығының өзгеруі**



Катиондық ББЗ мен полиқышқылдардың комплекс түзу дәрежесі pH-қа тәуелді болады.

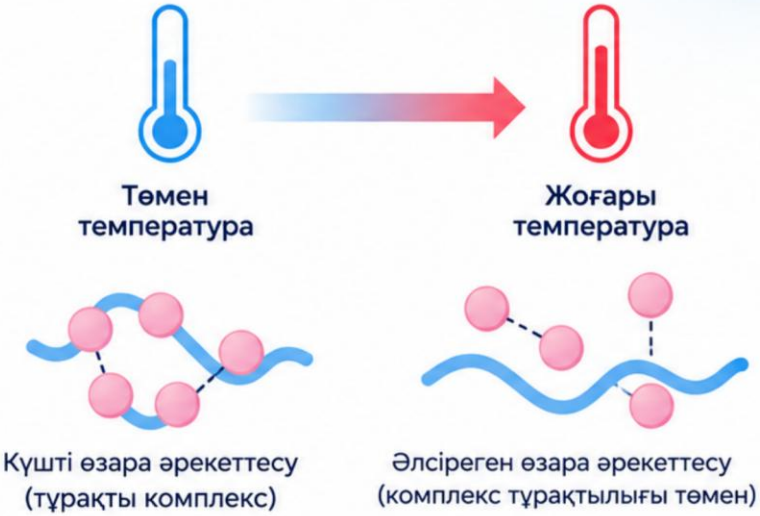
Бұл дәрілік заттың полимермен байланысуын және кейін босап шығуын pH арқылы реттеуге болатынын көрсетеді.

10. Температураның әсері

Комплекс түзілу процесіне температура да ықпал етеді.

Температура өзгерген кезде:

- молекулалардың қозғалысы;
- жүйенің энергиясы;
- гидрофобтық әрекеттесу;
- комплекс тұрақтылығы өзгеруі мүмкін.



Кейбір жүйелерде температура жоғарылаған кезде өзара әрекеттесудің жылулық әсері өзгереді.

Бұл полимер–ББЗ жүйелерінде тек электростатикалық күштер емес, гидрофобтық әрекеттесулердің де маңызды екенін көрсетеді.

11. Гидрофобтық әрекеттесу

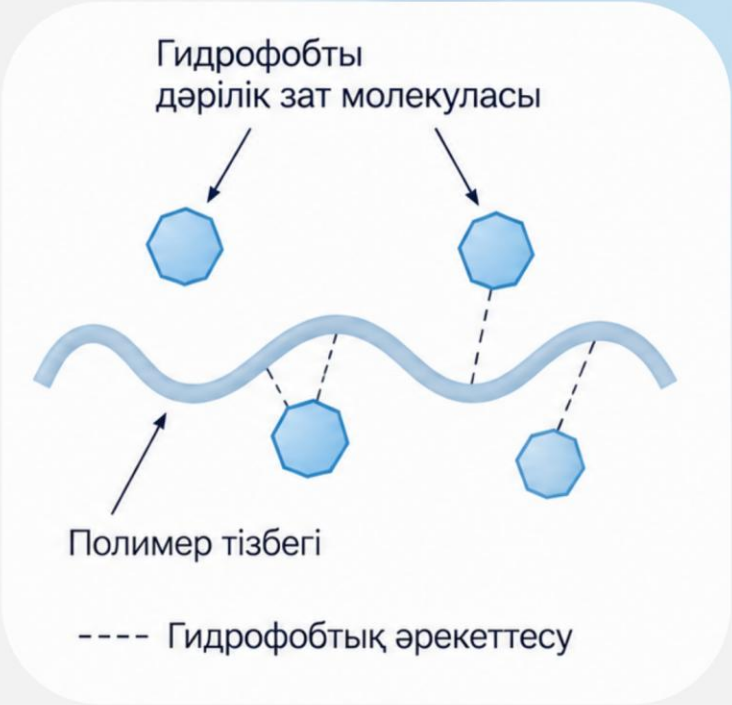
Полимер–дәрілік зат комплекстері тек иондық немесе электростатикалық күштер арқылы түзілмейді.

Егер полимер мен дәрілік зат молекуласында гидрофобты бөліктер болса, олардың арасында гидрофобтық әрекеттесу жүреді.

Оның нәтижесінде

- ***комплекс тұрақтылығы жоғарылайды;***
- ***полимер тізбегінің конформациясы өзгереді;***
- ***дәрілік заттың полимерге байланысуы күшейеді;***
- ***дәрінің босап шығуы баяулауы мүмкін.***

Кейбір жүйелерде электростатикалық және гидрофобтық әрекеттесулер бір уақытта жүреді.



12. Молекулалық масса мен концентрацияның әсері

Полимердің молекулалық массасы өзгерген кезде оның;

- тізбек ұзындығы;
- макромолекуланың кеңістіктік құрылысы;
- байланысуға қатысатын учаскелер саны

өзгереді.

Сондықтан химиялық табиғаты бірдей полимерлердің өзі молекулалық массасына қарай дәрілік затпен әртүрлі әрекеттесуі мүмкін.

Компоненттер концентрациясы артқан кезде молекулалардың бір-бірімен кездесу ықтималдығы жоғарылайды және комплекс түзілуі күшеюі мүмкін.

Сонымен бірге жүйенің тұтқырлығы мен құрылымы да өзгеруі ықтимал.

13. Беттік-белсенді заттардың полимерлік комплекстері

Беттік-белсенді заттар:

- жуғыш;
- ылғалдандырғыш;
- эмульгатор;
- солюбилизатор ретінде қолданылады.



Кейбір катиондық ББЗ бактерицидтік қасиет көрсетеді.

Полимермен комплекс түзген кезде ББЗ-дың:

- ерігіштігі;
- тұрақтылығы;
- биологиялық белсенділігі;
- уыттылығы өзгеруі мүмкін.

Сондықтан полимерлер ББЗ қасиеттерін реттейтін тасымалдаушы ретінде де қарастырылады.

14. Катиондық ББЗ-дың бактерицидтік әсері

Катиондық ББЗ бактерия жасушасына бірнеше кезеңмен әсер етеді.

Алдымен ББЗ жасуша бетіне адсорбцияланады. Кейін ол мембранадағы липопротеидтермен әрекеттесіп, мембрананың қалыпты құрылымын бұзады.

Нәтижесінде:

ББЗ адсорбциясы → мембранамен әрекеттесу → өткізгіштіктің бұзылуы → жасушалық компоненттердің сыртқа шығуы → жасуша қызметінің бұзылуы

жүреді.

Катиондық ББЗ-дың бактерицидтік қасиеті жоғары болғанымен, олардың уыттылығы да ескеріледі. Полимермен комплекс түрінде қолдану уыттылықты төмендетуге мүмкіндік береді.

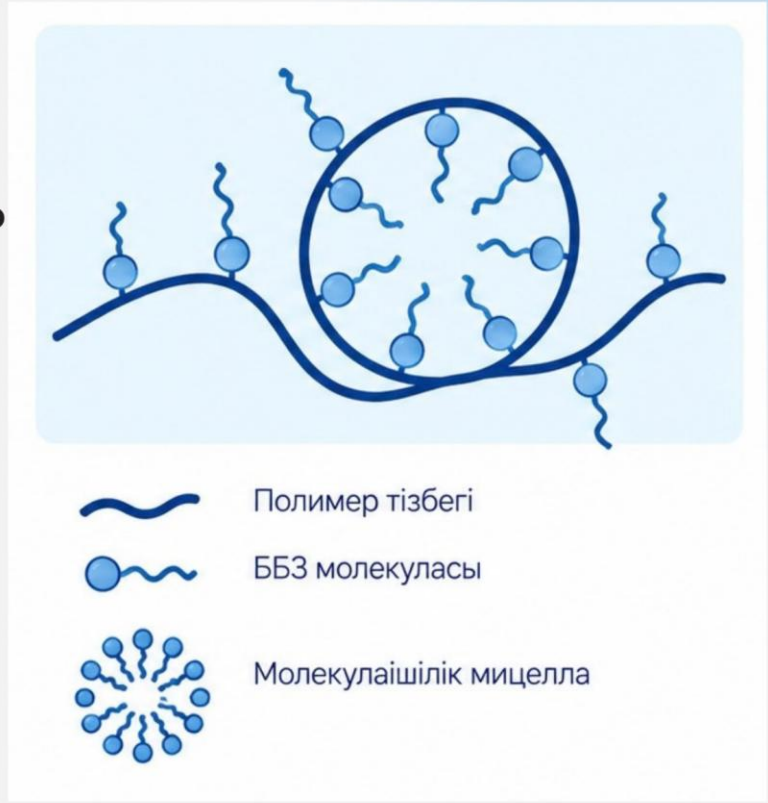
15. Молекулаішілік мицеллалардың түзілуі

Полимер мен ББЗ әрекеттескен кезде ББЗ молекулалары полимер тізбегінің бойында белгілі аймақтарға топтасуы мүмкін.

Осының нәтижесінде **молекулаішілік мицеллалар** түзіледі.

Олар:
макромолекуланың конформациясына;
ерітінді тұтқырлығына;
гидрофобтық қасиетке;
комплекс тұрақтылығына әсер етеді.

Молекулаішілік мицелла түзілуі полимер–ББЗ жүйесінің құрылымдық ұйымдасуын сипаттайтын маңызды құбылыс болып табылады.



16. Әсері ұзартылған форманы алудың механизмі

Суда еритін полимер дәрілік затпен комплекс түзген кезде дәрілік заттың бір бөлігі полимермен байланысқан күйде болады.

Сондықтан дәрі ортаға бірден толық шықпайды.

Жалпы схема:

Дәрілік зат + полимер



→

Полимер–дәрілік зат комплексі



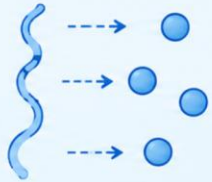
→

Комплекстің біртіндеп диссоциациялануы



→

Дәрілік заттың баяу босап шығуы



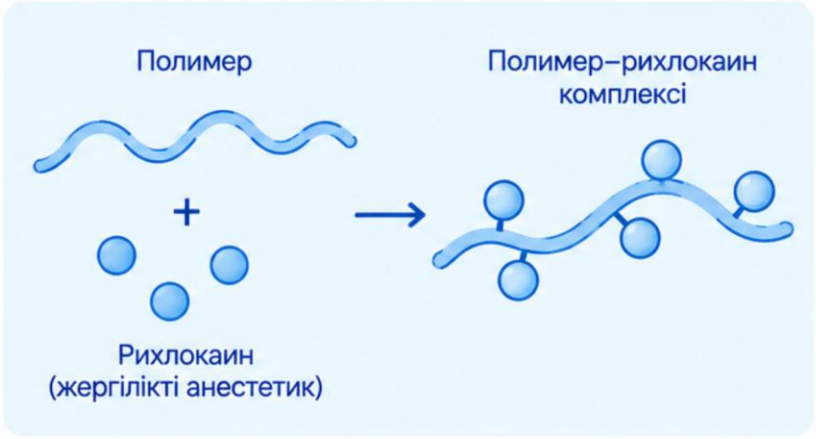
→

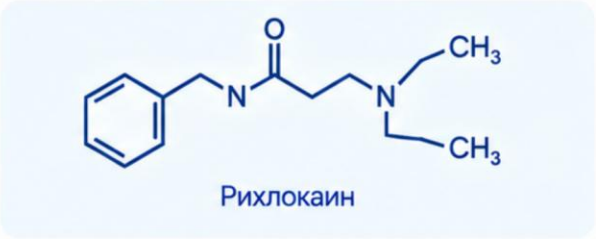
Әсер ету уақытының ұзаруы



Осының нәтижесінде препараттың терапиялық концентрациясы ұзақ уақыт сақталуы мүмкін.

17. Жергілікті анестетиктерді суда еритін полимерлерде иммобилизациялау



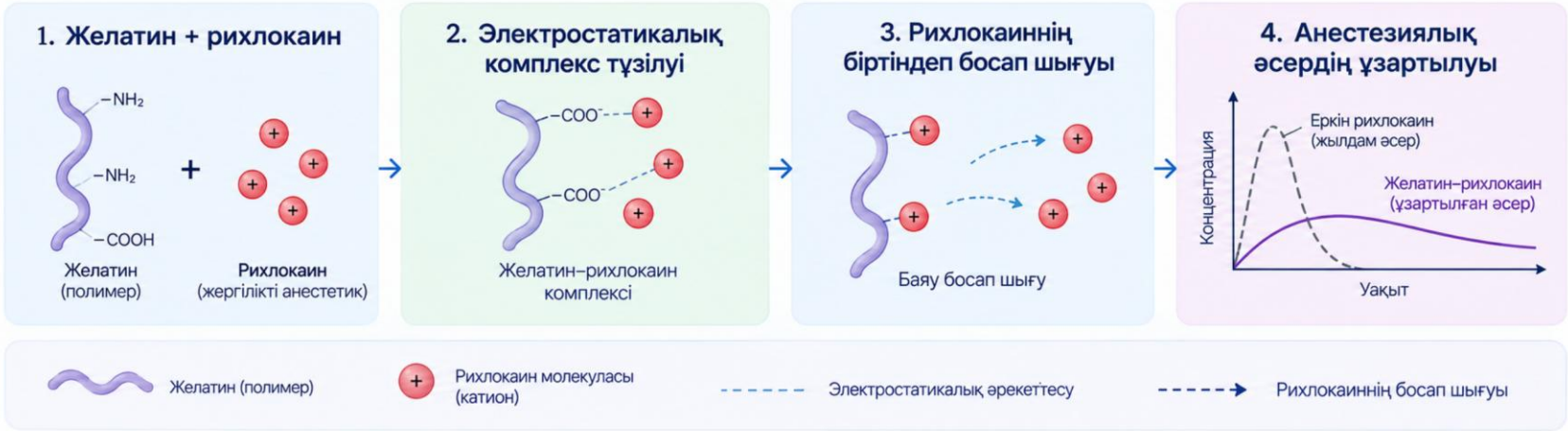


Негізгі мақсат:

* анестетикті полимермен байланыстыру;
* оның еркін күйдегі мөлшерін азайту;
* босап шығуын баяулату;
* анестезиялық әсердің ұзақтығын арттыру.

Рихлокаин жергілікті анестетикалық әсер көрсететін дәрілік зат болып табылады.

Жалпы схема:


1. Желатин + рихлокаин
–NH₂
–NH₂
–COOH
Желатин
(полимер)
Рихлокаин
(жергілікті анестетик)
2. Электростатикалық комплекс түзілуі
–COO⁻
–COO⁻
Желатин–рихлокаин
комплексі
3. Рихлокаиннің біртіндеп босап шығуы
Баяу босап шығу
4. Анестезиялық әсердің ұзартылуы
Концентрация
Еркін рихлокаин
(жылдам әсер)
Желатин–рихлокаин
(ұзартылған әсер)
Уақыт
Желатин (полимер)
Рихлокаин молекуласы
(катион)
Электростатикалық әрекеттесу
Рихлокаиннің босап шығуы

ҚОРЫТЫНДЫ

Суда еритін полимерлер әсері ұзартылған дәрілік формаларды алуда маңызды тасымалдаушылар болып табылады. Олардың дәрілік затпен комплекс түзу қабілеті препараттың босап шығу жылдамдығын реттеуге мүмкіндік береді.

Комплекс түзілуіне полимер мен дәрілік заттың химиялық табиғаты, молекулалық массасы, концентрациясы, заряды, ортаның pH-ы, температура және гидрофобтық әрекеттесулер әсер етеді.

Беттік-белсенді заттармен және жергілікті анестетиктермен түзілетін полимерлік комплекстер осы заңдылықтарды көрсетеді. Желатин–рихлокаин жүйесі – суда еритін полимерді дәрілік затты иммобилизациялау және оның әсер ету уақытын ұзарту үшін қолданудың нақты мысалы.

БАҚЫЛАУ СҰРАҚТАРЫ:

1. Суда еритін полимерлерді дәрілік заттарды тасымалдаушы ретінде қолданудың маңызы неде?
2. Полимер–дәрілік зат жүйесі қалай түзіледі және оның пролонгацияға әсері қандай?
3. Полимерлік комплекстерді алудың негізгі әдістерін атаңыз.
4. Комплекс түзілуіне қандай факторлар әсер етеді?
5. Беттік-белсенді заттардың полимерлік комплекстерінің ерекшелігі неде?
6. Катиондық ББЗ-дың бактерицидтік әсер механизмі қалай жүреді?
7. Молекулаішілік мицеллалар қалай түзіледі және олардың маңызы неде?
8. Әсері ұзартылған дәрілік форманың түзілу механизмі қандай?
9. Жергілікті анестетиктерді суда еритін полимерлерде иммобилизациялаудың негізгі мақсаты қандай?
10. Желатин–рихлокаин жүйесінде электростатикалық комплекс қалай түзіледі?

НАЗАРЛАРЫҢЫЗҒА РАҚМЕТ!