

Бдазолдднов Т.,
КОЖАНОВА К.К.

БИОФАРМАЦИЯ



ОҚУ ҚҰРАЛЫ



ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ МИНИСТРЛІГІ
С.Д. АСФЕНДИЯРОВ атындағы ҚАЗАҚҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНАЛЫҚ
УНИВЕРСИТЕТІ

Т. Байзолданов, К.К. Кожанова

БИОФАРМАЦИЯ

Қарағанды, 2020

УДК 615.
ББК 52.82
Б18

Рецензенттер:

Е.Т. Тегісбаев - Ресей-Қазақстан медициналық университетінің профессоры;

С.К. Жегперова- доцент, С.Д. Асфендияров атындағы ҚазҰМУ ҰАК

Б18 Байзолданов Т. / **Биофармация:** оқу құралы . «Medet Group» ЖШС.
Қарағанды, 2020. - 180 бет.

ISBN 978-601-7620-79-0

Оқу құралы «Фармация» және «Фармацевтикалық өндіріс технологиясы» мамандықтары бойынша фармация факультетінің студенттеріне арналған. Оқу құралы биофармация материалдарын камтиды, жоғары терапевтикалық белсенділігі мен минималды жанама әсерлері бар жаңа дәрілік калып жасауды іздеудің барлық кезеңдерін камтиды.

УДК615.
ББК 52.82

ISBN 978-601-7620-79-0 О Байзолданов Т., Қожанова Қ.Қ., 2020
© «Medet Group» ЖШС, 2020

МАЗМҰНЫ

Кіріспе	5
Биофармация - фармацевтикалық ғылымның заманауи бағыты	6
Биофармацияның дамуы туралы жалпы мәліметтер	13
Дәрілік заттардың биожетімділігі/биоэквиваленттілігін зерттеу	17
Генерик препараттарының биоэквиваленттілігіне қойылатын талаптар	19
Биоэквиваленттілікті анықтау кезінде еріктілерге қойылатын талаптар	20
Биожетімділік мен биоэквиваленттілікті бағалау үшін анықталатын фармакокинетикалық параметрлер	22
Фармацевтикалық факторлар және олардың мазмұны	27
Дәрілік заттарды ұсақтау дәрежесінің дәрілік түрлерден босап жылдамдығына әсері	28
Дәрілік заттардың биожетімділігін арттырудың басқа тәсілдері	31
Анықтау мысалдары	34
Дәрілік заттарды ұсақтау дәрежесінің дәрілік түрлерден босап шығу жылдамдығына әсері	34
Гельді және Агар пластинкаларын дайындау	34
Жақпамайды дайындау	35
Жақпамайлардан дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығын анықтау	36
Дәрілік препараттардың фармацевтикалық және терапевтік қасиеттерін қамтамасыз етудегі көмекші заттардың рөлі	39
Көмекші заттарды қолданудың терапиялық аспектілері	41
Антибиотиктердің ерігіштігіне қатты дисперсиялардың әсері	44
Қатты дисперсияларды дайындау технологиясы	46
Медицинадағы және фармацевтикадағы нанодисперсті магниттік материалдар	51
Дәрілік заттар полиморфизмінің олардың дәрілік түрден босап шығу үрдісіне әсері	58
Зертханалық зерттеулер мысалдары	61
Қандағы глюкозаны анықтау	62
Қарапайым химиялық түрлендіру	66
Дәрілік түрлерден дәрілік заттардың босап шығу үрдісіне көмекші заттар табиғатының әсері	72
Фармацевтикалық практикада қолданылатын көмекші және орамдау материалдары және оларға қойылатын талаптар	72
Бақылау сұрақтары	93
Тапсырманы орындауға ұсыныстар	93
№2 жақпамайды дайындау	93

Стрептоцидті сандық анықтау	96
Қандағы стрептоцид мөлшерін анықтау	99
Дәрілік заттардың қанға сіңу процесіне дәрілік қалып түрінің әсері	103
Суппозиторий дайындау	104
Тапсырманы орындауға арналған әдістемелік ұсыныстар	106
Фармакокинетикалық қисық астындағы анықтау	106
Элиминация константасын анықтау	107
Дәрілік заттарды енгізу жолдарының "in vivo» тәжірибедегі дәрілік заттарды сіңіру процесіне әсері	112
Дәрілік қалып түрі және оны ағзаға енгізу жолдары	112
Бақылау сұрақтары	114
Тапсырманы орындауға арналған әдістемелік ұсыныстар	114
Технологиялық үрдіс	121
Фармацевтикалық факторлар және фармакокинетика	124
Дәрілердің биологиялық жетімділігі	130
Дәрілердің биологиялық жетімділігінің негізгі көрсеткіштері	133
Дәрілердің биологиялық жетімділігіне әсер ететін факторлар	137
Енгізу жолының биожетімділікке әсері	I
Дәріні пероральды енгізу жолы	139
Биоритмдердің әсері	146
Адамның жасы мен жынысының әсері	147
Магниттік өрістің және метеорологиялық факторлар әсері	148
Дәрілерді ректальды енгізу жолы	149
Дәрілерді ингаляциялық енгізу жолы	149
Дене температурасының және қоршаған ортаның әсері	150
Патологиялық үрдістердің және ағзаның жеке ерекшеліктерінің әсері	151
Алкогольдің әсері	151
Темекі шегудің әсері	154
Дәрілік заттардың өзара әсерлесуінің биожетімділікке әсері	155
Фармацевтикалық өзара әсерлесу	159
Дәрілік заттың физикалық-химиялық қасиеттері және биологиялық әсері	162
Дәрілік заттардың фармакокинетикасына оптикалық изомерлердің әсері	165
Мио-инози гтің анионды туындыларын және басқа полиолдарды синтездеу және олардың вирусқа қарсы белсенділігін зерттеу	170
Әдебиеттер	174

КІРІСПЕ

Биофармация - бұл дәрілік заттардың физика-химиялық қасиеттеріне, дәрілік препарат түріне, дайындау және қолданылу әдістеріне байланысты биологиялық әсерін зерттейтін ғылым.

Заманауи анықтама бойынша биофармация - бұл дәрілік препараттардың ағзаға терапиялық әсерінің әртүрлі факторларға (фармацевтикалық, биологиялық және т.б.) тәуелділігін зерттейтін ғылым.

Қазіргі кезеңдегі дәрілік түрлер технологиясының негізгі мақсаты биофармацевтикалық зерттеулерге негізделген жоғары терапиялық тиімділігі мен минималды жанама әсерлері бар жоғары сапалы дәрілік препараттарды алуды қамтамасыз ететін тиімді технологиялық тәсілдерді іздестіру болып табылады.

Көптеген эксперименттік зерттеулер мен клиникалық бақылаулар көрсеткендей, әр түрлі зауыттарда, кейде бір зауытта (цехтарда, серияларда) өндірілген дәрілік препараттардағы бірдей дәрілік заттар әрдайым эквиваленттік терапиялық әсерді қамтамасыз ете алмайды. Мұның себебі - белсенді заттардың химиялық құрамындағы айырмашылық емес, белгілі бір кристалды формадағы заттың дисперстілігі, әртүрлі көмекші заттар мен технологиялық тәсілдердің қолданылуы. МФ және басқа НҚ талаптарына сәйкес дәрілік түрлердің сапасын бақылау кезінде белсенді заттардың сапалық және сандық анықтауларымен шектелу жеткіліксіз екені белгілі болды. Қазіргі кезеңде фармацевтикалық ғылым дәрілерді стандарттаудың қолданыстағы әдістерін олардың сапасын бағалаудың жаңа тестерімен толықтырды, олар терапевтік белсенділікті, қолдану қауіпсіздігін сипаттайды және «Биофармация» тұжырымдамасына енетін биожетімділігі (ДБ) деп аталады.

Фармацевтикалық факторлардың биожетімділігі мен әсерін зерттеу жаңа дәрілерді алу, сақтау мерзіміндегі олардың тұрақтылығын бақылауда, сонымен қатар бір дәрілік заттың субстанцияны енгізу әдістерімен, қолданылған қосымша заттар, өндіріс технологиясы және т.б. ерекшеленетін бірнеше дәрілік түрлерінің сапасын салыстырмалы бағалау үшін қажет.

БИОФАРМАЦИЯ - ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҒЫЛЫМНЫҢ ЗАМАНАУИ БАҒЫТЫ

Биофармация - қазіргі фармацевтикалық ғылымның маңызды және перспективалы бағыттарының бірі. Ол 1950 жылдардың аяғында дербес ғылыми бағыт болып калыптасты. Алайда, биофармацияның пайда болуы фармацияның, фармакологияның, практикалық медицинаның, химияның және басқа ғылымдардың үдемелі дамуының барлық бағыттарына негізделді.

Соңғы жылдары көптеген елдерде жүргізілген дәрілік препараттарды қолданудың әртүрлі аспектілерін зерттеу нәтижесінде дәрілік заттардың терапевтік әсері, сондай-ақ асқинулардың сипаты мен саны тек дәрілік заттардың фармакологиялық әсеріне және химиялық құрылымына ғана емес, сонымен қатар, дәрілік препараттардың әсеріне индифферентті факторлар: дәрілік заттың физикалық күйі (кристаллы немесе аморфты формасы және т.б.); химиялық табиғаты (қышқыл, негіз, тұздар, комплексы заттар және т.б.); форматүзуші (көмекші) заттардың табиғаты мен физика-химиялық қасиеттері және мөлшері; дәрілік форманың түрі (инъекциялық ерітінділер, таблеткалар, жақпамай және т.б.) және оны өндіру технологиясы; препаратты ағзаға енгізу жолдары және т.б.

Бір атаудағы, бірақ әр түрлі өндірушілердің дәрілік препараттарының әсерін бақылау олардың Аармакологиялық қасиеттерімен ерекшеленетінін көрсетті, өйткені өндіріс шарттары, кейде көмекші заттардың құрамы әр түрлі болады. Кейбір жағдайларда, белсенді заттардың дисперстік дәрежесіндегі айырмашылық та дәрінің фармакологиялық әсерін күшейтетін немесе төмендететін фактор болып табылады. Сондай-ақ, дәрілік заттардың полиморфизмі белсенділіктің жоғарылауына немесе күрт азаюына немесе оның толық тиімсіздігіне әкелуі мүмкін. Полиморфизм құбылысы кристаллы препараттарға тән: барбитур қышқылының туындылары, сульфаниламидтер, кортикостероидтар және басқалар. Бұл бірдей қосылыстың оптикалық белсенді изомерлеріне қатысты. Мысалы, камфора немесе атропиннің солға бұрушы изомерлері өздерінің рацематтарымен салыстырғанда белсенді. Сондай-ақ, левомицетин және синтомицин.

Дәрілік препараттардың емдік әсеріне оның өндірісіндегі технологиялық процесін жүзеге асыру шарттары да әсер етеді. Мұны

канның коагуляциялық процестеріне спецификалық әсер ететін бисидроксиоумариннің мысалынан көруге болады. Әртүрлі өндірушілердің препараттарын салыстырғанда құрамы жағынан ерекшеленбеді, ал препараттарының әсері 2 есе өзгерді. Дәрілердің терапевтикалық адекватсыздығы кұбылысы хлорамфеникол, хлортерациклин, эритромицин, преднизолон және басқа да препараттарда да байқалды.

Медициналық тәжірибеде осы және басқа ұқсас жағдайлар препараттың әсері химиялық құрылымы мен мөлшеріне байланысты (>армакологиялық белсенділігімен ғана анықталады деген пікірді қайта қарау үшін негіз болды.

Соңғы уақытқа дейін фармацияда дәрілік түрлердің терапевтикалық адекватсыздығын анықтай алмайтын, оларды тек тауартану сипаттамасының аспектісінде - белгілі бір салмағы, түсі, сыртқы пішіні және т.б., сонымен қатар белсенді заттардың сандық мөлшерімен сипатталағын өнім ретінде қарады. Бұл сұраққа дәрі-дәрмектанудың басқа да көптеген мәселелері сияқты өткен ғасырдың 50-60 жылдары пайда болған биофармацияның, медицинаның, химияның, биологияның жаңа саласы биофармация жауап бере алды.

Биофармацияны дәрілердің физикалық-химиялық қасиеттеріне, дәрілік түріне, дәрілік түрлерді дайындау технологиясына және оны енгізу жолдарына байланысты биологиялық әсерін зерттейтін ғылым ретінде анықтауға болады.

Биофармацияның негізгі ережелері алғаш рет 50-ші жылдардың соңында J.Wagner және G. Levy жұмыстарында тұжырымдалды, олар көптеген еуропалық елдерде қолданылған "biopharmaceutics" - "Гален фармациясы" ағылшын терминінің баламасы ретінде "биофармация" терминін ұсынды.

"Biopharmaceutics" және одан түзілетін "biopharmaceutical" сын есімді сөзбе-сөз "биогазеника" және "биогазенді" деп аударылады.

"Био" префиксін "pharmaceutics" терминіне қосу галендік фармация өнімдерін биологиялық бағалау немесе жалпы биологиялық фармация туралы дегенді білдірмейді.

"Биофармация" деген термин дәрілік зат пен дайындалған дәрілік препараттың емдік әсері арасындағы тәуелділік кешенін білдіреді.

"Биофармация" терминінің өзі ХХ ғасырдың 60-шы жылдары АҚШ-тың ғылыми фармациясында алғаш рет пайда болып, көп ұзамай халықаралық дәрежедегі терминге айналды және бірыңғай стандартты

халықаралық биофармацевтикалық терминологияға енгізілді. Қазіргі кезде биофармацияның негізгі ұғымдарын білдіретін жеке терминдері бар.

Факторлар - зерттелетін процестердің, деректердің немесе параметрлердің соңғы нәтижесіне ықпал ететін бір мезгілде әсер ететін күштер, жай-күй немесе басқа да жағдайлар.

Эффективті зат - емдік әсеріне жауапты дәрілік препараттың биологиялық белсенді бөлігі.

Эффективтілік - дәрілік заттың немесе дәрілік препараттың қажетті әсерге жету қабілеті.

Клиникалық факторлар - клиникалық жағдайларда фармакотерапия процесінде пайда болатын факторлар (дозалау схемасын таңдау, дәрілік препаратты қабылдау уақыты, жанама әсерлер, бір мезгілде немесе бірінен кейін бірі енгізілетін дәрілік заттардың өзара әрекеттесуі, созымалы аурумен ауыратын науқастар, науқастың физикалық белсенділігі, аурудың деңгейі, асқазан-ішек жолы, бауыр, бүйрек, жүрек қызметі және т. б. функцияларының бұзылуы).

Эквиваленттік - дәрілік зат (құрал) немесе дәрілік препарат мөлшерінің аналитикалық нормативтік құжаттамада белгіленген мөлшерге сәйкестігі немесе зерттелетін зат әсерінің салыстыру препаратына сәйкестігі.

Фармацевтикалық эквивалент - бұл құрамында терапиялық үкәс заттың бірдей мөлшері бар белгілі бір дәрілік түрдегі және технологиялық нормалармен айқындалатын талаптарға жауап беретін дәрілік препарат.

Жүйелі жетімділік — ауыз арқылы қабылдағаннан кейін қанайналым жүйесіне түсетін дәрілік заттың жалпы абсорбацияланған дозасының бір бөлігі. "Биологиялық жетімділік" және "биологиялық жетімділік" синонимі.

Абсорбция (сіңуі) — дәрілік заттың қабылдау орнынан қан айналымына өту процесі.

Резорбция - "абсорбция" синонимі.

Босап шығу жылдамдығының тұрақтысы - биологиялық мембрана арқылы организмге қабылдау орнынан дәрілік заттың сіңу жылдамдығын анықтайтын жалпы тұрақтысы

Биотрансформация - биохимиялық реакциялар процесінде дәрілік заттың липоид еритін молекулалары каталикалық энзимдермен (оксидация, редукция, гидролиз, синтез) метаболиттерге ауысатын кешенді процесс.

Тазалық - уақыт бірлігі үшін тиісті заттардан арылған дененің гипотетикалық көлемі.

Бүкіл дененің тазалығы - плазманың гипотетикалық көлемінің миллилитрдегі тазалығы (дистрибуция көлемі), оның көмегімен организм дәрілік заттардан босатылып, оны бүйрек, өт, өкпе, тері және метаболизация арқылы бөліп шығарады.

Дистрибуция — дәрілік заттың кан айналымы жүйесінен бір немесе одан көп бөлікке, тіндерге және дене мүшелеріне бөлінетін немесе I асымалданатын процесс.

Дистрибуция жылдамдығының тұрақтысы - дәрілік заттың кан айналымы жүйесінен қандай да бір органға немесе ағзаның бір бөлігіне өту жылдамдығының тұрақтысы.

Фармакокинетикалық қисық алаңы — координат жүйесінде дәрілік заттың қандағы (сарысудағы, плазмадағы, зәрдегі) концентрациясының уақытқа тәуелділігін сипаттайтын кесінді (х осьпен және қисықпен) шектелген бет. Ол уақытпен шектелген немесе шексіз экстраполирленген.

Экскреция (бөліп алу) - дәрілік заттың (препарат) бүйрек арқылы несеппен, от және сілекей арқылы ішекке және нәжіске, тері, сүт және тер бездері арқылы кан айналымы жүйесінен шығарылу процесі.

Сіңу тұрақтысы - дәрілік заттың қабылдау орнынан биологиялық мембрана арқылы организмге сіңу жылдамдығын анықтайтын жалпы тұрақты.

Элиминация константасы - эффективті зат денеден экскрециямен немесе биотрансформативті процестермен жойылатын процесс жылдамдығының константасы.

Фармакокинетикасы - енгізілген дәрілік заттың және оның ағзадағы метаболиттерінің концентрациясы кезіндегі өзгерістердің сипаттамасы; сіңуі, таралуы, биотрансформациясы және элиминациясы сияқты организмдегі эсер етуші заттың және оның метаболиттерінің көліктік процестерін қамтиды.

LADMER - дәрілік заттың организммен өзара әрекеттесуінің жекелеген учаскелерін сипаттайтын жалпы термин (босап шығу, сіңіру, таралу, метаболизм, элиминация, реакция).

Биофармация математика, физика, Бейорганикалық емес және органикалық химия, фармацевтикалық химия, физиология, анатомия, биохимия, фармакология, дәрілер технологиясы біліміне негізделеді, сондықтан оның терминологиясында фармакологиялық, химиялық және технологиялық терминдер жиі пайдаланылады.

Фармакологияға карағанда биофармация дәрілік немесе қосымша заттың әсер ету механизмдері мен қосымша нүктелерін зерттемейді. Ол препараттардың фармакодинамикасы мен фармакокинетикасына ауыспалы факторлардың әсерін ғана зерттейді.

Дәрілік препараттардың терапиялық тиімділігі олардың макроорганизмнен абсорбциясы (сіңуі), таралу және элиминациялану (шығарылу) процестерімен анықталғанын ескере отырып, биофармация осы процестерді зерттеуге, сол сияқты оларға дәрілік заттардың физикалық-химиялық қасиеттерінің әсеріне ерекше көңіл бөледі.

Биофармацияның ғылыми зерттеулері келесі бағыттарда дамиды:

> биофармацевтикалық скринингтің тәжірибелік-теориялық негіздерін зерттеу;

> дәрілік түрлерден дәрілік заттардың босап шығу және сіңу процестеріне фармацевтикалық және басқа да ауыспалы факторлардың әсерін зерттеу;

> қосымша заттардың құрамын және оларды препараттарға енгізу тәсілдерін оңтайландыру үшін дәрілік препараттардың фармакокинетикасын зерттеу;

> әр түрлі жасушалардың мембраналарының ақуыздарымен және липидтерімен дайын дәрілік түр компоненттерінің өзара әрекеттесуі кезінде болатын биофармацевтикалық процестердің механизмдерін зерттеу;

> адам мен жануарлардың биологиялық сұйықтықтарындағы фармакологиялық белсенді субстанцияларды талдаудың жоғары сезімтал және сайлау әдістерін зерттеу;

> жаңа биожетімділік модуляторларын іздестіру;

> әсер етуші заттардың оңтайлы биожетімділігін қамтамасыз ететін белгіленген биофармацевтикалық қасиеттері бар жаңа дәрілік түрлерді жасау;

> дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін зерттеу.

Осылайша, биофармацияның ғылым ретінде басты мақсаты жаңа дәрілік препараттарды алуда теориялық және эксперименталды негіздемесі және қолданыстағы дәрілік препараттардың терапиялық әсерін жоғарылату және ағзаға жанама әсерлерін азайта отырып жетілдіру болып табылады.

Биофармацияның теориялық негіздерін құру тірі организмде дәрілік препараттарды енгізгенде, олардың метаболиттері пайда болғанда

болатын биологиялық реакцияларды анықтау және зерттеу қажеттілігінен туындайды.

Биофармацияның негізгі ережесі дәрілік түр алу кезінде болатын фармацевтикалық процестердің биологиялық мәнін анықтау және дәрілерді биологиялық жүйелермен белгілі бір өзара әсерлесуге қабілетті күрделі физика-химиялық жүйелер ретінде қарау болып табылады.

Айта кету керек, фармацияның басқа ғылымдарымен салыстырғанда биофармация соңынан дамыған ғылыми бағыт, бірақ көптеген эксперименттік деректер айтарлықтай ерте алынды және оның дамуы үшін нақты деректер болып табылды. Атап айтқанда, клиницистермен дәрілік заттың сіңу жылдамдығы мен тиімділігінің оны енгізу жолынан тәуелділігі эксперименталды түрде анықталды, бұл өз кезегінде биофармацияның бұрынырақ пайда болуы туралы мәліметтерді дәлелдейді. Бірнеше жылдан бері кейбір көмекші заттардың (беттік-белсенді) дәрілердің сіңу процесіне әсері белгілі.

Алайда, эксперимент барысында алынған барлық фактілер тек тауартану және талдау бағыты бойынша болды. Тіпті 40-шы жылдары сульфаниламиды препараттардың ұсақталу дәрежесінің оның қандағы концентрациясына әсері (таза фармацевтикалық фактор) анықталмады.

Дәрілік препараттардың тауартану зерттеулері жоғарыда көрсетілгендей, осы фактілерге ғылыми негіздеме бере алмады.

Қазіргі уақытта дәрілердің биологиялық әсеріне ықпал ететін факторлар алуан түрлі, оларды келесі топтарға біріктіруге болады:

1. Дәрілік заттың физикалық күйі (кристалдардың формасы, бөлшектердің өлшемдері, бөлшектердің бетінде электр зарядының болуы немесе болмауы және т. б.)

2. Дәрілік заттың химиялық табиғаты (тұз, қышқыл, негіз гетероциклдер саны, эфир байланысы, кешенді қосылыс және т.б.).

3. Көмекші зат, олардың табиғаты, физикалық-химиялық қасиеттері, саны;

4. Дәрілік нысанның түрі және оны енгізу жолдары;

5. Фармацевтикалық технология.

Биофармация фармакологияны алмастырмайды. Ол фармакологиялық әсер спектрі бойынша анықталған бар дәрілік препараттарды зерттейді.

Бірақ биофармация ерекше өнім - дәрі жасауға арналған, онда оның әсерінің бір жағы биофармацияны күшейте алады, ал басқалары - керісінше, арнайы дәрілердің көмегімен әлсіретеді.

Бұл өнім толықканды болуы үшін, оның максатына сәйкес болуы үшін, биофармация оны әртүрлі, қатаң белгілі коспалармен ұштастыра отырып, әр түрлі формаларға айналдыра отырып, физикалық және физикалық-химиялық өзгерістерге ұшыратады. Бұл ретте тек пробиркада, технологиялық немесе талдау зертханасында ғана емес, сондай-ақ осы қолданыстағы ингредиент болашақта қолданылатын жағдайларда барлық пайдалы өзгерістер мүкіят зерттеледі.

Биофармацияда зерттелетін факторлардың 5 тобының ішінде дәрілік заттардың химиялық табиғаты фармакологиялық әсерін анықтаушы фактор болып саналады. Алайда фармакологиядан биофармацияның айырмашылығы дәрілік (немесе қосымша) заттың әсер ету механизмі мен нүктелерін нысандарын зерттемейді.

Биофармация тек қана дәрілік заттың сіңуіне ықпал ететін жағдайларды және оның табиғатының резорбция процесіне әсерін зерттейді. Осы бағыттағы биофармацевтикалық жұмыстар барлық қолданбалы және теориялық фармацияға айтарлықтай әсер етті. Атап айтқанда, осы факторлар тобының сіңу процесіне әсерін зерттеу сіңу кинетикасы көбінесе дәрілік заттың сипатына байланысты екенін көрсетті. Мысалы, дәрілік заттар кешенінің болуы ас қорыту жолында немесе инъекция орнында сіңуін айтарлықтай баяулатады. Мысалы полигалактурон қышқылының хинидинмен бірге тағайындалуы препараттың сіңу жылдамдығын бірнеше есе баяулатады. Сол сияқты карбоксиметилцеллюлоза мен дигитоксин кешенінің де сіңуі баяулайды. Бұл құбылыс препараттардың әсерін ұзарту максатында қолданылады.

Сонымен, биофармация - фармацияның барлық бөлімдерінің, әсіресе фармацевтикалық технологияның теориялық негізі деп тұжырымдауға болады.

Биофармацияның оқу пәні ретіндегі міндеттері:

- студенттерді фармацевт қызметін зерттеуші-технолог ретінде оқыту;
- жаңа дәрілік препараттардың құрамы мен технологиясын әзірлеу кезінде зерттеу құрылымын тандауда кәсіби шеберлік пен дағдыларды меңгеру, теориялық негіздерді зерттеу;
- әртүрлі дәрілік түрлердегі дәрілік препараттарды қолдану процесінде биологиялық белсенді заттардың фармакокинетикалық процесін болжау;
- экстемпоральды дәрілік түрлердің оңтайлы технологиясын негіздеуде биофармация негіздерін пайдалану.

БИОФАРМАЦИЯНЫҢ ДАМУЫ ТУР АЛЫ

ЖАЛПЫ МӘЛІМЕТТЕР

Биофармация ұғымы ХХ ғасырдың 60-шы жылдары енгізілгеніне карамастан, көптеген тәжірибелік деректер бұған дейін алынған болатын. I желгі дәрігерлердің эмпирикалық бақылаулары, мысалы, Ибн Сина, бал коспаларының және кейбір өсімдік құралдарының дәрілік заттардың әсер сү деңгейіне әсері туралы белгілі. XIX ғасырда шетелдік және отандық ғалымдар дәрілік заттың сіну жылдамдығының және тиімділігінің оны сімізу жолынан тәуелділігін эксперименталды түрде анықтады; беттік-белсенді заттардың дәрілердің сіну процестеріне әсерін дәлелдеді. Дәрілік мпрепараттарды бағалаудың қолданыстағы әдістерінің жеткіліксіз болды, бұл әдістермен негізінен олардың тауарлық сипаттамасы және иш редиенттердің сандық құрамы бойынша стандарттауды ғана жүргізе алды. Алайда бұл фактілер фармацияда ғылыми негіздеменің жеткіліксіздігі салдарынан анықталмады. Құрамындағы дәрілік заттардың мөлшері стандартка сай дәрілік препараттардың технологиялық аспектілері бойынша ғана қарастыру әртүрлі өндіруші зауыттар імығаратын дәрілік препараттардың әсеріндегі айырмашылықты анықтауға жеткіліксіз болды. Бұл құбылыс терапевтикалық жвиваленттілік емес деп аталды.

Терапевтік эквивалентсіздіктің болуы дәрілік препараттардың қолданыстағы талдауларында анықталмады және әртүрлі өндірушілер ондірген ұқсас дәрілік түрлердегі әсер етуші заттардың мөлшері аналитикалық нормативтік құжаттама талаптарына сәйкес келгенімен бірдей терапевтік әсер көрсетпейтіндігіне карама-қайшы келді.

Дәрілік препараттардың эффективтілігінің әр түрлі болу себебі наукас ағзасының жеке ерекшеліктеріне байланысты түсіндірілді.

Биофармацевтикалық зерттеулердің кейінгі нәтижелерінің маңыздылығы соншама, медициналық-биологиялық ғылымдар кешенінде дайын дәрілік құралдар мен препараттардың биологиялық бағасын көрсететін жаңа бағыт қалыптасты. Осылайша, дәрілік препараттардың ерекше физика-химиялық жүйе және макроорганизм ретінде, сондай-ак биологиялық жүйе ретінде өзара байланысы мен өзара әсерлесу мәселелерін шешуге бағытталған биофармация пайда болды.

Биофармацияның дамуына шетелдік ғалымдар: Халабала (Чехия), түрік, Кривчинский (Польша), Мюнзель (Швейцария), Тран-дафилов (Болгария) және т.б. биофармацияға Гороховцев (1877), Манассейн (1878), Засекий (1880), Шацкий (1900) сияқты зерттеушілер елеулі үлес қосты. Олардың дәрілік препараттардың терапевтік әсерінің әртүрлі факторларға тәуелділігі туралы идеялары және бүгінгі күні биофармацевтикалық тұжырымдаманың негізі болып табылады.

XX ғасыр - биофармацияның қарқынды даму уақыты болды. 70-ші жылдары КСРО МҒА-да профессор Антонина Ивановна Тенцованың төрағалық егуімен "Виофарюация" бөлімшесі құрылды. КСРО МҒА Президиумының "Фармакология және фармация" Ғылыми кеңесі биофармацевтикалық зерттеулердің мақсатты бағдарламасын әзірледі. Бас институт жанынан "Фармация" мәселесі бойынша биофармацевтикалық орталық ашылды. Сол кезде фармацевтикалық жоғары оқу орындарына арналған биофармация бойынша оқу бағдарламасы және кандидаттық минимум тапсыру бағдарламасы бекітілді. Украина Ұлттық фармацевтика университетінде (Харьков қ.) 1987 жылдан бастап дәрілердің дәріханалық технологиясы кафедрасында биофармация курсы оқытылады.

Қазіргі уақытта көптеген елдерде фармацевтикалық жоғары оқу орындарында биофармация кафедралары бар. Австрияда фармацевтикалық технология және биофармация институты жұмыс істейді.

ТМД елдеріндегі биофармацияның негізін қалаушылар профессор Я.И. Хаджай және Д.П. Сало болып табылады. Бұл саладағы зерттеулер профессор И.М. Перцев, Г.С. Башур, А.И. Тихонов, Н.А. Ляпунов, Г.В. Оболенцева, М.В. Штейнгардт, Н.А. Казаринов, Д.И. Дмитриевский, В.А. Спиридоновпен және т. б. жалғасын тауып, дамыған.

Жаңа дәрі-дәрмектерді жасау кезінде биофармацевтикалық зерттеулерді дамытудағы зор еңбек И.М. Сеченов атындағы Мәскеу медициналық академиясының ғалымдары профессор А.И. Тенцоваға, доцент Л.М. Козловаға, профессор М.Т. Алюшинге, Пятигорск фармацевтикалық институтының профессорлары И.С. Ажгихин, И.А. Муравьев, А.Е. Добротворский және т. б. тиесілі.

Дәрілік заттардың мемлекеттік ғылыми орталығы (ДЗМҒО, Харьков қ.) және Украина ұлттық фармацевтикалық университеті (УҰФУ, Харьков қ.) ғалымдарының күшімен биофармация бойынша мектеп құрылды, ол фармацевтикалық факторларды ескере отырып, түрлі дәрілік түрлердегі

інімді және зиянсыз дәрілік заттарды әзірлеу үшін қажетті ғылыми іргетасты құрды.

Жаңа субстанциялардың синтезімен және олардың фармакологиялық іерп еулерімен байланысты скрининг саласында биофармацияға про(л)ессор В.П. Черных, П.А. Петюнин, А.И. Березнякова, Л.В. Яковлева және т. б. ғалымдар үлкен үлес қосты.

Ғ алымдардың зерттеу нәтижелері монографиялар, мақалалар, әдістемелік ұсынымдар және т. б. қоса ғылыми жарияланымдарда көрініс тапты.

Биофармация саласындағы елеулі ғылыми жетістіктерге келесілерді жатқызуға болады:

1. Жақпамай негіздерінің типтері мен антисептиктердің, айғибиотиктердің, ара шаруашылығы өнімдерінің биологиялық белсенді субстанцияларының және басқа химиялық терапиялық заттардың әсері араеындағы байланыс анықталды. Бұл "Левоеин", "Левомиколь", "Диоксиколь" жақпамайларын және т. б. әзірлеуге және ТМД-ның медициналық практикасына енгізуге мүмкіндік берді.

2. Дәрілік заттардың молекулаларының, атап айтқанда кортикостероидтардың арасындағы молекулаларының әртүрлі дисперсті дәрілік түрлердің әртүрлі фазаларда осы фазалардың құрылымына байланысты таралуы және дәрілік заттардың дәрілік түрден босап шығуы, биожетімділігі, әсерінің тиімділігі және жанама әсерлері арасында байланыс анықталды. Бұл зерттеулердің нәтижелері синафлан жақпамайы мен линиментін, гидрокортизон және Преднизолон жақпамайы, "Триакорт" жақпамайы, "Кортонизоль" аэрозолы, "Тримистин", "Кортонитол" жақпамайы және т. б. құрамын жасауда қолданылды.

3. Беттік-белсенді заттар ассоциаттарының (ББЗ) молекулалық құрылымы, дисперсті жүйелердің физикалық-химиялық қасиеттері, дәрілік заттың дәрілік түрден босап шығуы, биожетімділігі, әсер ету белсенділігі және әр түрлі дәрілік заттардың ұйытты әсерлерінің арасында байланыс анықталды. Зерттеу нәтижелері әр түрлі дәрілік түрлердегі дәрілік заттардың фармакологиялық және токсикологиялық қасиеттерін мақсатты түрде басқаруға мүмкіндік берді: жақпамайлар, пенах, суппозиторийлер, гелдер және т. б. - және "Сульйодопирон", суппозиторийлер "Пропофен", "Поленфен", "Липовит", "Пролидоксид" және т. б. сияқты препараттарды жасауға негіз болды.

4. Дәрілік және көмекші заттардың әртүрлі биомембраналарға, биомембраналар құрылымына ұқсастығы, дәрілік препараттардың

фармакологиялық әсерінің биожегімділігі мен тиімділігінің арасындағы корреляция анықталды.

5. Кешенді препараттарда дәрілік заттардың фармакокинетикалық, фармако - және токсикодинамикалық өзара әрекеттесуінің заңдылықтары зерттелді, сондай-ақ дәрілік заттарды таблеткадан босап шығуға көмекші заттардың әсері және таблеткалау технологиясының әсері және олардың биожегімділігі зерттелді. Зерттеу нәтижелері құрамында парацетамолы бар кешенді препараттар тобын, ара шаруашылығы өнімдерімен қатты дәрілік түрлерді ("Прополін", "Прополтин", "Фепрогит" таблеткалары) және т. б. құру негізіне алынды.

6. Амин қышқылдарының көмегімен дәрілік заттардың химиялық модификациясының олардың биожегімділігі мен әсерінің тиімділігіне әсері зерттелді. Мысалы, ацелизин (отандық еритін аспирин) және оның дәрілік түрлері өндіріске және медициналық практикаға енгізілген.

7. Қатты дисперстіліктің (КД) антибиотиктердің ерігіштігіне әсері анықталды. Полиэтиленгликольмен - 1500, поливинилпирролидин-10 000, В-циклодекстринмен КД алу рифампицинді, амоксициллинді тригидратының ерігіштігін 2-2,2 есе арттырады.

8. Шырышты ұлпаның құрылымы мен гидрофильді полимерлердің қасиеттері арасында өзара тәуелділік анықталды, ол шырышты ұлпада дәрілік түрдің ұзақ уақыт болуын қамтамасыз ететін препараттарды алуға мүмкіндік берді, ол өз кезегінде әсер етуші заттың біртіндеп босап шығуына және науқастың ағзасының препаратқа төзімділігін жақсартады.

Дәрілік заттардың биофармацевтикалық аспектілерінің мәселелері әртүрлі съездерде, симпозиумдарда, конференцияларда кеңінен талқыланды.

1970 жылы биофармация бойынша төрт халықаралық, бір еуропалық, бір Бүкілодақтық симпозиум өтті.

1990 жылы Словакияда биофармация және фармакокинетика бойынша VI халықаралық симпозиум өтті, оған 200-ден астам делегация қатысты. Онда жаңа дәрі-дәрмектерді жасауға және бар дәрі-дәрмектерді жетілдіруге байланысты кең ауқымды мәселелер қарастырылды.

2001 жылы Австрияда өткен фармацевтикалық технология және биофармация жөніндегі төртінші орталық еуропалық симпозиумды атап өткен жөн. Симпозиумды фармацевтикалық технология және биофармация институты (Вена қ.) еуропалық фармацевтикалық технологтар қауымдастықтарымен бірге ұйымдастырды. Симпозиумның басты мақсаты фармацевтикалық технология, индустриалды дәріхана

(өндіріс) және фармацевтикалық ғылымдар жүйесін құрайтын биофармацевтикалық қарқынды өсуін мотивациялау болып табылды. (Импозиумға қатысушылар қазіргі жағдайда фармацевтикалық саланың академиялық, индустриялық және реттеуші мекемелерінің ғылыми іштымақтастығының мәні артып келе жатқанын атап өтті.

Ғылыми бағыт ретінде биофармацевтикаға деген қызығушылық дамып келеді және көптеген ғалымдар биофармацевтикалық зерттеулермен айналысады.

Бүгінгі таңда биофармацевтика ғылыми фармацевтика мен медицинаның бірқатар міндеттерін табысты шешуге және қазіргі заманғы дәрі-дәрмектану теориясының одан әрі дамуына айтарлықтай ықпал етті.

Дәрілік заттардың биоәрекеттілігі/биоәквиваленттілігін зерттеу

Дәрілік заттың босап шығу процесі препаратты қатты дәрілік түрде іағайындаған жағдайлардың көпшілігінде сіңу жылдамдығын шектейтін фактор болып табылады. Таблеткадан дәрілік заттың босап шығуы ыдырау процесін де, еріту процесін де қамтиды. Еру жылдамдығына дәрілік түрдің қасиеттерінің белгілі бір сипаттамалары әсер етеді. Егер дәрілік түрден дәрілік заттың босап шығу жылдамдығы айтарлықтай төмен болса, онда ол толық сіңірілмейді.

Дәрілік заттардың биологиялық әрекеттілігін зерттеудің басты мақсаты аурудың алдын алу немесе емдеу үшін қажет пациент ағзасында белгілі бір дәрінің сіңу дәрежесін анықтау болып табылады. Мұндай зерттеулердің мақсаты мүмкіндігінше әртүрлі фирмалар шығаратын және бір дәрілік препараттың шығарылған сериялары бірдей биологиялық әрекеттілікпен сипатталуы мүмкін баламалы дәрілік препараттардың жағдайын қамтамасыз етуі тиіс стандарттарды әзірлеу болып табылады.

Қазіргі уақытта дәрілік заттардың биоәрекеттілігі /биоәквиваленттілігін зерттеу препараттардың, оның ішінде генерик препараттарының сапасын медициналық-биологиялық бақылаудың негізгі і үрі болып саналады.

Әр түрлі фирмалар өндіретін генерик препараттардың әрекеттілігі мен қауіпсіздігін талап ететін дәрілік баламалыдық (биоәквиваленттілік) ұғымын енгізуге келді, оған бүгінде 'дәрілік ірлер сапасының көрсеткіші және теріс әрекеттілігі' ретінде маңызды зор.

Дәрілік заттардың биоэквиваленттілігін зерттеу клиникалық сынақтар түрлерінің бірі болып табылады, максаты — дәрілік заттың бірдей молярлық дозаларында екі дәрілік заттың тиімділігі мен қауіпсіздігін салыстырмалы бағалау.

Биоэквиваленттілік - сыналатын және бақылау препараттарының емдік әсерінің теңдігі.

Дәрілік препараттардың биологиялық эквиваленттілігі терминмен бірдей дәрілік түрлерде әртүрлі өндірушілер шығаратын бірдей препараттардың сәйкессіздігі белгіленеді. Бұл ұғым әр түрлі фирмалар шығаратын таблеткалар түріндегі бірдей дозада емделушілерге тағайындалатын бірқатар препараттардың (Дигоксин, Преднизолон, ацетилсалицил қышқылы, теофиллин және т.б.) биологиялық сұйықтықтардағы емдік әсерінің және құрамының елеулі айырмашылығының клиникалық расталуына байланысты өткен ғасырдың 70-ші жылдары кеңінен таралды.

Биоэквиваленттілік дәрілік препараттың тиімділігі немесе қауіпсіздігі өзгергенде қарастырылады. Әдетте дәрілік препаратты сол белсенді заты бар басқа дәрілік препаратпен ауыстырғанда биоэквиваленттілік клиникалық түрде анықталады. Препаратпен емдеу кезіндегі ағзаның реакциясының өзгеруі емдеудің тиімділігін (тиімсіздігін) төмендету, оның тиімділігін арттыру немесе жанама реакциялардың пайда болуы (уыттылық) бойынша анықталуы мүмкін.

Кез келген дәрілік заттың емдік және профилактикалық белсенділігі оның химиялық құрылысы мен физикалық-химиялық қасиеттерімен байланысты. Алайда субстанцияның емдік белсенділігіне дәрілік препаратты дайындау кезінде технологиялық процестің өзгеруі нәтижесінде туындауы мүмкін "қайталама" қасиеттер де елеулі әсер етеді.

Дәрілік препараттардың биоэквиваленттілік проблемасы үлкен клиникалық, фармацевтикалық және экономикалық мәнге ие, өйткені бір дәрілік затты әр түрлі мөлшерде және түрлі технологиялар бойынша әртүрлі көмекші заттарды қолдана отырып, көптеген (кейде ондаған) фирмалар шығарады. Бұл мәселе кейде бір өндірушінің дәрілік препаратының әр түрлі серияларын салыстырғанда, сондай-ақ бір серияның ішіндегі биожетімділігі бойынша дәрілік заттың біртектілігін талдағанда, әсіресе нашар сіңірілетін, қиын еритін және күшті әсер ететін заттар үшін туындайды.

Генерик препараттарының биоэквиваленттілігіне қойылатын талаптар

Барлық елдерде генерик-препараттарды кеңінен қолдану Іүшіұскалық және генерикалық дәрілік препараттар арасындағы баға айырмашылығына байланысты. Генерикалық препараттардың әсерінің і үпмұскалық препараттар әсеріне биоэквиваленттілігі байланысты ісмсрикерді медициналық гірактикада қолдану науқастарды емдеуге /кумеалатын шығындарды айтарлықтай төмендетуге мүмкіндік береді ж ли с сонымен бірге усынылатын емдеудің жоғары деңгейі мен сапасын сиктайды. Бул өз кезегінде генерикалық препараттар өндірісінің жылдам оеуіне септігін тигізді.

Генерикалық дәрілік зат құрамында белсенді дәрілік зат (белсенді субстанция) түпнұскалық (патенттелген) препараттың белсенді затына ұқсас, бірақ одан көмекші заттармен (белсенді емес ингредиенттермен, І олтырғыштармен, консерванттармен, бояғыштармен және т.б.) срскшеленеді. Бұдан басқа, генерик препараттарын өндіру процесінде де айырмашылықтар байқалады.

Түпнұсқа препаратты алмастырушы ретінде генерикалық дәрілік препаратты қолдану келесідей жалпы қабылданған талаптарға сай болған жағдайда ғана қаралуы мүмкін:

- құрамында түпнұсқадағы белсенді заттар (немесе зат) болса;
 - әсер ету деңгейі бойынша түпнұсқа дәрілік препаратқа ұқсас;
 - дәрілік түрі және енгізу жолы түпнұсқа препаратымен бірдей;
 - қолдану көрсеткіштері түпнұсқа препаратымен бірдей;
 - заттаңбада түпнұсқа дәрілік препараттың заттаңбасында көрсетілген сақтық шаралары және басқа да нұсқаулықтар көрсетілген;
 - биоэквиваленттілігі түпнұсқа дәрілік препаратағыдай (яғни І рансдермальді пластырьді ішу арқылы қабылдағаннан немесе аппликациялағаннан кейін, дәрілік заттың бірдей мөлшері түпнұсқа препараттағыдай жүйелі сіңірудің статистикалық сенімді жылдамдығы болуы тиіс);
 - өндіріс кезінде - тиісті өндірістік практика талаптарын сақтау ((iMP);
 - тіркеу үшін-биоэквиваленттілік бойынша зерттеулер жүргізу;
- Биоэквиваленттілік. Екі дәрілік препарат, егер олар фармацевтикалық эквивалентті болса, биоэквивалентті болып саналады және олардың биожетімділігі (белсенді заттың сіңу жылдамдығы мен

дәрежесі) бірдей дозада тағайындалғаннан кейін тиісті тиімділік пен қауіпсіздікті қамтамасыз ете отырып, ұқсас болып табылады (ДДҮ, 1994, 1996).

Ішке қабылдауға немесе трансдермальды сіңіруге арналған таблетка түріндегі дәрілік түрлерге арналған генерикалық және эталондық (түпнұсқалық) дәрілік препараттың бірдей биожетімділігіне негізделген биоэквиваленттілік бақыланатын карама-карсы клиникалық зерттеулер жүргізу көмегімен ғана анықталуы мүмкін.

Биоэквиваленттілікті зерттеу - бұл зерттеу субъектісі адам болып табылатын клиникалық сынақтар екенін атап өту қажет. Сондықтан осындай зерттеулерге барлық басқа клиникалық сынақтарға қатысты ресми талаптар мен ережелер қойылады.

Биоэквиваленттілікті зерттеу ұсынылатын деректердің сапасына кепілдік беру және зерттелетін адамдардың құқықтарын, денсаулығын және эл-аукатын қорғау мақсатында тиісті клиникалық практика (ОСР ІСН) принциптеріне сәйкес жүргізілуі тиіс. Осыған байланысты биоэквиваленттілікке зерттеулер жүргізу кезінде препараттың фармакотерапиялық әсеріне көптеген факторлар әсер ететінін ескере отырып, клиникалық сынаққа қатысатын тұлғаларды іріктеуге өте мұқият қарау қажет:

- паниентте ілеспелі аурулардың болуы;
- препараттың сіңуінің бұзылуы;
- бауыр және бүйрек аурулары;
- дәрілік заттарды ақуыздармен байланыстырудың бұзылуы;
- препараттардың метаболизмінің генетикалық негізделген ерекшеліктері.

Мұндай жағдайларда препараттың концентрациясы тым төмен немесе тым жоғары болуы мүмкін. Бірінші жағдайда емдеу тиімділігі төмендейді, екіншісінде - жанама реакциялардың пайда болу қаупі артады.

Биоэквиваленттілікті анықтау кезінде еріктілерге қойылатын талаптар

Биоэквиваленттілікті зерттеу үшін бақылауға алынған контингент мүмкіндігінше біртекті болуы тиіс, сондықтан зерттеу нәтижесінде алынған деректердің айырмашылығын азайту үшін негізінен дені сау еріктілердің қатысуымен жүргізілуі тиіс. Зерттеуге ерлер мен әйелдер

косылғаны жөн (алайда әйелдер үшін қауіпті бағалау жеке анықталуы шіс). Зерттелетіндердің жасы - 18-55 жас. Дене салмағы - жынысына сай жас нормасының шегінен аспауы керек. Зерттеуге алынғандар темекі шіскеуі қажет. Кері жағдайда, олар бірдей болуы тиіс.

Хельсинки декларациясына (2000) сәйкес этикалық талаптарды сақтауға ерекше назар аударылуы тиіс. Мұндай зерттеулер жүргізілетін емдеу мекемесінде осы клиникалық сынақтар хаттамасының адамда І ылыми зерттеулер жүргізуге қатысты этикалық талаптарға сәйкестігін растайтын этика мәселелері жөніндегі Комиссия болтаны жөн.

(ыналушылар осы сынақтың барысы және олардың қауіпсіздігі мен әлауақын қамтамасыз ету үшін барлық шараларды қабылдау қажеттігі іуралы толық хабардар бола отырып, зерттеуге қатысуға ерікті түрде өз келісімін беруі тиіс.

Сау еріктілерді зерттеу мүмкін емес ерекше жағдайларға назар аудару қажет. Мұндай жағдай, егер зерттелетін дәрілік заттың белгілі жанама әсері бар болса және еріктілердің денсаулығына елеулі залал (мысалы, онкологиялық практикада пайдаланылатын дәрілік мрепараттарды зерттеу кезінде, АИТВ жұқтырған пациенттерді емдеу үшін) келтірілуі мүмкін. Топішілік вариацияларды азайтатын жағдайлар кешенін құру зерттеу нәтижелерінің арақатынасындағы үлкен аіірмашықты болдырмауға мүмкіндік береді.

Биоэквиваленттілікті зерттеуге алынған сыналушылардың ең аз саны 12 адамды құрайды (әдетте 12-24).

Еуропалық Одақ елдерінде және АҚШ-та сынақ шарттары с І андартталған клиникалық сынақтар хаттамалары бар (1991, 1996, 2001).

Сыналушылар кем дегенде түнде (8-12 сағат) препаратты зерттеу және тағайындау алдында тамақ ішпеулері қажет.

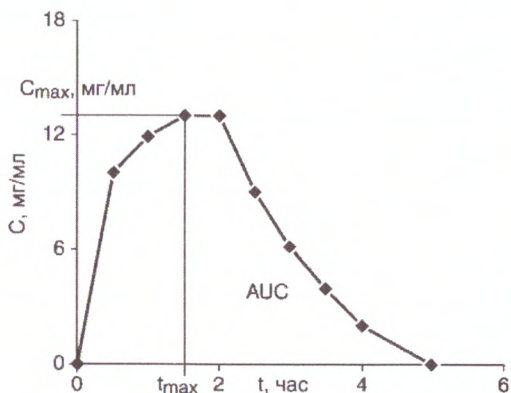
- тағамдық және су режимін сақтау (стандартты диета);
- зерттеу жүргізуге дейін және жүргізу кезеңінде басқа дәрілік зағтарды қабылдауды тоқтату немесе шектеу;
- қозғалыс режимі;
- зерттеу жүргізу кезіндегі күн тәртібі;
- алкогольді, кофеинді, есірткі заттарын, концентрацияланған шырындарды қолданбаулары;
- зерттеу орталығында болу уақыты;
- зерттеудің аяқталу уақыты.

Мұндай зерттеулер дизайнының ерекшелігі - сыналушылардың эрқайсысы кезекпен стандартты препаратты да, сондай-ақ тестіленуші да алады. Биоәетімдікті зерттеудің әдіснамалық тәсілдері:

- зерттелетін препараттың бір реттік дозасын енгізу кезінде биожегімділігін зерттеу;
- тұрақты жағдайға жеткенде биожегімділігін зерттеу (кандағы препараттың тұрақты концентрациясы).

Биожегімділік пен биоэквиваленттілікті бағалау үшін анықталатын фармакокинетикалық параметрлер

Дәрілік препараттардың биожегімділігін зерттеу кезінде мынадай фармакокинетикалық параметрлер аса маңызды болып табылады (1-сурет):



1-сурет. C_{max} - кандағы дәрілік заттың ең жоғары немесе жоғары концентрациясының иіыңы; T_{max} — заттың ең жоғары концентрациясына жету уақыты; AUC - фармакокинетикалық қисық астындағы аудан (тазмадағы немесе қан сарысуындағы белсенді зат концентрациясының уақыт бойынша өзгеруі)

Зерттелетін фармакокинетикалық параметрлер. Биожегімділікті бір реттік дозаны енгізу әдісімен зерттеген кезде "концентрация-уақыт" кисығы астындағы аудан дәрілік препаратты бір рет енгізгеннен кейін анықталады.

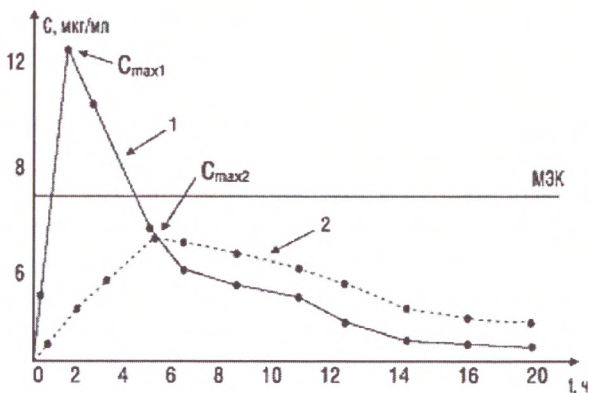
Биожегімділікті тұрақты жағдайға (тұрақты концен-трациясына) кол жеткізу әдісімен зерттегенде дәрілік препаратты дозалау препараттың

ағзаға түсуі оның шығарылу жылдамдығына тең болмайтын жағдайға қол жеткізгенге дейін жалғасады.

Зерттелетін дәрілік препаратты енгізу кезінде тұрақты жағдайға жеткеннен кейін "концентрация-уақыт" қисығы астындағы ауданды барлық дозалық аралықта (мысалы, тәулігіне 3 рет дозалау кезінде - 8 сағат ішінде, тәулігіне 2 рет дозалау кезінде - 12 сағат және т.б.) өлшейді және одан кейін эталондық препараттың "концентрация-уақыты" қисығы астындағы сәйкес алаңмен салыстырады.

Сыналушылардан қан сынамаларын алу уақытын фармакокинетикалық көрсеткіштерді адекватты бағалауды қамтамасыз ететіндей жоспарлау және абсорбция дәрежесін сенімді бағалау мақсатында илазмалық концентрациядағы қисық уақытының айтарлықтай бөлігін қамту қажет.

Бұл, негізінен, егер өлшеу арқылы алынған AUC, экстраполяцияның AUC-тан шексіздікке кем дегенде 80%-ды құрайтын болғанда ғана қол жеткізіледі. Қан сарысуындағы екі белсенді заттардың концентрациясын салыстыру үшін статистикалық әдістер қолданылады. Бұл ретте, қисық нәтижесі арасындағы айырмашылықтар кездейсоқ ауытқулар болып табыла ма немесе олар статистикалық түрде дәлелденген ба екені анықталады.



2-сурет - дәрілік препараттың фармакокинетикағағы қисықтары. 1 - қисық стандартты препараттың қандағы концентрациясы, ал 2 қисық тестілеуші препараттың қандағы концентрациясы

Препараттардың биожетімділігі мен биоэквиваленттілігін анықтау кезінде пайдаланылатын әдістер дәл, сенімді және тәжірибеде жүргізу мүмкін болуы тиіс.

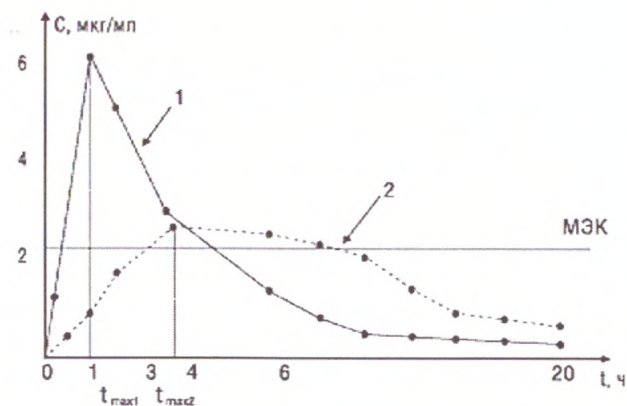
Заттың ең жоғары концентрациясы көрсеткішінің мәнін келесі мысалмен түсіндіруге болады.

2-суретте екі дәрілік препараттың фармакокинетикалық кысықтары ұсынылған. Көлденең сызықпен осы зат емдік әсер ететін ең төменгі тиімді концентрация белгіленген. Бұл ретте тестіленуші препаратты (2 кысық) қолданған кезде оның C_{max} ең төменгі тиімді концентрация деңгейіне жетпейтіндігі көрінеді және осыған байланысты терапиялық әсер етпейді.

Екінші маңызды параметр - дәрілік заттың қандағы ең жоғары концентрациясының болу уақыты. Бұл көрсеткіш оның сіну жылдамдығын және емдік әсердің басталу жылдамдығын көрсетеді.

Стандартты препараттың ең жоғары концентрациясына (1 кысық) 1 сағаттан кейін, ал тестіленуші препаратқа (2) 4 сағаттан кейін қол жеткізілетіні көрсетілген. Қандағы препараттың ең жоғары концентрациясы кезіндегі мұндай айырмашылық зерттелетін препаратты қолданудағы клиникалық көрсетілімдердің өзгеруіне әкелуі мүмкін.

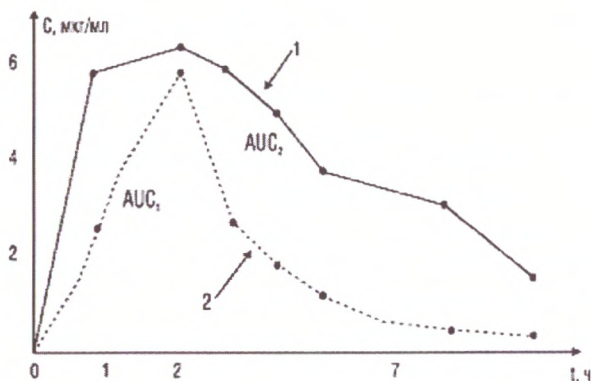
Стандартты препараттың ең жоғары концентрациясына (1 кысық) 1 сағаттан кейін, ал тестіленуші препаратқа (2) 4 сағаттан кейін қол жеткізілетіні көрсетілген. Қандағы препараттың ең жоғары концентрациясы кезіндегі мұндай айырмашылық зерттелетін препаратты қолданудағы клиникалық көрсетілімдердің өзгеруіне әкелуі мүмкін.



3-сурет

Биоэквиваленттіліктің үшінші маңызды параметрі препаратты бір рет енгізгеннен кейін канға түскен заттың мөлшерін көрсететін "концентрация - уақыт" қисығы астындағы алан болып табылады (сурет 3).

Осы суретте екі қисықтың эртүрлі нысаны, эр түрлі шындары және қандағы ең жоғары концентрация уақыты бірдей емес екендігі көрсетілген; бірақ осы қисықтардың астындағы аудандар шамасы бойынша жақын және осыған орай екі препарат да қанта дәрілік заттын бірдей мөлшерінің түсуін қамтамасыз етеді.



4-сурет

4 суретте екі салыстырмалы препараттың кинетикасын көрсететін қисық арақатынасының басқа мысалы берілген. 1 қисық астындағы алан 2 қисықтан екі есе көп. Дәрілік заттың қандағы ең жоғары концентрациясы және оның уақыты стандартты және тестіленуші препараттарға ұқсас екеніне назар аударады. Бірақ, тестіленуші препараттың фармакокинетикалық қисығы астындағы ауданы осы препараттың қаннан тез шығарлуына байланысты 2 есе аз. Бұл жағдайдан дәрілік препараттың әсер ету ұзақтығының аз және оның емдік әсерін төмен екенін көруге болады.

Осылайша, егер олардың фармакокинетикалық көрсеткіштері ұқсас болса, екі препарат биоэквивалентті болып саналады. ДДҮ (1994, 1996) және ЕО (1992) регламенті бойынша олардың айырмашылығы 20%-дан аспауы тиіс.

Биоэквиваленттілік және биожетімділік генерикалық дәрілік препараттар сапасының өте маңызды сипаттамаларының бірі болып табылады. Егер препараттардың биоэквиваленттілігі дәлелденсе, онда генерикалық препараттың қосымша клиникалық сынақтарын жүргізу талап етілмейді, өйткені биоэквиваленттіліктің болуы фактісінің зерттелетін препараттың белсенді затына тән барлығы оң және теріс әсерлердің салыстырмалы екенін көрсетеді.

Генерикалық дәрілік препараттың дәрілік түрдің құрамын жетілдіру есебінен эталондық препаратпен салыстырғанда биожетімділігі жоғары болуы мүмкін.

Бұл мәселелер медициналық-биологиялық пәндер курстарында егжей-тегжейлі қарастырылады.

ҚР-да клиникалық және клиникаға дейінгі зерттеулер жүргізу адамдардың қауіпсіздігі мен денсаулығын қамтамасыз ететін нормативтік құжаттармен регламенттелген (Медициналық-биологиялық эксперименттер, клиникаға дейінгі (клиникалық емес) және клиникалық зерттеулер жүргізу қағидаларын, сондай-ақ клиникаға дейінгі және клиникалық базаларға қойылатын талаптарды бекіту туралы Қазақстан Республикасы денсаулық сақтау Министрінің 2 сәуір 2018 жылғы № 142 бұйрығы).

Сондай-ақ тиісті зерттеулер жүргізу үшін ресми бекітілген клиникалық базалардың тізімі бар.

ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ФАКТОРЛАР ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ МАЗМҰНЫ

Жоғарыда көрсетілгендей, дәрілік препараттардың биологиялық әсеріне әсер ететін барлық фармацевтикалық факторларды бес топқа бөледі:

1. дәрілік заттың физикалық күйі;
2. дәрілік заттың қарапайым химиялық модификациясы;
3. көмекші заттар (олардың табиғаты, физикалық күйі және мөлшері);
4. дәрілік түрі және оны ағзаға енгізу жолдары;
5. технологиялық процесс.

Дәрілік препараттардың терапиялық эквивалентсіздігінің белгілі жағдайларын мұқият зерттеу әсер етуші заттың (дәрілік заттың) белсенділігі, оның дәрілік түрден босап шығуы және сіңуі фармацевтикалық факторларға тығыз байланысты екенін көрсетті.

Сондықтан соңғыларды зерттеу олардың дәрілік заттардың биожетімділігі динамикасына, сақтау процесінде дәрілік препараттардың тұрақтылығына және басқа да көптеген көрсеткіштерге елеулі әсер етуіне байланысты биофармация тұрғысынан міндетті болып табылады.

Дәрілік препараттар дисперсологиялық жіктеуге сәйкес дисперстік фазадан (ДФ) және дисперстік ортадан (ДО) тұратын жан-жақты бинарлы дисперсиялық жүйелер ретінде сипатталады. ДФ түріндегі дәрілік зат қатты, сұйық немесе газ тәрізді күйде дәрілік түрде болуы мүмкін. Өз кезегінде дисперстік орта жүйенің көмекші компоненті болуы мүмкін (мысалы, жақпамай негізі, сұйық дисперсті жүйелердегі еріткіш).

Дисперстік дәрежесі бойынша дәрілік дисперсті жүйелер гомогенді және гетерогенді болып жіктеледі.

Гомогенді - бір фазалы ионды - немесе молекулалық-дисперстік жүйелер. Бұл төменгі молекулалық қосылыстар үшін ДФ бөлшектерінің мөлшері 1 нм — ге дейін, жоғары молекулалық қосылыстар үшін 1—ден 100 нм-ге дейін (0,001-0,1 мкм) шынайы ерітінділер. Ерекше топқа жоғары молекулалық қосылыстардың коллоидтық жүйелері мен ерітінділері (ЖМС) бөлшектерінің мөлшері 100 нм дейін бөлінеді, олар температураны, қысымды, еріткішті, рН ортаны және басқа факторларды ескере отырып, белгілі бір жағдайларда ғана гомогендігін сақтайды.

Гетерогенді - бөлшектерінің мөлшері 100-ден 1000 нм (0,1-1 мкм) және одан жоғары екі фазалы ірі дисперсті жүйелер.

Биофармация және фармакокинетика тұрғысынан дәрілік препарат дәрілік зат резорбтивтік процесс үшін (ионды - немесе молекулярлық-дисперсті түрде) тиімді жағдайда ұсынылғанда ғана қажетті биологиялық жетімділікке ие болады. Сондықтан гомогенді дисперсті жүйелер (ерігінділер, аэрозольдер және т.б.) ең қолайлы болып табылады. Егер дәрілік зат ірі дисперсті болса, онда дәрілік түрде немесе ауру ағзасында қолдану сәтінде ірі дисперсті күйден ионды - немесе молекулярлық-дисперсті күйге ауыстыру үшін жағдай жасау қажет.

Осы мақсат үшін әртүрлі технологиялық тәсілдерді, көмекші заттарды, берілген фармакокинетикалық қасиеттері бар ерекше дәрілік түрлерді қолданады, сондай-ақ организмнің физиологиялық ерекшеліктерін (асқазан мен ішек ортасының рН, липоидты ерігіштік, қанның буферлік жүйелері және т.б.) пайдаланады.

Дәрілік заттарды ұсақтау дәрежесінің дәрілік түрлерден босап шығу жылдамдығына әсері

Биофармацевтикалық ұғымдарға сәйкес дәрілік заттарды ұсақтау процесі дәрілердің фармацевтикалық тиімділігіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін. Дәрілік заттарды ұсақтау - дәрілік препараттарды дайындау кезінде фармацевт орындайтын ең қарапайым және сонымен бірге ең маңызды технологиялық операциялардың бірі. Дәрілік зат бөлшектерінің дисперстілігі тек технологиялық мағынаға ғана емес (ұнтақтың себілгіштігіне, араластыру біртектілігі, мөлшерлеу дәлдігі және т.б. әсер етуі), сонымен қатар терапиялық мәнге ие, себебі бөлшек мөлшеріне дәрілік заттың көк тамырға қолданудан басқа кез келген қолдану жолдары кезінде оның сіңуінің жылдамдығы мен толықтығы, сондай-ақ оның биологиялық сұйықтықтардағы, негізінен қандағы концентрациясы тәуелді болады. Сондықтан қаралып отырған сұрақ - дәрілік заттың физикалық күйінің оның емдік белсенділігіне әсері фармацевт-технологтың болашақ практикалық қызметі үшін маңызды болып табылады.

Ацетилсалицил қышқылы айқын мысал бола алады: әдетте дәріхана практикасында қолданылатындармен салыстырғанда препарат бөлшектерінің мөлшерін 30 есе азайту оның терапевтік әсерін 2 есе

арттырады. Егер көлемі 5 мкм аз гризеофульвиннің бөлікшектерің алса, оның тиімділігі 2 және тіпті 4 есе артады. Бұл сульфамид препараты, левомецетин, тетрацилин, кумарин туындылары және т. б. үшін де мысал бола алады. Препаратты ұсақтау факторы ағзаның биологиялық сұйықтықтарындағы оның құрамына қаншалықты әсер ететін болса, нәтижесінде оның қаншалықты тиімді екенін анықтауға болады, мысалы альдактонды айтуға болады. Белгілі зәр айдайтың дәрі - альдактон ұнтақтаудың 2 дәрежесінде 30-50 мкм және 3-5 мкм бөлшектерінің көлемде ұсақталған еріктілердің екі тобының әрқайсысына 100 мг тағайындады және олардың қанында 24 сағат ішінде альдактонның құрамы анықталды. Альдактон ұнтағын тағайындағаннан кейін 3 сағаттан кейін қандағы 30-50 мкм ұнтақтау дәрежесі бар оның микронизацияланған ұнтақты қабылдаған науқастардың қанындағы дәрілік зат мөлшерінің 2 есе аз екені анықталды.

Мысалы, асказанда ыдыраған таблеткаларда бөлшектер мөлшері ұнтақ бөлшектерінің өлшемінен едәуір жоғары болады, сондықтан таблетка түрінде қабылдағанда әсер етуші заттың концентрациясы ұнтақ түрінде қабылдағаннан томен болады. Микстура-суспензиялардағы, эмульсиялардағы және линименттердегі дәрілік заттар бөлшектерінің шамасы осы дәрілік түрлердің басты сипаттамаларының бірі болып табылады.

Бөлшектер мөлшерінің терапевтік белсенділікке әсері алғаш рет сульфаниламидті, содан кейін стероидты препараттар, сондай - ақ фуран туындылары, салицил қышқылы, антибиотиктер және қазіргі уақытта құрысуға қарсы, ауырсынуды басатын, несеп айдайтын, туберкулезге қарсы, антидиабетикалық және кардиотониялық дәрілер үшін дәлелденді.

Сіну процесіне ұсақтау дәрежесінің әсері, әсіресе бір негізде бөлшектер мөлшері айтарлықтай ерекшеленетін дәрілік заттың фракцияларын пайдалана отырып дайындалған жақпамайлар мен суппозиторияларда айқын көрінеді.

Мысалы, а. И. Тенцова сульфаниламидтерді, преднизолонды, гидрокортизонды, салицил қышқылын жақпамайдан босап шығуы және олардың тері арқылы сінуі бөлшектердің мөлшеріне тікелей тәуелді екенін анықтады. В.М. Грецкий жақпамайдағы 5-18 мкм-ге дейін ұсақталған стрептоцид, норсульфазол, анестезин 150-180 мкм-ге дейін ұсақталған заттармен салыстырғанда қоян терісі арқылы анағұрлым көп мөлшерде сіңетінін анықтаған.

Алайда, дәрілік заттың ұсақтау дәрежесін таңдау ғылыми негізделуі тиіс. Барлық жағдайда микронизацияланған ұнтақ алуға болмайды, өйткені бірқатар жағдайларда дәрілік зат бөлшектерінің мөлшерінің өте ұсақ болуы заттың инактивациясын, оның ағзадан тез шығарылуын немесе ағзаға жағымсыз (уытты) әсер етуі, сондай-ақ препараттың тұрақтылығының төмендеуін тудыруы мүмкін. Атап айтқанда, пенициллин мен эритромициннің дисперстік дәрежесінің күрт ұлғаюы микробқа қарсы белсенділігін төмендетеді. Бұл олардың гидролитикалық деструкция процестерінің күшеюімен немесе ас қорыту сөлдерінің катысуымен олардың тұрақтылығының төмендеуімен, сондай-ақ дәрілік заттың биологиялық сұйықтықтармен жанасу бетінің ұлғаюымен түсіндіріледі.

Сондықтан дәрілік препараттарға аналитикалық нормативтік құжаттаманы (АНҚ) әзірлеу кезінде зат бөлшектерінің мөлшерін қатаң регламенттеу қажет.

Осылайша, дәрілік препараттағы дәрілік заттың биожетімділігіне әсер ететін бөлшектердің ұсақталудың оңтайлы дәрежесі болуы тиіс.

Бұдан басқа, жакпамайлардың құрылымдық-механикалық параметрлері дәрілік заттың босап шығу процесіне және жакпамайлардың тұтынушылық қасиеттеріне (майлылығы, қатталуы), тубдан сығылу қабілеті және т.б.) айтарлықтай әсер етеді. Бұл жағдай А. Е. Мойсеевтің бірлескен авторлармен жаңа дәрілік түр - офлоксацин жакпамай құрамын алған (2001ж) жұмысында дәлелденген.

Әрине, кристалдардың тиісті дисперстілігін алу үшін тиісті аппаратуралар қолданылуы тиіс.

Мысалы, салицил жакпамайының дисперстілігінің салыстырмалы сипаттамасын зерттеу кезінде салицил қышқылы жакпамайының тиісті немесе тиісті дисперстілігіне жақын (шамамен 88,12% кристалдардың көлемі 20 мкм аз) мөлшердегі бөлшектер роторлы-пульсациялық аппаратты пайдалану кезінде алынғаны анықталды ал СО-223 диірменін қолдану жоғары дисперстік жакпамай алуға мүмкіндік бермейді (Гузев А. А., 1999).

С.З. Пискунов және бірлескен авторлар (1995) бөлшектері 5-50 мкм болатын берілген температурадағы аэрозольды алуға және оларды мұрын қуысына реттелетін жылдамдықпен қолдануға мүмкіндік беретін жаңа экономикалық тиімді ультрадыбыстық диспергатор әзірленді.

Дәрілік заттардың биожетімділігін арттырудың басқа тәсілдері

Нашар еритін дәрілік заттардың биологиялық жетімділігін арттыру және аса жұқа ұсақталған препараттарды колдануға байланысты қиындықтарды жеңу мақсатында аталған қасиеттері бар дәрілік заттарды суда еритін зат-тасығышы бар қатты дисперсті жүйелер нысанында қатты композицияларға енгізу тәсілі атайрықтай мәнеге ие. Соңғылары ретінде салыстырмалы түрде қарапайым заттар (мочевина, маннитол және т.б.), сондай-ақ полимерлік материалдар (полиэтиленгликоль, поливинил-мирролидон және т. б.) ұсынылды.

Әртүрлі биологиялық белсенді қосылыстардың қасиеттерін жақсарту үшін заманауи фармацевтикалық технологияда қолданылатын қосылыстардың бірі сызықтық полиспирт (Д-сорбит) туындысы болып табылады, атап айтқанда: 1 -дезоксид-1 -(Ы-меиламино)-сІ-глюцитол [N-метилглюкоамин, меглумин, МГА]. МГА-бұл суда және көптеген полярлық органикалық еріткіштерде жақсы еритін ақ түсті химиялық тұрақты гигроскопиялық кристаллы зат. МГА кристалдарының орторомбалық формасы, МГА гидрохлориді - монопризматикалық (Kraudelt Н.және т. б. 1998) МГА - рбв = 9,6 күшті органикалық негіз, оның сулы және сулы-спирттік ерітінділері сілтілік реакцияға ие. (Avdeev а., 1993) МГА сәйкестендіру және сандық талдау үшін ЖЭСХ колданады.

$\text{H}_3\text{C}-\text{YN}-\text{CH}_2-(\text{CHON})_n-\text{CH}_2\text{OH}$ - метилглюкоамин (МГА) формуласы

МГА молекуласында бес гидроксильді топтар мен екіншілік амидті топтың болуына байланысты суда жақсы еритін төрттік аммоний тұздары мен гетероароматикалық қосылыстар мен металл иондары бар тұрақты кешендер түзеді. Бұл қасиет жаңа еритін формаларды жасау немесе дәрілік препараттарды тұрақтандыру үшін, олардың биологиялық жетімділігін жақсарту үшін МГА пайдалануға мүмкіндік береді. Әлемдік фармацевтикалық практикада МГА инъекциялық ерітінділерде түз түзуші ретінде кеңінен қолданылады.

МГА дәрілік препараттарын жасау үшін қосымша зат ретінде Ресейде тіркелген (медициналық қолдануға және өнеркәсіптік шығаруға рұқсат етілген дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі. - М. Медицина, 1993. - С.1 -736 с. С. 11-688 с., Британдық және басқа фармакопеята енгізілген (Martindale. The Extra Pharmacopeia, 30th. Ed. - London, 1993. - P.385)

МГА Ресей мен Қазақстанда і іркелген әртүрлі препараттардың құрамына кіреді, атап айтқанда: диагностикалық құралдар (инъекцияға арналған 60% және 76% триомбрат, йодамид-300 65% инъекцияға арналған ерітіндісі, йодамид-380 80% инъекцияға арналған ерітіндісі, билигност 50% инъекцияға арналған ерітінді, құрамында 1 мл 469 мг препараты бар магневист ерітіндісі; саңырауқұлақтарға қарсы антибиотик амфоглюокамин таблеткасы; сульфаниламид препараты сульфален-меглюмин (инъекцияға арналған ерітінді); вирусқа қарсы дәрілер глюкантим (инъекцияға арналған 30% ерітінді және т. б.)

Бірқатар жағдайларда МГА дәрілік заттардың, мысалы, кейбір ауырсыну, тыныштандыратын, ұйықтататын препараттар мен бұлшықет релаксантарының терапиялық әсерін күшейтетіні анықталды (Падейская Е.Н, 1982).

Зерттеулер көрсеткендей, МГА тромбоциттердегі кальций алмасудың реттелуімен байланысты антиагрегантты әсер етеді.

Қан мен гемодинамиканың реологиялық қасиеттерінің жақсаруы, сондай-ақ жасушаға осмотикалық шоктың әлсіреуі күшті сутекті байланыстар арқылы МГА-ның кан альбуминдері және мембраналық ақуыздарымен тұрақты кешендер түзуімен сипатталады.

Күшті негізді МГ А пероральды қолдану асқазандағы гиперқышқылдылықты жояды, ал оның сулы ерітінділерін парентеральды енгізген кезде адам ағзасындағы метаболикалық ацидоз жойылады. МГА-ның мембраналық тұрақтандырушы әсері эритроциттерге ұяты агенттердің әсерін төмендету және эритроциттік массаны қанды тоңазыту әдісімен тазарту үшін қолданылады.

МГА маңызды ерекшелігі - суда тұрақты және жақсы еритін өт қышқылдары бар кешендерді құру қабілеті холестеринді шығару және өт-тас ауруларын емдеу үшін қолдануға мүмкіндік береді.

МГА-ның басқа иондармен өзара әрекеттесуі күрделі сипатқа ие. Көктамыр ішіне енгізгенде МГА сулы ерітінділері калий, натрий және кальций иондарының жасушаішілік концентрациясын өзгертуіне байланысты жүрек бұлшық етінің жиырлу күшіне, ірі артериялардың жиырылуына әсер етеді.

МГА жасушалық мембранаға басқа аниондардың әсерін және жасушаға ену жылдамдығын азайтып, олармен бәсекелестік әсерлесуге түседі.

МГА-ның ноотропты әсері морфинмен улану үлгілерінде зерттеген кезде ерекше рецепторларға әсер еткендігі анықталды.

Диурезді күшейту МГ-ның ангиотензин-ренин жүйесінің еисцификалық рецепторларына әсері арқылы жүзеге асырылады.

МГА метаболизмі мен фармакокинетикасын зерттеу (Ryan a.J. және I. б., 1976) көктамыр ішіне енгізгеннен кейін препараттың 93% бүйрек арқылы зәрмен 24 сағат ішінде өзгермеген түрде шығарылғанын көрсетті. Тәуліктік несепте пероральды колданғаннан кейін енгізілген дозаның шамамен 15% - ы, нәжісте шамамен 40% - ы және шығатын ауаның қвміртегінің қос тотығында 20%-ы анықталды. Суда жақсы ерігіштігі, кешендер түзу, солюбилизациялаушы және дозаға тәуелді антиоксиданттық қасиеттері МГА-ны биохимиялық зерттеулер үшін тұрақты буферлік ерітінділер жасау үшін, офтальмологиялық және дерматологиялық практикаға арналған гелдерді, майда еритін дәрілік тағтардың парентеральды сулы эмульсияларын тұрақтандыру және суда еритін дәрілік заттарды (Hisamori T.және т. б., 1990) микрокапсулирлеу үшін пайдалануға мүмкіндік береді.

МГА-мен омепразолдың кешенді қосылыс түзу процесі зерттелді және алынған қосылыстың тұрақтылығы дәлелденді, аминосалицил қышқылының, нистатиннің, полифунгиннің, сульфаниламидтер қатарының меглюминді тұздары синтезделген. Рутинді МГА колдану арқылы солюбилизациялау шарттары эзірленді, жаңа қосылыстын тұрақтылығы мен уыттылығы дәлелденді. Какао майы негізінде геофиллин Н метилглюкамин тұзының ректальді суппозиторилері алынды және жоғары биожетімділігі анықталды.

МГА индометацин көз тамшыларының қасиеттеріне оң әсер етіндігі анықталды. Қабықпен қапталған таблетка түріндегі индометациннің биологиялық жетімділігін зерттеу индометациннің МГ-мен қосылысының индометацин мен индометацин натрийлі тұзына Караганда фармакокинетикалық көрсеткіштерінің жоғары және тұрақты екенін көрсетті.

Метилглюкаминорататтың (МГАО) - орот қышқылының алғашқы еритін қосылысының оң фармакологиялық қасиеттері белгілі. Зерттеулер МГАО-ны іш қуысына және пероральды енгізу кезінде дозаға тәуелді психомоторлық белсенділігінің төмендеуі, коронарлық қан ағымының күшеюі болатынын көрсетті. Препараттың уыттылығы төмен және эквимолярлы дозалау кезінде верапамил, фенилбутазон, стрихнин, папаверин, морфин, натрий нитриті, барий хлоридінің (Коваленко А.Л. және т.б., 2000) өткір уыттылығын төмендетеді.

Осылайша, МГА перспективалық уығгы емес тұз тұзуші, солюбилизациялаушы және тұрақтандырушы агент болып табылады және фармакологиялық және фармакокинетикалық касиеттері жақсартылған жаңа дәрілік препараттарды алу үшін кең қолданылуы мүмкін.

Солюбилизатор - зат ретінде жалпы физиологиялық белсенділігі жоғары емес жақсы еритін дәрілік заттарды қолдану қызықты болып табылады. Осыған байланысты биологиялық белсенділігі оны ұзақ қолданғаннан кейін және жоғары мөлшерде байқалатын пирацетамды мысалға атауға болады, сондықтан ол анестезинмен қосылған композициясында іс жүзінде индифферентті құрамдас рөл атқарады деп есептеуге болады.

Л.Е. Жнякин және т.б. ((2001 ж) зерттеу нәтижелері анестезин-пирацетам жүйесі эвтектикалық (механикалық қоспа немесе қорытпа) типке жататынын көрсетті. Ерігіштік пен жылдамдық туралы алынған деректер оның пирацетаммен қатты дисперсияда ұтымды үйлесімін жасауға негіз болды, ол фармацевтикалық тәжірибеде анестезиннің қатты дозаланған түрінің терапевтік құндылығын арттыруға мүмкіндік берді.

Анықтау мысалдары

Дәрілік заттарды ұсақтау дәрежесінің дәрілік түрлерден босап шығу жылдамдығына әсері

Заттың ұсақтау дәрежесінің сіңу процесіне әсерін зерттеу бір негізде дайындалған жақпамай немесе суппозиторийлерді пайдалана отырып және бөлшектерінің шамасы айтарлықтай ерекшеленетін дәрілік заттың фракцияларын қолдану тәжірибесінде қарастырылды.

50,0 тауарлық стрептоцидтің дисперстілігі эргүрлі дәрежедегі фракцияларын алу үшін мөлшері 0,38 мкм бөлшектері бар фракцияны бөле отырып, електер жиынтығы арқылы еленеді. 0,38 мкм-ден кем бөлшектері бар стрептоцид қосымша келіде 96% спиртпен 10 мин бойы ұсақталып, елеуіш арқылы еленіп, бөлшек көлемі 0,1 мкм фракция алынады.

Гельді және агар пластинкаларі.ш дайындау

Агарлы гель алдын ала өлшенген, қақпағы тығыз жабылған шыны немесе эмальданған ыдыста 2% концентрация дайындалады. Кесілген агар

(Г <)СТ 6470-53) үстінен тазартылған су кұйылады және ісіну үшін 30 минутка калдырылады.

Ісінген агарды кайнағанға дейін кыздырады, кажетті массаға дейін жегкізіледі және жылы гелге 5% Эрлих реактиві: 0,5 г п-диметиламинобензальдегид, концентрлі хлорлысутегі кышкылы және 95% этанол 15 мл-ден және Н - бутанол-90 мл косылады.

Осылайша дайындалған агарлы гел түбінің көлденең беті бар (диаметрі 98-100 мм, биіктігі 20 мм) Петри тостағаншасына кұйылады, олар ватерпастың көмегімен көлденең деңгей бойынша алдын ала тексерілген үстелде орналастырылады. Агар (бірінші порция) катып калғаннан кейін оның бетіне эрбір тостағанға үш металл цилиндр (тот баспайтын болаттан немесе сырткы диаметрі 8 мм және биіктігі 10 мм дейінгі шыныдан) орналастырылады және агардың екінші кабаты кұйылады. Агар катып калғаннан кейін цилиндрлер абайлап алынады және пайда болған ойыктарға (кұдықтарға) зерттелетін жакпамай үлгілері салынады.

Жакпамайды дайындау

Жакпамай ларды колда бар кез келген жакпамай негізін пайдалана отырып, 10% концентрациясын дайындайды, мысалы, вазелиннің бөлігі алдын ала балкитады және стрептоцид немесе норсульфазолдың белгілі бір фракциясымен араласатырылады. Жакпамайды дайындау барысында дисперсті фаза бөлшектерінің шамадан тыс ұсақталуын болдырмау үшін, жакпамай негізін балкытады және пропеллерлік араластырғышты (1500 айн/мин) пайдалана отырып, дәрілік заттармен араластырады.

Сульфаниламиды және жергілікті жансыздандырғыш препараттары бар жакпамай ҚР ГФ "Жакпамайлар" бабында келтірілген жалпы ережелерді сактай отырып дайындалады

Зерттеу объектісі стрептоцидтің ұсақталу дәрежесі эр түрлі стрептоцид жакпамайы:

№1 жакпамай -стрептоцид бөлшектерінің диаметрі (d_2) = 0,1 мкм;

№ 2 жакпамай -стрептоцид бөлшектерінің диаметрі (d_2) = 0,38 мкм.

Жакпамайлардан дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығын анықтау

Дисперстік дәрежесі әр түрлі дәрілік затты бар жакпамайларды ағары бар екі табакшадағы шұңқырға салады. Табакшалар нөмірленеді немесе ұсақтау дәрежесін көрсетеді. Шұңқырларға жакпамай ағармен жаксы жанасуы үшін бакылауды жүзеге асыра отырып, шыны таякша аркылы енгізіледі. Тығыз немесе тұтқыр консистенциясы бар жакпамайларды колданар алдында мүкيات сүртiңiз немесе 25-30 °C температурада 30 минут ұстаңыз. Табакшалар 37 °C температурадағы термостатка салынады.

Дәрілік зат жакпамайдан босай отырып, реактивпен боялған аймак түзіп, ағарлы гельді диффундирленеді. Сызғыштың көмегімен 1, 2 және 3 сағаттан кейін (штангенциркуль жаксы) боялған аймактың диаметрін өлшейді. Қажет болған жағдайда (эллипс пайда болған кезде) үлкен және кіші диаметрді өлшейді және боялған аймак диаметрінің орташа мәнін анықтайды. Алынған нәтижелер кестеге жазылады және математикалык-статистикалык өңделеді және корытынды жасалады.

Қорытынды (мысал): 1. Ағарта диффузиялану әдісінің көмегімен стрептоцидтің дәрілік түрден босап шығу толықтығы дисперстік дәрежесі төмен ($d_a = 0,1$ мкм) үлгіде дисперстік дәрежесі жотары үлтіге каратанда ($d_a = 0,38$ мкм) жотары болтаныанықталды.

2. "Ағар пластиналары" әдісі дәрілік түрлерден дәрілік заттардың толық босап шығуын аныктағанда және жакпамай сапасын баталауда жобалы шама болып табылады.

Мысал № 2. Жартылай өткізгіш мембраналар аркылы диализ әдісімен жакпамайлардан дәрілік заттың босап шығу процесіне дәрілік заттардың дисперстік (ұсақтау) дәрежесінің әсерін анықтау.

Тапсырманы орындауға арналған әдістемелік ұсыныстар

Жакпамайлардан дәрілік заттардың босап шығу дәрежесін баталау үшін тікелей диффузия әдісін колданута болады, бұл ретте жакпамай негізінен дәрілік зат жартылай өткізгіш мембранамен жакпамайдан бөлінген ортаға диффундирленеді. Мембрана ретінде түрлі материалдар колданылады: целлофан, жұмытка кабығы, козының соқыр ішегі, кара малдың ішегі және т. б. орта ретінде дистилденген суды, физиологиялык ерітіндіні, жылкы сарысуын және т. б. колданады.

Жақпамайлардан стрептоцидтің босап шығу дәрежесін анықтау

Эксперимент үшін екі жартыдан тұратын екі ұяшығы бар диализ камерасы қолданылады. Камера алдын ала герметикалығына тексеріледі.

Диализге арналған камераның донорлық ұяшықтарына 10 г еірептоцидті жақпамай салынады. Ұяшықтар нөмірленеді. 1-ші донорлық ұяшыққа бөлшектердің диаметрі 0,1 мкм, бөлшектердің диаметрі 0,38 мкм стрептоцидті жақпамайы салынады. Ұяшықтар жоғарғысына дейін юлтырылуы тиіс. Бетін калындығы 45 мкм целлофанмен жабады және камераны жинайды (камералардың жартысын қосады, мұқият орайды, Герметикалығын тексереді).

Диализге арналған камераның рецепторлық ұяшықтарына сыртқы іесіктер арқылы ұппары жұқа пипетканың немесе инесі бар шприцтің көмегімен 15 мл тазартылған су енгізеді. Камераны температурасы 37°C гермостатқа салады.

Рецепторлық ұяшықтардан диализ сынамасын алуды диализ басталғаннан бастап 1, 2 және 3 сағат өткен соң, алынған ерітіндінің мөлшерін сумей толтыра отырып жүргізеді. Диализат сынамалары стрептоцид құрамына ресми немесе өңделген әдістеме бойынша талданады.

Мысалы, 5 мл іріктелген диализатты 50 мл-ге конустық қолбаға салып, 5 мл ерітілген тұз қышқылын қосады. Ерітіндіге 30 мл су, 0,5 г калий бромиді қосып, 0,1 М натрий нитриті ерітіндісімен тұрақты араластыру кезінде тропеолин 00 ерітіндісінің 2 тамшысы және түсі қызыл-күлгін түстен көкке өзгергенге дейін метилен көк ерітіндісінің 1 тамшысы болған кезде титрлейді.

1 мл 0,1 М натрий нитриті ерітіндісі 0,01732 г стрептоцидке сәйкес келеді.

Титрлеу 18-20 °С жоғары емес температурада жүргізіледі.

Параллель, диализаттың орнына 5 мл-нің көлеміне тең тазартылған суды пайдалана отырып, бақылау тәжірибесін жүргізеді.

Стрептоцид саны мынадай формула бойынша есептеледі:

$$X = \frac{T \times V \times КП}{V_1} + X \tag{1}$$

мұндағы: X — босап шыққан дәрілік заттың мөлшері, г;

T - титр 0,1 М натрий нитриті ерітіндісі;

V - стрептоцид титрлеуге кеткен 0,1 М натрий нитриті ерітіндісінің мөлшері, мл;

V_i - сынама үшін алынған диализат саны, мл (5 мл);

X - бұрын тандалған диализаттаты стрептоцид құрамы, г;

KП - I-ге тең түзету коэффициенті

Алынған нәтижелер кестеге жазылады, математикалық-статистикалық өңделеді және қорытынды жасалады.

Қорытынды: стрептоцидтің дисперстік дәрежесінің негізден толық босап шығуына әсерін зерттеу бойынша жүргізілген зерттеулер негізінде (вазелин) дисперстік дәрежесінің азаюымен жақпамай негізінен әсер ететін заттардың толық босап шығуы орын алады, демек, жоғары терапиялық әсерге (немесе керісінше) қол жеткізіледі.

Алынған деректер дәрілік түрдің оңтайлы терапиялық белсенділігіне себепші болатын жақпамай дайындау технологиясын қатаң сақтау қажеттілігін растайды.

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАРДЫҢ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ЖӘНЕ ТЕРАПЕВТИК ҚАСИЕТТЕРІН ҚАМТАМАСЫЗ ЕТУДЕГІ КӨМЕКШІ ЗАТТАРДЫҢ РӨЛІ

Фармацевтикалық көмекші заттар деп емдік эсер етпейтін дәрілік заттардың компоненттерін атаймыз. Фармацевтикалық белсенді емес заттарды немесе қосымша заттарды пайдалану белсенді заттардың оңтайлы жеткізілуін, абсорбциясын, босап шығуын және терапевтикалық эсерін қамтамасыз ете отырып, дәрілік заттарды эзірлеуде кең мүмкіндіктер береді.

Реттеуші органдар фармацевтикалық индустрияда пайдалануға рұқсат етілген көмекші заттардың тізімі негізінде мониторинг жүргізеді және бұл фармацевтикалық өндірістердін зерттеу орталықтарына жана дәрілік препараттарды алу кезінде оларды таңдауды жүзеге асыруға мүмкіндік береді. "Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасының 2009 жылғы 18 қыркүйектегі № 193-IV кодексіне сәйкес дәрілік заттар - каннан, кан плазмасынан, сондай-ак адамның немесе жануардың ағзаларынан, тіндерінен, өсімдіктерден, минералдардан синтездеу эдістерімен немесе биологиялық технологияны колдана отырып алынған, аурудың профилактикасы, диагностикасы, оларды емдеу, жүктілікті болдырмау үшін колданылатын заттар. Дәрілік заттар өндірісінде пайдаланылатын көмекші заттардың фармакологиялық белсенділігі жок болуына байланысты олар дәрілік заттарға жатқызылмайды демек, мемлекеттік тіркеуге жатпайды. Дегенмен, қосымша заттардың сапасына қойылатын талаптар фармакопоялық талаптардан төмен болмауы тиіс.

Бүгінгі таңда әлемде дәрілік заттарды өндіру саласында көмекші заттардың 500-ден астам түрі және одан да көп олардың қоспалары колданылады. Олардың басым бөлігі ұлттық және ұлтаралық фармакопояларда (Eur. Ph., Br. Ph., USP, JP) және ұлттық анықтамаларға (Physician's Desk Reference, Vidal, RoteListe, Fiedler Encyclopedia of Excipients, Japanese Pharmaceutical Excipients, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Inactive Ingredients Guide of the FDA және т.б.) еңгізілген. Мысалы, американдық фармакопояның жиырма сегізінші басылымында 400-ден астам белсенді емес фармацевтикалық ингредиенттер көрсетілген.

Аталған монографиялар көмекші заттардың физика-химиялық қасиеттері туралы мәліметтерді, сондай-ақ оларды қолдану қауіпсіздігінің аспектілерін қамтиды. Көмекші заттардың қауіпсіздігін зерттеу дәрілік заттардың клиникаға дейінгі зерттеулерінің барлық арсеналын қолдануды көздемейтініне қарамастан, олардың қауіпсіздігін растаудың балама алгоритмдері бар. АҚШ-та жаңа көмекші заттар үшін зертханалық жануарлардың 2 түріне жіті және ұйыттылыққа; геноұйыттылыққа және спецификалық ұйыттылыққа зерттеу жүргізу ұсынылады. Әдетте зерттеулер өндірілетін дәрілік зат құрамында жаңа белсенді емес ингредиент пайдаланылатын жағдайда жүргізіледі. Жаңа көмекші заттарға деген талаптардың өсуіне байланысты көбінесе ыңғайлы болмаса да, бұрыннан белгілі көмекші заттар пайдаланылады.

Қазіргі уақытта көмекші заттарға мынадай талаптар қойылады:

- 1) ағзаға ұйытты әсердің болмауы;
- 2) химиялық индифференттілік;
- 3) қол жетімділік және т. б.

Бұл тұрғыда жауапты деп барлық сатылар танылады, оған дәрілік және көмекші заттардың агрегаттық жай-күйінің өзгеруі, дәрілік түр компоненттерінің қарқындылығы мен байланыс санының өсуімен, температураның, ылғалдылықтың жоғарылауы жағына қарай өзгеруімен, яғни дәрілік және көмекші заттардың беткі қасиеттерінің оған еруімен¹ қоса жүретін барлық сатылар. Дәрілік заттың дәрілік түрдің ауыспалы факторларымен өзара әрекеттесуінің сипаты және осы ауыспалы факторлар санының және дәрілік түрдің өсуімен күрделендіре түседі, бұл әзірлеу процесін қиындатады. Өнімге теріс әсерді болдырмау үшін біріктірілген көмекші заттар пайдаланылады. Мәселен, моногидраттың лактозасы, поливинилпирролидон және натрий кроскармеллозасының қоспасы сусымалылық, пресстелу көрсеткіштері бойынша, тек моногидраттың лактозасын пайдаланумен салыстырғанда анағұрлым қолайлы. Алайда, негізгі талап осы қоспаларда химиялық өзара әрекеттесуді болдырмау.

Физикалық өзара әрекеттесуді зерттеу үшін ЖЭЖХ, изотермалды калориметрия, ТСХ және т. б. сияқты әдістемелер қолданылады. Бұл әдістемелерді қолданудағы негізгі мақсат физикалық әрекеттесудің нәтижесінде молекулалардың химиялық өзгерісінің жоқтығын бақылау. Теріс әсердің мысалы ретінде, микрокристалды целлюлозамен субстанцияның физикалық өзара әрекеттесуі салдарынан белсенді заттың сандық құрамының азаюы болуы мүмкін.

Көмекші заттарды қолдану кезінде байқалатын химиялық өзара әрекеттесудің негізгі факторы деградация өнімдерін анықтау болып табылады. Мысал ретінде декстроз бен хлорфенирамицанын өзара әрекеттесуі, компоненттердің пайда болуына, қанық сары-қоқырмен боялған деградацияның пайда болуына әкеледі. Кейбір субстанциялар металл оксидтерінің болуына аса сезімтал, мысалы, аторвастатин, ловастатин. Жоғарыда келтірілген мысалдар көмекші заттардың химиялық өзара әрекеттесуге қатысушылар мен катализаторлар рөлінде болуы мүмкін екендігін растайды. Алайда, химиялық реакцияларға еркін ылғалдың болуы әкеліп соғады, осыған байланысты негізгі тежеуші және сақтаушы фактор дайын дәрілік форманың өндірісі, қаптау және орамдау ылғалдылығы қадағаланатын өндіріс орындарында жүзеге асыру.

Осылайша, белсенді фармацевтикалық субстанция мен көмекші заттардың өзара әрекеттесуін зерттеу фармацевтикалық әзірлеудің маңызды міндеттерінің бірі болып табылады. Зерттеу барысында алынған нәтижелерге қарамастан, әдебиет дереккөздеріне, алдыңғытәжірибелерде тандалған белсенді емес фармацевтикалық заттарға сүйенген жөн. Қосымша дәлелдер түрлі көмекші заттарды пайдалана отырып бірнеше құрамды зерттеу салдарынан пайда болуы мүмкін. Жоғарыда айтылғандай, ылғалдың тандалған құрамдарға әсерін зерттеу қажет, бұл әсіресе ылғалды түйіршіктеу арқылы өндіру кезінде немесе препаратты ICH 3-4 климаттық зонаның анықтауымен жүретін елдерде сату болжанған болса өзекті. Осы мәселеге бастапқы уақытта назар аудару гірепаратты өлшеп орау кезінде тиісті буып-түю материалдарын пайдалануды қарастыруға мүмкіндік береді.

Көмекші заттарды қолданудың терапиялық аспектілері

Қазіргі уақытта дәрілік препараттарды әзірлеу биофармацевтикалық жіктеу жүйесін ескере отырып жүзеге асырылады, оның негізінде эсер етуші заттың 2 маңызды қасиеттері - ерігіштігі (биофармацевтикалық) және биологиялық мембраналар арқылы ену дәрежесін зерттеу. Заманауи концепцияға сәйкес барлық эсер етуші заттар 4 сыныпқа бөлінеді.

Оральді қатты дайын дәрілік қалыптан белсенді дәрілік заттың босап шығу дәрежесі препараттың еру жылдамдығымен аныкталады, бұл суда ерігіштік функциясы және бөлшектер мөлшері болып табылады. II және IV класс препараттары әлсіз ерігіштікке не және тиісінше толық ерімейді, демек, АІЖ арқылы өткен кезде қабылданған дәрілік препарат дозасының

барлық бөлігі ағзаға түспейді. Көмекші заттарды әртүрлі механизмдердің көмегімен дәрілік препараттың ерігіштігін манипуляциялау үшін колдануға болады. Мысалы, дәрілік бөлшектерді қоршаған ортаның рН өзгеруі, дәрілік зат молекулаларының физикалық жағдайына әсер ету арқылы интестинальды сұйықтықты ылғалдауға және эмульгациялық әсердің көмегімен ерігіштікті арттыруға дейін. Шешім жолдарының бірі беттік белсенді заттарды (ПБЗ), мысалы, Твин-80, өт қышқылдарын яғни, солюбилизаторларды пайдалану. Солюбилизация - суда ерімейтін заттың ПБЗ су ерітіндісіне өздігінен өту процесі. Солюбилизаторларды колдану ерімейтін дәрілік заттар бар дәрілік түрлерді өндіруге мүмкіндік береді.

Қиын еритін немесе ерімейтін дәрілік заттардың ерігіштігін арттыру мақсатында липидтер негізінде препараттарды жеткізу жүйесі де колданылады. Осы мақсатта асқазан-ішек жолдарының физиологиялық жағдайларында жаңа фармацевтикалық эзирлемелердің физика-химиялық касиеттерін зерттеу жүргізіледі. Липидтерге негізделген жеткізу жүйелерін пайдалану кезінде ерігіштігі төмен липофильді препараттардың биожетімділігін арттыру ең алдымен абсорбцияның едәуір ұлғаюы есебінен іске асырылады. Дәрілік заттың әлсіз өткізгіштігі зарядталған функционалдық топтардың болуына және жоғары молекулалық массаға байланысты болуы мүмкін. Өткізгіштіктің ұлғаюына дәрілік затпен кешенді құрайтын қосымша заттардың көмегімен қол жеткізуге болады. Бұл кешендер эндоцитозды тиімді индуцирлеуге қабілетті.

Сонымен қатар, белсенді заттардың босап шығуына жете тоқталып өтсек. Қазіргі уақытта эталондық препараттардың босап шығу профилі, жедел немесе ұзартылған босап шығару формалары үшін *invitro* және *invivo* корреляциялар сипатталған бірнеше нұсқаулықтар кездеседі. Дәрілік препараттағы көмекші заттардың сапалық және сандық құрамына қарамастан, ең негізгі шешуші көрсеткіш белсенді бармацевтикалық ингредиенттің босап шығуы. Препаратты эзирлеудің табыстылығы дәл осы көрсеткіш аясында анықталады. Қазіргі уақытта препараттар арасында "биовейверлерді" (ағылш. *biowaiver*) ерекше атап өтуге болады. Бұл препараттардың еру кинетикасының көрсеткіш анализдері ұзақ уақыт алатын биоэквиваленттік талдауларды жүргізбеуге мүмкіндік береді.

Сіңірілу, таралу және шығарылу сынды фармакокинетикалық процестерге әсер етудің инновациялық жолдарының бірі - бұл дәрілік заттардың тасымалдауыштарына әсер ету жолы. Қазіргі уақытта ең танымал транспортер-гликопротеин-Р - *mdrl*-АТФ генінің өнімі - әртүрлі жасушалардың цитоплазмалық мембраналарында оқшауланған және

клеткадан тыс кеңістікке түрлі ксенобиотиктердің, соның ішінде дәрілік заттардың шығарылуын жүзеге асыратын тәуелді сорғы. Әдебиет көздерінде альфа-токоферол және PEG 1000 сукцинат, гликопротеин-Р гежеуге қабілетті және ішектің жарасына субстраттар-препараттардың кері шығарындысының бәсендеуінде көрінетін биофармацевтикалық әсер іанытады.

Осылайша, талкыланатын аспектілер көмекші заттардың рөлін бағалауға кешенді көзқарас қажеттілігі туралы қорытынды жасауға мүмкіндік береді:

- дәрілік заттар құрамында қосымша заттарды қолдану функционалдык негізделген болуы тиіс;
- белсенді субстанциялардың жекелеген топтары үшін көмекші заттарды қатан жеке тандау және фармацевтикалық әзірлеу кезінде сапаны бақылау қажет;
- көмекші заттар дәрілік препараттың терапевтикалық тиімділігі мен қауіпсіздігіне әсер етуі мүмкін сондықтан, оларды зерттеу қазіргі заманғы биофармациядағы ең өзекті мәселелердің бірі.

АНТИБИОТИКТЕРДІҢ ЕРІГІШТІГІНЕ ҚАТТЫ ДИСПЕРСИЯЛАРДЫҢ ӘСЕРІ

Суда ерімейтін дәрілік заттар (ДЗ) үшін абсорбция жылдамдығы жиі олардың еру жылдамдығымен анықталады. ДЗ еріту жылдамдығы теориялық тұрғыда оның бөлшектерінің мөлшерін азайтумен жоғарылауы мүмкін. Бірақ бұл дәрілік заттың еру жылдамдығының артуына абсорбциясына әкелмеуі мүмкін, себебі қатар агломерация мен агрегация процестері жүреді, бұл бөлшектердің меншікті бетінің күрт ұлғаюына байланысты.

Суда ерімейтін ДЗ биологиялық жетімділігін арттыру және жоғарыда аталған қиындықтарды жеңу мақсатында ұсақталған бөлшектерді қатты дисперсияға енгізу орынды.

Қатты дисперсия — бұл дәрілік заттан және тасымалдаушыдан тұратын би немесе көпкомпонентті жүйе, дәрілік заттың жоғары диспергирленген қатты фазасы немесе тасымалдаушы материалы бар ауыспалы құрам кешендерін ішінара түзетін молекулалық-дисперсті қатты ерітінділерді білдіретін би-немесе көп компонентті жүйелер. Тасымалдаушы ретінде түрлі полимерлер пайдаланылуы мүмкін.

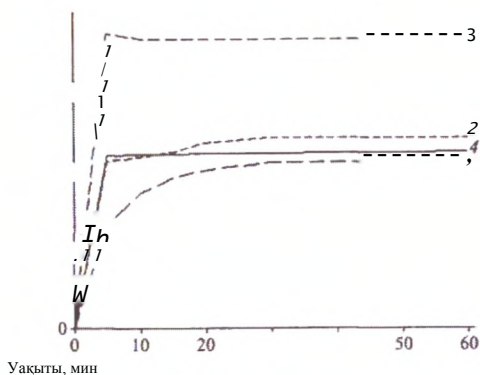
Қатты дисперсияны әзірлеу дәрілік түрлер технологиясын жетілдірумен және ДЗ ерігіштігін және еру жылдамдығын арттыру (ДЗ дозаларының және олардың ағзаға жанама әсерлерінің төмендеуі салдарынан) есебінен ДЗ-ты босап шығуды оңтайландыру жолымен оңтайлы терапевтикалық белсенділігі бар дәрілік препараттарды алумен байланысты болуы мүмкін.

Антибиотиктері бар дәрілік препараттарды әзірлеу кезінде туындайтын қиындықтардың бірі олардың судағы аз ерігіштігі болып табылады.

Эксперименттік зерттеулердің нәтижелері ДЗ-қа антибиотиктерді полимерлі тасымалдаушылары бар қатты дисперсия күйінде дәрілік нысандарға енгізу арқылы емдеу тиімділігін арттыру мүмкіндігін танытады.

Жұмыстың мақсаты антибиотиктердің ерігіштігіне қатты дисперсияны дайындау технологиясы мен құрамының әсерін зерттеу болып табылады.

Эксперименттің негізгі проблемасы ОФС 42-0003-04 әдістемесіне сәйкес "еріту" тестін пайдалану мүмкін емес және эсер етуші заттың қаныққан ерітінділерін алумен байланысты. Алынған ҚД жұмсақ, балауыз ірізді консистенциялы ұнтақтар немесе тұтқыр, жабысқақ масса болуы мүмкін. Олардың ерігіштігі мен еру жылдамдығын зерттеу үшін ОФС 42-0003-04 сипатталған шарттар әрдайым қолайлы емес, сондықтан әдістемелік шарттарды жетілдіру қажет. ОФС 42-0003-04 сәйкес жүргізілген еру динамикасын зерттеу қатты дисперсиялы антибиотиктердің биожетімділігін алдын ала зерттеу әдістемесінің принципті модификациясын талап ететінін көрсетті. Осыған байланысты модификацияланған әдістеме әзірленіп, жұмыстың мақсаты модификацияланған әдістеме бойынша антибиотиктердің ерігіштігіне және еріту жылдамдығына ҚД эсерін зерттеу болды.



5-сурет — Амоксициллин тригидраты ерітінділерінің және ҚД концентрациясының уақыт бойынша өзгеруі: 1 - Амоксициллин тригидраты; 2 - ТД (Амоксициллин тригидраты: ПЭГ); 3 - ҚД (Амоксициллин тригидраты: ПВП); 4 - ҚД (Амоксициллин тригидраты: бета-ЦЦ)

Алға қойылған мақсатқа жету үшін "айналмалы себет" типті аспапта еріту бойынша зерттеулер жүргізілді. Микронизирленген және микронизирленбеген анестезин, стрептоцид, сульфадиметоксин, ацикловир, фурацилиндерді еру қисығына салыстырмалы зерттеулер жүргізілді. Алынған нәтижелер модификацияланған әдістемеге қайшы келмейді. Әдеби деректер және алдын ала жүргізілген зерттеулер негізінде ДЗ- полимердің оңтайлы арақатынасы (салмағы бойынша) анықталды. ҚД

рифампицин үшін ПЭГпен - 1:5, ПВПмен - 1:2, с р-ЦД - 1:2. ҚД амоксициллин тригидраты үшін ПЭГпен - 1:3, ПВПмен-1:2,ср-ЦД-1:2 Жұмыс барысында келесі антибиотиктер зерттелді: рифампицин, Polfa, Tarchominskie Zaklady Farmaceutyczne SA (Польша), амоксициллин тригидраты және Acopharma (Египет)(нормативтік талаптарға сәйкес). ҚД дайындау үшін полимер-тасымалдаушы ретінде молекулалық массасы 1500 болатын полиэтиленгликоль (ПЭГ) колданылды. MERCK (Германия), молекулалық салмағы 10000, SIGMA-ALDRICH, (АҚШ) және Р-циклодекстрин (Р-ЦД), SIGMA-ALDRICH (АҚШ).

Қатты дисперсияларды дайындау технологиясы

ҚД дайындау технологиясы оларды құрайтын ДЗ және полимер-тасығыштардың физикалық-химиялық қасиеттеріне негізделген. Өйткені зерттелетін антибиотиктер, ПВП және Р-ЦД-термолабильді, ПЭГ және ПВП ұсақтаған кезде ериді, өзінің консистенциясын өзгертеді, соның салдарынан өңделетін масса ұсақтауға қиын болады, ПЭГ және ПВП бар ҚД-ның үлгілері еріткішті алып тастау әдісімен, ал ТД с Р-ЦД - аналитикалық ұсақтағышта (Analytical mill) Ika а 11 basic ұнтақтау жылдамдығы 25000 айналым мин жасалды. Үлгілерді ұсақтау уақыты - 1 мин.

Зерттелетін ДЗ және полимерлердің ерігіштігін ескере отырып, ҚД (рифампицин - ПЭГ) және (рифампицин - ПВП) дайындау кезінде жалпы еріткіш ретінде хлороформ колданылды. Амоксициллин тригидраты үшін ұқсас ҚД метанолды пайдалана отырып дайындалды. ДЗ және полимердің есептелген мөлшері хлороформда (немесе метанолда) ерітілген, содан кейін еріткіш вакуум астында 40°C аспайтын температурада су моншасында буланған.

Әзірленген модификацияланған әдістемеге сәйкес ДЗ және олардың ҚД ерігіштігі мен жылдамдығын зерттеу термостаторлауға арналған құралмен жабдыкталған "қыздыратын магнитті араластырғыштың" көмегімен жүргізілді.

Спектрофотометриялық зерттеулер УФ-облысында unico (Single Beam Scanning UV/Visible Spectrophotometr) моделі 2800 УФ-спектрофотометрінде жүргізілді. Қабатының қалыңдығы 10,0 мм кварцты кюветтер колданылды.

Іріктелген сынамаларды сүзу үшін Minisart шприцті саптамалары колданылды.

Алынған ҚД ПЭГ-мен жұмсақ балауыз тәрізді консистенцияның і үтқыр, жабысқак массалары, мөлдір емес, амоксициллин жағдайында ак түсті және рифампицин жағдайында кызыл-коңыр болып табылады. Амоксициллин үшін боялмаған және мөлдір, рифампицин үшін кызыл-коңыр түсті. ҚД р-ЦД - амоксициллин жағдайында ак түсті жұқа дисперсті ұнтактар және рифампицин жағдайында кызғылт ұнтактар.

ДЗ ерігіштігін зерттеуді Росздрав ГОУ ВПО ММА И. М. Сеченов атындағы стоматологиялык факультетінің жалпы химия кафедрасында жүргізді.

ДЗ және ҚД үлгілері 150 мл тазартылған суда араластыра отырып ерітілген (араластырғыштың айналым жылдамдығы 200 айн / мин). Еру динамикасын зерттеу үшін белгілі уақыт аралықтарында (5, 10,15, 20, 30, 40, 50, 60 мин) 5 мл ерітіндіден алынды. Сынама алғаннан кейін ортаны 150 мл-ге дейін тазартылған сумен толтыру жүргізілді. Сынаманы сүзіп, қажет болған жағдайда қажетті концентрация ерітіндісін алғанға дейін тазартылған сумен ерітіп, зерттелетін заттарды сіңіру максимумында ерітіндінің оптикалык тығыздығын өлшеді (рифампицин - 256 ± 2 нм, амоксициллин тригидраты - 229 ± 2 нм). Салыстыру ерітіндісі ретінде тазартылған суды (ДЗ субстанциялары жағдайында) немесе өлшенетін үлгіні сұйылтуды есепке ала отырып, осы сәтке сәйкес концентрациядағы ҮҚД жағдайында) ерітіндіні пайдаланған.

Эксперимент нәтижелері кестеде көрсетілген. 1. Кестеде келтірілген ДЗ концентрациясының орташа мәндерінің салыстырмалы кателігі 4,33-ден 5,92% - та дейінгі диапазонда ауытқиды. 1 және 5 суретте рифампицин ерітінділерінің концентрациясының белгілі уақыт аралығында өзгерісі (сурет 1) және амоксициллин (сурет 5) және олардың қатты дисперсиялары көрсетілген.

ҚД алу барлык жағдайларда (ДЗ-субстанциямен салыстырғанда) ДЗ ерігіштігін және еру жылдамдығын арттырады.

Ерігіштіктің жоғарылауы ҚД ерігенде алынған қаныққан ерітіндінің концентрациясының ерігеннен бастап 60 минуттан кейін ДЗ субстанциясы ерігенде алынған қаныққан ерітіндінің концентрациясына қатынасы ретінде анықталды.

Кесте 1 - ДЗ-субстанцияларының және КД ерітінділерінің уақыт бойынша концентрациясының өзгеруі

ДЗ үлгісінің массасы полимер, г	Үлгі ерітіндісіндегі ДЗ концентрациясының орташа мәні (ерігеннен бастап 10 "5 (мин), өлшеу саны 5 г / мл)									
	5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин		
0,1	9,07	15,25	19,22	22,09	24,44	28,65	29,64	30,05		
0,2:1,0	47,5	64,07	73,85	76,89	76,83	76,06	75,44	74,82		
0,2:0,4	80,75	80,59	80,59	80,59	80,59	80,59	80,59	80,59		
0,2:0,4	30,68	41,91	51,01	51,95	57,24	61,93	62,14	63,43		
0,5	219,06	220,53	220,53	221,27	222,01	222,78	223,52	224,25		
0,5:1,5	132,15	172,24	191,33	201,26	210,81	210,81	210,81	210,81		
1,0:2,0	373,3	366,2	366,2	366,2	366,2	366,2	366,2	366,2		
0,5:1,0	212,4	217,6	222,8	235,2	242,1	242,1	242,1	242,1		

1-кестенің деректерінен ҚД-дан ДЗ ерігіштігі орташа есеппен 1,5-тен 2,7 есеге дейін өскені көрініп тұр.

Бұл көрсеткіштің ең айқын жоғарылауы рифампицин ҚД-да байқалады. рифампициннің ерігіштігі ҚД-дан ПЭГ-мен 2,5 есе, ҚД-дан І ПВП-мен 2,7 есе, ТДСР-ЦЦ-тен 2,1 есе өсті.

ҚД амоксициллин тригидратының ерігуіне аз эсер етеді. Оның ерігіштігі ҚД-дан ПВП-мен 63,3 %-ға артады, ал ҚД-дан р-ЦД-мен ерігіштігі өзгерген жок (1,08-да жоғарылайды). ПЭГ-мен бірге амоксициллин тригидратының ерігіштігін көтермейді. Бұл жағдайда ҚД-ның (ПЭГ-мен) антибиотикке тұздандырушы эсері бар. ҚД қаныққаң ерітіндісінің концентрациясы (амоксициллин тригидраты - ПЭГ) 60 мин уақыт сәтіне $210,81 \cdot 10^{-5}$ г/мл аспайды (ұқсас жағдайда ДЗ субстанциясы уінін концентрация - $224,25 \cdot 10^{-5}$ г/мл).

ҚД (ДЗ - полимер) алу ДЗсудаеру жылдамдығының жоғарылауына айтарлықтай эсер етеді.

Бұл ретте ДЗ-ның ПВП бар ҚД және ПЭГ ерітінділері алғашқы 5 минут ішінде мөлдір болды (эксперименттің барлық уақыты ішінде субстанцияларда - кристаллы шөгіндісі бар лай түрінде).

Еру жылдамдығының жоғарылауы ҚД-ның еру қисығында алғашқы 10-15 мин. ДЗ концентрациясының бірден көтерілуін негіздейді (сурет. 4, 5).

Қатты дисперсиялы рифампицин ерітіндісі ПВП, ПЭГ и Р-ЦД жағдайында, алғашқы 10 мин ішінде келесі концентрацияларды көрсетеді: $80,59 \cdot 10^5$, $64,07 \cdot 10^5$ и $41,91 \cdot 10^5$ г/мл, ал рифампицин субстанциясының ерітіндісі $15,25 \cdot 10^5$ г/мл, шамамен 3 есе кем.

Амоксициллин тригидратыҚД ерітіндісінің (ПВП-мен) концентрациясы алғашқы 5 мин. $373,3 \cdot 10^5$ г/мл шамаға жетеді және уақыт бойынша ұқсас субстанция ерітіндісінің концентрациясы 1,7 есе ($219,06 \cdot 10^5$ г/мл) асады.

Бұл ретте ПВП бар ҚД қанықпаған ерітінділерінен ДЗ шамалы рекристалдануы байқалады. Концентрацияның "платаға "одан әрі шығуы ДЗ кристалдануымен байланысты, ерітінділердің жуылуы және ұсақ кристаллы тұнбаның түсуі көзбен шолып бақыланады.

Рифампицин ҚД ерітіндісі үшін ПВП бар концентрация, алғашқы 5-10 мин ішінде $80,75 \cdot 10^{-5}$ дейін өсіп, кейін $80,59 \cdot 10^{-5}$ г/мл (60 мин) құрады.

ҚД зерттеу үшін бірқатар физика-химиялық әдістер қолданылады. Бұдан бұрын ҚД-да ДЗ пен полимердің өзара әрекеттесу мүмкіндігі

зерттелді. Қатты дисперсиялы пармидин, Ортофен, бензонал, левомицетин, анестезин, стрептоцид, сульфадиметоксин, ацикловир, фурацилин, оксазепам және бензобарбитал үшін жүргізілген физика-химиялық зерттеу әдістерінің кешені ҚД-дан ДЗ-ның босап шығуын жақсарту кристалдылықтың төмендеуі және ДЗ-ның аморфизациясының жоғарылауы, сутегі байланысының түрі бойынша полимермен тығыз өзара әрекеттесудің, молекулааралық кешендердің түзілуіне байланысты болады деп болжауға мүмкіндік береді.

Осылайша, алынған нәтижелер рифампицин мен амоксициллин тригидраттың суда ерігіштігі мен еру жылдамдығының артқанын куәландырады. ПВП бар ҚД үшін ерігеннен 10-15 минуттан кейін ДЗ кристалдануымен қанықпаған ерітінділердің түзілуі анықталды. Алынған деректер биофармацевтикалық қасиеттері жақсартылған субстанциялардың баламасы ретінде олардың ҚД қолдана отырып, антибиотиктері бар жаңа дәрілік нысандарды әзірлеу және қолда бар дәрілік түрлерді жетілдіру кезінде пайдаланылуы мүмкін.

МЕДИЦИНАДАҒЫ ЖӘНЕ ФАРМАЦИЯДАҒЫ НАНОДИСПЕРСТІ МАГНИТТІК МАТЕРИАЛДАР

Наноөлшемді магниттік (ферро-, ферри-, суперпарамагнитті) материалдарды медицинада және фармацияда пайдалану 2 негізгі жағдайда негізделеді. Біріншіден, наноөлшемді магниттік бөлшектер (НМБ) биологиялық белсенділік танытуы мүмкін. Екіншіден, ағзаның барлық тіндері мен жасушалары диамагнитті және парамагнитті компоненттерден тұрады, яғни, аз магнитті болып табылады, ал аталған НМБ жоғары магнитті қабылдағыштықты көрсетеді (биологиялық құрылымдардың диамагнитті компоненттеріне Караганда миллион есе үлкен), онда магниттік өрістердің аралас және біріктірілген әсері НМБ-терді диагностика және емдеу мақсатында оларды пайдалану мүмкіндігін ашады. НМБ-терді медицинада қолдану бойынша жұмыстар 30 жылдан астам жүргізілуде. 1978 жылы КСРО Денсаулық сақтау министрлігінің "ферромагнетиктерді медицинада қолдану" бағдарламасы әзірленді. 80-жылдардың басында алғашқы хабарлар пайда болады. НМБ-тердің бірегей мүмкіндіктері норвегиялық профессор өзінің лейкемиясымен ауыратын сүйек кемігі жасушаларының ауыстыруы магнитті сорбенттердің болды. Бұл зерттеу бағыты бүгінгі күнге дейін өзектілігін жоғалтқан жоқ, Сонымен қатар, соңғы жылдары әртүрлі салаларда НМБ қолдану мүмкіндіктері айтарлықтай кеңейді. Бұл туралы магнитті тасымалдаушылардың ғылыми және клиникалық қолдану бойынша у (Лион, Франция, 2004) және VI (Крем, Австрия, 2006) халықаралық конференциялардың материалдары куәландырады. Осы конференциялардың материалдарында Канада, АҚШ, Норвегия, Жапония, Германия, Испания, Румыния, Италия, Үндістан, Қытай, Ресей, Израиль және т.б., елдер ғалымдарының соңғы жетістіктері көрсетілген.

Медицинада НМБ қолданудың орындылығы олардың физикалық, химиялық және биологиялық қасиеттерінің жиынтығымен анықталады. Оларды қолданудың әрбір нұсқасы НМБ-ге қойылатын нақты талаптарды анықтайды.

Темірдің нанодисперсті оксидтерінің қатарына магнетит (Fe_3O_4) және маггемит ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) жатады. Қазіргі уақытта медициналық мақсаттар үшін магнетит коллоидтері біркатар шетелдік корпорациялармен шығарылады, мысалы, "Ferrofluids corporation" (АҚШ). Ресейде

нанодисперсті бөлшектердің темір оксидтерінің өнеркәсіптік өндірісі элі реттелмеген. Зертханалық жағдайларда НБ магнетит алудың бірнеше жолы бар. Жиі Эльмор әдісі (химиялық конденсация әдісі) немесе оның модификациясы қолданылады. Әдіс темір (II) және темір (III) ерітінділерінің қоспасынан сілтілі ортада магнетитті тұндыруға негізделген. Модификацияланған әдістемелер • темірдің бастапқы тұздарымен, темір тұздарының концентрациясымен, температуралық режиммен, еріткіш табиғатымен және артық мөлшерімен ерекшеленеді. Соңғысы ретінде, эдетте, натрий және аммоний гидроксидтері қолданылады. Аммиакты пайдалану жақсартылған магниттік қасиеттері бар Fe₃O₄ түзілуіне ықпал етеді. Соңғы жылдары медициналық мақсаттар үшін НБ магнетит алу бойынша Пятигорск және Харьков фармацевтикалық мектептері ғалымдарының жұмыстары жарияланды. Олардың мәліметтері бойынша, магнетит бөлшектерінің мөлшері 10-15 нм кұрайды. Мұндай өлшемнің бөліктері кластерлерге біріктірілген, олардың орташа мөлшері 50-150 нм. Пятигорск ғалымдардың жұмысында магнетит бөлшектерінің орташа мөлшері 20-дан 80 нм-ге дейін түрленіп, алу әдістемесімен анықталды. Нанодисперсті магнетит сапасын бақылаудың негізгі көрсеткіштері эзірленді және тұжырымдалды [2, 5], ұсыждлған көрсеткіштерді бақылау әдістері айқындалды. Алынған деректер неғұрлым ерте жұмыстардың нәтижелеріне сәйкес келеді, оларға сәйкес нб магнетитті сақтау кезінде ішінара тотығады. Магнетитте У-Fe₃O₄ қатты ерітіндісі пайда болады. Бұл ретте сыналатын үлгіні қанықтыру магниттілігінің елеулі өзгеруі байқалмайды. Алынған қорытынды темірдің (II) темірге дейін (III) тотығуынан кейін жалпы темір бойынша магнетитті сандық анықтау әдістерін тандау негізделген жұмыс нәтижелерін растайды (бір жағдайда - анықтаудың гравиметриялық нұсқасы, екіншісінде - титриметриялық). Фармация мен медицинада найдалану үшін ұсақ дисперсті синтетикалық магнетитке техникалық шарттар жобасы эзірленді. Фармацияда қолданылатын қосымша зат ретінде магнетитке фармакопоялық мақала жобасы жасалды.

Медициналық мақсаттар үшін американдық авторлар нанодисперсті (20-35 нм) шпинельді-құрылымдық қоспасы (у-Fe₂O₃)і.у(Fe₃O₄)> ұсынылды. Испандық зерттеушілер термиялық талдау, инфракызыл (ИК) спектроскопия әдістерімен темір оксидтерінің нанобөлшектерінің (у-Fe₂O₃ және Fe₃O₄) бетіндегі орталарды сәйкестендіріп, көрсетілген оксидтердің бетінің органикалық молекулалармен өзара әрекеттесуінің ықтимал схемасын ұсынды. Норвегиялық және швед

галымдарының Мессбауэр спектроскопиясы мен магниттік өлшеу әдістерін пайдалана отырып бірлескен жұмысында $y\text{-Fe}_2\text{O}_3$ (~8 нм) бөлшектерінің магниттілігі ($I_s = 340$ кА/м), бұл отандық зерттеушілердің қорытындыларына сәйкес келеді.

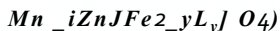
Құрамында металы бар композиттер, Медициналық мақсатта қолданылатын әртүрлі жоғары дисперсті ұнтақтар саныоларды алу тәсілдері туралы мақалалар бар. Көптеген басылымдар нБ-ті металл темір және темір-көміртекті композиттерге арналған.

Кобальт наноұнтақтары, кобальт-көміртекті композиттер сипатталған, алтынмен қапталған НМБ-ті кобальт, ферросиликатты магнитті ұнтақтар, сондай-ақ $\text{Co}_6825\text{Fe}_4\text{sSij}22\text{sBi}_5$ құрамыды ГІМБ туралы мәліметтер бар.

ГІБ металдар мен құрамында металл бар композиттерді алудың ең перспективалы әдістерінің арасында плазмохимиялық әдісті, көміртегі оксидін термокаталитикалық диспропорциялау әдісін (II), жоғары температуралы конденсация әдісін атап өтуге болады. Аталған әдістердің I-де доғалы плазмотрондар қолданылады. Оларда 6000°C температурада бастапқы материалдың микрондық (10-20 мкм) бөлшектерінің булануы жүреді. Содан кейін газ (аргон) ағынымен бу конденсация камерасына түседі. Конденсация камерасында газдың қарсы ағындары есебінен температураның күрт төмендеуі орын алады. Бұл НБ (8-17 нм) қалыптастыруды қамтамасыз етеді. Мұндай технология медицинаға арналған темір-көміртекті сорбенттердің кең спектрін алу кезінде тиімді. Жоғары температуралы конденсация әдісімен темір наноұнтақтары алынады (50-100 нм). Көміртегі оксиді термо-каталитикалық диспропорциялау әдісі арқылы (II) кобальт-көміртекті нБ алу үшін қолданылады.

Үнді авторлары $\text{Mn}_x\text{Zn}_x\text{Fe}_2\text{O}_4$ ($0 < x < 0,8$) құрамды марганец-мырыш ферриттерінің НБ синтезін микротолқынды ыдырату әдісімен алып, олады магнит липосын дайындау кезінде пайдаланатыны белгілі.

Ресейлік зерттеушілердің көптеген жұмыстары марганец-мырыш ферриттерін алуға және зерттеуге арналған. Мұндай бөлшектердің құрамы формуламен көрсетіледі:



Мұнда, $L = \text{Ce}^{3+}$; La^{3+} ; Ce^{+3} ; Eu^{*3} ; Dy^{+3} ; Er^{+3} ; Yb^{*3} и ($x < 1$; $y < 2$). Оларға ерекше қызығушылық химиялық тұндыру әдісімен НБ (~9нм) алудың қарапайымдылығымен және магниттік қасиеттердің әртүрлілігіне байланысты. Мұндай типті НБ пайдалану арқылы төменгі радиожиліктегі айнымалы электромагниттік өрісте ісік тінінің қызуын бақылау және

реттеу проблемасын, магнитогидродинамикалық термохимиотерапия мәселелерін (ісіктер мен метастаздарды ерте анықтау; некротикалық шламды уақтылы алып тастау; метастаздардың таралуының блокадасы), магнит-норезонанстық ангиография мәселелерін іпешуге болады деп пайымдайды.

Лантанның манганиттеріне деген қызығушылық олардың Кюри (T_c " 43-45°C) томен температурасымен байланысты, мұндай бөлшектерді жергілікті гипертермияда қолдануға мүмкіндік береді. Өртүрлі әдістемелер бойынша $LaOeAgolsMnOs+s$ манганит НБ синтездері сипатталған (нитраттар балқымасынан синтездеу, аэрозольдер пиролизі әдісі, нанореакторларда синтездеу, "қағаз" синтезі). Аэрозоль пиролизімен алынған $LaossAgoisMnCb$, үлгісі 40 с бойы 43 °C тұрақты температураға шығып, айнымалы магнит өрісінде ($H = 0,8$ Тл; өріс жиілігі - 100 кГц) темпеграуаның тұрақтылығын ұстап тұруға қабілетті.

Диагностика және емдеу мақсатында НМБ пайдалану нұсқалары жыл сайын әр түрлі болып келеді. Олардың кейбіреулері клиникалық зерттеулер кезеңінен өтті немесе өтеді. Ауруларды, атап айтқанда онкологиялық ауруларды емдеу үшін НМБ өндіру және қолдану технологияларын құру бойынша жұмыстарды Мәскеу Үкіметі қолдады.

Организмге токеикалық жүктемені азайту үшін ісікке қарсы антибиотиктермен (карминомицин, доксорубицин) емдеу кезінде көрсетілген антибиотиктермен көміртектегі сорбция есебінен байытылған наноөлшемді магниттік темір-көміртекті сорбенттер қолданылды. Дәрілік заттар бар магниттік бөлшектердің суспензиясын ісікті қоректендіретін артерияға, катетердің көмегімен пол ангиографиялық бақылаумен енгізеді және сыртқы магниттік өрісті салады. Магнит өрісінің әсерімен диполь-дипольдік өзара әрекеттесулер есебінен магниттік бөлшектердің өзара тартылуы, олардың агломерациясы капиллярларда фиксациясы жүреді. Жануарларға арналған эксперименттер уыттылығы төмен және осындай композициялардың жоғары қатерлі ісікке қарсы белсенділігін көрсетті. 1990 ж. КСРО фармакологиялық комитетінен Мәскеу, Петербург және Нижний Новгород клиникаларында онкологиялық аурулардың III және IV сатысындағы пациенттерге клиникалық сынақтар жүргізуге рұқсаты алынды (04.06.90 ж. №13 хаттама). Ісіктері әртүрлі орналасқан 100-ден астам науқас емделді. Олардың көпшілігі ауруларынан сауығып, жағдайлары айтарлықтай жақсарды.

Гипертермияны онкологиядағы ең тиімді және нәзік әдістердің бірі деп санайды. Алайда, терең орналасқан ісіктерді қатан белгіленген

I температураға дейін жергілікті қыздыру және берілген температуралық режимді $\pm 0,5$ °C дәлдікпен бүкіл процедура бойы сақтау - міндет өте оңай емес. Адам тіндерінің ең қауіпсіз қызуы 42 °C шектелген, ал катерлі ісік жасушалары 42,5°C және одан жоғары болғанда өледі. Жергілікті магниттік гипертермия әдістерінде жергілікті қызып кету (жасушалық деңгейде) Кюри-42-45°C температурада ісікке тікелей енгізілген радиожилік ауыспалы магниттік өрісті қыздыру есебінен жүзеге асырылады (магниттік өту температурасы, Tc). Берілген температураға жеткенде НМБ ферромагниттік касиеттерін жоғалтады және магниттік шергияны сіңіруді тоқтатады. Магнитті бөлшектерді қолдану арқылы жергілікті радиожилік гипертермиясы бойынша жұмыстар АКДИ-та, Германияда, Жапонияда, Италияда, Ресейде жүргізіледі. Әдебиет мәліметтері бойынша, Германияда олар клиникалық қолдану тапты.

Ағзаға енгізілген имплантаттар (тамырлардың, буындардың, жүрек клапандарының протездері) уақыт өте әртүрлі зақымдануларға (кальцинирлеу, микробтық зақымдану, ферменттердің бұзылуы және т.б.) ұшырайды. Имплантаттарды қорғау үшін дәрілерді магниттік оқшаулау нұсқасы қолданылған. Ыдыс протезіне, мысалы, магнитті жұмсақ материалдан (пермендюр) спираль енгізілді, ол процедура кезінде сыртқы магниттік өріспен магниттелді. Иттердегі эксперименттерде гентамишшеульфат, кефадим, цефамизин тасымалдаушы темір-көміртекті сорбент бөлшектерінің артериялық қан ағысында протезде жинақталу және ұстап қалу мүмкіндігі дәлелденген.

Қанды ұйытты қосылыстардан тазарту үшін гемосорбция, қанның гравитациялық хирургиясы, агазмоз, гемодиализ қолданылады. Гемосорбция-барлық өлшемдегі ұйытты молекулаларды (шағын, орташа, үлкен), сонымен қатар вирустар мен жасушаларды алып тастауға мүмкіндік береді. Экстракорпоралдық магниттік гемосорбция әдісі - қан ағынына НБ магнитті сорбенттер суспензиясын енгізу болып табылады. Токсиндердің сорбциясынан кейін магнитті сорбент қаннан арнайы магнитті сепаратормен шығарылады. Тазартылған қан қайтадан ағзаға түседі. Қазіргі уақытта магнитті сорбенттердің үлкен арсеналы әзірленді. Ұйыттарды барынша алып тастайтын және қанның формалық элементтерін ең аз бұзатын магнитті сорбенттер жасалған.

Соңғы онжылдықта қарапайым, сенімді және арзан криогендік аппараттарды күру арқасында криохирургияның қарқынды дамуы байқалауда. Криогенді емдеудің артықшылықтары: іс жүзінде ауыртпалықсыз эсер ету, жергілікті эсер ету, инвазиялық емес,

кансыздығы, жалпы ағзаға теріс әсердің болмауы. Біркелкі емес беттерді (меланомалар, ангиомалар) мұздату кезінде аппликатор беті арасында тығыз механикалық және жылу байланысын жасау проблемасы туындайды, оның ішінде сұйық азот айналатын және мұздатылатын матамен. Аппликатор беті мен біркелкі емес меланомалар бетінің арасында жұмсақ төсем ретінде НБ магнетит, металл темір және темір-көміртекті композиттен (-50% Fe және -50% C) май мен гель түріндегі магниттік композициялар қолданылуы мүмкін. Криологияға арналған композициялардың мұндай түрінің құндылығы олардың магнит өрісінде өсіп келе жатқан жоғары жылу өткізгіштігінде және сыртқы магнит өрісінің әсерімен мата тереңдігінде қуыс бетінен ашық каналдарды толтыру қабілеттілігінде болып табылады. Нәтижесінде патологиялық ошақтың тереңдігінде жылу өткізгіш арналар құрылады, бұл тек үстіңгі жағынан ғана емес, мұздатылатын ұлпаның барлық көлемі бойынша магнитокриодеструкцияны жүргізуге мүмкіндік береді.

Ресей ғалымдары қақырық үлгілерінде туберкулез қоздырғышын тез және жоғары сезімтал анықтау үшін "Микросорб" тест-жүйесін әзірледі. Тест-жүйенің негізгі компоненті-микобактерияларды байланыстыруға, оларды магниттік өрісте тұндыру арқылы шоғырландыруға арналған иммундық-магнитті сорбент, кейіннен бактерияларды люминесцентті микроскопиямен анықтауға арналған. Имуномагниттік сорбент плазмохимиялық әдіспен алынған НМБ (20 - 50 нм) және туберкулездің микобактерияларына антиденелер (Б37гv штаммы)- антиденелер иммундық қояндардың сарысуынан алынған. 80 мг-ға дейін иммуноглобулиндерді 1 мг тасымалдаушыға берік бекітуге НМБ бетін титан хлоридінің тұздарымен активтендіру есебінен қол жеткізіледі. Тест-жүйе клиникалық жағдайларда сәтті сынақтан өтті және люминесцентті микроскопия, полимеразды тізбекті реакция әдісімен туберкулез микобактерияларын анықтау үшін пайдаланылады. Жаңа заманауи технология диагностикалық зерттеулердің нәтижелілігін арттырады, бұл туберкулезді ерекше емдеу тиімділігін бақылау кезінде маңызды.

10% коллоидты ерітінді түрінде, биологиялық үйлесімді беттік-белсенді заттармен тұрақтандырылған НЧ магнетит (7-15 нм) әр түрлі этиологиясы бар аяқ-қолдың ұзақ өмір сүрмейтін жаралары бар науқастарды емдеу жүргізілді. Емделушілерді емдеу физиотерапиялық емшараларды қолдана отырып, дәрілік заттармен нәтижесіз ұзақ емдеуден кейін басталды. Магнетитті НБ емдеу кезінде жараның жазылуының оң белгілеріне мыналарды жатқызуға болады: инфекцияны генерациялау

жағдайларының болмауы және коршаған тіндердің аясында шамалы бөлінетін жұмсақ, әлсіз жаншылған тыртықтардың пайда болуы.

Ресейлік ғалымдардың жұмыстарының бір бөлшегі темір НБ арналған. Бұл бөлшектердің ағзаға әсер етуінің негізгі ерекшеліктері анықталды, бұл май және гель түріндегі жараны басатын жұмсақ дәрілік ірлерді әзірлеу үшін алғышарт болып табылады. Жануарлардың гэжірибесінде темір НБ биологиялық белсенділігінің метилцеллюлоза негізінде 1% жақпамайда сақталуы дәлелденген.

Келтірілген мәліметтер соңғы жылдары медицинада және фармацияда НМБ колдану аясын кеңейту туралы сенімді айтуға мүмкіндік береді. НМБ -ға қызығушылық Германия, АҚШ, Ресей, Қытай, Италия, Канада және басқа да елдер ғалымдарының жұмыстарында байқалады. Зерттеу мәліметтері көрсеткендей, адам ағзасының ішінде ұсақ дисперсті магнитті бөлшектерді шоғырландыруға қабілетті магниттік жүйені құру мүмкін емес. Алайда жинақталған тэжірибе магниттік локализациялау қағидатын іске асыру үшін негіз болды.

НМБ жергілікті енгізу және оларды магнитті өрістер арқылы сақтауға беру ісіктер тамырларының магниттік эмболизациясы, имплантаттарды қорғау, ісіктердің деструкциясының физикалық әдісі - жергілікті магниттік гипертермия негізделген. Кюри (42-45 °С) төмен нүктесімен наноөлшемді магнит материалдарын жасау шеңберлі радиожилікті қыздыру кезінде ісік жасушаларының гипертермиялық бұзышу мүмкіндігін ашады. Ісікке қарсы антибиотиктермен толтырылған наноөлшемді магниттік тасымалдаушыларды ісік аймағына жергілікті енгізу және сыртқы магниттік өріс арқылы бекіту, патологиялық ошаққа күшті әсер ететін препараттардың жергілікті әсерін жүзеге асырады, бұл ағзаға уытты әсерін азайтуға мүмкіндік береді. Магнит-криодеструкция кезінде НМБ пайдалану олардың патологиялық ошаққа жергілікті енгізілуіне және мұздатылатын тіннің барлық көлемі бойынша жылу өткізгіш каналдар есебінен магниттік бөлшектердің тізбекті агрегаттары түрінде жылу өткізгіштігінің жоғарылауына негізделген. Экстракорпоралдық магниттік гемосорбция әдісі мен туберкулезді диагностикалауға арналған "Микросорб" жаңа тест-жүйесінде магниттік концентрациялау және магниттік сепарация принциптері іске асырылады.

Осылайша НМБ (~25 нм) алдын алудың, диагностиканың және емдеудің жаңа тиімді медициналық технологияларын жасау құралы ретінде қарастыруға болады.

ДӘРІЛІК ЗАТТАР ПОЛИМОРФИЗМІНІҢ ОЛАРДЫҢ ДӘРІЛІК ТҮРДЕН БОСАП ШЫҒУ ҮДЕРІСІНЕ ӘСЕРІ

Көптеген дәрілік заттар әртүрлі физикалық қасиеттері бар полиморфты модификацияларды құрайды. Дәрілік заттардың полиморфизмінің құбылысы кейде өте пайдалы болуы мүмкін, өйткені субстанцияның дәрілік түрден босап шығу жылдамдығын реттеуге мүмкіндік береді, ал кейбір жағдайларда препараттың терапиялық белсенділігінің төмендеуіне әкеледі. Сондықтан полиморфизмнің дәрілік түрлердің сапасына әсерін зерттеу фармацевт-технолог үшін маңызды мәселе болып табылады.

Полиморфизм (грекше. *поли* - көп, *морфе*-нысаны), бұл әртүрлі кристаллы нысандарда бір заттың болуы.

Қатты заттар ұзақ уақыт кристаллы және аморфты болып бөлінеді. Алайда, рентгенқұрылымды талдау нәтижесінде аморфты заттардың көпшілігінде кристаллы тор бар екені анықталды.

Кристал деп қатты дене аталады, оның бөлшектері (атомдар, иондар) кристаллы торды калыптастыра отырып, белгілі бір мерзімді қайталанатын тәртіпте орналасқан.

Кристаллы тор-кристалдағы атомдардың немесе басқа бөлшектердің дұрыс периодты түрде орналасуы. Кристалдың кеңістіктік торының ең аз ықтимал көлемі, оның құрылымының барлық ерекшеліктерін көрсететін элементарлық ұяшық деп аталады. Барлық кристалдарда бөлшектер симметриялы, дұрыс қатарлар, жазық торлар, кеңістіктік торлар күйінде орналасады.

Көбінесе кристалдар симметрияға ие көп қырлы түрінде кездеседі. Симметрия дәрежесі бойынша кристалдардың 32 класы бар, олар 7 кристаллы жүйелерге немесе сингонияларға тиесілі.

Сингония (жүйе) симметрия түрлерінің тобы, оған ұқсас геометриялық константалары бар кристалдар жатады. Қазіргі кезде келесі сингониялар белгілі: моноклинді, триклинді, ромбылық, тетрагональді (квадрат), тригональді, гексагональді (алты бұрышты) және үшінші дәрежелік.

Мінсіз және нақты кристалдар бар.

Барлық кеңістігі бірыңғай торлы, элементар ұшықтары бірдей, сыртқы түрі мен көлемі бойынша қырлары бірдей және т. б. қасиеттері бар кристалдар мінсіз деп аталады.

Нақты кристалдар мінсіз кристалдардан біркатар кемшіліктерімен срекшеленеді (кристалдық тордың периодтық құрылымының бұзылуымен).

Полиморфизм құбылысы 1822 жылы Митчерлихпен ашылды. I Иолиморфизмнің мәні - кейбір заттар әртүрлі жағдайларда әртүрлі симметриялы және әртүрлі формалы кристалдар түзуі мүмкін. I Иолиморфизм нәтижесінде пайда болатын кристалдардың әр формасы иолиморфты модификация деп аталады. Заттың полиморфты модификациялары оларға тән геометриялық формалы кристалдарға ие. Полиморфизм құбылысы кристалдарға тән, оның ішінде кристалды дәрілік заттар үшін де өте кең таралған. Белгілі жағдайларда барлық дерлік заттар әртүрлі полиморфты модификацияларда алынуы мүмкін. Оларды белгілеу үшін грек әріптері α , β және т. б. немесе I, II, III сандары және т. б. қолданылады.

Қарапайым заттардың полиморфизмі (көміртегі, күкірт, фосфор, калай және т.б.) аллотропия деп аталады.

Кристаллизация процесінде полиморфизм температураның өзгеруімен (ал кейбір жағдайларда температура мен қысымның өзгеруімен) байланысты.

Полиморфты модификациялар өз өмір сүруінің тиісті температуралық аралықтары. Аммоний нитратының 4 полиморфты модификациялары бар.

18-ден 32°C дейінгі температура шегінде аммоний нитратының Р - ромбикалық, 32-ден 84°C - α - ромбикалық, 84-ден 125°C-тригональды, 125°C-дан жоғары-кубтық модификациясы түзіледі.

Баска да заттардың полиморфизм мысалдарын келтіруге болады. Аммоний хлоридінің кристалдары екі полиморфты жағдайда болуы мүмкін екендігі белгілі. Кремний оксидінің, кальций карбонаты және т.б. полиморфты модификациялары қарастырылған. Гадамер медицинада қолданылатын көптеген барбитураттар мен баска да заттардың полиморфты модификацияларын сипаттайды.

Мысалы, бірі екіншісінен 1,5 есе биологиялық белсенді ацетилсалицил қышқылының екі полиморфты модификациялары кездеседі. Левомизетиннің төрт полиморфты формасы бар, олардың біріншісі 100 %-дық белсенділі, фенобарбиталда - он бір, тестостеронда -

алты және т.б. бар. Мысалы, мовобиоцин кристаллы және аморфты модификация түрінде бар. Лморфты пішіндісі кристаллы пішіндегісіне Караганда, 10 есе жылдам ериді.

Температураның өзгеруімен бір полиморфты модификациялар басқаларына оңай айналады. Міне, сондықтан дәрілік заттарды өндіру және дәрілік түрлерді сақтау кезінде температуралық режимді қатаң бақылау қажет. Дегенмен, кейбір полиморфты модификациялар үшін мұндай өткелдер өте қиынжүзеге асырылады.

Полиморфты айналулар кезінде кристалдағы химиялық байланыс түрі өзгереді, кристалдардың бұрыштары және олардың физикалық-химиялық қасиеттері және сонымен бірге фармакологиялық қасиеттері күрт өзгереді.

Әсіресе, аналық ерітіндідегі қоспалардың әсерінен кристалдардың пішіні қатты өзгереді. Қоспалар беттік қабатта адсорбцияланады (окклюзия), немесе кристалдың ішіне түседі (инклюзия). Екі жағдайда да қоспалар болған жағдайда кристалдар пішіні өзгеруі мүмкін.

Қалыпты жағдайда натрий хлориді куб түрінде, ал несепнәр қатысында - октаэдр (сегіз қырлы) пішінінде кристалданады. Су ерітінділерінен жасалған қвасцтар октаэдр түрінде, ал құрамында несепнәрі бар су ерітінділерінен куб түріндегі формада кристалданады. Барий сульфаты су ерітінділерінен кристаллы тұнба түрінде, ал құрамында 30-60% спиртті бар су ерітінділерінен аморфты тұнба түрінде түседі.

Кристал деп бөлшектері (атомдар, иондар) белгілі бір периодты түрде қайталанатын және ретпен орналасқан кристалдық торы бар қатты денені атайды.

Осылайша, кристалдардың пішіні олардың өсу жағдайларына және заттың табиғатына байланысты. Кристалдардың өсуі мен пішініне кристалдану болатын температура, ерітінділерде қоспалардың болуы, еріткіштерден кристалданатын зат, кристалдардың өсу кезіндегі орналасуы және т. б. әсер етеді.

1819 жылы Э. Митчерлихпен зерттелген изоморфизм құбылысынан полиморфизмді ажырата білу керек. Изоморфизм (грек тілінен сөзбе - сөз аудару-тен пішінді) бұл химиялық немесе геометриялық ұқсас атомдардың, иондардың және олардың үйлесімдерінің кристаллы торда бір-бірін қасиеті айнымалы құрамды кристаллдардың пайда болуымен алмастыруы. Химиялық жакын деп бірдей валенттілік көрсететін, поляризация түрімен байланысқан атомдар саналады. Геометриялық

жакындар - бірдей немесе жакын (5-7%-дан аспайтын ауытқумен) радиусы немесе көлемі бар атомдар аталады. Осылайша, изоморфты заттар деп химиялық курамы жакын және формалары ұқсас кристаллы қатты денелер аталады.

Дәрілік препараттардың арасында да полиморфты айналулар бар. Мысалы, ацетилсалицил қышқылы алты, ал кортизон ацетаты бес кристаллы формада кездеседі. Олардың барлығы ерігіштік дәрежесі, балқыту температурасы, тотығу қабілеті, дәрілік заттардың сіңу жылдамдығының әртүрлілігімен, демек, биожетімділігі және олардың дәрілік түрдің тұрақтылығына әсерін анықтайтын беттік қасиеттерімен ерекшеленеді.

Мысалы, ацетилсалицил қышқылы (11 полиморфты модификация) 1 формамен салыстырғанда 50%-ға жақсы ерігіштікке және 1,5 есе көп белсенділікке және биологиялық жетімділікке ие. Аморфты мырыш-инсулин оңай сіңеді және тез гипогликемиялық әсер етеді, ал кристаллы мырыш-инсулин баяу сіңеді және препараттың ұзартылған әсерін қамтамасыз етеді. Сусыз кофеин мен теofilлиннің еру жылдамдығы олардың түзделген формаларының еру жылдамдығынан асып түседі.

Дәрілік заттардың полиморфизмінің дәрілік түрден босап шығу процесіне әсерін зерттеуді студенттер зертханалық сабақтарда өз бетінше орындауларына болады.

Зертханалық зерттеулер мысалдары

1. Зерттеу объектілері ретінде инсулиннің екі препараттары қолданылады: кант диабеті кезінде медициналық тәжірибеде кеңінен қолданылатын аморфты және кристаллы мырыш-инсулин.

Эксперимент оқу мақсатында жүргізіледі, ерекшелік ретінде 18 сағаттық аштықтан кейін бірдей массадағы үш жануарларды (ақ егеуқұйрықтарды) пайдалануға болады.

Жануарларды үш топқа бөледі және олардың қандарындағы глюкозаның бастапқы концентрациясын анықтайды. Осыдан кейін екі жануардың терісінің астына тиісінше мырыш-инсулин аморфты және мырыш-инсулин кристаллы препараттарын 1,0 ЕД/кг дозада енгізеді. Үшінші жануар тексеру ретінде қалдырылады.

Жануарлардың қанындағы глюкоза концентрациясын анықтау тәжірибе басталғаннан 1, 2 және 3 сағаттан кейін жүргізіледі.

Қандағы глюкозаны анықтау

Центрифугалық пробиркаға 1,5 мл 3% трихлор-сірке қышқылы ерітіндісін құямыз және осы пробирканың ішкі қабырғасына 0,1 мл ак егеуқұйрықтың құйрық көктамыртынан алынған кан енгізеді. Қоспаны шайқайды және 3000 айн./мин. кезінде 10 минут бойы центрифугалайды. Содан кейін калыпты химиялық пробиркаға 1 мл центрифугатты құямыз және 1,5 мл ортогтолуидинді реактив қосады. Қоспасы бар пробирканы сілкіп, қайнаған су моншасына 10 минутқа салып, содан кейін суық су ағысының астына салқындатады. Ерітіндінің оптикалық тығыздығын ФЭК-56 ПМ фотоэлектроколориметрінің көмегімен №8 қызыл жарық сүзгішінде (толқын ұзындығы 600-650 нм) сұйықтық қабатының қалыңдығы 5 мм кюветте өлшейді.

Қандағы глюкозаның концентрациясын (моль/л) глюкозаның стандартты ерітіндісін пайдалана отырып құрылап калибрлеу кысығы бойынша немесе 4-кестеде келтірілген деректер бойынша анықтайды.

Калибрлеу графигін құру

Калибрлеу кестесін құру үшін 55,50 моль/л концентрациясы бар глюкозаның стандартты ерітіндісін қолданады. 100 мл өлшеуіш қолбаларға 8, 10, 20, 30, 40 мл глюкозаның стандартты ерітіндісін салады және 0,2% бензой қышқылының ерітіндісімен белгіге дейін жеткізеді. Алынған стандартты жұмыс ерітінділері тиісінше 4,44; 5,55; 11,10; 16,65; 22,20 ммоль/л глюкозадан тұрады. Бұдан әрі, жоғарыда көрсетілгендей жасайды.

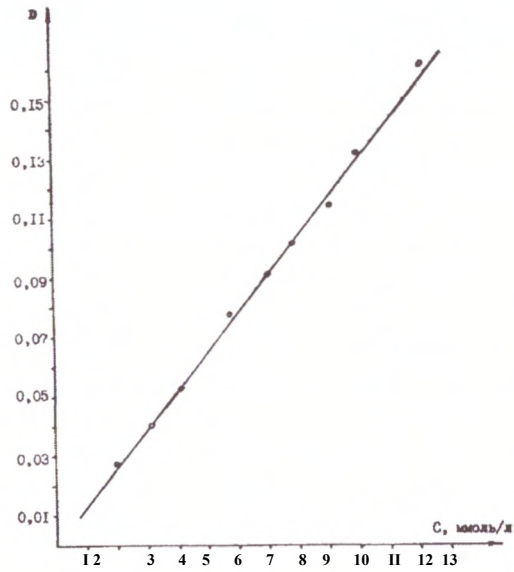
2-кесте - Глюкозаның стандартты ерітіндісінің берілген концентрациядағы оптикалық тығыздығы ммоль /л

<i>D</i>	ммоль/л	<i>D</i>	ммоль/л	<i>D</i>	ммоль/л
0,025	1,8	0,032	2,31	0,039	3,15
0,026	1,87	0,033	2,37	0,040	3,21
0,027	1,92	0,034	2,47	0,041	3,26
0,028	1,97	0,035	2,55	0,042	3,37
0,029	2,07	0,036	2,57	0,043	3,41
0,030	2,24	0,037	2,67	0,044	3,47
0,031	2,25	0,038	2,74	0,045	3,53
0,046	3,58	0,074	5,77	0,102	7,87
0,047	3,70	0,075	5,83	0,103	8,02

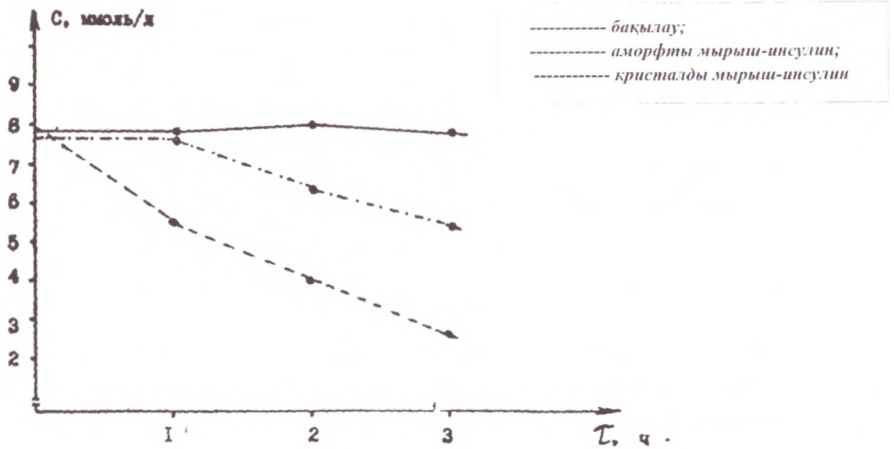
<i>D</i>	<i>ммоль/л</i>	<i>D</i>	<i>ммоль/л</i>	<i>D</i>	<i>ммоль/л</i>
0,048	3,81	0,076	5,87	0,104	8,17
0,049	3,86	0,077	5,97	0,105	8,21
0,050	3,92	0,078	6,13	0,106	8,27
0,051	3,97	0,079	6,20	0,107	8,37
0,052	4,17	0,080	6,31	0,108	8,43
0,053	4,23	0,081	6,39	0,109	8,47
0,054	4,27	0,082	6,43	0,110	8,60
0,055	4,35	0,083	6,53	0,111	8,67
0,056	4,42	0,084	6,59	0,112	8,73
0,057	4,53	0,085	6,63	0,113	8,79
0,058	4,57	0,086	6,69	0,114	8,87
0,059	4,63	0,087	6,81	0,115	8,93
0,060	4,67	0,088	6,86	0,116	8,97
0,061	4,73	0,089	6,91	0,117	9,13
0,062	4,83	0,090	6,97	0,118	9,25
0,063	4,90	0,091	7,17	0,119	9,31
0,064	4,97	0,092	7,23	0,120	9,37
0,065	5,17	0,093	7,27	0,121	9,41
0,066	5,23	0,094	7,33	0,122	9,53
0,067	5,27	0,095	7,47	0,123	9,57
0,068	5,33	0,096	7,51	0,124	9,63
0,069	5,43	0,097	7,57	0,125	9,67
0,070	5,47	0,098	7,63	0,126	9,80
0,071	5,55	0,099	7,73	0,127	9,87
0,072	5,62	0,100	7,79	0,128	9,93
0,073	5,67	0,101	7,83	0,129	9,97
0,130	10,17	0,140	10,83	0,150	11,57
0,131	10,23	0,141	10,87	0,151	11,67
0,132	10,27	0,142	10,97	0,152	11,70
0,133	10,29	0,143	11,15	0,153	11,77
0,134	10,45	0,144	11,20	0,154	11,83
0,135	10,50	0,145	11,31	0,155	11,93
0,136	10,57	0,146	11,37	0,156	11,97
0,137	10,67	0,147	11,43	0,157	12,13
0,138	10,73	0,148	11,47	0,158	12,17
0,139	10,77	0,149	11,53	0,159	12,23
				0,160	12,35

Алынған эксперименталды деректер кестеге енгізіледі және олардың негізінде тәжірибелік жануарлардың қанындағы глюкоза концентрациясының төмендеуінің қисық динамикасын жасайды.

Төменде келтірілген графиктер студенттердің зертханалық сабақтарда алған эксперименталды мәліметтерімен құрылған.



6-сурет - қандағы глюкозаны сандық анықтауға арналған калибрлеу графигі



7-сурет ~ инсулин препараттарының әсерінен жануарлардың қанындағы глюкоза концентрациясының азаю динамикасы

Қорытынды: "in vivo" экспериментінде инсулин препараттарын енгізген кезде жануарлардың қанындағы глюкоза концентрациясының төмендеуі байқалады, бұл ретте гипогликемиялық әсер мырыш-кристалдық инсулинге Караганда аморфты инсулиннің әсерінен көп мөлшерде байқалады.

Инсулиннің препараттардан босап шығу жылдамдығы олардың физикалық қасиеттеріне байланысты, бұл жағдайда мырыш-инсулиннің иолиморфизміне байланысты.

ҚАРАПАЙЫМ ХИМИЯЛЫҚ ТҮРЛЕНДІРУ

Дәрілік заттардың жай химиялық модификациясы термині деп бір зат эртүрлі химиялық қосылыстарда (тұз, негіз, қышқыл, эфир, кешенді қосылыс және басқалары) дәрілік зат ретінде пайдаланылуы мүмкін болатын фактор түсініріледі, онда зат молекуласының бір бөлігі фармакологиялық эсер үшін толық жауапты ретінде сақталады.

Мысалы: новокаин-негізі және новокаин гидрохлориді - тұз; кодеин-негізі және кодеин фосфаты - тұз; кофеин-негізі және кофеин-натрий бензоаты - тұз; альгин қышқылы және натрий қышқылы немесе альгин қышқылының кальцийлі тұздары.

Ресми стандарттар тұрғысынан бір заттарды басқаларымен ауыстыру заңды және қарсылықтар тудырмауы және емдік тиімділікке эсер етпеуі тиіс, себебі заттардың ұқсас фармакологиялық эсері бар. Алайда, дәрілік заттың қарапайым модификацияларын клиникалық қолдану кезінде олардың фармакокинетикасына байланысты эртүрлі нәтижелер алады. Осылайша, алкалоидхинин негізі медициналық практикада эртүрлі тұздар түрінде қолданылуы мүмкін:

хинин сульфаты (ерігіштігі 1:800), хининхлориді (ерігіштігі 1:34), хининин бромиді (ерігіштігі 1:16). Бұл заттар негізгі эсерін сақтай отырып, эртүрлі фармакокинетикаға ие. Аскорбин қышқылының құрамындағы сутегі ионын натрий ионына ауыстыру кезінде организмдегі электролитті балансты өзгерту қабілетіне және кант диабетімен ауыратын науқастардың инсулярлы капнаратының жұмыс жасауын қиындататын өзіне тән емес қасиеттер байқалады. Этмозин, Б амфотерицин және партусистен ерітінділерін изотониялық ерітіндіде дайындауға болмайды, өйткені тұздану құбылысы болады. Сілтілі сипаттағы заттардың ерітінділерін дайындау кезінде глюкоза ерітіндісін еріткіш ретінде қолдануға болмайды. Олзуфиллиннің, гексамитилентетраминнің, натрийкофеин-бензоатының және басқа да дәрілік препараттарының белсенділігін рН ортаның өзгеруі салдарынан азайтады. Жүрек гликозидтерін глюкоза ерітіндісімен сұйылтуға болмайды, себебі олар гидролизге оңай ұшырайды. Глюкоза және натрий хлориді ерітіндісімен инъекцияға арналған эссенциалені біріктіруге болмайды (ерітіндінің опалесценциясы байқалады).

Қарапайым химиялық модификация (препараты химиялық тұрғыдан ұқсас бір катионмен тұз түріндегі препаратпен басқа катионмен немесе

кмшкыл, эфир түріндегі препаратпен ауыстыру және т.б.) зауыт нидірісінде жиі орыналады.

Биофармация карапайым химиялык модификация факторын ісртеуге елеулі көңіл бөледі, себебі оның дәрілік заттардың і)армакокинетикасына әсерін есепке алу дәрілік араласудың тиімділігін айтарлықтай арттыруға, дәрілік препараттардың шығынын азайтуға, көптеген дәрілік заттармен олардың препараттарының тұрақтылығын күрт арттыруға мүмкіндік береді.

Биофармацевтикалык зерттеу негізінде дәлелденген: таза технологиялык немесе экономикалык пайымдауларға сүйене отырып, дәрілік заттың молекуласындағы кандайда бір ионды ерікті түрде ауыстыруға жол берілмейді.

Мысал: егеуқұйрықтарда ішқұрамішілік енгізу кезіндегі диурездін басталу жылдамдығы мен мөлшеріне фуросемидтің карапайым химиялык модификациясының әсерін анықтау.

Тапсырманы орындауға арналған әдістемелік нұсқаулар

Фуросемид немесе лазикс (4 - хлор-Н-(2-фурияметил)-5-сульфомиол -антредилкышкылы) ауыз аркылы колдануға арналған таблеткалар және парентеральді енгізуге арналған ампулирленген ерітінді түрінде шығарылады.

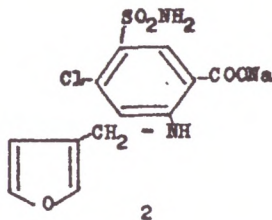
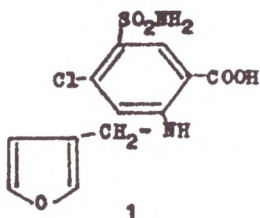
Таблетка құрамы:

Фуросемид	0,04
Сүт қанты	6,02
Бидай крахмалы	0,036
Тальк	0,003
Магний стеараты	0,001
1 таблетка	0,1001

Ерітінді құрамы:

Фуросемид	0,02
Күйдіргіш натр	0,064
Натрий хлориді	0,015
Су(СОг қаныққан)	2 мл-ге дейін
Ампула	2 мл

Фуросемид таблеткаларда кышкыл түрінде (I), ал ампулада - натрий тұзы түрінде (2) болады.



Фуросемидтің натрий тузы суда оңай ериді, кышкыл түрі ерімейді, сондықтан олар жануарларға сулы ерітінді және суспензия түрінде енгізіледі.

Эксперимента жеңілдету үшін (тек оқу максатында) әр анықтамаға бір жануармен шектелуге болады.

Тәжірибе иіамамен бірдей салмағы мен жасы бар үш ак егеуқұйрықта жүргізіледі. Жануарларды алдын ала өлшейді және деректерді кестеге енгізеді. "Per os" жануарларына препаратты енгізгенге дейін 0,5 сағат бұрын канюльдің көмегімен I мл дистилденген су енгізеді.

0,05 фуросемид таблеткаларының ұнтағын өлшейді (күрамында 0,02 препараты бар) және 2 мл дистилденген сумен ступкада диспергирлейді.

Бірінші ак егеуқұйрықтың ішіне алынған суспензияны енгізеді. Екінші жануарға 2 мл лазиксті (2 мл фуросемид натрий тұзы бар) ішіне енгізеді.

Ескертпе: 0,05 г ампулирленген ерітінді болмаған жағдайда ұнтақталған таблеткалардың ұнтағын 2 мл 0,06 М күйдіргіш натрий ерітіндісінде ерітеді.

Үшінші, бакылау жануарларына 2 мл тазартылған суды ішіне енгізеді.

Кестеге енгізу уакыты мен препараттың түрі жазылады.

Тәжірибелік жануарларды пластмасса күйғышка салып, жоғарыдан дәке салфеткалармен жабады. Күйғыштың астына сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш цилиндрлер орнатылады.

Диурездің басталуын және бөлінген несептің көлемін әрбір 30 минут сайын белгілейді. Деректер 3 кестеге енгізіледі. Алынған нәтижелер негізінде бөлінген несептің көлеміне уакыт тәуелділігінің графиктері жасалады.

Соңғы 0,5 сағат ішінде бөлінген зәрдің көлемі DV / At шамасын табу үшін дифференциалдық графиктерді құру кезінде 2-ге көбейтіледі.

Мысалы, екінші жарты сағат (I сағат)

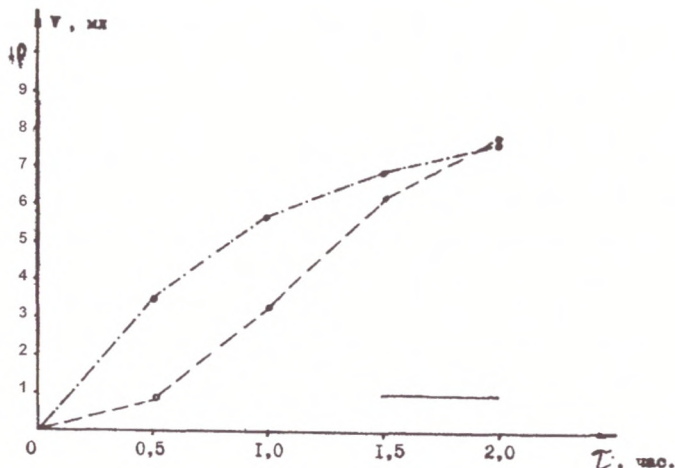
$Du / At = 2,3 \times 2 = 4,6$ (кышкылды форма);

$v / At = 2,2 \times 2 = 4,4$ (натрий тұзы);

$Du / At = 0 \times 2 = 0$ (бакылау).

3-кесте - есептүүлүктөрдө ишке енгізу кезіндегі фуросемидтің натрий және қышқылдық формаларының дуретикалық әсерінің басталу жылдамдығы мен шамасы

№ р/н	Жануар массасы, г	Фуросемид мөлшері, мг	Фуросемидтің химиялық формасы	Енгізу уақыты	Бірінші / Диурез / уақыты / /Енгізілген / нең кейінгі / уақыт, мин	Бөлінген несептің жаппы мөлшері, мл				
						Сонғы 0,5 сағатта бөлінген несептің мөлшері, мл				
						0,5 сағаттан кейін	1,0 сағаттан кейін	1,5 сағаттан кейін	2,0 сағаттан кейін	2,0 сағаттан кейін
1.	160	1	1	1150	1320/90	0/0	0/0	1,0/1,0	1,0/0	1,0/0
2.	160	20	Қышқылдық	1150	1110/20	0,8/0,8	3,1/2,3	6,1/2,3	7,7/1,6	7,7/1,6
3.	160	20	Натрий тұзы	1150	1203/13	3,4/3,4	5,6/2,2	6,8/1,2	7,5/0,7	7,5/0,7



8-сурет - бөлінген несептің көлеміне уақыттың тәуелділігінің графигі

Ескерту: эксперимент аяқталғаннан кейін жануарға 0,5-1,0 мл суды канюльінің көмегімен "per os" енгізу кажет.

Қорытынды: фуросемид натрийлі тұз ерітіндісін ішке енгізу қышқыл форманың суспензиясын енгізумен салыстырғанда тез әсер етеді. Бұл суспензия енгізген кезде ішке депо препаратының пайда болуымен байланысты.

Фуросемид ерітіндісін енгізген кезде ең жоғары диурез алғашқы жарты сағатта байқалады. Фуросемидтің қышқылдық формасының суспензиясын енгізу диурездің 1,5 сағатка барынша баяу өсуін камтамасыз етеді.

Диурез мөлшері екі жағдайда да шамамен бірдей.

Осылайша, "in vivo" тәжірибелерінде дәрілік заттардың карапайым химиялық модификациясының және дәрілік түрдің емдік әсердің басталу жылдамдығына және препараттардың биологиялық жетімділігіне әсері көрсетілген.

ДӘРІЛІК ТҮРЛЕРДЕН ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ БОСАП ШЫҒУ ҮРДІСІНЕ КӨМЕКШІ ЗАТТАР ТАБИҒАТЫНЫҢ ӘСЕРІ

Қазіргі уақытта биофармацияда дәрілік препараттар технологиясын эзірлеу кезінде міндетті талаптардың бірі ретінде дәрілік түрлердің терапевтік тиімділігіне көмекші заттар табиғатының әсерін зерттеу болып табылады. Қосымша заттарды негізсіз қолдану дәрілік препараттың емдік әсерінің төмендеуіне, бүлінуіне немесе толық жоғалуына әкелуі мүмкін. Сондықтан қосымша заттарды тандау ғылыми негізде жүргізілуі тиіс, онда олардың функционалдық мақсаты, биожетімділігі, технологиялық сипаттамалары, үнемділігі және т. б. қамтамасыз етіледі. Осы мәселені зерделеу фармацевт-технологты дайындау кезінде практикалық қажеттіліктен туындап отыр.

«АРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ПРАКТИКАДА ҚОЛДАНЫЛАТЫН КӨМЕКШІ ЖӘНЕ БУЫП-ТҮЮ МАТЕРИАЛДАРЫ ЖӘНЕ ОЛАРҒА ҚОЙЫЛАТЫН ТАЛАПТАР

Қазіргі уақытта денсаулық сақтауда дайын дәрілік заттарға (МОС) кен мән беріледі, олардың дәрілік өнімдердегі үлесі 90%-дан асады, ардың 70 %-дан астамы-таблетка түрінде. Әлемдегі дәрілік заттардың >іл сайынғы өсуі 10 %-ға дейін кұрайды, бұл халықтың қоныстануы мен лықтың мәдени деңгейінің өсуіне байланысты.

Таблетка өндірісінің ұтымды құрамы мен технологиясын эзірлеу кезінде ғылымда биофармацевтикалық бағыттың элементтері енгізіледі. Осы бағытқа сәйкес, индифференттік көмекші заттар (ВВ) жоқ, олар эртүрлі жағдайларға байланысты дәрілердің терапевтік тиімділігін күшейтуі немесе бәсендетуі мүмкін, сондықтан көмекші заттарды ұтымды қолдану проблемасы үлкен қызығушылық тудырады. Көп жағдайларда қосымша заттар салмағы мен көлемі бойынша мөлшерленген нысанның негізгі бөлігін кұрайды, ал белсенділігі жоғары препараттарды дайындау кезінде барлық дәрілік түр толтырғыштардан тұрады. Мұнымен жоғары

сапалы тиімді және қауіпсіз дайын дәрілік түрлерді дайындаудағы көмекші заттардың рөлі анықталады.

ТМД-ның фармацевтикалық өнеркәсібі тәжірибесінде бұл рөл алғаш рет 70-ші жылдардың басында дәрілік түрлердің микробтық тұқымдарын зерттеген кезде көрсетілді. Бірқатар кәсіпорындарда импорттық толтырғыштарды (Францияда, Венгрияда және т.б. сатып алынған крахмал) пайдалана отырып, тәжірибелік партияларында дайындалған таблеткаланған препараттар кәдімгі өнімдерден айтарлықтай таза болды.

Шетелде сапасыз препараттармен жаппай уланудың тіркелген жағдайларының ішінен ең ауыр, атап айтқанда, балалардың өлуіне әкеп соқтырған, стандартты емес сападағы және тазалықтағы көмекші заттарды пайдаланумен байланысты болды. Халықаралық талқылаудың мәні болған соңғы мұндай жағдай 1996 жылы Гаитиде болды, онда глицеринге коспа ретінде этиленгликольі (антифриздің құрамдас бөлігі) бар препаратпен уланудың салдарынан ондаған бала қаза тапты.

Осыған байланысты, қазіргі уақытта көптеген елдерде көмекші заттардың сапасын қамтамасыз ету бойынша, атап айтқанда фармакопоялық стандарттарды қатандату желісі бойынша елеулі шаралар қабылдануда. Талдау әдістері белсенді жетілдіріліп, органикалық еріткіштердің, ауыр металдардың, бөгде коспалар мен т. б. іздеріне қатысты талаптар артты. Дегенмен, фармакопоялық талдау арқылы анықтай алмайтын кездейсоқ ластану тәжірибеді ең қауіпті болып отыр. Осы себеппен көмекші заттарға қатысты, сондай-ақ дайын нысандар мен дәрілік субстанцияларға қатысты да бақылаудың жаңа талдамалық әдістерін енгізу өндіріс процесінде сапаны қамтамасыз ету жөніндегі шараларды жетілдірумен сүйемелденуі тиіс.

Соңғы уақытқа дейін дайын фармацевтикалық өнімдерді (мөлшерленген дәрілік түрлерді) дайындауда пайдаланылатын көмекші заттар үшін GMP ережелері болмады. Қазіргі уақытта бұл бос орын мүдделі өндірушілермен бірлесіп ДДҰ шеңберінде эзірленген құжатпен толтырылған. 1999 жылы жарияланған көмекші заттар үшін GMP ережелері туралы сөз болып отыр. *(Надлежащая производственная практика: Дополнительное руководство для производства фармацевтических вспомогательных материалов /Good Manufacturing Practice: Supplementary Guidelines for the Manufacturing of Pharmaceutical Excipients. WHO 7.52 Technical Report Series. No 885, 1999).*

Қазіргі уақытта ДДҰ GMP ережелері көмекші заттарды өндіру тәртібіне қатысты жалғыз ресми құжат болып табылатынын атап өткен

жөн, өйткені ұқсас талаптар ұлттық немесе мемлекетаралық деңгейде элі тұжырымдалмаған, мысалы, ЕО Құжаттама жүйесі, фармацевтикалық инспекциялар жөніндегі Конвенция, АҚШ Азық-түлік және дәрілік өнімдер жөніндегі әкімшіліктер және т. б. шеңберінде. Бейресми құжат ретінде үкіметтік емес (коғамдық) ұйымның — фармацевтикалық көмекші заттар жөніндегі халықаралық кеңестің (ИРЕС) ұсыныстары бар, тиісті бейіндегі өндірістерде сапаны қамтамасыз ету және инспекциялау бойынша нұсқаудың комбинациясын білдіретін нысан бойынша.

Дайын дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялар өндірісіне Караганда, бірқатар себептер бойынша көмекші заттар өндірісіне GMP ережелерін енгізу едәуір қиын. Ең алдымен, мемлекеттік инспекторлардың тиісті кәсіпорындарды лицензиялау немесе тексеру кезінде мұндай ережелерді қолдану үшін заңды негіздер жоқ. Осыған бұл ережелер тек көмекші заттарды өндірушілердің өздері - өнім сапасын арттыру үшін және тапсырыс берушілер, дайын препараттарды өндірушілер - көмекші материалдарды өз жеткізушілерін бағалау және таңдау үшін әдістемелік құралдар ретінде ғана пайдаланылуы мүмкін. Өнім берушінің бағалауы кез келген бейіндегі өндірісте өнім сапасын қамтамасыз ету жүйесінің маңызды элементі болып табылады.

Көмекші заттар үшін GMP мемлекеттік немесе өңірлік стандарттарының болмауына байланысты осы бейіндегі кәсіпорындардың басым көпшілігі қазіргі уақытта GMP ережелерімен нашар таныс. Осыған орай, мұндай кәсіпорындар үшін GMP жөніндегі құжаттама негүрлым егжей-тегжейлі болуы тиіс, көп мәліметтер, соның ішінде фармацевтикалық өнеркәсіп кәсіпорындарында қажет емес қарапайым мәліметтер болуы тиіс.

Екінші жағынан, көптеген шетелдік көмекші заттарды өндірушілер сапа жүйесіне қатысты халықаралық стандарттармен, бірінші кезекте ИСО 9000 сериялы стандарттарымен таныс және оларды кеңінен пайдаланады. ИСО 9002 стандарты шеңберінде осындай өндірістерді ерікті сертификаттау практикасы кеңінен таралды. Сапаны қамтамасыз ету жүйелерін енгізу GMP ережелерін қолдану сияқты мақсатты көздейді (фармацевтикалық өндірісте соңғылары анагүрлым тиімді болса да).

Көмекші заттар көп жағдайда басқа салаларда, сонымен бірге дәрілік препараттарды өндіруде пайдалану көлемінен едәуір асатын мөлшерде пайдаланылады. Бұл ретте басқа салаларда қолдануға арналған сапаға қойылатын талаптар дәрі индустриясындағы сияқты қатаң емес. Осыған байланысты көмекші заттарды өндірушілер қосымша сапа стандарттарын

енгізуге мүдделі емес, әсіресе егер олар ИСО стандарттарымен стандартталған болса.

Көптеген көмекші заттарды дайындау технологиясы дәрілік түрлер өндірісіне карағанда химиялық өндіріске жақын (жоғары температураларды, агрессивті еріткіштерді, жабық жүйелерді және т.б. пайдалану), осыған байланысты GMP жеке талаптары, әсіресе өндірістік циклдің бастапқы кезеңдерінде, мысалы, үй-жайлардың ішкі эрленуіне қатысты қатан болуы міндетті емес. Көмекші заттардың фармацевтикалық өнімнен айтарлықтай айырмашылығы оларға, әдетте, тіркеу, лицензиялау, инспекциялау, сапаны одан әрі бақылау және т.б. сияқты мемлекеттік бақылау нысандары қолданылмайды.

Осы себепті тауарлардың осы тобы үшін технологияны жетілдіру немесе өндіріс жағдайларының өзгеруі нәтижесінде қасиеттердің өзгеруінің нақты қаупі бар. Бұл ретте өндіріс жағдайларының өзгеруі әдейі (мысалы, сериялар немесе партиялар көлемінің ұлғаюы немесе кемуі), сондай-ақ әдейі емес (атап айтқанда, технологиялық тәртіптің бұзылуына, жабдықтардың тозуына, бумаларды және т.б. жабдыкка жабыстыруға байланысты) болуы мүмкін. Осыған байланысты қосымша заттарды өндіруге өзгерістерді бақылау талабы да қойылады.

Қазіргі уақытта 200-ден астам қосымша заттар есептелген. Соңғы жылдары ТМД аумағында бірқатар тиімді полимерлік көмекші заттар; целлюлоза туындылары, твин-80, ПЭО-400, ПВО-2000, аэросил, түрлі-түсті канттар-рубозум, церулезум және т. б. жасалған және өндіріске енгізілді.

Шетелде көмекші заттар өндірумен бірқатар ірі фирмалар айналысады. Осылайша, Батыс Еуропа мен Солтүстік Америкада 457 фирма 2,5 мың қосымша заттардың атауларын шығарады, оның ішінде 186 АҚШ фирмалары -1040 атаулы.

ТМД химия - фармацевтика өнеркәсібі, әдетте, медициналық қажеттіліктер үшін қосымша заттарды өндірмейді, ал химиялық, тағамдық, тау-кен және басқа да ведомстволардан алады. Бұл ЖЗ тұтынылатын мөлшерінің томен үлес салмағымен түсіндіріледі. Осылайша, кант, крахмал, тальк, желатин және т. б. қажеттілігі елдегі олардың өндірісінің жалпы көлемінің тек 0,03-0,06% - ын құрайды, бұл олардың тазалығын қамтамасыз етуді едәуір қиындатады.

БГС өндірісінде шикізат пен материалдарға жұмсалатын шығындар 60 - тан 90% - та дейін, көмекші заттарға жұмсалатын шығындар 30% - ға дейін құрайтыны анықталды, бұл ретте медицина қажеттілігі үшін ЖЗ

қосымша өңдеуіне (елеу, кептіру және т.б.) байланысты олар айтарлықтай жоғалады. Бұл 75 т кант, 3 т. тальк, 3 т. крахмал және т. б. құрайды. Сондықтан бастапқы шикізаттың сапасын жергілікті жерлерде өндіру^ш кәсіпорындардың тікелей арттыруы қажет. Төменде дәріні дайындау үш^ш жиі қолданылатын кейбір ҚЗ көрсетілген.

1. Бидай крахмалы
2. Жүгері крахмалы
3. Картоп крахмалы
4. Крахмал және оның туындылары:
5. Натрий гликолят крахмалы
6. Крахмал карбоксиметилнатрий
7. Желатинделген крахмал
8. Целлюлоза ұнтағы
9. Микрокристалды целлюлоза
10. Целлюлоза карбоксиметил натрий
11. Целлюлоза ацетилфталил
12. Метил целлюлоза
13. Целлюлоза этил
14. Целлюлоза гидроксипропил
15. Целлюлоза оксипропилметил
16. Целлюлоза полиоксиэтил
17. Тазартылған тальк
18. Аэросил
19. Ақ ара балауызы
20. Гликольді балауыз
21. Эмульгиялық балауыз
22. Тазартылған су
23. Гексаметилентетрамин
24. Гидромеллоза
25. Глицерин және оның туындылары
26. Глицин гидрохлориді
27. Диизопропиламин
28. Желатин
29. Темір (Ш) қызыл тотығы Е 172
30. Қатты май
31. Кальций пропионаты
32. Кальций стеараты
33. Карбомер

34. Аскорбин қышқылы
35. Акрил қышқылы, метакрил қышқылы және олардың күрделі эфирлердің сополимерлері
36. Стеарин қышқылы
37. Жотары молекулалы майлы қышқылдар
38. О Крезол
39. Сусыз коллоидты кремний
40. Кремний диоксиді
41. Кроскармелоз натрий
42. Кроссовидон
43. Лактоза моногидраты
44. Лаурил сульфаты натрий
45. Негізді магний карбонаты
46. Магний стеарат
47. Макроголь 6 000
48. Табити бал
49. Натрий гидроксиді
50. Натрий карбонаты
51. Парабен натрий метилі
52. Натрий парабен пропилі
53. Жұмсақ ак парафин
54. Қатты парафин
55. Повидон
56. Поливинилпирролидон (Поливидон К 30)
57. Лак жабыны
58. Полиэтиленгликоль
59. Примогель
60. Жалбыз эфир майы
61. Эвкалипт эфир майы
62. ЭДТА-натрий

ВНИИХТЛС (б) белгілі және кең қолданылатын крахмал мен кант негізінде жаңа толтырғыштарды синтездеу бойынша үлкен жұмыс жүргізуде. Мәселен, көк, қызыл және сары түсті кантты қосылыстар алынған, ал қызыл түсті крахмал туындылары өндіріске енгізілген. Түрлі-түсті толтырғыштар таблеткаларды қорғайтын қабықпен жабу үшін, сондай-ақ басқа ерекше қасиеттермен дәрілік түрлерді алу үшін маңызды.

Сондай-ақ картоп крахмалын модификациялау бойынша жұмыстар да қызығушылық тудырады, оның нәтижесінде карбоксиметилденген

крахмал алынды, ол бастапқы жүйелерге карағанда эртүрлі жүйелерді ұрақтандыруға қабілетті, оның ішінде су, май және ақуыз құрамына кіреді.

Модификацияланған ацетатты картоп крахмалыны ерітіндідегі аз тұтқырлығының аркасында жақсы кабық тұзу қабілеті бар, соның есебінен оны еш қиындықсыз салыстырмалы түрде үлкен концентрацияда пайдалануға мүмкіндік береді.

Жүгері крахмалының негізінде аз тұтқырлықты (тотыққан жүгері крахмалы, ацетатты жүгері крахмалы) және жоғары тұтқырлықты (фосфатты форма, амилопектинді форма), сондай - ақ гидролизденген жүгері крахмалы сияқты бірқатар модификациялар алынды.

Альгин қышқылы - іс жүзінде зиянсыз, оның элементтік өндірісі жылына 20 мың тоннаны құрайды, 40-тан астам шетелдік фирмалар альгин қышқылының негізінде ГТС 200 атауын шығарады; - натрий альгинаты-практикалық зиянсыз, дәрі-дәрмек өндірісінде табысты пайдалануға болады.

Модификацияланған аэросил - метилаэросил - 40, бутасил -58 және бутасил — 82 таблеткаланатын массаның ұнтақталуын жақсартады. Көрсетілген аэросилдер жоғары ұнтақатлу қасиетке және шағын үйінді массаға ие.

Фосфолипидтер - мақсатты әсер ететін дәрілерді жасау үшін қолданылады. Липидті биомолекулярлық пленка дәрілік затты ағзаның барьерлік функциясынан бұзылуынан қорғайды. Өйткені, бірқатар препараттардың терапевтік белсенділігі олардың ұйымшылдығына байланысты іс жүзінде толық қолданыла алмайды. Дәрілік затты липидті бөлімге қосу есебінен оның айтарлықтай төмендеуі тиімді ДЗ номенклатурасын едәуір кеңейтуге мүмкіндік береді. Дәрі-дәрмектің липосомальды түрін жасау кезінде бағытталған құрылымы мен физикалық қасиеттері бар жартылай синтетикалық липидтерді пайдалану жақсы.

Агароид - практикалық зиянсыз. Одесса агар зауытында Қара теңіз филофор балдырларынан алынады және кондитерлік өнеркәсіпте кеңінен қолданылады.

Полисахаридті кешен-кыша тұқымының қабығынан дәрі дайындауға арналған қосымша зат ретінде қолданылады.

Суда ерітін полисахаридтер - алма, қызылша және цитрусты пектиндер - дәрілік түрлердің қатарын жасауда қолданылады.

Полисахарид авбазидин — молекулалық массасы 6-9 миллион, тармақталған құрылымды және су ерітінділерінің едәуір тұтқырлығы бар

микробтық шығу тегі бар заттар. Жаксы сіңірілуді камтамасыз етеді, дәрілердің әсерін және суспензияның тұрақтылығын ұзартады.

Маннан- Д-26 М және родэксман - әртүрлі ашытқы организмдерінің көмегімен микробиологиялық синтездеу жолымен алынды-әртүрлі тұрақты дәрілік түрлерді алу үшін.

Кемекші заттарға қойылатын талаптар - жалпы қабылданған белгілі талаптардан басқа, қазіргі кезде олардың микробтық ластанудан тазалығына, әсіресе тағамдық ЖЗ катысты аса маңызды талап қойылады. ҚЗ микробтық ластанудан иондаушы сәулеленумен, УК сәулемен, механикалық әсермен және т. б. тазартуға болады.

Қазіргі уақытқа дейін (2003-2004 жж.) ТМД-да және әлемнің көптеген шет елдерінде шикізат пен көмекші материалдардың микробтық тұқымдану нормалары белгіленбеген (кейбір ЖЗ-дан басқа, АҚШ фармакопеясына 2-қосымша келтірілген, 1981 ж.). Жаңа ҚЗ тандау мен құрудағы қазіргі тенденция мынадай үш бағытқа ие:

- *азадағы биобелсенді заттардың (БАВ) өткізгіштері* және заттардың сінуіне ықпал ететін - диметилсульфоксид (ББЗ), жасушалық мембраналардың өткізгіштігінің жоғарылауына ықпал ететін және т. б. ;
- *дәрілердің әсер ету мерзімін ұзарту* — және дәрілердің берілген жылдамдығымен босап шығуын камтамасыз ету (клатрат түзетін);
- *БАВ-ның ДЗ-мен кешенді* және клатратты қосылыстарын құрушы (липосомалар және т.б.).

Таблеткадағы қосымша заттар қызметіне байланысты бөлінеді: сұйылтқыштар, байланыстырғыштар, қосытқыштар, ерігіштікті жақсартқыштар, антифрикциялық (жылжымалы немесе жабысуға қарсы) және бояғыштар.

Көмекші заттар байланыстырушы, жылжымалы және қосытқыш, сондай-ақ таблеткалардың белгілі бір массасын беретін типтік сұйылтқыштар болып табылады.

Мысалы, ұнтақ түріндегі кант сұйылтқыш ретінде, ал ерітінді түрінде — байланыстырушы ретінде қолданылуы мүмкін. Ұнтақтағы крахмал - қосытқыш және жылжымалы, ал ерітіндіде-байланыстырушы күрәл және т. б. болып табылады.

Сұйылтқышты тандауда маңызды кемшілік-таблеткалар үшін соңғы теориялық негізделген санының болмауы. Бұл мәселе В.Г Гандельмен (1968) егжей-тегжейлі жазылған. Оның зерттеулеріне сәйкес, сұйылтқыштардың оңтайлы саны таблеткалардың беріктілік индексі олардың салматына өлшеу негізінде шығарылады. Мысалы, димедрол

таблеткалары үшін 0,005 г кальций гидрофосфаты сұйылтқышы бар, таблеткалардың салмағы 0,2 г болуы тиіс. 4 кестеге сәйкес тек осы жағдайда таблеткалардың оңтайлы беріктігі байқалады.

4-кесте - беріктік індексі (Кб)

Табл. массасы, г	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,5
Беріктік, кг	3,0	5,0	7,5	7,5	8,0	9,0	9,5	12,5
Кб	30,0	33,3	37,5	30,0	26,6	25,7	23,7	25,0

Алайда, бұл жүйені эмбебап деп санауға болмайды. Өнеркәсіпте інығарылатын кейбір таблеткалар әлі де ҚЗ негізсіз жоғары мөлшерін камтиды. Бұл таблеткалар технологиясына жеткіліксіз дифференциациясыз және пресстелетін дәрілік ұнтақтардың басқа да қасиеттерін біркатар технологиялық тәсілмен карамаумен түсіндіріледі. Таблеткалар технологиясына жеке көзқарас дайын өнімнің сапасына нұқсан келтірмей, көмекші заттар санының айтарлықтай азаюына әкелуі мүмкін.

ҚЗ санының азаюы есебінен таблеткалар сапасының көрсеткіштері жақсарады, ҚЗ санының азаюы есебінен де, ыңыстар мен көлік қызметтерін ұтымды пайдалану есебінен де белгілі бір экономикалық нәтижеге қол жеткізіледі.

СҰЙЫ ЛТҚЫШТАР. Кальций карбонатының оң технологиялық сипаттамалары (МЕМСТ 4530-48), үлкен үйінді тығыздық, тығыздаудың аз дәрежесі, бөлшектердің салыстырмалы түрде нашар тұтасуы, түссіз, иіс пен дәмнің болмауы оны таблеткалар үшін сұйылтқыш ретінде, атап айтқанда, шағын дозаларда қолданылатын дәрілік заттардан таблеткаларды дайындау үшін пайдалануға мүмкіндік береді. Бұл жағдайда таблеткалар сапасының оңтайлы көрсеткіштері байқалатын 5-10% концентрациядағы крахмалды клейстер ең қолайлы байланыстырушы зат болып табылады, әсіресе кең қысымда жақсы ерігіш, бұл әрдайым қантты қолдана алмайды және тоқтату сатысын болдырмайды. Желатинді қолдану таблеткалардың жеткілікті беріктігін және жеңіл ыдырауын қамтамасыз етсе де, крахмалды клейстермен салыстырғанда таблеткалардың шетіне тиісті беріктікті бермейді. Таблеткалар өте нашар ыдыраумен алынатын, бірақ оның концентрациясына карамастан, ең томен және өзгермейтін күші бар натрий-КМЦ қолданған жағдайда нашар нәтижелер алынды.

Микрокристалды целлюлоза (МКЦ) — қауіпсіз, суда, спиртте және хлороформада ерімейтін ұнтақ. Ол зиянсыз, көптеген дәрілік заттармен үйлесімді. Шикізатқа және МКЦ алу тәсіліне байланысты сыртқы түрі, ағымдылығы, тығыздылығы және фракциялық құрамы бойынша ажыратылады. Технологияда перспективті.

БАЙЛАНЫСТЫРУШЫ ЗАТТАР. Көптеген ДЗ бөлшектерінің өзара аз ілініс күші бар және оларды таблеткалау кезінде жоғары қысымды қолдануды талап етеді. Соның нәтижесінде машиналардың ерте тозуының және сапасыз таблеткалар алудың себебі болып табылады.

Арасындағы қажетті ілінісу күшіне жету үшін, салыстырмалы түрде аз қысымда, таблеткаланатын препараттарға байланысатын заттарды қосады, олар бөлшек арасындағы кеңістікті толтырып, бөлшектердің түйісетін бетін арттырады. Машина жұмысының нәтижесінде ыдырауы мүмкін күрделі ұнтақтарды пресстеу кезінде байланыстырушы заттар ерекше маңызға не, бұл кіріс ингредиенттері әртүрлі таблеткалар алуға әкеледі. Байланыстырғыш заттарды қолданудың рационалдығы және олардың мөлшері пресстелетін заттардың физикалық-химиялық қасиеттеріне байланысты.

Құрғақ және сұйық байланыстырушы заттар бар. Құрғақ байланыстырушы заттар жақында қолданыла бастады. "Таблеткол" құрғақ полиэтиленоксидін (крахмал, декстрин және натрий амилопектингликолятының қоспасы), амилазаны, микрокристалды целлюлозаны қолдану сипатталған.

Құрғақ байланыстырушы заттарды қолдану таблетка өндірісін жеңілдетуге үлкен мүмкіндіктер ашады және практикалық қызығушылық тудырады. Өкінішке орай, мұндай заттар өте аз, оларды күрделі құрам үшін қолданбайды, сондықтан таблеткалар өндірісінде сұйық байланыстырушы заттарды: сумен, әртүрлі күштіліктегі спиртпен, кант ерітіндісімен және түрлі коллоидты ерітінділермен пайдаланады.

Әдетте тез еритін препараттар үшін су, гигроскопиялық және кейбір тұрақты емес препараттар үшін - әртүрлі күшті спирт қолданылады.

Аз еритін және ерімейтін препараттардың бөлшектерін байланыстыру үшін олардың жанасатын бетінің жеткілікті сулануына байланысты су бөлшектер арасындағы көпіршіктің рөлін орындай алмайды және тіпті ілінісу күшінің пайда болуына кедергі жасайды. Мұндай жағдайларда жоғары ілінісу күші бар басқа да заттарды қолдану талап етіледі. Бұл заттар бөлшектердің бетін жұқа қабатпен жаба отырып, оларға өзара ілінісу мүмкіндігін береді. Оларға крахмал клейстері,

желатин, кант, камеди және т.б. ерітінділері жатады. Көрсетілген іа ітардың байланыстырушы тиімділігіне және бөлшектердің өзара ілінісу қабілеті байланысты.

Әдебиетте түрлі байланыстырушы заттардың көп мөлшерін қолдану сипатталған. ГФХІ су, спирт, кант шәрбаты, крахмал клейстері, метил -, ацетил целлюлоза, натрий-КМЦ және желатин ерітіндісін қолдануға кенес береді. Шамамен осындай байланыстырушы заттар баска елдердің фармакопөясында ұсынылады. Ең кең таралған байланыстырушы заттар крахмал клейстері, кант шәрбаты, желатин ерітіндісі немесе олардың үйлесімі болып табылады. Мұндай кезінде кең қолданылатын, І рагакапттың камеді, агар, казеин, пектин, патока, агароид сияқты байланыстырушы заттар қазіргі уақытта сирек қолданылады. Ультрамилопектин, саздың эртүрлі маркалары, альгин қышқылы және оның тұздары, полиэтиленгликольдар, поливинил спирті, І юливинилпирролидон, целлюлоза туындылары зерттелді. Ең мерспективті болып целлюлоза туындыларын қолдану табылады.

Е.Е. Борзуновтың және т.б. (1970) мәліметтері бойынша тиімділігі бойынша байланыстырушы заттар келесі қатарға орналасады: метилцеллюлоза (МЦ) -оксипропил-МЦ (ОПМЦ) -натрийкарбокци-МЦ - поливинил спирті (ПВС) — поливинилпирролидон (ПВП) —желатин (Ж) - крахмал клейстер (КК) — ультрамилопектин (УАП) - Н-карбокциМЦ (Н-КМЦ).

Байланыстырушы заттардың эсерінің тиімділігі олардың тұтқырлығымен емес, молекулалық массаның мөлшерімен түсіндіріледі. Сондықтан да, аз молекулалық массамен және сызыксыз құрылыммен түсіндірілетін аз аутогезия салдарынан концентрацияланған крахмал клейстері де жеткілікті тиімді емес.

Тармақталған фунциялық топтармен сызыктық құрылымның жеткілікті ұзындығы бар макромолекулярлы массасы бар заттар ең жақсы байланыстырушы эсерді қамтамасыз етеді. Әдетте олардың молекулаларының мөлшері 3-12 А°-ден төмен болмауы тиіс, оларға Ван-дер-вальстік өзара іс-қимыл күші эсер етеді. Бұл қасиетке молекулалық массасы 500 және одан жоғары заттар ие.

Желатин - жануар тектес полимерлердің өкілі және негізінен молекулалардың глобулярлық формаларынан тұрады. Желатин құрамындағы фибриллярлы (талшықты) формулалардың құрамына байланысты желатин үлгілері нашар еритін және ерімейтін болуы мүмкін. Желатиннің макромолекуласының спиральды-бейнелі орналасуы да

серпімді, тегіс пленка алуға мүмкіндік бермейді. Соңғысы берік, бірақ нәзік, сондықтан желатинді колдану арқылы алынған таблеткалар берік, бірақ өте нәзік, шеттері оңай деформацияланады.

Поливинилпирролидон (ПВП) - молекулалық массасы 38000-нан 85000-ға дейін, сызықтық құрылымы бар болса да, бірақ үлкен молекулалық массаға байланысты оның ерігіштігі мен нілгіштік касиеттері айтарлықтай томен, әсіресе - ПВП-85000.

ҚОПСЫТАТЫН ЗАТТАР. Дәрілік ұнтақтарды престеу кезінде кеуектілік күрт төмендейді. Бұл таблеткалардың ыдырауы кезінде ерігіштіктің айтарлықтай бәсеңдеуіне әкеледі. Демек, дәрілік заттарды таблеткалардан босап шығудың талап етілетін жылдамдығы камтамасыз етілмейді. Таблеткалардың ыдырауын жақсарту үшін пресстелетін массаның құрамына ерітетін және ерігіштікті жақсартатын заттар қосылады.

Әсер ету механизмі бойынша копсытқыш заттар келесі топтарға бөлінеді:

1) *Адсорбциялаушы және ісінетін.* Бұған сұйықтықты сулаған кезде сұйықтықтың едәуір мөлшерін адсорбциялаушы, ісініп, көлемін арттырушы қабілеті бар заттарды жатқызуға болады. Осыған байланысты сұйықтықтың таблеткалардың ішіне ену мүмкіндігін аша отырып престелген бөлшектер ажыратылады. Осы мақсатта бұрын пектиндер, агар-агар, карраген, трагакант, желатин және т.б. кеңінен қолданылды. Алайда, көрсетілген копсытқыш заттар аз тиімділікке байланысты дерлік пайдаланудан шықты.

Жалпы қабылданған копсытқыш крахмал болып табылады. Оның әрекеті капиллярлы сипатқа негізделген. Крахмалдың белсенділік дәрежесі сорттылығы мен ылғалдылығына байланысты. Барлық бірдей жағдайларда крахмал нысаны оның копсытқыш тиімділігіне белгілі бір мәнге ие. Картоп крахмалының сфералық нысаны таблеткада крахмалдың басқа түрлерінің дәндеріне Караганда микропоралардың кең жүйесін жасайды. Бұл ретте таблеткадағы микрокеуектің оңтайлы шамасы 800-100 мкм деп саналады. Бұл ретте жеткілікті беріктілік және жеңіл ыдырау байқалады.

Крахмалды әмбебап копсытқыш деп тануға болмайды, өйткені оның әсері пресстелетін заттардың ерігіштігі мен сілтілігіне байланысты. Бұл жағдайда крахмал кері әсер етеді - таблеткалардың ыдырауын төмендетеді. Мұндай құбылыстар натрий тұзының таблеткаларымен, натрий салицилаты, натрий бензоаты, кофеин-натрий бензоаты, анальгин,

оромидтер, натрий және калий йодидтері және т. б. эдебиетте сипатталған. Мұндай жағдай таблеткалардың ышырау механизмін бәсеңдететін сұйықтықтың ішке енуін қиындататын таблеткалардың бетіндегі крахмал дәндерінің гель түзуімен түсіндіріледі.

2) *Қопсытқыштардың осы тобының* газ тәріздес эсері карбонаттардың асқазан сөлінің қышқылымен өзара әрекеттесуі нәтижесінде немесе шарап қышқылымен өзара әрекеттесуі нәтижесінде І аздың бөлінуіне негізделген (гидрокарбонаттың шарап қышқылымен қоспасы). Бірақ бұл қопсытқыштарды қолдану технологиясы үлкен кемшіліктерге ие:

- Түйіршіктеуге дейін қопсытатын заттарды енгізуге болмайды;
- Дайын түйіршіктерді сіңіру кезінде ұнтақтың көп мөлшері салдарынан таблеткалық масса престеу процесінде ыдырайды және нуансондарға жабысады;
- Таблетка массасының артуына әкелетін елеулі мөлшерді қажет етеді;
- Қышқыл және сілтілі заттарды қосу таблеткалар құрамының ингредиенттерімен химиялық әрекеттесуге әкелуі мүмкін.

Жоғарыда айтылғандарды ескере отырып бұл қопсытқыштар тобы салыстырмалы сирек қолданылады және негізінен крахмалмен қоспада вагинальды және шертпелі таблеткаларды алу үшін қолданылады.

Бұл топқа таблеткалардың ерігіштігін жақсартатын қантты жатқызуға болады, оның бөлшектері сұйықтықпен жанасқан кезде оңай еритін таблеткалардың қаңқасы ретінде жеткізіледі, ол содан кейін бұзылады немесе еріп кетеді. Сондықтан, қантты қопсытқыш емес, солибилизатор деп санау керек. Бұл таблеткалардың еру жылдамдығы нығыздау күштеріне қатаң байланысты болғандықтан, заманауи талаптарды қанағаттандыратын таблеткаларды алу қиын.

Өкінішке орай, дәрілік ұнтақтардың көпшілігі қанттың негізінде престеледі, бұл оңай ыдырайтын таблеткаларды алуды қиындатады, бірақ нығыздау процесін айтарлықтай қиындатады - престеу құралына жабысу және тез тозу байқалады. Сондықтан зерттеудің үлкен қызығушылығын тудырады. Қантты оңай престелетін ҚЗ мен алмастыруға бағытталған зерттеулер.

Сонымен қатар бір мезгілде сұйытқыш және таблеткалардың ерігіштіктігін жоғарылатқыш (асалин таблеткалары) ретінде қолданылатын натрий хлоридін де жатқызу керек.

Гидрофилиздеуші заттар. Бұл топқа эртүрлі беттік-белсенді заттарды (ПБЗ) жатқызуға болады:

ПБЗ әсері таблеткалар мен сұйықтықтар шекарасындағы беттік керілудің төмендеуіне және сұйықтықтың таблеткалардың тереңдігіне енуіне байланысты суланудың жақсаруына негізделген.

Бұл заттардың әсерінің тиімділігі заттар бөлшектерінің бетіндегі және капиллярлы жүйенің қабырғаларындағы адсорбциялық кабаттармен негізделген. Соңғысының жиынтық шамасы нығыздау күшіне байланысты.

Көптеген жағдайларда бір ғана ББЗ қолдану таблеткалардың ыдырауын камтамасыз етпейді. Әсіресе бұл гидрофобты заттарды престоу жағдайларында байқалады. Сондықтан таблеткалардың қанағаттанарлық ыдырауына қол жеткізу үшін белгілі бір капиллярлы және ісіну тудыратын ҚЗ енгізу қажет. Осылайша, гидрофильді дәрілік заттардан таблеткалар алу үшін капиллярларды ісінетін және сулайтын заттармен біріктірген жөн. Соңғы композицияны қолдану арқылы этоксид таблеткаларын алу кезінде жақсы нәтиже алынды.

Әдетте қопсытқыш заттар түйіршіктерге қосылады, бірақ кейде оларды ылғалданғанға дейін таблеткалау массасына енгізеді. Қопсытқыштың біркелкі таралуы тұрғысынан, оларды түйіршіктеуге дейін енгізу неғұрлым орынды болып табылады. Дегенмен, түйіршіктерді ылғалдандыру және кептіру кезінде қопсытқыштың тиімділігін ішінара азайту мүмкін. Сондықтан қопсытқыштарды енгізу тәсілдері нақты жағдайларға байланысты.

Химиялық құрылымы мен электрохимиялық ерекшеліктеріне байланысты ББЗ-тар ионогенді, амфотерлік және ионогенді емес болып бөлінеді. Молекуладағы аниондар мен катиондардың орналасуына байланысты ионогенді қосылыстар өз кезегінде анионбелсенді және катионактивті болып бөлінеді.

Анионбелсенді заттарға майлы және сульфон қышқылдарының сілтілі және аммоний тұздары, американдық (натрий лаурил сульфаты) және неміс (натрий стеарилсульфаты) фармакопееясына кірген қалыпты алғашқы алифатикалық спирттердің сульфозфирлерінің (алкилсульфаттар) натрий тұздары, сондай-ақ сульфоянтарлы қышқыл эфирінің натрий тұздары (натрий диоктилсульфосукцинаты) жатады.

Анионды ББЗ жоғары суландыру және эмульгациялаушы қасиеттерінің арқасында толық емес немесе анионды дәрілік заттары бар тұрақты дәрілік түрлерді алу үшін қолданылады.

Катиондарға - төрттік аммоний негізіндегі тұздар (инвертті сабындар) және төрттік фосфонийлік негіздер жатады. Алайда, жоғары боттік белсенділігімен ерекшелене отырып, бұл қосылыстар тобы дәрілік шипен химиялық өзара әрекеттесуі мүмкін болғандықтан және теріге қоздырғыш әсерінің болуына байланысты фармацевтикалық практикада іпектеулі қолданыс табады. Олардың бактерицидтік әсері бар және консерванттар мен дезинфекциялау құралдары ретінде қолданылуы мүмкін.

Амфотерлік ББЗ молекулаларының (ақуыздар, лецитин және т.б.) катиондық және аниондық полярлық топтары бар. Бұл заттардың беттік белсенділігі рН ортаға байланысты: қышқыл ортада олар катионит ретінде, ал сілтілі ортада анионит ретінде әрекет етеді. Оларды практикада қолдану микроорганизмдердің жеңіл зақымдануы салдарынан шектеледі.

Ионогенді емес ББЗ-ға көптеген органикалық қосылыстардың оксигенденген туындылары жатады (жоғары молекулалы май қышқылдарының глицеридтері, сахарозаның моноэфирлері, көптомды спирттері бар жоғары молекулалы май қышқылдарының толық емес эфирлері және т.б.). Ионогенді емес заттар химиялық индифферентті, ортаның рН өзгеруіне аз сезімтал, тұрақты, дәрілік заттардың көп мөлшерімен араласады, ерігіштіктің кең ауқымымен сипатталады. Қалған ББЗ салыстырғанда олар ағзаға қатысты ең индифферентті.

Жылжымалы және майлайтын (антифрикциялық) заттар. Осы топқа кіретін, "антифрикциялық" ҚЗ жалпы атымен біріктірілетін заттар әртүрлі әсерге ие және ішкі және сыртқы үйкелісті жеңу үшін қолданылады.

Ішкі үйкелуді азайту үшін крахмал, тальк, майсыздандырылған сүт ұнтағы, ликоподий, каолиндер, талькумин (алюминий силикаты), бор қышқылы, аэросил және крахмалдың әртүрлі түрлері қолданылады. Бірақ олардың арасында ең белсенді картоп крахмалы болып табылады. Ішкі үйкелісті жеңуге оң әсер ете отырып, олардың кейбіреулері ұзақ уақыт қолданған кезде науқастың ағзасына зиянды әсер етуі мүмкін. Мәселен, тальк, каолин және бентонит және т. б. силикаттар АІЖ шырышты қабығын тітіркендіріп, грануланың пайда болуына әкелуі мүмкін, алкалоидтардың әсерін адсорбция және т. б. арқылы төмендетуі мүмкін.

Осы жағдайды ескере отырып, көптеген зерттеушілер талькты жартылай немесе толық майсыздандырылған сүт ұнтағымен, политетрафторэтиленмен (АІрег және т.б.), крахмалмен немесе крахмал ұнтағымен, аэросилмен, ПЭО алмастыруды ұсынды.

Аэросилдің сфералық немесе сфералыққа жакын формасы бар, ал мұндай заттар ішкі үйкелуді төмендететін касиетке ие, сондықтан аэросил картой крахмалы сиякты ұнтактың ағуын арттырады. Аэросилдің саны түйіршіктер бетіндегі мономолекулярлы пленканы камтамасыз ету үшін канша кажет болса, сонша құрауы тиіс, ал бұл Таваши (1963) 0,1 -0,5% түйіршіктер массасына сәйкес келеді. Жылжымалы эсердің тиімділігі арнайы шұңқыр аркылы түйіршіктердің ағымдылығын өлшеу бойынша немесе еркін төгілген ұнтактың табиғи енісінің бұрышы бойынша бағаланады.

Тең жағдайларда сырғымалы заттардың тиімділігі олардың санына байланысты екені анықталды. Оңтайлы жылжымалы эсер оның белгілі бір мөлшерінде байкалады. Бұл мөлшердің өзгеруі таблеткадағы материалдын жылжымалы касиеттерін күрт нашарлатады. Таблеткалы массаға жылжымалы заттарды енгізу тәсілдері пресстелетін массаның касиеттеріне байланысты, бірақ әдетте оларды дайын грануларға косады және бұл әдіс ең тиімді болып табылады.

Май.iauyиы заттар. Таблеткаларды пресс формадан итеруді жаксарту және жабысуды болдырмау үшін, сондай-ак штампылау бөлшектерінің ұзақ уакытка төзімділігін камтамасыз ету үшін майлаушы заттарды колданады. Оларға парафин, стеарин, какао майы, кальций және магний степараттары және т. б. жатады. Сонымен катар, силикон сұйықтығын, поливинилпирролидон, полиэтиленоксидтерді, синтетикалык балауыз, глайтол ұсынылды. Бұл заттар түйіспелі учаскелерде үйкелуді төмендетіп кана коймай, олардың беріктігінің адсорбциялык төмендеуі салдарынан бөлшектердің деформациясын едәуір жеңілдетеді. Мұндай эсер ету механизмі бөлшектердің микро тесіктеріне майлардың енуімен түсіндіріледі, бұл пресеу кезіндегі кысымның біркелкі таралуын камтамасыз ете отырып, деформация процесінің дамуына жағымды эсер етеді.

Майлаушы заттардың тиімділігі төменгі пуансонның итеруші күшінің азаюымен бағаланады және төменгі пуансонның итеруші күшінің жоғарғы пуансонның пресеу кысымына катынасын білдіретін тиімділік коэффициентімен білдірілуі мүмкін. Осы аракатынастың мәні аз болған сайын, колданылатын майлаушы заттар соғұрлым тиімді.

Тиімділігі бойынша колданылатын майлағыштар келесі ретпен орналастырылады: кальций стеарат - стеарин кышкылы - вазелин майы - тальк — твин-80 — 4000 полиэтиленоксиді. Тальк тайғақ және майлау эсері бар деп саналады. Вазелин майын бөлшектің талькімен біріктірген кезде,

соңғысы тегіс емес металл бетін тегістейді. Ерімейтін жылжымалы және майлайтын заттар еритіннен гөрі тиімдірек. Бірақ олар таблеткалардың і.ідырау жылдамдығын нашарлатады және беріктігін айтарлықтай арттырады немесе азайтады. Майлаушылардың (вазелин майы) Твин-80 (99,8-0,2) мен үйлесімі байланыстырушы эсер мен суланатын белсенділікке қолайлы жағдай жасайды.

Антифрикциялық ҚЗ әсерінің тиімділігі олардың дисперсиялығына байланысты. Олардың дисперсиялығы жоғары болған сайын, олармен түйіршіктердің таралу және қаптау ықтималдығы соғұрлым көп болады.

Тальк колданылатын тальк бөлшектерінің көлемі 0,3 - 100 мкм және дисперсиялық мөлшері-0,3-5 мкм. Жоғары дисперсті тальк көлемді жабысқақ, үлкен адгезивті қасиеттері бар. Жоғары дисперсті тальктің үйінді тығыздығы 35% - ға аз (бастапқы 530 кг/м³ жоғары дисперсті 340 кг/м³).

Кальций стеараты - бөлшектерінің мөлшері 8-10 мкм болады. Сонымен қатар, 2-5 мкм бөлшектерінің көлемі бар дисперсиялық кальций стеараты сыналды. Соңғысы жабысқақ, бірақ үйінді тығыздығы іс жүзінде өзгеше емес және екі жағдайда да 170 кг/м³ тең. Таблеткадағы массалардың ұнтақталуын жақсарту үшін жоғары дисперсті ҚЗ ды колдану қызығушылық тудырады.

Жоғары дисперсті крахмал және тальк-тиімді жылжымалы құралдар. 1% жоғары дисперсті тальк (0,3-5 мкм) әсерінің белсенділігі бойынша шамамен 0, 3-100 мкм (үнемдеу 300% құрайды) дисперсті талькінің 3% тен болды. Ұқсастық крахмалды колдану мысалында байқалады.

Жылжымалы заттар санының ұлғаюымен ұнтақтың ұнтақталуы да артады. 2 және 3% мөлшерінде жоғары дисперсті крахмал колданған жағдайда ұнтақтың ұнтақталуындағы айырмашылығы байқалмайды.

Фармациядағы қосымша заттар пайдалану түрін қалыптастыру үшін ғана емес, сонымен қатар дәрілік заттарды жасаудың негізгі проблемасына қол жеткізу үшін де колданылады: биофармацевтикалық қасиеттерді жақсарту. Бірақтар аурулар кезінде ұзақ уақыт бойы қандағы эсер етуші заттың белгілі бір деңгейде қатаң белгілі бір концентрациясын сақтау аса маңызды. Төмен молекулярлық қосылыстар болып табылатын дәрілік заттардың көпшілігі үшін Р.И. Мұстафиннің (1995) деректері бойынша бір рет қабылданған препараттың фармакологиялық әсері орташа есеппен 3-6 сағат бойы сақталады. Препараттың емдік әсерін ұзартуға дәрілік зат дозасының ұлғаюымен немесе оны енгізу еселігімен қол жеткізіледі, бұл, әрине, қандағы эсер етуші зат концентрациясының ауытқуынан туындаған

жанама эсерлердің даму ықтималдығын арттырады (С.Н. Голиков, Г.А. Гурьянов, В.К. Козлов. Дәрілік препараттардың терапиялық тиімділігін арттырудың ең тиімді жолдарының бірі оларды әдеттегі препараттардың алдында біркатар артықшылықтары бар ұзартылған нысандарда қолдану болып табылады. Оларды қолдану тәсілдерінің еселігі төмендеген кезде терапиялық эсерге жетуге әкеледі, қандағы эсер етуші зат концентрациясының ауытқуын болдырмауға мүмкіндік береді, улылықты және жағымсыз реакциялардың пайда болу ықтималдығын азайтады. Бұдан басқа, препараттарды қабылдау жиілігінің қысқаруы науқастардың емдеу режимін орындауын жақсартады (Главатских С.А., 1993; Кириш Ю.Э., 1985).

Қазіргі уақытта дәрілік заттардың фармакокинетикасына, биожетімділігі мен метаболизміне эсер ету қағидаттарына байланысты ұзартылған дәрілік препараттарды құруға: физиологиялық, химиялық және технологиялық деп үш негізгі тәсілді бөлу қабылданған. Дәрілік заттың эсер ету мерзімін ұзартудың барлық жағдайларында маңызды рөл көмекші заттарға беріледі. Осылайша, дәрілік зат қосымша заттармен (Тенцова А.И., Добротворский А.Е., Егорова С.Н., 1985) түзілген үздіксіз торлы құрылымда (матрицада) біркелкі таралуына байланысты өз атауын алған матрицалық таблеткалар түзілді. Бұл ретте матрицаның компоненттері асқазан-ішек жолында (АІЖ) еритіп немесе ерімейтін болуы мүмкін. Соңғы жағдайда матрица кеуекті губканың өзгермейтін түрінде ағзадан шығарылады. Екі жағдайда да матрица дәрілік заттың АІЖ ішкі ортасымен байланысын шектейтін және белсенді компоненттің босап шығуын бақылайтын кедергі болып табылады. Алайда, егер босап шығудың бірінші жағдайында дәрілік зат, сондай-ақ матрица компоненттерінің баяу еруі есебінен жүзеге асырылса, екінші жағдайда-матрица тесігі арқылы диффузия есебінен жүзеге асырылады. Престеу қысымының шамасына, матрица компоненттерінің ұсақталуына және көмекші жеңіл еритін заттардың (кеуек түзгіштердің) болуына немесе болмауына байланысты матрицаның кеуектілігі ДЗ босап шығу жылдамдығына айтарлықтай эсер етеді.

Матрицаларды физикалық-химиялық қасиеттері бойынша гидрофильді, гидрофобты және инертті болып жіктеуге болады. Гидрофильді матрицаларды алу үшін ісінетін полимерлер қолданылады: целлюлоза туындылары (гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза), альгин қышқылы және оның натрий тұзы, хитозан, агар-агар, акрил қышқылының полимерлері

(карбопол), винилпирролидон және т.б. (Беляев Е.Ю. 2000; Метелица В.И., Давыдов а. Б. 1989). Гидрофобты матрицалар табиғи балауыздардан, синтетикалық моно-, ди және триглицеридтерден, гидриленген өсімдік майларынан, майлы спирттерден (Кириш Ю.Ә., Соколова Л.В. 1983; Селезнев Е.Ф., Коробков Е.С. 1978) алынады. Поливинилхлорид, полиэтилен, этилцеллюлоза, микрокристалды целлюлоза, винилацетат сополимерлері, винилхлорид және т. б. (Тенцова А.И., Добротворский А.Е., Егорова С.Н., 1985) АІЖ-да ерімейтін инертті матрицалар құрайды. Инертті матрицаларды жасау кезінде жоғары молекулалы органикалық қосылыстардан басқа, сондай-ақ екі алмастырылған кальций фосфаты, кальций сульфаты, аэросил, барий сульфаты сияқты органикалық емес уытты емес заттар қолданылуы мүмкін. Таблеткалардан дәрілік заттын босап шығу уақытын реттеу үшін, әдетте, матрицаға еритін және ерімейтін полимерлердің қоспаларын енгізеді. Айталық, Денисов А.А. (2000) Дифетурдың ұзартылған таблеткаларын әзірлеу кезінде өндіріс технологиясына қарамастан (жалған қайнататын қабақтағы түйіршіктеу немесе тікелей пресеу), микрокристалды целлюлоза мен К100М Метоцелинен тұратын матрица (гидроксипропилметилцеллюлоза аналогы) белгілі бір қатынаста эсер етуші заттың 8 сағаттан астам уақыт бойы біртіндеп босап шығуын қамтамасыз ететінін көрсетті.

Матрицалар үшін негіз ретінде шетелде метакрил және акрил қышқылдарының сополимерлері кеңінен таралған. Олардың арасында Германия, "Rohm Pharma" фирмасының "Эудрагит" ерекше орын алады. Эудрагит әртүрлі тағайындаулары бар әртүрлі модификацияларда шығарылады. Осылайша, аниондық сополимерлер (S және L эудрагиті) негізінде түйіршіктеудің екі түрі бар ұзартылған таблеткаларды алу әдісі әзірленді. Шартты түрде "үстап қалушы" деп аталған грануляттардың бірі жоғарыда көрсетілген сополимерлерден тұрады, ал екіншісі "негізгі" деп аталған карбон мен полиэтиленгликольдің физикалық қоспасы болып табылады. Жеке зерттеулерге (АҚШ патенті 4708874, 1987) "үстап тұратын" және "негізгі" фазалардың арақатынасы өзгерген кезде эсер етуші заттың босап шығу жылдамдығы өзгереді. S және L эудрагитінің маңызды сипаттамасы олардың қышқылда ерімейтін қалуы және бейтарап және әлсіз асқазан ортасында баяу еру қабілеті болып табылады, бұл оларды сондай-ақ ішек-еритін жабындарды жасау кезінде пайдалануға мүмкіндік береді. Уақыт бойынша баяу және рН тәуелді белсенді заттардың босап шығуы бар пероральді формалар үшін сондай-ақ құрамында аз аммоний топтары бар акрил және метакрил

кышкылдарының күрделі эфирлерінің катиондық сополимерлері болып табылатын RS және RL эудрагиді колданылады. Бұл сополимерлер кез келген катынаста араласуы мүмкін, бұл АІЖ өту кезінде таблеткадан дәрілік заттың біркелкі босап шығуына кол жеткізу үшін кеңінен колданылады.

Матрица түзуші компоненттер ретінде колданылатын полимерлер арасында химиялық комплиментарлық макромолекула-полианиондар мен поликатиондар немесе протондар донорлары мен акцепторларының өзара эрекеттесуінің өнімдері болып табылатын интерполимерлік кешендер (БАИ) ерекше кызығушылық тудырады. Қазіргі уақытта полиметакрил кышкылы мен полиэтиленгликольдің интерполимерлік кешені болып табылатын композициялық полимерлік тасығыштың (КПН) негізінде ұзартылған эсер ететін матрицалық таблеткалар эзірленді: "Теопэк" және "Комбипэк", "Ортопэк" кабынуға карсы препараты, аритмияға карсы "Хинипэк" препараты және т.б. Ішекте еритін таблеткаларға (Катаева н. Н.Н. 2000) полимерлік жабындар ретінде колдану мүмкіндігін растайтын жұмыстар жарияланды.

Пероральді колдану үшін ұзартылған дәрілік формаларды алу кезінде кеңінен колданылатын тәсілдердің бірі микрокапсулалау және микрогрануляция болып табылады. Мерзімін ұзартуды камтамасыз етумен катар, бұл процесс дәрілік заттардың дәмі мен иісін бүркемелеу үшін, оларды сыртқы факторлардың эсерінен сақтау үшін пайдаланылады, сол аркылы тұрақсыз заттарды сақтау мерзімін ұлғайтып, АІЖ-ға үйлесімсіздік пен тітіркендіргіш эсердің алдын алу және т. б. үшін колданылады. Қабык ретінде табиғи және синтетикалық полимерлер колданылады: желатин, гуммиарабик, крахмал, ПВП, КМЦ, поливинил спирті, силикондар, этилцеллюлоза, ацетилцеллюлоза, полиэтилен, полипропилен, полиметакрилат, полиамид, парафин, спермацет және т.б. Микрокапсулалар катты желатинді капсулаларға мөлшерленуі немесе таблеткаларға престелуі мүмкін.

Қосымша заттардың болуы дәрілік заттардың биожетімділігіне эсер етуі мүмкін. Мысалы, кейбір жағдайларда сахарозаның көп мөлшеріи енгізу кейбір эсер етуші заттардың сіңуінің төмендеуіне әкеледі. Қосымша заттар - сахароза, сорбитол және фруктозаның пероральді енгізу кезіндегі ерітінділерден натрий бензоатының салыстырмалы биожетімділігіне эсері зерттелді. Құрамында сахароза мен сорбитол бар ерітінділерден натрий бензоатының (AUC) биологиялық жетімділігі су ерітіндісінен аз

айырмашылығы бар; фруктоза және оның сорбитолы бар коспасы натрий бензоатының биожегімділігін шамамен 1,5 есе төмендетті.

Полисорб - жоғары дисперсті кремнезем негізіндегі жаңа буынды медициналық сорбент. Препаратты украин талымдары эзірлеген және "Полисорб" (Челябинск) полиэтилен пакеттері мен шыны кутыларда унтак түрінде шығарады. Полисорбтың касиеттері суды, ақуыздарды және микроорганизмдерді байланыстырады сонымен қатар препараттың жара жазатын және кабынута карсы эсер етеді. Бул хирургия, дерматология гинекология және медицинаның баска да салаларында оны пайдалануга мүмкіндік береді. Дегенмен, Полисорб ұнтағын колдану кезінде оның жеңіл шашырауы мен аз үйінді массасына байланысты қолайсыздық пайда болады. Бул ыңғайсыздық полисорбты гельге турлендіру арқылы жойылды. Пропиленгликоль, ПЭО-400 және ПЭО-1500 полиэтилен-оксидтері қосылған кезде 10% полисорбы бар гель полисорб унтағымен салыстырғанда полисорбтың адсорбциялық белсенділігін арттырады. Келесі қурамды гель 228,6 мг/г (119,6 %) адсорбциялық белсенділікке ие және 8-10 сағат ішінде 162%-ға ұзақ дегидратациялаушы эсерге ие, соған байланысты оны жаракаттар мен күйіктерді емдеу процесінің 1-ші фазасында ұсынуға мүмкіндік берді.

Гельге ауырұдыт басатын және антимикробтық эсерлер беру үшін қурамына анестетиктер (тримекаин және анилокаин) және антисептиктер (хлоргексидин биглюконат және фурациллин) енгізді. Тримекаин немесе хлоргексидин биглюконаттың қатысуымен гелдердің адсорбциялық белсенділігі тиісінше 126,8 және 19,3% - га артты.

Тримекаинді босап шығу кинетикасы бойынша гелді биофармацевтикалық бағалау Кривчинский бойынша тепе-тең диализ эдісімен жүргізілді. Зерттеулер көрсеткендей, тримекаиннің гелден босап шығуы эксперимент басында бірден басталады, 30 минуттан кейін тримекаиннің 36%-ға дейін босатылады, 2 сағаттан кейін оның диализаттағы құрамы 70%-ды құрайды. 1 тәуліктен кейін тримекаин толық босатылады, бул полисорбта оның сорбциясының жоқтығын растайды. Осылайша, тримекаинді босап шығу ұзақ сипатта болады, бул жаралану процесінің 1 -ші фазасында гелді пайдалану кезінде қолайлы.

БАҚЫЛАУ СҰРАҚТАРЫ

1. Дәрілік түрлерді дайындау кезіндегі көмекші заттардың рөлі. Дәрілік заттардың сіну жылдамдығына қосымша заттар табиғатының әсері және әр түрлі дәрілік түрлердің әсерінің тиімділігі.
2. Дәрілік түрлерді дайындау кезіндегі технологиялық процестердің маңызы және олардың дәрілік заттардың терапиялық белсенділігіне әсері.
3. Дәрілік түрлердің тұрақтылығына көмекші заттар мен технологиялық операциялардың әсері.
4. Дәрілік түрлердің терапиялық балаламалылығы туралы түсінік.
5. Дәрілердің абсолютті және салыстырмалы биологиялық жетімділігін анықтау.
6. Дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын дәрінің биологиялық жетімділік факторы ретінде қарастыруға бола ма?

Тапсырманы орындауға ұсыныстар

Реактивтермен боялған өнімдерді құрайтын, жақпамайлардан дәрілік заттардың босап шығуына (сульфаниламидтерді, жергілікті анестетиктерді және т.б.) көмектесетін көмекші заттарды (жақпамай негіздің химиялық табиғаты) "ағарлы пластинкалар" әдісінің атауымен белгілі ағарлы гельді тікелей диффузия әдісімен анықтау ыңғайлы.

Г ельді және ағарлы пластинкаларды дайындау № 1 мысалда келтірілген.

№2 жақпамайды дайындау

Стрептоциді бар жақпамай ларды әртүрлі табиғатты негіздерді пайдалана отырып, 10% концентрациясын дайындайды.

"In vitro" тәжірибесінде 2 әдістермен белгіленгендей, оның дәрілік түрден толық босап шығуына ықпал ететін екі жақпамай лардағы стрептоцидтің дисперстік дәрежесі 0,1 мкм.

Эксперимент нәтижелерінің жақсы көрнекілігі үшін жақсы және әлсіз =диффузиялық қасиеттері бар жақпамай негіздерін пайдаланады, мысалы, метилцеллюлоза гелі және вазелин немесе Е.Н. Кутумов құрамы бойынша эмульсиялық негіз бен вазелин.

Құрамында метилцеллюлоза немесе натрий-карбоксиметилцеллюза бар суда еритін негіздерді екі кезеңде дайындайды: алдымен гель алады,

ол үшін ЖМҚ ұнтағын 70 ОС температураға дейін қыздырылған дистилденген суды (жазбаға сәйкес жартылай мөлшерде) құяды, содан кейін пайда болған гелге 30-40 минуттан кейін судың және глицериннің қалған мөлшері қосылады. Қоспаны механикалық араластырғыштың көмегімен мұқият араластырып отырады.

Эмульсиялық негіз су - вазелин - Е.Н. Кутумовтың жазбасы бойынша, 10% Т-2 эмульгаторынан, 30% судан және 60% вазелиннен тұратын, былайша дайындалады: фарфор тостағышта су моншасында Т-2 эмульгатор балкытылады, содан кейін вазелинмен балкытылады. Қорытпа химиялық стаканға көшіріледі, оған тұрақты араластырып отырып 60-70°C дейін қыздырылған дистилденген су қосылады. Эмульгирлеу кезінде қоспаны салқын суы (17-18°C) бар, РТ-2 ұлпаларының микро ұсақтағышының пластмасса ыдысына май құйылған стаканды орналастыра отырып салқындатады. Араластыру эмульсия салқындатылғанға дейін және біртекті каймақ тәрізді масса алынғанға дейін 3000 айн./мин жылдамдықпен жүргізіледі.

Жакпамай и дайындау кезінде заттың массасына шамамен тең негіздің бір бөлігі су моншасында фарфор тостағышта балкытылады және алдын ала спиртпен 0,1 мкм бөлшектер мөлшеріне дейін ұсақталған стрептоцидпен ступкада мұқият араластырылады. Содан кейін қалған негіз (бөліктер бойынша) қосылады және дайын масса салқындатылғанға дейін араластырылады.

"Агарлы пластинкалар" әдісімен жақпамайдан стрептоцидті босап шығу жылдамдығын анықтау

Өлшеу нәтижелері математикалық-статистикалық өңдеуден өтеді.

4-кесте - әртүрлі жақпамай негіздерінде дайындайтын жақпамайлардан жасалған стрептоцид диффузиясы

Жакпамай негізі	Боялған аймақтың диаметрі, мм		
	1 сағат	2 сағат	3 сағат
Эмульсиялық	18,5 ± 0,29	24,0 ± 0,29	28,3 ± 0,38
Вазелин	16,17 ± 0,19	19,5 ± 0,58	21,7 ± 0,38

Қорытынды: агар-дағы диффузия әдісі арқылы эмульсиялық негізде жакпамай нан стрептоцидтің босап шығу жылдамдығы дәрілік зат бөлшектерінің дисперсиялығының бір дәрежесі кезінде вазелиндегі жакпамай нан жоғары екендігі анықталды.

Осылайша, бұл әдіс жакпамай технологиясындағы жакпамай негіздерін дұрыс таңдау үшін бағдар бола алады.

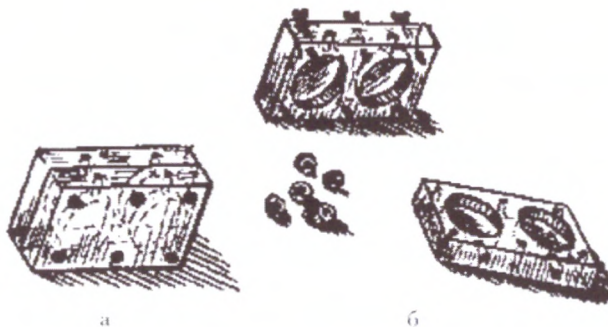
№2 мысал: жартылай өткізбейтін мембрана арқылы диализ әдісімен жакпамайдан дәрілік заттардың босап шығу процесіне көмекші заттардың химиялық табиғатының әсерін анықтау.

Тапсырманы орындауға арналған әдістемелік ұсыныстар

Қолданылатын жакпамай негізінің табиғатына байланысты жакпамай ларынан дәрілік заттардың босап шығу дәрежесін бағалау үшін ерітіндіге диффундирленген заттарды әртүрлі физика-химиялық әдістермен (фотометриялық, спектрофотометриялық) анықтайтын диализ әдісі (мембрана арқылы тікелей диффузия) жарамды. Диализ әдісі зерттеу жүргізу шарттарын стандарттауға және оларды биологиялық жағдайларға барынша жақындатуға мүмкіндік береді.

Целлофанды мембрана арқылы диализ әдісімен вазелин негізін және Кутумалық эмульсиялық негізді пайдалана отырып дайындалған жакпамайдан стрептоцидті босап шығу дәрежесін анықтау диализ басталғаннан бастап 0,5; 1,5; 2,5 сағаттардан кейін № 2 тапсырмада сипатталғанға ұқсас жүргізіледі (№ 1 сабақ).

Рецепторлық ұяшықтардан сынама алуды диализ басталғаннан 0,5; 1, 1,5 сағат сайын іріктелген ерітіндіні сумен толтыра отырып жүргізеді. Диализат сынамасын стрептоцидтің мөлшеріне талдау жасайды.



Диализат сынамасы. а — жинаған түрі б - бөліктелінген түрі

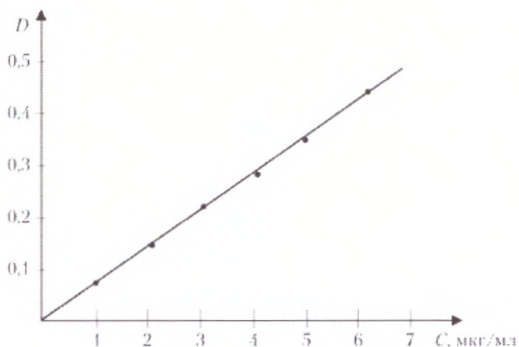
Стрептоцидті сандық анықтау

Сыйымдылығы 50 мл өлшеуіш колбаға талданатын диализатты 1 мл снгізеді және физиологиялық ерітіндімен (0,9% натрий хлорид ерітіндісі) белгіге дейін жеткізеді.

Ерітінділердің оптикалық тығыздығын СФ-26 спектрофотометрінде немесе басқа маркада толқын ұзындығы 250 нм және 20°C температурада қалыңдығы 10 мм кюветте өлшейді. Салыстыру ерітіндісі ретінде физиологиялық ерітіндіні жақпамай негіздері арқылы өткізу кезінде алынған, құрамында дәрілік заттар жоқ диализат қолданылады. Стрептоцид мөлшерін (мкг/мл) оптикалық тығыздықтың табылған шамасы бойынша калибрлеу графигінің көмегімен анықтайды.

Калибрлеу графигін құру. 0,1 г калибрлеу кестесін құру үшін сыйымдылығы 100 мл өлшеуіш колбаға стрептоцид салынады, 20 мл физиологиялық ерітіндіні және натрий карбонатының 1 мл қаныққан ерітіндісін қосады. Затты еріткеннен кейін көлемді физиологиялық ерітіндімен белгіге дейін жеткізеді. Алынған ерітіндінің 1 мл-де (А) 1 мг (100 мкг) стрептоцид бар. 1 мл ерітінді А физиологиялық ерітіндімен өлшеуіш колбада 50 мл (Б ерітіндісі) дейін араластырылады. Содан кейін стандарт™ жұмыс ерітінділерін дайындайды: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 мл Б ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл пикнометрге салып, физиологиялық ерітіндімен белгіге дейін жеткізеді. Құрамында 1, 2, 3, 4, 5, 6 мкг / мл стрептоцид бар ерітінділер сериясын алады.

Бұдан әрі төменде көрсетілгендей жасайды (9 сурет).



Сурет 9 — стрептоцидті сандық анықтау үшін калибрлеу графигі

Белгілі бір уақыт аралығында жақпамайдан босап шыққан стрептоцид (X , мг%) санын есептеу мынадай формула бойынша жүргізіледі:

$$x = \frac{C \cdot V \cdot 100}{10^3 \cdot V_1 + V} \quad (1)$$

C - калибрлеу графигі бойынша табылған мкр/мд стрептоцид құрамы;

V - сыналатын ерітіндінің көлемі, мл (50 мл);

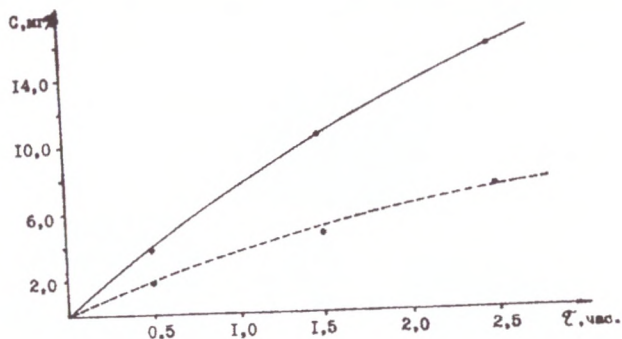
V_1 - талдау үшін іріктелген диализат көлемі, мл (1 мл));

X - бұрын тандалған диализаттағы стрептоцид мөлшері, мкг / мл.

Ескерту; алғашқы 0,5 сағатта босап шыққан стрептоцид құрамын есептеу кезінде $X = 0$.

5-кесте — әртүрлі жақпамай негіздерінде дайындалған жақпамайлардан стрептоцид диффузиясы

Жақпамай негізі	Босап шыққан стрептоцид саны, мг %		
	0,5 сағат	1,5 сағат	2,5 сағат
Эмульсиялық	3,75	10,50	15,60
Вазелин	2,00	4,40	7,05



10 сурет - жақпамай негізінің табиғатына байланысты жақпамайдан стрептоцидтің босап шығу дәрежесі

— эмульсиялық негіздегі жақпамай ;

- вазелин негізіндегі жақпамай

Корытынды: диализ әдісімен жакпамай негізінің табиғатыны стрептоцидтің жакпамайлардан босап шығу дәрежесі эсерін зерттеу бойынша жүргізілген зерттеулер негізінде вазелиндегі жакпамай на карағанда эмульсиялық негіздегі жакпамайдан стрептоцидтің босап шығу дәрежесі айтарлықтай жоғары екендігі анықталды.

Диализ әдісі бойынша нәтижелер "агар пластинкалары" әдісімен ілінген нәтижелерді растайды.

Алынған мәліметтер жакпамай негізінің табиғатын ең жоғары емдік леер алу үшін жакпамай технологиясының фармацевтикалық факторын сеспке алуды куәландыруды кажет етеді.

№3 мысал: "in vivo" әдісімен жакпамайлардан дәрілік заттардың жануарлардың қанына сіңу жылдамдығына жакпамай негізінің химиялық I абиғатының эсерін анықтау.

Тапсырманы орындауға арналған әдістемелік ұсыныстар

Көмекші заттардың (жакпамай негізінің табиғаты) дәрілік заттардың босап шығу процесіне және сіңу кинетикасына эсерін баска фармацевтикалық факторлардың эсері сияқты жануарларға арналған модельдік тәжірибелерде анықтау оңай.

Зерттеу объектісі ретінде вазелин негізіндегі және Е.Н. Кутумовтың жазбасы бойынша эмульсиялық негізді пайдалана отырып дайындалған 10% стрептоцидті жакпамай болып табылады.

Жакпамай дайындауды № I тапсырмада сипатталғанға ұқсас жүргізеді.

Екі жакпамайдағы стрептоцидтің дисперстік дәрежесі 0,1 мкм, ол № 1 зертханалық сабақта "in vitro" тәжірибелерінде анықталғандай, эсер етуші заттың дәрілік түрден толық босап шығуына ықпал етеді.

Сульфаниламиды препаратты объект ретінде тандау оны тәжірибелік жануарлардың (тышқандар, егеуқұйрықтар, кояндар, иттер) қанында анықтаудың жеңілдігімен түсіндіріледі. Зерттеудің максаты-препараттың сіңу кинетикасына көмекші заттардың эсерін зерттеу, тәжірибе жүзінде кояндарды пайдалану ұсынылады (әрбір экспериментке 2-3 коян). Экспериментті жеңілдету үшін (тек оқу максатында) дәрілік түрдің әрбір үлгісі үшін бір коянмен шектелуге болады.

Тәжірибе. Шиншилл тұқымының шамамен бірдей салмағы мен жасы бар 2 коянында жүргізіледі. Жануарларды алдын ала өлшейді және деректерді күнделікке жазады.

Жануарлардың жүннен босап шыққан 5x5 см (төменгі жағында) тері учаскесіне көлемі 0,5 г / кг. есебінен жақпамай жағылады. Жақпамай ды шыны күрекпен немесе пластмасса шпательмен жағады. 0,5; 1,0 және 2,0 сағаттан кейін кан алуды жүргізеді.

Қандағы сульфаниламидтерді сандық анықтау колориметриялық әдіспен жүргізіледі. Әдіс diazotирленген сульфаниламидтің ацетилденген Н-қышқылымен (1,8-аминооксинафталил-3,6-дисульфоқышкыл) үйлесуі нәтижесінде боялған қосылысты алуға негізделген. Н-қышқылы болмаған жағдайда оны резорцинмен ауыстыруға болады (В. Д. Пономарев және баска авт., 1971).

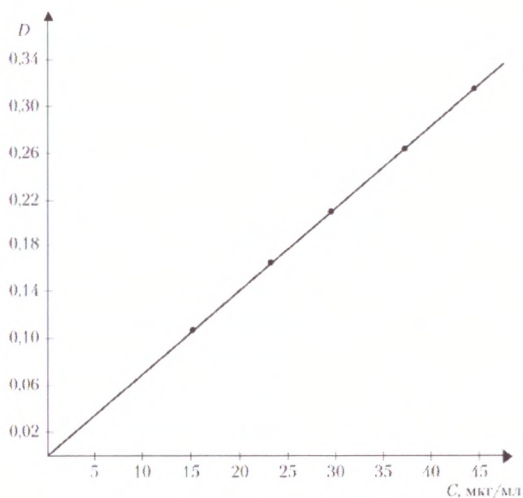
Қандағы стрептоцид мөлшерін анықтау

Арнайы құрғақ пробиркаларға (центрифуга үшін) 3,8 мл дистилденген су күйылады, микропипеткадан қоянның құлақ көктамырынан алынған 0,2 мл кан қосылады, микропипетканы 2-3 рет шайып, толық гемолизге дейін бірнеше минутка қалдырады. Ақуызды тұндыру үшін I мл 15% трихлоруксус қышқылы ерітіндісін қосады, 6000 айн/мин та 10 минут бойы мұқият шайқайды және центрифугалайды. Пробиркаларға 2,5 мл центрифугат, 0,1 мл 0,5% натрий нитриті ерітіндісін күйыгі, мұқият араластырады. 10 минут өткеннен кейін 0,1 мл 40% несегінәр ерітіндісін қосып, қайтадан араластырады.

10 минуттан кейін сынамаларға 1,5 мл қаныққан натрий ацетаты ерітіндісін және 0,25 мл 0,5% резорцин ерітіндісін қосады және 15 минутка қалдырады (кезекті реактив қосылған кезде ішіндегісін шыны таяқшаның көмегімен немесе шайқау арқылы мұқият араластырады). Ерітіндінің оптикалық тығыздығын ФЭК-56 ПК аспабының (№4 көк жарық сүзгісі, 10 мм сіңіру қабаты бар кюветтер) немесе басқа ұқсас аппараттың көмегімен өлшейді. Сонымен қатар тәжірибелік үлгілерге ұқсас өңделген стрептоциді жоқ бакылау сынамасын фотоколориметриялау жүргізіледі. 4 мл суға I мл 15% трихлоруксус қышқылы ерітіндісі, 0,2 мл 0,5% натрий нитриті ерітіндісі, 0,2 мл 40% несепнәр ерітіндісі, 3 мл натрий ацетаты қаныққан ерітіндісі және 0,5 мл резорцин ерітіндісі қосылады. Бакылау сынамасы жұмыстың барлық кезеңдерін сактай отырып, тәжірибемен қатар дайындалады.

Калибрлеу графигін құру

Калибрлеу қисығын жасау үшін аналитикалық таразыларда 0,01 г (дәл өлшемі) өлшеніп алынған препаратты 2000 мл құрғақ өлшеу колбасына тасымалдайды, дистилденген суда ерітеді және мүкият араластыра отырып таңбаға дейін су толтырады. Мұндай ерітіндінің 1 мл-де (А) 50 мкг стрептоцид бар. Бұл үшін 10 мл а ерітіндісін өлшеу колбасына 100 мл енгізеді және үнемі араластыру кезінде дистилденген суды белгіге дейін құяды. Мұндай ерітіндінің 1 мл-де 5 мкг стрептоцид бар. Бастапқы А ерітіндісінен В жұмыс ерітіндісін дайындайды. Ол үшін 10 мл А ерітіндісін өлшеуіш 100 мл колбаға енгізеді және дистилденген суды белгіге дейін тұрақты араластыру кезінде құяды. Калибрлеу кестесін құру үшін пробиркалар қатарына 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 мл В ерітіндісін және (3,0; 2,5; 2,0; 1,5; 1,0 сәйкесінше) тазартылған суды қосып енгізеді, ерітінділердің жалпы көлемін 4 мл жеткізеді. Екі пробирканың ішіндегісін араластырады және 1 мл-ден 15% трихлоруксус қышқылы ерітіндісін қосады. Әрбір пробиркадан 2,5 мл ерітіндіні алады, таза құрғақ нөмірленген пробиркаларға апарды, әрбір сынамаға 0,1 мл 0,5% натрий нитриті ерітіндісін және 10 минуттан соң 0,1 мл 40-56 несепнәр ерітіндісін қатты сілкіп отырып қосады. Барлық келесі операциялар жоғарыда сипатталған сияқты жүргізіледі.



II-сурет — қандағы стрептоцид мөлшерін анықтауға арналған калибрлеу графигі

Ерітіндінің тығыздығын өлшеп, калибрлеу графигін құрамыз. Абсцисс осі бойынша ерітіндідегі стрептоцидтің белгілі концентрациясын (мкг/мл), ал ординат осі бойынша - ерітіндінің оптикалық тығыздығының оларға сәйкес көрсеткіштерін қояды.

Жакпамайдан босап шыққан стрептоцид (X, мкг/мл) санын мына формула бойынша анықтайды:

$$X = \frac{C \cdot X \cdot V \cdot X \cdot K}{V_1 \cdot X \cdot a} \quad (2)$$

мұндағы: X - қандағы стрептоцид саны, мкг / мл

C - калибрлеу графигі бойынша анықталған заттардың саны, мкг/мл;

V - центрифугаттың жалпы көлемі, мл (5 мл);

V₁ - стрептоцидті анықтау үшін алынған центрифугат саны, мл (2,5 мл);

a - тәжірибеге алынған кан мөлшері, мл (0,2 мл);

K - есеп жүргізілетін кан мөлшері мл, әдетте, 1 немесе 100 мл (біздің тәжірибемізде 1 мл).

Есептеу үлгісі

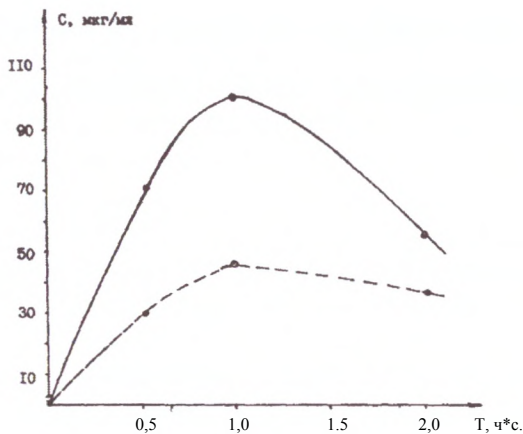
Анықталған сынамадағы оптикалық тығыздық (үш өлшемнің орташасы) 0,06 тең, бұл стрептоцидтің калибрлеу кестесі бойынша 7,0 мкг/мл сәйкес келеді. Тәжірибенің деректерін формулаға қойып, келесі нәтижені аламыз:

$$X = \frac{7,0 \cdot X \cdot 5 \cdot X \cdot 1}{5 \cdot X \cdot 0,2} = 70 \text{ мкг/мл} = 70H * r/w \quad (3)$$

Алынған нәтижелерді (орташа мән) 6 кестеге жазамыз.

6-кесте - қосымша заттардың стрептоцидтің жақпамайдан қанға сіңуіне әсері

Жакпамай негізі	Қандағы заттардың концентрациясы, мкг/мл		
	0,5 сағат	1,5 сағат	2,5 сағат
Эмульсиялық	70	102	55
Вазелин	29	46	36



12-сурет - жақпамай негізінің табиғатына байланысты жақпамай нан қанға стрептоцидтің сіңу динамикасы

- эмульсиялық негіздегі май;
- вазелин негізіндегі жақпамай.

6 кестеде келтірілген деректерді пайдалана отырып, пайдаланылатын негіздің табиғатына байланысты стрептоцидтің қанға сіңуінің қысық кинетикасын координаттарда сызады: абсцисс осі бойынша заттың концентрациясы (мкг/мл), ал ординат осі бойынша — уақыт (сағ) және стрептоцидтің сіңу процесіне көмекші заттар табиғатының әсері туралы тиісті теориялық қорытынды жасайды.

Ескерту. Стрептоцидтің сіңу процесіне қосымша заттардың әсерін анықтау үшін дәрілік түрлердің әртүрлі түрлері қолданылуы мүмкін: жақпамай, таблетка суппозиториясы және т. б.

Сипатталған әдістеме принципі бойынша басқа сульфаниламиды препараттар бар дәрілік түрлерді қолдануға болады.

Қорытынды: "in vivo" әдісімен жүргізілген зерттеулер негізінде көмекші заттар (жақпамай негізі) табиғатының стрептоцидтің қоян қанына сіңу жылдамдығына әсерін зерттеу бойынша эмульсиялық негіздегі стрептоцид майының сіңуі вазелиндегі жақпамай на қарағанда анағұрлым жылдамырақ болады.

Алынған нәтижелер "in vitro" әдісімен берілген терапиялық қасиеттері бар жақпамай технологиясындағы жақпамайлық негіздің химиялық табиғатын есепке алу қажеттілігі туралы эксперимент бойынша бұрын жасалған қорытындыларды растайды.

ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ ҚАНҒА СІҢУ ПРОЦЕСІНЕ ДӘРІЛІК ҚАЛЫП ТҮРІНІҢ ӘСЕРІ

Тақырыптың өзектілігі. Дәрілік қалып түрінің дәрілік препаратқа емдік әсері биофармацевтикалық зерттеулердің орталығы болып табылады, өйткені егер терапиялық тиімділік дәрілік затты анықтаса, онда биологиялық белсенділіктің күші көп жағдайда дәрілік түрге тәуелді болады.

Дәрілік затты неғұрлым ұтымды дәрілік қалып түрінде тағайындау дәрілік препараттың оңтайлы терапиялық әсерін камтамасыз етуге және көптеген жағымсыз әсерлерді болдырмауға мүмкіндік береді. Тез емдік әсер қажет болған жағдайда дәрігер препаратты инъекциялық ерітінді түрінде тағайындай алады.

Алайда, соңғы онжылдықта, әсіресе балалар мен гериатриялық практикада пероральді және парентеральді дәрілердің алдында осы дәрілік қалыптың айқын артықшылығына байланысты суппозиториялық дәрілердің тағайындалуы айтарлықтай өсті. Егер дәрілік заттардың мерзімі ұзартылған әсері талап етілсе, онда оларды басқа дәрілік қалып (жакпамай, пилюль және т.б.) түрінде тағайындайды. Сондықтан осы мәселені зерттеу фармацевт-технологта аса қажет болған жағдайда осы дәрілік нысанның басқа қалып түріне ауыстыру мүмкіндігі туралы ғылыми негізделген түсінік қалыптастыру үшін өзекті болып табылады.

№ I мысал; дәрілік түрдің "in vivo"әдісімен жануарлардың қанына дәрілік заттардың сіңу жылдамдығына әсерін анықтау.

Тапсырманы орындауға арналған әдістемелік ұсыныс

Дәрілік қалып, көмекші заттардың және тиісті технологиялық операциялардың диалектикалық бірлігі көрінісінің материалдық түрін қорсете отырып, онда жасалған дәрілік препараттардың сіңу процестеріне және олардың жағымсыз жанама әсерінің көрінуіне елеулі әсер етеді. Осыны ескере отырып, биофармация белсенді және қосымша заттарды іріктеу, сондай-ақ дәрінің оңтайлы терапевтік әсерін камтамасыз ететін технологиялық операциялар мақсатында жаңа дәрілік қалыптарды жасау және қолданыстағы дәрілік қалыптарды жетілдіру кезінде мұқият зерттеулер жүргізуді талап етеді. Дәрілік қалып түрінің әсерін қояндардың

канындаты стрептоцид немесе норсульфазол концентрациясынын денгейін және олардың химиялык табитаты бойынша бір типті I асымалдаушыларда (мысалы, полиэтиленгликольдерде) дайындалған және бірдей дозада жағылған жакпамай мен суппозиторийлерден сіңу сипатын аныктай отырып байкаута болады.

Жакпамайды дайындау

Стрептоциші бар жакпамайлардын 10% концентрациясын эртүрлі, табиғаттың (вазелин, эмульсиялык, ПЭГ-гель және т.б.) негізінде дайындайды. ПЭГ-гель ретінде 80% ПЭГ-400 және 20% ПЭГ-1500 гүратын корытпа колданылады. Полиэтиленгликоль негізді колданған жағдайда оны фарфор ыдысында су моншасында ерітеді және шыны таякшамен араластыру кезінде стрептоцидті негіз корытпасында ерітеді. Содан кейін массаны келіге апарды және салкындатылғанға дейін араластырады.

Суппозиторий дайындау

Суппозиторийлерді массасы 2,0 (1,6-1,9) дейін - құю эдісімен дайындайды. Суппозиториялык негіз ретінде какао майы, ГХМ-5Т, ПЭГ-1500, ланоль, бутирол және т. б. колданылады. Эрбір суппозиторийда 0,15 зат болуы тиіс. ПЭГ-1500 колданғанда бөлшектерінің диаметрі 0,1 мкм бар есептелген стрептоцид мөлшерін балкытылған негізде ерітеді және калыптарға құйылады. Нысандар алдын ала майланбайды. "Какао немесе бутирол майының негізі жағдайында алмастыру коэффициент! 1,36, полиэтиленгликоль 1500-1,26 және ланолин 1,63 құрайды.

Зерттеу объектісі - 10 % стрептоцидті жакпамай және полиэтиленгликоль негізіндегі стрептоцид косылған суппозиториялар.

Тэжірибе екі коянға жүргізіледі, оларды адцын ала өлшейді және массаны күнделікке жазады. Бір коянға суппозиторий енгізеді, ал екіншісін жүннен босап шыккан көлемі 5x5 см терісіне (аркасының төменгі бөлігінде) 0,5 г/кг есебінен жакпамай жағады.

Қан алуды 0,5; 1,0 және 2 сагаттан кейін жакпамай жағылғаннан және суппозиторий енгізілгеннен кейін жүргізеді.

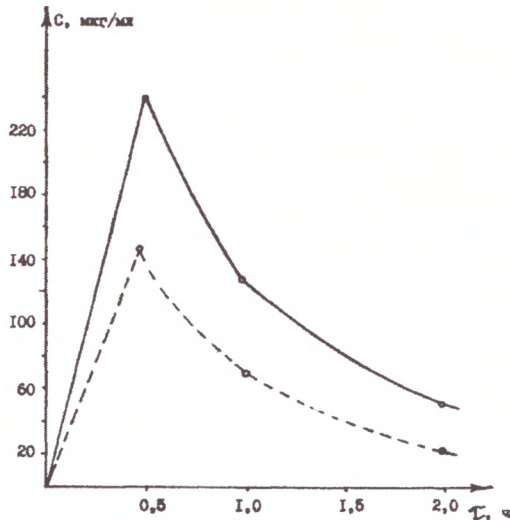
Жануарлардың канындагы стрептоцид мөлшерін сандык аныктау № 3 тапсырмада (№3 сабак) келтірілген эдістеме бойынша жүргізіледі. Алынған нэтижелер (орташа мэндер) 7-кестеде жазылады.

7-кесте - стрептоцидтің қанға сіңу кинетикасына
дәрілік қалып түрінің әсері

Дәрілік қалып	Қандағы стрептоцид концентрациясы, мкг/мл		
	0,5 сағат	1 сағат	2 сағат
ПЭГ-гель негізінде жақпамай	145,0	70,0	25,0
Суппозиторийлер (ПЭГ)	240,0	130,0	52,2

7 кестедегі деректер қояндардың қанына стрептоцид сіңуінің қысық кинетикасын жасау үшін қолданылады: қандағы заттың концентрациясы (мкг/мл) - уақыт (сағ. және осы процеске дәрілік түрдің әсері туралы тиісті қорытынды жасайды.

№ 2 мысал: фармакокинетикалық қысық астындағы аланды, элиминация константасын және әртүрлі дәрілік түрлерден қанға стрептоцид сіңу жылдамдығының тұрақтысын есептеу.



13-сурет - стрептоцидтің қанға сіңуінің дәрілік қалып түріне тәуелділігі

———— суппозиторийлер;
----- жақпамай

Фармакокинетикалық деректерді толық талдауды жүргізу мүмкін болмаған жағдайларда, қандағы дәрілік заттың биожетімділігі дәрежесі ісргтелетін нысандарда дәрілік затты енгізу кезінде алынған фармакокинетикалық қисық аландардың арақатынасының шамасы бойынша белгіленуі мүмкін. Биожетімділіктің анықтамасы фармакокинетикалық қисық түзулердің жекелеген учаскелерін лппроксимациялауды көздейтін трапециялардың сызықтық әдісімен жүзеге асырылады. Бұл ретте фармакокинетикалық қисық алаңы үшбұрыштар мен трапеция аудандарының жиынтығымен көрсетіледі.

Сіңу константасын бағалаудың қарапайым тәсілі дәйекті логарифмдеу әдісіне негізделген әдіс (F.H. Dost) болып табылады, оған сәйкес сіңу константасын анықтау үшін элиминация константасының шамасын және қандағы дәрілік заттың ең жоғары концентрациясына қол жеткізу уақытын білу жеткілікті. Ол үшін эксперименталды мәліметтер жартылай арифметикалық координаттарда және бұрыштық коэффициент ($\text{tg } X$) элиминацияның константасы (K_{el}) болады.

Қандағы дәрілік заттың ең жоғары концентрациясына жету уақыты бойынша лайықты кесте Достаның көмегімен C_m мәні болып табылады, содан кейін сіңу тұрақтылығының шамасы есептеледі.

Есептеу үлгісі:

1. Фармакокинетикалық қисық астындағы ауданды анықтау

Фармакокинетикалық қисық астындағы аудан аудандардың қосындысы бойынша анықталады ($S_1 + S_2 + \dots + S_n$), оны бөлуге болады.

Алаң тікбұрышты үшбұрыш пен трапеция аландарынан қалыптасады. Тікбұрышты үшбұрыштың ауданы (S_1) катеттерінің жартылай шығарылуына тең $\frac{1}{2} \times \text{Тігі} \times \text{Тігі}$. Трапецияның ауданы (S_2) трапеция негіздерінің биіктікке көбейтілген жартысына тең

$$\frac{C_D + T \cdot T_2}{2} \times T_2 \quad (4)$$

Алынған деректерді келтірілген формулаларға ауыстыра отырып, фармакокинетикалық қисық астындағы аланды аламыз.

ПЭГ-гель негізінде жакпамай:

$$\underline{0,5 \times 145 \quad 145 \times 70 \quad 70 \times 25 \text{ мкг/час}}$$

$$^s \text{ Oci } C_2 \quad C_3 \quad \text{Ti } T_2 \quad T_3 = 2 + 2 \times 0,5 + 2 \times 0,0,5 = 116,25 \text{ мл}$$

Суппозиторийлер (ПЭГ):

$$\underline{0,5 \times 240 \quad 240 \times 130 \quad \text{I3Ox } 52,5 \text{ мкг/час}}$$

$$^s \text{ Oci } C_2 \quad C_3 \quad \text{Ti } T_2 \quad T_3 = 2 + 2 \times 0,5 + 2 \times 0,5 = 116,25 \text{ мл}$$

2. Элиминация константасын анықтау

Элиминация константасы ($tg \ X$) абсцисс осі мен полулогарифмиялык координаттарда стрептоцид концентрациясының фармакокинетикалык кысығы кыылыскан кезде түзілетін tg бұрышы, немесе Ke_i бұрыштык коэффициент! графикалык түрде аныкталады.

ПЭГ-гель негізінде жакпамай:

$$\underline{21 \text{ мм}}$$

$$Ke_i = tg = 20 \text{ мм} = 1,05 \text{ (час}^{-1}\text{)}$$

Суппозиторийлер (ПЭГ):

$$\underline{16 \text{ мм}}$$

$$Ke_i = tg X_2 = 20 \text{ мм} = 0,8 \text{ (час}^{-1}\text{)}$$

3. Сіңу тұрақтысын анықтау

Сіңу константасын анықтау K_{oi} тұрақты $K_e i$ элиминация константасында q туындысы ретінде өндіріледі: $K_{oi} = \xi \times K_e i$
 ξ константа элиминация туындысының мәні және Доста кесте бойынша қандағы дәрілік заттың ең жоғары концентрациясына қол жеткізу уақыты бойынша.

ПЭГ-гель негізінде жакпамай:

$$Ke_i X_{tmax} = 1,05 \times 0,5 = 0,525 \text{ (час}^{-1}\text{)}$$

$$\xi = 3,25$$

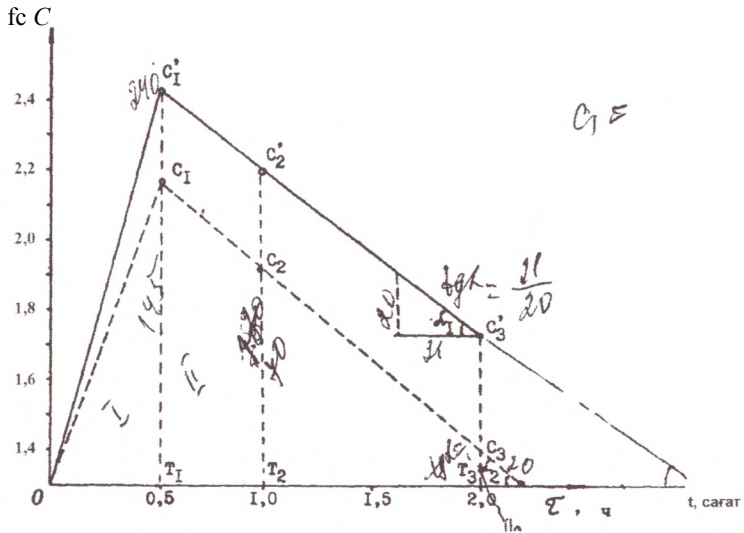
$$K_{oi} = 0,05 \times 3,25 = 3,4125 \text{ (час}^{-1}\text{)}$$

Суппозиторийлер (ПЭГ):

$$K_{ei} \times t_{max} = 0,8 \times 0,5 = 0,4 \text{ (час } ^{-1}\text{)}$$

$$\wedge = 5,0$$

$$K_{oi} = 0,8 \times 5,0 = 4,0 \text{ (час } ^{-1}\text{)}$$



14-сурет - әртүрлі дәрілік түрлерден қанға түскен стрептоцид концентрациясының жартылай арифметикалық координаттардағы уақытта тәуелділігі

4	$T_{ve} / * t_{max}$	ξ	$Kel * t_{max}$	5	$Kel * t_{max}$
1	2	1	2	1	2
7,7	0,305	15	0,193	700	0,009
7,8	0,302	16	0,184	800	0,008
7,9	0,299	17	0,176	900	0,007
8,0	0,297	18	0,169	1000	0,006
8,1	0,294	19	0,163		0,000
8,2	0,292	20	0,157		
8,3	0,289	21	0,152		
8,4	0,287	22	0,147		
8,6	0,285	23	0,143		
8,6	0,283	24	0,138		
8,7	0,281	25	0,134		
8,8	0,279	26	0,130		
8,9	0,277	27	0,127		
9,0	0,275	28	0,123		
9,1	0,273	29	0,120		
		72			

Қорытынды: "in vivo" әдісімен жүргізілген зерттеулер негізінде дәрілік қалып түрінің (жақпамай және суппозиторийлер) стрептоцидтің қанға сіңуіне әсерін зерттеу мақсатында қояндардың суппозиторийлерден дәрілік заттың сіңуі жақпамайға қарағанда 2 есе жоғары екендігі анықталды. Бұл қорытынды фармакокинетикалық параметрлердің есебімен расталады: суппозиторийлер үшін фармакокинетикалық қисық алаңы жақпамай на қарағанда 1,5 есе жоғары; сору константасы да суппозиторийлер үшін жоғары, ал элиминация константасы керісінше, жақпамайға қарағанда суппозиторийлер үшін аз.

Эксперименталды зерттеулермен бір уақытта суппозиторийден қанға түскен стрептоцид концентрациясы жақпамайлардан көп болғанын, демек, суппозиторийлердің емдік әсері белсенді болатынын расталды.

ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ ЕНГІЗУ ЖОЛДАРЫНЫҢ "IN VIVO» ТӘЖІРИБЕДЕГІ ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫ СІЦІРУ ПРОЦЕСІНЕ ӘСЕРІ

Тақырыптың өзектілігі. Биофармацевтикалық зерттеулер дәрілік түрлердің терапиялық әсеріне бірқатар фармацевтикалық факторлардың әсерін айқын көрсетті. Мұндай факторларға, атап айтқанда, дәрілік қалыптарды енгізу жолы және дәрілік заттардың қарапайым химиялық модификациясы жатады. Дәрілік зат құрамының елеусіз өзгеруі (мысалы, бір тұздың екінші тұзын ауыстыру, тұз - негізбен ауыстыру) немесе енгізу жолының өзгеруі дәрілік препараттың терапиялық әсерінің сипатына елеулі әсер ететіні дәлелденді. Фармацевт болып жатқан үдерістерді анық сезінуі, оларды дәрігерге түсіндіре білуі және оған дәрілік заттарды енгізу жолдарын негізделген тандауда, Аналогты препараттарды ауыстыруда көмектесуі тиіс. Бұл тақырыпты үйретудің теориялық және практикалық қажеттілігі түсіндіріледі.

ДӘРІЛІК ҚАЛЫП ТҮРІ ЖӘНЕ ОНЫ АҒЗАҒА ЕНГІЗУ ЖОЛДАРЫ

Дәрілік заттардың терапиялық тиімділігіне, дәрілік қалыптың әсері туралы көптеген зерттеулерде, дәрілік заттың оңтайлы белсенділігіне оны ұтымды дәрілік қалыпты тағайындағанда ғана қол жеткізілетіні анықталды. Сонымен қатар, бұл жағдайда дәрілік препараттардың ағзаға көптеген жанама әсерлерін болдырмауға болады.

Дәрілік қалып - бұл фармакологиялық тұрғыдан тиімді, дәрілік заттың қабылдау мен сақтауға ыңғайлы, жанама әсерінің минимумы кезінде оның оңтайлы терапиялық әсерін қамтамасыз ететін зат.

Қазіргі заманғы көзқарастар бойынша дәрілік қалып - бұл белсенді және қосымша заттардың диалектикалық бірлігі көрінісінің материалдық нормасы, сондай-ақ дәрілік препараттың терапиялық әсері.

Дәрілік қалып фармакотерапияның және өнеркәсіптік өндірістің ы. құрылымдық бірлігі болып табылады.

Фармация дәрілік калыпты дәрілік затты ағзаға тасымалдау құралы ретінде қарады. Осыған байланысты, негізінен дәрілік заттарды табиғи жолмен енгізудің ыңғайлылығы ескерілді, сондықтан пероральды ішу арқылы барлық дәрілік заттардың 70-80%-ы енгізіледі. Қандай да бір дәрілік калыпқа салыстырмалы зерттеулер жүргізілмеген, ал калыптасқан тәжірибе барлық дәрілік түрлердің ішінде ең танымал таблеткалар (барлық ДДҚ-ның 50%) қолданылатынын көрсетті. Педиатриялық практикада 70% - ға дейін сұйық дәрі-дәрмектер құрайды. Бұл пероральды жол - ең ыңғайлы, бірақ әрқашан тиімді емес. "Per os" енгізгенде көптеген дәрілік заттар энзиматикалық ыдырауға ұшырайды, белсенділігін жоғалтады, асқазан-ішек жолдарының шырышты қабығын тітіркендіреді, әртүрлі рН ортадағы 2-ден 8-ге дейін химиялық өзара әрекеттеседі. Бұл ретте ышырау өнімдері әртүрлі асқинуларды тудырады.

Эр препараттын даралығы мен наукастың патологиясы салдарынан резорбциялық процестер әртүрлі, сондықтан дәрілік заттар әртүрлі биожетімділігі бар. Сіңу процестеріне дәрілік түрдің эсер ету дәрежесі пероральді дәрілік түрден белсенді субстанцияны босап шығу қабілетімен және асқазанның, ішектің шырышты қабығымен байланыс жасау мүмкіндігімен және олардың бөлінділерімен өзара әрекеттесуімен анықталады. Босап шығу дәрежесі бойынша және тиісінше жақсы биологиялық жетімділікке сәйкес барлық пероральды дәрілік калыптарды мынадай қатарға орналастыруға болады: ерітінділер — эмульсия — суспензия - ұнтақтар - түйіршіктер - таблеткалар

Осыны ескере отырып, өнеркәсіп биожетімділігі жақсартылған дәрілік түрлерді шығаруды жолға қойды. Мысалы, амокциллиннің калыпты капсуласының орнына (биожетімділігі 75 %) "флексмоксин солиутаб" (биожетімділігі 95%) препараты шығарылады.

Дәрілік калып түрін таңдау бір мезгілде дәрілік препаратты ағзаға енгізу тәсілін (жолын) анықтайды. Әрбір енгізу жолы өз артықшылықтары бар, бірақ олардың әрқайсысы тиімді емес. Қандай да бір себептерге байланысты кейде тіпті препаратты көктамыр ішіне енгізу биожетімділікті камтамасыз етпейді. Мысалы, инъекция түрінде хориогонинмен емдеу кезінде наукастың эмоционалдык жағдайының өзгеруі, аллергиялық реакциялар байқалған, ал препаратты суппозиторий түрінде енгізу жағымсыз құбылыстар болтан жоқ. Жүрек декомпенсациясы құбылыстары кезінде жүрек гликозидтері препараттарының тиімді дәрілік формаларымен инъекциялар мен ректалды түрлерді есептеу керек, өйткені пероральді қабылдау ішек тітіркенуін (жараға, кан кету, ауырсыну)

іуғызады, бұл мұндай наукастарда шырышты кабыктардың сіну кабілетінің бұзылуымен байланысты. Препаратгы таблеткада колдану диспептикалык құбылыстармен, орталык нерв жүйесінің бұзылуымен және баска да асқинулармен бірге жүреді. Осылайша, дәрілік нысан тек жономикалык, эстетикалык жағынан ғана емес, ең алдымен препараттын <1>армакодинамикасы және фармакотерапияның казіргі заманғы іалаігтарын камтамасыз ету тұргысынан колдануға ыңғайлы, тиімді және ұтымды болуы тиіс.

БАҚЫЛАУ СҰРАҚТАРЫ

1. Дәрілік калып түрінің дәрілік заттың сіну тұрақтылығы мен жылдамдығына және оның кан плазмасындағы концентрациясына әсері.
2. Фармакодинамика-биофармацияның басты бағыттарының бірі.
3. Ағзаның функционалдык жүйелеріндегі дәрілік заттардың фармакодинамикасы (тыныс алу, кан, жүрек-тамыр жүйесі, ОЖЖ және т.б.).
4. Жануарлардың эртүрлі түрлерінің жекелеген органдарының биологиялык белсенді заттарға ребелсенділігіндегі фармакодинамикалык айырмашылықтар.
5. Дәрілердің биологиялык жетімділігін анықтау кезінде "in vitro" және "in vivo" әдістерін түзету мүмкін бе?

№ I мысал: барбамил ерітіндісін енгізу жолының ұйкының басталу жылдамдығына және егеуқұйрыктардың ұйыктататын әсерінің терендігіне әсерін анықтау.

Тапсырманы орындауға арналған нұсқаулықтар

Барбамилді зерттеу объектісі ретінде тандау препараттын терапиялык әсерін бакылаудың карапайымдышығымен байланысты. Эксперименты жеңілдету үшін (тек оқу максатында) эрбір енгізу жолына тек бір жануармен ғана шектелуге болады.

Тәжірибе салмағы мен жасы бірдей екі егеуқұйрык катысады. Жануарларды алдын ала өлшейді және деректерді кестеге енгізеді.

Бір ақ түсті егеуқұйрыққа "per os" каноли I % барбамил ерітіндісін 8 мг/100 г салмақ дозасында енгізеді. Басқа жануарларға барбамилдің аналогты дозасын ішастараішілік енгізеді. Препаратты енгізу уақыты мен жолын кестеге жазады.

Зерттелетін жануарларды ауаның кіруін қадағалай отырып, шыны қалпақтар астына салады. 10-15 минут ішінде жануарлардың мінез-күлқын бақылап, "бүйірлік жағдайдың" басталу уақытын және ұйқының басталуын белгілейді.

Одан әрі кезең-кезеңмен (әрбір 30 минут сайын) ақ егеу құйрықтардың жүріс-тұрысын, олардың белсенділігін, артқы аяқтардың миорелаксациясының басталуын, қозғалыс үйлесімінің бұзылуын, дремоталық жай-күйін байқап отырады. Алынған деректер 10-кестеге жазылады.

Қорытынды: ақ егеуқұйрықтардағы тәжірибелерде барбамилді ішастараішілік енгізгенде ұйықтататын әсері препараттын ұқсас дозасын ішке қолданғаннан әлдеқайда жылдамырақ байқалады.

Инъекциялық енгізу кезінде жануардың 3 сағат ішінде терең ұйқысы байқалады; сондай-ақ барбамилдің ұқсас дозасын оральды қолданған жағдайда терең ұйқының басталуы байқалмайды, бұл препараттын энтеральды енгізу кезінде биологиялық кедергілер арқылы өтуіне байланысты.

Осылайша, "in vivo" тәжірибелерінде эксперименттік түрде, оральды енгізгенге салыстырғанда инъекциялық енгізу жолы дәрілік заттардың салыстырмалы неғұрлым жылдам әсерін және биологиялық жетімділігінің жоғары деңгейін қамтамасыз етеді

10-кесте - әртүрлі енгізу жолдарында барамидің ұйықтатын әсерінің басталу уақыты және тереңдігі

№ р/с	Жануар массасы, г	Барба мил дозасы, мг	Енгізу жолдары	Енгізу уақыты	Басталу уақыты		Жануарлардың мінез-құлқы			
					Енгізілген сәттен бастап уақыт, мин.	"Бүйірлік-жағдайдағы" ұйқы»	0,5 сағ кейін	1, 0 сағ кейін	1,5 сағ кейін	2,0 сағ кейін
1.	190	15	Per os	1120	-	-	Артқы аяқтарды миорелак- сациялау	козғалыс жоқ қалғу	козғалыстың басталуы	толық белсенді лік
2.	190	15	В/б	1120	1135/20	1140/20	ұйқы	ұйқы	ұйқы	ояну

1-мысал. О уросем... енгізу... урезді... ағталу... *ылде... М...
 Бұл құжаттың мақсаты - ағамның денсаулығын жақсарту және оның өмір сүруін ұзарту.

Тапсырманы орындауға арналған әдістемелік нұсқаулар

Фуросемид немесе лазикс (4 - хлор-Н- (2-фурияметил)-5-сульфоамил - антретил қышқылы) ауыз арқылы колдануға арналған таблеткалар және парентеральды енгізуге арналған ампулирленген ерітінді түрінде шығарылады.

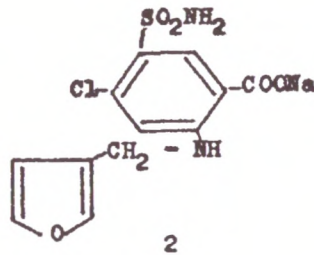
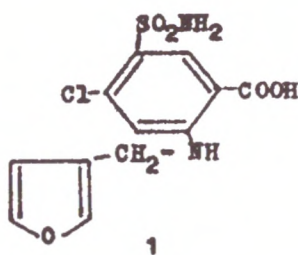
Таблетка құрамы:

Фуросемид	0,04
Сүт қанты	6,02
Бидай крахмалы	0,036
Тальк	0,003
Магний стеараты	0,001
1 таблетка	0,1001

Ерітінді құрамы:

Фуросемид	0,02
Күйдіргіш натр	0,064
Натрий хлориді	0,015
Су(С0г қаныққан)	2 мл-ге дейін
Ампула	2 мл

Таблеткаларда фуросемид қышқыл түрінде (1), ал ампулада - натрий тұзы түрінде (2) болады.



Фуросемидтің натрий тұзы суда оңай ериді, қышқыл түрі ерімейді, сондықтан олар жануарларға сулы ерітінді және суспензия түрінде енгізіледі.

Эксперименті жеңілдету үшін (тек оқу мақсатында) әр анықтамаға бір жануармен шектелуге болады.

Тәжірибе үш егеуқұйрықтың шамамен бірдей салмағы мен жасы бар. Жануарларды алдын ала өлшейді және деректерді кестеге енгізеді. "Per os" жануарларына препаратты енгізгенге дейін 0,5 сағат бұрын канюльдің көмегімен 1 мл тазартылған су енгізеді.

0,05 фуросемид таблеткаларының ұнтағын өлшейді (құрамында 0,02 препараттын болуы) және 2 мл дистилденген судан ступкада диспергирлейді.

Бірінші ак егеукүйрыкка ішке суспензияны енгізеді. 2 мл лазиксті (2 мл фуросемид натрий тұзы бар) ішке енгізеді.

Ескерту:

0,05 г ампутацияланған ерітінді болмаған жағдайда
ұнтақталған таблетка ұнтағын 2 мл-де ерітеді
0,06 м күйдіргіш натрий ерітіндісі.

Үшінші, бакылау жануарларына 2 мл тазартылған суды ішке енгізеді. Кестеге енгізу уақыты мен препараттың түрі жазылады.

Зерттеуге арналған жануарларды пластмасса шұңқырға салып, жоғарыдан дәке салфеткалармен жабады. Күйгыштың астына сыйымдышығы 10 мл өлшеуіш цилиндрлер орнатылады.

Диурездің басталуын және бөлінген несептің көлемін әрбір 30 минут сайын белгілейді. Деректер 11-кестеге енгізіледі. Алынған нәтижелер негізінде бөлінген несептің көлеміне уақыт тәуелділігінің графиктері жасалады.

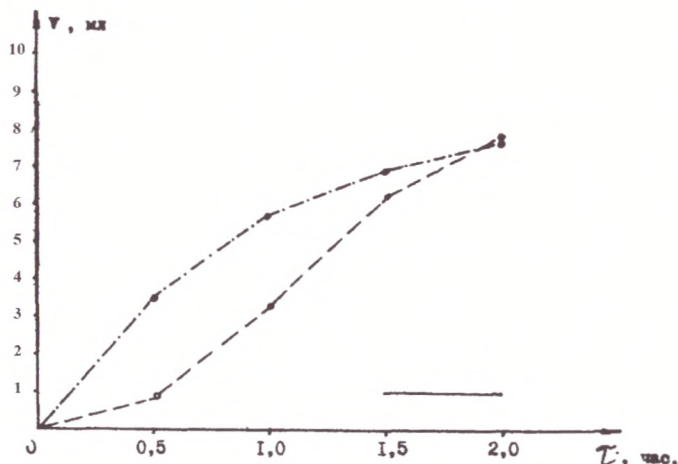
Соңғы 0,5 сағат ішінде бөлінген зәрдің көлемі $\Delta V / \Delta t$ шамасын табу үшін дифференциалдық графиктерді құру кезінде 2-ге көбейтіледі.

Мысалы, екінші жарты сағат (1 сағат)

$\Delta u / \Delta t = 2,3 \times 2 = 4,6$ (кышкылмен нысаны);

$v / \Delta t = 2,2 \times 2 = 4,4$ (натрий тұзы);

$\Delta u / \Delta t = 0 \times 2 = 0$ (бакылау).



15-сурет - бөлінген несептің көлеміне уақыт тәуелділігінің кестесі

11-кесте – егеуқұйрықтарда ішке енгізу кезіндегі фуросемидтің натрийлі және қышқылды формаларының диуретикалық әсерінің басталу жылдамдығы мен шамасы

№ р/с	Жануар массасы, г	Фуросемид дозасы, мг	Фуросемидтің химиялық формуласы	Енгізу уақыты	Бірінші диурез уақыты	Бөлінген несептің жалпы көлемі, мл			
						Соңғы 0,5 сағатта бөлінген несептің көлемі, мл			
					Енгізу уақыты, мин	0,5 сағ кейін	1,0 сағ кейін	1,5 сағ кейін	2,0 сағ кейін
1.	160	-	-	1150	1320/90	0/с	0/0	1,0/1,0	1,0/0
2.	160	20	Қышқылды	1150	1110/20	0,8/0,8	3,1/2,3	6,1/2,3	7,7/1,6
3.	160	20	Натрий тұзы	1150	1203/13	3,4/3,4	5,6/2,2	6,8/1,2	7,5/0,7

Ескертулер: Жануарлар экспериментінің соңында 0,5-1,0 мл су канюлінің көмегімен "per os" енгізу керек.

Қорытынды: фуросемид натрийлі тұз ерітіндісін ішке енгізу кышкыш форманың суспензиясын енгізумен салыстырғанда тез әсер етеді. Бұл суспензия енгізген кезде ішкі депо препаратының пайда болуымен байланысты.

Фуросемид ерітіндісін енгізген кезде ең жоғары диурез алғашқы жарты сағатта белгіленеді. Фуросемидтің кышкылдық формасының суспензиясын енгізу диурездің 1,5 сағатқа барынша баяу өсуін камтамасыз етеді.

Диурез мөлшері екі жағдайда да шамамен бірдей.

Осылайша, "in vivo" тәжірибелерінде дәрілік заттардың қарапайым химиялық модификациясының және дәрілік түрдің емдік әсердің басталу жылдамдығына және препараттардың биологиялық жетімділігіне әсері көрсетілген.

ТЕХНОЛОГИЯЛЫҚ ҮРДС

Технологиялық (өндірістік) процестер — бұл белгілі бір технологиялық әдістер мен операциялардан тұратын әдістер.

XX ғасырдың 60-жылдарына дейін препараттың тиімділігіне әсер ететін фактор ретінде дәрілік препараттарды дайындау әдісіне елеулі мән бермеді. Бұл үлкен дәрежеде дәрілік заттарды клиникалық пәндерден дайындау әдістері туралы ғылымды окшаулауға, оны жалпы технология - ортақ тауартану салаларының біріне айналдыруға ықпал етті.

Дәрілік препараттарға мұндай тәсілде олардың ағзадағы әсері фармацевтикалық технологияға байланысты болуы мүмкін екендігі ескерілмеген. Дәріханаларда және зауыттарда дәрілік препараттар жалпы технология ережелеріне дәл сәйкес дайындалды және салмағы, консистенциясы, геометриялық формасы, әсер ететін заттардың құрамы және т. б. бойынша тауартану принциптеріне сүйене отырып бағаланды.

Клиника жағдайында дәрілік препараттардың терапиялық тиімділігіне тәуелділіктің ашылуы оларды дайындау тәсілдеріне Қарағанда фармацевтикалық технология үдерістерінің жаңа түсінігін білдіреді. Заттағы өзгерістерді химиялық әдістермен анықтауға болмайды және тек биологиялық бағалау дәрілік заттың сапалылығын анықтау кезінде дұрыс болып табылады.

Биофармацевтикалық зерттеулер технологиялық процестердің рөліне, әсердің дамуында дәрілік препараттарды алу тәсілдеріне ғылыми түсінік беруге мүмкіндік берді. Биофармация калыптасқанға дейін бұл мәселеге көңіл бөлінбеген.

Қазіргі уақытта дәрілік препаратты алу тәсілі көп жағдайда дәрілік заттың тұрақтылығын, оның дәрілік түрден босап шығу жылдамдығын, сіңу қарқындылығын және соңында оның терапевтік тиімділігін анықтайды.

Дәрілік түрлердің физика-химиялық, физика-механикалық және басқа да сипаттамаларына байланысты оларды дайындаудың ерекше әдістері мен аппаратураны қолданады. Мысалы, суппозиторийлерді дайындау кезінде дәрілік заттарды ұсақтау, елеу, негізді еріту, араластыру, суппозиторий массасын калыптарға күйю. Дәрілік түрлерді дайындаудың өндірістік процесінің технологиялық операцияларының әртүрлілігі арасында барлық операциялар дәрілік заттардың физикалық-механикалық

касиеттеріне катысты да, олардың препараттардың фармакокинетикасына эсер ету аспектісінде де бірдей емес. Фармакотерапиядағы дәрілік түрлердің маңыздылығы және олардың таралуы және олардың өндірістік үдерістерінің зерттелу дәрежесі бірдей емес салкындату және т.б.; таблеткаларды алу кезінде - ұсактау, кептіру, елеу, араластыру, түйіршіктеу, түйіршіктеу, престоу, таблеткаларды кабыкпен жабу жүзеге асырылады.

Таблеткалардың танымалдылығының, оларды баска дәрілік түрлермен салыстырғанда басым колданудың аркасында олар ХХ ғасырдың ортасындағы негізгі дәрілік түрлердің біріне айнады және фармацевтикалык және биофармацевтикалык түрғыдан зерттелген. Бұдан баска, постадиялык операциялардың олардың физикалык-механикалык касиеттері мен фармакотерапиялык тиімділігіне әсерін анықтау максатында таблеткаларды алудың барлык кезеңдері кең зерттеуге жатады. Әсіресе мүкіят тәжірибелік зерттеуге түйіршіктеу, престоу, кептіру және т. б. сиякты операциялар жүргізілді. Теориялык және тәжірибелік жолмен өткен ғасырдың 60-шы жылдары таблеткаларды дайындау кезінде таблеткалау сатыларын пайдалануға ұтымды селективті амалдың қажеттілігі негізделді.

Технологиялык операциялардың баска дәрілік түрлерді (суспензиялар, эмульсия, линименттер, аэрозольдер және т.б.) алу кезіндегі физикалык-механикалык және биофармацевтикалык сипаттамаларға әсері аз дәрежеде зерттелген.

Дәрілік түрлерді дайындаудың технологиялык процесінде дәрілік препараттар өндірісінің біркатар сатылары үшін ортақ қайталанатын операциялар да бар. Өндірістік процесстерде дәрілік заттарды дәріханаларда немесе зауыттарда дайындау кезінде эртүрлі технологиялык тәсілдер колданылады: ұсактау, кептіру, сүзу, стерилдеу, мұздату және т. б.

Технологиялык сатылар технологиялык регламентте көрсетілген өз параметрлері мен режимдеріне ие. Бұл параметрлерді сақтамау өндеу кезінде дәрілік заттардың белгілі бір өзгеруіне әкеледі, өйткені механикалык, сәулелік, жылу, дыбыс және баска да әсерлердің барлык түрлері молекулалардың деструкциясын (механикалык-крекинг) туындатады. Әсер етуші заттардың инактивациясына немесе алынған косылыстардың уыттылығына жауапты затка механикалык түрленуді тудыратын криолиз, пиролиз, фотолиз, радиолиз, механолиз құбылыстары белгілі.

Молекулалардың механокекингінін нәтижесінде еркін радикалдар пайда болады, олар еркін радиалды реакцияда уытты пероксидті қосылыстар кұрай отырып, оттегімен химиялық байланысқа түсе алады немесе белсенді емес полимерлер кұрай отырып, өзара әрекеттесе алады.

Әр түрлі әсер ету заттарына механохимиялық түрлену мәселелерімен ғылымның жаңа саласы — механохимия айналысады.

Дәрілік препаратты орау сапасы мен сақтау мерзімі, қабықтың болуы да терапиялық белсенділікке елеулі әсер етеді.

Дәрілік препараттарды дайындау кезінде субъективті факторлар да маңызды рөл атқарады. Әсіресе бұл ұсақ сериялы өндіріске қатысты. Мысалы, дәріханада технологиялық операциялар мен тәсілдерді таңдау маманның біліктілігі мен білім деңгейіне, оның өндірістік тәжірибесіне, аналитикалық ойлауына, жағдайға және т.б. байланысты және осы факторлардың барлығы өндірілетін өнімнің сапасына әсер етуі мүмкін.

Фармацевт дәрілік препараттарды дайындау кезінде әртүрлі өзгермелі факторларды ескеру үшін жоғары дайындық деңгейі болуы тиіс

ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ФАКТОРЛАР ЖӘНЕ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Қазіргі заманғы бәсекеге кабілетті дәрілік препаратты әзірлеу үшін дәрілік препарат компоненттерінің биологиялық объектілермен және биологиялық беттермен: ақуыздармен және кан жасушасаяар_{ымен?} тамырлармен, шырышты кабыктармен, тері тіндерімен және т. б. өзара әрекеттесуі кезінде болатын биофармацевтикалық процестердің $TeTi_{iv-xe}P_{fl}$ терең білу керек.

Сондықтан косымша және дәрілік заттардың әртүрлі жасушадардың мембраналарының ақуыздарымен және липидтерімен өзара әрекегтесу механизмдерін жан-жақты зерттеу, сондай-ак косымша заттардың құрамын және препаратты енгізу тәсілін онтайландыру үшін дәрілік препараттардың фармакокинетикасын зерттеу кажет.

Фармакокинетика дәрілік заттардың ағзадан сіңу, Таралу, биотрансформация және шығарылу кезендерін камти отырып, биологиялық сұйықтыктар мен мүшелердегі дәрілік заттардың $ca_{i_{алык}}$ және сандык өзгерістерін зерттейді. Биофармация, фармакокине_{икага} Караганда, осы процестерді жүзеге асыру шарттарын ғана зерттейді.

Заманауи биофармацевтикалық зерттеулер препараттардың фармакокинетикалық сипаттамалары мен оның физика-химиялық параметрлерін тандау, дәрілік түрі мен енгізу жолдары, көмекші заттар мен технологиялық процесс арасындағы тәуедділікті белгі_{леУГе} бағытталған. Дәрілік препараттарды әзірлеудегі фармакокинетик_{аның} рөлі, сондай-ак дәрілік заттардың фармакодинамикалық және фармакокинетикалық аспектілері н. Я. Головенко, А.И. Тенцова, а.Д. Назаров, В.В. Чистяков, В.А. Горьков, F. Kozjek, s. Primozic, E. Zathur_{е,ку,} P.G. Welling, J.T. сияқты ғалымдардың жұмыстарында жан-)_{кақты} көрсетілген.

Препараттың фармакологиялық әсерінің дәрежесі ең алдымен ағзаға сінетін дәрілік заттың мөлшеріне байланысты. Өз кезегінде сіңу $гтроесP_{1e}$ дәрілік түрі және оны енгізу жолы сияқты фармацевтикалық фактор әсер етеді, оны дұрыс тандау фармакологиялық әсері енгізілген Жерден заттарды босап шығу және тасымалдау үшін кажетті жағдайлар жасайды. Дәрілік түрден дәрілік затты босап шығу кезінде оның физикадық-химиялық касиеттері (мысалы, дисперстік дәрежесі, ерігішүігі,

липофильділігі және т.б.), қосымша заттардың табиғаты және олардың мөлшері, сондай-ақ ағзаның эндогенді факторлары маңызды рөл атқарады.

Сіңу процесіне әсер ететін эндогенді факторлар (асказан немесе ішек ортасының рН, тамақтың, сұйықтықтың, ферменттердің болуы және т. б.) және олардың дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі толығырақ қаралды.

Дәрілік препараттың емдік әсері болуы үшін дәрілік затты оның фармакологиялық әсері жүзеге асырылатын органдар мен тіндерге жеткізу қажет. Патологиялық процеспен зақымданған органға дәрілік зат тасымалдау жүйесі — кан арқылы жеткізіледі. Тіннің жасушасынан тасымалдау жүйесіне кіру үшін дәрілік зат дәрілік препаратты ағзаға енгізу тәсіліне байланысты белгілі бір жолдан өтуі тиіс.

Инъекция ішінде дәрілік зат бірден және толығымен кан арнасына түседі. Кан ағымына түспес бұрын "баска" енгізу жолдарында дәрілік зат жасушалардың биологиялық мембраналары мен гистогематикалық тосқауылдар арқылы өтуі тиіс.

Босап шыққан дәрілік зат диффузия жолымен сіңу бетіне жетеді. Сіңу процесі пассивті диффузия, заттың ағзаның ақуыздарымен белсенді тасымалдау немесе цитоз арқылы жүзеге асырылады. Дәрілік заттардың сіңірілуі жасушалық мембрананың құрылымына байланысты. Жасушалық мембрананың төрт түрі бар:

- тері тесіктері бар-конвекция және заттар молекулаларының диффузиясы сумен толтырылған тесіктер арқылы өтеді;
- ұсақ тесіктері және жартылай өткізбейтін қабаттары бар-салыстырмалы үлкен молекулалық массасы бар электрлік емес молекулалардың диффузиясы жүзеге асырылуы мүмкін;
- бос арасы жоқ-тек май еритін иондалмаған молекулаларды диффузиялай алады;
- спецификалық заттар-белсенді тасымалдаушы затпен кері байланыс жасайтын тасымалдаушы-ерекше заттардың молекулаларының көмегімен жүргізілуі мүмкін.

Ірі және қиын еритін молекулаларды тасымалдау пиноцитоз арқылы — мембрананың қозғалысы және бөлшектер айналасында ультрамикроскопиялық көпіршіктер-вакуольдердің пайда болуы арқылы жүзеге асырылады.

Кез келген жолмен канға түсетін дәрілік заттар барлық ағзаға таралады және біркелкі "ағза мүшелеріндегі жылжымалы тепе-теңдік жағдайы анықталғанға дейін канның барлық көлемінде бөлінеді.

Фармакокинетикалық үдерістердің өз ерекшеліктері бар және олардың тиісті көрсеткіштері көптеген факторларға байланысты. Көптеген авторлардың пікірі бойынша (Н.Я. Головенко, I. Frick, M. Cibaldi және т. б., 2002), фармакокинетиканың барлық кезендері үшін ортақ болып табылатын іргелі сипаттамалар бар:

- дәрілік препараттың құрылымы және физикалық-химиялық қасиеттері;
- орта, оның еритін қабілеті, диссоциациясы;
- биологиялық мембрананың түрі;
- жасушалық және тіндік өткізгіштігі (диффузия, белсенді көлік, цитоз).

Фармакокинетикалық параметрлерді талдау үшін препараттың ағзада тұрған жерінде концентрациясын анықтау неғұрлым мәселе болып табылады. Осы кезеңде пайда болған кәте одан кейінгі зерттеулер жоқ.

Фармакокинетикалық зерттеулердің жоғары дәлдігіне үлгілерді дайындаудың жаңа технологияларын және эксперименттік жабдықтарды (қазіргі заманғы хроматографиялық аспаптар және т.б.) енгізу арқылы қол жеткізіледі.

Сіңу процесі дәрілік заттың физикалық-химиялық қасиеттеріне байланысты. Биологиялық мембрананың үш қабатты құрылымы (ақуыз-липид— ақуыз) екенін ескере отырып, дәрілік заттардың ену үшін соңғылары екі есе ерігіш болуы қажет, яғни бұл процесс сулы және липидті фазаларда да орын алуы қажет. Фармацияда қосылыстардың бұл қасиеті липофильділік деп аталады. Ионогенді гидрофильді дәрілік заттардың сіңімділігін липофильді антииондарды (J. Ivan, E.) пайдалану арқылы арттыруға болады. Min-ker, W. Suss, E. Дәрілік заттарды трансдермалды жеткізуді жеделдету үшін, промоторлардың (н. Loth, 1990) көмегіне жүгінеді. Трансдермальды композицияларды енгізу үшін қолданылатын дәрілер ретінде диклофенак, атропин сульфаты, скополамин гидробромид және т. б. сипатталған.

Сору кезінде препараттың рН және диссоциация дәрежесі сияқты физикалық-химиялық сипаттамаларының эсерін ескеру керек. Қазіргі заманғы ұсыныстарға сәйкес (Липински және т. б., 1997) дәрілік заттардың оңтайлы физика-химиялық көрсеткіштері бар:

- протон донорларының саны 5-тен көп;
- протондар акцепторларының саны 10-нанкөп;
- логарифмдік шкалада ($\log P$) көрінетін заттың еріту кезіндегі таралу коэффициенті (P).

- молекулалық масса (М.) 500-ден көп.

Мұндай заңдылық липофильділікке, молекулалық массаға және молекулалардың пайда болу қабілетіне, сутекті байланыстарға негізделеді. Бұл жағдай тасымалдаушы ақуыздарының аркасында торға қозғалатын қосылыстарға сәйкес келмейді.

Молекулалық массадан басқа, заттың гематоэнцефалиялық бөгет арқылы ену қабілеті көрсеткіштерінің бірі молекулалардың бетінің полярлығы болып табылады. Бұл үшін ең жақсы жағдайлар: молекулалық массасы 450-ден кем; полярлығы 9 нм-ден кем болуы тиіс.

Қан ағымына түсіп, зат қан плазмасының ақуыздарымен және дәрілік препараттардың метаболизмін катализдейтін ферменттермен өзара әрекеттеседі, белгілі бір жолдан өтеді, соның нәтижесінде оның белсенділігін ішінара немесе толық жоғалтады. Ең көп терапевтік әсері инъекцияға арналған дәрілік түрлер, атап айтқанда көктамыршілік және тамыр ішілік әсер етеді. Ең жоғары терапиялық белсенділікті сақтауға соңғы жылдары пайдаланылатын липосомалық дәрілік түрлер ықпал етеді, олар патологиялық үдерісті окшаулау аймағына қосылыстарды жеткізеді және тек сонда ғана дәрілік заттарды босатады. Ниосомалар туралы деректер пайда болды (ионогенді емес ПАЗ негізіндегі везикулдар, атап айтқанда полиоксэтиленалкильді эфирлері), олар тері және шырышты қабықтар арқылы дәрілік заттарды енгізуді оңтайландыру үшін қызықты және перспективалы дәрілік түрі ретінде қарастырылады.

Дәрілердің биохимиялық айналу жолдарын болжау үшін липофильділіктен, тиісті молекуланың көлемі мен бетінен басқа, ферменттермен шабуыл жасауы мүмкін топтардың болуын және оптикалық қасиеттерді ескеру қажет. Қазіргі уақытта фармакокинетиканың жаңа бағыты - стереофармакокинетика дамиды.

В.К. Пиотровский мен А.А. Фирсовтың деректері бойынша медициналық практикада құрамында бір немесе бірнеше оптикалық белсенді орталықтары (энантиомерлер қоспасы) бар хиральді препараттарды пайдаланған кезде фармакологиялық белсенділік айтарлықтай өзгереді.

Метаболизмге қарапайым химиялық модификация айтарлықтай әсер етеді. Ағзада өтетін химиялық реакциялар нәтижесінде заттың молекуласына енгізілген жаңа функционалды топ терапиялық әсерінің сипаты мен күшін оның фармакологиялық белсенділігінің (прокарствия) жоғарылауы жағына да, оның төмендеуі жағына да өзгертеді. Бұл ретте бауыр арқылы алғашқы өту әсері өзгереді, ол көптеген дәрілік

препараттардың метаболизмінің негізгі органы болып табылады. Метаболизм нәтижесінде қосылыс химиялық табиғаты бойынша Терапиялық эсердің ұзақтығы көптеген факторларға, атап айтқанда, плазмадағы зат айналымының ұзақтығына байланысты. Дәрілік заттарды плазма ақуыздарымен байланыстыру олардың с тіндеріндегі және эсер ететін жердегі концентрациясын шектейді, өйткені олардың мембраналар арқылы өту процесі қиындайды, соның салдарынан ерекше белсенділік жоғалады. Сонымен қатар, терапиялық эсердің ұзақтығы ауыспалы фармацевтикалық факторларға байланысты. Мысалы, ұзақ эсерді суспензия сияқты дәрілік нысанда нашар еритін заттарды көрсетеді. а электрофильді болуы мүмкін және биологиялық макромолекулалармен өзара әрекеттесуі мүмкін, улы құбылыстар, мутагенез, канцерогенез және т. б.

Препараттардың биохимиялық тұрақтылығын зерттеу немесе олардың өзгеру жолдарын анықтау үшін әртүрлі математикалық әдістер әзірленді.

Алайда, ерекше технологиялық әдістер мен көмекші заттарды қолдана отырып, эсердің тез басталуы үшін жағдай жасауға болады, бірақ мұндай дәрілік препараттар ағзадан тезірек шығарылады.

Осылайша, ағзадағы дәрілік препарат ағзадан жеңіл шығарылатын полярлық (суда еритін) метаболиттердің пайда болуымен физикалық-химиялық және биохимиялық өзгерістерге ұшырайды.

Дәрілік заттар ағзадан метаболиттер түрінде немесе өзгеріссіз түрде босап шығуы мүмкін. Элиминация бүйрек, тер, сілекей және сүт бездері, нәжіс арқылы жүзеге асырылады. Көптеген дәрілік заттар бүйрек арқылы және асқазан-ішек жолдары арқылы бөлінеді. Дәрі-дәрмектерді бөлу кезінде фармацевтикалық факторларды ескеру қажет.

Экскрецияға эсер ететін препараттың физика-химиялық сипаттамаларының арасында салыстырмалы молекулалық масса үлкен маңызға ие. Мысалы, Нігом және басқа да авторлардың (1972) деректері бойынша несеппен 300-ден кем молекулалық массасы бар заттар шығарылады. Егер молекулалық массасы 300 артық болса, дәрілік препараттың пропорционалды бөлігі өтпен бөлінеді.

Дәрілік препараттардың биологиялық өзгеруі, әдетте, олардың гидрофильділігінің жоғарылауына ықпал етеді, бұл бүйрек каналдары эпителийінің реабсорбциясын төмендетуге және ағзадан шығаруға әкеп соғады. Мұндай қосылыстар сондай-ақ өтпен немесе ішек эпителийі

арқылы бөлінуі мүмкін. Сілекей және өкпе арқылы ұшатын заттар бөлінеді. Бұл препараттарды аэрозоль түрінде енгізген кезде ескеру қажет.

Шығарылуға елеулі эсер зэр мен дәрілік препараттардың рН бар. Мысалы, қышқыл ортасы бар препараттар несептің қышқыл реакциясы кезінде тез шығарылады, керісінше, әлсіз негіздер - сілтілі ортада. Мысалы, морфин гидрохлоридінің, кодеин фосфатының, хининнің сульфатының, новокаиннің элиминациясы қышқыл несепте артады, ал сілтілі ортада барбитур қышқылының, салицилаттардың туындылары мен сульфаниламидті препараттар тезірек шығарылады.

Ағзамен дәрілік заттардың бөлінуін және эсер етуі туралы материал бұдан эрі жазылған эртүрлі патологиялық факторларды өзгертеді.

Қосылыстардың химиялық құрылымына сэйкес фармакокинетикалық зерттеулер аспектісінде барлық дәрілік заттар шартты түрде "қатты" және "жұмсақ" болып бөлінеді. "Қатты" дәрілер ксенобиотиктер метаболизмін катализдейтін ферменттермен өзара эрекеттеспейді. Мұндай препараттармен жұмыс істеу оңай, өйткені олар үшін болжамдық алгоритмдер бар. "Жұмсақ" дәрілер метаболизмге қабілетті. Мұндай препараттарды эзірлеудегі басты міндет олардың метаболизмін анықтау және аталған процесс басқарылатын болатын жағдайлар жасау болып табылады. Осы максатта эртүрлі аналитикалық әдістер эзірленді.

Алайда, бұл әдістер зат метаболизмінің жаппай скринингі үшін қолайлы емес. Қосылыстардың метаболитикалық трансформациясындағы негізгі мәселе-молекуланың биохимиялық тұрақтылығын болжау. Оны шешу үшін ферментология (энзимдердің белсенді орталықтары) және химия (заттардың құрылымы және олардың физика-химиялық қасиеттері) саласында білім қажет.

Қазіргі уақытта молекуланың барлық учаскелерін сипаттауды қамтитын алгоритмді эзірлеуге болатын теория немесе модель жоқ. Бірқатар ғалымдардың (М.Я. Головенко және т.б.) пікірі бойынша, трансферлік учаскені модификациялау жағдайында дәрі-дэрмек жасау кезінде молекуланың эффектофорлық бөлігін бұзбау қажет.

Осылайша, молекулалық дизайнның жалпы схемасында және жаңа дәрілік затты зерделеуде "лиганд-биологиялық нысан" өзара эрекеттесу механизмдерін және оның организмдегі метаболизм процестерін кешенді ескеру қажет.

ДӘРІЛЕРДІҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ ЖЕТІМДІЛІГІ

Клиникалық практикада белгілі бір белсенді заттары, дәрілік түрлері мен дозалары бар, бірақ әртүрлі өндіруші фирмалар шығаратын препараттарды генерик деп атаймыз, олар терапевтік тиімділігі бойынша да, жанама әсерлердің пайда болу жиілігі мен айқындылығы бойынша да ерекшеленуі мүмкін.

Мұндай айырмашылықтардың маңызды себептерінің бірі қолданылатын дәрілік түрден дәрілік заттың биологиялық жетімділігі, яғни оның әсер ету кезеңі мен сіңу дәрежесі болып табылады. Препараттың әсеріне және оның адам ағзасына түсу дәрежесіне дәрілік заттың құрамындағы белсенді заттың босап шығу сипатына айтарлықтай әсер етуі мүмкін.

Биожетімдік - бұл белсенді субстанцияның жылдамдық пен дәрежесіне қарай, оның болжамды әрекет ету орнында жинақталуы. Биожетімділікті анықтау үшін жаңа алынған қандағы, қан сарысуындағы немесе плазмасындағы белсенді заттың концентрациясының шамасына қарай анықталады.

Әртүрлі фирмалардың және әртүрлі өндірістік сериялардың препараттарын сатуда бар ингредиенттердің сіңуіндегі айырмашылықтар пациенттің ағзасына дәрілік заттың тым көп немесе тым аз мөлшерін түсуіне әкелуі мүмкін, ал бұл өз кезегінде пациенттерді емдеуде терапиялық сәтсіздікке, елеулі жағымсыз салдарға немесе жанама реакцияларға әкелуі мүмкін.

Дәрілік заттың метаболизмінде негізгі рөлді екі дәйекті процесс атқарады:

- дәрілік затты дәрілік түрден ерітіндіге босап шығу;
- ерітілген дәрілік заттың биологиялық мембраналар мен бауыр арқылы өтуі.

Соңғы жылдары Украинада тіркеуге ұсынылатын шетелдік және отандық дәрі-дәрмектердің саны айтарлықтай өсті. Олардың көпшілігін (80%-ға дейін) генерик препараттары-бірегей препаратқа патенттің қолданылу мерзімі тоқтатылғаннан кейін түрлі фармацевтикалық фирмалар өндіретін дәрілік заттар құрайды. Генерик препараттарда тиісті түпнұсқа құрал сияқты сол дозада және сол дәрілік нысанда белсенді зат бар. Сонымен қатар клиникалық практика бірдей дозада бірдей белсенді

заттары бар, бірақ әр түрлі өндірушілер шығаратын препараттар терапиялық тиімділігі бойынша да, олардың тудыратын жанама әсерлерінің жиілігі мен айқындылығы бойынша да айтарлықтай айырмашылығы бар екенін көрсетті.

Дәрілік заттардың биологиялық әсері едәуір дәрежеде олардың жүйелі қан ағымына, сондай-ақ олардың ерекше әсері болатын ағзалар мен тіндерге түсу ерекшеліктерімен анықталады. Препараттардың бұл қасиетін биожетімділік түсінігі сипаттайды. Биожетімділіктегі айырмашылықтар көп жағдайда құрамында бір белсенді заттары бар препараттардың терапиялық тиімділігінің айырмашылықтарына байланысты.

Биожетімділік (БЖ) - енгізілген дәрілік заттың бір бөлігі, ол пероральді, бұлшықетшілік, ингаляциялық және басқа да енгізу жолдарында жүйелі қан ағымына түсетін, енгізу кезінде зат 100%-ға тең, ал басқа енгізу жолдарында (переоральді, ректальді, бұлшықетшілік және т.б.) — айтарлықтай төмен және ешқашан 100% - ға жетпейтіндігі анық.

БҰҰ ДДҰ ұсынымдарына сәйкес биологиялық жетімділік шарасы зерттелетін дәрілік нысанда (А) тағайындалған сорылған дәрілік зат санының сол дозада тағайындалған, бірақ стандартты дәрілік нысан түрінде (Б), яғни $ДБ = (а: б) \cdot 100$ сорылған сол дәрілік заттың мөлшеріне қатынасы (пайызбен) болып табылады. Дәрінің биожетімділігі көбінесе зерттелетін және стандартты дәрілік түрлерді тағайындау кезінде қан плазмасындағы дәрілік заттың концентрациясының өзгеруін салыстырмалы зерттеу жолымен анықталады. Егер стандартты дәрілік нысан ретінде 100% биожетімділікті қамтамасыз ететін көктамыр ішіне енгізу үшін (көктамыршілік инъекция, инфузия) ерітінді пайдаланылса, абсолюттік биожетімділікті (АБД) анықтауға болады. Ол плазмадағы немесе қан сарысуындағы заттың концентрациясын уақыт бойынша өзгерту қисық астындағы ауданды өлшеу жолымен анықталады. Алқап қисық "концентрация - уақыт" (AUC - аббревиатура ағылш. area under curve - қисық астындағы аудан) - бұл фармакокинетикалық қисық пен координат осьтерімен шектелген фигураның ауданы ($AUC = Cq/Kf$, мұнда CO — қан сарысуындағы заттың бастапқы концентрациясы, K_{el} - элиминация жылдамдығының константы). Организмдегі препараттың кинетикасының сызықтық кезінде AUC шамасы жүйелі қан ағымына түскен препараттың жалпы санына (дозасына) пропорционалды. Қисық бөлігінің астындағы ауданды жиі анықтайды (нөлден кейбір уақытқа дейін). Бұл параметр AUCf ретінде белгіленеді, мысалы 0-ден 8 сағатқа дейін-

AUC8. Абсолюттік биожегімділігі зерттелетін әдіспен (ауызша, бұлшықет ішіне немесе басқаларға) енгізгеннен кейін AUC-ке көктамыр ішіне енгізгеннен кейін қатынасына тең.

Сыналатын дәрілік препараттан және салыстыру препаратынан дәрілік заттың сіңуінің салыстырмалы дәрежесін сипаттайтын салыстырмалы биожегімділігі да маңызды көрсеткіш болып табылады. Салыстырмалы биожегімділік (СБЖ) өндіріс технологиясы өзгерген кезде дәрілік препараттардың әртүрлі сериялары үшін және әртүрлі фирмалармен өндірілген препараттар үшін анықталады. Әдетте салыстырмалы биожегімділік (СБЖ) дәрілік препараттарға бір енгізу жолында орнатылады, бірақ СБЖ-ті және әртүрлі енгізу жолдарында анықтауға болады. СБД анықтау үшін бір рет немесе бірнеше рет енгізгеннен кейін қандағы дәрілік заттың мөлшері немесе оның несеппен экскрециясы туралы деректер пайдаланылады. Алынған нәтижелердің анықтығын зерттеудің айқас әдісін қолданғанда айтарлықтай артады, бұл ағзаның физиологиялық және патологиялық жағдайының дәрілік заттың биожегімділігіне әсерімен байланысты айырмашылықтарды жоюға мүмкіндік береді.

СБЖ сондай-ақ бір дәрілік затты тамырдан тыс енгізу үшін екі түрлі дәрілік нысанның биожегімділігін салыстыру үшін анықталады.

Пероральді қабылдау кезінде бауырда метаболизмге едәуір ұшырайтын препараттар үшін жалпы биожегімділік ұғымы қолданылады. Жалпы биожегімділігі-пресистемдік метаболизм ("бірінші өту әсері") нәтижесінде сіңу процесінде пайда болған өзгермеген түрде және метаболиттер түрінде жүйелі қан ағымына жеткен, ішке қабылданған препарат дозасының бір бөлігі.

Соңғы уақытта түрлі препараттар басқа дәрілік заттардың тіндермен байланыстырылуын өзгерте алады. Осылайша, хинидин дигоксинді миокардта байланысатын жерден ығыстырады. Нәтижесінде қандағы Дигоксин деңгейі өседі.

Неврология үшін гематоэнцефалдық бөгеттің (ГЭБ) өткізгіштігінің дәрілік препараттарды қосындыланған қолдануда өзгеру фактісі маңызды болып табылады. Сонымен, кофеин мен эуфиллин менингококтық менингит кезінде пенициллиндердің жұлын сұйықтығына енуін арттырады. Осындай әсер пробенецидті амоксициллинмен бірге қолданғанда байқалады. ГЭБ арқылы дәрілердің енуіне этил спирті елеулі әсер етеді.

pH өзгерістері, сондай-ақ, егер pH соңғыларының физиологиялық мәндер шегінде болса, дәрілік заттардың таралуына әсер етуі мүмкін. pH төмендеуі қышқыл дәрілік заттардың жасушаға (мысалы, интоксикация кезінде ацетилсалицил қышқылы", метаболикалық ацидоз құбылыстарымен өтетін), ал сілтілі - экстрацеллюлярлы кеңістікке енуіне ықпал етеді. Бір мезгілде pH төмендеуі сілтілі заттардың ренальдік шығарылуына қолайлы, сондықтан олардың концентрациясы азаяды.

Биотрансформация. Көптеген дәрілік заттардың биотрансформациясы микросомальды ферменттердің әсерінен бауырда жүзеге асырылады. Әдетте, ол екі кезеңнен өтеді. Бірінші кезеңде бастапқы қосылыспен салыстырғанда фармакологиялық белсенділігі Жоғары немесе аз болуы мүмкін метаболиттер пайда болады. Екінші кезеңде бұл метаболиттер суда еритін конъюгаттарға айналады, олар ағздан оңай шығарылады.

Спецификалық емес тотығу реакциялары процесінде метаболизмнің бірінші кезеңінде дәрілік заттар, басқа да экзогенді заттар, сондай-ақ эндогенді лигандар арасындағы ферменттердің "болуы" үшін бәсекелестік болуы мүмкін. Бұл дәрі-дәрмектің күшеюіне әкелуі мүмкін. Өкінішке орай, көптеген жағдайларда препараттардың бәсекелестігі өзара қарым-қатынасының клиникалық мәні әзірге анықталған жоқ.

Дәрілердің биологиялық жетімділігінің негізгі көрсеткіштері

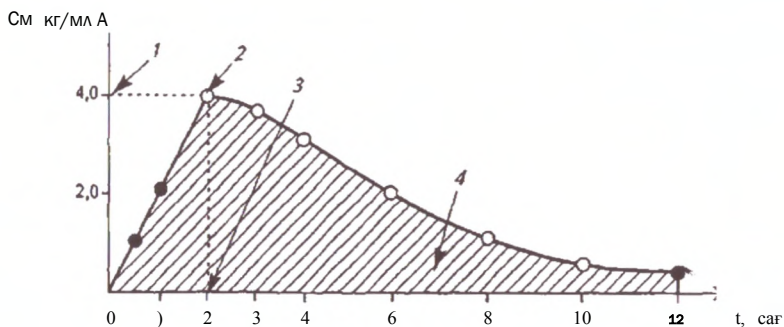
Дәрілік препараттардың биожетімділігін зерттеу кезінде мынадай параметрлер неғұрлым маңызды болып табылады:

- > қандағы дәрілік заттың ең жоғары концентрациясы (шыңы);
- > максималды концентрацияға жету уақыты;
- > уақыт бойынша плазмадағы немесе қан сарысуындағы дәрілік зат концентрациясының өзгеру қисығы астындағы аудан .

Дәрілік препараттардың биожетімділігін зерттеу кезінде пайдаланылатын фармакокинетиканың негізгі параметрлері 16 суретте көрсетілген.

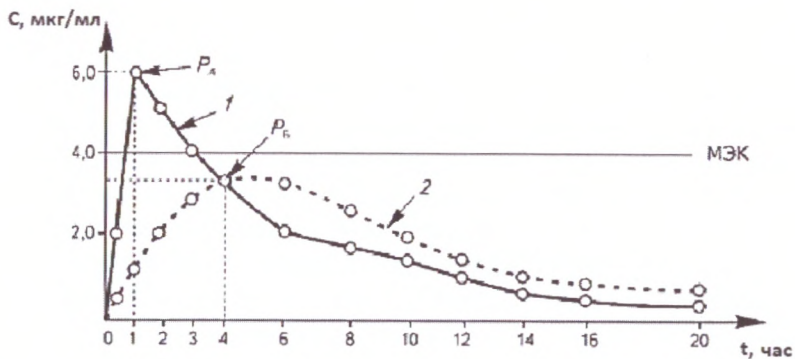
Концентрация шыңы көрсеткішінің практикалық мәні 17 суретте жақсы көрсетілген, онда екі қисық әртүрлі дәрілік түрлердегі (А және Б) бір заттың қандағы концентрациясының кинетикасын бейнелейді. Көлденең сызықпен ең төменгі тиімді концентрация (ТТК) белгіленген, бұл зат терапевтік әсер етеді (4 мкг/мл). Бұл ретте Б дәрілік түрінде

дәрілік зат толық сіңірілетінмен, бірақ терапиялық әсер көрсетпейді, себебі ТТК-ке жетпейтіндіктен.



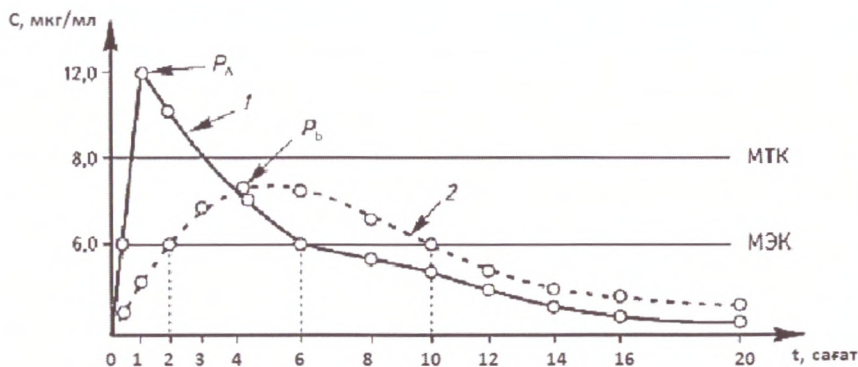
Сурет-16 - дәрілік препараттардың биожетімділігін зерттеу кезінде пайдаланылатын фармакокинетиканың негізгі параметрлері:

1 - ең жоғары концентрация (C); 2 - шыңы; 3 - ең жоғары концентрацияға қол жеткізу уаңыты (t); 4 - "концентрация -уаңыт" қисығы астындағы аяң



17-сурет — дәрілік заттың екі дәрілік нысанда қолданғаннан кейінгі концентрациясының (C) динамикасы:

1 — А дәрілік түрі; 2 — Б дәрілік түрі; P — пик дәрілік заттың концентрациясы; ТТК-ең төменгі тиімді концентрациясы



18-сурет - екі дәрілік нысанда (А және Б) қолданған кезде оның қандағы концентрациясының динамикасы бойынша дәрілік заттың ең азуытты концентр ациясын және ең аз тиімді концентрациясын анықтау:

1 - А дәрілік түрі; 2 - Б дәрілік түрі; P - пик дәрілік заттың концентрациясы; $AUC_{0-5.5} = 34,4$ (мкг/мл)*сағ, $AUC_{0-8} = 34,2$ (мкг/мл) - сағ.

18-суретте 6 мкг/мл ең аз уытты концентрациясы және 8 мкг/мл; бар дәрілік заттың кинетикасы ұсынылған, А және Б екі дәрілік түрінде қолданғанда. А дәрілік түрін пайдаланған кезде заттың концентрациясы МТК асады, демек, ол уытты әсер етеді; б дәрілік түрін қолданған кезде дәрілік зат терапиялық концентрация қанда болады, бірақ уытты концентрацияға жетпей және ағзаға зақым келтіретін әсер етпейді.

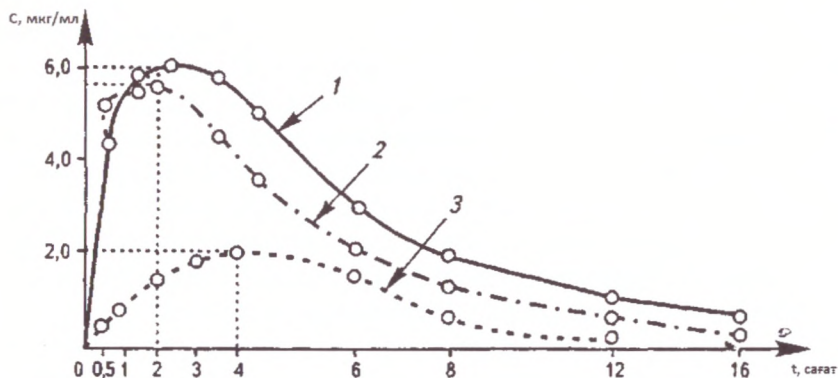
Екінші маңызды параметр биологиялық сұйықтығындағы заттың ең жоғары концентрациясына P қол жеткізу уақыты, өйткені заттың сіңу жылдамдығы мен емдік әсердің басталу жылдамдығын көрсетеді. 18 суретке байланысты, бұл жағдайда дәрілік зат ұйықтататын зат болып табылады деп болжаймыз. Ол ең төменгі терапиялық концентрацияға жетеді және ұйықтататын әсер бірінші жағдайда 30 минуттан кейін, ал екінші жағдайда-тек 2 сағаттан кейін. Сонымен бірге ұйықтататын заттың әсері бірінші жағдайда (А дәрілік түрін пайдаланған кезде) 5,5 сағат жалғасады, екінші жағдайда (Б дәрілік түрін пайдаланған кезде) 8 сағат созылады.

Осылайша, бір ұйықтататын дәрінің фармакокинетикасының ерекшеліктерін ескере отырып, бірнеше дәрілік түрлерде олардың қолданылуы әртүрлі болады. А дәрілік түрін ұйықтау бұзылған жағдайда, ал Б дәрілік түрін ұйқы ұзақтығы бұзылған жағдайда қолданған жөн.

Үшінші, биожетімділіктің ең маңызды параметрі препаратты бір рет енгізгеннен кейін канға түскен дәрілік заттың мөлшерін көрсететін "концентрация - уақыт" (AUC) кысығы астындағы алаң болып табылады.

18 суретте бір заттың екі түрлі дәрілік түрінің биожетімділігі көрсеткіштерін сипаттайтын кысықтар берілген. Бұл кысықтар әр түрлі формада, әр түрлі шындар мен төменгі тиімді концентрациясына қол жеткізудің біркелкі емес уақыты болады. Сонымен қатар осы кысықтардың астындағы аландар бірдей [А дәрілік түрі үшін AUC-34,4 (мкг/мл) - сағ, Б үшін-34,2 (мкг/мл) - сағ], демек, екі дәрілік түрі де канға дәрілік заттың бірдей мөлшерін қамтамасыз етеді. Алайда, олар дәрілік заттың төменгі тиімді концентрациясына қол жеткізу жылдамдығы мен сіну дәрежесі бойынша ерекшеленеді, бұл олардың терапевтік әсерінің сандық және сапалық параметрлеріне үлкен әсер етеді, бұл оларды биоэквивалентті дәрілік препараттарға жатқызуға болмайды дегенді білдіреді. Бұл сапалық сипаттаманы әртүрлі фармацевтикалық <)ирмалармен өндірілген ұқсас құрам мен әсер ететін дәрілерді тағайындау және пайдалану кезінде ескеру қажет.

19-суретте бір заттың кинетикасын бейнелейтін кысықтар берілген, оны үш түрлі дәрілік нысанда - А, Б және В пайдалану кезінде.



19-сурет - үш дәрілік нысанда қолданған кезде дәрілік заттың салыстырмалы биожетімділігі:

1 - А дәрілік түрі; 2 - Б дәрілік түрі; 3-в дәрілік түрі; $AUC_A = 39,9$ (мкг/мл²сағ, $auc_b = 32,2$ (мкг/мл)-сағ, $AUC_B = 14,0$ (мкг/мл) - сағ.

А нысаның кысығы Б және В нысандарының Караганда әлдеқайда жоғары, осыған орай А дәрілік нысаны дәрілік заттың канға сіңуін Б және В дәрілік түрлеріне карағанда жақсы камтамасыз етеді.

Осылайша, әртүрлі генерик препараттарды, дәрілік түрлерді салыстыру, препаратты аналогка ауыстыру туралы мәселені шешу үшін биожетімділік параметрлерін ескеру қажет. Абсорбция және жылдамдық дәрежесіндегі айырмашылықтар. Дәрілік заттың ең жоғары концентрациясына қол жеткізу препараттың терапиялық әсерінің сандық параметрлеріне ғана емес, оның сапалық сипаттамасына да елеулі әсер етуі мүмкін.

Дәрілердің биологиялық жетімділігіне әсер ететін факторлар

Дәрі-дәрмек бірден жүйелі қан ағымына ішке енгізген кезде ғана түседі. Енгізудің барлық басқа тәсілдерінде бұған бірнеше түрлі процестер жатады. Ең алдымен, дәрілік зат дәрілік түрден - таблеткадан, капсуладан, суппозиторийден және т.б. босап шығуы тиіс. Капсулада алдымен қабық ериді, содан кейін дәрілік зат босатылады, ол осыдан кейін ғана ерітіндіге ауысады. Суспензия түрінде енгізгенде дәрілік зат ағза сұйықтықтарының әсерінен (сілекей, асқазан шырыны, өт және т.б.) ериді. Суппозиторийлердің негізі тік ішекте ернеді, содан кейін дәрі ерітуге және сіңіруге қабілетті болады. Сіну жылдамдығы азақой мүмкін, ал әсер ету ұзақтығы, егер препарат суда еритін пішінді қалыптастыра отырып, кейін енгізу аймағында ыдырайтын ерімейтін кешен ретінде енгізілсе, ұлғаяды. Мысалы, бензилпенициллинді натрий тұзы, протамин-мырыш-инсулин.

Дәрі енгізу орнынан сіңіруге жарамды еритін формата көшкенде, капиллярлы арнаға еніп, жүйелі қан ағысына түсер алдында мембраналардың бірқатарын өтсеру керек. Жұтылу орнына байланысты капиллярлы арнаға ену әрдайым жүйелі қан ағымына тең емес.

Пероральді немесе ректальді түрде енгізілген препарат асқазан-ішек жолының (АІЖ) капиллярларымен сіңеді, содан кейін мезентериальді көктамырлар арқылы порталдық көктамырға және бауырға түседі. Егер препарат бауырда тез метаболизденсе, онда оның белгілі бір бөлігі жүйелі қан ағысында болғанға дейін метаболиттерге айналады. Бұл жағдай ішек саңылауында, оның қабырғасында немесе мезентериалды көктамырларда метаболизденетін препараттар үшін одан да әділ. Бұл құбылыс

пресистемдік метаболизм немесе алғашқы өту әсері *эффекта первого прохождения* (ЭПП) деп аталады.

Адам ағзасының жасушалары орташа диаметрі 0,01 мм болғандықтан, жүйелі кан ағымына түскеннен кейін дәрілік препараттың молекуласы рецептормен ерекше өзара әрекеттесуден бұрын шамамен 10-12 жасушадан тұратын биологиялық кедергіні еңсеруі тиіс. Миға, көзге, емшек сүтіне және басқа да органдар мен тіндерге түсу үшін дәрі-дәрмекке гематогэнцефалдық, гемато-офтальмиялық, плацентарлы және т.

б. сияқты арнайы биологиялық кедергілерді жеңу қажет.

Осылайша, дәрі ағзаға тамырлы жолмен енгізілгенде, химиялық-фармацевтикалық және медициналық-биологиялық факторлардың бірқатар түрлері оның биожетімділігіне елеулі әсер ете алады. Бұл ретте физиологиялық факторлар өздері де, фармацевтикалық факторлармен өзара іс-қимылда да маңызды болып табылады.

Дәрілердің биожетімділігіне, демек, олардың терапиялық тиімділігі мен уыттышығына әсер ете алатын ең маңызды медициналық-биологиялық факторларды қарастырайық.

ЕНГІЗУ ЖОЛЫНЫҢ БИОЖЕТИМДІЛІККЕ ӘСЕРІ

Дәріні ауыз арқылы енгізудің тәсілі

Көптеген дәрілік заттар пероральды, яғни ауыз арқылы тағайындалады. Дәріні енгізудің бұл жолы ең қарапайым және ыңғайлы. Сонымен қатар, осы енгізу жолында дәрілердің биожетімділігіне әсер етуі мүмкін факторлар саны ең көп.

Асқазан-ішек жолы ферменттерінің әсері. Дәрілік препараттар ағзаға әсер етеді, олар кашан қабылданатынына байланысты: тамаққа дейін, тамақ кезінде немесе тамақтан кейін, бұл АІЖ ортасының рН өзгеруімен, ас қорыту процесін қамтамасыз ету үшін өтпен бөлінетін әртүрлі ферменттер мен белсенді заттардың болуымен түсіндіріледі.

Ас ішу кезінде және одан кейін асқазанның қышқыл ортасы $\text{pH} = 2,9$ жетеді... Ішек" - $8,0...8,4$, бұл иондауға, дәрілердің тұрақтылығына, ас қорыту жолдары бойынша өту жылдамдығына және қанға сіңуіне айтарлықтай әсер етеді. Сонымен, ацетилсалицил қышқылы 1-ден 3-ке дейін секретациялайтын асқазанның рН кезінде толығымен дерлік ионизацияланбаған түрде болады және осының салдарынан (липидтерде жақсы ерігіштігі есебінен) іс жүзінде толық сіңеді. Аспиринді тамақпен бірге қабылдау түз түріне айналатын препараттың мөлшерін арттырады, оның асқазандағы сіңу жылдамдығы аспириннің жінішке ішектегі сіңу жылдамдығымен шамамен сәйкес келетін мәндерге дейін төмендейді, ал биожетімділігі жалпы төмендейді.

Тамақтан кейін қабылданған көптеген дәрілік заттар ас қорыту шырындарымен өзара әрекеттесе отырып, белсенділікті жоғалтуы немесе айтарлықтай төмендетуі мүмкін.

Асқазанның қышқыл ортасы мен ферменттерінің әсерінен эритромицин, бензилпенициллин, панкреатин, питуитрин, инсулин және басқа да гірепараттардың бірқатары инактивацияланады. Гексаметилентетрамин аммиак пен формальдегидке толығымен ыдырайды. Жүрек гликозидтерінің препараттары (ландыш, строфанта, теңіз пиязы) толығымен жойылады, ал олардың ең төзімді препараттарында - АІЖ ферменттерінің әсерінен белсенділік айтарлықтай төмендейді. Алайда протеолитикалық ферменттер болған кезде тетрациклиндер мен изониазид тез сіңеді. Асқазан шырыны

сульфаниламидті препараттардың сіңуін және ацетилденуін ынталандырады.

Көптеген дәрілік заттардың сіңуі үшін елеулі кедергі тамақ ішкеннен кейін бөлінетін және биязы, жоғары тұтқыр ауыз, асказан мен ішектің шырышты қабығы бар муцин болып табылады. Стрептомицин сульфаты, атропин сульфаты, арамшөп препараттары, скополамин гидробромид, платифиллин гидротартраты, спазмолитин, апрофен, метацин муцинмен пашар сіңірілетін кешендерді құрайды.

Өт кейбір май еритін заттардың (витаминдердің) ерігіштігін арттырады және сонымен қатар неомицин сульфаты, полимиксин сульфаты бар қиын еритін және сіңірілмейтін кешендер құруға қабілетті. Өт қышқылдары натрий парааминосалицилатымен, белсендірілген көмірмен, ак сазбен және т.б. байланыстырылуы мүмкін, ал олардың тапшылығы басқа дәрілердің (дифенин, рифампицин, бутадион және т. б.) сіңуінің бұзылуына әкеп соғады.

Сонымен, перорайды қабылданған дәрілік заттардың көпшілігі ферменттердің және ас ішу кезінде және кейін бөлінетін АІЖ-ның түрлі белсенді заттарының елеулі әсеріне ұшырайды, бұл олардың биожетімділігіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін.

Тағамның құрамы мен температурасының әсері. Дәрілік заттардың әсерінің тиімділігіне тағамның құрамы мен температурасы үлкен әсер етеді.

Кәдімгі аралас тағам құрамында өсімдік, жануар және минералды заттар бар: ақуыздар, майлар, көмірсулар, аминқышқылдар, майлы қышқылдар, глицерин, илеу заттары (шай, хурмада), кофеин (Шай, кофе), серотонин (калакайда, жержаңғақта, банандарда, ананаста), тирамин (ірімшік, банандарда, үрме бұршак, майшабак, кофе, сыра, шарап, балапандар бауырында), оксалаттар (ревенде, кофе, сыра, шарап, бауырында) ауыр металдар иондары және басқа да химиялық және фармакологиялық белсенді заттар. Бұдан басқа, тамаққа әртүрлі тағамдық қоспалар енгізіледі: консерванттар (сорбин, сірке қышқылы, лимон қышқылы), антиоксиданттар, эмульгаторлар, бояғыштар, тәттілендіретін заттар, олар дәрілік заттармен белсенді өзара әрекеттесіп, олардың биологиялық жетімділігіне әсер етуі мүмкін - бір жағдайда дәрілердің ерігіштігін және сіңірілуін арттырады, басқаларында ерімейтін немесе ерімейтін кешендер (мысалы, ақуыз, илеу заттары, дипептидтері бар) түзе отырып, олардың сіңуін азайтады.

Тамақтың құрамына байланысты ас қорыту жолының перистальтикасы мен секреторлық функциясына зртүрлі эсер етеді, дәрілердің сіну дәрежесі мен жылдамдығы соған байланысты.

Акуыз тамағы (жұмыртқа, ірімшік, сүт, бұршак, үрме бұршак) дигитоксиннің, хинидиннің, циметидиннің, кофеиннің, теофиллиннің, тетрациклиннің және пенициллиннің, антикоагулянттардың, жүрек гликозидтері мен сульфаниламидтердің фармакологиялық эсерін төмендетеді.

Майлар (эсіресе жоғары май қышқылдары бар) асқазан сөлінің бөлінуін азайтады, ас қорыту процестерінің кідіруіне және тамақ массасын тасымалдауға экеп соқтырады. Майға бай тағамның эсерінен көптеген дәрілік заттардың, эсіресе май еритін, мысалы антикоагулянттардың, сульфаниламидтердің, гризеофульвиннің, анаприлиннің, дифениннің, май еритін А, D, E, K витаминдерінің, карбамазепиннің, литий, седуксен, метронидазол препараттарының сінуі айтарлықтай артады. Майлы тағамды алдын ала кабылдау салол мен бесалолдың белсенділігін азайтады.

Тағамда көп мөлшерде көмірсулар (кант, кэмпиттер, тосап) асқазанның моторикасын баяулатады, ішекте изониазид, кальций хлоридінің сінуін тежейді. Көмірсулардың эсері аралык алмасу арқылы жанама болуы мүмкін.

Тамақ феноксиметилпенициллиннің, оксациллиннің натрий тұзының, ампициллиннің, рифампициннің, линкомициннің гидрохлоридінің, ацетилсалицил қышқылының, глибенкламидтің, изониазидтің және т.б. сінуін баяулатады. Ас қорыту арнасынан дәрілік заттардың сінуі төмен молекулярлы тағамдық заттар гидролизінің өнімдерін: глюкоза, аминқышқылдары, майлы қышқылдар, глицерин, сондай-ак тағамдағы стериндер үстайды.

Витаминдер мен минералды заттарға бай тамақ дәрілердің метаболизміне айқын эсер етеді. Аскорбин қышқылы бар тамақ оксидаз қызметін ынталандырады, дәрілік заттардың метаболизмін тездетеді, ал кейде олардың уыттылығын төмендетеді; фольй қышқылы бар тамақ пиридоксин гидрохлоридінің метаболизмін тездетеді, леводопаның тиімділігін төмендетеді. К витаминіне (шпинат, аккочанды капуста) бай азык-түлікті жейтін наукастарда тромбиндік уақыт, сондай-ак антикоагулянттар, барбитураттар, нозепам, фенацетин метаболизмі айтарлықтай өзгереді. Кейбір жағдайларда тамақ дәрілердің

биожегімділігін арттырады, мысалы, верошпирон, дикумарин, бета-адреноблокаторлар және т. б.

Тамақ температурасы да белгілі бір эсер етеді. Өте суық (7 °C томен), сондай-ак шамадан тыс ыстық (70 °C жоғары) тамақ пен сусі.шдар ас қорыту мүшелерінің бұзылуына әкеледі. Суық тағамнан бөліп шығару функциясы күшейтіледі және асказан ішіндегісінің қышқылдығы артады. Ііамадан тыс ыстық тамақ ішу асказанның шырышты шырышты атрофиясына әкеледі, бұл АІЖ ферменттері секрециясының күрт төмендеуімен бірге жүреді. АІЖ секрециясының бұл өзгерістері өз кезегінде дәрілердің биожегімділігіне эсер етеді.

Дәріні ішуге қолданылатын сұйықтық сипатынын эсері. Дәрілік заттардың биожегімділігінде дәріні ішетін сұйықтықтың сипаты белгілі бір рөл атқарады. Жиі дәрілік заттардың жағымсыз дәмі мен иісін жасыру үшін түрлі жеміс-жидек немесе көкөніс шырындарын, сергітетін сусындарды, сироптарды, сүтті қолданады. Мысалы, ампициллин натрий тұзы, циклосерин, эритромицин (негізі), бензилпенициллин калий тұзы. Шырындар ибупрофен, фуросемидтің сіңуін баяулатады, адебиттің, барбитураттардың, дакарбаның, невигамонның, нитрофурандардың, салицилаттардың фармакологиялық эсерін күшейтуі мүмкін. Жеміс шырындары мен сусындарда дигитоксин, кофеин-бензо-ат натрий түндыратын илеу заттары бар.

"Байкал", "Пепси-кола" сергітетін сусындардың құрамына темір иондары кіреді, олар АІЖ-ға линкомицин гидрохлориді, олеандоми-Цин фосфаты, тетрациклин гидрохлориді, натрий тиосульфата, унитиолы бар ерімейтін кешендер құрайды, соңғылардың сіңуін баяулатады.

Осы максаттар үшін кеңінен пайдаланылатын шай мен кофеин мен теофиллиннен, танин мен түрлі илеу заттарынан басқа курам ында парацетамолдың, ацетилсалицил қышқылының фармакологиялық эсерін потенциализациялауы мүмкін, аминазинмен, атропин сульфатымен, галоперидолмен, кодеинмен, морфинмен гидрохлоридпен және папаверин гидрохлоридімен еритін қосылыстар түзуі мүмкін. Сондықтан, ұйықтататын дәрі-дәрмектерді ішуге болмайды, 'А стакан жылу сумен ішуге болатын барбитураттарды қоспағанда.

Дәрі-дәрмектерді сироппен немесе сүт қантымен тәттілегенд, изониазид, ибупрофен, кальций хлориді, тетрациклин гидрохлориді, фуросемидтің сіңуі күрт бәсендейді.

Шырышты АІЖ-ға тітіркендіргіш эсері бар кейбір дәрілер сүтпен ішеді. Сүт және сүт өнімдерімен оларды емшек балаларымен қабылдау

үшін дәрі-дәрмектер араласады. Сүт дәрілік субстанцияны өзгертіп, биожетімділікті төмендетуі мүмкін мысалы, бензилпенициллин, цефалексин. Тұтас сүттің стаканы қандағы тетрациклин гидрохлориді, Окситетрациклин және метациклин гидрохлориді концентрациясын 50-60% - ға төмендетеді. Қышқылға төзімді жабыны бар (энтеросолюбильді) препараттарды, мысалы бисакодил, панкреатин, панкурмен, сактандырғыш қабықшаның уақытынан бұрын еру қаупіне байланысты сүтпен ішуге болмайды. Сол себепті аталған препараттарды сілтілі минералды сулармен (Боржоми, Лужан, Свалява, Смирновская) ішу орынсыз. Керісінше, сілтілі минералды сулармен панкреатин, ПАСК, салицилаттар, цитрамон, фтазин, новоцефалгин және сульфаниламид препараттарын ішу керек. Соңғы ацетилденеді, ацетильді қосылыстар бейтарап және қышқыл ортада ерімейді және тас түрінде тұнбаға түседі. Сілтілі ортада ацетилденген сульфаниламидтер ерітілген күйде болады және ағзадан оңай шығарылады.

Балалардың сүтпен бірге дәрі-дәрмектерді қабылдауы оларды мөлшерлеу дәлдігінің бұзылуына әкелуі мүмкін. АІЖ шырышты қабатының бетін тітіркендіретін, сүттің рН кезінде өз белсенділігін өзгертпейтін (6.4) дәрілік заттарды сүтпен ішеді, сүттің ақуыздарымен және кальциймен байланыспайды (бутацион, индометацин, преднизолон, резерпин, трихопол, калий тұздары, нитрофурандар, вибрамицин, этоксид, мекенамин қышқылы, йод препараттары және т.б.).

Кейбір наукастар дәрі-дәрмекті қабылдай отырып, оны ішуге болмайды, себебі капсулалар, таблеткалар, драже өнеш пен АІЖ ішкі бетінің жеке бөліктеріне жабысып, сіңу орнына жетпей жойылады. Сонымен қатар, олар жабысу орнында тітіркену тудырады, ал жеткілікті сұйықтықтың болмауы олардың сіңірілуін тежейді.

Тағам өнімдерінің (диеталардың) әсері көп жағдайда дәрілерді татайындағанда тағам компоненттерінің препараттардың биожетімділігін өзгертпеуі және жағымсыз жанама құбылыстарды тудырмауы үшін тиісті диетаны таңдау қажет.

Ауру хезеңінде ұтымсыз тамақтану емдеудің барлық барысына әсер етеді, жекелеген ағзалардың ауруына ықпал етеді және қайталану тудыруы мүмкін. Мысалы, тағамдағы артық натрий хлориді артериялық қысымның жоғарылауына, мал майларының - атеросклероздың, ас қорыту мүшелерінің ауруларының дамуына ықпал етеді.

Рационалды емес диета препараттардың инактивациясына, киын сінетін кешендердің пайда болуына әкелуі мүмкін, мысалы, кальций иондарының (сүзбе, айран, сүт) тетрациклиндермен үйлескен жағдайда.

Сонымен қатар, көкөністер мен жемістерді жеп, ішектің функциясын реттеуге, макро - және микроэлементтердің, фитонцидтердің, эфир майларының және имун мәртебесіне әсер ететін хош иісті заттардың іапшылығын толықтыруға, ас қорыту бездерінің секрециясын реттеуге, лактацияны және т. б. болады.

Калий агзасындағы тапшылықты өрік, мейіз, кызылша, алма, аскабак, кептірілген жемістер арқылы толтыруға болады.

Анемияға қарсы дәрілік заттардың тиімділігін аскорбин қышқылымен бірге Темірдің (күлпынай, өрік, алма, кызылша, Анар) жоғары құрамы бар өнімдерді қолдануға болады.

Бүйрек және несеп шығару жолдарының қабыну ауруларын емдегенде қарбыздарды қолдану ұсынылады.

Аз калориялы көкөністерді (қырыққабат, сәбіз, қатарлар, қияр, қызанақ, баклажан, қабачк және т.б.) пайдалану рациянның калориялылығын азайтады, холестеролдың сіңірілуіне кедергі жасайды, оның ағзадан шығарылуын күшейтеді, ішектің босауына ықпал етеді.

Дәріні тағайындағанда емдік тәсілді таңдауды дұрыс таңдау олардың биоәсетімділігін айтарлықтай арттыруға, демек, олардың дозасын азайтуға, тиісті тиімділікті сақтай отырып, жағымсыз құбылыстарды болдырмауға мүмкіндік береді.

Ағзаның биоритмдерін уақыт датчиктерімен келіскенде физиологиялық қолайсыздық белгісі болып табылатын десинхроноз дамиды. Ол батыстан шығысқа немесе шығыстан батысқа ауысқанда, еңбек пен демалыс ерекше режимдерінде (ауысымдық жұмыс), геофизикалық және әлеуметтік уақыт датчиктерін (полярлық күн мен түн, ғарыштық ұшулар, терең суға батулар) алып тастағанда, стрессорлық факторлардың әсерінде (суық, жылу, иондаушы сәулелену, биологиялық белсенді заттар, психикалық және бұлшық ет кернеуі, вирустар, бактериялар, тағам құрамы) пайда болады. Сондықтан дені сау және наукас адамның ырғақтары айтарлықтай ерекшеленеді.

Тәулік ішінде ағзаның дәрілердің оңтайлы және уытты дозаларына біркелкі емес сезімталдығы байқалады. Эксперимент кезінде егеуқұйрықтардың элениумнан және осы топтың басқа да препараттарынан түнгі сағат 3-де таңғы сағат 8-де салыстырғанда 10 есе айырмашылық анықталды. Транквилизаторлар жоғары қозғалу

белсенділігімен сәйкес келетін тәуліктің белсенді фазасында барынша уыттылық танытады. Олардың ең аз уыттылығы калыпты ұйқы кезінде белгіленген. Адреналин гидрохлориді, эфедрин гидрохлориді, мезатон және басқа да адреномиметиктердің жедел уыттылығы күндіз ұлғаяды және түнде едәуір азаяды. Ал атропин сульфаты, платифиллин гидротартраты, метацин және басқа да холинолитиктердің жіті уыттылығы түнде, тәуліктің белсенді емес фазасында әлдеқайда жоғары. Ұйықтататын және наркоздық дәрілерге үлкен сезімталдық кешкі уақытта байқалады, ал стоматологиядағы анестетиктерге - 14-15 сағат күні (осы уақытта тістерді алып тастау ұсынылады).

Бір тәулік ішінде сородасымалдануы және түрлі дәрілік заттардың ыдырау қарқындылығы елеулі ауытқуларға ұшырайды. Мысалы, преднизолонның жартылай ыдырау уақыты, оны наукас таңертеңгі уақытта енгізгенде, күннің екінші жартысында енгізгеннен 3 есе көп. Препараттың белсенділігі мен уыттылығының өзгеруі бауырдың ферменттік жүйелерінің және бүйрек функциясының кезенділігімен байланысты болуы мүмкін.

Ағзаның биологиялық ырғағының негізінде зат алмасу ырғағы жатыр. Адамда белсенділіктің биохимиялық негізін камтамасыз ететін алмасу (көбінесе катаболикалық) процестері түнде минимумға жетеді, ал субстраттық және энергетикалық ресурстардың жиналуын камтамасыз ететін биохимиялық процестер максимумға жетеді. Биологиялық ырғақты анықтайтын басты фактор ағзаның өмір сүру жағдайы болып табылады. Маусымдық және әсіресе тәуліктік ритмдер ағзаның барлық тербеліс процестерінің дирижерлері ролінде болады, сондықтан ғалымдардың назары осы ырғақты зерттеуге бағытталған.

Физиологиялық ырғақты есепке алу дәрілерді қабылдаудың оңтайлы уақытын негіздеу үшін міндетті шарт болып табылады. Фармакотерапияның тәжірибесі дәрілік заттарды тәуліктің, айдың, маусымның және т.б. уақыттың белгілі бір кезеңінде, мысалы, ұйықтататын немесе тыныштандыратын заттарды кешкі немесе түнгі сағаттарда, сергітетін және қоздыратын заттарды - таңертеңгі немесе күндізгі сағаттарда, маусымдық (көктемгі немесе жазғы) аллергиялық аурулардың алдын алу үшін аллергияға қарсы препараттарды қабылдау қажеттігіне себепші бодцы. XX ғасырдың екінші жартысында медицина мен биологияның қарқынды дамуы уақыт факторларының әсерін анықтауға, түсіндіруге және болжауға немесе ағзаның биоритмінің сол

фазасын анықтауға, оның тиімділігіне, жанама әсерлерінің айқындылығына және осы әсердің механизмін анықтауға мүмкіндік берді.

Дәрілердің ағзаға әсер ету сұрақтары тәулік уақытына, жыл мезгілдеріне байланысты хронофармакологияны зерттейді, ол дәріні тиімді қабылдаудың қағидалары мен ережелерін белгілейді, десинхроноздарды емдеу үшін оларды қолдану сызбаларын іздейді. Хронофармакология хронотерапиямен және хронобиологиямен тығыз байланысты. Жалпы түрдегі хронотерапия міндеттерін жеке биоритмологиялық статусты есепке алуға және қазіргі заманғы медицинаның иелігіндегі барлық әдістердің көмегімен оны түзетуге негізделген емдеу процесін ұйымдастыру ретінде тұжырымдауға болады.

Балаларда жұмсақ, жеңіл тітіркенетін тік ішектің шырышты қабығы, пайда болатын рефлексер ішектің тез босап шығуына және ректальді препараттардың биожетімділігінің азаюына әкеледі.

Ингаляциялық жолмен енгізу кезінде тыныс алу жолдарының шырышты қабығы тітіркенуге оңай ұшырайды және оған секреттің көп бөліктерімен әсер етеді, бұл дәрілердің сіңуін қиындатады. Сонымен қатар, балалар терісіне дәрі-дәрмек қолданған кезде, ол арқылы ересектерден әлдеқайда жеңіл, кез келген заттардың сіңуі орын алатынын ескеру керек.

Ежелгі заманнан бастап дәрілердің жынысына байланысты әсеріндегі айырмашылықтар байқалады. Әйелдер ағзасында дәрінің болу уақыты ерлерге Қарағанда әлдеқайда көп, сәйкесінше әйелдердің қанындағы дәрілік заттардың концентрациясы жоғары. Бұл әйелдерде депо рөлін атқаратын "инертті" май тінінің салыстырмалы көп болуымен байланысты деп саналады.

Биоритмдердің әсері

Адамға және дәрілік терапияның тиімділігіне әсер ететін ең қуатты факторлардың бірі биоритмдердің әсері болып табылады. Біздің денеміздің әрбір жасушасы уақыт сезеді-күн мен түннің кезектесуі. Адам үшін күндізгі уақытта жоғарылауы және түнгі физиологиялық функциялардың төмендеуі тән (жүрек шырынының жиілігі, щения, қанның минуттық көлемі, артериялық қысым, дене температурасы, оттегіні тұтыну, қандағы қант құрамы, Физикалық және ақыл-ой жұмыс қабілеттілігі).

Биологиялық ырғақтар кезеңдердің кең ауқымын камтиды: ғасырлық, жылдық, маусымдық, айлық, апталық, тәуліктік. Олардың барлығы қатаң Үйлестірілген. Циркадалық немесе тәулік бойы, адамның ырғағы ең алдымен ұйқы және сергектік кезеңдерін ауыстыруда көрінеді. Ағзаның ребелсенділігіне эсер ететін және дәрілердің эсеріне эсер ететін тәуліктік жиілігі әлдеқайда аз ағзаның биологиялық ырғағы да бар. Мысалы, гормоналды ритмика (эйелдік етеккір циклі). Ферменттік жүйелердің тәуліктік ырғақтары орнатылды.

Метеорологиялық факторлар (ауаның абсолюттік ылғалдылығы, атмосфералық қысым, желдің бағыты мен күші, орташа тәуліктік температура және т.б.) қан тамырларының серпімділігіне, қанның тұтқырлығына және үю уақытына эсер етеді. Атмосфералық қысымның 1,3-1,6 кПа (10-12 мм рт. ст.) тамырлы бұзылуларға әкелуі мүмкін, жаңбырлы ауа райы депрессия тудырады. Әсіресе, адам денсаулығына найзағай, дауыл эсер етеді. Ауаның текше сантиметрінде әдетте 200-ден 1000-ға дейін он және теріс иондар бар. Олар жүрек жұмысының қарқындылығына, тыныс алуға, қан қысымына және зат алмасуға эсер етеді. Оң иондардың көп шоғырлануы адамдарда депрессия, тұншығу, бас айналу, жалпы тонустың төмендеуі, шаршау және талу тудырады. Ал теріс иондардың жоғары концентрациясы ағзаға жақсы эсер етеді: психикалық жағдай мен көңіл-күйді жақсартуға ықпал етеді. Өлбетте, бұл серотониннің (ауырсыну сезімімен байланысты нейротрансмиттер) түзілуіне кедергі келтіреді. Найзағай кезінде атмосферадағы теріс иондардың саны артады. Орталық жүйке жүйесінің, ағзаның жалпы тонусының жай-күйі әртүрлі органдар мен тіндердегі қан айналымының қарқындылығын және белгілі бір шамада дәрілік заттардың метаболиттерге биотрансформациясының қарқындылығын реттейді. Бұл дәрілердің абсолюттік және жалпы биожетімділігінің өзгеруінде көрініс табады.

Адамның жасы мен жынысының әсері

Адамның жасы да дәрілердің биожетімділігіне эсер етеді. *Жас науқастар үшін сіңудің, шығарудың жоғары көрсеткіштері, дәрілердің ең жоғары концентрациясына қол жеткізудің ең аз уақыты тән; ересектер үшін - дәрілердің жартылай шығарылу кезеңдерінің негүрлым жоғары мәні.* Дәріні тағайындағанда балаларға бір жарым жасқа дейінгі балаларда ішке қабылданған дәрілердің биожетімділігі ересектерден аз ғана айырмашылығы бар екенін есте сақтау қажет. Алайда, олардың сіңуі

(белсенді және пассивті) өте баяу жүреді. Нәтижесінде кан плазмасында герапиялық әсерге жету үшін жиі жеткіліксіз аз концентрация жасалады.

Қызба реакциясы дамуының басында тері **тамырларының спазмы кан тогына жалпы перифериялық кан тамырларының кедергісін арттырады**, бұл артериялық қысымның көтерілуін тудырады. Одан әрі кан тамырларының кеңеюіне, тер бөлінуінің күшеюіне және дене сұйықтығының жоғалуына байланысты, қызбаның екінші сатысында артериялық қысым кейде айтарлықтай төмендейді. Қызбаның пайда болуы метаболизмнің Елеулі өзгерістерімен қатар жүреді: бұлшықет ақуызының ыдырауы артады, глюко-неогенез артады, бауырдағы ақуыз синтезі өзгереді, гепатоциттердегі, басқа ағзалардың жасушаларындағы биохимиялық процестердің жылдамдығы өзгереді.

Температураның жоғарылауы кезінде дәрілік заттардың сіңуі, метаболизмі және тасымалдануы жылдам өтеді, ал төмендегенде баяулайды. Ағза тіндерінің жергілікті салқындауы кан тамырларының сназмасына алып келеді, нәтижесінде сіңуі күрт бәсендейді, бұл туралы дәрілік препаратты жергілікті енгізу кезінде есте сақтау керек.

Температуралық фактордың дәрілердің фармакокинетикасына әсерін міндетті түрде терморегуляциясы күрт бұзылған наукастарға тағайындалған жағдайларда клиникалық практикада ескеру қажет.

Магниттік өрістің және метеорологиялық факторлардың әсері

Магнит өрісі жүйке және туморальды реттелудің жоғары орталықтарына, жүрек және ми биотоктарына, биологиялық мембраналардың өткізгіштігіне айтарлықтай әсер етеді. Ерлер әйелдер карағанда жердің магниттік өрісінің белсенділігіне сезімтал. Жер атмосферасындағы магнит дауылдарына аса сезімтал жүйке және жүрек-кантамыр жүйелері бұзылған наукастар. Магнитті дауыл кезінде оларда аурудың өршуі байқалады, гипертониялық криздер, жүрек ырғағының бұзылуы, стенокардия ұстамалары байқалады, жұмысқа қабілеттілігі төмендейді және т. б. Өз кезегінде, жүрек жұмысындағы өзгерістер, кан айналымының қарқындылығы және ең алдымен биомембранның өткізгіштігі әртүрлі енгізу жолдарында дәрілердің биоәетімділігін, оның төмендеуі мен жоғарылауы жагына қарай айтарлықтай өзгерте алады.

Дәріні енгізудің ректальды жолы

Дәріні енгізудің ректальді жолы (тік ішек арқылы) олардың тез сіңуін камтамасыз етеді (7-10 минуттан кейін). Ол жергілікті және жалпы әрекет максатында қолданылады. Дәрілік заттарды енгізудің ректальді жолында 5-15 минуттан соң қанда ең төменгі терапиялық концентрация пайда болады. Бұл тік ішекте қан және лимфа тамырларының қалың желісінің болуымен, суда да, майларда да, тік ішектің шырышты қабығы арқылы еритін дәрілік заттардың жақсы сіңуімен түсіндіріледі. Тік ішектің төменгі бөлігінде сіңірілетін заттар төменгі геморроидальды көктамырлар арқылы бауыр кедергісін айналып өтіп, жүйелі қан ағымына түседі. Дәріні енгізудің ректальді жолында "бастапқы өту әсері" нәтижесінде бауырдың ферменттік жүйесімен деструкцияға ұшырамау фактісі ішу арқылы енгізумен салыстырғанда олардың биожетімділігін едәуір арттырады.

Енудің ректальді жолы кезінде биожетімділікке тік ішектің қабығымен жабдықталудың жеке ерекшеліктері, оның шырышты жай-күйі әсер етуі мүмкін (асқазанда өсімдік талшығының жүйелі және әлсіз жеткіліксіздігінде ішектің функционалдық жай-күйі нашарлайды). Ток ішектің шырышты қабығының бездері сұйық сілтілі күпия (рН кейде 9 асады). Ішектің рН өзгеруі, асқазан рН өзгерістері сияқты, дәрілік заттардың иондану және сіңу дәрежесіне айтарлықтай әсер етеді.

Ішек абсорбциясы процесіне вегетативті нерв жүйесі (ос2 - және р-адренергиялық агонисттер сіңуді ынталандырады, ал холинергиялық агонисттер - секреция), эндокриндік жүйе, биологиялық белсенді пептидтер әсер етеді. Эндокринді, вегетативті жүйке және нейропептидті жүйелер ток ішектің қозғалу белсенділігін реттейді, бұл өз кезегінде дәрілердің ішекте болуын анықтайды.

Сонымен қатар, тік ішектің біркатар аурулары (геморрой, аноректальды аймақтың жарылуы, проктит) ректальді түрде енгізілетін дәрілік препараттардың биожетімділігін нашарлатады.

Дәріні енгізудің ингаляциялық жолы

Ингаляциялық енгізу жолында дәрілік зат бронхтардың шырышты қабығы арқылы бауырдағы алғашқы метаболизмге ұшырамастан, жүйелі қан ағымына тез сіңеді. Препараттардың биожетімділігіне енгізудің осы жолында бронх-өкпе жүйесінің ілеспелі аурулары, темекі шегу (бронх қабырғасының құрғылымын тиісті қайта құрумен созылмалы бронхиттің

дамуына ықпал ететін фактор ретінде), сондай-ақ бронхопульмоналдық жүйедегі қан айналымының жағдайы әсер етуі мүмкін.

Дене температурасының және қоршаған ортаның әсері

Дененің және қоршаған ортаның температурасы ағзадағы физиологиялық және биохимиялық процестердің ағымына айтарлықтай әсер етеді.

Ауа температурасы мен ылғалдылығының жоғарылауы жағдайында ағзадан қоршаған ортаға жылу беру қиындайды және физикалық термореттеу механизмдерінің кернеуінде ғана жүзеге асырылуы мүмкін (шеткі тамырлардың кеңеюі, тер бөлінуінің күшеюі). Жылу беру қиындауы ағзаның қызып кетуіне әкеледі. Дене қызуының жоғарылауы Орталық жүйке жүйесі, тыныс алу және қан айналымы, зат алмасудың күшеюі арқылы жүреді. Мол тершендік әкеледі көп жоғалтуына ағза көбейту қан көлемін азайтуға, циркуляциялық сұйық, бұзу электролит балансының бұзылуы. Осының бәрі, өз кезегінде, дәрілердің сіңу, таралу және метаболизмі, олардың биожетімділігі процестеріне әсер етеді.

Ағзалар мен жүйелердің функцияларының тағы да үлкен өзгерістері қызба кезінде дамиды. Тыныс алу орталығының қоздырғыштығы өзгереді, бұл альвеолярлы желдеткіштің және қандағы оттегінің парциалды кернеуінің төмендеуін тудыруы мүмкін. Жүрек жиырылу жиілігі артады. Қызба реакциясы дамуының басында тері тамырларының спазмы.

Фармакокинетиканың тәуліктік өзгерістерінде зат алмасу реакцияларының қарқындылығы және ішкі секреция бездерінің күрделі өзара әрекеттесуі маңызды рөл атқарады. Маңызды фактор-биожүйелердің әсерге сезімталдығы. Дәрілердің сіңу, түрлену, шығарылу мерзімділігіне және сезімталдығына байланысты препараттың ең көп белсенділігінің уақыт үйлесімділігі және оған барынша сезімталдық мәселесі өзекті болып табылады. Осы максимумдар сәйкес келген жағдайда препараттың тиімділігі айтарлықтай артады.

Тәуліктік, маусымдық немесе басқа ритмдердің акрофазы кезеңінде (функцияның максимум уақыты) жүйелердің жоғары жұмыс қабілеттілігі немесе белсенділігі, сондай-ақ жасушалар мен тіндердің заттарға барынша сезімталдығы белгіленгендіктен, дәрілік препараттарды енгізу акрофазаның алдында немесе басында терапиялық әсерге аз мөлшерде қол жеткізуге және олардың теріс жанама әсерлерін азайтуға мүмкіндік береді.

ПАТОЛОГИЯЛЫҚ ҮРДІСТЕРДІҢ ЖӘНЕ АҒЗАНЫҢ ЖЕКЕ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІНІҢ ӘСЕРІ

Ағзаның дәріге реакциясында оның бастапқы жағдайы маңызды.

Дәрілік препараттардың сіңу және метаболизм процестеріне асқазан-ішек жолдары мен бауыр ауруларының патологиялық жай-күйі мен әсерінің әсері жоғарыда қарастырылған.

Көптеген патологиялық процестер биологиялық мембраналардың кедергілік функциясының бұзылуына, биологиялық кедергілердің өткізгіштігінің өзгеруіне әкеледі. Бірінші кезекте бұл липидтердің еркінрадикалды (пероксидті) тотығуына ықпал ететін патологиялық процестер, фосфолипазалардың белсендірілуіне және мембраналық фосфолипидтердің гидролизіне әкелетін қабыну процестері. Сондай-ақ, ұлпалардың электролиттік гомеостазының өзгеруімен қатар, мембраналардың механикалық (осмотикалық) созылуын тудырады. Ағзаның жалпы стрессиялық реакциясы сонымен қатар барлық биологиялық кедергілердің қасиеттерінің міндетті өзгеруіне әкеледі, бұл дәрілердің биожетімділігі мен осындай санаттағы наукастарда дәрілік терапияның тиімділігіне әсер етпеуі мүмкін емес.

Патологиялық процестердің болуы сондай-ақ дәрілік заттарға қатысты жасушалар мен тіндердің өзгертілген ребелсенділігін (жиі әсер ететін және фармакокинетикаға біріктіріп) тудырады. Мысалы, стресс козу процесін күшейтіп, ми қыртысындағы тежеуді әлсіретуі мүмкін. Бүйрек аурулары кезінде экскрецияның баяулауы байқалады, асқазан-ішек жолдары мен бауыр аурулары кезінде дәрілердің сіңу және таралу процестері бұзылады.

Кең ауқымда дәрілік заттарға жеке сезімталдық ауытқуы мүмкін, мысалы, бутадиионға, 6-7 есе, дикумаринге 10-13 есе. Дәрілерге сезімталдықтағы айырмашылықтар генетикалық факторларға байланысты олардың метаболизмінің біркелкі емес қарқындылығымен, рецепторлық механизмнің жеке ерекшеліктерімен байланысты.

Алкогольдің әсері

Алкоголь көптеген дәрілердің емдік әсеріне теріс әсер етеді және қауіпті асқынулардың пайда болуына себеп болады.

Этанол дәрілік препараттардың фармакодинамикасы мен фармакокинетикасына әртүрлі жолдармен әсер етеді. Биотімдіді^{мен} тікелей мынадай факторлар әсер етеді:

> этанолмен өзара әрекеттесуі кезінде липидті мембраналардың ағымдылығының бұзылуы салдарынан гистогематикалық кедергілердің өткізгіштігінің өзгеруі;

> жасушалық мембраналардың құрылымы мен функциясының өзгеруі, биомембраналар арқылы дәрілік заттардың енуінің бұзылуы;

> ферменттердің құрылымы мен функциясының өзгеруі (Na^+ - K^+ -с АТФазалар, Ca^{2+} -АТФазы, 5-нуклеотидаза, ацетилхолин-эстераза, аденилатциклаза, митохондрияльды электронды-тасымалды тізбегінің ферменттері);

> асказан сілекейінің секрециясының арттыруы және асказанда дәрілердің сіңуінің төмендетуі;

> бауырдың микросомальды спецификалық емес ферментативті оксидазды тотықтырғыш жүйесінің (МСФО - микросомальды этанол тотықтырғыш жүйе) этанолдың тотығуына ауысуы, соның нәтижесінде басқа да эндогенді және экзогенді лигандтардың тотығу деңгейі төмендейді;

> бауырдың микросомальды ферменттерінің индукциясы және соның салдарынан дәрілік заттардың биотрансформациясының жылдамдығы мен деңгейінің өзгеруі.

Дәрілік препараттар мен этил спиртін бір мезгілде тағайындағанда олардың өзара әрекеттесуі бірден клиникалық маңызы бар бірнеше механизм бойынша жүруі мүмкін.

Алкоголь мен дәрілік заттардың ағаға өзара әсерінің эффекті олардың қандағы концентрациясына, дәрілік заттардың фармакодинамикалық қасиеттеріне, дозасына және енгізу уақытына байланысты. Аз мөлшерде (5% - та дейін) алкоголь асказан сөлінің бөлінуін арттырады, ал 30% - дан жоғары концентрацияда оның бөлінуін анық төмендетеді және ас қорыту процестерін тежейді. Көптеген дәрілік заттардың сіңуі этанолдың әсерінен ерігіштігінің жоғарылауы есебінен артады. Алкоголь липофильді қасиеттерге ие бола отырып, дәрілік заттарды жасушалардың фосфолипидті мембраналары арқылы енуін жеңілдетеді, ал үлкен концентрацияларда асказанның шырышты қабығын зақымдап, дәрілердің сіңуін арттырады. Тамырды кеңейтетін құрал бола отырып, этанол дәрілік препараттардың тінге енуін тездетеді. Алкогольді қабылдау кезінде туындайтын көптеген ферменттердің тежелуі дәрілердің

әсерін күшейтеді және әдеттегі емдік дозаларды қабылдау кезінде ауыр улануға әкеледі. Бұл нейролептиктерге, анальгетиктерге, қабынуға қарсы, ұйықтататын, несеп айдайтын дәрілік заттарға, сондай-ақ антидепрессанттарға, инсулинге, нитроглицеринге қатысты. Жоғарыда ағалған дәрілік препараттар мен алкоголь топтарын қабылдау жиі өліммен аяқталатын ауыр улануға алып келеді. Өлім тыныс алу және жүрек-қан тамырларын басқаратын - мидың өмірлік маңызды орталықтарының күрт тежелуі салдарынан болады.

Алкоголь антикоагулянттардың (ацетилсалицил қышқылы, дикумарин, неодикумарин, син-кумар, фенилин және т.б.) әсерін жоғарылатады. Ол ішкі органдар мен миға көп қан кету және қан құйылуы мүмкін әсерін күшейтеді.

Алкоголь гормоналды препараттардың сіңуі мен алмасуына көп бағытты әсер етеді. Атап айтқанда, диабетті емдеуге арналған инсулин мен синтетикалық препараттардың қантты азайтамын әсері күшейтіледі, соның салдарынан диабеттік кома дамиды.

Әсіресе, алкоголь мен орталық жүйке жүйесінің функциясына әсер ететін дәрілік заттарды: тыныштандыратын, ұйықтататын, тырысуға қарсы (бромидтер, хлоралгидрат, дифенин және басқалар), сондай-ақ транквилизаторларды (хлордиазепоксид, диазепам, оксазепам, мепробамат және басқалар), антигистаминді препараттарды және т.б. нитроглицеринмен бір мезгілде қолдануға болмайды, себебі бұл коллапсқа әкелуі мүмкін. Диабетке қарсы сульфамидтер, левомецетин, гризеофульвин, метронидазол антабустық әсер береді (тетурам-алкогольдік реакция), өйткені ағзадағы этанол метаболизмі бұзылады.

Алкогольдің әсерінен витаминотерапияның тиімділігі төмендейді. Тіндерде антибиотиктер концентрациясының төмендеуі және инактивациясы жүреді. Алкоголь сульфаниламидті мен антигельминтті дәрілердің ұйыттылығын күшейтеді, ол тырысуға қарсы дәрілермен де үйлеспейді.

Келтірілген мысалдардан, *дәрілік препараттармен емдеу кезіндегі алкогольдің 9 теріс әсері әрқилы және олар әртүрлі дәрежеде көрінеді. Бірақ, барлық жағдайларда фармакотерапияның тиімділігі төмендейді немесе тіпті жоғалады.*

Темекі шегудің әсері

Дәрілік препараттардың әсеріне темекі шегу кезінде ағзаға түсетін заттар ықпал етуі мүмкін. Никотин Н-холиномиметик ретінде симпатикалық және парасимпатикалық ганглийлерді, бүйрек үсті безінің ми қабатын белсендіруге, ОЖЖ қызметінің бұзылуына әкеледі. Бүйрек үсті безінің ми қабатының стимуляциясы шеткергі тамырлардың тарылуына әкеледі, бұл көптеген органдар мен тіндердің қан айналымын бұзады. Парасимпатикалық ганглийлерді белсендіру асқазан қышқыл ы сөлінің секрециясын арттырады, бұл дәрілердің сіңуі кезінде рөл атқарады. Никотин, бензпирен және олардың туындылары метаболизм ферменттерінің белсенділігін өзгертеді. Темекі шегу фенацетин, ипропранол, теofilлин, ноксирон, аминазин, диазепам тотығу метаболизмін ынталандырады, соның салдарынан олардың тиімділігі төмендейді. Темекі шегу кезінде дексаметазонның, фуросемидтің (лазикстің), пропоксифеннің және пероральді контрацептивтердің емдік әсері төмендейді. Хош иісті сигарет құрамына антикоагулянттардың әсерін күшейте алатын кумарин туындысы - кумариндер кіреді.

Жалпы біркатар жағдайларда темекі шегу дәрілердің биожетімділігі мен терапевтік тиімділігіне әсері одан әрі зерттеуді талап етеді.

Осылайша, дәрілік препараттарды тағайындау және олардың терапиялық тиімділігі мен ұйымдылығын бағалау кезінде міндетті түрде сыртқы және ішкі ортаның көптеген факторларының әсерін ескеру қажет.

ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ ӨЗАРА ӘСЕРЛЕСУІНІҢ БИОЖЕТИМДІЛІККЕ ӘСЕРІ

Мұндай өзара әсерлесу деп бір дәрілік затпен баскасы әрекеттескенде сапалық және сандық әсерінің өзгеруін айтады.

Практикалық тұрғыдан, дәрілік заттың фармакологиялық индифференттік құрамдас бөліктері оның биожетімділігіне әсер ете отырып, басқа затпен өзара әрекеттесуі мүмкін екенін есте сақтау маңызды. Дәрілік зат өздерімен өзара әрекеттесуге де қабілетті. Қайта қабылдағанда ол бөтен заттың микросомальды тотығуын индукциялай алады және сол арқылы өз метаболизмін тездетеді (классикалық мысал - барбитураттар). Дәрі ағзаға өз әсерін нашарлатуы мүмкін (мысалы, опиаттық төзімділіктің пайда болуы мүмкін). Клиникалық практикада дәрілердің өзара әрекеттесуін келесі себептер бойынша үнемі ескеру қажет:

- ауруханаға жатқызылған әрбір наукас стационарда болған кезде бірнеше дәрілік препараттар алады (кейде бір пациентке тағайындалған 401 затқа дейін есептеледі);

- көптеген дайын дәрілік препараттар екі және одан да көп заттардың комбинациясын білдіреді;

- амбулаторлық емделудегі наукастардың едәуір саны әлсіз, анальгетиктер, ұйықтататын және т. б. сияқты дәрілерді тұтынады;

- кейбір пациенттер басқа дәрігерлердің ұсыныстары мен олардың тағайындаулары туралы айтпастан, бірден бірнеше дәрігерге жүгінеді;

- егде жастағы адамдар бірнеше аурулармен жиі зардап шегеді, бұл бірнеше түрлі дәрі-дәрмектерді тұтынудың объективті қажеттілігіне әкеледі.

Барлық ықтимал өзара әрекеттесудің тек 1-10%-ы жағымсыз әсерлердің даму қаупін білдіреді, алайда тиімділіктің өзара төмендеу тәуекелі айтарлықтай жоғары.

Дәрілік өзара әрекеттесулері туралы жаңа мәліметтерге әрдайым мұқият қарау керек.

Бір қарағанда, мүмкін болатын өзара әрекеттесулер саны өте үлкен, бірақ барлығының клиникалық маңызы жоқ. Өзара әрекеттесудің үш түрі бар: фармацевтикалық, фармакокинетикалық және фармакодинамикалық.

Парасимпатикалык ганглийлерді белсендіру асказан кышкылы сөлінің секрециясын арттырады, бұл дәрілердің сіңуі кезінде рөл аткарады. Никотин, бензпирен және олардың туындылары метаболизм ферменттерінің белсенділігін өзгертеді. Темекі шегу фенацетин, пропранол, теofilлин, ноксирон, аминазин, диазепам тотығу метаболизмін ынталандырады, соның салдарынан олардың тиімділігі төмендейді. Темекі шегу кезінде дексаметазонның, фүросемидтің (лазикстің), пропоксифеннің және пероральді контрацептивтердің емдік әсері төмендейді. Хош иісті сигарет құрамына кумариндер кіреді, олар антикоагулянттардың әсерін күшейте алады.

Жалпы бірқатар жағдайларда темекі шегудің дәрілердің биожетімділігі мен терапевтік тиімділігіне әсері одан әрі зерттеуді талап етеді.

Осылайша, дәрілік препараттарды тағайындау және олардың терапияғың тиімділігі мен уыттылығын бағалау кезінде міндетті түрде сыртқы және ішкі ортаның көптеген факторларының әсерін ескеру қажет.

Дәрілердің арасындағы өзара әрекеттесу зат алмасу ға өзара қатысуынсыз да болуы мүмкін. Мысалы, хлорамфеникол Р-450 цитохромына арналған субстрат болмаса да, басқа құралдардың аралас функционалдык оксидиясын тежейді. Н2-циметидин рецепторларының антагонисі, ранитидинге карағанда, көптеген дәрілік заттардың аралас функционалдык оксидиясын тежейді, мысалы пероральді антикоагулянттар, эпилепсияға карсы дәрілер, теofilлин. Сондықтан циметидин емес, ранитидин терапиялык әсерінің шектеулі кендігі бар дәрілер қажет болған жағдайларда таңдау препараты болуы тиіс. Клиникалык маңызы бар осындай өзара әрекеттесудің тағы бір мысалы-зритромицин және вальп-рой кышкылы.

Дәрілік заттардың биотрансформациясы процесінде өзара әрекеттесуін түсіну үшін аралас функционалды оксидациялау жүйесінің басқа да қасиеті - микросомальды ферменттердің индукциясы үлкен рөл аткарады. Бұл құбылыстың нәтижесі-бастапқы әсерді алу үшін дәрінің дозасын үнемі арттыру қажеттілігі.

Көптеген дәрілік препараттар синтезді жеделдетуге және ферменттердің белсенділігін арттыруға қабілетті, басқа дәрілік заттардың айналуын катализдейді. Олардың әсер ету механизмі тиісті ферментпен (мысалы, Р-450 цитохромы) байланысуға қабілеттілігімен байланысты. Ферменттердің индукциясы нәтижесінде препараттың жартылай

шығарылу кезеңі азаяды. Метаболизмді ынталандыру қайтымды болып табылады. Индукторды тоқтатқаннан кейін жартылай шығарылу кезеңі артады және қандағы дәрілік заттың деңгейі бастапқы немесе одан асып кетеді. Фенобарбиталдың, рифампициннің және фенитоиннің (дифениннің) индукциялық әсері жақсы зерттелген, оларды қолдану басқа препараттардың фармакологиялық белсенділігінің төмендеуімен қатар жүреді. Осылайша, фенобарбитал варфариннің антикоагулянттық әсерін төмендетеді, бұл соңғы дозаны арттырады. Фенобарбиталды тоқтатқан кезде варфариннің метаболизмі бастапқы деңгейге қайтарылады; бұл ретте науқас ұлғайтылған дозада қабылдауды жалғастыратын антикоагулянт қан кетуін тудыруы мүмкін. Басқа препараттардың әсерінен ферменттердің индукциясы 14% жағдайда антикоагулянттарды қабылдағанда қан кетудің себебі болып табылады. Қазіргі уақытта ферменттердің индукциясы барбитураттар, глутитимид, дихлоралфеназон, гризеофульвин, фенитоин, клофибрат тудыруы мүмкін.

Дәрілік препараттар микросомальды тотығу ферменттерінің индукторлары-эндогенді заттардың метаболизмін де тездетуі мүмкін. Сонымен қатар, фенобарбитал билирубиннің, К және D витаминдерінің биотрансформациясын жоғарылатады. D витаминіндегі кальциферол деңгейінің төмендеуі, ұзақ уақыт қабылдайтын ұйықтататын дәрілік зат, оның ішінде ноксирон кальций метаболизмінің бұзылуына, егде және қартайған жастағы адамдарда сүйектердің спонтанды сынуына әкелуі мүмкін. Фенитоин глюкокортикоидтар, тестостерон және тироксин метаболизмін тездетеді.

Тежелуден айырмашылығы индукция, әдетте, баяу, шамамен бір апта бойы, ұзақ (бірнеше апта) өтеді.

Әсердің әлсіреуі-тәуекел факторларының тізбегіндегі бірінші буын ғана, өйткені, ол индуктор аясында қабылданатын дәрілік зат дозасының ұлғаюына әкеледі. Индуцирлеуші препаратты қабылдау тоқтатылады, дозасы ұлғайтылған басқа препараттың артық дозасы жүреді. Сондықтан, ұйықтататын және антикоагулянттарды бірлесіп тағайындағанда қан кетудің пайда болу мүмкіндігін, олармен бір мезгілде эпилептикалық заттарды немесе рифампицинді қабылдағанда гормональды контрацептивтердің әсер ету сенімділігін азайту мүмкіндігін қарастыру керек.

Созылмалы алкогольді тұтыну, сондай-ақ экзогенді заттардың микросомальды метаболизмін индукциялайды. Бұл бауырдың алкогольмен зақымдалуына дейін байқалады. Мұндай алкогольмен шартталған индукция эпилепсияға қарсы препараттармен - фенитоинмен,

фенобарбиталмен, карбамазепинмен емдеу кезінде клиникалық маңызға ие. Ішуге арналған антикоагулянттар мен гипогликемиялық препараттарды қолданған кезде ол маңызды емес. Алкогольдің жігі артық дозалануы, керісінше, көптеген дәрілік заттардың, сондай-ақ басқа да экзогенді заттардың метаболизмін күрт тежейді, бұл ауыр зардаптарға әкелуі мүмкін.

Кейбір дәрілік заттар басқа дәрілік заттардың метаболизміне қатысатын ферменттердің синтезі мен белсенділігін басуға қабілетті. Тікелей емес антикоагулянттар, изониазид, фенилбутазон, метилфенидат, дисульфирам, сульфафеназол фенитоиннің тырысуға қарсы дәрісінің биотрансформациясын тежейді және оның уытты әсерінің пайда болуын жиі тудырады. Толбутамид пен фенилбутазонды, тікелей емес антикоагулянттарды немесе толбутамид хлорамфениколды бір мезгілде қолданған кезде тіпті әдеттегі терапиялық дозаларда гипогликемияны тудырады. Жеке азатиопринді (немесе Б-меркаптоуринді) және аллопуринолды бір мезгілде тағайындағанда өлім жағдайларына алып келгені белгілі. Бұл аллопуринол жоғарыда аталған цитостатиканы метаболиздейтін ксантиноксидаза ферментін тежейді.

Несеппен және өтпен шығарылуы. Дәрілік заттар ағзадан шығарылу кезеңінде де өзара әрекеттесуі мүмкін. Дәрілік заттарды шығарудың маңызды екі жолы — бүйрек және от. Басқа жолдар (сілекеймен, содан кейін, шығару жеңіл) маңызды емес. Бүйрек үшпайтын дәрілік заттар мен олардың метаболиттері үшін шығарудың бас органы болып табылады, сондықтан осы орган деңгейінде дәрілік заттардың өзара әрекеттесуі статикалық айқын көрінеді.

Дәрілік препараттардың көпшілігі әлсіз қышқылдар немесе сілтілер. Алдымен олар бүйрек түйнектерімен сүзіледі, содан кейін олардың кері реабсорбциясы каналдарда, көп жағдайда пассивті диффузия жолымен жүреді. Диффузия үшін жасушалық мембраналардың физикалық-химиялық сипаттамасына сәйкес дәрілік заттың сарқылмаған нысандары қолайлы. Әлсіз электролиттердің ерігіштігі иондану дәрежесіне байланысты. Заттың иондану дәрежесіне ерітіндінің қышқылдығы үлкен әсер ететіндіктен, басқа препараттармен туындаған рН өзгерістері дәрілік заттардың несеппен шығарылуын айтарлықтай өзгертуі мүмкін. Несептің рН көрсеткіші натрий бикарбонатты қолданғанда жоғарылайды және аскорбин қышқылымен емдегенде төмендейді. Несептің сілтісіздігін тудыратын дәрілерді тағайындағанда барбитураттар мен салицилаттардың шығарылуын жоғарылатуға болады. Бұл әсер осы препараттармен улануды

емдеу тәжірибесінде қолданылады. Керісінше, әлсіз сілтілер (амфетамин, хинидин, триметоприм) несепті сілтілеу кезінде жақсы реабсорбцияланады. Бұл құбылыс кейде амфетамин допингті жасыру үшін үлкен спортта қолданылады. Натрий гидрокарбонатын тағайындағанда амфетамин айтарлықтай жақсы реабсорбцияланады, оның әсері ұзартылады, ал несептегі концентрация (онда допинг концентрациясы анықталады) айтарлықтай төмендейді.

Көптеген дәрілік заттар, ең алдымен органикалық қышқылдар, қаннан несепке белсенді тасымалдаушы эпителий каналдары арқылы өтеді және осы жолы үшін бәсекелесуі мүмкін. Тасымалдау жүйесіне жоғары үкәс заттар (мысалы, пробенецид) басқа заттардың секрециясын бұғаттай алады. Бұл, өз кезегінде, ағзада дәрілік заттың кідіруіне әкеледі. Сонымен, пробенецид пенициллиннің және осы қатардағы басқа да препараттардың (амоксциллин, тикарциллин, мезлоциллин), сондай-ақ жеке цефалоспориндердің шығарылуын айтарлықтай төмендетеді. Ол анаболиктердің қышқыл метаболиттерінің арналық секрециясын тежейді.

Диуретиктер, атап айтқанда фуросемид пенициллиндер мен цефалоридиннің каналдық секрециясын төмендетеді, жартылай шығарылу кезеңін ұзартады және олардың қандағы концентрациясын арттырады. Фуросемид гентамицин мен левомецетин клиренсін төмендетеді, олар ағзадан түйнектерде сүзу арқылы шығарылады. Диуретиктердің көпшілігінің әсеріне тән Na^+ иондарының шығарылу бұзылуы терапиялық ендігі шектеулі Li^+ концентрациясын қан плазмасындағы қауіпті мәндерге дейін арттыруы мүмкін.

Препараттардың ағзадан шығарылу сатысындағы өзара әрекеттесуі жүйелік және жергілікті (бүйрек) жанама әсерлердің пайда болуына әкелуі мүмкін. Сонымен, фенилбутазон, оксиацетогексамидиннің шығарылуын басады, гипогликемияның дамуын тудырады. Аммоний хлориді сульфадиазин алатын науқастардың несептерінің рНын төмендетіп, ацетилсульфадиазиннің пайда болуына әкеледі, ол қышқыл ортада тұнады және бүйректің зақымдануын тудырады.

Фармацевтикалық өзара әсерлесу

Дәрілік заттар арасындағы өзара әрекеттесудің бұл түрі денеден тыс жүреді. Көптеген жағдайларда мұндай өзара іс-қимыл қолайсыз болғандықтан, оларды үйлесімсіздік деп атайды. Осындай өзара іс-қимылдың алдын алу-фармацевттың кәсіби міндеті.

Дәрілік заттардың басқа препараттардың әсерімен сіңуі парентеральді қолдану кезінде де өзгеруі мүмкін. Мысалы, қан тамырына қызмет ететін препараттар (адреналин, норадреналин) жергілікті анестетиктердің сіңуін тежейді. Бұл құбылыс анестезия ұзақтығын арттыру үшін хирургия және анестезиология кеңінен қолданылады.

Бөлу. Пероральді немесе парентеральды енгізуден кейін қан ағымына түскен кезде дәрілік заттар ағзада біркелкі емес бөлінеді. Концентрациядағы айырмашылықтар "Компартимент" ұғымының көмегімен сипатталады. Дәрілік препараттың тиімділігі оның белсенді түрінің Компартимент-те еркін концентрациясымен анықталады, оны басқа дәрілік заттардың көмегімен өзгертуге болады.

Ағзадағы дәрілік заттардың таралу жылдамдығы мен дәрежесі қан ағынының қарқындылығымен байланысты. Өз кезегінде ол жүректің минуттық көлеміне, қан тамырларының тонусына, айналмалы сұйықтықтың көлеміне байланысты. Жүрек-тамыр жүйесіне әсер ете отырып, адрено-миметиктер, бета-адреноблокаторлар, жүрек гликозидтері, диуретиктер, гипотензивті және аритмияға қарсы дәрілер басқа дәрілердің таралуына, демек, олардың әсерінің қарқындылығы мен ұзақтығына әсер етуі мүмкін.

Қанта түскен кезде дәрілік заттардың қатары плазма ақуыздарымен 90-98% - ға (жүрек гликозидтері, фенилбутазон, индометацин, варфарин, сульфадиметоксин) қайтымды байланады. Дәрілердің ақуызбен байланысу дәрежесіне басқа да заттар әсер етуі мүмкін.

Егер науқас бір мезгілде ақуыздары ұқсас екі препаратты қабылдаса, онда ақуыз кешенінен бір препаратты ығыстыру және оның қандағы еркін, фармакологиялық белсенді түрдегі құрамының артуы мүмкін. Нәтижесінде оның терапиялық тиімділігі ғана емес, уыттылығы да артады. Препараттың ақуыздарымен байланыстырылуының 98-ден 96% - ға дейін азаюы қандағы концентрацияның екі есе ұлғаюына әкеледі. Заттың ақуызы бар кешендерден басқа препараттарды ығыстыру қабілеті оның концентрациясы мен альбуминдерге ұқсас болуына қарай артады. Мұндай әсер клофибрат, салицилаттар, фе-нилбутазон, индометацин береді, олар ақуыз варфарин және фенитоин бар кешеннен ығыстырады. Сульфаниламидтер, дикумарол және салицилаттар толбутамид пен метотрексаттың әсерін арттырады.

Тек заттардың өздері ғана емес, олардың метаболиттері ақуыздары бар кешендерден басқа препараттарды ығыстыра алады. Мұндай метаболит, мысалы, трихлоруксус қышқылы - хлоралгидрат алмасу өнімі.

Дәрілік заттар көп байланысатын учаскелері бар плазманын түрлі ақуыздарымен біріктірілуі мүмкін. Мысалы, альбуминдердің әртүрлі препараттарға әртүрлі аффинитеті бар 10-нан кем емес учаскелері бар. Артық препараттын байланысу учаскелері қаныққанда басқа ақуызбен байланысады. Мысалы, преднизолон глобулинмен байланысады, бірақ соңғысының осы затпен кешендерге кіру қабілеті ұзақ емделгенде төмендейді. Бұл жағдайда препараттын артық болуы альбуминмен байланысты.

Бір дәрілік затты плазма протеиндері бар кешеннен екіншісіне ығыстыру мынадай жағдайларда практикалық маңызы зор:

> А ығыстырылатын дәрілік зат терапиялық тиімділігі бойынша ақуызбен байланысты жағдайда белсенді (95% - дан артық);

> ығыстыратын дәрілік зат Б ақуызға негүрлым күшті ұқсайды және қан плазмасында жеткілікті концентрацияға жетеді;

> ығыстырылатын дәрілік заттың тиімділігі дозамен нақты байланысты .

Дәрілердің өзара әрекеттесуінің екі түрі клиникалық практика үшін ерекше маңызды:

- жаңа туған нәрестелердің гипербилирубинемиясы кезінде билирубин сульфаниламидтермен немесе салицилаттармен ығысуы мүмкін, бұл ядролық сарғаюға әкеледі;

- хинидин мен верапамилді қолданғаннан кейін (аз дәрежеде бірнеше) қан плазмасында Дигоксин концентрациясы жоғарылайды (бірақ дигитоксин емес).

ДӘРІЛІК ЗАТТЫҢ ФИЗИКАЛЫҚ-ХИМИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ ЖӘНЕ БИОЛОГИЯЛЫҚ ӘСЕРІ

Көптеген биофармацевтикалық зерттеулердің нәтижесі бойынша, дәрілік заттың физикалық жай-күйінің және физикалық-химиялық қасиеттерінің оның биологиялық әсеріне айтарлықтай әсері туралы деректер алынды.

Фармацевтикалық ғылым эрақашанда дәрілік заттардың дисперсиялылық дәрежесіне, заттардың сіңуін жеделдету туралы жалпыға белгілі жағдайға сүйене отырып, олардың ингредиенттер бөлшектерінің мөлшерін азайтып, елеулі көңіл бөлді. Алайда, жалпы сипаттағы пікірлер ғана боды. Көптеген биофармацевтикалық зерттеулер нәтижесінде анықталды. Дәрілік заттың сіңу жылдамдығы мен толықтығы, оның концентрациясы мен организмде болу уақыты едәуір дәрежеде бөлшектердің мөлшеріне байланысты. Ацетилсалицил қышқылы айқын мысал бола алады: әдетте дәріхана практикасында пайдаланылатындармен салыстырғанда препарат бөлшектерінің мөлшерін 30 есе азайту оның терапевтік әсерін 2 есе арттырады. Одан эрі, егер көлемі 5 мкм кем гризеофульвиннің бөліктерін алса, оның тиімділігі 2 және тіпті 4 есе артады. Бұл сульфаниламидті препараттар, левомецетин, тетрациклин, кумарин туындылары және т.б. үшін де эділ болды. Альдактоц ұнтақтаудың 2 дәрежелеріне ұшыраған белгілі зэр айдайтын дәрі - 30-50 мкм және 3-5 мкм бөлшектерінің көлемімен эрқайсысы 100 мг еріктілердің екі тобын тағайындады, олардың қанында 24 сағат ішінде альдактонның құрамы анықталды. Альдактон ұнтағын тағайындағаннан кейін 3 сағаттан кейін қандағы 30-50 мкм ұнтақтау дәрежесі бар оның микронизацияланған ұнтақты қабылдағаннан кейін 2 есе аз анықталғаны анықталды.

Алайда микронизация дәрілік заттардың, әсіресе таблетқалар немесе микрокапсулалар түрінде қолданылатын еру жылдамдығының және абсорбциясының артуына эрдайым әкеп соқпайды. Бұл агломерация мен агрегация процестерінің болуымен түсіндіріледі. Микронизация кезінде бөлшектердің меншікті бетінің күрт өсуі жүреді және сонымен қатар толық емес молекулалар арасында Ваальс Вандер тартылуының күшеюі, бұл агломерация мен агрегация процестеріне ықпал етеді (Алесковский В.В, 1978).

Суда ерімейтін дәрілік заттардың биологиялық жетімділігін арттыру және аса жұқа ұсақтау препараттарын пайдаланумен байланысты жоғарыда аталған қиындықтарды жеңу мақсатында 1961 жылы жапондық ғалымдар Sekiguchi K., Obi N алғаш рет қатты дисперсияға ДЗ енгізудің жаңа әдісін ұсынды (Sekiguchi K., Obi N).

Қатты дисперсті жүйелердің (ҚДЖ) тасымалдаушысы ретінде әртүрлі молекулалық массасы бар полиэтиленгликольдер, поливинил-пирролидон және басқа да полимерлер кеңінен қолданылды.

Суда ерімейтін практикалық дәрілік түрлерден тиімді дәрілік формаларды жасаудың айтылған тактикасын пайдалана отырып, нифедипин - кеңінен қолданылатын гипотензиялық препарат қызмет етеді.

Жұмыста пайдаланылды: нифедипин (фенигидин), суда ерігіштігі шамамен 10 мг/л және молекулалық массасы 1500 болатын полиэтиленгликоль (ПЭГ).

Препараттардың үлгілері мынадай түрде дайындалды: есептелген ПЭГ мөлшері 80°C-тан жоғары емес температурада буландырғыш су моншасында ыдыста ерітілген, содан кейін НФ қосып, оны толық ерігенше араластырған. Содан кейін массаны суытып, ұсақтады. Физикалық қоспалар ҚДЖ сияқты пропорцияда 2 минут ішінде ұнтақ тәрізді компоненттердің қарапайым араласуымен дайындалған. Алынған нәтижелер 12 кестеде келтірілген.

12-кесте. Зерттелетін үлгілерден нифедипинді (НФ) босап шығу

Үлгі	НФ мазмұны, масс. %	НФ босап шығуы, %			
		5 мин	15 мин	30 мин	45 мин
ТДС 5:1	52,4 ± 1,6	5,1 ± 3,4	13,2 ± 2,4	23,2 ± 2,9	25,1 ± 3,1
ТДС 1:1	19,8 ± 1,3	8,6 ± 3,5	20,7 ± 2,3	68,3 ± 1,5	75,2 ± 1,1
ТДС 1:2	10,9 ± 0,8	30,1 ± 1,2	82,3 ± 0,9	92,1 ± 0,9	93,7 ± 1,0
ТДС 1:5	4,6 ± 0,4	53,4 ± 1,5	90,0 ± 1,1	99,4 ± 0,9	100,0 ± 0,01
ФС 1:2	10,0 ± 0,5	15,4 ± 2,4	40,1 ± 0,4	40,1 ± 0,4	40,1 ± 0,4
НФ	100,0	5,4 ± 1,6	14,3 ± 1,9	19,8 ± 1,0	22,1 ± 0,1

Осылайша, алынған ҚДЖ-дан НФ-ның босап шығуын жақсарту кристалдық тордың, НФ аморфтық жағдайының болмауы, полимермен өзара іс-қимылда тіркелген болуы есебінен болады деп болжауға болады.

ПЭГ санының өсуімен НФ ерігіштігінің артуы полимердің соллюбилизациялық әсерінің салдарынан болуы мүмкін. (О.Н. Пожарицкая және т. б., 1999).

Қатты дисперсті жүйелерді алу дәрілік түрлерді жасау үшін кеңінен қолданыла бастады (Тенцова А. И. және т.б. 1986, Ford J. L. 1986).

Осылайша, КДЖ метронидазолмен зерттеген кезде метронидазолдың белгілі бір арақатынаста метилцеллюлоза, поливинил спирті, поливинилпирролидон және олардың композициялары бар қатты ерітінділер түзетіні анықталды. Метилцеллюлоза және поливинилпирролидон негізіндегі метронидазол ТДС (в пленкалары) *in vitro* (А.В. Михайлова с соавт. 1999).

Салицил жақпамай ның дисперсиялығының салыстырмалы сипаттамасын зерттеу кезінде салицил қышқылының тиісті дисперсиялығына тиісті немесе жақын (шамамен 88,12% кристалдардың көлемі 20 мкм кем) роторлы-пульсациялық аппаратты пайдалану кезінде алынды, ал СО-223 диірмені қолдану жотары дисперсиялы жақпамай дайындауға мүмкіндік бермейді (Гузев К.С., 1999).

Мұрын қуысының қабыну процесін емдеу мұрын қуысында дәрілік заттардың тұрақты концентранциясын жасауды және ұстап тұруды, оның бүкіл ағзаға таралуын барынша азайтуды талап етеді. Осыған байланысты ринология мен фармацияның өзекті проблемасы жергілікті қолдану үшін әсері ұзартылған дәрілік құралдарды дайындау болып табылады. Осы максатта қуапел құрамына поливинил спиртін (ПВС) және суда еритін целлюлоза туындылары: метилцеллюлоза (МЦ), оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ) және натрий-карбоксиметилцеллюлоза CNaKMЦ енгізу перспективалы болып табылады. Полимерлер улы емес, физиологиялық инертті, эндоnazальды қолдану кезінде иммунологиялық ребелсенділікке әсер етпейді, шырышты қабықтарда біркелкі бөлінеді, бұл зақымданған бөлікпен ДЗ жақсы байланысуына ықпал етеді.

Авторлардың мәліметтері бойынша Л.Н. Ерофеевтің және т. б. (2000 ж.) құрамында левомецетин (0,25%), эфедрин гидрохлориді (1%), димедрол (0,5%) немесе Диазолин (0,5%) 1% ОПМЦ, 1% МЦ және 2% ПВС бар риниттерді емдеуге арналған тамшылардың құрамы мен технологиясы зерттелді, олар терапиялық тиімді болып шықты, емдеу мерзімі 2,4 күнге қысқарды. Асептикалық жағдайларда дайындалған және бейтарап шыныдан жасалған сауыттарда $4\pm 2^\circ\text{C}$ болғанда 3 ай бойы сақталған тамшылар сапасының негізгі көрсеткіштерінің тұрақтылығы белгіленген.

ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ ФАРМАКОКИНЕТИКАСЫНА ОПТИКАЛЫҚ ИЗОМЕРЛЕРДІҢ ӘСЕРІ

Көптеген синтетикалық дәрілік препараттар екі коспа түрінде, жиі және биологиялық әсерімен ерекшеленетін кеңістіктік изомерлердің көп саны бар. Бұл әртүрлі кезеңдерде көрінуі мүмкін: ферменттермен және рецепторлармен байланысқанда, мембраналар арқылы тасымалдау кезінде, жасушаларда сіңіру және тіндердің арасында таралу процестерінде. Изомерлер нысандарының әртүрлі фармакологиялық әсерін, сондай-ақ олардың әртүрлі әсер ету дәрежесін және жанама әсерлерінің болуын дәрілік заттың (ДЗ) қатысуымен организмде өтетін метаболикалық процестерді зерделеу кезінде ескеру қажет. Препараттың емдік дозасын дәл алу үшін бір изомер негізінде препаратты жасау мүмкін болмаған жағдайда, қандай формада жылдам метаболиттенетінін және қан плазмасында қандай концентрация байқалатынын білу қажет.

Жекелеген изомерлердің фармакокинетикалық және фармакодинамикалық ерекшеліктерін анықтау белгілі ДЗ жетілдірудің перспективалық бағыттарын ашады.

Изомерлердің бірінде метаболитизм процестері ішінара бәсеңдеген ДЗ бар, бұл жанама әсерлердің пайда болуына және фармакологиялық препараттың әсер ету қуатының өзгеруіне әкелуі мүмкін. Құрамында хиральді изомерлердің бірі ағзаға күшті уытты әсер еткен ДЗ қолдану фактілері анықталды: трагедиялық танымал L-изомер **талидомид** транквилизациялаушы әсері бар, жүкті әйелдерге жүрек айнуын жеңуге көмектеседі, ал оның "оң" зұлымдық егізі мутапацияға, олардың сәбилеріне тууға қауіп төндіреді. **Морфин** туралы да осылай айтуға болады. Табиғи шикізаттан өндірілген бұл зат "сол" изомер болып табылады және ауыруды басатын күшті әсер етеді. "Оң" болған синтетикалық морфин алынған кезде ғалымдар мұндай қасиетке ие емес деп тап болды. "Сол қол" ережесі Паркинсон ауруын емдеуде қолданылатын допамин заты үшін де дұрыс болып шықты. Допамин ағзаға тек "сол" молекулалармен (L-Дора препараты) түсуі керек. Гормоналды ұрыққа қарсы дәрілерді өндірушілерге өз препараттарына гормондардың үлкен дозасын қосуға тура келді. Себебі сол-оларда қарсы изомерлердің екі түрі бар, ал функцияны тек бір ғана орындады.

Бір заттың изомерлерінің әртүрлі фармакологиялық әсері әртүрлі өсімдік тектес дәрілік заттарда да кездеседі. Мысалы, Хин ағашының қабығының алкалоид (*Cinchona succimbra* Pav., *Cinchona ledgeriana* Moens.) сем. Марен (*Rubiaceae*) хинин, безгекке қарсы әсерге ие және оның дұрыс өзгеретін изомері хинидин, аритмияға қарсы қасиеттерді көрсететін.

Жанама әсерлері практикалық болмаған кезде ең жоғары антисекреторлық әсері бар Протонды помпаның (ИПП) тежегіштері класының препараттарының бірі эзомепразол (нексиум) болып табылады, ол *s*-изомер (сол бұралған) омепразол - *S* - және *R*-оптикалық изомерлер рацемиялық қоспасы болып табылады. Эзомепразолдың тек *S*-изомерлері бар болғандықтан, бұл оған *P*-450 цитохромына аз дәрежеде тәуелді болуға және басқа да ИПП - метаболизмнің вариабелділігін жеңуге және *HC* секрециясын тұрақты тежеуге мүмкіндік береді: асказанда.

Эзомепразолдың омепразолымен салыстырғанда тез, айқын және ұзақ гипосекреторлық әсері. Препараттың фармакологиялық қасиеттері өте аз дозаларды (аптасына 2 рет 20 мг-нан) қолдануға мүмкіндік береді. Соңғы, созылмалы дуоденитпен ауыратын науқастарды ұзақ демеуші және цидивті ем кезінде өте маңызды. Аз тиімділіктен басқа, мұндай препараттар бауырға елеулі жанама әсер етуі мүмкін, изомердің екі түрін де, сондай-ақ басқа да органдарға қолдануға мәжбүр болуы мүмкін. Мәселенің маңыздылығы белгілі бір сәтке дейін "егіздердің" адам геніне әсері белгісіз болды.

Сонымен қатар, олардың әрқайсысының әсерін толықтыратын изомерлері бар дәрілік препараттар бар. Мысалы, 11 және 111 сыныптардағы аритмияға қарсы препараттардың (ААП) қасиеттерін біріктіретін "Соталол" препараты болуы мүмкін. Ол оң және сол айналмалы стереоизомерлердің қоспасы болып табылады. Соталол 60%-ға сол жақ айналмалы изомерден (*L*-соталол) тұрады, ол *p*-адреноблокатор болып табылады, сондай-ақ кар-диомициттердің әрекет ету әлеуетінің ұзақтығын арттырады. Қалған 40% соталол-бұл 111 класты ААП қасиеттеріне ие дұрыс өзгермелі изомер (*D*-соталол). Осылайша, екі изомердің қоспасы (*D*, *L*-соталол) - соталол - 30% *p*-адреноблокациялық белсенділікке ие (ААП II сыныбы), ал кардиомициттердің (анти-аритмиктердің III сыныбы) әрекет ету әлеуетінің ұзақтығын 70% - ға арттырады.

Синтетикалық опиоидты анальгетик трамадол орталық нерв жүйесінің опиоидты рецепторларына агонистік әсермен негізделген айқын

анальгездеуші әсер етеді. Ол әртүрлі тәсілмен анальгезирлеуші әрекетке қатысатын S - және L-изомерлердің рацематы болып табылады. S-изомер опиоидты рецепторлардың таза агонисті болып табылады, L-изомер норадреналиннің нейрональды кармауын тежейді, орталық төмен түсетін норадренергиялық жүйені белсендіреді, бұл ауырсыну импульстерінің жұлынның желатинді субстанциясына берілуін бұзады, екі изомер синергиялық әсер етеді, седативті әсер тудырады.

Энантиомерлердің таңдаушы метаболизмінің клиникалық мәні олардың әсер ету күшіндегі айырмашылықтарға және уыттылығына байланысты. Бұл жүрек аурулары кезінде қолданылатын верапамилдің стереотандаушы метаболизмін оның бауыр арқылы алғашқы өтуі кезінде бақылауды растайды. L-изомер, d-изо-өлшемінен 8-10 есе белсенді, бауырда тезірек метаболизденеді. Энантиомерлердің биотрансформациясындағы елеулі айырмашылықтар олардың қан плазмасындағы әртүрлі концентрациясына әкеледі. Плазмадағы D/L изомерлерінің қатынасы верапамилді пероральді қабылдағанда 5-ке тең және препарат бауырдан тыс қанға түскен кезде көктамыр ішіне енгізгенде 2-ке тең. Бұл факт айтарлықтай дәрежеде оңтайлы пероральды iSO-160 мг) және верапамил көктамыршілік (5-10 мг) дозалары арасындағы үлкен айырмашылықты білдіреді.

Осылайша, биологиялық белсенді заттардың молекуласындағы бір топтардың кеңістіктік орналасуының өзгеруі осы топтардың химиялық табиғатының өзгеруі сияқты елеулі салдарларға ие болуы мүмкін. Молекуланың физиологиялық белсенділігіне стереоспецификалық синтез әдістемелерінің көмегімен стереоспецификалық ерекшеліктердің әсерін білу неғұрлым тиімділікке және (немесе) ең аз уыттылыққа ие дәрілік препараттарды алуға мүмкіндік береді. ДЗ әзірлеу сағысында жеке стереоизомерлердің терапиялық белсенділігін, уыттылығын, метаболизмін, фармакодинамикасын және фармакокинетикасын салыстырмалы талдау қажет.

Оптикалық изомерлердің жақын химиялық қасиеттері бар, демек, оларды әдеттегі физикалық әдістермен бөлу өте қиын. Бұл ретте осы қосылыстардың ерекшеліктері, атап айтқанда:

* оптикалық изомерлердің химиялық қасиеттері стереоизомерлер пайда болған кезде басқа оптикалық белсенді қосылыстармен олардың реакцияларын қоспағанда бірдей;

* диэлектрлік тұрақты әртүрлі болуы мүмкін (белгілі бір температурада);

* буының ұшкыш изомерлер серпімділігінде айырмашылықтар байқалады, оларды бөлу үшін пайдалануға болады;

* жазық-поляризацияланған жарыкка әртүрлі катынасы, егер изомер пішіндерінің бірі поляризацияланған жарық жазықтығын оңға айнаддырса, онда энантиомердің басқа түрі поляризацияланған жарық солға өшеді, және де поляризация жазықтығының айиалу шамасы екі түр үшін бірдей;

* ерігіштік, әдетте, изомерлер үшін әртүрлі, кейде оларды бөлу үшін колданылады;

* изомерлерді ағзаға енгізгенде елеулі айырмашылықтар, ал кейде керісінше фармакологиялық және токсикологиялық касиеттері байқалады.

Диастереомерлердің салыстырмалы концентрациясын анықтау және анықтау үшін әртүрлі әдістерді колдануға болады.

ЯМР-спектроскопия. Протондардың ЯМР өрісінде белгілі бір химиялық ығысуы бойынша энантиомер молекуласындағы ядроның басқа элементтермен (ядролармен) ортасы туралы ақпарат алуға болады. Бұл ретте ығысу атомдардың электр төзімділігінің жеке әсеріне, функционалдык топтар байланыстарының мазмұнына байланысты болады. Жиі ЯМР спектроскопиясы энантиомерлердің (мысалы, %-да А және В) ара катынасының үлгісінде анықтау үшін колданылады, бұл зерттелетін үлгіде энантиомерлі артық (ЭА) мына формула бойынша есептеуге мүмкіндік береді:

$$\text{ЭФ} = \frac{\text{энантиомерА} + \text{энантиомерВ}}{\text{энантиомер А} + \text{энантиомер В}} \cdot 100\%$$

Екі энантиомердің ара катынасын біле отырып (мысалы, 70:30) басқа энантиомердің артығын есептеуге болады.

ГХ немесе ВЭЖХ. Энантиомерлерді талдау деңгейінде ГХ немесе ВЭЖХ әдістерімен болу үшін хиральді фазалары бар колонкалар бар. Екі энантиомер әртүрлі орнықтылықтың ауыспалы диастереомерлі молекулалык кешендерінің пайда болуымен хиральді стационарлық фазамен әсер етеді. Хиральді стационарлық фаза элюентте ерітілген энантиомерлерді сактайды. Күшті байланысты энантиомер баяу элюирленеді. Әдетте, мұндай хиралды колонкаларда модификацияланған көмірсулар бар, мысалы циклодекстриндер-өнеркәсіпте алынатын арзан заттар. Циклодекстриндердің туындылары хиральды стационарлық фазалар ретінде көптеген ациклдык, моноцикльді және бицикльді

косылыстардың энантиомерлерін бөлуге мүмкіндік береді. Сирек жағдайларда екі энантиомердің сирек емес коспаларын ахиральды тасымалдаушысы бар колонкада бөлуге болады. Бұл жағдайда екі энантиомердің тең емес мөлшері бар элюент хиральды орта жасайды және олардың біреуі басым энантиомермен неғұрлым қолайлы өзара әрекеттесудің аркасында ерітіндіде қалады және тезірек элюирленеді. Егер диастереомерлердің толық бөлінуіне қол жеткізілсе, онда энантиомерлердің бөлінгеннен кейін тең, бірақ поляриметрдің көмегімен өлшенген үлес айналу белгісі бойынша қарама-қарсы мәндері болуы тиіс. Рацематты энантиомерлерге бөлу өнеркәсіптік асимметриялық синтездегі кезеңдердің бірі ретінде үлкен мәнге ие болуы мүмкін.

Рентгенқұрылымдық талдау екі таза энантиомердің тербелісіне негізделген. R-және S-изомерлер рентген сәулесінің толқындарында түрлі дифракциялық суреттер береді (тек кристалдар түріндегі өнімдер).

Қоттон әсерінің көмегімен жұтылу жолағының аумағында оптикалық айналу дисперсиясының қисығының аномальды жүрісі жүзеге асырылады.

Поляриметрия сипатталған және өлшенген оптикалық айналу анықтауға және салыстыруға мүмкіндік береді. Салыстыру сенімділігі үшін айналмалы сол ерітіндіде, сол концентрациясы мен температурасы кезінде өлшенуі тиіс. Айналу белгісі (оң айналатын және солға айналатын) қосылыстың абсолюттік конфигурациясымен байланысты. Айналу шамасы оптикалық тазалық туралы түсінік береді. Сонымен, егер өлшенген айналу +50 тең болса, ал әдебиетке сәйкес сол қосылу үшін + 100 шамасы көрсетілсе, онда жаңадан алынған қосылыстың 50% оптикалық тазалығы болады.

Оң және сол шеңберде поляризацияланған жарықты сіңіру. ҚД спектрлері қосылыстардың конформациясы мен конфигурациясын, олардың электрондық жағдайын орнатуға, оптикалық белсенді заттардың қасиетінің термодинамикалық және кинетикалық параметрлерін және олардың хиральды және ахиральды қосылыстары бар молекулалық түзілімдерін анықтауға, сондай-ақ аналитикалық есептерді шешуге мүмкіндік береді.

МИО-ИНОЗИТТИҢ АНИОНДЫ ТУЫНДЫЛЛҒМН ЖІІІЕ БАСҚА ПОЛИОЛДАРДЫ СИНТЕЗДЕУ Ж;)ІІ ОЛАРДЫҢ ВИРУСҚА ҚАРСЫ БЕЛСЕНДІЛІГІН ЗЕРТ ІІ v

Соңғы уақытта вирускa қарсы терапияның жаңа стратегияларын және тиісті терапиялық агенттерді зiрлеу үшiн әлеуеттi молекулалық нысан ретiнде жасушаға вирустың ену процесiне жауапты ақуыздар мен басқа да факторлар зерттелдi. Вирустың жасушалық бетiнде адсорбциясын зерттеуде және олардың кейiннен бiрiгуi вирустың репликациясының осы сатысындағы тиiмдi ингибиторларды iздеудiң жаңа мүмкiндiктерiн ашты. Вирустың жасушаға енуiнiң осындай тежегiштерi ретiнде құрылымы бойынша әртүрлi полианионды қосылыстар (полисахаридтер сульфаттары, синтетикалық полимерлер, ақуыз табиғатының полианиондық туындылары, төмен молекулалық заттар және т.б.) кенiнен зерттелiп келедi. Бұл қосылыстар класы вирускa қарсы терапияның жаңа стратегияларын зiрлеудегi перспективалы ретiнде қарастыруға мүмкiндiк беретiн бiрқатар артықшылықтарға ие. In vitro тәжiрибесiнде вирустың жасушаға енуiнiң жоғары тиiмдi тежегiштерi бола отырып, әртүрлi полианиондық туындылар маңызды және көп жағдайда бiрегей қасиеттермен сипатталады:

- төмен цитоуыттылық;
- вирускa қарсы белсендiлiктiң кең спектрi (HIV, герпес вирустары, цитомегаловирус, орто-және парамиксовирустар [А тұмау вирусы, респираторлық-синцитиалды вирус (RSV)] және т. б.);
- вирустарды репликациялау процесiнде маңызды кезендi тежеуге қабiлеттi жасушалар (олардың пайда болу процесi вирустық инфекцияның берiлуiн бiрнеше рет күшейтетiн фактор болып табылады);
- осы қосылыстарға резистенттi вирустар штамдарының төмен дәрежеде қалыптасуы.

Құрамында анион бар заттардың ингибиторлық әсерiнiң негiзiнде оның экрандау немесе вирустың құрылымдық фрагменттерiмен және/немесе вирусты жасушамен байланыстыру үшiн қажеттi жасушалық бетiндегi рецепторлы аймақтармен тұрақты кешендердiң түзiлуi арқылы вирустың жасушамен өзара әрекеттесуiне кедергi жасау қабiлетi жатыр. Бұл ретте вирустық беттегi окталған учаскелер мен мембраналық

фосфолипидтер арасындағы өзара іс-қимылдың спецификалық және спецификалық емес бұзылуы орын алады, сондай-ақ вириондардың жасушамен гидрофобтық өзара әрекеті төмендейді. Осы процестер есебінен вирустың нысана бетінде корецепторлармен бағытталған байланыстырылуы және вирус пен жасушаның мембраналарының бірігуі тежеледі.

Сондықтан да, өз құрылымында гидрофобты-гидрофильді фрагменттердің белгілі бір арақатынасы бар жаңа анионды қосылыстарды құрастыру және синтездеу өзекті міндеттер болып табылады, оларға жасушаның белгілі бір рецепторлы аймақтарымен және/немесе олардың лигандарымен неғұрлым тиімді және ерекше байланыстыру есебінен липофильді фрагменттермен модификацияланған лианионды заттар сатысында жоғары ингибиторлық белсенділік танытуға мүмкіндік береді, алынған заттардың ингибиторлық қасиеттерінің аниондық топтардың сипатына, санына, олардың таралуына ғана емес, мұндай қосылыстардағы зарядтың тығыздығы, сондай-ақ гидрофобты фрагменттің құрылысынан да (тізбектің ұзындығы, тармақтылығы, орынбасарларының көлемі).

Осы міндетті дамыту үшін полигидроксильді, оның ішінде құрамында инозит бар матрицалық құрылымдар: 2,3,4,5-тетра-О-бензил-D, L-идит, 1,12-додекандиол және спейсермен байланысты екі циклиттік сакинадан тұратын құрамында инозит бар фосфолипидтердің димерлік аналогы негізінде түрлі полианионды қосылыстар синтезі жүзеге асырылды. Аталған заттар әртүрлі ионгенді топтармен туындылар алуға, сондай-ақ, көмірсутек тізбегінің ұзындығын өзгерту, идиттің және лшоинозиттің бастапқы туындыларына әртүрлі орынбасарларды енгізу жолымен синтезделген қосылыстардың гидрофобиялылығын сол немесе басқа жаққа өзгертуге мүмкіндік береді. Құрамында инозит бар димер негізінде, сондай-ақ, липоинозиттің циклиттік сакинасының 2,3,4,5-Тетра-О-бензил-D, L-идит блоктайтын белгілі жұмыс істеуі кезінде аниондық топтардың әртүрлі мөлшерін енгізу мүмкіндігі бар, бұрын сипатталған әдіс бойынша синтезделген, құрамында инозит бар фосфолипидтердің димерлік аналогын алу үшін спейсерлік буын ретінде қолданылды. Мұндай туындылар жасушалардың бетіне үкәс болуы және жасушалық циклдің көптеген процестеріне ерекше араласуы мүмкін. Спейсерлік тізбек пен жартылай ауыстырылған мио-инозит туындысы арасында фосфо-диэфирлі байланыстың пайда болуы мақсатында Н-фосфорилдеудің фосфонатты әдісі қолданылды. Эксперименталды әдістеменің жеңілдігі және фосфодиэфирлі қосылыстардың жоғары

шығуы, қышқыл гидролизге төзімді интермедиаттардың бөліну мүмкіндігі Н-фосфонатты әдісті фосфолипидті синтездеу үшін де, құрамында фосфор бар көмірсуларды синтездеу үшін де үздіктердің бірі ретінде жасайды.

VI мио-инозит димерлік туындысын алу үшін алдымен ди-Н-фосфонат I, белгілі әдіс бойынша алынған пиридинмен қайта булау арқылы кептірілді және конденсациялаушы агент-пивалоилхлоридтің (Piv - Cl) қатысуымен II мио-инозиттің пентаздайланған гидроксильді компоненті бар ерітіндіде конденсациялады (1-сызба). ТСХ-талдау I толық конверсиясын тиісті бисфосфонатдиэфирге (шамамен 30 мин) көрсеткен кезде, оны бөлмей сулы пиридинде йод ерітіндісімен тотықтырды. III қосылыс 58,5% шығумен силикагельдегі колонкалық хроматографиямен ерекшеленген. Синтездің әр түрлі сатыларында ЖҚХ-талдау субстраттардың өнімдерге едәуір конверсиясын көрсетті, III фосфолипидтің күтілетін шығуымен салыстырғанда нсғұрлым төмен конденсация, тотығу немесе жанама өнімдердің пайда болуы себебінен колонкалық хроматография есебінен заттың жоғалуына жатқызуға болады. III қосылыстың ЯМР-спектроскопиясының ¹H деректері күтілетін құрылымды растады: спектрде барлық құрылымдық фрагменттердің протондарының сигналдары байқалды.

Бұдан әрі пиридин - сірке қышқылы қоспасында III гидразинолизбен қосылыстардың бензоилпропионильді қорғау топтарын IV алып тастаумен дигидроксил туындысы алынды. Реакциялық қоспаны өңдегеннен кейін оны силикагельдегі колонкалық хроматографиямен тазартты, нәтижесінде IV қосылыстың шығуы 84,5% құрады. IV қосылыстың құрылымы ¹H ЯМР-спектроскопия деректерімен расталды: спектрде бензоилпропионильді топтардың протондарының сигналдары жоғалып кетті: метилендік протондарға (2,75 және 3,31 м. б.) сәйкес келетін екі триплета және 7,56 - 8,02 м. б. саласындағы фенильді топтардың мультиплеті.

Құрамында инозит бар димер V дисульфатының синтезі бұрын сипатталған әдіс бойынша жүзеге асырылды. Сульфаттау пиридинде күкірт қышқылы кешені - тікелей реакция алдында алынған сірке ангидрид арқылы жүргізілді, бұл ретте дисульфаттың V шығысына 67,5% жетті, зат ¹H ЯМР-спектроскопия және масс-спектрометрия көмегімен сипатталған.

Құрамында инозит бар димер VI дисульфаты синтезінің соңғы сатысы V қышқылды гидролизмен толықтай ауыстырылған изопропилендік қорғаныс топтарын жою болды. 50% сірке қышқылында V қосылысын қайнату, реакциялық массаны өңдеу және оны ЖЭСХ

әдісімен бөлу 51,5% шығумен VI нысаналы дисульфатты алуға әкелді. Алынған VI туындысының құрылымы масс-спектрометрия деректерімен расталды.

VIII және XI дисульфаттар синтезі (2-сызба) тиісінше 64,0 және 62,5% шығыстармен V қосылыс синтезіне ұқсас жүзеге асырылды. VIII және XI дисульфаттардың ЯМР-спектрлерінде сульфаттық топтарға жақын метилден протондар сигналдарының әлсіз өріс аймағына (VIII және XI үшін 3,92-4,09 м.д. қосылыстар үшін 3,65 -3,71 м. д.) ығысуын байқады. Додекандиолды сульфаттаудың қосымша өнімі ретінде 31,7% шығумен IX моносульфаты алынған.

Сульфаттаудың осы әдісін пайдалану әртүрлі диолдық қосылыстардың тиісті туындыларын, оның ішінде құрамында IV инозит бар кайталама кеңістіктік қиын гидроксильді топтары бар алу үшін өте тиімді болғанын атап өткен жөн. Синтез барысында бастапқы спирттердің функционалдық байланыстары мен қорғау топтары қозғамайды. Максатты сульфаттардың жеткілікті жоғары шығымы, реакциялық қоспаларды оңай бөлу және реакция өнімдерін тазартудың бұл әдісі әртүрлі сульфаттық туындыларды алу үшін перспективті әдіс болып табылады.

Әдебиеттер

1. Беликов В.Г., Курегян А.Г. Получение нодуктов взаимодействия магнетита с лекарственными веществами. // Хим.-фарм. жури. -2004. - Т. 38, №3. - С. 35-38.
2. Перцев И.М. Сало Д.П., Деоенко В.Ф. Влияние фармацевтических факторов на биологическую доступность лекарств: Учебно-методические рекомендаций для студентов по технологии лекарств. Харьков. 1978. -27 с. (МЗ УССР, Харьковский фармацевтический институт).
3. Тенцова А.П., Савельева В.Ф., Вузовский А.Н. и др. Биологическая доступность эуфиллина, вводимого в аэрозолях и суппозиториях при бронхиальной астме у детей. - Фармация, 1976, № 4 г.с. 28-32.
4. Хиелевская С.С., Подрушняк Б.П., Орлова Е.В. Суппозитория ибупрофена для гериатрической практики. - Фармац. журн.,1966, № 1. -С. 44-46.
5. Государственная Фармакопея СССР. - 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. -1080 с.
6. A. Katdare and M. V. Chaubal, Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology and Drug Delivery Systems, In-forma Healthcare USA (2006).
7. Avdeev A/ pH-metric Log P // Anal. Chem/ -1993. - vol. 65, Nol. -P. 42-49.
8. Bykov A.V., Nikolaev V.I., Reguera Ruiz E. et al. Mossbauer research of magnetic particles in medicinal ointments // Hyperfme Interactions. - 1991; 67. - P. 603-606.
9. D.C. Washington, Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain (1986).
10. Drug and Biological Development from Molecule to Product and Beyond, R. P. Evens (ed.), Springer Science -f Business Media, LLC (2007).
11. Elmore W.C. Ferromagnetic colloid for studying Magnetic Structures *Hi. Phys. Rev.* - 1938. - Vol. 54, № 4. - P. 309-310.
12. Ford J.L. // *Pharm. Acta Helv.* - 1986/- Vol. 61, No 3.- P. 69-88
13. G. Pifferi, P. Restani, *Farmaco*, 58, 541 - 550 (2003).
14. G. Vansavage and C.T. Rhodes, *Drug Dev Ind. Pharm.*, 21, 93-118(1995).

15. Hisamori T., Nishimura M. Sustained-release microcapsule for water-soluble drug // Pat.Japan/ - Chem.Abstr. - 1990. - Vol. 113, No 6. - P. 46296.
16. Kraudelt H., Schilde U., Uhlemann E. //New Crystal. Structures. - 1998/-vol. 213, No4-OP. 177-179.
17. L.D. Edwards, A. J. Fletcher, A. W. Fox, P. D. Stonier, Principles and practice of pharmaceutical medicine, John Wiley & Sons Ltd. (eds.), The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex P019 8SQ, England (2007).
18. L. Ochoa, M. Igartua, R. Ma, et al, J. Pharm. Pharm. Sci., 8(2), 132-140(2005).
19. M.E. Johnsson and M. Nicklasson, J. Pharm. Pharmacol, 54, 38 - 54 (1986).
20. M. Erickson, Am. Pharm. Rev., 88 - 94 (2005).
21. N. Tsuchiya, S. Matsushima, N. Takasu, et al., Tox. Path., 32, 408-412(2004).
22. P.J. Crowley, L.G. Martini, in: J. Swarbrick, J.C. Boylan (eds.), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker, Inc., New York (2002).
23. Proceedings of the Fifth International Conference of Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers. 20-22 May, 2004, Lye France // Journal of magnetism and magnetic materials. - 2005. -Vol. 293, №1.
24. R.E. Osterberg, N.A. See, Int. J. Tox., 22, 377 (2003).
25. Ruan A.J., Wweitzel P.F., Bennes G.T. //Life Sci.-1976. - Vol. 19, Nol2.-P. 1925-1927.
26. S.S. Rowlands, Drug Info J., 35, 993 - 1001 (2001).
27. Sekiguchi K., Obi N. //Chem. Pharm. Bull. - 1961. - Vol. 9. - P 866-872.
28. T. Allen and P. Cullis, Science, 303,1818-1822 (2004).
29. T. Sam, Drug Info J., 34, 875 - 894 (2000).
30. The US Pharmacopeia, 28л rev., NT 23. USP Convention, Rockville, MD (2005).
31. US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients. Food and Drug Administration (2005).
32. US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients. Food and Drug Administration (2005).

33. US Department of Health and Human Services. Inactive Ingredient Guide. Food and Drug Administration (2005).
34. Webster's, Vew College Dictionary, Houghton Mifflin Company, Boston, Massachusetts (1995), p. 39.
35. X Юбилейная международная плесская конференция по магнитным жидкостям / Сборник научных трудов. - Россия: Плес, 2002.
36. XII Международная плесская конференция по магнитным жидкостям / Сборник научных трудов. - Россия: Плес, 2006.
37. А.В. Титова, А.П. Арзамасцев, А.И. Лутцева, Н.В. Триус, Тез. докл. XIII Рос. нац. конгр. "Человек и лекрство", Москва (2005), ее. 36-37.
38. А.В. Титова, Автореф. due. докт. фарм. наук, Москва (2006).
39. Ажгихин И.О. Технология лекарств. - М.: Медицина, 1980. -С. II-23, 99-112.
40. Ажгихин И.О., Гендель В.Г., Бобылев Р.В. Некоторые проблемы биофармации и фармакокинетики. - М.: Медицина, 1973. С. 5-8.
41. Ажгихин И.О. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. - М.: Медицина, 1977,-С. 327-341.
42. Алексеев В.В, Оптикалык изометрия и фармакологическая активность лекарственных препаратов. -СПб.: Военно-медицинская академия, Соровский образовательный журнал. -1998,- №1.
43. Алесковский В.Б. Химия твердых веществ. — М.: Химия, 1978.
44. Ананьева И.А., Шаповалова Е.Н., Шпигун О.А. Даванков В.А., Армстронг Д.В. Изучение разделения энантиомеров аминокислот и их производных на макроциклических антибиотиках / Материалы VIII Всероссийского симпозиума по молекулярной хроматографии и капиллярному электрофорезу. - М., 2001 - С. 13.
45. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П. Лутцева Т.Ю. Количественная оценка результатов испытания «Растворение» // Фармации. -2003. - №1. - С. 7-10.
46. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П. Лутцева Т.Ю. Оценка высвобождения лекарственных веществ из твердых дозированных лекарственных форм в испытаниях *in vitro* // Фармация. - 2004. - № 3. - С.6-9.
47. Бакстон Ш., Роберте С. Введение в стереохимию органических соединений. Перевод с англ. -М.: Мир, 2005. -311 с.
48. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. - М.: Высшая школа, 1985. - 768 с.

49. Благун А.А. Возможности современных мазей в лечении гнойных ран, пролежней, трофических язв //Фармацевтический вестник. - 2002. -№3.- С. 18.
50. В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, И.И. Краснюк (мл.) и др., Фармация, № 3, 39 - 42 (2005).
51. В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, Ю.В. Сковпень и др., Фармация, №1,17-21 (2004).
52. В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова, Промышленная технология лекарств, в 2 т., Т. 2, МТК-книга, (1999).
53. В.Н. Большаков, Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм, Ленинград (1991).
54. Ведерникова И.А. Синтез, свойства и биологическая активность магнетита и магнитоуправляемой жидкости. Дис. канд. фарм. наук. - Харьков, 2006. -133 с.
55. Вечер Н.С. Изучения влияния вспомогательных веществ сиропов на биодоступность бензоата натрия. //Фармация. -М., 2001. № 4. С. 19-20.
56. Вольтер Е.Р. Биофизико-химические аспекты получения и применения коллоидов магнетита: автореф. дис. канд. биол. наук. -М., 2005. -27 с.
57. Всероссийская научная конференция «Физико-химические и прикладные проблемы магнитных дисперсных наносистем» / Сборник научных трудов. - Ставрополь, 2007.
58. Гайсенюк В.А., Саржевский А.М. Анизотропия поглощения и люминесценции многоатомных молекул. - Минск, 1986.
59. Голованенко А.Л. Исследование по разработке состава, технологии и стандартизации стоматологических пленок анестезирующего действия. Дисс. канд. фарм. наук. - Пермь. 200. -137 с.
60. Головкин В.А., Андреева А.И., Ветра Я.А. и др. Исследование по фармакокинетике и технология лекарственных форм. - Фармация, 1977, №5. -С.80.
61. Головкин В.А., Логвин П.Я., Линенко П.И. Оптимизация технологии и исследование ректальных лекарственных форм. Сообщение 5.
62. Государственная фармакопея СССР. - 10-е изд. - М.: Медицина, 1968. - 1080 с. 2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. - П.: Высшая школа, 1985. - 768 с.
63. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П. Секретолитическая терапия кислотозависимых заболеваний органов пищеварения с позиций

клинициста. - СПб.: Военно-медицинская академия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003. -№6.

64. Гузев К.С. Сравнительная характеристика дисперсности силициловых мазей // Фармация, 1999, № 3, С. 20-22.

65. Джерасси К. Дисперсия оптического вращения. Перевод с англ.- М., 1992.

66. E.R. Montgomery and W. Manu-Tawiah, Am. Pharm. Rev., 34-39(2004).

67. Ерофеева Л.Н., Баркалая Е.В. Ховрина М.П., Пискунов С.З., Халина И.С. Создание и исследование капель для лечения ринитов. // Фармация 2000. -№5-6. С. 17-19.

68. Жнякина Л.Е., Ткаченко М.Л., Космынин А.С., Трунин А.С., Мощенский Ю.В. Влияние парацетама на растворимость и скорость растворения анестезина. //Фармация. М., 2001, № 4. С. 28-29.

69. Жук С.Н., Постовитенко Е.К., Каминский В.В., Еолуда Е.Н. Местное применение полисорба в акушерско-гинекологической практике //Материалы научно-практической конференции «Новый сорбент широкого диапазона действия «Полисорб и его медицинское применение». - Пермь. 1994,- с. 19-20.

70. Западник И.П., Западнюк В.И., Закария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. - 3-е изд. - К.: Вища школа, 1983. - 381 с.

71. Заривчацкий М.Ф., Антонов Д.В., Мугаторов И.Н., Механошина Л.П. Использование полисорба в хирургической практике. (// Материалы региональной научно-практической конференции «Применение полисорба в медицине» Пермь. -1997.-С. 8-12.

72. И.А. Муравьев, Технология лекарств, Медицина, Москва (1980), Т. 1-2

73. И.И. Краснюк (мл.), В. А. Попков, В.Ю. Решетняк и др., Рос. мед. журн., № 6, 34 - 37 (2005).

74. И. И. Краснюк, Автореф. дис. канд. фарм. наук, Москва (2003).

75. Итоги науки и техники. Фармакология. Химиотерапевтические средства. - Проблемы фармакокинетики. М., 1984, т. 14. - 228с.

76. Кизель В.А., Бурков В.И. Гиротропия кристаллов. - М., 1980.

77. Коваленко А.Л., Шигарова Л.В., Алексеева Л.Е. Физико-химические и фармакологические свойства N-метилглюкамина и его применение в фармацевтической технологии. Фармацияб 2000. № 1. С. 45-47.

78. Красильников А.П. Справочник по антисептике. - Минск. - Высшая школа. 1995. С. 128-129.
79. Курегян А.Г. Получение и исследование носителей для создания магнитных лекарственных средств. Дис. канд. фарм. наук. - Пятигорск, 2001.- 131 с.
80. Кушанова О.Д., Ивченко Т.Н. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. - М.: Медицина, 1983. -С. 132-134.
81. Липатникова И.А., Решетников В.И. Исследования по составу геля полисорба. //Фармация. 2004. № 3. С.43-35;
82. Магнитные жидкости в машиностроении / Под ред. Д.В. Орлова, В.В. Подгоркова. - М.: Машиностроение, 1993. - 268 с.
83. Михайлова А.В., Пожарицкая О.Н., Вайнштейн А.В. Изучение биофармацевтических свойств твердых дисперсных систем, содержащих метронидазол. //Фармация. - М., 1999. № 2, С. 20-22.
84. Мойсеева А.Е., Софронова Н.А., Донцова Л.П., Эвич Н.И., Коростелева Л.К. Создания новой лекарственной формы — мази офлоксацина. Фармация. - М., 2001. № 4, С. 14-16.
85. Муравьев И.А. Технология лекарств. - М.: Медицина, 1980, Т.1. -С. 387-390.
86. Муравьев И.А. Технология лекарств. В 2-х т. - 3-е изд. - И.: Медицина, 1960. 704 с.
87. Муравьев И.А., Крохмалева Л.Л. Изучение влияния вида основ и технологии производства на интенсивность высвобождения гепарина из ректальных суппозиториях. - Фармация, 1982, V 2. -С. 19-23.
88. Падейская Е.Н., Полухина Л.М. Першин Г. Н. и др. //Хим.-фарм. журн.-1982-№ 10.-С. 114-117
89. Пахомов В.П. Стереохимия, разделение и оценка свойств оптически активных лекарственных препаратов, -М.:Институт клинической фармакологии, 2007.
90. Перцев И.М. Влияние некоторых технологических факторов на терапевтическую эффективность мазей Хим.-фарм. журн., 1977, № 1,- С.101-105.
91. Перцев И.М., Сало Д.П., Десенхо В.4. Влияния фармацевтических факторов на биологическую доступность лекарств: Учебно-методические рекомендации для студентов по технологии лекарств. Харьков, 1978. -27 с. (МЗ УССР, Харьковский фармацевтический институт).

92. Пожарицкая О.Н., Вайнштейн В.А., Стрелкова Л.Ф., Калинина Н.А. Изучение механизма высвобождения нифедипина из твердых дисперсных систем на основе этиленгликоля 1500. //Фармация. - М., 1999. №2, С. 18-20.

93. Применение биомагнитных носителей в медицине. Сборник докладов I Симпозиума. - М., 2002.

94. Разработка технологии и биофармацевтическое исследование суппозиторий "Дифиллин". - Фармация, 1981, № 5,-С. 44-47.

95. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. - М.; Медицина, 1980. - 423 с.

96. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. -М.: АстраФармСервис, 2006. - 1632 с.

97. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и действие лекарственного вещества. - Фармация, 1970, 9 3.-С. 80-66.

98. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. - М.: Медицина, 1974, С. 29-41.

99. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая активность лекарств. - М.: Медицина, 1974. - 336 с.

100. Тенцова А.И., Акрамов У.Д. Высвобождение фенкарولا из суппозиторий. - Фармация, 1983». -С. 43-44.

101. Тенцова А.И., Андерсон А.А., Гладких С.П., Лебеденке В.Я., Либерман С.Ф. Влияние основных фармацевтических факторов на биологическую доступность лекарственных веществ из суппозиторий. - фармация, 1977, № 4,-С. 5-8.

102. Тенцова А.И., Вузовский А.Н. Детские Суппозиторийлер спазмолитического и анестезирующего действия. - В кн.: Аптечное дело за рубежом. Вып. 4, М., 1970. -С. 71-80.

103. Тенцова А.И., Киселева Г.С., Вузовский А.Н., Соллогуб Л.В. Биофармацевтическая оценка детских лекарственных форм. - Фармация, 1978, №4,-С. 8-И.

104. Тенцова А.И., Козлова Л.М. Биофармация. 11.: Медицина, 1978,- 47 с.

105. Тенцова А.И., Литвинов А.А., Киселева Г.С. // Фармация. - 1986.-Т. 35,-С. 65-69.

106. Тенцова А.И., Савельева Ф.В., Вузовский А.Н. и др. Биологическая доступность эуфиллина, вводимого в аэрозолях и суппозиториях при бронхиальной астме у детей. - Фармация, 1976. №4. С-28-32.

107. Кодекс Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения».

108. Черкасова О.Г., Гониим А.А., Захарова В.Ф., Харитонов Ю. Я. Титриметрическое определение железа в магнетитовых магнитных жидкостях и пастах концентратах на масляной основе // Фармация. - 1989. - № 3. - С. 26-29.

109. Черкасова О.Г., Харитонов Ю.Я., Гукасян СЕ., Нестеров В.И., Гониим А. А., Жиганов А.А., Фадеева В.И. Физико-химическое исследование магнитной фазы магнетитовых паст-концентратов на углеводородной основе // Изв. АН СССР. Серия Неорганические материалы. -1991. - Т. 27, № 4. - С. 766-770.

110. Черкасова О.Г., Харитонов Ю.Я., Колочевская М.Н. Определение железа (II) и железа (III) при их совместном присутствии в магнитных жидкостях и магнитных пастах -концентратах // Зав. лаб. - 1989.-Т. 55, № 12.-С. 7-9.

111. Шубик Ю.В., Чирейкин Л .В. В помощь практикующему врачу / Соталол в лечении аритмий. - СПб.: Институт кардиологической техники, ж-л №10,1998. - С. 80-83.

112. Ю.А. Егошина, Л.А. Поцелуева, Т.Н. Галиуллина, Вспомогательные вещества в таблеточном производстве, КГМУ, Казань (2003).

113. Ю.В. Сковпень, Автореф. дис. канд. фарм. наук, Москва. (2002).

Т. Байзолданов, К.К. Кожанова

БИОФАРМАЦИЯ

оқу ңураіы

Пішімі 60x80/16. Қағазы офсеттік.

Баспа табағы 11.25. Көлемі 180 бет.

Таралымы 300 дана

«Medet group» ЖШС, 100017

ҚР, Қарағанды қаласы, Мустафин к-сі 5/1