3-дәріс

Дәрілік заттарды иммобилизациялаудың негізгі принциптері. Ұзартылған әсер ететін дәрілік формалар. Босап шығу принциптері.



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

Дәрістің мақсаты және жоспары

Мақсаты

Дәрілік затты тасымалдаушыға енгізу немесе бекіту арқылы босап шығуды реттеудің теориялық және технологиялық негіздерін түсіндіру.

Міндеттері

Иммобилизация тәсілдерін салыстыру; ұзартылған түрлерді жіктеу; босап шығу механизмдерін ажырату; кинетикалық теңдеулердің қолданылуын түсіндіру.

Практикалық маңызы

Терапиялық әсерді ұзағырақ сақтау, қабылдау жиілігін төмендету, жергілікті жеткізуді оңтайландыру және кейбір жағымсыз әсерлерді шектеу.

Дәріс құрылымы

1) Иммобилизация және тасымалдаушылар. 2) Ұзартылған жүйелер. 3) Диффузия, ісіну, эрозия. 4) Формулалар мен мысалдар. 5) Өндіріс және сапа.

Иммобилизация ұғымы және фармацевтикалық маңызы

Анықтамасы

Иммобилизация — белсенді фармацевтикалық субстанцияны тасымалдаушы бетіне бекіту, оның көлеміне енгізу немесе қабықша ішінде оқшаулау арқылы қозғалысын және босап шығуын өзгерту.

Негізгі құрамдастар

Дәрілік зат; табиғи не синтетикалық полимер, липид немесе шайыр; қажет болғанда байланыстырушы линкер; тұрақтандырғыш; физиологиялық орта.

Жүйенің нәтижесі

Тасымалдаушы дәріні қорғай алады, босап шығу жылдамдығын өзгертеді, әсер ету орнын реттейді. Бұл қасиеттер әр препарат үшін тәжірибемен расталуы тиіс.

Шектеулері

Бастапқы күрт босап шығу (burst release), дәрінің толық босамауы, полимер ыдырауының өзгергіштігі және өндіріс серияларының біркелкі болмауы мүмкін.

Иммобилизацияның негізгі тәсілдері

Әдістер байланыс табиғаты және дәрілік заттың тасымалдаушыда орналасуы бойынша ерекшеленеді.

Тәсіл	Физика-химиялық негізі	Босап шығу / мысал
Физикалық ұсталу	Полимерлік матрицада таралу, ковалентті байланыс жоқ	Ісіну + диффузия; HPMC матрицасы
Адсорбция	Сутектік, гидрофобтық, ван-дер-Ваальс күштері	Десорбция; мезокеуекті тасымалдаушы
Иондық кешен	Қарама-қарсы зарядтар әрекеттесуі	pH/иондық күшке тәуелді; шайыр
Коваленттік бекіту	Амид, эфир немесе ыдырайтын линкер	Байланыс үзілуі; полимер–дәрі конъюгаты
Инкапсуляция	Қабықшада немесе бөлшек ішінде оқшаулау	Мембраналық диффузия; липосома/PLGA

Дәрі–полимер әрекеттесуінің заңдылықтары

Дәрілік зат → **Байланысу / енгізу** → **Су немесе орта әсері** → **Босап шығу**

Жүйені анықтайтын қасиеттер

Ерігіштік, pKa, гидрофильдік/липофильдік, бөлшек өлшемі, полимердің молекулалық массасы, заряд тығыздығы, торлану дәрежесі және қабықша қалыңдығы.

Маңызды тепе-теңдік

Әлсіз әрекеттесу — дәрінің тез босау қаупі. Шамадан тыс берік байланыс — толық босамау қаупі. Жүйе сақтау тұрақтылығы мен қажетті босау жылдамдығының арасында теңгерілуі керек.

Ұзартылған әсерлі дәрілік түрлердің жіктелуі

Түрі	Құрылымы және принципі	Қолданылуы
Матрицалық	Дәрі HPMC немесе басқа полимер көлемінде таралады; ісіну/диффузия/эрозия	Ұзақ босайтын таблеткалар
Резервуарлық	Дәрілік ядро босау жылдамдығын реттейтін мембранамен қоршалған	Қапталған гранула, имплант
Осмостық	Су жартылай өткізгіш мембранадан өтеді; қысым дәріні тесіктен шығарады	Осмостық пероральді жүйелер
Көпбөлшекті	Көптеген пеллет немесе микрогранула әртүрлі жабынмен	Капсуладағы пеллеттер
Инъекциялық депо	Полимер микросферасы немесе тұнба/гелдік қойма	Апталар бойы әрекет ететін инъекция
Трансдермальді	Тері арқылы біртіндеп өту; матрица/резервуар	Нитроглицерин пластырі

Босап шығудың физикалық механизмдері

Сулы орта кіреді → Матрица ісінеді → Дәрілік зат ериді → Диффузияланады

Диффузия

Зат концентрация градиенті бойынша полимердің сулы кеуектері немесе гель қабаты арқылы өтеді. Диффузия коэффициенті орта температурасына және матрица қасиетіне тәуелді.

Ісіну және еру

Гидрофильді тізбектер су сіңіріп гель түзеді. Судың енуі диффузиялық жолды өзгертеді; ерігіш полимердің сыртқы қабаты біртіндеп жоғалуы мүмкін.

Эрозия, биоыдырау және осмостық босау

Беттік эрозия

Материал сыртынан біртіндеп жойылады; жүйенің сыртқы өлшемі кішіреюі мүмкін. Босау қарқыны бет ауданына тәуелді болуы ықтимал.

Көлемдік биоыдырау

Су бүкіл матрицаға еніп, полимер тізбектерінің гидролизі жүреді. PLGA жүйелерінде диффузия, гидролиз және құрылым өзгерісі бірге әсер етеді.

Осмостық механизм

Жартылай өткізгіш мембранадан су өтіп, ішкі осмостық қысым көтерілгенде еріген зат арнайы тесіктен босайды.

Ион алмасу және триггер

Иоңалмастырғыш шайырдағы дәріні қарсы иондар ығыстырады. Кейбір эксперименттік жүйелер pH, фермент немесе температура өзгерісіне жауап береді.

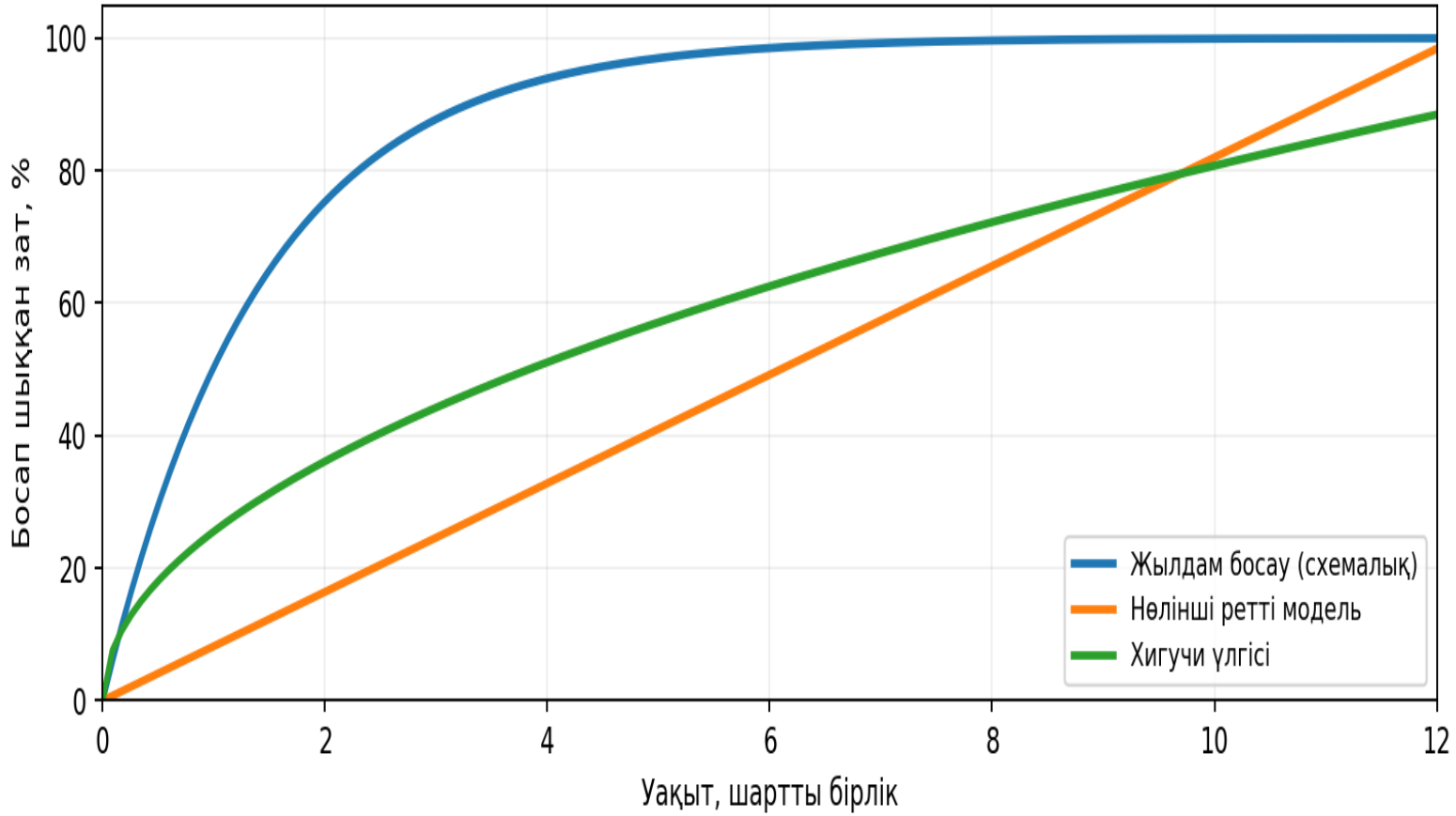
Босап шығу заңдылықтары: негізгі теңдеулер

Модель	Теңдеу	Физикалық түсіндірме / қолданылуы
Фиктің бірінші заңы	$J = -D \cdot dC/dx$	Ағын концентрация градиентіне пропорционал; мембрана мен гельдегі тасымал
Нөлінші ретті	$Q_t = Q_0 + k_0 t$	Тұрақты жылдамдықты босау; идеалданған басқарылатын жүйе
Бірінші ретті	$\ln C_t = \ln C_0 - kt$	Қалған концентрация азайған сайын процесс жылдамдығы төмендейді
Хигучи	$Q = kH\sqrt{t}$	Белгілі шарттарда матрицадан диффузияға негізделген босау
Корсмейер–Пеппас	$M_t/M_\infty = kt^n$	Бірнеше механизмді сипаттайтын эмпирикалық модель, көбіне ерте уақыттық деректер

Ескерту: теңдеулер нақты жүйеге тән шарттар орындалғанда ғана дұрыс түсіндіріледі.

Босап шығу профилдерін салыстыру

График — тек кинетикалық заңдылықтарды көрсетуге арналған теориялық иллюстрация; тәжірибелік өлшем емес.



Қалай түсіндіріледі?

Жылдам форма қысқа уақытта жоғары үлес береді. Нөлінші ретті модельде түзу сызық пайда болады. Хигучи моделінде босап шығу √t шамасына жуық пропорционал.

HPMC матрицалық таблетканың технологиясы

Дәрі + HPMC араластыру → **Грануляция / престеу** → **Су сіңіру, гель қабаты** → **Диффузия + эрозия**

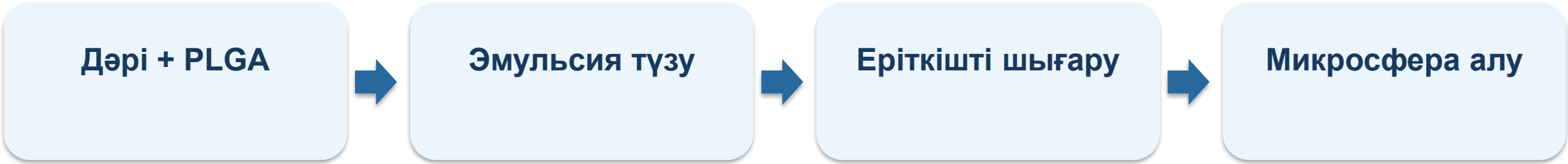
Технологиялық параметрлер

HPMC тұтқырлық маркасы мен мөлшері, бөлшектердің гранулометриясы, престеу күші, дәрінің ерігіштігі және таблетка геометриясы босауға әсер етеді.

Нақты фармацевтикалық мысал

Метформиннің кейбір ұзартылған босап шығатын таблеткалары гидрофильді матрицаға негізделген. Бірдей белсенді зат әр өндірушіде басқа технологиямен жасалуы мүмкін.

PLGA микросфералары: инъекциялық депо жүйелері



Босап шығу кезеңдері

1) Бетке жақын дәрінің бастапқы босап шығуы. 2) Матрица арқылы диффузия. 3) PLGA полиэфир тізбектерінің гидролизі. 4) Полимер құрылымы бұзылған сайын босау.

Әсер ететін факторлар

Лактид/гликолид қатынасы, полимер молекулалық массасы, микросфера өлшемі, кеуектілік, дәрілік жүктеме, орта pH-ы және температура. Нақты ұзақтық дайын препарат бойынша анықталады.

Липосомалық және трансдермальді жүйелер

Липосомалық дәрілік түр

Липосома — фосфолипидті екіқабаттан тұратын везикула. Гидрофильді молекула ішкі су фазасында, липофильді зат мембранада орналасуы мүмкін. Босау мембрана құрамына, мөлшерге және тұрақтылыққа тәуелді. Мысал: липосомалық бупивакаин.

Трансдермальді пластырь

Дәрі полимерлік матрицада немесе резервуарда болады. Белсенді зат терінің мүйізгек қабатынан өтіп жүйелік қан айналымына жетеді. Негізгі шектеуші кезең жиі тері арқылы өту болып саналады. Мысал: нитроглицерин пластырі.

Салыстыру: липосома — нано/микроөлшемді везикула; пластырь — терімен ұзақ жанасатын дәрілік жүйе.

Гидрогельдер және in situ гель жүйелері

Сұйық дәрілік жүйе → **pH / ион / температура** → **Гельдену** → **Баяу босап шығу**

Альгинатты гель

Альгинаттың карбоксилат топтары Ca^{2+} қатысында иондық тор түзеді. Торлану дәрежесі, құрам және полимер концентрациясы ісіну мен дәрі диффузиясын реттейді.

Дәрілік жүйені тексеру

Гельдену уақыты мен температурасы, реологиялық қасиеттері, pH, енгізу ыңғайлылығы, микробиологиялық сапасы және in vitro босап шығу профилі тексеріледі.

Дәрілік түрлердің салыстырмалы кестесі

Дәрілік түр	Тасымалдаушы	Босап шығу механизмі	Маңызды сынақ
Матрицалық таблетка	HPMC	Ісіну, диффузия, эрозия	Еріту профилі, беріктік
Микросфералы депо	PLGA	Диффузия, гидролиз	Өлшем, жүктеме, босау
Липосома	Фосфолипид	Мембрана арқылы өту	Өлшем, инкапсуляция, тұрақтылық
Гидрогель	Альгинат, полоксамер	Ісіну, диффузия	Гельдену, тұтқырлық, pH
Трансдермальді пластырь	Акрилат, EVA	Матрица + тері арқылы диффузия	Адгезия, өткізу жылдамдығы
Осмостық таблетка	Жартылай өткізгіш қабық	Судың осмостық енуі	Мембрана, босау профилі

Иммобилизация мен босап шығуға әсер ететін факторлар

Дәрілік зат

Судағы ерігіштік, pKa, таралу коэффициенті, молекулалық масса, кристалдық күйі және полимермен өзара әрекеттесуі.

Тасымалдаушы

Молекулалық масса, молекулалық-массалық таралу, гидрофильдік, торлану тығыздығы, шынылану температурасы және биоыдырау жылдамдығы.

Өндіріс процесі

Араластыру, грануляция, эмульсия тамшысының өлшемі, кептіру, престеу күші, жабын қалыңдығы және стерилизация шарттары.

Биологиялық орта

Температура, pH, иондық күш, ферменттер, гидродинамика, тағам әсері және енгізу орнындағы физиологиялық жағдай.

Дайын дәрілік түрдің сапасын бақылау

Көрсеткіш	Нені бағалайды	Тәсіл / ескертпе
Дәрінің мөлшері, біркелкілігі	Доза мен серияның біртектілігі	Сәйкес фармакопеялық сынақ
In vitro босап шығу	Уақыт бойынша босап шыққан мөлшер	Дәрілік түрге сәйкес аппарат және орта
Бөлшек өлшемі, PDI	Бөлшектер таралуының сипаты	Лазерлік дифракция / DLS (тиісті жүйеде)
Қалдық еріткіштер	Өндірістен қалған ұшқыш қоспалар	ICH Q3C-ке сәйкес бағалау
Микробиологиялық сапа	Ластану немесе стерильдік	Енгізу жолына сәйкес талап
Тұрақтылық	Босау профилі мен мөлшерінің сақталуы	Тиісті температура, ылғал және уақыт

Босап шығуды зерттеудегі негізгі қателер

«Барлығына бір норматив» деу

Әртүрлі дәрілік түрлер үшін бірдей pH немесе бірдей босап шығу уақыты болмайды. Нақты норма дәрілік түрдің спецификациясында беріледі.

Модельді дәлелсіз таңдау

Хигучи теңдеуіне сәйкес келу механизмнің тек диффузиялық екенін біржола дәлелдемейді. Басқа факторлар мен тәжірибелік шарттар ескеріледі.

Тәжірибе мен сызбаны шатастыру

Теориялық график сандық эксперимент ретінде көрсетілмейді. Нәтижеге уақыт нүктелері, орта құрамы және өлшеу әдісі қоса беріледі.

Тек ұзақтыққа қарау

Босау уақытымен бірге доза дәлдігі, биоэквиваленттік, қауіпсіздік, тұрақтылық және серияаралық қайталанғыштық қарастырылады.

Қорытынды және бақылау сұрақтары

Қорытынды

Иммобилизация — дәрілік заттың таралуын, тұрақтылығын және босап шығуын басқару жолы. Ұзартылған жүйелерде диффузия, ісіну, мембрана өткізгіштігі, эрозия, осмос және биоыдырау біріге әсер етуі мүмкін. Полимерді таңдау мен босап шығу профилі экспериментпен дәлелденеді.

Бақылау сұрақтары

1. Иммобилизацияның қандай тәсілдері бар?
2. Иондық және коваленттік байланыс қалай ажыратылады?
3. Матрицалық және резервуарлық жүйенің айырмасы қандай?
4. HPMC матрицасында дәрі қалай босайды?
5. Хигучи формуласы нені сипаттайды?
6. PLGA ыдырауының босауға әсері қандай?
7. In vitro босап шығуды қалай бағалайды?
8. Бастапқы burst release дегеніміз не?

Пайдаланылған әдебиеттер және нормативтік құжаттар

Оқу және ғылыми әдебиеттер

1. Aulton M.E., Taylor K.M.G. Aulton’s Pharmaceutics. Elsevier.

2. Higuchi T. Mechanism of sustained-action medication. J Pharm Sci. 1963;52:1145–1149.

3. Korsmeyer R.W. et al. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. Int J Pharm. 1983;15:25–35.

4. Siepmann J., Siepmann F. Mathematical modeling of drug delivery. Int J Pharm. 2008;364:328–343.

Сапа мен әзірлеу құжаттары

5. ICH Q8(R2) — Pharmaceutical Development.

6. ICH Q1A(R2) — Stability Testing of New Drug Substances and Products.

7. ICH Q3C(R8) — Impurities: Guideline for Residual Solvents.

8. ҚР Мемлекеттік фармакопеясы — қолданылатын дәрілік түрге арналған жалпы мақалалар мен жеке спецификациялар.