Иммобилизациялау әдістері

Әртүрлі дәрілік формаларды алу және олардың заңдылықтары



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

Жоспар

- Иммобилизация ұғымы және негізгі мақсаты
- Физикалық, иондық, ковалентті және инкапсуляциялық әдістер
- Матрицалық таблетка, гель, микросфера, липосома, трансдермальді жүйе
- Нақты препараттар бойынша мысалдар
- Дәрінің босап шығу заңдылықтары: диффузия, ісіну, эрозия, биоыдырау
- Технологиялық кезеңдер және сапа көрсеткіштері
- Қорытынды және бақылау сұрақтары

Иммобилизациялау деген не?

Иммобилизациялау — дәрілік затты полимерге, гельге, бөлшекке немесе басқа тасымалдаушыға енгізіп, оның босап шығу жылдамдығын басқару тәсілі.

Негізгі мақсат	Қолданылатын жүйелер	Нақты мысалдар
• әсерді ұзарту • жергілікті концентрацияны сақтау • қайта енгізуді азайту • жүйелік уыттылықты төмендету	• таблетка және капсула • гель және жақпа • микросфера, липосома • пленка, пластырь, имплант	• HPMC матрицасындағы метформин • альгинат геліндегі дәрі • PLGA микросферасы • липосомалық бупивакаин

Босап шығудың негізгі заңдылықтары

$J = -D \cdot dC/dx$
Диффузия: концентрация айырмасы дәріні сыртқа итереді

$Q = kH \cdot \sqrt{t}$
Хигучи: матрицадан босау уақыттың $\sqrt{t}$ шамасына тәуелді

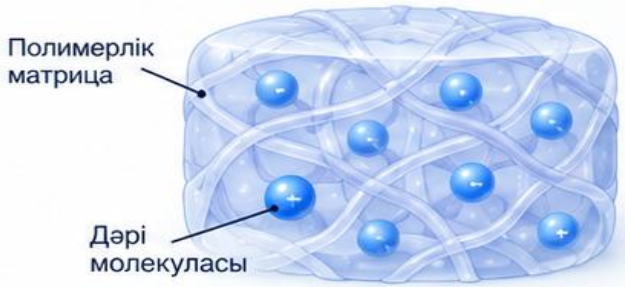
$Mt/M\infty = k \cdot t^n$
Корсмейер–Пеппас: бірнеше механизм қатар жүргенде қолданылады

Дәрі + тасымалдаушы → **Су кіреді** → **Матрица ісінеді / ыдырайды** → **Дәрі босайды**

- Диффузия басым болса — дәрі полимер саңылаулары арқылы өтеді.
- Ісіну басым болса — су матрицаны кеңейтеді және арна ашады.
- Эрозия немесе биоыдырау болса — тасымалдаушы бұзылған сайын дәрі шығады.
- Бір дәрілік формада осы механизмдердің екеуі немесе үшеуі бірге жүруі мүмкін.

Иммобилизация әдістері:

1. Физикалық ұстау



Дәрі полимер торында физикалық түрде қырылады.

Мысал: метформин + HPMC матрица

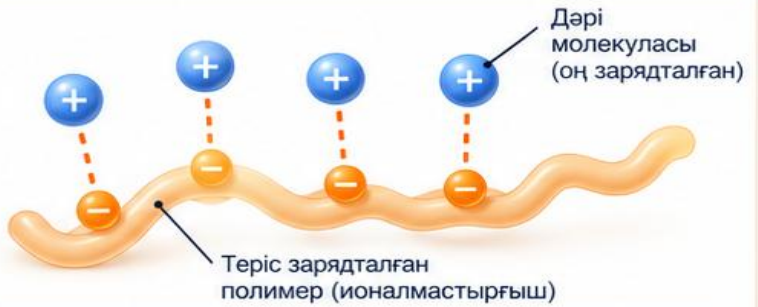
2. Адсорбция



Дәрі тасымалдаушының бетіне адсорбцияланады.

Мысал: белсендірілген көмір немесе силика

3. Иондық байланыс



Қарама-қарсы зарядтар арасындағы электростатикалық әрекеттесу.

Мысал: ионалмастырғыш шайыр кешені



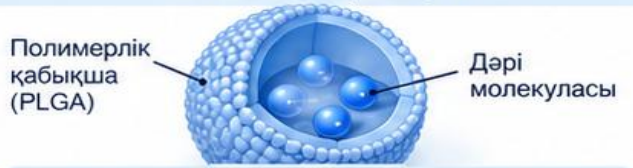
4. Ковалентті бекіту



Дәрі полимермен химиялық байланыс арқылы бекітіледі.

Мысал: PEGylation арқылы ақуызды тұрақтандыру

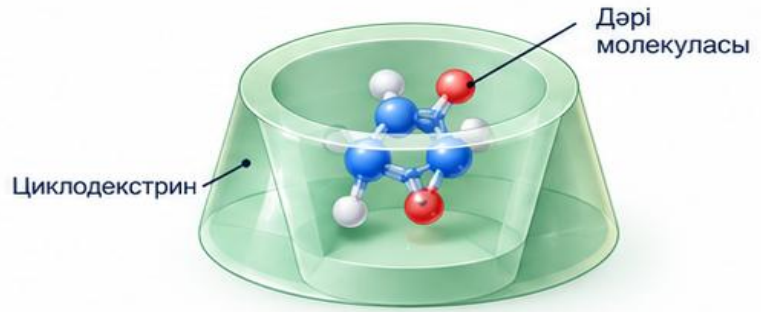
5. Инкапсуляция



Дәрі қабықша ішінде инкапсуляцияланады (липосома, микросфера, нанобөлшек).

Мысал: PLGA микросферасы

6. Комплекстеу



Дәрі циклодекстрин немесе полимер қуысына еніп, кешен түзеді.

Мысал: циклодекстрин кешені

Физикалық ұсталу: матрицалық таблетка және гель

Полимер + дәрі + су → ісінген матрица → баяу босау
Ковалентті байланыс жоқ, дәрі тор арқылы диффузияланады

Матрицалық таблетка	Гель және жақпа	Негізгі заңдылық
• HPMC, PVA, карбомер қолданылады • су кіргенде сыртында гель қабат түзіледі • дәрі гель қабатынан баяу өтеді • мысал: метформин, теофиллин, парацетамолдың оқу үлгісі	• полимер торы дәріні ұстайды • тұтқырлық жоғары болса босау баяулайды • теріде немесе шырышты қабықта ұзақ тұрады • мысал: диклофенак гелі, лидокаин гелі	• полимер мөлшері ↑ → тұтқырлық ↑ • тор тығыздығы ↑ → диффузия ↓ • ерігіш дәрі тезірек шығады • нашар еритін дәрі баяуырақ босайды

Гидрогель және in situ гель жүйелері

Alginate–COO^- + Ca^{2+} → Ca–alginate gel
Альгинат иондық тор түзіп, дәріні гель ішінде ұстайды

Sol → Gel
Температура, pH немесе ион әсерінен сұйық жүйе гельге айналады

Көзге арналған in situ гель

- тамшы күйінде енгізіледі
- көз бетінде гельденеді
- жанасу уақыты ұзартады
- мысал: тимолол/пилокарпин оқу үлгісі

Инъекциялық depot-гель

- бөлме температурасында сұйық
- 37 °C-та гельге айналады
- дәріні енгізілген жерде ұстайды
- мысал: полоксамер, PLEL жүйесі

Сапа көрсеткіштері

- гельдену температурасы
- тұтқырлық және syringeability
- pH және осмолярлық
- in vitro босап шығу

Адсорбция және иондық иммобилизация

Полимер–COO^- + Drug–NH_3^+ ⇄ Полимер–COO^-···NH_3^+–Drug

Иондық жұп pH және тұз концентрациясына сезімтал

Адсорбция мысалы	Иондық кешен мысалы	Қолдану заңдылығы
• дәрі тасымалдаушы бетіне адсорбцияланады • өндірісі қарапайым • босау жылдам болуы мүмкін • мысал: дәріні кремний диоксидіне адсорбциялау	• катионды дәрі + анионды шайыр • дәмді жасыруға қолданылуы мүмкін • ұзақ босап шығуға мүмкіндік береді • мысал: дәрі–полистиролсульфонат кешені	• pH өзгерсе байланыс әлсірейді • иондық күш артса дәрі ығысады • асқазан/ішек ортасы әсер етеді • зарядсыз дәріге жарамайды

Ковалентті бекіту: химиялық иммобилизация

Полимер–COOH + H_2N–Drug → Полимер–CONH–Drug + H_2O
Амидтік байланыс арқылы бекіту

Полимер–OH + Drug–COOH → Полимер–OCO–Drug + H_2O
Эфирлік байланыс арқылы конъюгат алу

Мақсаты	Мысалдар	Шектеуі
• дәріні жуылып кетуден сақтау • биомолекула тұрақтылығын арттыру • нысаналы жеткізуді күшейту • әсер ұзақтығын өзгерту	• PEGylation: ақуыз/пептидке PEG жалғау • полимер–дәрі конъюгаты • ферментті тасымалдаушыға бекіту • биосенсорларда фермент иммобилизациясы	• реакция дәріні бұзбауы керек • қалдық реагент бақыланады • белсенділік төмендеуі мүмкін • өндірісі күрделірек

Инкапсуляция: микросфера, липосома, нанобөлшек

Микросфера

• дәрі PLGA/PLA/PCL ішінде таралады
• алғашқы burst release болуы мүмкін
• кейін полимер гидролизі жүреді
• мысал: PLGA depot инъекциялары

Липосома

• фосфолипидті екіқабат болады
• гидрофильді дәрі ішкі суда
• липофильді дәрі мембранада
• мысал: липосомалық бупивакаин

Нанобөлшек

• өлшемі таралуға әсер етеді
• бет заряды тұрақтылыққа әсер етеді
• дәрі ішіне немесе бетіне енгізіледі
• мысал: полимерлік нанобөлшек

EE% = (mиммоб / mбастапқы) × 100%
Инкапсуляция тиімділігі

DL% = (mдәрі / mжүйе) × 100%
Дәрілік жүктеме

Өлшем ↓ → бет ауданы ↑
Көбіне бастапқы босау артады

Әртүрлі дәрілік формалар бойынша нақты мысалдар

Дәрілік форма	Иммобилизация тәсілі	Тасымалдаушы	Мысал және заңдылық
Матрицалық таблетка	физикалық ұсталу	HPMC, PVA	метформин/теофиллин: ісіну + диффузия
Микросфера	инкапсуляция	PLGA, PLA	гормон/пептид depot: диффузия + гидролиз
Липосома	қабықша ішіне енгізу	фосфолипид	бупивакаин: мембрана өткізгіштігі
Трансдермальді пластырь	полимер матрица	EVA, акрилат	нитроглицерин/никотин: тері арқылы диффузия
Көзге арналған in situ гель	pH/ион/температураға сезімтал	альгинат, карбомер	тамшы → гель: жанасу уақыты ұзарады
Инъекциялық depot-гель	термосезімтал гель	полоксамер, PLEL	37 °C-та гельдену + эрозия

Дәрілік форманы алу кезеңдері

1. Дәріні талдау ерігіштік, pKa, тұрақтылық → 2. Тасымалдаушы таңдау полимер, липид, шайыр → 3. Иммобилизация араластыру, эмульсия, торлану → 4. Форма беру таблетка, гель, пленка, depot

Өндіріс кезінде

- араластыру біркелкілігі
- температура және pH
- еріткіш қалдығы
- кептіру/стерильдеу режимі

Дайын формада

- дәрі мөлшері
- біркелкілік
- механикалық беріктік
- микробиологиялық тазалық

Функционалдық сынақта

- in vitro босап шығу
- ісіну/эрозия
- бөлшек өлшемі
- тұрақтылық

Босап шығу модельдері және қайда қолданады

Модель	Формула	Қолданылатын жағдай
Нөлінші ретті	$Q = Q_0 + k_0 t$	тұрақты жылдамдықпен босайтын идеалды жүйе
Бірінші ретті	$\ln C = \ln C_0 - kt$	концентрация азайған сайын босау баяулайды
Хигучи	$Q = kH\sqrt{t}$	қатты/жартылай қатты матрицадан диффузия
Корсмейер–Пеппас	$Mt/M\infty = kt^n$	диффузия + ісіну + эрозия қатар жүрсе
Эрозиялық босау	$Q \sim$ полимер массасының жоғалуы	PLGA/PCL сияқты биоыдырайтын жүйелер

- Ерігіш дәрілерде бастапқы босау жиі жоғары болады.
- Полимер мөлшері мен тор тығыздығы артса, дәрі қозғалысы баяулайды.
- Бөлшек өлшемі кішірейсе, бет ауданы көбейіп, бастапқы босау артуы мүмкін.

Мысал 1: HPMC матрицалық таблеткасы

HPMC + дәрі → су сіңіру → гель қабаты → диффузия
Матрицадағы ұзартылған босап шығудың қарапайым үлгісі

Құрамы	Процесс	Нәтиже
• дәрі заты • HPMC полимері • толтырғыш және байланыстырғыш • майлағыш зат	• ұнтақтар араласады • түйіршіктеледі немесе тікелей престеледі • таблетка су сіңіреді • сыртында гель қабаты пайда болады	• дәрі бірден толық ерімейді • гель қабаты диффузияны тежейді • әсер ұзарады • Хигучи моделіне жақын болуы мүмкін

Мысал 2: PLGA микросферасы

$–COO– + H_2O \rightarrow –COOH + –OH$

PLGA полиэфир байланысы гидролизденіп, полимер біртіндеп ыдырайды

Дайындау принципі	Босап шығу кезеңдері	Нақты қолдану бағыты
• дәрі + PLGA ерітіндісі • эмульсия түзіледі • еріткіш буланады • микросфералар жуылып кептіріледі	• 1) бастапқы burst release • 2) баяу диффузия • 3) PLGA гидролизі • 4) толық эрозия және босау	• ұзақ әсерлі инъекциялық (depot) • пептид/гормон препараттары • психиатриялық (depot) жүйелері • бірнеше аптаға созылады

Мысал 3: липосома және трансдермальді пластырь

Липосомалық форма

• фосфолипидті екіқабат дәріні қоршайды
• гидрофильді дәрі ішкі су фазасына енеді
• липофильді дәрі мембранада ұсталады
• мысал: липосомалық бупивакаин — жергілікті әсерді ұзарту

Трансдермальді пластырь

• дәрі полимер матрицасында таралады
• тері арқылы концентрация градиентімен өтеді
• адгезив қабат пластырьды ұстап тұрады
• мысал: нитроглицерин немесе никотин пластырі

Доза босауына әсер ететін факторлар
дәрінің липофильдігі, матрица қалыңдығы, тері өткізгіштігі, адгезив қасиеті

Әдісті таңдау алгоритмі

Дәрі суда жақсы ери ме? → **Иә: матрица, гель, иондық кешен**

Дәрі нашар ери ме? → **Иә: липосома, нанобөлшек, циклодекстрин** → **Мақсат: ерігіштік пен тұрақтылықты жақсарту**

Жергілікті ұзақ әсер керек пе? → **Иә: in situ гель, имплант, депо-инъекция** → **Мақсат: енгізілген жерде дәріні ұстау**

Қорытынды

Иммобилизациялау дәрілік затты тасымалдаушы жүйеде ұстап, оның босап шығу жылдамдығын және әсер ұзақтығын басқаруға мүмкіндік береді. Физикалық ұсталу, иондық байланыс, ковалентті бекіту, инкапсуляция және комплекстеу әртүрлі дәрілік формаларда қолданылады. Матрицалық таблеткада көбіне ісіну мен диффузия, PLGA микросферасында диффузия мен биоыдырау, липосомада мембрана өткізгіштігі, ал in situ гельде гельдену және эрозия маңызды.

Бақылау сұрақтары

• Иммобилизациялау дегеніміз не және оның дәрілік технологиядағы мақсаты қандай?
• Физикалық ұсталу, иондық байланыс және ковалентті бекітудің айырмашылығы неде?
• HPMC матрицалық таблеткасында босап шығу қандай механизммен жүреді?
• PLGA микросферасында бастапқы burst release неге пайда болуы мүмкін?
• Липосома гидрофильді және липофильді дәріні қалай орналастырады?
• In situ гельдің артықшылығы қандай және қандай көрсеткіштері бақыланады?
• Хигучи және Корсмейер–Пеппас модельдері қандай жағдайда қолданылады?
• Инкапсуляция тиімділігі мен дәрілік жүктеме қалай есептеледі?

Пайдаланылған әдебиеттер

• Aulton M.E., Taylor K.M.G. Aulton’s Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines. Elsevier.
• Sinko P.J. Martin’s Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. Lippincott Williams & Wilkins.
• Florence A.T., Attwood D. Physicochemical Principles of Pharmacy. Pharmaceutical Press.
• Wise D.L. Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology. Marcel Dekker.
• Siepmann J., Siepmann F. Mathematical modeling of drug delivery. International Journal of Pharmaceutics.
• ISO 10993-1. Biological evaluation of medical devices — Evaluation and testing within a risk management process.
•