

ҚР ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ МИНИСТРЛІГІ
С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ

Т. БАЙЗОЛДАНОВ

БИОФАРМАЦИЯ

(оқу-әдістемелік құралы)

Алматы

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫ ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ
МИНИСТРЛІГІ
С.Ж АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА
УНИВЕРСИТЕТІ

Т. БАЙЗОЛДАНОВ

Биофармация

(оқу-әдістемелік құралы)

АЛМАТЫ, 2009 жыл

УДК 615.45.07:
ББК 52.82 я 73

Б 17

Байзолданов Т. «Биофармация» арнайы курсының оқу-әдістемелік құралы. Алматы: «Эверо», 2009. - 216 бет.

Рецензенттер: К.У.Ушбаев – фарм. ғылымдарының докторы, профессор.
Д.К.Қияшев - фарм. ғылымдарының докторы, профессор

Осы еңбекті дайындау барысында көмектескен әріптестеріне автор алғысын білдіреді.

JSBN 978-601-246-058-2

«Биофармация» ғылыми бағыты өткен ғасырдың 50 жылдарында туындаған және фармацевтикалық технология ғылымының жемісті дамуына зор үлес қосып келеді. Қазіргі заман талаптарына сай, сапалы және зиянсыз дәрілік калыптарды дайындауда биофармацевтикалық принциптер мен әдістемелерді жоғарғы деңгейде пайдалану өте маңызды. Сол себепті, осы оқу құралы фармация саласының келешек мамандарына біліктілігін өз деңгейінде игеруін қамтамасыз ету және аталған бағыт бойынша жаңа ақпараттар беру мақсатында дайындалды.

Оқу құралы фармацевтика факультеті студенттеріне және осы салада қызмет істейтін басқа да мамандарға арналған.

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық медицина университеті ОӘК бекіткен № 8 хаттама, «17» маусым 2009 ж.

УДК 615.45.07

ББК 52.82 я 73

Б 4107030000
00(05)-09

JSBN 978-601-246-058-2

© Байзолданов Т. 2009 ж.

КІРІСПЕ

Биофармация – дәрілік құралдардың биологиялық әсерінің олардың құрамындағы заттардың физика-химиялық қасиеттеріне, дәрілік қалып түріне, дайындау жолдарына және қабылдау түрлеріне тәуелділігін зерттейтін ғылым.

Бүгінгі күндегі дәрілік қалыптар дайындау технологиясының негізгі мақсаты – терапевтік әсері оңтайлы, жанама әсерлері мейлінше аз, дәрілік құралдарды дайындаудың, жаңа тиімді әдістерін іздестіру болып отыр.

Көптеген тәжірибелік зерттеулер мен клиникалық байқаулар көрсеткендей әртүрлі зауыттарда, кейде тіпті бір зауытта (цехта, серияда) дайындалған біркелкі дозалы дәрілік қалыптардың емдік әсері бірдей емес. Бұның негізгі себебі: дәрілік қалыптағы химиялық құрамның әртүрлігінде емес, қолданыстағы субстанцияның кристаллдық және дисперстік түрлерінің айырмашылығында; көмекші заттар мен технологиялық әдістердің өзгешелігінде болып келеді. Дәрілік құралдардың сапасын бағалауда Мемлекеттік фармакопея немесе басқа нормативті құжаттар талаптарына сай, тек сапалы және сандық талдау жасау үрдістерінің жеткіліксіздігі анықталды. Бүгінгі күнде фармацевтика ғылымы, дәрілік құралдарды стандарттау әдістерін толықтыру мақсатында, дәрілік қалыптың терапевтік белсенділігін және қауіпсіздігін сипаттайтын, «Биофармация» түсінігіне кіретін жаңа ұғым, «биологиялық жеткіліктілік» (БЖ) «биологическая доступность» кіргізілді.

Биологиялық жеткіліктілік, жаңа дәрілік құралдарды туындау кезеңінде, оларға препараттың сақтау кезіндегі тұрақтылығын, бір дәрілік заттың бірнеше дәрілік қалыптарының (субстанция ендіру, қолданған көмекші заттар ассортименті, агрегаттық күйі, мөлшері т.б., өндіріс технологиясы және басқа фармацевтикалық факторлары айырмашылықтары бар), салыстырмалы қасиеттерін, сапасын бақылағанда зерттелуі қажет.

Сонымен қатар, әдебиеттерде «Биологиялық тиімділік немесе биологиялық тиімді» термині де орын алған, соңғы жағдайда, ұғымды пайдалану препарат сапасы тұрғысынан қаралады. Яғни, препараттың ағзаға тек жағымды әсері болуын, жанама немесе зиянды әсерлерінің болмауын, қабылдау ретінің жеңілдігін, сақтау

кезінде әсерлігін өзгеріссіз сақтауын, препараттың белсенді, көмекші заттары қалдықтарының адам ағзасынан уақытылы және зиянсыз бөлінуін т. б. қарастырады. **Биологиялық тиімді препарат** ұғымы, **биологиялық жеткіліктігі** керекті дәрежедегі препараттың ағзаға және айналымда басқа да жағымды қасиеттерінің бар екенін көрсетеді.

Осыған байланысты, келешек мамандардың біліктілігін көтеру мақсатында, фармацевтика факультеті студенттерінің оқу жоспарлары мен бағдарламаларына «Биофармация» арнайы курсын игеру көзделінген.

Осы, «Биофармация» арнайы курсына арналған оқу-әдістемелік құрал, студенттерге «in vitro» және «in vivo» әдістерін меңгеруді, дәрілік қалыптан белсенді заттың бөлініп шығу дәрежесіне ықпалды ауыспалы факторларды және белсенді заттың жанауарлар қан жүйесіне сіңу, ағзадан бөліну жылдамдықтарын анықтайтын әдістерді ұсынады.

Биофармация іс-тәжірибесіне керекті зертханалық ізденістерді орындау әдістері, осы құралда 8 тақырыпқа бөлініп берілді. 9 тақырып, **коллоквиум** өткен оқу материалдарын пысықтау мақсатында туындады.

Автор осы оқу-әдістемелік құралдың сапасын жетілдіру мақсатында, әрбір пайдалы және ұтымды ұсыныстарға алғыс айтады.

Қысқартулар мен терминдер

Антиагрегант – қан түйіршіктерінің агрегациясына (қаннаның қоюланып ұюына) қарсы

Антидепрессант – депрессияға (көңіл-күйдің күрделі төмендеуі) қарсы

Антитромботикалық – антиагрегант

In vivo – тірі ағзалармен, жануарлармен зертханалық ізденіс жұмыстарын жүргізу

In vitro - зертханалық ізденіс жұмыстарын физика-химиялық әдістермен жүргізу

Дәрілік құралдар – емдеуге және аурудың алдын-алу үшін қолданылатын заттар

ДДҰ - (дүнежузілік денсаулық сақтау ұйымы)

Көмекші заттар – дәрілік қалып дайындауға керекті, фармакологиялық әсері жоқ қосылыстар

Оптималды – оңтайлы

Рационалды – ұтымды (тиімді)

Терапевтік әсер – емдік әсер

Фактор - дәйек, дерек

GMP BO3 – ДДҰ ережелеріне сәйкес, өндірістің нысаналы дәрежедегі ұйымдастырылуы

GCP – ДДҰ ережелеріне сәйкес клиникалық іс-тәжірибенің нысаналы дәрежедегі ұйымдастырылуы

GLP – ДДҰ ережелеріне сәйкес зертханалық іс-тәжірибенің нысаналы дәрежедегі ұйымдастырылуы

GDP – ДДҰ ережелеріне сәйкес дистрибьютрлік іс-тәжірибенің нысаналы дәрежедегі ұйымдастырылуы

Ортақ түсініктер

1. **Дәрілік заттардың қауіпсіздігі** – адам денсаулығына зиян келтіру мүмкіндігіне байланысты жол беруге болмайтын тәуекелдің жоқтығы.
2. **Биологиялық белсенді заттар** – жануарлар мен адам ағзасының физиологиялық функцияларының өзгеруін туғызатын және дәрілік заттар алудың ықтимал көздері болып табылатын әртүрлі тектегі заттар (дәрумендер, дәрумен тәрізділер, макро- және микроэлементтер, амин қышқылдары, майлы қышқылдар, антиоксиданттар және басқалар);
3. **Қайта өндірілген дәрілік зат (генерик)** – құрамы мен сапалық көрсеткіштері, қауіпсіздігі мен тиімділігі жөнінен **бірегей** дәрігерлік затпен бірдей және **бірегей** дәрілік затқа қорғау құжаттарының (**патент**) қолданылу мерзімі өткеннен кейін айналымға түскен дәрілік зат;
4. **Қосалқы заттар** - өндіру мен дайындау процесінде дәрілік түрлердің нақты қасиеттеріне қол жеткізу үшін қажетті бейорганикалық және органикалық заттар;
5. **Гомеопатикалық дәрілік заттар** – дәстүрлі емес емдеу әдістері кезінде гомеопатикалық ережелер бойынша қолданылатын, арнаулы технология бойынша дайындалған немесе өндірілген, құрамында өсімдік, жануар, минерал текті заттардың мөлшері тым аз, бір немесе көп құрамдас дәрілік заттар;
6. **Дәрілік затты мемлекеттік тіркеу** – дәрілік заттың фармацевтика рыногында болуы, қауіпсіздігінің, тиімділігі мен сапасының бағалануының болуы қажеттілігін белгілеу рәсімі және дәрілік затты белгілі бір мерзімге Қазақстан Республикасы Дәрілік заттардың мемлекеттік тізіміне енгізу;
7. **Дәрілік заттардың мемлекеттік тізілімі** – Қазақстан Республикасында тіркелген және медициналық қолдануға рұқсат етілген дәрілік заттарды есепке алу құжаты;
8. **Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопееы** – дәрілік заттардың сапасы мен қауіпсіздігін нормалайтын мемлекеттік стандарттар мен ережелер жинағы;
9. **Иммунобиологиялық дәрілік заттар** – иммундық жүйеге әсер ету жолымен аурулардың алдын алуды, диагностикасын және емдеуді

қамтамасыз ететін дәрілік заттар, сондай-ақ ауру қоздырғыштарды табуға арналған препараттар;

10. **Дәрілік заттың сапасы** – дәрілік заттың бақыланатын қасиеттері мен сипаттамаларының нормативтік құжаттар талаптарына сәйкестігі;

11. **Дәрілік заттарды жіктеу** – физикалық-химиялық, уыттылық, фармакологиялық немесе өзге де теңдес қасиеттері бойынша дәрілік заттарды жекелеген топтарға жүйелеу немесе бөлу;

12. **Дәрілік өсімдік шикізаты** – құрамында биологиялық белсенді заттар бар және дәрілік зат ретінде, сондай-ақ дәрілік заттарды өндіру және дайындау үшін пайдаланылатын өсімдіктердің бөліктері (тамырлары, түп тамырлары мен түбірлері, шөбі, гүлдері, жемісі мен тұқымдары, сабақтары, қабығы, жапырақтары);

13. **Дәрілік субстанция** – дәрілік қалыптарды өндіру және дайындау үшін пайдаланылатын, фармакологиялық белсенді, әртүрлі тектегі (өсімдік, жануар, минерал, синтетикалық, биотехнологиялық немесе өзге де тектес) заттар;

14. **Дәрілік заттар** – дерттің алдын алу, диагностикасы, емдеу үшін, сондай-ақ жүктілікті болғызбау үшін қолданылатын дәрілік субстанция немесе дәрілік субстанциялар қоспасы. Аурулардың диагностикасы, алдын алу және емдеу мақсатында пайдаланылатын парафармацевтикалар, медициналық техника мен медициналық мақсаттағы бұйымдар (көзге салынатын және оны түзейтін линзалар, керек-жарақтар және материалдар, бұйымдар, құрал-саймандар, қондырғылар, аспаптар, аппаратуралар) дәрілік заттарға теңестіріледі;

15. **Дәрілік түр** – дәрілік заттардың қолайлы қолданылуына және қажетті емдік және алдын алу әсеріне жету үшін келтірілетін белгілі бір жай-күйі;

16. **Жаңа дәрілік заттар** – мемлекеттік тіркеуден кейін медициналық қолдануға және өндіруге алғаш рет рұқсат етілген дәрілік зат;

17. **Дәрілік заттардың айналымы** – қауіпсіз, тиімді және сапалы дәрілік заттарды әзірлеушіден және (немесе) өндірушіден тұтынушыға дейін жеткізу үрдісінде туындайтын қызмет түрлерінің жиынтығы;

18) **Парафармацевтиктер** – құрамында емдік мөлшердегі дәрілік заттар бар биологиялық белсенді қоспалар;

19. **Патенттелген дәрілік заттар** – пайдалану құқығы Қазақстан Республикасының патенттік заттарымен қорғалатын бірегей дәрілік заттар;

20. **Серия** – бір технологиялық айналым нәтижесінде алынған бір текті дәрілік заттың белгілі бір саны;

21. **Дәрілік заттың сәйкестік сертификаты** – бірдейлендірілген дәрілік заттың техникалық регламенті, стандарты немесе өзге де нормативтік құжаттар талаптарына сәйкес келетіндігін көрсететін, белгіленген нысанадағы құжат;

22. **Дәрілік заттың жарамдылық мерзімі** – сақтау шарттары сақталған жағдайда дәрілік заттың сапасы, қауіпсіздігі және тиімділігі жойылмайтын уақыт кезеңі;

23. **Жалған дәрілік зат** – құрамы, қасиеттері және басқа да сипаттамалары бойынша түпнұсқаға немесе дайындаушының қайта өндірілген дәрілік затына (генерикке) сәйкес келмейтін, заңға қайшы және әдейі қолдан жасалған зат таңбамен жабдықталған дәрілік зат;

24. **Фармакологиялық зат** - өзіндік белгіленген фармакологиялық белсенділігі бар, клиникалық сынау объектісі болып табылатын биологиялық белсенді зат немесе биологиялық белсенді заттар қоспасы;

25. **Фармакопоялық құжат** – дәрілік заттың сапасы мен қауіпсіздігін анықтайтын нормативтік-техникалық құжат;

26. **Дәрілік заттың тиімділігі** – аурудың клиникалық көріністеріне (дерттің жай-күйіне) және себептеріне дәрілік заттың әсер ету деңгейінің сипаттамасы;

27. **Дәрілік заттың сипаттамасы** – физика-химиялық, клиникалық зерттеуге дейінгі сынаулар, клиникалық зерттеулер өткізу жолымен дәрілік заттың қауіпсіздігі, тиімділігі және сапасы тұрғысынан зерттеу немесе сынау, сондай-ақ уәкілетті ұжым белгілеген тәртіппен тіркеуге ұсынылған дәрілік заттың нормативтік құжаттарын зерделеу.

1 Тарау

Биофармация. Фармацевтикалық факторлар. Дәрілік қалыптардың биологиялық жеткіліктілігі және оны анықтау әдістері.

Тақырыптың өзектілігі. Биофармация - фармацевтика ғылымының өте маңызды және болашағы бар бағыты. Биофармация бағытының қалыптасуына фармация, фармакология, практикалық медицина, химия және басқа да ғылымдар мен ғылыми салалардың даму тарихында орын тепкен деректер негіз болды.

Ғылыми зерттеулер нәтижелері бойынша, дәрілік заттардың емдік ықпалы және кейбір жанама әсерлері тек фармакологиялық табиғаты және химиялық құрылысына ғана тәуелді емес екендігін анықтады. Белгілі болғандай, дәрілік заттардың физикалық қалпы (кристаллды немесе аморфты түрі және т.б.); химиялық табиғаты (қышқыл, негіз, тұздар, кешен түзушілер және т.б.); қалыптзушылар (көмекші заттар) табиғаты, физика-химиялық қасиеттері және мөлшерлері; дәрілік қалып түрі (инъекцияға арналған ерітінділер, таблеткалар, жақпа майлар және т.б.); өндірісте дәрілік қалыпты дайындау технологиясы; дәрілерді ағзаға ендіру жолдары және т.б. препараттардың терапиялық әсерлеріне тікелей ықпалы бар.

Әртүрлі өндірушілер шығарған бір дәрілік препараттың әсерінің мониторингін (талдауын) жасаған кезде олардың фармакологиялық қасиеттерінің біркелкі еместігі анықталды, себебі олардың өндірістік үрдістері, жағдайлары және көмекші заттар құрамы, мөлшері біркелкі емес. Кейбір жағдайда, белсенді заттың дисперсті қалпының өзгешеліктері, препараттың фармакологиялық әсерін төмендететін немесе арттыратын фактор болуы мүмкін. Дәрілік заттың полиморфты әртүрлігі олардың жоғары немесе төмен белсенділігіне, кейде тіптен әсерін жоғалтуға себеп болады.

Сондықтан келешек фармацевтика саласының мамандарына «Биофармация» саласының теориялық негіздерін және іс-тәжірибесін меңгеру өзекті.

Мақсаты: Фармацевтикалық технологияның «Биофармация» саласын оқып-үйрену. Биофармация саласының негізгі түсініктерін меңгеру. Дәрілік құралдардың терапевтік белсенділігіне әсер етуші

фармацевтикалық факторларды ажырату. Дәрілік құралдардың биологиялық жеткіліктілігін анықтау әдістерін меңгеру.

1.1 Студенттердің өз бетінше дайындалуына арналған сұрақтар:

1. Биофармация туралы түсінік. Бүгінгі күндегі биофармацевтикалық зерттеулердің негізгі мақсаттары және олардың денсаулық сақтау саласындағы алатын орны.
2. Биофармацияның ғылыми бағыт ретіндегі жаңа дәрілік құралдарды туындаудағы және олардың технологиясын құрудағы маңыздылығы.
3. Биофармацевтикалық факторлар және дәрілердің терапевтік әсерлілігі.
4. Дәрілік құралдардың биологиялық жеткіліктілігі және биоэквиваленттілігі, олардың терапиялық әсерлілігін бағалайтын фактор.
5. Дәрілік қалыптардағы дәрілік және көмекші заттардың физика-химиялық қасиеттері және олардың терапиялық әсерлікке ықпалы.
6. Биофармацевтикалық зерттеулердегі қолданылатын физика-химиялық, микробиологиялық және биологиялық әдістер. Дәрілік заттардың биологиялық жеткіліктілігін және дәрілік қалыптан босанып шығуын анықтау үшін қолданылатын «in vitro» және «in vivo» әдістері.
7. Дәрілік құралдардың терапиялық әсерлілігін қалыптастыруда дәрілік қалыптар түрлерінің ықпалы және технологиялық үрдістердің орны.
8. Науқас ағзасына қажетті биологиялық жеткіліктілікті қамтамасыз етуге дәрілік қалыпты енгізу жолдарының маңызы.
9. Дәрілік құралдардың терапиялық әсерлігін сақтауға дәрілік қалыптың тұрақтылығының маңызы.

Тақырып бойынша керекті мағлұматтар алуға болатын әдебиеттер тізімі:

1. Ажгихин И.С. Технология лекарств.- М.: Медицина, 1980.-с. 11-23, 99-111
2. Алиев М.А и др. (под ред.) Руководство по проведению клинических испытаний лекарственных средств Алматы, 2003.. – 272 стр.

3. Асатов С.И., Усуббаев А.М., Камилов Ш.М. Совершенствование технологии и изучения влияния вида упаковки на стабильность таблеток дибазола. //Химико- фармацевтический журнал. – 2001 - Т.35– № 4– С. 46 -48.
4. Багирова В.Л, Ковалева Е.Л, Шаназарев К.С. Актуальные вопросы экспертизы и стандартизации лекарственных средств. //Химико-фармацевтический журнал. – 2005. -Т. 39. - № 6. – С. 48-51.
5. Бойко С.С., Жердев В.П. Гудашева Т.А. и др. Биодоступность ноопешта – нового ноотропного препарата дипептидной структуры. //Химико- фармацевтический журнал. – 2004 -Т.38– № 12 – С. 3 -5.
6. Воскобойникова И.В., Авакян С.В., Сокольская Т.А., Тюляев И.И. и др. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток, использование ВМС для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса. //Химико-фармацевтический журнал. – 2005. -Т. 39. - № 1. – С. 2 2- 28.
7. Кондратенко С.Н. Фармакокинетика и относительная биодоступность ранитидина-Акри. // Химико- фармацевтический журнал. – 2003. т. 37 - № 6. – С. 14-15.
8. Пономарев В.Д. Куянцева А.М., Инжечик Т.В. Влияние технологических факторов на противовоспалительное действие цинковой мази.- Фармация, 1975, № 5.-с.9-12.
9. Сало Д.П., Перцев И.М., Дмитриевский Д.И. и др. Экспериментальное изучение влияния фармацевтических факторов на эффективность мягких лекарственных форм.- в кн. : Современные аспекты исследования в области фармации. Рига, 1977.-с. 54-56.
10. Суслина С.Н., Алексеев К.В., Стародубцева М.В., Багирова В.Л. Разработка липосомальной дерматологической формы с маслом Витон и сравнительная оценка ее биологической активности. //Химико- фармацевтический журнал. – 2004 -Т.38– № 9 – С. 28 -33.
11. Тенцова А.И. Основные результаты научных исследований по биофармации.- Фармация, 1977, №4.- с. 1-4.
12. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств.- М. : Медицина, 1974.- 336с.
13. Тенцова А.И., Бузовский А.Н. Киселева Г.С. и др. Проблема биологической доступности лекарств.-В кн.: Материалы 111 Всерос. Съезда фармацевтов: Тез. докл.- Свердловск, 1975.-с.95-96.

14. Тенцова А.И., Добротворский А.Е. Твердые дисперсные системы в фармации. //Фармация, 1981, №2.-с. 65-69.
15. Ткаченко М.Л., Жнякина Л.Е., Мощенский Ю.В. Федотов С. В. Исследование твердых дисперсий кофеина с трисамином в качестве гидрофильного носителя. // Вопросы биологической, медицинской, фармацевтической химии. – 2005. - № 3. – С. 17-20.

1.2. АҚПАРАТТЫ-ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

1.2.1. Биофармация – фармацевтика ғылымының өзекті бағыты

Биофармация - фармацевтика ғылымының өте маңызды және болашағы бар бағыты. Бұл бағыт 1950 жылдары қалыптаса бастап жеке ғылыми ағым ретінде пайда болды. Бірақ, биофармация бағытының өмірге келуіне фармация, фармакология, практикалық медицина, химия және басқа да ғылымдардың және ғылыми салалардың даму тарихында орын тепкен факторлар негіз болды.

Көптеген елдерде, әр мақсатта қолданылған дәрілерге жүргізілген зерттеулер нәтижелері бойынша, дәрілік заттардың емдік ықпалы және кейбір жанама әсерлері тек фармакологиялық табиғаты және химиялық құрылысына ғана тәуелді емес екендігі анықталды. Сонымен қатар, дәрілік зат әсеріне кейбір индифферентті деп есептелінетін факторлардың ықпалы бар екені расталды. Мысалы: дәрілік заттардың физикалық қалпы (кристаллды немесе аморфты түрі және т.б.); химиялық табиғаты (қышқыл, негіз, тұздар, кешен түзушілер және т.б.); қалыптүзушілер (көмекші заттар) табиғаты, физика-химиялық қасиеттері және мөлшерлері; дәрілік қалып түрі (инъекцияға арналған ерітінділер, таблеткалар, жақпа майлар және т.б.); өндірісте дәрілік қалыпты дайындау технологиясы; дәрілерді ағзаға ендіру жолдары және т.б.

Әртүрлі өндірушілер шығарған бір дәрілік препараттың әсерінің мониторингісін (талдауын) жасаған кезде олардың фармакологиялық қасиеттерінің біркелкі еместігі анықталды, себебі олардың өндірістік үрдістері, жағдайлары және көмекші заттар құрамы, мөлшері біркелкі емес. Кейбір жағдайда, белсенді заттың дисперсті қалпының өзгешеліктері, препараттың фармакологиялық әсерін төмендететін немесе арттыратын фактор болуы мүмкін. Дәрілік заттың полиморфты әртүрлігі олардың жоғары немесе төмен

белсенділігіне, кейде тіптен әсерін жоғалтуға себеп болады. Дәрілік заттың полиморфтылығы әр топтағы – барбитур қышқылының туындылары, сульфаниламид препараттары, кортикостероидтар және т.б. кристаллды заттарға ортақ қасиет.

Мысалы, антидепрессантты сертролин гидрохлориді субстанциясының 5 полиморфты модификациясы болғанымен олардың тек екі модификациясы биологиялық әсерлі. Бұл құбылыс органикалық заттардың изомерлерінде де бақыланады. Мысалы левомецетин, камфора немесе атропин изомерлерінің L – табиғи түрлері олардың рацематтарымен салыстырғанда белсенді. Антиагрегантты оптикалы белсенді клопидогрел препаратының 2 энантиомері бар. Бірақ антитромботикалық әсер тек, бір жазықтықтағы поляризацияланған сәулені оңға бұрушы S-энантиомері бере алады, ал поляризацияланған сәулені солға бұрушы R-энантиомері, белсенді емес, кейбір жағдайда улы қасиет көрсетеді.

Ескеретін жағдай, бір субстанцияның аморфты модификациясы оның кристаллды модификациясымен салыстырғанда жанасу бетінің молдығына байланысты, ауа құрамындағы оттегі және су молекулаларымен әрекеттесіп, құрылысын тез және көп өзгертіп, тұрақсызданады, биологиялық әсерін төмендетеді.

Дәрі-дәрмектер терапевтік әсеріне өндірістегі технологиялық үрдістер ықпалы бар. Мысалы, қан ұюына спецификалы әсерлі бисгидрокумарин препаратында белсенді зат бір мөлшерде болғанымен, әртүрлі өндірушілерден алынған препараттар әсері, бір-бірінен айырмашылықтары 2 есе. Уақытында бұл дәрілік терапевтік адекватсыздық, «феномен» деп аталынып, басқа да дәрілік қалыптарда (левомецетин, хлортетрациклин, эритромицин, преднизолон т.б.) анықталды.

Медицина тәжірибесінде орын алған осы және басқа да оқиғалар, **«дәрілік препараттың фармакологиялық әсері тек оның химиялық құрылысымен және дозасымен анықталмайды»** деген көзқарас туғызды.

Дәрілік қалыптар анықтамасына деген көзқарасты да қайта қарау керек болды, себебі осы уақытқа дейін фармацияда дәрілік қалыпты тек тауарлық сипаттамасы тұрғысынан – белгілі массалы, түсті, сырт қалыпты және белсенді заттың белгілі сандық мөлшері бар өнім деп қарастырылып келді. Ал бұл көзқарас, дәрілік заттың терапевтік адекватсыздығы феноменін түсіндіре алмады. Осы және

басқа да көптеген бүгінгі дәрі тану проблемаларын, өткен ғасырдың 50-60 жылдары туындаған, фармацияның, медицинаның, химияның, биологияның «**Биофармация**» аталынған жаңа саласы түсіндіре алды.

Биофармацияны, бүгінгі күнде, дәрілердің биологиялық әсерін олардың физика-химиялық қасиеттерімен, дәрілік қалпымен, дәрілік қалыпты дайындау технологиясымен және ағзаға ендіру әдістерімен байланыстыра алатын **ғылым** ретінде тану керек. Биофармацияның негізгі қағидаларын XX ғасыр 50 жылдар аяғында J. Wagner және G. Levy тұжырымдады. Биофармацияның теориялық негізін құру, тірі организмге дәрілік препараттарды енгізгеннен кейін және олардың метаболиттері әсерлерінен туындайтын биологиялық реакцияларды тану қажеттілігі анықталды. Биофармацияның негізгі қағидасы ретінде, дәрілік қалыпты дайындау кезінде жүретін фармацевтикалық үрдістерді биологиялық маңызды және дәрілерді ағзада биологиялық жүйемен белгілі қатынасқа түсетін күрделі физика-химиялық жүйе деп мойындау керек. Биофармация салыстырмалы түрде жақын уақытта пайда болғанымен, көптеген эксперименталдық нәтижелер ертеректе алынған және олар биофармация дамуының іс жүзіндегі дәлелдемелері болды. Сонымен қатар, биофармация көзқарасы қалыптаспай тұрып, клиника дәрігерлері дәрілер сіңуінің және әсерінің оны ағзаға енгізу әдісіне тәуелділігін тәжірибе жүзінде дәлелдеген.

Кейбір көмекші заттардың дәрілік заттың сіңуіне ықпалды екені көптеген жылдар бойы белгілі болғанымен, тәжірибеде бақыланған көптеген нәтижелер фармацияда елеңбеді. Себебі, ол кезде фармацияда «дәрілік қалып - өнім», ал «сапасы белсенді заттың сандық мөлшері» деген көзқарас басым еді.

1940 жылдары сульфаниламидті препараттардың ұсақтау дәрежесінің олардың қандағы концентрациясына (фармацевтикалық фактор) ықпалын анықтағанмен, бұл нәтиже де ескерусіз қалды. Себебі өткен ғасыр фармациясы, жоғарыда айтылған қалыптасқан көзқарастар бойынша, бұл фактыларға ғылыми түсінік бере алмады.

Биофармация қазіргі кездегі дәрілік қалып технологиясының жоғары әсерлі дәрілік препараттарды іздестіру, жасау және зерттеудің ғылыми негіздері болып табылады.

Дәрілердің биологиялық тиімділігі көптеген факторларға байланысты. Ол факторларды келесі топтарға бөлуге болады:

1. Дәрілік заттың физикалық күйі (бөлшектердің мөлшері, кристаллдардың түрі, бөлшектердің бетінде зарядтың бар-жоқтығы және т.б.);
2. Дәрілік заттың химиялық табиғаты (тұз, қышқыл, негіз, гетероциклдардың табиғаты, эфирлік байланыстар, кешендік қосылыстар және т.б.);
3. Көмекші заттар, олардың табиғаты, физика-химиялық қасиеттері, мөлшері;
4. Дәрілік қалып түрі және оны енгізу жолдары;
5. Фармацевтикалық технология

Айта кететін жәйт, ол биофармация саласындағы ізденістер нәтижелері фармакологиялық ізденістерді алмастырмайды, керісінше ол фармакологиялық ізденістер нәтижесінде әсері анықталған дәрілік заттарды қабылдап, жүйелі фармацевтикалық дәрежеге көтереді. Яғни, бір жағдайда, препараттың тиімді әсерлерін көтерсе, екінші жағдайда препараттың жағымсыз әсерлерін төмендетеді немесе жоғалтады. Дәрілік препаратты қалаулы жүйеге келтіру үшін, биофармация әртүрлі белгілі қосылыстармен әрекеттестіріп, физикалық күйін және физика-химиялық қасиеттерін түрлендіреді. Бұл әрекеттер кезінде байқалған әрбір оң нәтиже, тек зертханалық жағдайда емес, өндірістік жағдайда да қандай нәтиже берерлігі тыңғылықты зерттелуі керек.

Биофармация зерттеу аумағына кіретін барлық факторлар ішінде дәрілік заттың химиялық табиғаты фармакология үшін маңызды. Бірақ, биофармацияның фармакологиялық ізденістерден айырмашылығы, дәрілік немесе көмекші заттың ағзаға түсетін орнын және әсерінің механизмін зерттемейді. Биофармация дәрілік заттың ағзаға сіңу үрдісін және осы үрдіске дәрілік заттың ықпалын зерттейді. Осы бағытта істелінген биофармациялық жұмыстар қолданбалы фармация саласына және фармация теориясына зор ықпал етуде. Биофармацевтикалық факторлардың дәрілік заттардың сіңуіне ықпалын зерттеу, бұл үрдіс кинетикасы дәрілік заттың табиғатына байланысты екендігін анықтады. Мысалы, дәрілік заттың кешенді болуы оның асқазан-ішек жолында немесе инъекция орында сіңуінің баялауына әкеліп соқтырады. Осы сияқты, хинидинді полигалактур қышқылымен және дигитоксинді карбоксиметилцеллюлозамен кешенді қосылысын тағайындағанда, препарат сіңімділігі бірнеше рет төмендеген. Кейбір препараттардың

эсерлерін ұзарту мақсатында, келтірілген мысалдар, жаңа дәрілік құрамдар туындау кездерінде үлгі ретінде алынған. Яғни, дәрілік құралдарды «фармацевтикалық факторлар» эсерлерін есепке ала отырып туындау, фармация ғылымы және тәжірибесінің бүтінгі күнгі өзекті бағыты.

1.2.2. Дәрілердің биологиялық жеткіліктілігі және оны анықтау жолдары

Биологиялық жеткіліктілік (биожеткіліктілік) - белсенді дәрілік заттың ағзаға эсері тиетін жерге жиналу жылдамдығы мен сандық мөлшерінің көрсеткіші. Дәрілік қалыптардың қолданыстағы биологиялық жеткіліктілігі көптеген факторларға тәуелді. Оларға дәрілік қалыптағы көмекші заттар мен белсенді заттардың физика-химиялық қасиеттері, құрамы және мөлшері, дайындау технологиясы, дәрілік қалып түрі, қолдану жолдары жатады.

Клиника тәжірибесінде әртүрлі өндіруші шығарған кейбір препараттар құрамында бір белсенді зат, бір дәрілік қалып және біркелкі дозалануына қарамай терапевтік эсерлілігі, жанама эсерлерінің жиілігі және ауырлығы әртүрлі болады. Бұндай препараттарды **генериктер** деп атайды және осындай айырмашылықтар себебі олардың қолданылған дәрілік қалыптан босап шығу жылдамдығына, эсер ету ұзақтығына немесе биологиялық тиімділігіне байланысты. Бұл жағдайда биологиялық жеткіліктілік көрсеткішіне белсенді заттың дәрілік қалыптан босап шығу сипаттамасы қатты эсер етеді. Биологиялық жеткіліктілікті анықтау үшін дәрілік заттың қандағы, сарысудағы не плазмадағы концентрациясын анықтайды. Айналымдағы әртүрлі фирмалардың препараттарының немесе бір препараттың әр сериясы ингредиенттерінің сіңімділік айырмашылықтары, адам ағзасында белсенді дәрілік заттың аз немесе көп мөлшерде түсуіне, ал ол өз кезегінде емдеу нәтижесінің ауытқуларына, сәтсіздікке, жанама реакцияларға т.б. әкеледі.

Дәрілік құралдардың метоболизіміне (ыдырауына, құрылысын өзгертуіне), негізінде, бір-бірімен жалғасқан 2 үрдіс жатады:

- белсенді заттың дәрілік қалыптан биологиялық ерітіндіге босап шығуы;
- ерітіндіге белсенді заттың биологиялық мембрана және бауырдан өтуі.

1.2.3. Биологиялық жеткіліктілікті (биологиялық эквиваленттілікті) талдау

Қатты дәрілік қалыптарды қолданған кезде белсенді заттың олардан бөлініп шығу үрдісі оның сіңу жылдамдығын реттейтін факторға жатады. Белсенді заттың таблеткадан бөлініп шығуы, таблетка ыдырауына және ерігіштігіне байланысты. Ерігіштік жылдамдығына дәрілік қалыптың белгілі сипаттамалары (көмекші заттар құрамы және мөлшері, сұйықтық орта. т.б.) әсер етеді. Егер дәрілік қалыптан белсенді зат босап шығу жылдамдығы төмен болса, онда белсенді зат толық сіңбейді.

Биологиялық жеткіліктілікті анықтаудың басты мақсаты, аурудың алдын-алу немесе емдеу үшін қажет дәрінің адам ағзасына сіңу дәрежесін анықтау.

Бұл зерттеулердің мақсаты - әртүрлі фирмалар шығаратын дәрілік препараттар бір дәрежелі биологиялық тиімділігі болуын қамтамасыз ететін стандарттар туындау.

Қазіргі кезде дәрілік препараттардың биологиялық жеткілікті-биологиялық әсерлігін зерттеу дәрілік қалыптың медико-биологиялық сапасын бағалауда негізгі орын алады және бұл генерик препараттар үшін аса маңызды. Әртүрлі фирмалар шығаратын генерик-препараттарына қойылатын талап, әсерлігі мен қауіпсіздігі, бүгінгі күнде жоғары бағаланатын дәрілік қалыптың сапасын және терапевтік әсерін бағалайтын түсінік - **биологиялық әсерлікті** (биоэквивалентті) туындайды.

Дәрілік құралдардың биологиялық эквиваленттілігін талдау клиникада жүргізіледі. Оның негізгі мақсаты – дәрілік құралдың тепе-тең молярлы мөлшердегі әсерін және қауіпсіздігін зерттеу.

Биоэквиваленттік – бақылаудағы (сынақтағы) және салыстырма препараттардың емдік тепе-теңділігі.

Бұл түсінікке қарама – қарсы, әр түрлі фирмалар шығаратын препараттардың **емдік нәтижесінің тепе-тең** еместігі, (**биоэквивалентті емес**). Бұл құбылыс біркелкі дозада қолдануға тапсырылған дигоксин, преднизалон, ацетилсалицил қышқылы, теofilлин және басқа таблеткаларды клиникада тексерген кезде анықталды. Биоэквиваленттілікті анықтауға дәрілік препараттың әсері мен қауіпсіздігі өзгерген жағдай мәжбүр етеді. Клиникада бір дәрілік қалыпты екінші дәрілік қалпы, егер белсенді заты біреу

болса, ауыстырған кезде биоэквиваленттікті анықтау қажет. Биоэквиваленттілікті анықтау емдеу кезінде ағзаның реакциясы өзгерсе (күшейсе, төмендесе) қажеттілігі туындайды.

1.2.4. Дәрілік құралдардың биологиялық жеткіліктілігін (биоэсерлігін талдау)

Кез келген дәрілік заттың емдік және аурудың алдын алу белсенділігін оның химиялық құрылысы, физика-химиялық қасиеттері қамтамасыз етеді. Сонымен қатар, субстанцияның емдік белсенділігіне, дәрілік препаратты дайындау кезеңдегі технологиялық үрдістердің өзгеру нәтижесінде пайда болған қасиеттері де ықпалды.

Дәрілік препараттардың биоэквивалентті болу проблемасының клиникалық, фармацевтикалық және экономикалық маңызы үлкен. Себебі, аттас дәрілік препараттар көптеген фирмаларда шығарылады, әртүрлі көмекші заттар және әртүрлі мөлшерде және әртүрлі технологиямен дайындалады. Сол себепті генерик препараттар фармацевтикалық, клиникалық және экономикалық тұрғыда бірегей болуы мүмкін емес. Бұндай жағдай, бір фирмада өндірілетін биологиялық жоғары эсерлі заттары бірегей препараттардың дербес серияларында, тіпті бір серия ішінде де кездесіп, сіңімділігі нашар немесе әртүрлі биологиялық жеткіліктілікті көрсетеді.

Іс жүзінде ерімейтін дәрілік заттардың биожеткіліктілігін көтеру мақсатында, оларды қатты дисперсті жүйеде дәрілік қалыпқа енгізу табыс әкелуде. Бұл мақсатта өндірісте микрокапсулулар, нанокапсулулар, терапевтік жүйелер тағы басқа шығарылады.

1.2.5. Генерик-препараттардың биоэквиваленттілігіне қойылатын талаптар

Генерик препараттардың барлық елдерде кең қолданылуы олардың оригиналды препараттардан арзандығы. Егер генерик препарат биоэквиваленттілігі оригиналмен (патент иесі өндірген өнім) тең болса, онда генерик препараттың медицинада қолданылуы науқасты емдеуді арзандатады және емдеу өз дәрежесінде сапалы өтеді. Генерик препараттарды өндірудің жылдам өсуін осымен байланыстыруға болады. Генерик препарат белсенді дәрілік заты

оригиналды препарат белсенді затымен бірдей, бірақ көмекші заттар (белсенді емес ингредиенттер, толықтырғыштар, консерванттар, бояғыштар және т.б.) құрамы бөлекше. Сонымен қатар генерик препараттарды өндіру үрдістерінің де айырмашылықтары бар.

Генерик препарат оригиналды ауыстыру мүмкіншілігі болу үшін мына қалыптасқан талаптар орындалу керек:

- белсенді заты (заттары) оригиналды препарат белсенді затымен бірдей;

- дәрілік қалпы, ағзаға ендіру жолы оригиналды препаратпен бірдей;

- қолдану тәсілдері бірдей;

- жапсырмада көрсетілген сақтандыру шарттары және басқа нұсқаулары, оригиналды препарат жапсырмасында көрсетілгендей;

Биоэквиваленттіліктері бірдей (яғни пероральды немесе трансдермальды жапсырғыштан, генерик препарат дозасының сіңу жылдамдығы статистикалы шынайы сенімді және оригиналды препараттардағыдай болу) препараттарға:

- өндіріс кезінде – тиесілі өндірістік тәжірибе (GMP) сақталуы;

- тіркеу кезінде – биоэквиваленттілігі тексерілген препараттар жатады.

Биоэквиваленттік. Екі препарат биоэквивалентті деп есептелінуі үшін, олар фармацевтикалы эквивалентті, олардың қабылданған тең дозасының биотімділігі (белсенді зат абсорбция жылдамдығы және дәрежесі) ұқсас, қажетті әсерлік және қауіпсіздікті қамтамасыз етуі керек (ВОЗ 1994, 1996 нұсқаулары).

Биоэквиваленттілікті талдау клиникада тірі адамдар қатысуымен өтеді, сол себепті бұл сынақтар жүргізілгенде, басқа да клиникалық зерттеулерде сақталынатын құзырлы талаптар мен шарттар орындалуы қажет.

Биоэквиваленттілікті анықтау орны, ОСР ІСН талаптарына сәйкес, жақсы жабдықталған лицензиялы клиникада өтуі, ал дәрігердің арнаулы дайындығы болуы және сынақтың сапалы өтуіне, сынақтағылардың құқығы, денсаулығы сақталуына кепілді болуы керек. Осыған байланысты, биоэквивалентті анықтау мақсатында клиникалық сынаққа қатысатындар өте тыңғылықты түрде сұрыпталынып алынуы керек. Себебі препараттың фармакотерапиялық әсерлігіне көптеген факторлар ықпал етеді:

- пациенттің қосымша сырқаттары болуы;
- препараттың сіңуінің бұзылуы;

- бауыр және бүйрек аурулары;
- дәрілік заттардың белоктармен байланысының бұзылуы;
- препарат метаболизмінің генетикалық ерекшеліктерге байланыстылығы.

Бұл жағдайларда, ағзадағы препарат концентрациясы әртүрлі: өте төмен немесе өте жоғары. Бірінші жағдайда емдеу әсері төмен, ал екінші жағдайда – жанама реакциялар туындау жоғары.

1.2.6. Биоеквиваленттікті анықтауға қатысатын еріктілерге қойылатын талаптар

Биоеквиваленттікті талдауға қатысатын контингент мейлінше біркелкі, дендері сау еріктілерден тұруы керек. Тәжірибеде ерлер, әйелдер қатысуы және жастары 18-55 арасында, салмақтары, жас шамалары белгіленген шектеуден шықпауы, темекі шегетіндер анықталуы керек. 2000 жылғы Хельсинки декларациясының сынаққа тартылғандар құқығы, этикалық талаптар сақталуына аса көңіл бөлінуі керек.

Клиникалық сынақ өткізілетін емдеу мекемесінде, этика жөніндегі Комиссия жұмыс істеуі, адамдар қатысуымен өтетін ғылыми зерттеуде этикалық талаптар сақталуының кепілдігі ретінде қабылданады. Еріктілер осы клиникалық сынақтың сыр-қырын, әсіресе қауіпсіздік сақталатындығына көздері жеткенде, еріктілер тобына кіруге ризашлығын береді.

Кейбір жағдайда, дені сау еріктілермен сынақ жүргізу мүмкіншілігі болмай қалады. Ол жағдай, егер дәрілік заттың сау адамдарға жанама, денсаулыққа зиянды әсері (қатерлі ісікке қарсы және ВИЧ инфекцияларын емдейтін дәрілер) анықталса туындайды.

Биоеквиваленттікті анықтайтын клиникалық сынаққа қатысатын еріктілер саны 12-ден кем емес, негізінде 12-24 адам болады. Европа Одақтастығы елдерінде, АҚШ-та (1991, 1996, 2001) клиникалық сынақтардың хаттамаларына сәйкес, сынақ өту үрдістері стандартталған. Бұл Хаттамаларда сақталылатын принциптер:

- сынаққа қатысатындар кемінде түнімен (8-12 сағат) зерттеу және дәріні қабылдау алдында тамақ ішпеулері керек;
- тамақ және су режимін сақтау;
- сынақ жүргізілер алдында және сынақ кезінде басқа дәрілер қабылдауын шектеу немесе толық тоқтату;

- қозғалыс режимін сақтау; сынақ кезінде күндік режимді сақтау;
- концентрлі шырынды, алкогольді, кофеинді, наркотикті заттарды қабылдамау;
- сынақ орталығында болуы;
- сынақ өту мерзімін толық сақтау.

Тәжірибеге қатысушылар сынақталушы препаратпен қатар, стандартты препараттарды кезекпен қабылдайды.. Биожеткіліктілікті талдау кезінде жауапты принциптерге:

- сынаққа алынған препараттың бір дозалық сіңімділігін анықтау;
- сынаққа алынған препараттың қанда немесе басқа биологиялық сұйықта тұрақты концентрациясы жеткен кездегі биологиялық жеткіліктілікті анықтау жатады.

1.2.7.Дәрілік заттардың биожеткіліктілігін анықтау

Биожеткіліктілікті анықтау әдістері әрбір дәрілік қалыптың физика-химиялық қасиеттері мен қойылған мақсатқа байланысты. Биожеткілікті анықтау дәрілік қалып клиника-алды немесе клиникалық талдау жүргізілген кезде туындайды. Негізінде клиника алды талдау дәрілік қалыптың қауіпсіздігін зертхана жануарларын (*in vivo*) пайдаланып шешіледі. Зертхана жануарларын пайдалану дәрілік қалыптың биологиялық жеткіліктілігінің оның дәрілік қалпы түріне, дозасына, ағзаға енгізу жолдарына және т.б факторларға байланыстылығын анықтау үшін жүргізіледі.

Клиникалық зерттеулер және «*in vivo*» тек құзырлы медицина мекемелерінде, арнаулы дайындықтан өткен медицина қызметкерлерімен жүргізіледі.

Кейбір дәрілік қалыптар тиімділігін анықтау үшін туындалған «*in vitro*» амалдар - тестілер бар. Мысалы, таблеткалардың «ыдырағыштығын және ерігіштігін анықтау» амалдары. Дәрілік қалыптың қолдану жолдарына қарап оның биотиімділігін бағалау мақсатында басқа да амалдар туындауы мүмкін.

Биожеткіліктілік жоғарыда айтылғандай, дәрілік заттың дәрілік қалыптағы тиесілі мөлшерінен қанша бөлігі босап шығып қан тарату жүйесіне сіңгенін, белгілі концентрациясының адам ағзасында қалу ұзақтығын көрсетеді. Биожеткіліктілікті зерттеу нәтижесінде дәрілік заттың қанша мөлшері қандай жылдамдықпен

сінді; дәрілік зат қанша уақыт және қандай концентрациясын ағзада болғаны анықталады.

Биологиялық жеткіліктілікті зерттеудің маңызды кемшілігі «in vitro» немесе «in vivo» амалдарымен анықталған көрсеткіштерін, препараттардың адамдарға қолданған кезінде негіз етіп алуға болатынын дәлелдейтін әдістердің жоқтығында.

«In vitro» немесе «in vivo» әдістерімен алынған көрсеткіштер, адамдармен істелінген тәжірибелер нәтижелерімен сәйкестік табылса ғана бағалы.

Биологиялық жеткіліктілікті анықтаудың бүгінгі күнде 2 негізгі әдісі бар.

Бірінші әдіс- фармакокинетикалық. Бұл әдіс бойынша, бір немесе бірнеше дозаларды ағзаға енгізгеннен кейін дәрілік заттың концентрациясын қан плазмасында өзгеруін уақыт аралықтарында немесе дәрілік заттың немесе оның метобалитінің жалпы концентрациясының зәрмен бөлінген мөлшерін анықтауға арналған.

Екінші әдіс-фармакодинамикалық ағзаның дәрілік затқа немесе оның белсенді метобалиті әсерінен туындаған фармакодинамикалық, биохимиялық реакцияларды анықтауға арналған. Бұл әдістің күрделігіне орай биожеткіліктілікті анықтау негізінен фармакокинетикалық әдіспен орындалады.

Биожеткіліктілікті фармакокинетикалық әдіспен анықтау кезінде қан немесе басқа сынамалардан, белгілі уақыт аралығында сезімдігі және дәлдіктері жоғары әдістерді пайдалана отырып, дәрілік заттың концентрациясын анықтайды. Алынған нәтижелер бойынша дәрілік заттың немесе оның белсенді метобалитінің концентрациясымен уақыт аралығындағы кинетикасын көрсететін қисық сызып, фармакокинетикалық әдістер бойынша биожеткіліктілікті есептеп шығарады.

Биожеткіліктілікті адамдар қатысуымен анықтау күрделілігі, көп жағдайда, этикалық талаптарға байланысты. Сол себепті биожеткіліктілікті анықтаудың адам қатысуынсыз орындалатын түрлері маңызды.

II Тарау

Тақырып: Дәрілік заттарды ұсақтау дәрежесінің олардың дәрілік қалыптан босанып шығуына ықпалын «in vitro» және «in vivo» тәжірибелерінде анықтау.

Тақырыптың өзектілігі: Биофармацевтикалық көзқарасқа сәйкес дәрілік заттардың сақталыну дәрежесі дәрі-дәрмектердің тиімділігіне ықпалды әсері басым. Дәрі-дәрмектерді дайындау үрдістерінде дәрілік заттарды ұсақтау қарапайым болғанымен, технологиялық үрдіс ретінде маңызды, себебі ұнтақтардың себілгіштігін, біркелкі араласу және дозалану мүмкіншілігін қамтамасыз етеді. Сонымен қатар, дәрілік заттар бөлшектерінің ұсақталынуы тек қана технологиялық маңызды емес – терапевтикалы да маңызды. Дәрілік қалып ағзаға түскеннен кейін босап шыққан дәрілік зат неғұрлым ұсақ болса, оның тін бетімен жанасу мүмкіншілігі зор, яғни биологиялық сұйықтықтарға сіңімділігіне ықпалды сондықтан, қарастырып отырған тақырып фармацевт-технологтар үшін өзекті.

Мақсаты: Дәрілік заттардың ұсақталыну дәрежесінің (фармацевтикалық фактор) олардың қалыптан (жақпа майлар) босап шығуына ықпалын анықтауды «in vitro» және «in vivo» тәжірибелерін орындау арқылы меңгеру.

Бұл мақсатқа жету үшін студент орындай алуы керек:

1. Дәрілік заттардың әртүрлі концентрациялы суспензионды жақпа майлар дайындауды.
2. Дәрілік заттың жақпа майлардың босап шығуы дәрежесін бағалау мақсаттарында әртүрлі – агар пластинкаларын, жартылай өткізгіш мембраналарды және т.б. әдістерді қолдануды.
3. жақпа майларды зертхана жануарлар терісіне жағуды және көжектердің құлақ көк тамырларынан қан сынамаларын алуды.
4. сульфаниламид препараттарының сандық мөлшерін диализатта және жануарлар қанында әртүрлі әдістермен анықтауды.
5. сульфаниламид препараттарының босап шығу динамикасын көрсететін сызбаның сипатын препараттың дисперстік дәрежесімен байланыстыруды.

2.1. Оқу мақсатына жетуге керекті негізгі білімдер мен орындаушылық қабілеттер:

1. жазбалар құрамына кіретін дәрілік заттардың физика-химиялық қасиеттерін білу; олар туралы ақпаратты ұлттық фармакопеялардан және анықтама әдебиеттерінен (бейорганикалық, органикалық, фармацевтикалық химия, дәріханалық дәрілер технология кешендері) таба білу.

2. тритурациялық жақпа майлар дайындауда, олардың құрамына кіретін дәрілік заттардың мөлшерін, физика-химиялық қасиеттерін есепке алу және дайындалған өнімнің сапасын дәріханалық дәрілер технологиясы ережелері тұрғысынан бағалау.

3. физиологиялық, фармакологиялық, фармакотерапиялық кешендерінде қалыптасқан зертхана жануарларымен жұмыс істеу тәжірибелерін орындау.

4. аналитикалық және фармацевтикалық химия кешендерінде меңгерілген әртүрлі әдістерді пайдаланып, сульфаниламид преператтарының сапасын, арнаулы нормативті құжаттар (НҚ) талаптарына сәйкестігін анықтау.

5. орындалған тәжірибелер нәтижелеріне метрологиялық сипаттауларды жүргізе білу (физика және математика кешендері).

Студенттер орындаушылық тәжірибе дейгейінің жеткіліктілігін білу мақсатында төмендегі тапсырмаларды орындап, нәтижесін жауап эталондарымен салыстыру керек.

2.2. Білімділік және орындаушылық тәжірибелердің бастапқы деңгейін тексеру және түзету үшін тапсырмалар

№1 тапсырма

Фармацевт салицил-мырышты паста дайындау кезінде келіде салицил қышқылын ұнтақтады, содан кейін осы келіге цинк оксидін және крахмал қосып, бәрін араластырды, вазелин қосты, тағы араластырды.

Бұл технологиялық үрдістерде қателік орын алды ма?

№1 тапсырма бойынша жауап эталоны

Бұл дәрілік қалыпты дайындау үшін қыздырылған келі пайдаланылады және алдымен мырыш оксиді мен крахмал араластырылады. Осылай келі қуыстары бітелінеді. Келіде алдыңғы қоспаның аз мөлшерін қалдырып, алдын ала балқытылған вазелинмен салицил қышқылын қосып ысқылайды. (*Салицил қышқылын вазелинмен қосып ысқылау арқылы оның шаңдануынан туындайтын тыныс мүшелерінің тітіркендіргіштігі болмайды.*) Тек осыдан кейін келіге араластырылған мырыш оксиді мен крахмал ұнтақтарын бірнеше дүркін қосып, балқытылған вазелиннің қалған бөлігімен араластырады.

№2 тапсырма

Мырыш оксидінің 10% жақпа майының ҚСРО МФ 10 басылым талабына сай біркелкілік деңгейін анықтау үшін фармацевт 4 сынама алды, оларды екі зат шынысына 2 сынама салып үстіне екінші жұқа шынымен жауып, сынама диаметрі 2 см болғанша қысты. Шыныда жайылған сынама қабатын қарусыз көзбен қарағанда 2 сынамада көзге көрнекті бөлшектер бары анықталды. Фармацевт жақпа май біркелкілігі бойынша сапалы деп қорытындылады.

Қорытынды дұрыс па?

№2 тапсырма бойынша жауап эталоны

Жақпа май құзырлы НҚ талабына сай болуы үшін, көзге көрнекті бөлшектер тек 4 сынаманан біреуінде ғана орын алады. Егер көзге көрнекті бөлшектер 2 сынамада орын алған жағдайда, сынақ 8 сынамамен қайталануы тиіс. Бұл үрдісте көзге көрнекті бөлшектер тек 2 сынамада орын алуы мүмкін.

2.3. Білімділік және орындаушылық тәжірибесінің бастапқы деңгейіне жетуге керекті ақпарат көздері:

1. Государственная фармакопея СССР.-10-е изд. – М.: Медицина, 1968.-1080с.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. – М.: Высшая школа, 1985.-768с.

3. Муравьева И.А. Технология лекарств, в 2-х т.- 3-е изд. – М.: Медицина, -704с.
4. Ажгихин И.С. Технология лекарств. – М.: Медицина, 1980.-с. 11-23, 99-112.
5. Гусев К.С. Сравнительная характеристика дисперсности салициловых мазей // Фармация, 1999, №3, С. 20-22.
6. Езерский М.Л., Тенцова А.И., Халифаев Д.Р. Влияние измельчения сульфадимезина и сульфамонометоксина на биофармацевтические характеристики таблеток. Сообщ. 1. Высвобождение «in vitro».-хим.-фарм. Журн., 1984. Т. 18, №5.-с. 611-616.
7. Искрицкий Г.В., Бугрим Н.А., Сафулин Р.М. Изучение линейных размеров и форм частиц порошков.- Фармация, 1977. №5.-с. 16-19.
8. Коваленко А.Л., Шигарова Л.В., Алексеева Л.Е., Физико-химические и фармацевтические свойства N-метилглюкамина и его применение в фармацевтической технологии. Фармация, 2000, №1, С. 45-47.
9. Мойсеев А.Е., Софронова Н.А., Донцова Л.П., Эвич Н.И., Коростелева Л.К. Создание новой лекарственной формы – мази офлоксацина. Фармация. –М., 2001. №4, С. 14-16.
10. Сало Д.П., Перцев И.М., Дмитриевский Д.И. и др. экспериментальное изучение влияние фармацевтических факторов на эффективность мягких лекарственных форм. – в кн.: Современные аспекты исследования в области фармации. Рига, 1977.-с. 54-56.
11. Тенцова А.И., Сергеева В.В, Гарбузова А.П., Харьков А. влияние степени дисперсности лекарственных веществ на их биологическую доступность. – Фармация, 1977, №4.- С. 12-15.

2.4. АҚПАРАТТЫ- ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

Дәрілік заттарды белгеле дәрежеде ұнтақтау үрдісі дәрі дәрмектердің тек фармацевтикалық қана емес, сонымен қатар фармакологиялық тиімділігіне де үлесі зор. Мысалы, ацетилсалицил қышқылының бөлшектерінің өлшемін дәріхана тәжірибесінде қолданылатын мөлшерінен 30 есе төмендеткенде, оның терапевтік әсері 2 есе жоғарылаған. Гризеофульвин бөлшектерінің өлшемін 5 мкм-ден кем дайындаса - оның әсерлігі 2-4 есе жоғарылайды. Осындай сипатта сульфаниламид препараттарына, левомецетинге, тетрациклинге, кумарин туындыларына және басқаларға да тән

құбылыс. Препараттардың ұнтақталыну дәрежесінің олардың ағзадағы биологиялық сұйықтықтар құрамына сіңуіне қаншалықты ықпалды екеніне, яғни оның терапевтикалық тиімділігіне әсерін төменгі мысал көрсетеді: Альдактон препаратының зәр қуу тиімділігін анықтау барысында 2 дәрежеде, 30-50 мкм және 3-5 мкм, ұнтақталған дәрілік қалыптарын 2 топтағы еріктілерге 100 мг тағайындалып, 24 сағат бойына қан жүйесіндегі препараттың мөлшері анықталған. Бақылау барысында белгеле болғандай, 3 сағаттан кейін қан жүйесінде 30-50 мкм дәрежесінде ұнтақталған препараттың мөлшері, екінші дәрілік қалыппен (ұнтақталынуы 3-5 мкм) салыстырғанда 2 есе кем болған.

Суспензияланған жақпа майлардың фармакологиялық тиімділіктері дәрілік заттың дисперстілігіне көп тәуелді. Мысалы, офлоксалин жақпа майын дайындау кезінде (Мойсеев А.Е. және басқалар 2001 ж), дәрілік зат бір құрамға бағыттылған негізбен диспергирлеу арқылы, екінші құрамға ПЭГ-400 арқылы енгізілген. Микроскопиялық зерттеулер кезінде 2 құрамды біркелкілік системалар көрсеткенімен, эмульсионды негізінде дайындалған жақпа май агрегациялануға бейімділік көрсеткеніне байланысты белсенді заттың босап шығу көрсеткіші төмен, соған байланысты антимикробтық белсенділігі де төмен. Бұдан шығатын қорытынды – жақпа майлардың құрылысты-механикалық көрсеткіштері дәрілік заттың дәрілік қалыптан босап шығуына және тұтынушылық қасиеттеріне (тері бетіне жағылуы, бөлшектеуге бейімділігі, сығымды қорабынан туба шығуы және т.б.) ықпалы мол.

Әрине, ұнтақтардың тиесілі дәрежедегі ұсақталынуы қолданылатын аппараттарға тікелей байланысты. Мысалы, салицил жақпа майы дәрілік қалыптарын салыстырмалы бақылағанда тиімді препарат (88,12% кристалдары өлшемі 20 мкм ден кем), дәрілік заттарды ұнтақтау үшін роторлы-пульсациялы аппарат қолданылғанда алынған, ал, СО-223 диірменін қолданғанда алынған препарат дисперстілігі бойынша сапасы төмен болып шыққан.

Соңғы кезде С.З.Пискунов әріптестерімен дисперсті фазасы 5-50 мкм өлшемді бөлшекті аэрозоль дайындаушы, жаңа тиімді ультрадыбысты диспергатор (ұнтақтаушы қондырғы) туындады және бұл бағыттағы ғылыми негіздердің маңызы зор.

Негізінде қатты дәрілік заттарды өте ұсақ ұнтақтау технологиясы қарапайым үрдіс емес. Сонымен қатар, қиындықпен

алынған өте ұсақ ұнтақ бір-біріне жабысқақ болып, нәтижесінде іріленгіш болып, ағзаға сіңімділігі төмендейді, терапевтік әсері баяулайды.

Гидрофильді ортада төменгі дәрежеде еритін дәрілік заттардың биологиялық сіңімділігін көтеру және өте ұсақ ұнтақты препараттар туындайтын қиындықтарды жеңу мақсатында, осы препараттарды суда еритін *тасымалдаушы* затпен бірге *қатты дисперсті жүйе* түрінде ағзаға ендіру тәжірибесі орын алып келеді. *Тасымалдаушы* заттар ретінде қарапайым (мочевина, маннитол және басқалар) және полимерлі қосылыстар (полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон және басқалар) қолданыстар табуда.

Әртүрлі биологиялы белсенді заттардың кейбір тиімді сипаттамаларын көтеру мақсатында фармацевтикалық технологияда, Д-сорбит полиспиртінің туындысы: 1-дезоксид-1-(N-метиламино)-D-глюцитол [N-метилглюкамин, меглумин, МГА] қолданыс тапты. МГА химиялық тұрақты гигроскопиялық кристаллды ақ түсті зат, суда және басқа да полярлы еріткіштерде жақсы ериді. МГА – күшті органикалық негіз – $pK_b = 9,6$, сулы-спиртті ерітіндісі сілтілік орта көрсетеді.

МГА-ны аналитикалық талдау мақсатында *жоғары тиімді сұйықтық хроматографиялық* әдісі қолданылады.

$H_3C-NH-CH_2-(CHOH)_4-CH_2-OH$ – метилглюкамин формуласы (МГА) МГА құрамына кіретін 5гидроксил және екіншілік амин топшаларына байланысты, суда жақсы еритін аммоний тұздарын және гетероароматикалы қосылыстарымен, металл иондарымен тұрақты кешенде қосылыстар түзеді. Осы қасиеттері МГА-ны дәрілік заттардың суда ерігіштігін көрсетеді және биологиялық сіңімділігі жоғары, тұрақталынған дәрілік қалыптар дайындауға көмектеседі. Дүниежүзілік фармацевтикалық тәжірибеде МГА инъекциялық ерітінділерде тұз түзушілер ретінде кеңінен пайдаланылады.

МГА Қазақстан және Ресей мемлекеттерінде тіркелген көптеген дәрілік құралдар құрамына кіреді: диагностикалық құралдар (триомбаст 60% және 76% инъекцияға, йодамин-300 65% инъекция ерітіндісі, йодамин-380 80% инъекция ерітіндісі, билигност 50% инъекция ерітіндісі, магнесивт 1 мл 469 мг препараты бар ерітінді; сульфаниламид препараты сульфаленмеглюмин (инъекцияға); врусқа қарсы глюкнтим (30% инъекциялы ерітінді және басқалар).

Сонымен қатар МГА дәрілік құралдың (ауырсынуға қарсы, тыныштандырғыш, ұйқы шақырушы және бұлшық ет релаксаттары т.б.) терапевтикалық тиімділіктерін арттырады, тромбоциттердегі кальций иондары алмасуын реттеп қан түйіршіктерін ұюдан сақтандырады (антиагрегант).

2.5. Зертханалық жұмыстар

№1 тапсырма

Агар пластинкасын қолдану әдісімен жақпа май құрамынан дәрілік заттың босап шығуына оның дисперстік (ұсақталынуы) дәрежесінің ықпалын анықтау.

2.5.1. №1 тапсырманы орындауға арналған әдістеме

Дәрілік заттың ұсақталынуы дәрежесінің ағзаға сіңімділік үрдісіне ықпалын бір жақпа май немесе суппозиторий негізіндегі, бірақ ұсақталынуы дәрежесі бір-бірінен алшақ дәрілік заттармен дайындалған (жақпа май немесе суппозиторий) преператтарын қолданып орындауға болады.

Стрептоцидтің бір-бірінен алшақ дисперсті фракцияларын дайындау үшін 50 г препаратты елеуіштерден өткізу арқылы 0,38 мкм фракцияны бөліп алады. Өлшемдері 0,38 мкм кем фракцияны келіге ауыстырып 96% спиртпен 10 минут бойына ұсақтайды, елеуіштер көмегімен бөлшектер 0,1 мкм фракциясын бөліп алады.

2.5.1.1. Агар гелін және агар бетті пластинка дайындау

Концентрациясы 2% агар гелін тарирленген, беті тығыз жабылатын эмальді немесе шыны ыдыста дайындайды. Ол үшін ұсақталған сапалы агар (ГОСТ 6470-53) тазартылған сумен малшындырылады және ісінуі үшін 30 минутқа қалдырылады. Ісінген агар қайнағанға дейін қыздырылады, қажетті масса мөлшеріне дейін сумен жеткізіледі және суытылмаған гелге 5% Эрлих реактивін қосады. Реактив құрамы: п-диметиламинобензальдегид 0,5 г, концентрлі хлорлы сутек қышқылы және 95% этил спирті 15 мл-ден, н-бутил спирті – 90 мл. Осылай дайындалған агар гелін диаметрі 98-100 мм, биіктігі 20 мм 2 Петри табақшасына, кезекпен 10 және 15 мл көлемінде құяды. *Ескертетін жазғдай – стол беті тексерілген горизонтальды болуы керек.* Бірінші кезекте құйылған агар қатқаннан кейін, әр табақшаға тотықпайтын болаттан немесе шыныдан

істелінетін, сыртқы диаметрі 8 мм және биіктігі 10 мм дейінгі 3 цилиндрді тіке орналастырылады және екінші кезектегі агар гелі құйылады. Агар қабаты толық қатқаннан кейін цилиндрлерді еппен алып, орнында пайда болған ойықтарға сынаққа алынған жақпа май сынамаларын орналастырады.

2.5.1.2. Жақпа майларды дайындау

Жақпа майларды концентрациясы 10% қолдағы бар негізбен, мысалы вазелинмен, дайындайды. Вазелиннің бір бөлігі алдын-ала балқытылады, содан кейін стрептоцидтің немесе норсульфазолдың белгілі фракциясымен араластырылады. Жақпа майлар негіздерімен белсенді заттарды араластыру үшін пропеллерлі араластырғышты қолданса (1500 айналу/мин), препаратты дайындау үрдісі жеңілденеді.

Сульфаниламид және жергілікті анестетиктермен жақпа майлар препараттарын дайындағанда, ҚСРО Х МФ (719-721 беттер) немесе басқа құзырлы құжаттарда келтірілген ережелер сақталынуы керек.

Зерттеу нысаналары ретінде дисперсті фазасы әртүрлі фракциялы жақпа майлары алынады:

№1 жақпа май – бөлшектер диаметрі (d_a) = 0,1 мкм;

№2 жақпа май – бөлшектер диаметрі (d_a) = 0,38 мкм.

2.5.1.3. Дәрілік заттардың әртүрлі майлардан босап шығу жылдамдығын анықтау

Дисперстіліктері әртүрлі дәрілік заттан дайындалған жақпа майды Петри табақшасындағы агар қабатының ойықтарына тыңғылықты орналастырады. Препараттарды орналастыру үшін шыны таяқшаларын қолданады. Табақшаларды нөмір қою немесе дисперсті фаза көрсеткіші арқылы таңбалайды. Жақпа майды табақшаға көшіруді жеңілдету мақсатында оларды қолдану алдында аздап қыздырған, немесе 25-30⁰С 30 минут ұстаған тиімді болады. Табақшаларды температурасы 37⁰С термостатқа орналастырады.

Дәрілік зат жақпа майдан босап шығып агар гелінің қабатына сіңеді, реактивпен боялған түс береді. 1,2 және 3 сағатта сызғыш немесе штангенциркуль көмегімен боялған аумақтың диаметрін өлшейді. Егер боялған аумақ түзу шеңбер құрамаса, онда оның кіші және үлкен диаметрін өлшеп, ортақ көрсеткішін алады. Алынған нәтижелерді күнделікке көшіріп, математика-статистикалы өңдейді.

Орта арифметикалық көрсеткіштің ортақ қатесін төменгі формула бойынша:

$m = \pm \Sigma a_k$, бұл жерде;

m – боялған аумақ диаметрлерінің орта арифметикалық көрсеткішінің ортақ қатесі;

Σ – аумақ диаметрлерінің арифметикалық қосындысы;

a – боялған аумақ диаметрлерінің орта арифметикалық көрсеткіші ауытқуларының цифрмен алынған мәндері «плюс» немесе «минус»;

k – тәжірибе санына байланысты тұрақты көрсеткіш – $n=3$

болғанда $k = 0,29004$.

Есептеу мысалдары

№1 жақпа май ($d_a = 0,1$ мкм)

1 сағат

$d_1 = 20$ мм

$d_2 = 20$ мм

$d_3 = 21$ мм

$$d = \frac{20 + 20 + 21}{3} = 20,3 \text{ мм}$$

Тәжірибе	
№	a
1	$20,3 - 20 = -0,3$
2	$20,3 - 20 = -0,3$
3	$21 - 20,3 = 0,7$

$a = (-0,3) + (-0,3) + 0,7 = 1,3$ («a» алгебралық белгісіз қосылады)

$m = \pm 1,3 \times 0,29004 = \pm 0,38$

$d = 20,3 \pm 0,38$ мм

№2 жақпа май ($d_a = 0,38$ мм)

1 сағат

$$d = \frac{18 + 18 + 19}{3} = 18,3 \text{ мм}$$

$d_1 = 18$ мм

$d_2 = 18$ мм

$d_3 = 19$ мм

Тәжірибе	
№	a
1	$18,3 - 18 = -0,3$
2	$18,3 - 18 = -0,3$
3	$19 - 18,3 = 0,7$

$$\Sigma_a = (-0,3) + (-0,3) + 0,7 = 1,3$$

$$m = \pm 1,3 \times 0,29004 = \pm 0,38$$

$$d = 18,3 \pm 0,38 \text{ мм}$$

№1 жақпа май ($d_b = 0,1 \text{ мм}$)

2 сағат

$$d_1 = 21 \text{ мм}$$

$$d = \frac{22 + 22 + 21}{3} = 21,6 \text{ мм}$$

$$d_2 = 22 \text{ мм}$$

$$d_3 = 22 \text{ мм}$$

Тәжірибе

№	a
1.	21 - 21,6 = -0,6
2	22 - 21,6 = +0,4
3	22 - 21,6 = +0,4

$$\Sigma_a = (-0,6) + (-0,4) + 0,4 = 1,4$$

$$m = \pm 1,4 \times 0,29004 = \pm 0,41$$

$$d = 21,6 \pm 0,41 \text{ мм}$$

№2 жақпа май №2 ($d_b = 0,38 \text{ мм}$)

2 сағат

$$d_1 = 19 \text{ мм}$$

$$d = \frac{19 + 19 + 21}{3} = 19,3 \text{ мм}$$

$$d_2 = 19 \text{ мм}$$

$$d_3 = 20 \text{ мм}$$

Тәжірибе

№	a
1	19 - 19,3 = -0,3
2	19 - 19,3 = -0,3
3	20 - 19,3 = 0,7

$$\Sigma_a = (-0,3) + (-0,3) + 0,7 = 1,3$$

$$m = \pm 1,3 \times 0,29004 = \pm 0,38$$

$$d = 19,8 \pm 0,38 \text{ мм}$$

№1 жақпа май ($d_b = 0,1 \text{ мм}$)

3 сағат

$$d_1 = 23 \text{ мм}$$

$$d = \frac{23 + 23 + 23}{3} = 23,0 \text{ мм}$$

$$d_2 = 23 \text{ мм}$$

$$d_3 = 23 \text{ мм}$$

Тәжірибе	
№	a
1	23 - 23,0 = 0
2	23 - 23,0 = 0
3	23 - 23,0 = 0

$$\Sigma_a = 0$$

$$m = \pm 0 \times 0,29004 = 0$$

$$d = 23,0 \pm 0,0 \text{ мм}$$

№2 жақпа май ($d_b = 0,38 \text{ мм}$)

3 сағат

$$d_1 = 21 \text{ мм}$$

$$d = \frac{21 + 21 + 20}{3} = 20,6 \text{ мм}$$

$$d_2 = 21 \text{ мм}$$

$$d_3 = 20 \text{ мм}$$

Тәжірибе

№	a
1	21 - 20,6 = +0,4
2	21 - 20,6 = +0,4
3	20 - 20,6 = -0,6

$$\Sigma_a = 0,4 + 0,4 + (-0,6) = 1,4$$

$$m = \pm 1,4 \times 0,29004 = \pm 0,41$$

$$d = 20,6 \pm 0,41 \text{ мм}$$

Әр тәжірибедегі нәтижелер 3 өлшеудің ортақ мәні, ал есептеулер нәтижесі №1 кестеге енгізіледі.

Кесте 1.

Әр түрлі дисперсті дәрежелі жақпа майынан стрептоцидтің агар қабатына диффузиясы

препарат	№№	Диаметр окрашенной зоны, мм		
		1 сағат	2 сағат	3 сағат
Жақпа май	№1	20,3 ± 0,38	21,6 ± 0,41	23,0 ± 0,0
Жақпа май	№2	18,3 ± 0,38	19,3 ± 0,38	20,6 ± 0,41

Қорытынды: Агар қабатына диффузия әдісі бойынша стрептоцидтің жақпа май негізінен босап шығу жылдамдығы және толықтығы оның дисперстігіне байланысты: төменгі дисперсті препарат ($d_a = 0,31$ мкм) көрсеткіші жоғары дисперсті препараттан ($d_a = 0,38$ мкм) тиімді. «Агар пластинкасы» дәрілік заттардың босап шығуын және препарат сапасын бағалау әдісі ретіндегі дәлдігі жоғары емес.

№2 тапсырма

Жартылай өткізгіш мембрана арқылы диализ әдісін қолданып жақпа май құрамынан дәрілік заттың босап шығуына оның дисперстік (ұсақталыну) дәрежесінің ықпалын анықтау.

2.5.2. №2 тапсырманы орындау үшін әдістемелік ұсыныстар

Жақпа май құрамынан дәрілік заттың босап шығуы дәрежесін бағалау мақсатында тікелей диффузия әдісі қолданылады. Бұл әдіс бойынша дәрілік

заттың жақпа май негізінен жартылай өткізгіш мембрана арқылы бөлінген ортаға диффузиясы анықталады. Мембрана ретінде әртүрлі материалдар – целлофан, жұмыртқа қабығы, қозының соқыр ішегі, ірі қара малдың қарыны және басқалар қолданылады. Дәрілік зат бөлінетін орта ретінде тазартылған су, физиологиялық ерітінді, жылқы қаны сарысуы және басқалар.

2.5.2.1. Жақпа майдан стрептоцидтің босап шығу дәрежесін анықтау

Тәжірибе орындалуы үшін 2 ұялы, бір-бірімен герметикалы қосылған екі жарты камерадан құралған диализдеуші аппарат қолданылады.

Камераның донорлы ұяшығына 10 г 10% стрептоцид жақпа майын орналастырады. Бірінші диализдеуші аппарат донорлы ұяшығына бөлшектер өлшемі 0,1мкм стрептоцид жақпа майы, ал екінші диализдеуші аппарат донорлы ұяшығына 0,38мкм стрептоцид жақпа майы сынамасымен толтырады. Ұяшықтар бетін қалыңдығы 45мкм целлофанмен жауып камераның екінші жартысын біріктіреді. Ұяшықтарды белгілейді. Диализдеуші аппараттың рецепторлы

ұяшықтарына, арнаулы тетігі арқылы 15мл тазартылған су енгізеді. Камераларды термостатта 37°C температурада ұстайды.

Камераның рецепторлы ұяшықтарынан диализат сынамаларын 1, 2 және 3 сағат аралығында алып, орнына соншалықты мөлшерде тазартылған су қосып отырады. Сынамалар дәрілік қалыптан босап шыққан стрептоцид мөлшерін анықтауға жұмсалынады.

2.5.2.2. Стрептоцидті нитритометрия әдісімен сандық анықтау

а) ҚСРО МФ Х басылымында стрептоцидтің сандық мөлшерін анықтау нитритометрия әдісі ұсынылған. Нитритометрия әдісі бойынша титрант ретінде стандартталған натрий нитриті ерітіндісі қолданылады. Бұл әдіс біріншілік және екіншілік ароматты амин топтары бар және қосылыстарда нитро тобын (хлорамфеникол) амин тобына ауыстыру мүмкіншілігі (тотықсыздандыру) болған жағдайда қолданылады.

Streptodicum

Стрептоцид

п-аминобензолсульфамид – $\text{H}_2\text{N} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO}_2 - \text{NH}_2$

Сынамаға алынған 5 мл диализатты 50 мл шыны құтыға орналастырады, 5 мл сұйытылған хлорлы сутек қышқылы ерітіндісін, 30 мл су, 0,5 г калий бромидін қосып, үнемі араластыра отырып 0,1 М натрий нитриті ерітіндісімен титрлейді. Индикатор ретінде 2 тамшы тропеолина 00 ерітіндісі және 1 тамшы метилен көгі ерітіндісі қолданылады (индикатор түсі қызғылт-көгілдірден көгілдір түске ауысады).

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

Сынаманы титрлеу 18-20°C температурада жүргізіледі.

Бақылау тәжірибесін жүргізгенде 5 мл диализат орнына 5 мл тазартылған су алынады.

Стрептоцид мөлшері келесі формула бойынша есептелінеді.

$$X_1 = \frac{T_x V_x K_{\pi}}{V_1} + x_0$$

X_1 – дәрілік заттың босап шыққан мөлшері, г;

T – 0,1 М натрий нитриті ерітіндісі титрі, г/мл;
 V – препаратты титрлеуге кеткен 0,1 М натрий нитриті ерітіндісі, мл;
 V_1 – сынамаға алынған диализат көлемі, мл (5 мл);
 X – алдыңғы диализатта анықталған препарат мөлшері, г;
 K_{Π} – түзету коэффициенті – 1.

Есептеу мысалдары

№1 жақпа май ($d_a = 0,1$ мкм)

$$1. \text{ 1 сағатта: } X_1 = \frac{0,01732 \times 0,2 \times 1}{5} = 0,0006928 \text{ г (0,693 мг)}$$

$$2 \text{ сағатта: } X_2 = \frac{0,01732 \times 0,4 \times 1}{5} + 0,0006928 = 0,0020784 \text{ (2,078 мг);}$$

$$3 \text{ сағатта: } X_3 = \frac{0,01732 \times 0,6 \times 1}{5} + 0,0020784 = 0,005542 \text{ (5,542 мг).}$$

№2 жақпа май ($d_a = 0,38$ мкм)

$$1 \text{ сағатта: } X_1 = \frac{0,01732 \times 0,1}{5} = 0,0003464 \text{ г (0,346 мг);}$$

$$2 \text{ сағатта: } X_2 = \frac{0,01732 \times 0,2 \times 1}{5} + 0,0003464 = 0,0010392 \text{ г (1,039 мг);}$$

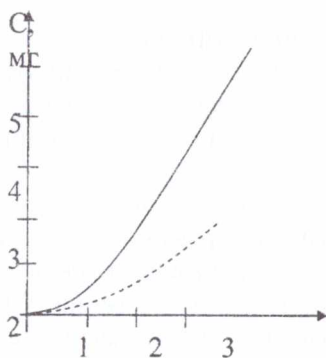
$$3. \text{ 3 сағатта: } X_3 = \frac{0,01732 \times 0,3 \times 1}{5} + 0,0010392 = 0,0020719 \text{ г (2,079 мг)}$$

Кесте 2.

Жақпа майлардан препараттың әртүрлі дисперсті белсенді заттары (стрептоцид) босап шығу нәтижелері

Бақылау уақыты (сағат)	Титрлеуге кеткен 0,1 М натрий нитратының көлемі (мл)		Стрептоцид мөлшері (мг)	
	№1 жақпа май	№2 жақпа май	№1 жақпа май	№2 жақпа май
1	0,2	0,1	0,693	0,346
2	0,4	0,2	2,0784	1,039
3	0,6	0,3	5,542	2,079

Ескерту. Жакпа майлардан препараттың әртүрлі дисперсті белсенді заттары (стрептоцид) босап шығу нәтижелері динамикасын көрсететін қисықты тұрғызуға ыңғайлы болуы үшін белсенді зат мөлшері мг көрсеткішімен берілген.



1 сурет. Жакпа май құрамынан стрептоцидтің босап шығуы динамикасына оның дисперстік дәрежесінің ықпалы τ – диализат алу уақыттары, сағат; C – белгілі уақыттан кейін диализатта анықталған стрептоцид мөлшері, мг.

_____ Жакпа май №1 ($d_a = 0,1$ мкм)

----- Жакпа май №2 ($d_a = 0,38$ мкм)

Сульфаниламид туынды препараттардың сандық мөлшерін анықтауды аспап қолдану әдістерімен, мысалы фотометрия әдісімен де орындауға болады.

2.5.2.3. Стрептоцидті фотометрия әдісімен анықтау

Сыйымдылығы 100 мл өлшегіш сауытқа 0,05 мг стрептоцид мөлшері бар 2 мл диализатты, үстіне 10 мл су, 1% 2,5 мл хлорлы сутек қышқылы ерітіндісін құяды, мұз салынған ыдыста 10 минут қалдырады. Содан кейін сауытқа 5 мл 0,5% жаңа дайындалған натрий нитриті ерітіндісін қосады. 10 минут өткеннен кейін сауытқа 0,1 мл 40% карбамид ерітіндісін және 1 мл 0,5% тимол ерітіндісін қосып, үстіне 100 мл көлемге дейін су қосады, шайқайды. Стрептоцид мөлшерін фотоэлектроколориметр көмегімен (көк сәуле сүзгісі, сәуле өткізу максимумы 400 нм, сәуле өткізу қабаты 10 мм кювета)

анықтайды. Бақылау ерітіндісі құрамына, сынақ ерітіндісіне кіретін барлық реактивтер, жоғарыда көрсетілген үрдістер ретімен сол көлемде қосылады.

Фотоэлектроколориметр КМФ-Ц-2 стандарттары ерітіндісі көмегімен алдын-ала калибрленеді.

Стандартты ерітінді дайындау

1000 мл өлшегіш сауытқа стрептоцидтің 0,05 г (дәл салмақ) көшіреді, 10 мл спиртке ерітеді, сумен сауыт белгісіне дейін толтырады. Дайындалған ерітінді 1 мл көлемінде 0,05 мг стрептоцид бар.

100 мл өлшегіш сауытқа дайындалған стрептоцид ерітіндісінің 6 мл көшіреді, 10 мл дейін тазартылған су қосып, ары қарай жоғарыда көрсетілген әдістеме бойынша жалғастырады.

Дайындалған стандартты ерітіндіні фотоэлектроколориметр КМФ-Ц-2 көмегімен калибр сызығын дайындауға пайдаланады.

Жақпа майдан белгілі уақыт аралығында босап шыққан стрептоцид мөлшерін (X, мг) формула бойынша:

$$X = \frac{CxV}{V_1} + X_0$$

C – 2 мл диализатта анықталған стрептоцид мөлшері, мг;

V_1 – сынаққа салынған диализат көлемі, (2 мл);

V – камерадағы диализденуші ерітінді көлемі, (15 мл).

X_0 – алдыңғы сынақта анықталған стрептоцид мөлшері, мг.

Ескерту: 1 сағаттан босап шыққан стрептоцид мөлшерін анықтағанда, $X=0$.

Есептеу мысалдары

№1 жақпа май ($d_a = 0,1$ мкм)

2 мл диализаттағы стрептоцид мөлшері:

1 сағаттан кейін – 0,048 мг

$$X_1 = 0,048 \times \frac{15}{2} = 0,36 \text{ мг};$$

2 сағаттан кейін – 0,067 мг

$$X_2 = (0,067 \times \frac{15}{2}) + 0,048 = 0,55 \text{ мг};$$

$$3 \text{ сағаттан кейін} - 0,081 \text{ мг. } X_3 = (0,081 \times \frac{15}{2}) + 0,048 + 0,067 = 0,72 \text{ мг}$$

№2 жақпа май ($d_a = 0,38$ мкм)

2 мл диализаттағы стрептоцид мөлшері:

1 сағаттан кейін – 0,032 мг. $X_1 = 0,032 \times \frac{15}{2} = 0,24$ мг;

2 сағаттан кейін – 0,041 мг $X_2 = (0,041 \times \frac{15}{2}) + 0,032 = 0,34$ мг;

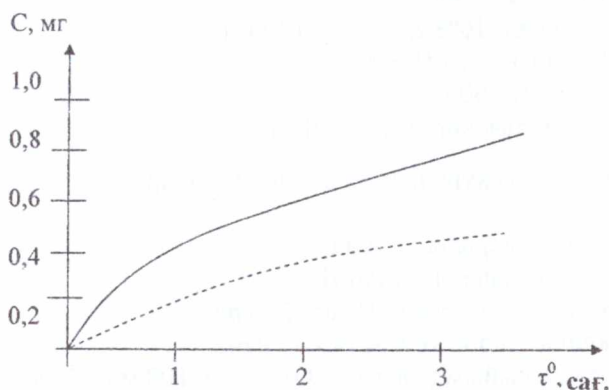
3 сағаттан кейін – 0,051 мг $X_3 = (0,051 \times \frac{15}{2}) + 0,032 + 0,041 = 0,45$ мг.

Әрбір сағаттан кейін стрептоцидтің анықталған босап шыққан мөлшерін кестеге енгізіп, осы нәтижелер көмегімен дәрілік заттың бөлшектер өлшеміне байланысты босап шығу дәрежесін көрсететін қисық (график) тұрғызады.

3 кесте

Стрептоцидтің әртүрлі дәрежедегі дисперстілігіне байланысты оның жақпа майдан босап шығуы

Дисперсті фазаның бөлшектер өлшемі, мкм	Стрептоцидтің босап шыққан мөлшері, мг		
	1 сағат	2 сағат	3 сағат
0,1	0,36	0,55	0,72
0,38	0,24	0,34	0,45



2 сурет. Стрептоцидтің дисперстік дәрежесіне байланысты оның жақпа майдан босап шығу динамикасы

———— №1 жақпа май ($d_a = 0,1$ мкм)

----- №2 жақпа май ($d_a = 0,38$ мкм)

Қорытынды: Орындалған тәжірибелік зерттеулер негізінде белгілі болғандай жақпа май негізінен дәрілік заттың босап шығуы оның дисперстілігіне байланысты және дисперстік дәреже қаншалықты төмен болса, белсенді заттың босап шығуы соншалықты жоғары, яғни терапевтік әсері де жоғары болады.

Алынған нәтижелер оптимальды терапевтік белсенді дәрілік қалып дайындау мақсатын орындау – дәрілік қалыптың технологиясын мұқият сақтауды талап етеді.

2.6. Тәжірибелерге керекті химиялық реактивтер мен жабдықтар

(1 зертханаға)

1. стрептоцид, таблетка - 1 конв.
2. вазелин, жеткілікті
3. сұйытылған хлорлы сутек қышқылы және 10% ерітіндісі - 250 мл
4. тазартылған су, жеткілікті
5. калий бромиді, ұнтақ - 50 г
6. натрий нитриті 0,1 М және 0,5% ерітіндісі - 100 мл
7. тропеолин 00, индикатор ерітіндісі
8. метилен көгі, индикатор ерітіндісі
9. агар – агар 50 г
10. Эрлих реактиві - 200 мл
11. Натрий гидроксиді 10% ерітіндісі - 100 мл
12. Тимол 0,5% ерітіндісі - 50 мл
13. Мочевина ұнтағы - 50 г
14. Хроматографиялық қағаз, жеткілікті

Тәжірибелерге қажетті құралдар мен қондырғылар

(1 зертханаға)

1. Диализатор, екі камералы -2 дана
2. Целлофанды мембрана, жеткілікті
3. Пипеткалар: 1 мл, 5 мл және 10 мл -2 дана
4. Фарфорлы келілер және келсаптар -2 дана
5. Шыны сауыттар, сыйымдылығы 50 мл және 100 мл, жеткілікті
6. Өлшегіш сауыттар, сыйымдылығы 100 мл және 1000 мл -2 дана
7. Штативтер, пипеткаларға және бюреткаларға -2 дана
8. «Тропеолин 00» және «Метилен көгі» индикаторлар ерітінділеріне тамызғыштар -2 дана

9. Петри табақшалары, жеткілікті
10. Өлшегіш цилиндрлер, сыйымдылығтары 10 мл және 50 мл
11. Тазартылған суға арналған цилиндрлер, -2 дана
12. Спринцовка 50 мл -2 дана
13. Шпательдер немесе шыны таяқшалар, жеткілікті
14. Шыныға жазатын карандаштар, жеткілікті
15. Шприц 10 мл, инелерімен -2 дана
16. Мұзға арналған кристаллизаторлар -2 дана
17. Таразылар ВР-1-2 дана
18. Колориметр КФМ-Ц-2 -1 дана
19. Сызғыш, жеткілікті
20. Мақта анжалары мен салфеткалар, жеткілікті
21. Сүзгіш қағаздар, жеткілікті

III Тарау

Тақырып: «In vitro» және «in vivo» тәжірибелерінде дәрілік заттардың сіну және дәрілік қалыптан босап шығу жылдамдығына полиморфизмінің әсері.

Тақырыптың өзектілігі: Көптеген дәрілік заттар әртүрлі физикалық қасиеттері бар полиморфты модификациялар құрады. Дәрілік заттардың полиморфизм құбылысы кейде өте пайдалы болуы мүмкін, себебі ол дәрілік қалыптан субстанцияның босап шығу жылдамдығын реттеуге мүмкіндік береді, ал кейбір жағдайларда препараттың терапевтикалық әсерінің төмендеуіне әкеледі. Дәрілік заттардың модификациялық түрленуі температура және қысым әсерінен болуына байланысты, технологиялық үрдістерді сапалы дәрежеде жүргізу дәрілік қалыптардың тұрақтылығын қамтамасыз етеді. Сондықтан, дәрілік қалыптар сапасына заттардың полиморфты модификацияларының әсерін зерттеу, қажетті өндірістік технологиялар құру провизор-технолог үшін маңызды мәселе болып табылады. Заманауи дәрілік қалыптарды жан-жақты биофармациялық бағалау үшін осы және басқа да факторларды білу қажет.

Полиморфизм - бұл бір заттың бірнеше кристаллды немесе аморфты түрде болуы.

Мақсаты: «in vivo» әдісімен полиморфты модификациялар түрінде берілген дәрілік заттың препараттан босап шығу жылдамдығын анықтауды үйрену.

Студенттер білуі керек:

1. Жануарға еңгізілетін препараттың мөлшерін есептей білуді.
2. Ақ егеуқұйрықтың құйрық көк тамырынан қан алуды.
3. Қанда глюкоза мөлшерін анықтау әдісін.
4. Аморфты цинк-инсулин" және "кристалды цинк-инсулин" препараттарынан инсулиннің босап шығу жылдамдығын анықтауды.

Студенттер орындай алуы керек:

1. Дәрілік заттардың физикалық-химиялық қасиеттерін білу және оларды МФ, анықтамалық әдебиеттерден таба алуды.
2. Дәрілік заттардың полиморфты модификацияларының пайда болу себептерін анықтауды.

3. Дәрілік қалыптардан субстанцияның босап шығу жылдамдығына физикалық факторлардың әсерін анықтауды және іс-тәжірибеде қолдана алуды.
4. Дәрілік заттың әртүрлі полиморфты модификацияларының пайда болуына технологиялық амалдардың әсерін анықтауды және тиімді қолдануды.
5. Лабораториялық жануарлармен жұмыс істеуді.
6. Қанда глюкоза мөлшерін анықтау әдісін орындауды.

3.1. Студенттердің өздігінен дайындалу сұрақтары:

1. Дәрілік заттардың полиморфизмі туралы түсінік.
2. Дәрілік заттардың модификацияларының пайда болу себептері:
 - а) технологиялық үрдістердің және амалдардың өзгеруі;
 - б) бір көмекші заттың екінші көмекші затпен орнын алмастыруы;
 - в) сақтау жағдайларының және мерзімдерінің бұзылуы.
3. Дәрілік заттардың полиморфты модификацияларының, олардың биожеткіліктілігіне ықпалы.
4. Дәрілік заттардың полиморфизмі және қалпының дәрілік қалыптың тұрақтылығына және тиімділігіне әсері.
5. Дәрілік заттардың полиморфизмінің, олардың сіңу үрдісіне әсері – фармакокинетиканың негізгі сатысы.
6. Дәрілік заттардың полиморфты модификацияларын әртүрлі биосіңімділігі бар дәрілік қалыптарды дайындауға қолдану.

3.2. Оқу мақсатына жету үшін керекті негізгі білімдер мен орындаушылық қабілеттер:

1. Таразы және таразы тастарымен, өлшегіш ыдыстармен жұмыс істеу (аналитикалық, бейорганикалық химия, дәріханалық дәрілер технологиясы кафедралары).
2. Зертхана жануарларымен жұмыс істеу және олардың мінез-құлықтарын, қимыл-іс әрекеттерін бақылау (физиология, фармакология кафедралары).
3. Әртүрлі дәрілік қалыптарды дайындауды және олардың қажетті қасиеттерін білу (дәріханалық және зауыттық дәрілер технологиясы кафедралары).

4. Дәрілік қалыптарды ағзаға енгізу жолдарын және олардың ерекшеліктерін білу (дәріханалық және зауыттық дәрілер технологиясы, фармакология, патология кафедралары).
5. Дәрілік заттардың химиялық құрылысын, олардың химиялық және физика-химиялық қасиеттерін білу, осы қасиеттерін анықтама әдебиет көздерінен таба білу (бейорганикалық, органикалық, фармацевтикалық химия кафедралары).
7. Орындалған тәжірибелер нәтижелеріне метрологиялық сипаттауларды жүргізе білу (физика және математика курстары).

Студенттердің білімділік және орындаушылық тәжірибе деңгейінің, тақырып мәтінін игеруге, базистік жеткіліктілігін білу мақсатында төмендегі тапсырмаларды орындауы, нәтижесін жауап эталондарымен салыстыруы керек.

3.3. Алғашқы біліммен – орындаушылық деңгейді тексеру және түзету

№ 1 тапсырма

Дәрілік заттың екі полиморфты түрі бар (аморфты және кристалды). Оларды ерітінді немесе жақпа май түрінде тағайындағанда дәрілік заттың терапевтикалық белсенділігін болжауға бола ма?

№1 тапсырмаға жауап эталоны

Иә, дәрілік заттың терапевтік белсенділігін болжауға болады. Заттың кристалдық формасы дисперсті ортамен біркелкі тарап жанаса алады, ал бұл өз кезегінде дәрілік заттың сіңуін жақсартады. Демек, дәрілік заттың терапевтік әсері жоғары. Ескерту: бұл қорытынды қағидаға жатпайды, себебі тәжірибеде кейбір аморфты заттар белсенділігі де жоғары болады.

№ 2 тапсырма

Антибиотик левомецетин табиғи қосылыс болып табылады, поляризацияланған сәуле жазықтығын солға бұрады, ал оның рацематтық түрі поляризацияланған сәуле тарау жазықтығын өзгертпейді. Құрылыстарының ерекшеліктеріне байланысты берілген антибиотиктің фармакологиялық белсендігін жобалауға бола ма?

№ 2 тапсырмаға жауап эталоны

Иә, дәрілік заттың терапевтік белсенділігін болжауға болады. Дағдылы жағдайда, табиғи қосылыстардың поляризацияланған сәуле жазықтығын солға бұрушы изомерлері, дағдылы жағдайда, фармакологиялы жоғары белсенді.

№ 3 тапсырма

Дәрілік заттардың әртүрлі полиморфты модификацияларын алу жолдарына әсер ететін факторларды атаңыз?

№ 3 тапсырмаға жауап эталоны

Дәрілік заттардың әртүрлі полиморфты модификацияларын алу жолдарына әсер ететін факторларға жататындар: кристалдау әдісі – сұйық ерітінділерден затты кристаллизациялағанда, көбіне кристалды тұнба түзіледі; концентрлі ерітінділерден затты кристаллизациялағанда, көбіне аморфты тұнба түзіледі. Бұдан басқа, дәрілік заттардың әртүрлі полиморфты модификацияларын алуға ықпалды факторларға температура, еріткіш табиғаты және кристалдану орталарын түзу жатады.

ӘДЕБИЕТТЕР:

Негізгі:

1. Государственная фармакопея СССР. - 10-е изд. - М.: (Медицина, 1968.- С.391, 646-647.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. - М.: Высшая школа, 1985.- 768 с.
3. Ажгихин И.С. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. - М.: Медицина, 1977,- С.327-373.
4. Кушманова О.Д., Ивченко Г.М, Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. - М.: Медицина, 1983,- С.132-134.

Қосымша:

1. Бабилов В.Ф., Андроник И.Я. Физико-химическое и биофармацевтическое исследование полиморфных модификаций бутадина. - В кн.: Физико-химические методы анализа лекарств.- Науч. тр. ВНИИ фармации. М., - 1984, - Т. 22. - С. 211-218.
2. Бабилов В.Ф., Чирипитько В.В. Физико-химическое и биофармацевтическое исследование полиморфных модификаций кофеина. //Фармацевтический журн. – 1985. - № 2. – С. 61-64.
3. Бабилов В.Ф., Андроник И.Я. Получение и физико-химическая характеристика полиморфных форм неодикумарина. //Фармация, - 1986, -35, - № 1, - С. 36-40.
4. Багирова В.Л, Ковалева Е.Л, Шаназарев К.С. Актуальные вопросы экспертизы и стандартизации лекарственных средств. //Химико-фармацевтический журнал. – 2005. -Т. 39. - № 6. – С. 48-51.
5. В.В. Береговых, Н.В. Пятигорская. Создание лекарственных средств. // Фармацевтическая промышленность. – 2002. - № 1. – С. 41-47
6. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии.- Минск: Беларусь, 1982. - С. 166-176.
7. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. Киев, Выща школа. 1989. 40 стр.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М.: Медицина, 1985, т. 2, с. 551-555.
9. Мустафин А.Н., Ван ден Моотер Г., Кеменова А.А. Модифицирование Эудрагита Е включением его в интерполиэлектrolитный комплекс. //Химико-фармацевтический журнал. – 2005. -Т. 39. - № 1. – С. 39-41.

10. Мустафин Р.Н., Кабанова Т.В. Изучение диффузионно - транспортных свойств поликомплексных матричных систем, образованных Эудрагитами Е 100 и L 100. //Химико-фармацевтический журнал. – 2005. -Т. 39. - № 2. – С. 34- 38.
11. Скворцевич Е.Т., Романов Р.В. Биологические эффекты фуллеренов. //Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии – 2002. - № 1 - С. 31-35.
12. Соколов В.И., Станкевич И.В. Фуллерены – новые аллотропные формы углерода: Структура, электронное строение и химические свойства. //Успехи химии. – 1993. – Т.62. - № 5. – С. 455-472.
13. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. - П.: Медицина, - 1980.- С.260-293.
14. Тенцова А.И., Алюшин М.Т., Добротворский А.Е. Факторы, оказывающие влияние на фармакодинамическую активность лекарственных веществ в мазях. - Фармация, -1973, -№ 6, - С. 67-77.
15. Nyqvist H., Wadsten T. Preformulation of solid dosage forms; Liht stability testing of polymorphs as a part of a preformulation program. Acta Pharm. Technol., -1986, -32, - N 3, -130-133.
16. Walking W.D., Sisco W.R., Nrwtон M. P. and atc. Stability of phenretinide polymorphs. Acta Pharm. Technol., -1986, -32, -N 1, - 10-12.

3.4. АҚПАРАТТЫ-ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

Мамандар қатты заттарды, көп уақыт бойына, кристалды және аморфты деп бөліп келді. Бірақ, рентгенқұрылыстық зерттеу кездерінде аморфты аталған заттардың да кристалды торлары бар екендігі анықталды.

Кристалл деп түйршіктері (атомдар, иондар) белгілі ретте орналасып, қайталанатын торлардан тұратын қатты затты атайды.

Кристалды тор – кристалдағы атомдардың немесе басқа бөлшектердің дұрыс периодтық орналасуы. Кристалдың бүкіл құрылыстық ерекшеліктерін көрсететін кеңістік тордың ең аз мүмкін көлемін қарапайым ұя деп атайды. Кристалды заттарда бөлшектер симметриялық, дұрыс қатарлар тегіс шілтерлер, кеңістік торлар түрінде орналасқан.

Кристалдар симметриясы бар көпқырлы заттар түрінде кездеседі. Симметрия дәрежесі бойынша кристалдардың 32 тобын

ажыратады, олар 7 кристалдық жүйелерге немесе сингонияларға жатады.

Сингония (жүйе) симметрия түрлерінің тобы, оған ұқсас геометриялық константтары бар кристалдар жатады. Келесі сингониялар белгілі: бірсаналы, үшсаналы, ромб тәрізді, төртбұрышты, үшбұрышты, алтыбұрышты және куб тәрізді.

Кристалдарды идеальды және шынайы деп ажыратады.

Идеальды деп аталатын кристалдардың бүкіл кеңістігі тұтас бір тор ретінде орналасқан, оның қарапайым ұялары тепе - тең, сыртқы пішіні және көлемі бірдей.

Шынайы кристалдар идеальді кристалдардан бірқатар кемістіктерімен айрықшаланады (кристалды тордың периодтық құрылысының бұзылуы).

Полиморфизм құбылысын 1822 жылы Э. Митчерлих ашты.

Полиморфизм мәні мынада: кейбір заттар әртүрлі жағдайларда симметрия және түрі бойынша түрлі кристалдар торларын құрауы мүмкін. Полиморфизм нәтижесінде пайда болған кристалдардың түрлерін полиморфты модификация деп атайды. Заттардың полиморфты модификацияларының өздеріне тән кристалдардың геометриялық қалпы бар. Полиморфизм құбылысы кеңінен таралған, сол себепті дәрілік заттар қатарында да полиморфизм құбылысы кездеседі. Заттардың басым бөлігінің, белгілі жағдайларда, түрлі полиморфты модификацияларда алуға болады. Қарапайым заттардың полиморфизмін (көміртегі, күкірт, фосфор, калайы және басқалар) аллотропия деп атайды.

1985 жылы американдық зерттеушілер Р. Керл мен Р. Смоли ағылшын химикі Г. Кротомен бірге ашқан *фуллерендер* көміртегінің жаңа аллотропты модификациясы болып табылатын кластерлік немесе қаңқалы қосылыстарға жатады. ИРАС нұсқауларына сәйкес фуллерендер деп тұтас үш рет үйлестірілген көміртек атомдарынан құрылған, 12 пентогональды және ($n \rightarrow 2-10$) гексогональды қырлары бар жабық сфералық көпқырлы заттарды атайды, ол жерде n 20-дан көп. Фуллерендердің тұрақты қалыптарының арасында C_{60} және C_{70} жақсы зерттелген, олардың молекулаларында 60 және 70 көміртегі атомдары бар. Көміртек, кремний немесе басқа қаңқалы 5 және 6 бұрышты кристаллдар тірі табиғат объектілеріне тән. C_{60} молекуласында C – C химиялық байланысының 2 түрі тән: жеке, бір байланысты; пентагон мен гексагонды байланыстырады – $1,45 \text{ \AA}$,

және қос байланысты - 2 гексагонды байланыстырады – 1,39 А°.
Пентагондар арасында қос байланыс жоқ.

Кристаллизациялау үрдісі кезінде полиморфизм құбылысы температураның өзгеруінен (ал кейбір жағдайларда температура мен қысымның өзгеруінен) пайда болады. Полиморфты модификациялар белгілі температура аралығында тұрақты. Сол себепті, дәрілік құралдар өндірісіндегі технологиялық сызбаларда көрсетілген температура және қысым көрсеткіштері мұқият сақталынуы керек.

Аммоний нитратының 4 полиморфты модификациясы бар. Олар 18-ден 32°C дейін температура аралығында β -ромб тәрізді, 32-ден 84°C дейін – α -ромб тәрізді, 8-тен 125°C дейін – үшбұрышты, 125°C жоғары – куб тәрізді модификациялары пайда болады.

Аммоний хлоридінің кристалдары екі, кремний оксидінің, кальций карбонатының да бірнеше полиморфты модификациялары бар. Гадамер медицинада қолданылатын барбитураттардың және де басқа дәрілік заттардың полиморфты модификацияларын суреттеген. Неодикумариннің үш полиморфты модификациясы және аморфты қалпы бар. Оның тек бір қалпы ғана тұрақты және қатты дәрілік қалыптарды дайындауға тиімді. Гепирон хлоридінің де үш полиморфты модификациясы бар, олардың арасында тек қана бір түрі тұрақты.

Полиморфты модификациялардың бір түрінің жеңіл, басқа түріне ауысу мүмкіндігін ескеріп, дәрілік заттар өндірісінде және дәрілік қалыптарды сақтау кезінде температуралық режимді қадағалау қажет. Бірақ, кейбір полиморфты модификациялар үшін бұндай өзгерістер қиындықпен жүреді.

Полиморфты өзгерістерде кристалдағы химиялық байланыс түрі, белгілі бір деңгейде өзгереді, ал кристалдардың бұрыштары мен физико-химиялық қасиеттері күрт өзгереді.

Кристалдардың түрі ерітіндідегі қоспалардың әсерінен де өзгерістерге ұшырайды. Қоспалар кристалдар беттеріне адсорбцияланады (окклюзия), немесе кристаллдар ішіне түседі (инклюзия). Екі жағдайда да қоспалардың болуы кристалдардың қалпын өзгертеді.

Дағдылы жағдайда натрий хлориді куб, ал мочеви́на қатысуымен – октаэдр түрінде (сегізбұрыштар) кристаллизацияланады. Сулы ерітінділердегі ашудас октаэдр түрінде кристаллизацияланады, ал құрамында мочеви́на бар сулы

ерітінділерден – куб түрінде. Сулы ерітінділерден барий сульфаты кристалды тұнба түрінде түзіледі, ал құрамында 30 – 60 % спиртті бар сулы ерітінділерден, - аморфты тұнба түзіледі.

Айтылғанның бәрін түйіндеп келгенде келесі түсінікті есте сақтаған дұрыс: кристалл деп қатты затты айтады, оның түйіршіктері (атомдар, иондар) бір белгілі қайталанып тұратын ретте орналасқан, кристалдық тор құрайды.

Сонымен, кристалдар түрі заттың табиғаты мен олардың өсу жағдайына тәуелді. Кристалдардың өсуі мен түріне температура, ерітінділерде қосымша заттардың болуы, еріткіштер, өсу кезіндегі кристалдың орналасуы әсер етеді.

Полиморфизмнен, Э. Митчерлих 1819 ж. ашқан, **изоморфизм** құбылысын айыру білу қажет. Изоморфизм (грек тілінен аударғанда - тең түрлі), бұл ауыспалы құрамы бар кристалдар түзетін, кристалды торда бірін-бірі алмастыратын химиялық және геометриялық ұқсас атомдардың, иондардың және олардың қосылыстарының қасиеті.

Табиғаты химиялық жақын деп бірдей валенттілігі, байланыс түрі, поляризациясы бар атомдарды санайды. Геометриялық жақын деп бірдей немесе жақын (5 – 7 % аспайтын аутқулары бар) радиустары немесе көлемі бар атомдарды санайды. Сонымен, **изоморфты заттар** деп химиялық құрамы жақын және түрі бірдей кристалдары бар қатты заттарды айтады.

Полиморфты қосылыстар модификацияларын зерттеу кезінде олардың сәуле ықпалымен де өзгеріске ұшырайтындығы анықталған. Мысалы, 99 % этанолдан тұнбаға түсірілген кейбір кристалды өнімнің спиртті-сулы қоспадан тұнбаға түсірілген өніміне қарағанда белсенді зат фототұрақтылығы жақсы. Walking W.D., Sisco W.R., Norwton M. P. and atc. (1986) жұмыстарында фитмин А аналогі – фенретидиннің екі полиморфты түрінің химиялық тұрақтылықтарының арасындағы айырмашылықтар келтірілген. Жоғары әсерлі сұйықтық хроматография (ЖЭСХ) әдісімен анықтағанда фенретидиннің 1модификациялы қалпы 2 қалыпқа қарағанда тұрақтырақ екені көрінді: препаратты 40°С температурасында 24 апта сақтағанда белсенді зат мөлшері фенретинид 1 үлгілерінде 98,6 % қалды; фенретинид 2 үлгілерінде белсенді зат мөлшері толығымен 3 аптадан кейін ыдырады.

3.5. Зертханалық жұмыстар

Тапсырма № 1 «in vivo» әдісімен инсулин препараттарының полиморфты модификацияларының, оның босап шығу жылдамдығына әсерін анықтаңыз.

3.5.1. №1 тапсырманы орындауға әдістемелік нұсқаулар

Зерттеу объектілері ретінде инсулиннің, қант диабеті кезінде медицинада кеңінен қолданылатын, екі препараты - аморфты және кристалды цинк-инсулин алынады.

Оқу мақсатында зерттеу жүргізуге, 18-сағаттық аштықтан кейін салмақтары біркелкі, үш жануарды (ақ егеуқұйрықтар) қолданады. Жануарларды үш топқа бөліп, олардың қанындағы глюкозаның бастапқы концентрациясын анықтайды. Содан соң екеуіне тері астына инсулиннің препараттары аморфты және кристалды цинк-инсулинді 1,0 әсер ету өлшемі (ӨӨ/кг), (ЕД/кг) дозасында еңгізіледі. Үшінші жануар бақылау тобы ретінде болады.

Жануарлардың қандағы глюкоза концентрациясын зерттеу тәжірибе басталған уақыттан I, 2 және 3 сағат өткен сайын жүргізілуі тиіс.

3.5.2. Қан құрамындағы глюкозаны анықтау

Центрифугалық сынауыққа (пробирка) 3 % үшхлорлысірке қышқылының 1,5 мл құйып, пробирканың ішкі жағына 0,1 мл ақ егеуқұйрықтың көк тамырынан алынған қанды қосады. Қоспаны араластырып, 3000 айн./мин жылдамдығымен 10 минут центрифугирлейді. Содан соң жәй химиялық пробиркаға I мл центрифугат құйып, оған 1,5 мл ортотолуидин реактивін қосады. Қоспа құйылған пробирканы қатты сілкіп, қайнап тұрған су моншасына 10 минутқа қояды, содан соң салқын су астында суытады. Ерітіндінің оптикалық тығыздығын кюветада сұйықтық қабатының қалыңдығы 5 мм КФК-2 (немесе басқа маркалы) фотоэлектроколориметр көмегімен №8 қызыл сәулефільтрі арқылы (толқын ұзындығы 600-650 нм) өлшейді. Салыстырмалы ерітінді ретінде ортотолуидин реактивін қолданады.

Қандағы глюкоза концентрациясын (моль/л) стандартты глюкоза ерітіндісі көмегімен немесе 1-ші кестеде берілген мәліметтер бойынша салынған калибрлік қисық арқылы анықтайды.

Калибрлік қисықты құру

Калибрлік сызбаны құру үшін глюкозаның 55,50 моль/л концентрациясындағы стандартты ерітіндісін қолданады.

100 мл өлшеуіш колбаларға глюкозаның стандартты ерітіндісінің 8, 10, 20, 30, 40 мл құйып, 0,2 % бензой қышқылы ерітіндісімен белгіге дейін жеткізеді. Дайындалған стандартты ерітінділердің құрамында 4,44; 5,55; 11,10; 16,65; 22,20 ммоль/л сәйкес глюкоза бар. Әрі қарай жоғарыда көрсетілгендей істейді.

3-ші кесте.

Стандартты глюкоза ерітіндісінің берілген концентрацияларының оптикалық тығыздығы, ммоль/л

D	ммоль/л	D	ммоль/л	D	Моль/л
I	2	I	2	I	2
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
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

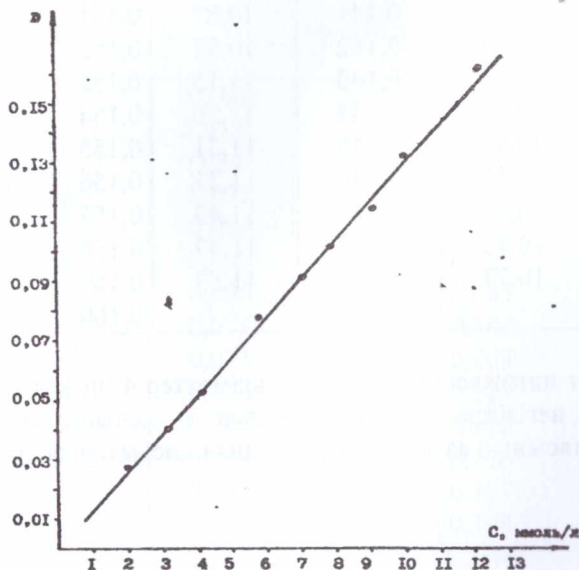
0,058	4,57	0,086	6,69	0,114	8,87
0,059	4,63	0,087	6,81	0,115	8,93
0,060	4,67	0,088	6,86	0,116	8,97
0,061	4,73	0,089	6,91	0,117	9,13
0,062	4,83	0,090	6,97	0,118	9,25
0,063	4,90	0,091	7,17	0,119	9,31
0,064	4,97	0,092	7,23	0,120	9,37
0,065	5,17	0,093	7,27	0,121	9,41
0,066	5,23	0,094	7,33	0,122	9,53
0,067	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

Эксперимент нәтижесінде алынған мәліметтер 4-ші кестеге еңгізіліп, олардың негізінде жануарлардың қанындағы глюкоза концентрациясының азаю динамикасының қисықтарын сызады.

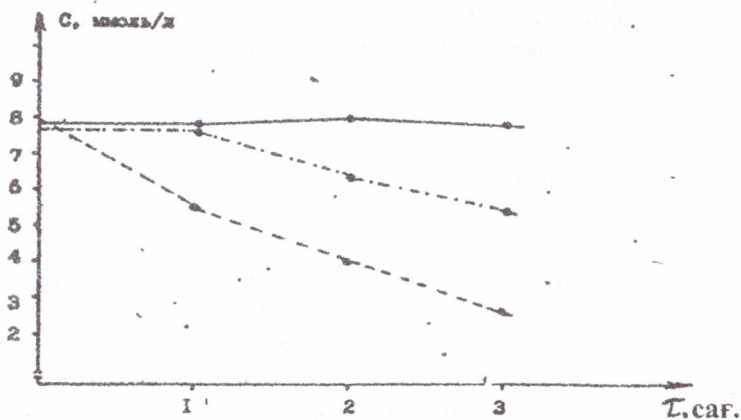
4-ші кесте

I ӘӨ/кг мөлшеріндегі инсулин препараттарының әсеріне байланысты ақ егеуқұйрықтардың қанындағы глюкоза концентрациясы

№	Жануар салмағы, кг	Препарат	Глюкозаның қандағы концентрациясы, ммоль/л			
			Бастапқы	1 сағат	2 сағат	3 сағат
1.	0,2	-	7,83	7,83	7,87	7,83
2.	0,2	Аморфты цинк-инсулин	7,87	5,43	3,86	2,74
3.	0,2	Кристалды цинк-инсулин	7,63	7,63	6,20	5,33



3-ші сурет. Қандағы глюкозаның сандық анықтауына арналған калибрлік қисық



4-ші сурет. Инсулин препараттарының әсерінен жануарлардың қанындағы глюкоза концентрациясының азаю динамикасы.

———— салыстырмалы бақылау нәтижесі;

----- аморфты цинк-инсулин;

----- кристалды цинк-инсулин

Қорытынды: инсулин препараттарын еңгізгенде жануарлар қанындағы глюкоза концентрациясының төмендеуі «in vivo» тәжірибесінде анықталды. Аморфты цинк-инсулиннің гипогликемиялық әсері кристалды цинк-инсулинға қарағанда жоғарырақ көрінеді.

Инсулиннің препараттардан шығу жылдамдығы олардың физикалық қасиеттеріне тәуелді, бұл жағдайда цинка-инсулиннің полиморфизміне байланысты.

Сонымен қатар дәрілік заттың да полиморфты қасиетін қарастыру қажет, өйткені ол препаратқа биофармацеті баға беруіне үлкен маңызды роль атқарады. Алғашқы болып бұған көңіл аударған Клапрот болды. Ол кальций карбонатының кристалды түрі кальций және аргонит екенін дәлелдеді. Сол уақыттан бастап көптеген органикалық және бейорганикалық қосылыстар, екі және одан да көп кристаллы модификациялар түзетіндері химиялық тұрғыдан айқын, бірақ физикалық жағынан айрықша элементтерді зерттейді.

Органикалық қосылыстардың көбінде арнайы полиморфты модификациялар жоқ, оларды көбіне әріптермен немесе сандармен белгілейді.

Қазіргі фармацевтикалық технологияға қатынасты полиморфизмнің маңызы өте зор. Мысалы, препараттың тұрақтылығы және тиімділігі, әсерлігі дәрілік қалыптағы дәрілік заттардың кристаллдық модификациясы қасиеттеріне тәуелді деп қарастыруға болады.

Дәрілік заттардың сорылуы көбіне олардың еру дәрежесіне байланысты: ал еру дәрежесінен төмен заттар сорылмайды. Егер сол дәрілік заттың басқа полиморфты модификациясының ерігіштік қасиеті сорылу дәрежесінен әлде қайда жоғары болса, препарат нысанды дәрежеде емдік қасиет көрсете алады. Сонымен қатар препаратты сақтау кезінде дәрілік заттың кристалдық құрылымының бір түрден екінші түрге айналуы дайын препараттың беттік қасиетінің өзгеруіне әкелсе - препараттың емдік белсенділігі өзгеруі мүмкін.

Жоғарыда айтылған өзгерістер әр түрлі жағдайларда жүреді (температура, қысым, ылғалдылық, жарық көзі). Егер белгілі бір субстанцияны өндіретін кезде технологиялық үрдістерді нысанды бағытпен жүргізсе, субстанцияның қажетті полиморфты түрін алуға болады, демек белсенді препарат аламыз.

Қазіргі дәрілік қалыптардың биофармациялық көзқарасқа лайықты бағалы препараттарын алу үшін осы және басқа да факторларды білу қажет және бұл ақпараттар жинала келе фармацевтикалық технологияның теориялық негізін құрастыру үшін өте қажет. Дәрілік қалыптардағы қажетсіз полиморфты өзгеру мүмкіншілігі олардың алу әдістеріне, сақталуына және ағзаға енгізу жолдарына т. б. байланысты. Яғни, гранульдеу, престеу, құрғату, кристалдау сатылары кезінде бекітілген технологиялық регламент нұсқауларын қатаң сақтау қажет.

Жоғарыдағы тәжірибелер көрсеткендей аморфты цинк-инсулин жылдам және инъекциядан кейін де әсері бар. Кристаллды цинк-инсулин препараттының әсері ұзартылған. Ол баяу сінеді. Егер аморфты және кристаллды қалыптағы инсулин қосындысын ағзаға ендірсе, онда препараттың балансты түсуі қамтамасыз етіледі және ол белгілі уақыт аралығында аморфты және кристаллды гормонның модификацияларының әсерін қамтамасыздайды.

Осы айтылғандардан препараттың екі полиморфты формасын қолданып, оның адсорбция деңгейіне және фармакотерапиялық белсенділігіне әсер етуге болатынын жүйелеуге болады.

3.6. Зертханалық жұмысқа арналған дәрілік заттар, химиялық реактивтер, жануарлар және қондырғылар

(1 зертханаға)

I

1. Аморфты цинк-инсулин 5 мл - 40 ЕД 1:20 қатынасында сұйылтылған - 20 мл
2. Кристалды цинк-инсулин 5 мл - 40 ЕД 1:20 қатынасында сұйылтылған - 20 мл
3. Ортотолуидин реактиві - 15 мл
4. 3 % Үшхлорсірке қышқылының ерітіндісі - 15 мл
5. 1 % натрий цитратының ерітіндісі - 35 мл
6. 5 % йод ерітіндісі - 20 мл

II

Салмағы 0,2кг аспайтын ақ егеуқұйрықтар - 3 дана

III

1. Қан алуға арналған микропипеткалар - 2 дана
2. Химиялық пипеткалар, көлемі: 1 мл - 2 дана
2 мл - 2 дана
3. Пипеткаларға арналған қондырғы - 2 дана
4. Бюретка - 2 дана
5. Бюреткаға арналған металды штатив - 2 дана
6. Пробиркаларға арналған штатив - 2 дана
7. Центрифугаға арналған пробиркалар - 12 дана
8. Химиялық пробиркалар - 12 дана
9. Центрифуга - 2 дана
10. Су моншасы - 2 дана
11. КФК-2 - 1 дана
12. Қайшы - 2 дана
13. Егеуқұйрықтарға арналған пластмасс «үйшік» - 1 дана
14. Дәке салфеткалары - 12 дана
16. Мақта тампондары - 12 дана
16. Жануарларды өлшейтін таразы - 1 дана
17. Таразы тастары - 1 дана
18. Медициналық шприцтер 1,0 - 2 дана
19. Тері астына еңгізуге арналған инелер - 2 дана
20. Сызғыш - 1 дана

IV Тарау

Тақырып: «In vivo» және «in vitro» тәжірибелеріндегі дәрілік заттардың дәрілік қалыптағы химиялық модификациясының олардың босап шығу және сіңу жылдамдығына әсері.

Тақырыптың өзектілігі: Биофармацевтикалық зерттеулер дәрілік препараттардың терапиялық әсеріне бірқатар фармацевтикалық факторлардың ықпал ететін айқындап берді. Бұндай факторларға дәрілік заттардың қарапайым химиялық модификациясы, көмекші заттардың табиғаты мен мөлшері, технологиялық үрдістер, дәрілік қалыптың түрі мен қолдану жолдары жатады. Дәрілік заттың құрамының (мысалы, бір тұзды екінші тұзбен, тұзды негізбен алмастыру) немесе көмекші заттардың табиғаты мен мөлшерінің аз көлемде өзгеруінің өзі - дәрілік препараттың терапевтикалық әсерінің сипатына айтарлықтай ықпал етеді. Мысалы, органикалық қышқылдар мен негіздерді оның тұздарына алмастыру (барбиталды – барбитал натрийге, новокаинді – новокаин гидрохлоридіне және т.б.) олардың суда ерігіштігін өзгертеді, бұл жағдайда дәрілік қалыптың ұтымды түрін (ішуге арналған сулы микстуралар, инъекциялық ерітінділер және т.б.) таңдауда анықтаушы роль атқарады.

Микстуралар мен инъекциялық ерітінділерден дәрілік заттың босап шығу және сіңу жылдамдығы басқа дәрілік қалыптарға қарағанда әлдеқайда жоғары. Сондықтан провизор дәрілік заттардың химиялық модификациясы кезінде жүзеге асатын үрдістер туралы нақты мәліметтерді білуі және емдік әсері жоғары дәрілік қалып алу үшін кәсіби әрекет жасауы қажет. Жоғарыда аталған жағдайлар осы тақырыпты оқытудың қажеттілігін нақтылайды.

Мақсаты: дәрілік заттардың химиялық модификациясының нәтижесінде, олардың дәрілік қалыптан босап шығу және сіңу жылдамдығына әсерін анықтауда «in vivo» және «in vitro» әдістерін қолдана алу.

Студент істей білу керек:

1. Зертханалық жануарларға қолданылатын дәрілік зат мөлшерін есептей алуды.
2. Дәрілік қалыпты ақ тышқандардың құрсағына және асқазан-ішек жолына зонд көмегімен «per os» енгізуді.

3. Зертханалық жануарлардың мінез-құлқын (жантаю, қалғу, миорелаксация, ұйқыға кету т.б.) бақылап, күнделікке ақпарат толтыруды.

4. Екі функцияның - концентрация/уақыт тәуелділігі бойынша дифференциальды график құруды.

4.1. Оқу мақсатына жету үшін келесі негізді білімдер мен дағдылар қажет:

- Таразылар, өлшеуіш тастар және өлшеуіш ыдыстармен жұмыс істей алу (аналитикалық, бейорганикалық химиялар, дәрілер технологиясы кафедралары)
- Зертханалық жануарлармен жұмыс істей алу және оларға бақылау жасау (физиология, фармакология кафедралары)
- Әртүрлі дәрілік қалыптарды дайындау, олардың қасиеттерін білу (дәрілер технологиясы кафедрасы)
- Дәрілерді қолдану жолдары, олардың ерекшеліктері (дәрілер технологиясы, фармакология, патология кафедралары).
- Дәрілік заттардың химиялық құрылысы, олардың химиялық және химия-физикалық қасиеттерін білу, оларды анықтамалық әдебиеттерден таба білу (бейорганикалық, органикалық, фармацевтикалық химиялар кафедралары).

Тәжірибе орындаушының бастапқы білімінің қажетті деңгейге сәйкестігін тексеру үшін бірқатар тапсырмалар ұсынылады. Тапсырмалар шешімдерінің дұрыстығын жауап эталонымен салыстырып тексеру керек.

4.2. Бастапқы білім мен дағдылардың деңгейін өзіндік бақылауға арналған тапсырмалар:

№1 тапсырма:

Рецепт жазбасының құрамы:
новокаин гидрохлориді 0,1 % - 10мл,
натрий тетрабораты 0,20;

Фармацевт жазба бойынша дәрілік қалыпты дайындағанда қажет қатты дәрілік заттарды өлшеп, келіге салып, біркелкі масса болғанша ұсақтап, араластырды. Ұнтақ қоспасын колбаға ауыстырып,

10 мл тазартылған суда ерітті. Ерітіндіні босатуға арналған флаконға құйды. Флаконды босатуға безендірді.

- Дәрілік қалып дұрыс дайындалды ма?

№1 тапсырманың жауабына эталон:

Жазбадағы дәрілік қалыпты дайындағанда ингредиенттердің химиялық сыйымсыздығы орын алады. Натрий тетрабораты негіздік қасиет ($\text{pH}-8,5$) көрсетеді және күшті негіз ретінде новокаин гидрохлориді тұзынан негіз новокаинді ығыстырып шығарады. Осының нәтижесінде ертіндіде майлы тамшылар (гетерогенді жүйе) пайда болады. Егер химиялық сыйымсыздық орын алмаған жағдайда - қатты заттар еріткіштің жарты көлемінде ерітіліп, дәрілік зат ерітіндісін босататын флаконға ылғалдандырылған мақта анжасы арқылы сүзіліп, еріткіштің екінші жартысымен сүзгіш материал шайылуы керек.

- Дәрілік қалып аталған технология бойынша дайындалмаған, дайындау сызбасы дұрыс емес.

№2 тапсырма:

Әлсіз негіз және күшті қышқыл немесе әлсіз қышқыл және күшті негіздерден құралған дәрілік заттың инъекцияға арналған ерітінділері өндірісінде қандай тұрақтандырғыштар қолданылады.

№2 тапсырма жауабына эталон:

Әлсіз негіз және күшті қышқылдан құралған дәрілік заттың инъекцияға арналған ерітінділердің өндірісінде ережеге сәйкес хлорлы сутек қышқылының 0,1 М ерітіндісі, ал әлсіз қышқыл және күшті негізден құралған дәрілік заттың инъекцияға арналған ерітінділері өндірісінде сілтілердің 0,1М ерітіндісі қолданылады.

Бұл тұрақтандырғыштар дәрілік зат қарапайым химиялық модификациясын болдырмайды.

4.3. Бастапқы білім және дағдылықтар деңгейін қалыптастыруға қажетті ақпараттарды келесі әдебиет көздерінен алуға болады.

1 Муравьев И.А. Технология лекарств. В2-хт. - 3-е изд. М.: Медицина, 1980.-704 б.

2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. - М.: Высшая школа, 1985. - 768 б.
3. Государственная Фармакопея СССР. - 10-е изд. - М.: Медицина, 1968. - 1080 б.

**Қажетті білім деңгейін меңгергеннен кейін келесі
әдебиеттерді оқуға кірісіңіздер:**

1. Бойко С.С., Жердев В.П. Гудашева Т.А. и др. Биодоступность ноопешта – нового ноотропного препарата дипептидной структуры. //Химико- фармацевтический журнал. – 2004 -Т.38– № 12 – Б. 3 -5
2. Демина. Н.Б., Кеменова В.А., Великая Е.В., Багирова В.Л. Использование современных технологий в создании пероральных пролонгированных препаратов изосорбида динитрата и ацилпроизводных фенотиазина (Обзор) //Химико- фармацевтический журнал. – 2003. -Т.37 – № 5. – Б. 13-19.
3. Лавренов С.Н., Преображенская М.Н. L-Аскорбиновая кислота, свойства и методы химической модификации. //Химико-фармацевтический журнал. – 2005. -Т. 39. - № 5. – Б. 26-39.
4. Молдавер Б.Л., Смехова И.Е. Оксо-енольная таутомерия как фактор, влияющий на биологическую доступность 3,5-диоксопиразолидинов. // Фармация. 1983. № 4. 19-21б.
5. Раменская Г.В., Ших Е.В., Арзамасцев А.П., Кукес В.Г. Фармакокинетическое изучение новой отечественный пролонгированной формы налтрексона- депо таблеток «продетоксон» //Химико- фармацевтический журнал. – 2005 – т. 39 - № 1 - Б. 3-5.
6. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филон В.А. Фармакокинетика. - М.; Медицина, 1980. - 423 б.
7. Тенцова А.И., Амирханян Е. А., Егорова С.Н., Добротворский А.Е. Изучение механизма высвобождения клофелина из твердых дисперсных систем на основе этилцеллюлозы - //Фармация, 1987,36, № 2.— Б. 16-19.
8. Ткаченко М.Л., Жнякина Л.Е., Мощенский Ю.В. Федотов С. В. Исследование твердых дисперсий кофеина с трисамином в качестве гидрофильного носителя. // Вопросы биологической, медицинской фармацевтической химии. – 2005. - № 3. – Б. 17-20.
9. Шкляев Ю.В., Глушков, Б.Я., Сыропятов Б.Я. и др. Антигипертинзивная и антиагрегантная активность производных

- оксимов изохинолинового ряда. // Вопросы биологической, медицинской, фармацевтической химии. – 2003. - № 1. – Б. 50-53.
10. 10 Muro P., Bramanti G. Solid dispersions of ibuprofen in urea. Effect of urea on dissolution. //Farmaco Ed. Prat. 1986, 41, N 12, 377-387
11. Eshra A.G., Naggar V.F., Boraite N. A. A studi of ibdometacin-nicotinamide solid dispersions. Pharm. Industr., 1986, N 12, 1557-1560

4.4. Берілген тақырып бойынша тапсырмаларды орындауға негізделген теориялық сұрақтар:

1. Қолдану жолы әр түрлі дәрілік заттардың сіңуіне әсер ететін негізгі биологиялық факторлар.
2. Дәрілік заттардың қарапайым химиялық модификациясының оның биологиялық жеткіліктілігіне және тұрақтылығына әсері.
3. Биофармация аспектісіндегі фармакокинетиканы анықтау, фармакокинетиканың негізгі модельдері.
4. Дәрілік заттардың енгізу жолдары және макроорганизмдердегі таралуының теориялық негіздері.
5. Дәрілік заттардың организмнен шығарылуы және олардың биосұйықтықтардағы талдауын жүргізудің жаңа әдістері.

4.5. АҚПАРАТТЫ- ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

Дәрілік заттардың құрылысының химиялық модификациясы оның биологиялық ортада ерігіштігіне ықпал ететін физикалық күйінің өзгеруімен сипатталады. Мысалы, барбитураттар тобына жататын препараттар: барбитур қышқылының негізді (өзгермеген) түрі сулы ортада ерімейді, ал барбитур қышқылының натрий туынды тұздары суда оңай ериді. Осыған байланысты барбитураттар тобына жататын тұздарының (барбитал натрий, барбамил, тиопентал натрий) ағзаға сіңу жылдамдығы барбитурат-негіздерге қарағанда жоғары. Осыған ұқсас жағдай көптеген дәрілік заттарға (натрий бензоаты, нурсульфазол-натрий, сульфацил натрий, кофейн натрий бензоаты, кодеин фосфаты, физостигмин салицилаты, эуфиллин, морфин гидрохлориді, атропин сульфаты және т.б.) тән. Бұндай дәрілік заттардың құрылысының қарапайым химиялық модификациясы дәрілік қалыптың қажетті емдік әсерін қамтамасыз етуге мүмкіндік

береді және инъекциялық ерітінділер сияқты рациональды дәрілік қалып өндірісінде қажетті үрдіс болып табылады.

Бұдан басқа дәрілік заттарға еріткіштер, температура, көмекші заттардың әсері болатын техникалық үрдістер кезінде олардың таутомерлік тепе-теңдігінің сипаты өзгеруі мүмкін. Мысал ретінде - бутаглионамид улылығы аз, қабынуға қарсы және гипогликемиялық дәрілік құралды атауға болады.

Өртүрлі еріткіштерден қайта кристалдау арқылы алынған бутаглионамид өзара ауыспалылыққа қабілетті, балку температурасы, ИК спектрі, ерігіштігі және рН 2,1-7,2 болатын суда еру жылдамдығы әртүрлі, тұрақты екі десмотропты (диоксо- және оксо-енольды) қалып түзеді. Бутаглионамидтің диоксоформасын қояндар мен тышқандарға ректалды және пероральды қолданғанда осы жолдармен қолданылған оксо-енольды формасына қарағанда қандағы концентрациясы 2-3 есе жоғары болады. Осыған орай, дәрілік заттардың таутомерлік күйі (модификациясы) фармацевтикалық фактор ретінде оның биологиялық белсенділігіне әсер ететіні анықталды.

Дәрілік заттар химиялық модификациясына олардың химиялық құрылысының өзгеруін (тұз-негіз, тұз-қышқыл, изомерия, полиморфизм, эпи формалар және т.б.) ғана емес, сонымен қатар дәрілік және көмекші заттардың өзара әсерлесуін де жатқызуға болады. Мысалы, ибупрофеннің еру жылдамдығының өсу мүмкіндігі ибупрофеннің мочевиімен қатты дисперсиясын түзу арқылы зерттелді. Ибупрофенмен мочевиінің тұндырылған өнімдерін (дәрілік зат пен тасымалдаушының арақатынасы 50:50, 40:60, 20:80, 10:90), ментолдың минималды көлемінде еріткеннен кейін еріткішті бөлме температурасында вакуум арқылы айдау нәтижесінде алған. Зерттеуге алынған компоненттерінің физикалық қоспасының қатты дисперсияның еру жылдамдығын салыстырғанда, жоғарыда аталғандай қатынаста араластырғыш әдісімен алынған кристалды ибупрофен үлгілері алынды; нәтижесінде қатты дисперсиядағы ибупрофеннің еру жылдамдығы 1,37-1,75 есеге көтерілді.

Еру жылдамдығы бойынша жоғары көрсеткіш құрамында 50% мочевиі бар ибупрофенде болады.

Сондай-ақ балқыту әдісімен және ментол ерітіндісінде тұндыру арқылы алынған индометациннің никотинамидпен қосылған қатты дисперсиясының да еру жылдамдықтары зерттелді. Барлық

үлгілердің еру жылдамдықтары алғашқы 20 мин ішінде, таза кристалды дәрілік затқа қарағанда жоғары болды. Еру жылдамдығы қатты дисперсияда индометацин мөлшері жоғарылаған сайын төмендеді. Құрамында 5% және 10% индометацині бар қатты дисперсиялардың еру жылдамдығы максимальды және осы құрамның механикалық қоспалары бар түрінен басқа қасиеттері жағынан да жоғары болды. Құрамында 2,5% никотинамиді бар индометацин қоспасының ерігіштігінің жоғарылауы олардың өзара кешенді қосылыс түзуімен сипатталады.

Дәрілік заттардың қатты дисперсиялары құрамындағы химиялық модификацияланудың жүруін А.И.Тенцова және т.б. авторлардың (1987) жұмыстарынан көруге болады. Осы аталған жұмыста қатты дисперсиялардың аморфты құрылысы электронды микроскоп арқылы анықталған.

Қатты дисперсияларда сульфометоксозолдың ерігіштігі жоғарылаған. Тасымалдаушы ретінде ПЭГ-6000 алынған. Сонымен қатар индометациннің бензоалкониймен қоспасы да зерттелген. Осы қоспаның көз тамшыларындағы қосылыстар арасында ион жұптарының түзілуі нәтижесінде опалесценция жиі болады.

4.6. Зертханалық жұмыстар

№1 тапсырма: Фуросемидтің қарапайым химиялық модификациясын іш құрсағына енгізгенде диурездің басталу жылдамдығы мен көлеміне әсерін анықтаңыздар

4.6.1. № 1 тапсырманы орындауға арналған әдістемелік нұсқаулар

Фуросемид немесе лазикс (4-хлор -4- (2-фурилметил) – 5-сульфомоил антрацил қышқылы) ішке қолдануға арналған таблетка және парентеральды қолдануға арналған ампуладағы ерітінді түрінде шығарылады.

Құрамы:

Таблетка

Фуросемид 0,04
Сүт қанты 0,02
ерітіндісі 0,064
Бидай крахмалы 0,036

Ампулаланған ерітінді

Фуросемид 0,02
1 н. күйдіргіш натрий
Натрий хлориді 0,015

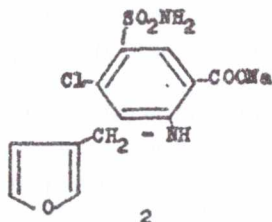
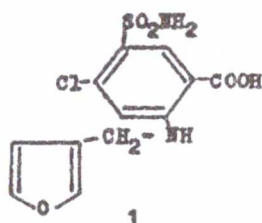
Тальк 0,03
Кальций стеараты 0,001
дейін

Инъекцияға арналған су
(CO₂ қанықтырылған) 2мл-ге

1 таблетка 0,100

1 ампула 2 мл

Таблетка (1) құрамындағы фуросемид қышқыл түрінде, ампулада (2) натрий тұзы түрінде болады.



Фуросемидтің натрий тұзы суда оңай ериді, қышқыл түрі ерімейді, сондықтан жануарларға сәйкесінше - ерітінді және суспензия түрінде салынады.

Экспериментті оңайлату үшін, (оқыту үрдістері сатыларын сақтап) әрбір тәжірибеде 1 жануарды пайдалануға болады.

Тәжірибеге салмақтары және жастары шамамен тең үш ақтышқан алынады. Жануарларды алдын ала өлшеп, мәліметтерді кестеге жазады. Жануарларға препаратты «per os» енгізуден 0,15 сағ. бұрын 1 мл тазартылған су беріледі.

0,05 ұнтақталған фуросемид таблеткасын (препараттағы дәрілік зат мөлшері 0,02) өлшеп, келіде 2 мл тазартылған сумен диспергирлейді.

Сынаққа алынған бірінші ақтышқан асқазанына алынған суспензия зонд арқылы жіберіледі. Екінші ақтышқанның іш құрсағына 2 мл лазикс (2мл препаратта 0,02 фуросемидтің натрий тұзы бар) ерітіндісін инъекциялы ендіреді.

Ескерту: Егер препараттың ампуладағы ерітіндісі болмаған жағдайда 0,05 ұнтақталған таблетканы 2 мл 0,064 н. күйдіргіш натрий ерітіндісінде ерітеді.

Үшінші - негізгі тәжірибелер нәтижелерін объективті бағалау мүмкіндігін тудыруға, салыстырмалы көрсеткіш алуға керекті жануардың іш құрсағына 2 мл тазартылған су салынады.

Кестеге препаратты жануарлар ағзасына ендірілген уақыт пен дәрілік қалып түрі келтіріледі. Тәжірибеге алынған тышқандарды пластмассадан жасалған сүзгішке отырғызып, үстін дәкемен жабады. Сүзгіш астына сыйымдылығы 10 мл өлшеуіш цилиндр салынады.

Диурездің басталу уақытын және әрбір 30 мин бөлінген көлемін белгілейді. Алынған мәліметтерді №4 кестеге тіркейді. Алынған мәліметтер негізінде бөлінген зәрдің көлемінің уақытқа тәуелділігін бейнелейтін қисық (график) құрылады.

Дифференциалды графикті құру кезінде зәр көлемінің V/t шамасын анықтау үшін соңғы, әрбір 0,5 сағатта бөлінген зәр көлемін 2-ге көбейтеді.

Мысалы екінші жарты сағатта (Ісағ)

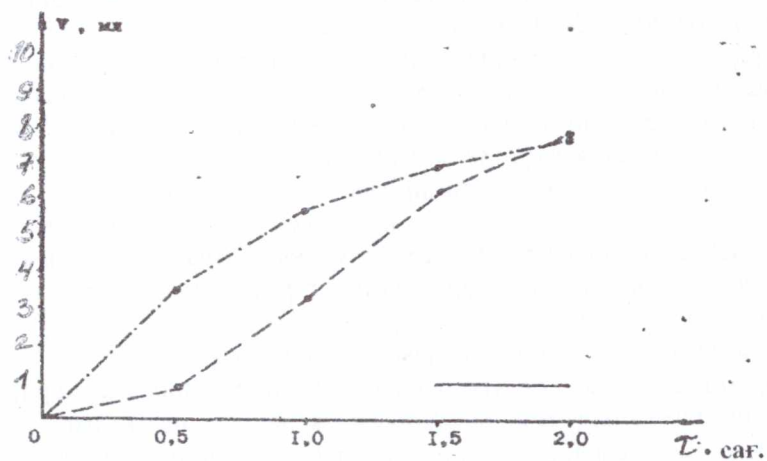
$\Delta v / \Delta t = 2,3 \times 2 = 4,6$ (қышқылды форма)

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

$\Delta v / \Delta t = 0 \times 2 = 0$ (бақылау)

№5 кесте. Тышқандарға фуросемидтің натрий тұзы мен қышқылды формасын іш құрсағына салғанда диурездің басталу жылдамдығы мен көлеміне әсері

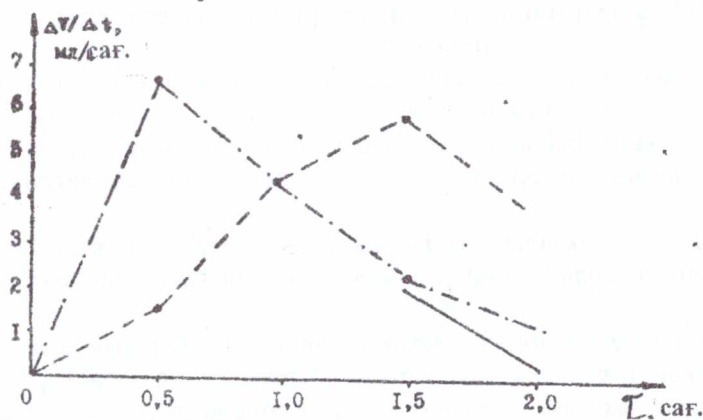
№ р/с	Жануарлар масса сы, г	Фуросемид доза сы, мг	Фуросемидтің химиялық формасы	Препарат ат ендіру уақыты	Бірінші диурез уақыты	Бөлінген зәрдің жалпы көлемі, мл			
						Соңғы 0,5 сағатта бөлінген зәрдің көлемі мл			
						0,5 сағ. кейін	1,0 сағ. кейін	1,5 сағ. кейін	2,0 сағ. кейін
					Препарат ендіргеннен кейінгі уақыт, мин.				
1.	160	-	-	11 ⁵⁰	13 ²⁰ /90	0/0	0/0	1,0/ 1,0	1,0/0
2.	160	20	қышқылды	11 ⁵⁰	12 ¹⁰ /20	0,8/0,8	3,1/2,3	6,1/ 2,3	7,7/1,6
3.	160	20	натрий тұзы	11 ⁵⁰	12 ⁰³ /13	3,4/ 3,4	5,6/2,2	6,8/ 1,2	7,5/0,7



5-сурет. Бөлінген зәр көлемінің уақытқа тәуелділігінің графигі

1 - - - - - Фуросемидтің қышқылды формасы

2-••••• Фуросемидтің натрий тұзы



6 сурет. Бөлінген зәр көлемінің уақытқа тәуелділігінің

дифференциальды графигі 1-••••• фуросемидтің натрий тұзы;

2- - - - - фуросемидтің қышқылды формасының суспензиясы;

3 ————— бақылау.

Ескерту: тәжірибе аяқталған соң жануарларға канюля көмегімен «per os» 0,5-1,0 мл су беру қажет.

Қорытынды: тышқандардың іш құрсағына салынған фуросемидтің натрий тұзының әсері, фуросемидтің қышқылды формасының суспензиясымен салыстырғанда жылдам дамиды. Бұл препаратты суспензия түрінде қабылдағанда ішқұрсағында оның сіңімділігінің төмендігімен түсіндіріледі.

Фуросемидтің ерітіндісін салғанда: максимальды диурез бірінші жарты сағатта байқалады. Фуросемидтің қышқылды формасының суспензиясын салғанда диурездің дамуы бірқалыпты максимум 1,5 сағаттан кейін байқалады.

Екі жағдайда да диурездің көлемі бірдей болады.

Қорыта айтқанда, «in vivo» тәжірибелерінде дәрілік заттардың қарапайым химиялық модификациясы және дәрілік қалып түрі терапевтикалық әсердің басталу жылдамдығы мен препараттың биологиялық тиімділігіне әсері көрсетілген.

№ 2 тапсырма: Барбитур қышқылының терапевтикалық әсерінің басталу жылдамдығына препарат құрылысының әсерін анықтаңыздар.

4.6.2. №2 тапсырманы орындауға арналған әдістемелік нұсқаулар

Зерттеу нысанасы ретінде барбитур қышқылын таңдау препараттың терапевтикалық әсерін бақылаудың қарапайымдылығына байланысты. Тәжірибе орындалуын жеңілдету үшін, жоғарыдағыдай әрбір сынақта 1 жануарды пайдалануға болады.

Тәжірибеге салмақтары және жастары бірдей екі ақтышқан алынады. Жануарларды алдын ала өлшеп, мәліметтерді кестеге жазады.

Бір ақ тышқанға зонд көмегімен «per os» барбиталдың 8 мг/100 г дозада суспензиясы салынады. Келесі тышқанға жоғарыда аталған қолдану жолымен («per os») дәл сондай дозада барбитал натрийдің ерітіндісі жіберіледі. Кестеге препаратты тышқандарға салған уақыт пен дәрілік қалып түрі енгізіледі.

Тәжірибеге алынған тышқандарды шыны қалпақтарға орналастырады, ауа жеткіліктілігіне бақылау жасалады. 10-15 минут

бойы тышқандардың мінез-құлқы бақыланып, жантаюын «бүйір жағдайы» және ұйқыға кету уақытының басталуын белгілейді.

Ары қарай әрбір 30 минут ақ тышқандардың мінез-құлқындағы белсенділікті, артқы аяқтарындағы миорелоксацияның, қозғалыс координациясының бұзылуының, қалғу дамуын бақылауға болады. Алынған мәліметтер №5 кестеге толтырылады.

№ 6 кесте

«Per os» қолданылған барбитал және барбитал натрийдің ұйқы туғызу уақыты мен ұйқы тереңдігі

№ р/с	Жануар массасы, г	Барбитал (1) және барбитал натрий (2), дозасы мг	Енгізу уақыты	Басталу уақыты		Жануарлар мінез-құлқы			
				Препарат енгілгеннен кейінгі уақыт, мин.					
				Жантаюы, ұйқы		0,5 сағ кейін	1,0 сағ кейін	1,5 сағ кейін	2,0 сағ кейін
1.	190	15	11 ²⁰	-	-	Артқы аяқтар ының мио- релак сация сы	Қоз ғалы ссыз күйі	Қоз ғалы стың бас тал уы	То лык бел сен ділік
2.	190	15	11 ²⁰	11 ³⁵ /20	11 ⁴ 0/2 0	Ұй қы	Ұй қы	Ұй қы	ояну

Қорытынды: Ақтышқандарға жасалған тәжірибеде «per os» енгізілген барбитал натрий тұзының ұйқы туғызу әсері негіз - барбиталға қарағанда жылдам дамиды бақылауға болады.

Емдік әсерлердегі айырмашылықтар барбитураттардың тұз түріндегі қосылыстары қышқыл түріне қарағанда суда тез ерігіштігімен түсіндіріледі.

Бұл тұздың ағзаға жылдам сіңуін қамтамасыз етеді.

Қорыта келгенде, «in vivo» тәжірибесінде дәрілік заттың тұз түріндегі қосылысы, сол заттың негіздік түріне қарағанда жылдам әсер етеді және алдыңғы препараттың биологиялық жеткіліктілігі жоғары деген тұжырым жасауға болады.

4.7. ТӘЖІРИБЕЛЕР ЖҮРГІЗУГЕ КЕРЕКТІ ДӘРІЛІК ҚАЛЫПТАР МЕН БАСҚА ЖАБДЫҚТАР (1 топқа)

1. Фуросемид: таблеткада (ұсақталған түрде) - 1 табл.
ампулада - 1 амп.

2. Барбитал таблеткалары 0.05 1 конв.

3. Барбитал – натрий таблеткалары 0,05 1 конв.

4. Күйдіргіш натрдің 0,06 н. ерітіндісі - 3 мл

5. Тазартылған су - 0,6 л

Ескерту : ампуладағы фуросемидті (лазикс) таблеткадағы фуросемидпен келесі қатынаста алмастыруға болады: 1 таблетка 2 ампулаға сәйкес. Бұл жағдайда лабораторияда 0, 06 н. күйдіргіш натр ерітіндісі болуы керек.

Зертханалық жануарлар

I. Ақтышқандар, массы 0,2кг - 3 дана

Тәжірибеге керекті қондырғылар (1 зертханаға)

1. зертханалық - 2 дана

2. штативтерге арналған үлкен сақиналар - 2 дана

3. пластмассадан жасалған үлкен шыны сүзгіштер - 2 дана

4. сүзгіш астына төселетінатын дәкелер - 2 дана

5. штативке бекіткіші бар сыйымдылығы 10 мл цилиндрлер немесе көлемдік белгілері бар пробиркалар - 3 дана

6. шприцтер, көлемгі 2 мл - 2 дана

7. инъекциялық инелер - 4 дана

8. инъекциялық канюлялар - 2 дана

9. шағын келілер - 2 дана

10. таразы ВР-1 - 2 дана

11. жануарларды өлшеуге арналған таразылар - 1 дана

12. таразы тастары (жиынтық) - 1 дана

13. колба, кең мойынды 20-50 мл - 3 дана

14. жануарларға арналған лотоктар - 3 дана

15. үлкен шыны қалпақтар - 3 дана

16. сызғыштар - 1 дана

17. сыйымдылығы 100 мл «0,06 н. күйдіргіш натр ерітіндісі» жапсырмасымен безендіріліген штанглас - 1 дана

18. «Фуросемид таблеткаларының ұнтағы» этикеткасымен безендіріліген кең мойынды штанглас - 1 дана

19. «Тазартылған су» этикеткасымен безендіріліген штанглас - 1 дана

V Тарау

ТАҚЫРЫП: «in vitro» және «in vivo» тәжірибелері арқылы дәрілік заттың дәрілік қалыптан босап шығуына көмекші заттар табиғатының ықпалын зерттеу

Тақырыптың өзектілігі. Қазіргі кезеңде дәрілік препараттар технологиясын туындау кезінде, биофармация көзқарасы бойынша, дәрілік құралдардың терапеуттік тиімділігіне көмекші заттар ықпалын зерттеуді міндеттейді. Көмекші заттарды негізсіз қолдану дәрілік препараттың терапевтік әсерінің төмендеуіне, жағымсыз өзгеруіне немесе белсенділігін толық жоғалтуына әкеледі. Сондықтан көмекші заттарды тандап алып қолдану ғылыми негізделіп, биофармацевтикалық, фармацевтикалық және экономикалық талаптарға сай болуы керек. Тақырыптың мәтіні жоғары білікті мамандар дайындау мақсатында өте керекті материалдарға жатады.

Мақсаты: жақпа майлардан дәрілік заттардың босап шығу үрдісіне көмекші заттардың химиялық табиғатының ықпалын «in vitro» және «in vivo» тәжірибелерімен анықтауды үйрету.

Бұл мақсатта студент **орындай алуы** керек:

1. Өртүрлі негіздерде суспензионды жақпа майларды дайындауды.
2. Агар пластинкасы, диализдеу және басқа «in vitro» әдістерін қолдану арқылы жақпа майлардан дәрілік заттың босап шығу дәрежесін бағалауды.
3. Зертханалық жануарлар терісіне жақпа майды сіңдіруді және қоян құлағының көк тамырынан сынаққа қан алуды.
4. Фотоколориметрия және спектрофотометрия әдістерін қолданып диализаттардан және жануарлар қанынан сульфаниламид препараттарының сандық мөлшерін анықтай алуды.
5. Дәрілік қалыптан сульфаниламид препараттарының босап шығу динамикасын көрсететін сызбаның сипатын жақпа май негізінің табиғатымен байланыстырып құруды.

5.1. Оқу мақсатына жету үшін керекті негізгі білімдер мен орындаушылық қабілеттер:

1. Жазбалар құрамына кіретін дәрілік заттардың физика-химиялық қасиеттерін білу; олар туралы ақпаратты Ұлттық фармакопеялардан және анықтама әдебиеттерінен (бейорганикалық, органикалық, фармацевтикалық химиялары, дәріханалық дәрілер технологиясы кешендері) таба білуді.
2. Жақпа майларды, олардың құрамына кіретін дәрілік заттардың физика-химиялық қасиеттерін және жақпа май негіздерінің табиғатын есепке алып дайындау әдістерін білуді және орындауды. (дәріханалық және зауыттық технология кешендері).
3. Зертхана жануарларымен жұмыс істей алуды (қалыпты физиология, фармакология, фармакотерапия кешендері).
4. Сульфаниламид препараттарының сапасын және сандық мөлшерін талдау әдістерін (фармацевтикалық химия кешені).
5. Орындалған тәжірибелер нәтижелеріне метрологиялық сипаттауларды жүргізе білуді (физика және математика курстары).

Білімділік және орындаушылық тәжірибе деңгейіңіздің базистік жеткіліктілігін білу мақсатында төмендегі тапсырмаларды орындап, нәтижесін жауап эталондарымен салыстырыңыз.

5.2. АЛҒАШҚЫ БІЛІММЕН-ОРЫНДАУШЫЛЫҚ ДЕҢГЕЙДІ ӨЗДІГІНЕН ТЕКСЕРУ ЖӘНЕ ТҮЗЕТУ

№ I тапсырма

Фармацевт 20 г жақпа май дайындау кезінде 2 г камфора мен 18 г вазелин алып, келіде алдын-ала ұнтақталмаған камфорамен ысқылап дайындады. Фармацевт осы дәрілік қалыпты дайындау кезінде қандай қателік жіберді?

№ I тапсырмаға жауап эталоны

Камфора жақпа майы официналды жазбаға жатады, демек оның құрамы тұрақты:

камфора 10,0,
вазелин 60,0 және
ланолин 30,0.

Осыған орай, фармацевт компоненттер құрамын және олардың мөлшерін официналды жазбаға сәйкес алуы керек, яғни камфора 2,0,

вазелин 12,0 и ланолин 6,0. Алдымен камфораны, қиындықпен ұнтақталушы зат ретінде, 1 мл спиртпен немесе диэтил эфирімен бөлшектер өлшемі 0,1 мкм болғанынша ұнтақтайды, содан кейін ланолиннің тең мөлшерімен мұқият диспергирлейді (ысқылайды), ланолинмен вазелиннің қалған бөліктерін қосып, біркелкілі масса алынғанынша ысқылайды, тұтынушыға арналған шыныға ауыстырады, жапсырмамен безендіреді.

Дәрілік қалыпты дайындау технологиясы бұзылса, жақпа май тұрақсызданады және дәрілік заттың, камфораның, дәрілік қалыптан босап шығу жылдамдығы бұзылады.

№ 2 тапсырма

Дәрігер қышыма ауыруын емдеуге қарапайым күкірт жақпа майын тағайындады. Фармацевт осы дәрілік қалыпты вазелин құрамымен дайындады. Фармацевт тағайындалған жақпа майды дұрыс дайындады ма және дәрілік қалып күтілген нәтиже бере алады ма?

№ 2 тапсырма жауап эталоны

ССРО МФ Х басылымы талабы бойынша 33 % қарапайым күкірт жақпа майы теріге сіңімді негізде (шошқа майы немесе эмульсионды негіз) дайындалуы керек. Вазелин негізінде дайындалған жақпа май күткен терапевтік тиімділікті қамтамасыз ете алмайды.

Оқушыға көмекші әдебиет көздері:

1. Государственная фармакопея СССР. - 10-е изд. - М.: Медицина, 1968-1080с.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. - М.: Высшая школа, 1985-768с.
3. Муравьев И.А. Технология лекарств: В 2-х т. - 3-е изд. - П.: Медицина, 1980. - 704 с.

Сабакқа тікелей қатысы бар әдебиет көздері:

1. Ажгихин И.О. Технология лекарств. - М.: Медицина, 1980,- С. II-23, 99-112.

2. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П. Лутцева Т.Ю. Количественная оценка результатов испытания «Растворение» //Фармации. -2003. - №1.-С. 7-10
3. 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.
4. Байзолданов Т. Биофармацевтические проблемы создания лекарственных средств. Вестник КазНМУ. Алматы. 2006, № 1, с. 293-297.
5. Байзолданов Т. Таблеткаларды дайындауда қолданылатын қосымша заттар. ҚазҰМУ хабаршысы. Алматы. 2006, № 3, беті 41-42.
6. Вечер Н.С. Изучения влияния вспомогательных веществ сиропов на биодоступность бензоата натрия. //Фармация. –М., 2001. № 4. С. 19-20. 4. Блатун А.А. Возможности современных мазей в лечении гнойных ран, пролежней, трофических язв //Фармацевтический вестник.-2002. - №3.- С.18.
7. Борзунов Е.Е., Шпак Р.С., Бабий Н.А. Зависимость фармакологических свойств лекарств от вспомогательных веществ. - В кн.: Тез. докл. III съезда фармацевтов УССР. Харьков, 1979,- С.87-88.
8. Воскобойникова И.В., Авакян С.В., Сокольская Т.А., Тюляев И.И. и др. Современные вспомогательные вещества в производстве таблеток, использование ВМС для совершенствования лекарственных форм и оптимизации технологического процесса. //Химико-фармацевтический журнал. – 2005. -Т. 39. - № 1. – С. 2 22- 28.
9. Добротворский А.Е., Александрова С.М., Алшин М.Т., Ряпосова О.И. Изучение высвобождения стрептоцида из эмульсионных мазевых основ. - Фармация, 1978, №3.- С.70-71.
10. Драник Л. И., Кирюхин Ю. Н., Заславская Р.Г. и др. Высвобождения этония из мазей противовоспалительного и антимикробного действия. Фармация, 1986, 35, № 1, 48-51.
11. Дильбарханов Р.Д., Датхаев У.М., Байзолданов Т. и др. Поиск новых вспомогательных веществ, природного происхождения для создания лекарственных форм. Материалы Республиканской научно-практической конференции «Новые достижения в получении, изучении и применении лекарственных средств на основе природного сырья» № Ташкент. 2006. с. 4-5.

5.3. Тақырып бойынша қойылған мақсаттарды орындауға керекті теориялық сұрақтар

1. Көмекші заттардың дәрілік қалыптарды дайындауда алатын орны?
2. Дәрілік заттардың сіңімділік жылдамдығына көмекші заттар табиғатының ықпалы және әртүрлі дәрілік қалыптардың әсерлік тиімділіктері.
3. Дәрілік қалыптарды дайындау технологиялық үрдістерінің маңызы және олардың дәрілік заттың терапевтік белсенділігіне ықпалы.
4. Дәрілік заттардың дәрілік қалыптан босап шығу және ағзаға сіңу жылдамдығына көмекші заттар мен технологиялық үрдістер ықпалы?
5. Дәрілік қалыптар мен препараттардың терапевтік эквивалентті еместігі?
6. Дәрілік заттардың абсолютты және салыстырмалы биологиялық жеткіліктілерін анықтау?

5.4. АҚПАРАТТЫ- ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

5.4.1. Фармацевтика тәжірибесінде қолданылатын көмекші заттар және оларға қойылатын талаптар

Денсаулық сақтау жүйесінің қызметін жоғары дәрежеде атқару барысында дайын дәрілік қалыптардың алатын орны үлкен. Бүгінде дайын дәрілік өнімдер көлемі, айналымдағы барлық препараттар көлемінің 90% құрайды. Дүние жүзі бойынша жыл сайын, халық санының, мәдени және экономика деңгейінің жоғарылап жақсарғанына байланысты, дәрілік заттар өнімі өсуі 10 % құрайды.

Дайын дәрілік қалыптардың тиімді құрамдарын және олардың өндіру технологиясын құрастыруда биофармацевтика бағытының элементтерін енгізу көп жетістіктер әкелуде. Бұл бағытқа сәйкес индифферентті көмекші заттар болмайды, олар әртүрлі жағдайға байланысты дәрілік заттың терапевтикалық тиімділігін күшейтеді немесе әлсіретеді. Сондықтан көмекші заттарды ұтымды қолдану мәселесінің маңызы зор.

Қазіргі заманда ТМД фармацевтикалық өндіріс тәжірибелерінде қолданылатын 200-ден астам көмекші заттар бар. Көмекші заттар дозаланған дайын дәрілік қалыптардың басым массасын немесе көлемін алады. Осыған байланысты, көмекші заттар дәрілік

калыптың сапасын немесе қауіпсіздігін қамтамасыздауда атқаратын орны бөлекше. Оны мына мысалдан көруге болады: 1996 жылы Гаитиде фармацевтикалық өндірісте этиленгликоль қоспасы бар глицерин қолданған. Нәтижесінде айналымға түскен препараттардан, оны пайдаланған пациенттер арасында балалар өлімі тіркелген.

Бұл және басқа оқиғалар көмекші заттар өндіріс сапасына мемлекет тарапынан фармакопеялық стандарттар сақталуына көп көңіл бөлінуін талап етеді.

Соңғы уақыттарда дайын дәрілік қалыптар технологиясында қолданылатын көмекші заттар өндірістерінде сапалы өнім үшін GMP ережелері қолданылуда. (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.).

Фармацевтика тәжірибесінде жиі қолданылатын көмекші заттар номенклатурасы жылдан-жылға өсіп келеді. Мысалы, ВНИИХТЛС (Украина) іргесінде белгілі және кең қолданылатын крахмал және қант негізінде көптеген жаңа қосылыстар алынды. Қант туынды қосылыстардың сыртқы түрі қызыл, көк және сары, ал крахмал туындыларының қызыл түстілері алынып, өндіріске енгізілген. Боялған қосылыстар таблеткаларды түстілеп қаптауға немесе кейбір дәрілік заттардың ерекше қасиетіне көңіл аудару үшін өте қажетті материалдар.

Айта кететін жағдай, ол ТМД елдеріндегі химия-фармацевтика тауарларын өндірушілер медицина қажетіне арналған өнімдер өндірмейді, сол себепті фармацевтика өндірісіне керекті көмекші заттар басқа салалар (химия, тамақ, тау-кен және басқа) өндірісінен алынады. Ал сол көмекші заттар (қант, крахмал, желатин, тальк және басқалар) жалпы осы заттар өндірісінде 0,03-0,06 % құрайды. Осыған байланысты өндірушілер, оларға көңіл бөліп, арнаулы, фармацевтика өндірісі талаптарына сәйкесті сапамен дайындауды тиімсіз көреді.

Дайын дәрілік препараттар өндірісінде шикізат және материалдарға кететін шығындар 60 – 90 % болса, көмекші заттарға кететін шығын 30 %, себебі оларды фармакопея талаптарына сәйкестендіру кезінде (қосымша ұнтақтау, елеу, кептіру т.б. үрдістер)

көп шығындар орын алады. Мысалы, 75 т қант, 3 т аса талық, крахмал және басқа көмекші заттар шығындалады.

Фармацевтика тәжірибесінде жиірек қолданылатын көмекші заттар тізімі төменде келтірілген.

1. Бидай (картоп, жүгері) крахмалы
2. Крахмал және оның туындылары:
 - a. Крахмал натрий гликоляты
 - b. Крахмал карбоксиметил натрий
 - c. Крахмал желатинделген
3. Целлюлоза ұнтағы
4. Целлюлоза микрокристаллды
5. Целлюлоза карбоксиметил натрий (Ц. Метил, этил, ацетилфталил, гидроксипропил, оксипропилметил, полиоксиэтил ж. б.)
6. Талық тазартылған
7. Аэросил
8. Ара ақ балауызы (эмульгирлеуші, гликольді)
9. Бал, табиғи
10. Гексаметилентетрамин
11. Гидромеллюза
12. Глицерин және оның туындылары
13. Глицин гидрохлориді
14. Диизопропиламин
15. Желатин
16. Темір (III) оксиді, қызыл Е 172
17. Кальций пропионаты
18. Кальций стеараты
19. Акрил, метакрил қышқылдары және олардың күрделі эфир полимерлері
20. Стеарин қышқылы
21. Альгин қышқылы
22. Жоғары молекулалы майлы қышқылдар
23. Кремний коллоидты, сусыз
24. Кремний диоксиді
25. Кроскармелоза натрий
26. Кросповидон
27. Лактоза моногидрат
28. Лаурил сульфат натрий
29. Магний карбонаты (негізді)

30. Магний стеараты
31. Макроголь 6 000
32. Парабен метил натрий
33. Парабен пропил натрий
34. Парафин, жұмсақ (қатты) ақ
35. Повидон
36. Поливинилпирролидон (Поливидон К 30)
37. Лак жапқышы
38. Полиэтиленгликоль және басқалар.

Қатты дәрілік қалыптар өндірісінде жиі қолданылатын кейбір көмекші заттар өкілдеріне тоқталамыз.

Крахмал – табиғи көмірсулы қосылыс, картоп, бидай, жүгері және басқа да өсімдік дақылдарының негізгі құрамы. Крахмал табиғи түрде және құрылысы модификацияланған түрде фармацевтика өндірісінде кеңінен қолданылады. Мысалы, картоп крахмалын модификациялау жұмыстарының нәтижесінде карбоксиметилденген крахмал алынды, ол бастапқыға қарағанда құрамына су, май және ақуыз кіретін әр түрлі жүйелерді тұрақтандыра алады. Соның ішінде, крахмал ерітіндісінің төмен тұтқырлығына байланысты модифицирленген картоп крахмалы ацетаты жақсы пленка түзгіш қасиетке ие, бұл қасиет оны көп қиындықсыз жоғары концентрацияда қолдануға мүмкіндік береді.

Жүгері крахмалының негізінде, төмен тұтқырлық түзетін (тотыққан жүгері крахмалы, ацетатты жүгері крахмалы), және жоғары тұтқырлық түзетін (фосфатты формасы, амилопектин формасы), сонымен қатар жақсы қоюландырғыш қасиетті гидролизденген жүгері крахмалының модификацияланған қатары алынды.

Альгин қышқылы – зиянсыз көмекші зат, жыл сайын әлемде 20 мың тонна өндіріледі, 40 шет ел фирмалары 200-ден астам альгинин негізді дайын дәрілік қалыптар (ДДҚ) шығарады; *натрий альгинаты* – зиянсыз, сондықтан оны дәрі өндірісінде жақсы жетістікпен қолдануға болады.

Модифицирленген аэросил – метилаэросил-40, бутасил-58 және бутасил-82 таблетка массасының себілгіш қасиетін жақсартады. Көрсетілген аэросильдер тиімділігі олардың өте жоғары себілгіштігіне және төмен тығыздығына байланысты.

Фосфолипидтер – бағытталған әсерлі дәрілерді дайындау үшін қажет. Липидті биомолекулярлы пленка дәрілік затты ағзаның

қорғаныш функцияларының әсерінен бұзылуынан қорғайды. Көп препараттардың терапевтикалық белсенділігін арттырып, улы әсерлерін басады. Сонымен қатар липосомальды дәрілік қалыптарды жасауда арнаулы физикалық қасиеттері және бейімделген құрылысы бар жартылай синтетикалық липидтерді қолдану тіптен пайдалырақ.

Полисахаридті кешен (комплекс)— қыша тұқымының қабығынан алынған, дәрілік заттарды дайындау үшін көмекші зат ретінде қолданылады.

Суда еритін полисахаридтер— алма, қызылша және цитрустің пектиндері -дәрілік қалыптарды дайындауда қолданады.

Аубазидин полисахариді —сулы ерітінділерінде тұтқырлығы жоғары құрылымы тармақталған микроб тектес мол. массасы 6-9 млн. қосылыстар. Дәрілік заттың әсер ету ұзақтығын, жақсы сіңірілуін және суспензия тұрақтылығын қамтамасыз етеді.

Маннан-ДС-26 М және родэксман — әртүрлі ашытқы организмдерінің көмегімен микробиологиялық синтез жолымен алынады. Тұрақты дәрілік қалыптарды алу үшін қолданылады.

Дайын дәрілік қалыптар өнімдері ішінде таблеткалы дәрілік қалыптар басымды орын алады. Сол себепті таблеткалар өндірісіндегі көмекші заттарға тоқталамыз.

Таблеткалардағы қосымша заттар өздерінің тағайындалуы бойынша:

толықтырғыштар, желімдегіштер, ыдыратқыштар, немесе ерігіштігін жақсартатын, антифрикционды (сырғанағыш немесе жабысуға қарсы) және бояғыштар болады.

Көмекші заттардың кейбір түрлері өте жиі *желімдегіш, сырғанағыш* және *ыдырағыш* реттерінде , ал кей кезде таблетканың массасын белгілі бір мөлшерде дайындауға қолданылады.

Мысалы, қант ұнтақ түрінде *сұйылтқыш* ретінде қолданылады, ал ерітінді түрінде — *желімдегіш* зат ретінде қолданылады Крахмал ұнтақ түрінде *ыдыратқыш* және *сырғанағыш*, ерітінді түрінде — *желімдігіш* зат ретінде қолданылады.

Сұйылтқыштар. Кальций карбонатының тиімді сипаттамалары (ГОСТ 4530-48): өз массасының салмағынан туындайтын тығыздығының жоғарылығы, өздігінен төменгі дәрежеде тығыздалынуы, бөлшектерінің өзара нашар байланысуы, түссіздігі, иісі мен дәмінің болмауы, оларды таблеткаларға сұйылтқыштар ретінде қолдануға мүмкіндік береді, оның ішінде таблеткаларда

дәрілік заттар аз дозада болған кезде қолдану пайдалы. Желатинді қолдану таблеткаларға жеткілікті тығыздық пен оңай ыдырағыштық қабілетін береді, бірақ крахмал клейстері секілді тығыздықты таблеткалардың шеттеріне беріктілік бермейді. Таблеткалар массасына натрий-карбоксиметилцеллюлозаны қосу, таблеткалардың нашар ыдырағыштығына әкеледі.

Таблеткалардың механикалық беріктілігіне ыдыратқыштар массасы мөлшерінің ықпалы бар. В. Г. Гандельдің (1968) зерттеулері бойынша таблеткалардың құрамына кіретін оптималды ыдыратқыштар массалық мөлшері оның механикалық беріктілігімен байланысты. Мысалы, димедрол таблеткасында пайдаланған 0,05 г кальций гидрофосфаты ыдыратқыш болғанда оның массасы 0,2 г болуы керек, оны төменгі кестеден көруге болады.

№ 7 кесте.
ТҰРАҚТЫЛЫҚ ИНДЕКСІ (Кп)

Табл. Масса., 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
Кп	30,0	33,3	37,5	30,0	26,6	25,7	23,7	25,0

Бірақ бұл жүйені жан-жақты деп түсінуге болмайды. Кейбір таблеткалар құрамында көмекші заттар мөлшері негізсіз жоғары, сол себепті әрбір өнім технологиясына жеке талдау болуы керек

Микрокристаллды целлюлоза (МКЦ) - қауіпсіз, суда, спирте, хлороформда ерімейтін ұнтақ. Көптеген дәрілік заттармен сыйымды, жағымсыз әсері жоқ. Технологияда пайдаланылу келешегі зор.

Байланыстырғыш заттар. Дәрілік заттардың көптеген бөлшектері өзара әлсіздеу байланысу күшіне ие, сол себепті таблеткалау кезінде өзара байланысты күшейту мақсатында жоғарғы қысымды қолдану талап етіледі. Жоғарғы қысым көп жағдайда машинаның жұмыстан шығуына, сапасыз таблетка алуға әкеледі. Байланыстырғыш заттар күрделі ұнтақтарды престоуде ерекше мағынаға ие, себебі престоу нәтижесінде таблетка құрамына кіретін ингредиенттер ыдырай бастауы мүмкін. Сондықтан алынған өнім құрамы біркелкі дозалы мөлшерде бола алмайды. Байланыстырғыш

заттар құрғақ және сұйық заттар болып бөлінеді. Құрғақ байланыстырғыш заттарды осы жақыннан бері қолдана бастады. Соңғы ақпараттарда құрғақ полиэтиленоксид құрамды байланыстырғыш «Таблетол»ды (крахмал, декстрин, амилопектингликолят натрий қоспасы), амилаза, микрокристалды целлюлозамен бірге қолдану ұсынылған.

Құрғақ байланыстырғыш заттарды қолдану, таблетка өндірісінде үлкен мүмкіндіктер мен жеңілдіктерге, іс жүзіндегі қызығушылыққа әкеледі. Өкінішке орай, мұндай заттар өте аз, оларды күрделі құрамдарда қолданбайды, сондықтан таблеткалар өндірісінде сұйық байланыстырғыш заттарды қолданады: су, әртүрлі пайыздағы спирт, қант ерітіндісі және әртүрлі коллоидты ерітінділер. Әдебиеттерде үлкен көлемдегі әртүрлі байланыстырғыш заттарды қолдану жазылған. Мемлекеттік фармакопееының (МФ) ХІ басылымында сұйық желімдегіш заттар ретінде су, спирт, қант сиропын, крахмал желімін, метил-, ацетил целлюлоза, натрий КМЦ және желатин ерітіндісін қолдануды ұсынған. Осы секілді байланыстырғыш заттар басқа елдердің фармакопееяларында да ұсынылған. Ілгеріде байланыстырғыш заттар ретінде камедь, трагакант, агар, казеин, пектин, патока, агароид т.б. кең қолданылған, қазір оларды қолдану өте сирек.

Е.Е.Борзунов көрсеткіші (1970) бойынша байланыстырғыш заттар эффективтілігі бойынша келесі қатарды құрайды: метилцеллюлоза(МЦ),- оксипропил-МЦ (ОПМЦ),- натрий-КМЦ,- поливинил спирті, -поливинилпирролидон- желатин(Ж), - крахмалды желім (КЖ), -ультраамилопектин (УАП), -натрий-КМЦ.

Желатин - жануар тектес полимерлер негізінен глобулярлы молекула қалпынан тұрады. Құрамында желатин фибриллярларының (түктер) болуына байланысты молекулалық қалпы, желатин үлгісіне байланысты нашар еритін және ерімейтін болуы мүмкін. Спираль тәрізді орналасқан желатин макромолекулалары эластикалық, біркелкі қабат алуға кедергі болады. Желатин қосып алынған таблеткалар мықты болса да, сыртқы қабаты омырылғыш болып келеді, сондықтан олардың шеттері тез жұзылады, үгітіледі.

Поливинилпирролидонның (ПВП) молекулалық массасы 38 000-85 000 аралығындағы қосылысы, сызықты құрылымды, молекулалық массасының үлкендігіне байланысты оның ерігіштігі, майысқақтық қасиеттері ПВП-85000 – тен әлде қайда төмен.

Ыдыратқыш заттар. Дәрілік ұнтақтарды престеу кезінде олардың борпылдақтығы тез азаяды. Бұл таблеткалардың ыдырағыштығының төмендеуіне әкеледі. Нәтижесінде таблеткалардан дәрілік заттың босап шығу жылдамдығы қамтамасыз етілмейді. Таблеткалардың ыдырағыштығын жақсарту үшін престелген массаға ыдыратқыш және заттың ерігіштігін жақсартатын заттар қосады.

Әсер ету механизмі бойынша ыдыратқыш заттарды келесі топтарға бөледі:

1) *Адсорбциялайтындар және ісіндіргіштер.* Заттарды сұйықтықпен ылғалдағанда, олар сұйықтықтың белгілі көлемін адсорбциялап (сіңіріп), көлемі үлкейіп, ісінеді. Осы үрдіс арқасында престелген бөлшектер ыдырайды, нәтижесінде сұйықтар таблетканың ішіне өту қабілетіне ие болады. Осы мақсатпен бұрынғы кездерде кең қолданыс тапқандар: пектиндер, агар-агар, карраген, трагакант, желатин т.б. Осы аталған ыдыратқыш заттар қазіргі кезде, аз әсерлілігіне орай, мүлдем қолданылмайды деуге болады.

Крахмал кең тараған ыдыратқыш болып табылады. Оның әсері капилляр түзгіш қасиетіне негізделген. Крахмалдың белсенді сатысы оның сортына және ылғалдылығына байланысты. Барлығы бірдей жағдайда крахмалдың белгілі бір ыдыратқыш әсерін оның формасы анықтайды. Картоп крахмалының сфералық формасы таблеткаларда кең жүйелі микрокуыстар (микропоралар) түзеді, ол крахмалдың басқа дәнекері домалақ, сопақ т.б. түрлері формаларын құратындарынан тиімді. Микрокуыстардың таблеткалардағы оптимальды көлемі 800-100 мкм деп есептелінеді. Бұл жағдайда таблеткалар өте мықты және жеңіл еритін болады.

Крахмалды универсалды ыдыратқыш деп қарауға болмайды, оның әсері престелетін заттың ерігіштігіне және сілтілігіне байланысты. Бұндай жағдайларда (жоғары ерігіштік және сілтілік) крахмал кері әсер етіп, таблетканың ыдырағыштығын төмендетеді. Осындай құбылыстар әдебиеттерде таблеткалардың натрий тұздары, ПАСК, натрий салицилаты, натрий бензоаты, кофеин бензоат натрий, анальгин, натрий, калий бромидтері, йодидтері т.б. байқалғаны көрсетілген. Таблеткалардың ыдырағыштық механизмінің төмендеуі, таблеткалардың сыртқы қабатына крахмал дәндерінің гель түзуімен, сол себепті ішке сұйықтардың кіруінің қиындауымен түсіндіріледі.

2) *Газтүзушілер.* Бұл топтардың ыдыратқыштық әсері, ол карбонаттардың асқазан сөлінің қышқылымен әрекеттесіп, нәтижесінде газ түзуі немесе шарап қышқылымен әрекеттесуі (гидрокарбонаттың шарап қышқылымен қоспасы) негізделген. Осы ыдыратқыштардың қолдану технологиясының көптеген кемшіліктері бар.

Осыған байланысты бұл ыдыратқыштар тобы өндірісте сиректеу қолданылады, көбінесе оларды крахмал қоспаларымен араластырып, вагинальды және газ түзгіш, жылдам ерігіш таблеткалар алады.

Таблетканың ерігіштігін жақсартатындар. Бұл топқа қантты жатқызуға болады. Ол сұйықтармен шектескенде жылдам еріп, таблетка каркасын ашады, содан таблетка бұзылады немесе ериді. Сондықтан қантты ыдыратқыш емес, еріткіш (солюбилизатор) деп те санайды. Престелетін дәрілік ұнтақтардың көбісі қант негізінде жасалады. Ол таблеткалардың жеңіл еруіне әсер етеді, бірақ, престеу үрдісіне қиындық тудырады, престеуші құралдарға жабысып қалатындықтан, құралдардың тез тозуына ықпал етеді. Сондықтан престелетін көмекші заттардың негізіндегі қантты басқа заттармен алмастыру зерттеуіне көп қызығушылық тудыруда. Натрий хлоридін «Асалин» таблеткасы құрамында сұйылтқыш ретінде пайдаланса, онда ол ыдыратқыш ролін де атқарып, таблетканың ерігіштігін жақсартады.

Гидрофильдеуші заттар. Бұл топқа әртүрлі *беті-белсенді заттар* (ББЗ) кіреді. ББЗ таблетка мен сұйықтар жанасу бетінде беттік тартылысты азайтып дымқылданғыштық пен таблетка ішіне сұйықтың кіруін жоғарылатады. Бірақ, тек қана ББЗ қолдану таблетка ыдырағаштығын қамтамасыз ете алмайды. Бұл көрсеткішті жоғарылату үшін беті белсенді заттармен бірге басқа да капиллярлық және ісінуді қамтамасыз ететін компоненттер керек.

Химиялық құрылысы және электрохимиялық сипатына байланысты ББЗ – ионогенді, амфотерлі және ионогенді емес топтарға бөледі. Иьногенді топтағы заттарды катионбелсенді және анионбелсенді заттарға бөледі.

Анионбелсенді заттарға жататындар:

- майлы және сульфон қышқылдарының аммонийлі және сілтілі тұздары;

- біріншілік алифатты спирттердің сульфэфирлерінің натрий тұздары (алкилсульфаттар); Натрий лаурил сульфаты Америка фармакопеясына, ал стеарил сульфаты Германия фармакопеясына кірген.

Жоғары дымқылдағыштық және эмульгирлеуші қасиеттеріне байланысты анионбелсенді ББЗ полярлы емес және анионды дәрілік заттармен тұрақты дәрілік қалыптар түзеді.

Катионбелсенді заттарға жататындар:

- төртіншілік аммоний негіздері тұздары (инвертті сабындар);
- төртіншілік фосфоний негіздері.

Фармацевтика тәжірибесінде бұл топтағы заттар аз қолданылады, себебі беттік белсенділіктеріне байланысты олар дәрілік заттармен әрекеттесуі мүмкін және тері бетін тітркендіреді. Оларды бактерицидтік әсерлігіне баайланысты консерванттар және дезинфекциялаушы құралдар ретінде пайдаланады.

Амфотерлі заттарға белоктар, лецитин және басқалар жатады. Бұл топтағы заттар – анионды және катионды полярлы топтары бар көмірсулары. Беттік белсенділіктері рН көрсеткішіне байланысты: қышқылды ортада бұл заттар катионбелсенді, ал сілтілі ортада – анионбелсенді. Өндірісте қолданудағы кемшіліктеріне микроорганизмдермен жеңіл ластануы жатады.

Ионогенді емес ББЗ көптеген органикалық қосылыстардың (жоғарымолекулалы майлы қышқылдар глицеридтері, сахароза моноэфирлері, көпатомды спирттердің жоғарымолекулалы майлы қышқылдарының толық емес эфирлері) оксизтилденген туындылары жатады.

Ионогенді емес заттар химиялық индифферентті, рН өзгерістеріне бейтарап, тұрақты, көптеген дәрілік заттармен араласады, кең диапозонды ерігіштігімен сипатталады. Басқа ББЗ-мен салыстырғанда ағзаға әсері жоқ -индифферентті.

Сызғанағыш және майлаушы (антифрикционды) заттар. Бұл топқа кіретіндер «антифрикционды» көмекші заттар деп аталады, олардың әртүрлі қабілеттіліктері бар, таблеткалар өндірісінде ішкі және сыртқы үйкелістерді жеңілдету үшін қолданылады.

Ішкі үйкелістерді азайту немесе жеңілдету үшін крахмал, тальк, майсыздандырылған сүт ұнтағы, ликоподий, каолиндер, талькумин (алюминий силикаты), бентонит, бор қышқылы, аэросил және крахмалдың әртүрлі түрлері қолданылады. Іштеріндегі ең

белсендісі картоп крахмалы болып табылады. Көмекші заттар оң әсерлі болғанымен, кейбіреулері ұзақ уақыт қолданғаннан, науқастың ағзасына кері әсер етуі мүмкін. Тальк, каолин, бентонит т.б силикаттар асқазан ішек жолының сілемейлі қабатын тітіркендіретін, гранулема туындайтын және алкалоидтардың ағзаға сіңімділік әсерін төмендетуі мүмкін заттар.

Осы жағдайларды ескере отырып, көптеген зерттеушілер талькті (біртіндеп немесе толық) майсыздандырылған сүт ұнтағымен, политетрафтор-этилен, крахмал немесе крахмал опасымен, аэросилмен, ПЭО-мен алмастыруды ұсынады.

Аэросил сфералы немесе сфера қалыпты ішкі үйкелісті қасиетін төмендетіп, картоп крахмалы секілді ұнтақтардың ағымдығын көбейтеді. Аэросилдердің мөлшері гранула үстін мономолекулярлы қабатпен қаптауға қанша керек болса, соншалықты болуы шарт. Ол мөлшер Таваши есептеуі бойынша 0,1-0,5% гранула массасына сәйкес келеді. Жоғары дисперсті крахмал және тальк эффективті сырғанағыш заттар болып табылады. Активтілігіне байланысты жоғары дисперсті (0,3-5мкм) тальктің 1%, төменгі дисперсті (0,3-1мкм) тальктің 3 % тең болады (экономия 300%). Бұл көрініс таблетка өндірісінде крахмалды қолдану мысалында да кездеседі.

Көмекші заттар фармацевтикалық өндіріс саласында технологиялық үрдістер сапалығын арттыру мақсатында да қолданылады. Мысалы, таблеткалаушы машина пресс қалпынан таблетканы итеріп шығаруды жеңілдету және аспап беттеріне жабыспауы үшін және қондырғы деталдарын өміршектігін ұзарту мақсатында майлағыш заттар қолданылады.

Майлағыш заттарға парафин, стеарин, какао майы, кальций және магний стеараты және басқалар жатады. Сонымен қатар, силикон сұйығы, поливинилпирролидон, полиэтиленоксидтер, синтетикалы балауыздар да майлағыштар ретінде қолдануға ұсынылған.

Бұл заттар жанасу беттерінде тек ысқыландуды төмендетіп қоймайды, бөлшектер деформациясын жеңілдетіп, бөлшектер микрокуыстарына майлағыш заттардың кіруіне көмектеседі және престеу қысымын біркелкі тарауына ықпал етеді. Майлағыш заттардың тиімділігі төменгі пуансоннан таблетканы итеріп шығаратын күш мәнінің төмендеуімен бағаланады және ол тиімділік коэффициенті деп аталынады. Тиімділік коэффициенті төменгі

пуансоннан итеріп шығарушы күштің жоғарғы пуансон пресстеуші қысым күшіне қатынасымен анықталады. Осы қатынас мәні қаншалықты төмен болса, қолданылған майлағыш зат тиімділігі соншалықты жоғары болады..

Тиімділіктері бойынша майлағыш заттарды келесі қатарға жатқызады: кальций стеараты – стеарин қышқылы –вазелин майы – тальк – твин-80 – полиэтиленоксид 4000.

Көмекші заттар, фармацияда, технологиялық үрдістерді жоғары дәрежеде орындалуын қалыптастыруымен қатар, дәрілік құралдарды жақсартылған биофармацевтикалық қасиеттерімен дайындауға үлесі зор. Кейбір сырқаттану кезінде дәрілік белсенді зат концентрациясын қанда бір деңгейде ұзақ уақыт сақтау керек болады. Р.И. Мустафина ақпараттары (1995) бойынша, көптеген төменгі молекулалы дәрілік заттардың фармакологиялық әсері, бір рет қабылдағаннан кейін, орта есеппен 3-6 сағат сақталынады.

Препараттың терапевтік әсерін жалғастыру мүмкіншілігі, дәрілік зат дозасын көбейту немесе оны енгізуін жиілету арқылы істелінеді. Бұл жағдай, (С.Н. Голиков, Г.А Гурьянов, В.К Козлов. 1989) дәрілік заттар концентрациясының қан жүйесінде ауытқуларына байланысты, жағымсыз құбылыстарға әкелуі мүмкін.

Дәрілік препараттардың терапевтік әсерін көтерудің тиімді бағыттарына дәрілік қалып әсерінің ұзартылған түрлерін дайындау жатады. Әсері ұзартылған (пролонгирленген) дәрілік қалыптарды пайдаланып терапевтік әсерді ұзарту – дәрілік қалыпты қабылдау ретін азайтады, сол арқылы қан жүйесіндегі дәрілік зат концентрациясының ауытқуларынан, препараттың улылығынан және жанама әері пайда болуынан құтылады. Сонымен қатар, препаратты қабылдау жиілігін қысқарту науқастың емделу режиміне қолайлы (Главатских С.А., 1993; Кирш Ю.Э., 1985).

Кәзіргі кезеңде дәрілік заттың фармакокинетикасына, биологиялық жеткіліктілігіне және метаболизіміне әсер ету принциптеріне байланысты әсері ұзартылған дәрілік құралдарды туындау 3 негізгі бағытта жүргізіледі: физиологиялық, химиялық және технологиялық. Дәрілік заттардың әсерін ұзартуда көмекші заттардың алатын орны маңызды.

Мысалы, матрицалы таблеткалар туындауда, дәрілік зат ортасына сіңдірілген матрица тор көзді құрылысы бар көмекші затқа жатады (Тенцова А. И., Добротворский А.Е., Егорова С.Н., 1985). Ал

матрица материалы асқазан-ішек жолында еруі немесе ерімеуі де мүмкін, соңғы жағдайда матрица ағзадан өзгеріссіз күйде, кеуекті ысқыш түрінде шығады. Осы екі күйде де матрица дәрілік затты асқазан-ішек жолындағы сұйықтармен жанасу бетінде кедергі (барьер) ролін атқарады және дәрілік заттың босап шығуын бақылайды.

Егер бірінші жағдайда дәрілік зат босап шығуы матрицаның жәй еруіне байланысты болса, екінші жағдайда дәрілік заттың матрицадан босап шығуы диффузия жылдамдығына байланысты. Диффузия жылдамдығы таблеткаларды престоу қысымына, матрица компоненттерінің дисперстік дәрежесіне және құрамда, еру кезінде матрица денесінде қуыстар пайда болуын қамтамасыз ететін тез ерігіш заттардың, бар-жоғына тәуелді болады.

Матрицаның физика-химиялық қасиеттеріне байланысты оларды – гидрофильді, гидрофобты және инертті деп бөледі. Гидрофильді матрицалар алу үшін целлюлоза туындылары: (гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгин қышқылы және оның натрий тұзы, хитозан, агар-агар, полимеры акрил қышқылының полимері(карбопол), винилпирролидон және басқалар қолданылады. (Беляев Е.Ю. 2000; Метелица В.И., Давыдов А.Б. 1989). Гидрофобты матрицаны табиғи балауыздар, синтетикалы моно-, ди- және триглицеридтер, гидрленген өсімдік майлары, майлы спирттер көмегімен дайындайды (Кириш Ю.Э., Соколова Л.В. 1983; Селезнев Е.Ф., Коробков Е.С. 1978).

Поливинилхлорид, полиэтилен, этилцеллюлоза, микрокристаллды целлюлоза, винилацетат сополимерлері, винилхлорид және басқалар (Тенцова А. И., Добротворский А.Е., Егорова С.Н., 1985) асқазан-ішек жолында ерімейтін инертті матрицалар түзеді. Инертті матрицаларды түзуге бейорганикалық, залалсыз, заттар: моногидрлі кальций фосфаты, кальций сульфаты, аэросил, барий сульфаты қолданылады.

Алыс шетелдерде матрицаға негіз ретінде метакрил және акрил қышқылдары сополимерлерін қолдану кең тараған. Ол препараттар ішінде «Rohm Pharma» фирмасы шығаратын «Эудрагит» көрнекті орын алады. Эудрагит бірнеше модификациялы түрінде шығарылады. Бұл препарат құрамына грануляттың екі түрі кіреді. Бір гранулят «жібермейтін», ал екінші гранулят «негізгі деп аталынған». Осы екі

грануляттар катынасын өзгерте отырып әсері ұзартылған препараттардан дәрілік белсенді заттардың босап шығу жылдамдығын реттеу мүмкіншілігі бар. Эудрагида S и L сополимерлерінің маңызды қасиеттерінің бірі – қышқыл ортада ерімеуі, бейтарап және сілтілі ортада баяу еруі ішекте еритін таблеткалар дайындауға тиімділігі.

Матрица туындаушы компоненттер ретінде интерполимерлі комплекстер (ИПК) қызығушылық тудырады. Демікпені (Астма) емдеуге қолданылатын препараттар «Теопэк» және «Комбипэк», қозуға қарсы препарат «Ортопэк» және антиаритмиялы әсерлі «Хинипэк» және басқа кейбір препараттар полиэтиленгликоль мен полиметакрил қышқылы интерполимерлі комплекстер негізінде дайындалған терапевтік әсерлері ұзартылған препараттар өкілдері. Сонымен қоса ИПК ішекте еритін препараттар дайындауға керекті материалдарға жатады.

Дәрілік препараттар құрамындағы кейбір көмекші заттар дәрілік заттың биологиялық жеткіліктілігіне ықпал етуі мүмкін.

Көмекші заттар таблеткалардан басқа да дәрілік қалыптар құрамына кіреді. Солардың ішінен жақпа майлар құрамына кіретін көмекші заттарды қарастырамыз. Құрамы бойынша жақпа майлар күрделі өнімдерге жатады. Сирек жағдайда ғана бір зат бір мезгілде қажетті фармакологиялық әсер және физикалық қасиет көрсетуі мүмкін. Жақпа майларды бірнеше ингредиенттерді біріктіру арқылы алады. Олардың компоненттерін дәрілік заттар және көмекші заттар деп бөлуге болады.

Дәрілік заттар жақпа майдың медицинада қолдануын анықтайтын фармакологиялық әсерлі заттар болып табылады.

Көмекші заттар дәрінің тиісті көлемін, дәрілік заттардың қажетті концентрациясын және физика-химиялық қасиеттерін - жұмсақ консистенциялық жағылғыштықты, балқуды қамтамасыз етеді.

Компоненттердің бұл тобы жақпа майлардың негіздері (Basis unguenti) деп аталады. Сирек жағдайда «Constituens» және «Exipiens» терминдері қолданылады.

Жақпа майлардың фармакологиялық әсері көптеген себептерге байланысты болып келетін күрделі үрдіс болып табылады. Қазіргі кезде бір дәрілік препараттың бір түрінде әр түрлі қасиеттер көрсетуі оның жақпа май құрамына енгізілуіне ғана емес, қандай негізіне

жасалғанына байланысты екені дәлелденген. Мысалы, вазелинде дайындалған пенициллин жақпа майының белсенділігі аз, ал гидрофильді вазелин-ланолин негізінде дайындалған сол жағылма пенициллинге тән антибиотикалық қасиет көрсетеді. 5 % вазелин негізінде қолданылатын салицил қышқылы әлсіз кератолитикалық әсер көрсетіп, қанға өте аз мөлшерде түседі. Осы препарат жалаңаш терісіне жағылған қоян қанының құрамынан 3 сағаттан кейін салицил қышқылы 1,4-4,3 мг % концентрацияда анықталған. Ал сулы эмульсионды негізде дайындалған осы 5% препарат кератолитдік әсер көрсетіп, салицил қышқылының едәуір мөлшерінің сіңірілуін қамтамасыз етеді. Осы препаратты қоян терісіне жаққан кезде, бір сағаттан кейін қан құрамында 1,5-3 мг %, ал 3 сағаттан кейін 10-16мг% салицил қышқылы табылған.

Келтірілген деректерге сүйеніп жақпа майларды әсері жағынан бір текті комплекс, ал негіздерін – жақпа май фармакодинамикасына қатысып, терапевтік әсеріне ықпал ететін белсенді компонент ретінде қарастыруға болады.

Жақпа майлар негіздері – препарат фармакодинамикасына әсер етумен қатар, олардың сақталу кезіндегі тұрақтылығына әсер етеді. Тұрақты ұзақ уақыт сақталатын жақпа майларды химиялық индифферентті яғни, жарық, ауа, ылғал, микроорганизмдердің әсеріне тұрақты, жағылма компоненттерімен химиялық әрекеттесуге түспейтін және ескерілмейтін негіздерді қолдану арқылы алуға болады.

5.4.2. Жақпа май негіздері.

Қазіргі кезде жақпа май негізі немесе оның компоненттері ретінде қолданылатын әр текті көмекші заттар ассортиментін шығу тегі бойынша табиғи және жасанды деп бөлуге болады. Соңғы топқа әртүрлі синтетикалық және жартылай синтетикалық заттар, сонымен қатар табиғи өнімдерден құралған түрлі композициялар жатады.

Өнімдерді химиялық табиғаты жағынан келесі топтарға жіктейді:

- 1) майлар және оның туындылары;
- 2) май тәріздес заттар;
- 3) көмірсутектер;
- 4) эмульсиялық негіздер;
- 5) гидрофильді колоидты (майсыз) негіздер.

5.4.3. Майлар және олардың туындылары

Майлар дегеніміз жоғары май қышқылды глицериннің күрделі эфирлер тобын айтамыз.

Табиғи майлар триглицеридтердің, яғни глицериннің толық күрделі эфирлерінің шекті және шексіз қышқылдарымен қоспасы. Ди- және моноглицеридтер майлар құрамында сирек кездеседі. Жануарлар майлары құрамында холестерин, өсімдік майлары - фитостериндер болуымен ерекшеленеді. Майлар жақпа майлар негізі ретінде ежелден бері қолданылады, және қазірге дейін өзінің мәнін жойған жоқ.

Жануарлар майлары

Жылқы майы - сарғыш реңді жағылма тәрізді консистенциялы негіз. Тыныштық күйінде бөлме температурасында ол кристалданып, сұйық және қатты фракцияларға бөлінеді. Құрамын қанықпаған майлы қышқылдар кіруімен бағалы.

Шошқа майы (*Adeps suillus seu Axungia porci seu porcina*) - дәріхана майларының ішінен ең көп қолданылатын шошқа майы. Ол құрамында холестериннің аз мөлшері бар, пальмитин, стеарин, олеин және линоль қышқылдары трилицеридтерінің қоспасы болып табылады. Шошқа майы жақсы консистенциялы әлсіз иісті 30-46 °C температурада балқиды, жаңа күйде теріні тітіркендірмейді, терінің демалуына кедергі жасамайды, эмидермис арқылы оңай еніп теріге дәрілік заттарды оңай өткізеді. Шошқа майы басқа балауыздар, майлар, көмірсутектер, қара майлар және май қышқылдарымен оңай араласып балқиды, әртүрлі дәрілік препараттармен араласу мүмкіндігі бар.

Бұқа майы (*Sebum bovinum*) - қатты майларға жатады. Ол миристин линоль, негізінен пальмитин, стеарин және олеин қышқылдарының үшглицеридтерінен тұрады. Бөлме температурасында ол барынша қатты, сарғыш реңді және өзіне тән иісі бар. Балқу температурасы 40-50 °C (52 °C-қа дейін).

Экстра бұқа майы - сиыр майының жеңіл балқитын тазартылған фракциясы. Ол 32°C температурада балқитын ақ түсті жұмсақ, жеңіл жағылғыш масса. Әлсіз иісі бар және жағылма негізі ретінде қолдануға болатын шошқа майының жақын аналогы болып табылады.

Қаз майы (*Axungia ansetina*) - қиын қататын майлар қатарына жатады, жағылма құрамында үсіген теріні емдеу мақсатында қолданылады.

Өсімдік майлары

Өсімдік майларының көбі сұйық майларға жатады. Сұйық консистенциялы болуы себебінен сұйық майларды таза күйінде жақпа майлар негізі ретінде қолдану қолайсыздау. Олар қатты майлар, балауыздар және басқа тығыздағыштардың өсімдік майларымен балқымасы ретінде күрделі жақпа майлар құрамында көптеп қолданылады.

Көптеген өсімдік майларының жоғары бактерицидтік қасиеттері бар.

Өсімдік майларының эпидермиске өту қабілеті жоғары, сондықтан жақсы сіңірілетін жақпа май негіздерін алу үшін бағалы компоненттер болып табылады.

Күнбағыс, арахис, мақта, күнжіт, соя, бадам, шабдалы, өрік, алша, қара өрік майлары көп қолданылады. Соңғы аталған бес өсімдік майлары жағымды иісімен, жоғары сапалығымен ерекшеленеді және көбіне косметикалық препараттар дайындауда пайдаланады.

Какао майы (*Butyrum seu oleum Cacao*) - какао майы қатты өсімдік майлары қатарына жатады және құрамы әр түрлі май қашқылдарынан түзілген аралас үшглицеридтерден тұрады. Какао майының негізгі компоненттері: пальмито, диолеин (54,7%), олео, дистеарин (24,9%), олео, пальмитостеарин (20,3%) болып табылады.

Какао майы әлсіз иісті және қышқылдық саны төмен. Бөлме температурасында қатты күйде, 30-34°C-та балқиды. Ашуы қиын.

Гидрогенделген майлар

Сұйық өсімдік майларын катализдік гидрлеу арқылы алынатын жартылай синтетикалық өнімдер. Гидрогендеу әсерінен қанықпаған глицеридтердің қаныққан қышқылдар глицеридтеріне айналуы нәтижесінде сұйық майлар қоюланады және қатты күйге ауысады. Гидрогендеу дәрежесін өзгерте отырып, сұйық майлардан кез келген консистенциялы өнімдер алуға болады.

Гидромай, саломас (Adeps hydrogenisatus). Тазартылған өсімдік майларынан алынған гидрогенделген май, шошқа майына ұқсас, бірақ тығыздау.

Өсімдік майы (Axungia vegetabilis) – гидрогенделген май (80-90%) және өсімдік майынан (20-10%) тұратын балқыма.

Комбий май (Adeps compositus) - тағамдық саломас (55%), өсімдік майы (30%) және сиыр, шошқа немесе гидрленген кит майларының (15%) қоспасы.

Соңғы екі өнім шошқа майына өте ұқсас және жақпа май негізі ретінде қолдануға болады.

Стеарин қышқылы (Acidum stearinicum) – $C_{17}H_{35}COOH$. Қатты, сынғыш, ақ түсті, майлы, кристалды масса. Қатты майларды гидролиздеу арқылы алады. Бөлме температурасында жеңіл жіп тәрізді формаға айналады. Таза күйде $69,3^{\circ}C$ температурада балқиды. Майлар, балауыздар, көмірсутектермен балку температурасында жеңіл араласады. Күйдіргіш және көмірқышқылды сілтілермен өндегенде бейтараптанып қатты сабындар түзеді.

Өнімнің қышқылды реакциялы ортасына байланысты медициналық майлар құрамында қолданылмайды.

Май тәрізді заттар

Май тәріздес заттар дегеніміз - құрамы жоғары май қышылдарымен бірге жоғары молекулалы бір атомдық спирттер эфирлерінен тұратын табиғи өнімдер. Бұл топтың негізгі өкілдері болып балауыздар саналады.

Ланолин (Lanolinum. Adeps lanae). Химиялық құрамы бойынша ланолин жоғары молекулалық спирттер, соның ішінде холестерин, изохолестерин, церил ($C_{27}H_{55}OH$) және карнаубил спирттерінің, атап айтқанда миристин ($C_{13}H_{27}COOH$), пальмитин ($C_{15}H_{31}COOH$), карнауб ($C_{23}H_{47}COOH$) және церотин ($C_{25}H_{51}COOH$) тәрізді жоғары май қышқылдары мен олардың күрделі эфирлерінің қоспасы. Холестерин және изохолестериннің мөлшері 20%, оның ішінде 3-4%-ы бос, ал қалғандары күрделі эфир түрінде.

Химиялық құрамы бойынша ланолин адам терісінің майына ұқсас келеді. Тазарту әдісіне байланысты ланолин сары немесе қоңыр-сары түсті, өте тұтқыр, жақпа май тәрізді өзіне тән иісі бар масса. $31-43^{\circ}C$ температурада майлы сұйықтық түзе отырып

балқиды. Майлар, балауыздар, көмірсутектермен жеңіл балқиды. Химиялық тұрғыдан ланолин өте тұрақты, қиын тотығады, қиын сабынданады, бейтарап, сақтаған кезде тұрақты. Ланолин көптеген дәрілік препараттармен қиын әрекеттеседі.

Эмульсиялаушы қабілетінің болуына байланысты сулы жақпа майлар дайындауда кеңінен қолданылады. Ланолинді қосу жақпа майлардың теріден жуылуын жеңілдетеді.

Тері асты майына ұқсастығына қарамастан, жоғары тұтқырлығына байланысты ланолин шошқа майымен салыстырғанда теріге қиын сіңеді және дәрілік заттарды баяу өткізеді.

70 бөлік ланолин және 30 бөлік судан тұратын, ақшыл-сары түсті массаны «сулы ланолин» (*Lanolinum hydricum seu Adeps lanae cum aqua*) деп атайды. Фармакопея нұсқауы бойынша рецепттерде белгіленген жағдайда сулы ланолин босатылады.

Спермацет (*Cetaceum*) - кашалоттардың ерекше бас қуысының ішінен алынған балауыз тәрізді өнім. Негізінен пальмитин және стеарин қышқылдарының цетил эфирінен тұрады.

Бөлме температурасында қатты, ұстағанда майлы перламутр жылтыры бар, әлсіз иісті кристалдық масса, 42-54°C-та балқиды. Майлармен, балауыздармен, вазелинмен жеңіл балқиды.

Цетил спирті (*Spiritus cetylicus*) – $C_{16}H_{33}OH$. Спермацеттің сабындану өнімі. Қатты, ұстағанда майлы, ақ түсті кристалды зат. 50°C-та балқиды. Майлар және көмірсутектермен араласады.

Эмульсиялаушы қасиеті бар. Құрамында 5% цетил спирті бар майлы және көмірсутекті балқымалар суды 50% дейін майдағы су типіндегі тұрақты эмульсия түрінде инкорпорирлейді.

Стеарил (октодецил) спирті (*Spiritus stearylicus*) – $C_{18}H_{37}OH$. Цетил спиртімен бірге спермацеттің құрамында кездеседі және оны сабындау реакциясы нәтижесінде алуға болады. Ақ түсті кристалды өнім, 59°C-та балқиды. Цетил спиртінің аналогы болып табылады, эмульсиялаушы қасиеті бар.

Балауыз. Ара балауызы (*Cera*). Ара балауызы жоғары май қышқылдарының, шекті жоғары молекулалық спирттердің, күрделі эфирлердің және көмірсутектердің қоспасы болып табылады. Балауыздың қашқылдық бөлігі пальмитин, неоцеротин ($C_{24}H_{49}COOH$), мелиссин ($C_{30}H_{61}COOH$) және негізінен церотин қышқылдарынан тұрады.

Табиғи балауыз қатты, сынғыш, сындырғанда қоңыр-сары немесе жасыл-қоңыр-сары түсті кристалдық масса, иісі бал иісіне ұқсас 63-65°C та балқиды.

Көмірсутектер

Вазелин (Vaseline). Жоғары молекулалық қаныққан (парафин) немесе полиметиленді (нафтендер) көмірсутекердің гель тәрізді қоспасы.

Бөлме температурасында жұмсақ, теріге оңай жағылады және ұнтақ тәрізді заттармен жақсы араласады, 37-50°-та балқиды. Майлармен, парафинмен, балауыздармен жеңіл балқиды. Химиялық тұрғыда вазелин өте тұрақты және индифферентті, майлардан, айырмашылығы олар сабынданбайды, сондықтан вазелинді жақпа майлар ұзақ уақыт жақсы сақталады.

Сапалы вазелин реакциясы бейтарап болып келеді, теріні және кілегейлі қабатты тітіркендірмейді.

Вазелин стандартты негіз балып табылады, рецептте жақпа май негізі көрсетілмеген жағдайда вазелин қолданылады.

Майларға қарағанда вазелин теріге сіңбейді, ылғалды кілегейлі қабықта өте қиын таралады, дәрілік заттарды ұлпаларға өте баяу және аз мөлшерде өткізеді.

Петролят (Petrolatum) - мұнай қалдықтарынан алынатын, вазелиннің жоғары температурада балқығыш аналогы.

Англосаксон елдерінде «Petrolatum» термині вазелинді белгілеу үшін қолданылады. Ол гидрофилді балауыз қоспасы бар вазелин.

Вазелин майы. Сұйық парафин (Oleum Vaselini. Paraffinum liquidum). Мұнай өңдеу өнімдері - жоғары молекулалы қаныққан немесе полиметиленді көмірсутектердің сұйық түссіз қоспасы.

Химиялық тұрғыдан вазелинге ұқсас. Күрделі негіздердің құрамында оларға жұмсақ консистенция беру үшін қолданылады. Көбінесе вазелинді жақпа майларға енгізілген суспензиялық фазаның қатты дәрілік препараттарын дисперсиялауды жеңілдететін зат ретінде қолданылады.

Парафин (Paraffinum) - Бір-бірінен балку температурасы бойынша ажыратылатын жоғары молекулалық шекті көмірсутектердің қоспасы болып табылатын қатты микрокристалдық өнімдерді парафин деп атайды. Жұмсақ парафин (Paraffinum molle)

42-46°C температурада, ал қатты парафин (Paraffinum solidum) 50-60°C температурада балқиды.

Химиялық тұрғыдан алғанда парафиндер вазелинге ұқсас, тығыздаушы ретінде күрделі жағылмалық негіздердің құрамында қолданылады. Құрамында парафині бар балқымалардың кристаллизацияға ұшырау қабілеті бар.

Озокерит (Ozokeritum) - Челекен аралынан (Каспий теңізі), Кавказдан, Байкалдан, Өзбекстаннан (Ташкент маңы), Галициядан алынатын балауыз тәріздес табиғи минерал, церезинді яғни жоғары молекулалы парафинді көмірсутектердің қоспасы болып табылады, сонымен бірге құрамында смолалар және күкірттің өнімдері бар.

60°C тан жоғары температурада балқитын балауыз тәрізді сарғыш түсті масса- смоласыздандырылған озокерит түрінде күрделі негіздердің құрамында қоланылады.

Церезин (Ceresinum) – тазартылған озокерит - басқа қоспалардан тазартылған көмірсутекті қоспа. 68-72° C температурада балқитын аморфты, түссіз, қатты, сынғыш масса. Химиялық индиферентті. Кристалданбайтын балқымалар түзе отырып майлармен және көмірсутектермен жақсы балқиды.

Жасанды вазелин (Vaselinum artificiale) – сұйық, жұмсақ және қатты парафиндерден смоласыздандырылған озокерит немесе церезиннен, кейде петролятум қосып дайындалатын күрделі балқымалар. Құрамы күрделі болған сайын бұл балқымалардың сапасы да жақсы болады. Азкомпонентті балқымалар синерезиске (сұйық фазаның бөлінуі) және қатты компоненттерінің кристалдануға бейімділігімен ерекшеленеді. Церезин және петролятум қатысында соңғы кемшілікті жоюға болады.

Құрамында смоласы (канифоль) бар жасанды вазелиндердің қышқылдық саны жоғары және медициналық мақсатта қолдануға жарамсыз.

Эмульсиялық жақпа майлар негіздері.

Эмульсиялық жақпа майлар дегеніміз - құрамында суы бар, тұтқыр ортада эмульсияланған жасанды композициялар. Эмульсиялық негіздерінің жақпа майлар құрамындағы дәрілік заттардың тері арқылы резорбциялауын күшейту қабілеті бар.

Эмульсиялық негіздерде дайындалған препараттардың жоғары емдік белсенділіктерінің бірнеше себептері бар. Майда тамшыларға айналған эмульсияланған сулы ерітінді жақпа майды ысқылап жағу кезінде механикалық түрде май және тері бездерінің ағымына еніп, сіңірілу мүмкіндігін жақсартады. Сонымен бірге тұтқыр май тәріздес тасымалдағыш массасына енгізілген майда дисперсияланған су, жеткілікті дәрежеде булану қабілетін жоғалтады. Сондықтан, қалың етіп жағылған эмульсиялық жақпа майлар терінің транспирациясын қиындатады және оның мацерациясы мен қызуын туғызады, ол терінің қанға толуына әкеп соғады. Жеңіл қызарған терінің дәрілік заттарды сіңіру қабілеті жоғары. Құрамында едәуір мөлшерде су болуына байланысты эмульсиялық негіздер сусыз негіздерге қарағанда арзандау келеді.

Гидрофильді-коллоидты (майсыз) негіздер

Өзінің табиғаты бойынша бұл негіздер гель типтес, құрылымдық беріктігі аз және механикалық әсерлер кезінде тиксотропты күйдіруге бейім келетін коллоидты жүйелер.

Құрамында беттік белсенді заттары бар көптеген гидрофильді негіздер теріге жақсы сіңіп, дәрілік заттардың резорбциялануына мүмкіндік береді. Кейбіреулері керісінше тез құрғап теріде тығыз қорғаныс пленка түзеді.

Бұл топқа келесі көмекші заттар жатады:

1. Крахмалды негіздер
2. Глицерин жағылмасы
3. Трагакантты негіздер
4. Желатинді негіздер
5. Агарлы негіздер
6. Сабынды негіздер. **Калий сабыны. Жасыл сабын**
7. Полиэтиленгликольді негіздер
8. Фитостеринді негіздер

Көмекші заттарға қойылатын талаптар – жалпы бекітілген белгілі талаптардан басқа, өте қажетті қосымша заттарды, әсіресе тағамдық заттарды микробтық ластанудан тазартуға деген талапты күшейтуді қамтамасыз ету қажет. Көмекші заттардың микробтық ластанудан тазалауды иондалған жарықпен, УК жарығымен, механикалық жолдармен т.б. жүргізеді.

Қазіргі уақытқа дейін (2003-2004 жж) ТМД-да және АҚШ-тан басқа шетелдік мемлекеттерде микробтармен ластану нормасы дәрілік және көмекші заттарға бекітілген жоқ.

Қазіргі кездегі жаңа көмекші заттарды тудыру бағытындағы таңдау тенденциясы келесі үш бағытқа бөлінеді:

- Ағзаға биоактивті заттарды *өткізгіштер* (БАВ) – белсенді заттарды ағзаға сіңірілуіне бейімдеуші заттар. Мысалы, диметилсульфоксид. Ол клетка мембраналарының өткізгіштігін жоғарылатады.
- Дәрілік заттың әсер ету *ұзақтығын* – және дәрілік заттың берілген жылдамдықпен дәрілік қалыптан бөлініп шығуын (*клатратотүзушілер*) қамтамасыз етушілер.
- Қосымша және биологиялық белсенді заттармен *кешен түзуші* және *клатралды қосылыстар* түзуші қосылыстар.

Зертханалық жұмыстар

Келесі оқып-үйрену тапсырмаларын орынданыздар.

№ I тапсырма:

Жақпа майлардан дәрілік заттардың босап шығу үрдісіне көмекші заттардың химиялық табиғатының ықпалын «агар пластинкасы» әдісін қолданып анықтау.

5.5.1. №1 тапсырманы орындауға әдістемелік ұсыныстар

Жақпа майлар препараттарынан (сульфаниламид, жергілікті анестетиктер және басқалар) дәрілік заттардың босап шығуына көмекші заттар табиғатының ықпалын зерттеу «агар пластинкасына» тікелей диффузия жүргізу арқылы анықтау ыңғайлы. Себебі зерттелетін препараттар белсенді заттары реактивтер арқылы боялған аумақтар түзеді, осы арқылы дәрілік заттардың миграциясын салыстырмалы бағалауға тиімді: боялған аумақ үлкен болса, дәрілік заттың босап шығу жылдамдығы жоғары болады.

Агар гелін және агар пластинкасын дайындау № 2 жұмыстың 1 тапсырмасында келтірілген.

5.5.1.1. Жақпа майды дайындау

10 % стрептоцид жақпа майларын табиғаты әртүрлі негіздер қолданып дайындайды.

Екі препараттың белсенді заты – стрептоцид дисперстігі дәрежесі бірдей, 0,1 мм. № 2 сабақта 2 әдіс бойынша «in vitro» тәжірибелерінде дәлелденген нәтижелер бойынша осы дәрежедегі стрептоцид ұнтағының дисперстігі дәрілік қалыптан оның толық босап шығуына оңтайлы.

Тәжірибелер нәтижесі көрнекті болу үшін, жақпа майлар негіздерін жоғары және төмен диффузиялық көрсеткішті өкілдерін алу керек. Мысалы, метилцеллюлоза гелін және вазелин немесе Е.Н. Кутумова жазбасы бойынша құрамдағы эмульсионды негіз және вазелин.

Метилцеллюлоза немесе натрий карбоксиметилцеллюлоза кіретін суда еритін негіздер екі сатыда дайындалады: алдымен жоғары молекулалы қосылыс ұнтағын, жазбада көрсетілген көлемінің жартысына тең 70°C қыздырылған тазартылған сумен малшындырады, 30-40 минуттан кейін туындаған гельге сумен глицериннің қалған бөлігін қосады. Қоспа үнемі механикалық араластырғышпен араластырылып отырады.

Е.Н.Кутумова жазбасы бойынша эмульсионды негіз

Бұл жазба құрамы:

эмульгатор Т-2 10 %,

тазартылған су 30 % және

вазелин 60 % .

Негіздің дайындалуы: су моншасында фарфорлы табақшада эмульгатор Т-2 балқытылып вазелинмен қосылады. Қоспа химиялық стаканға көшіріледі, үстіне $60-70^{\circ}\text{C}$ қыздырылған тазартылған су үнемі араластырыла отырып, сыздыктатылып құйылады.

Эмульгирлеу кезінде қоспаны салқындату үшін стаканды, $17-18^{\circ}\text{C}$ суық су құйылған РТ-2 микроұсақтағыштың пластмассалы сауытына қойып, аппарат көмегімен минутына 3000 айналымды жылдамдықпен қоспа массасы салқындағанша және біркелкі кілегейлі болғанынша араластырады.

Жақпа майды дайындау кезінде, фарфорлы табақшада негіздің дәрілік зат массасына тең мөлшері су моншасында балқытылып, стрептоцидтің алдын-ала спиртпен 0,1 мкм дәрежесінде ұнтағымен тыңғылықты араластырылады. Содан кейін негіздің қалған бөлігі

бөлшектеліп қосылып, препарат массасы салқындағанша араластырылады.

Жақпа майлардан стрептоцидтің босап шығу жылдамдығын көмекші «агар пластинкасы» әдісін қолданып анықтау № 2 сабақтағы № I тапсырмада көрсетілген әдістеме бойынша жүргізіледі.

Өлшеулер нәтижелерін математикалық-статистика әдістерімен өңдейді.

Алынған нәтижелер (3 өлшеудің орташа мәндері) күнделікке кесте түрінде жазылады (8 кесте).

8 кесте

Әртүрлі негіздерден дайындалған жақпа майлардан стрептоцидтің диффузиясы

Май негізі	Боялған аумақ диаметрі, мм		
	I сағат	2 сағат	3 сағат
Эмульсионды	$18,5 \pm 0,29$	$24,0 \pm 0,29$	$28,3 \pm 0,38$
Вазелин	$16,17 \pm 0,19$	$19,5 \pm 0,58$	$21,7 \pm 0,38$

Қорытынды: Агарға диффузиялау әдісі бойынша анықталғандай стрептоцидтің біркелкі дисперсті фракциясының жақпа майдан босап шығу жылдамдығы, эмульсионды негізде дайындалған препаратта вазелинді негізбен дайындалған препаратпен салыстырғанда жоғары болып келеді.

Сонымен, осы әдіс жақпа майлар технологиясында олардың негізін таңдап алу үшін бағыт бере алады.

№ 2 тапсырма:

Жақпа майлардан дәрілік заттардың босап шығу үрдісіне көмекші заттардың химиялық табиғатының ықпалын жартылай өткізгіш мембрана пайдаланып, диализ әдісін қолданып анықтау.

5.5.2. №2 тапсырманы орындауға әдістемелік ұсыныс

Дәрілік заттардың жақпа майлардан босап шығу дәрежесінің жақпа май негіздері табиғатына тәуелділігін бағалау үшін диализдеу (мембрана арқылы тікелей диффузия) әдісі жарамды. Диализатқа босап шыққан препарат мөлшерін әртүрлі физика-химиялық

әдістермен (фотометрия, спектрофотометрия) анықтайды. Диализдеу әдісі бойынша орындалған тәжірибелер нәтижелері биологиялық жағдайға жақындастырылған, себебі тәжірибе жағдайын стандартты талаптарға сәйкес өткізуге мүмкіншілік бар.

Дайындалған жақпа майлардан босап шыққан стрептоцид мөлшерін анықтау - диализдеу басталғаннан кейін 0,5; 1,5; 2,5 сағатта №2 жұмыстағы № 2 тапсырма әдістемесі бойынша жүргізеді.

Рецепторлы құбыршалардан сынамаларды алған сайын, оның орнына сонша көлемді су қосып отырады. Сынамаларда препараттың сандық мөлшері анықталады.

5.5.2.1. Стрептоцидты сандық анықтау

Сыйымдылығы 50 мл өлшегіш сауытқа 1 мл сынаманы ауыстырып 0,9% натрий хлориді ерітіндісімен белгіленген деңгей сызығына дейін толтырады. Дайындалған ерітіндінің оптикалық тығыздығын қолданыстағы спектрофотометр көмегімен (температура 20°C, толқын ұзындығы 250 нм, кювета 10 мм) анықтайды. Бақылау ерітіндісі ретінде препарат қосылмаған физиологиялық ерітіндіні мембрана қабатынан өткізілген сұйық пайдаланылады.

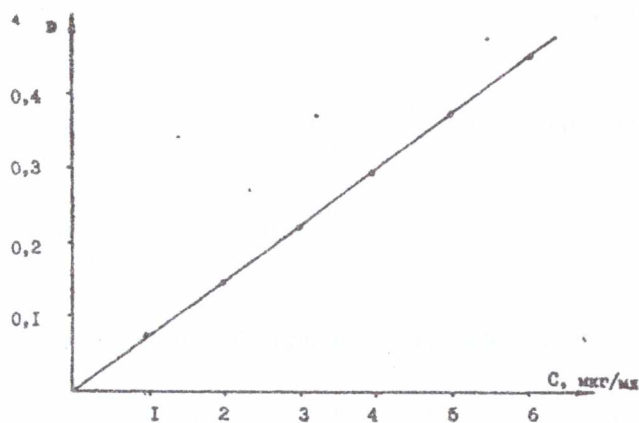
Стрептоцид мөлшерін (мкг/мл) оптикалық тығыздық мәнін пайдаланып калибрлеу қисығы бойынша табады.

Калибрлеу қисығын құрастыру

Калибрлеу қисығын құрастыру үшін 0,1 г (дәл өлшем) стрептоцидті 100 мл өлшегіш сауытқа көшіреді, үстіне 20 мл физиологиялық ерітінді және 1 мл натрий карбонаты ерітіндісін қосады. Дәрілік зат ерігеннен кейін физиологиялық ерітіндімен сауыт белгісіне дейін толтырады. 1 мл алынған ерітіндіде (А) 1 мг (100 мкг) стрептоцид бар. 1 мл А ерітіндісін 50 мл ерітінді Б) өлшегіш сауытта физиологиялық ерітіндімен сауыт белгісіне дейін сұйылтады. Содан кейін жұмыстық стандартты ерітінділер дайындайды. Ол үшін 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 мл Б ерітіндісін сыйымдылығы 10 мл пикнометрге ауыстырып физиологиялық ерітіндімен белгіленген деңгейге дейін толтырады. Осылай алынған жұмыстық стандарты ерітінділерде 1, 2, 3, 4, 5, 6 мкг/мл стрептоцид концентрациясы бар.

Ары қарай ерітінділер оптикалық тығыздығын өлшеу жоғарыда келтірілген әдістеме бойынша жүргізіледі.

Алынған оптикалық тығыздық көрсеткіштері бойынша калибрлеу қисығы құрастырылады



5 сурет. Стрептоцидті сандық анықтауға арналған калибрлеу қисығы

Белгілі уақыттан кейін дәрілік қалыптан босап шыққан стрептоцид концентрациясын (X , мг %) есептеу төменгі формула бойынша жүргізіледі:

$$X = \frac{C \times V \times 100}{10^3 \times V_1} + X_0$$

C – калибрлеу қисығы бойынша табылған стрептоцид мөлшері, в мкг/мл;

V – сынаққа алынған ерітінді көлемі, мл (50 мл);

V_1 – сынаққа алынған диализат мөлшері, мл (1 мл);

X – алдында алынған диализаттағы стрептоцид мөлшері, мкг/мл.

Ескерту: Бірінші жарты сағаттан кейін босап шыққан стрептоцид мөлшерін анықтағанда $X=0$.

Есептеу мысалдары

Вазелин негізінде дайындалған жақпа май 1 мл диализаттағы стрептоцид:

$$0,5 \text{ сағатта} - 0,4 \text{ мкг/мл} \quad X_1 = \frac{0,4 \times 50 \times 100}{10^3 \times 1} = 200_{\text{мг}} \%$$

$$1,5 \text{ сағатта} - 0,65 \text{ мкг/мл} \quad X_2 = \frac{0,65 \times 50 \times 100}{10^3 \times 1} + 0,4 = 4,40_{\text{мг}} \%$$

$$2,5 \text{ сағатта} - 1,2 \text{ мкг/мл} \quad X_3 = \frac{1,2 \times 50 \times 100}{10^3 \times 1} + 0,4 + 0,65 = 7,05_{\text{мг}} \%$$

Эмульсионды негізде дайындалған жақпа май 1 мл диализаттағы стрептоцид:

$$0,5 \text{ сағатта} - 0,75 \text{ мкг/мл} \quad X_1 = \frac{0,75 \times 50 \times 100}{10^3 \times 1} = 3,75_{\text{мг}} \%$$

$$1,5 \text{ сағатта} - 1,25 \text{ мкг/мл} \quad X_2 = \frac{1,25 \times 50 \times 100}{10^3 \times 1} + 0,75 = 10,5_{\text{мг}} \%$$

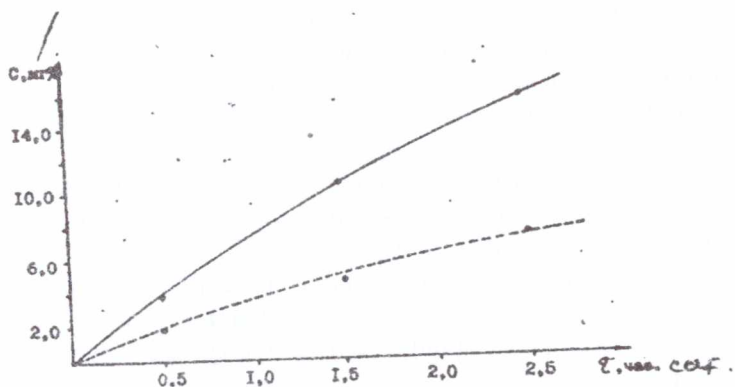
$$2,5 \text{ сағатта} - 1,75 \text{ мкг/мл} \quad X_3 = \frac{2,72 \times 50 \times 100}{10^3 \times 1} + 0,75 + 1,25 = 15,60_{\text{мг}} \%$$

Белгіленген уақыттардан (0,5; 1,5; 2,5 сағат) кейін анықталған стрептоцидтің босап шыққан мөлшерін 9 кестеге орналастырып, сол нәтижелер негізінде препараттың жақпа майдан босап шығу дәрежесін сипаттайтын диаграммалық қисық алынады.

9 кесте

Әртүрлі негіздерден дайындалған жақпа майлардан стрептоцидтің диффузиясы

Май негізі	Стрептоцидтің босап шыққан мөлшері, мг %		
	0,5 сағат	1,5 сағат	2,5 сағат
Эмульсионнды	3,75	10,50	15,60
Вазелин	2,00	4,40	7,05



7 сурет. Стрептоцидтің жақпа майдан босап шығу дәрежесінің жақпа май негізіне байланыстылығы _____ эмульсионды негіз; --- - вазелинді негіз.

Қорытынды: Диализдеу әдісі бойынша жүргізілген тәжірибелер нәтижесінде эмульсионды негізді препаратта стрептоцидтің дәрілік қалыптан босап шығу дәрежесі вазелинді негізді препаратқа қарағанда едәуір жоғары.

Диализдеу мен «агар пластинкасы» әдістері бойынша алынған нәтижелер бір-біріне сәйкес, яғни объективті.

Алынған деректер жақпа майлар дайындау тәжірибесінде негіздер табиғатының терапевтік тиімділігі жоғары препараттар алуда маңызды орын алатынын ескеру керектігін дәлелдейді.

№ 3 тапсырма:

Жақпа майлардан дәрілік заттардың жануар қанына сіңу жылдамдығына көмекші заттардың (жақпа майлар негіздері) химиялық табиғатының ықпалын «in vivo» әдісімен анықтау.

5.5.3. №3 тапсырманы орындауға әдістемелік ұсыныс

Дәрілік заттардың дәрілік қалыптан босап шығу және ағзаға сіңу кинетикасы үрдістеріне көмекші заттар табиғатының ықпалын, басқа да фармацевтикалық факторлар ықпалдары сияқты зертхана жануарларын пайдаланып анықтау.

Зерттеу объектілері ретінде вазелин және Е.Н.Кутумова жазбасы бойынша эмульсионды негізінде дайындалған 10 % стрептоцид жақпа майлары қолданылады.

Препараттарды дайындау жоғарыда көрсетілген № I тапсырма бойынша жүргізіледі, дайындауға алынатын стрептоцид дисперстігі біркелкі 0,1 мкм.

№ 2 тәжірибелік жұмыста орындалған «in vitro» тәжірибелері нәтижелерінде белгілі болғандай, дәрілік белсенді заттың оңтайлы босап шығуы стрептоцид жақпа майлары үшін 0,1 мкм.

Сульфаниламид препараттарын тәжірибеге алу оларды зертхана жануарлары (тышқандар, егеуқұйрықтар, қояндар және иттер) биологиялық сұйықтарында (қан, зәр) анықтау әдістемелерінің жеңілдігіне байланысты.

Тәжірибелер нәтижелері объективті және статистикалы дұрыс болуы үшін, әрбір тәжірибеге 2-3 жануар алынуы керек, ал зертханалық оқып-үйрену мақсатында 1 препаратқа 1 жануар пайдаланумен шектелуге болады.

Тәжірибені Шиншилла тұқымды жасы және салмақтары шамамен бірдей 2 қоянға жүргізеді. Жануарларды алдын-ала өлшейді, нәтижелерін күнделікке жазып алады.

Жануарлардың 5x5 см арқасының төменгі аумағында жүні тықырлап қырқылған терісіне 0,5 г/кг есебінен жақпа майды, шыны таяқшамен немесе пластикалы шпательмен сіңдіре жағады. Қан сынамаларын шприц көмегімен 0,5; 1,0 және 2,0 сағаттардан кейін құлақ көк тамырынан алады.

5.5.3.1. Сульфаниламид препараттарын фотоколориметриялық әдіспен сандық анықтау

Әдістеме диазотталған сульфаниламид препараттарының фенолдар (резорцин, морфин т.б.), ароматты аминдар қосылыстарымен (нафтиламин т.б.) түсті бояулы сұйықтар – азобояуларын түзуіне негізделген.

5.5.3.2. Стрептоцидті (норсульфазолды т.б. ароматты амин қосылыстарын) қан құрамында анықтау

Құрғақ центрифугалық пробиркаларға 3,8 мл тазартылған су құяды, үстіне шприцпен зертхана жануарынан алынған 0,2 мл қанды қосады, тыңғылықты араластырып, араласқан сұйықпен инені немесе микропипетканы шайып алады, гемолиз жүру үшін бірнеше минутқа

қалдырады. Қан ерітіндісі құрамынан ақуыздарды тұнбаға түсіру үшін 1 мл 15% ұшхлорлы сірке қышқылын қосып тыңғылықты араластырып 10 минут бойына 6000 айналым/мин. жылдамдықпен центрифигурлейді. Шыны түтіктерге 2,5 мл центрифугатты, 0,1 мл 0,5% натрий нитриті ерітіндісін құйып алып жақсылап араластырады. 10 минуттан кейін осы ерітіндіге 0,1 мл 40% мочеина (карбамид) ерітіндісін құйып тағы араластырады.

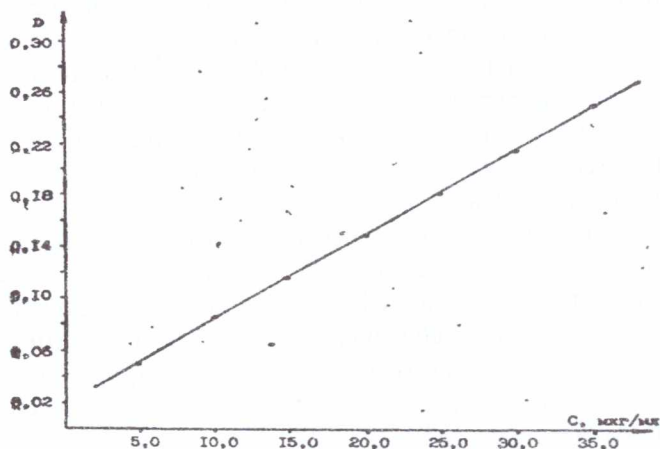
Келесі 10 минуттан кейін сынамаға шыны таяқшамен араластыра отырып 1,5 мл натрий ацетаты қаныққан ерітіндісін және 0,25 мл 0,5% резорцин ерітіндісін құйып 15 минутқа қалдырады. Боялған ерітіндіні зертхана қолданысындағы фотоколориметр көмегімен оптикалық тығыздығын өлшеп алады. Бақылау ерітіндісі ретінде жоғарыдағы әдістемеде көрсетілген реактивтер 4 мл суға сол реттерде қосылып пайдаланылады.

Калибрлеу қисығын құрастыру

Калибрлеу қисығын құрастыру үшін 0,0002г (дәлдік өлшем) аналитикалық таразыда өлшенген препаратты 2000 мл құрғақ өлшеу шынысына толық көшіреді, тазартылған судың бір бөлігінде ерітіп сол сумен шыны көлем белгісіне дейін толтырады. Осы дайындалған ерітіндінің («А» ерітіндісі) 1 мл көлемінде 50 мкг стрептоцид бар. «А» ерітіндісінен «В» ерітіндісін дайындайды. Ол үшін 10 мл «А» ерітіндісін 100 мл өлшеу шынысына көшіріп сумен белгіленген деңгейіне дейін толтырады. Осы дайындалған «В» ерітіндісінің 1 мл 5 мкг стрептоцид массасына пара-пар.

Калибрлеу қисығын құрастыру үшін бірнеше шыны түтікке 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 мл «В» ерітіндісін көшіреді, үстіне, әр түтікке кезекпен 3,0; 2,5; 2,0; 1,5; 1,0 мл, жалпы көлемі 4 мл тең болғаша су құяды, араластырады. Әрбір шыны түтікке 1 мл 15% ұшхлорлы сірке қышқылын қосады және әрқайсысынан 2,5 мл ерітінді алып, таза және құрғақ, ретімен таңбаланған шыны түтіктерге көшіреді, үстеріне қуатты араластыра отырып 0,1 мл 0,5% натрий нитриті ерітіндісін қосады. 10 минут өткеннен кейін ерітінділер үстіне 0,1 мл 40 % мочеина ерітіндісін қосып ары қарай жоғарыда көрсетілген әдістеме бойынша сынақты жалғастырады.

Ерітінділер оптикалық тығыздықтарын өлшеп калибрлеу қисығын құрастырады. Абсцисса түзуіне ерітіндідегі стрептоцид концентрациясын (мкг/мл), ал ордината түзуіне - әр концентрацияға сәйкес ерітіндінің оптикалық тығыздығын белгілейді.



8 сурет. Қан құрамындағы стрептоцид концентрациясын санды анықтауға арналған калибрлеу қисығы.

Жақпа май құрамынан босап шыққан стрептоцид сандық мөлшерін төменгі формула бойынша есептейді:

$$X = \frac{C \times V \times K}{V_1 \times a} \text{ бұл жерде}$$

X – қандағы стрептоцид мөлшері, мкг/мл;

C – калибрлеу қисығы бойынша анықталған зат мөлшері, мкг/мл;

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

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

a – тәжірибеге алынған қан мөлшері, мл (0,2 мл);

K – есептеуде қолданылатын қан мөлшері, негізінде ол 1 немесе 100 мл.

Есептеу жүргізу мысалы

Үш өлшеуде анықталған оптикалық тығыздықтың ортақ нысаны 0,06. Калибрлеу қисығы бойынша бұл нысан 7,0 мкг/мл стрептоцидке сәйкес келеді. Тәжірибе нәтижелерін (K – 1 мл) есептеу формуласына қоямыз:

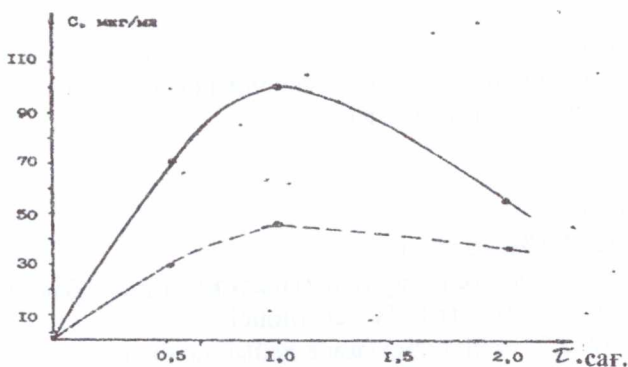
$$X = \frac{7,0 \times 5 \times 1}{2,5 \times 0,2} = 70 \text{ мкг/мл}$$

Алынған ортақ есептеу нәтижелерін 10 кестеге түсіреміз.

10 кесте

Жақпа майлардан стрептоцидтің қанға сіңуіне көмекші заттар әсері

Жақпа май негізі	Қандағы дәрілік зат мөлшері, мкг/мл		
	0,5 сағат	1,5 сағат	2,5 сағат
Эмульсионды	70	102	55
Вазелин	29	46	36



Сурет 9. Стрептоцидтің қанға сіңу динамикасының көмекші заттар табиғатына тәуелділігі

————— эмульсионды негізді жақпа май;
 - - - - - вазелин негізді жақпа май.

10 кестеде көрсетілген нәтижелер бойынша стрептоцидтің қанға сіңу кинетикасына көмекші заттар әсерін көрсететін қисықты сызуға: абсцисса түзуіне зат концентрациясын, ал ордината түзуіне — уақыт белгісін (сағат) түсіру керек. Осы негізде құрастырылған график бойынша дәрілік қалып құрамындағы зат босап шығуына

көмекші заттар әсерін бағалауға теориялық тұжырымдар тиянақтауға мүмкіншілік бар.

Ескерту. Дәрілік заттың дәрілік қалыптан босап шығуына көмекші заттар әсерін бағалауға басқа да препараттар түрлері – суппозиторий, таблеткалар қолданыла алады

Тұжырым: 1. «in vivo» әдісі бойынша жоғарыда өткізілген тәжірибелер негізінде, стрептоцидтің қанға сіңу жылдамдығына эмульсионды негіз, вазелинді негізге қарағанда тиімді. 2. Алынған нәтижелер «in vitro» нәтижелерінде тұжырымдалған: терапевті тиімді дәрілік құрамды туындауда көмекші заттар табиғаты ықпалы бар екенін есепке алу керектігін дәлелдейді.

5.6. Тәжірибелерге қажетті дәрілік құралдар мен химиялық реактивтер тізімі (1 топқа)

1. Стрептоцид бөлшектер дисперстігі 0,1 мкм,
2. Вазелин
3. Эмульсионды негіз
4. Стрептоцид жақпа майы 10 %, эмульсионды негіз
5. Стрептоцид жақпа майы 10 %, вазелин
6. Су тазартылған
7. Натрий хлориді
8. Натрий карбонаты
9. Натрий хлориді 0,9 % ерітіндісі
10. Эрлих реактиві сіңдірілген агар гелі құйылған Петри табақшалары
11. Үшхлорлы сірке қышқылы 15 % ерітіндісі
12. Натрий нитриті 0,5 % ерітіндісі (жаңа дайындалған)
13. Мочевина ерітіндісі 40%
14. Натрий ацетаты ерітіндісі, қаныққан
15. Резорцин 0,5 % ерітіндісі (жаңа дайындалған)
16. Толуол

№ 5 тәжірибе сабағына қажетті зертхана жануарлары

I. Шиншилла тұқымды массасы 2,0 - 2,5 кг қояндар

№ 5 тәжірибе сабағына қажетті қондырғылар (1 топқа)

1. Петри табақшасы 3 ұяшығымен
2. Линейкалар
3. Шыны карандаштары

4. Шыны таяқшалар
5. Шпательдер
6. Диализатор 2 ұяшықты
7. Целлофанды мембрана
8. Спектрофотометр СФ-26 немесе басқа моделі
9. Фотометр КФК- 2 немесе басқа моделі
10. Центрифуга (жылдамдығы 6000 айналым./мин.)
11. Пипеткалар I, 5 мл
12. Шприц 20 мл инесімен
13. Таразылар ВР-1, ВР-5
14. Өлшегіш сауыттар 50 мл
15. Жануарлар өлшейтін таразы
16. Тарирлі таразы
17. Таразы тастары (жиынтығы)
18. Полиэтиленді центрифуга түтіктері (пробиркалары)
19. Химиялық түтіктер
20. Химиялық стакандар 50 мл
22. Мақта анжалары, сүзгіш дәкелер
23. Сүзгіш қағаздар
24. Қайшылар

VI Тарау

ТАҚЫРЫП: «IN VIVO» тәжірибелері арқылы дәрілік заттың босап шығуына технологиялық операциялар түрлерінің ықпалын анықтау

Тақырып мәтінін игеруге бөлінетін уақыт - күнтізбелік жоспар бойынша анықталады.

Тақырыптың өзектілігі: Препараттың сапасы және оның терапевтикалық тиімділігі көп реттерде фармацевтикалық технологияға тікелей байланысты. Сонымен қатар, өндіріс орындарында фармацевтикалық технология жүргізілу сапалығына байланысты, емдік тиімділіктері біркелкі емес препараттар алынуына жол беріледі. Мысалы, ацетилсалицил қышқылын таблеткалау кезінде субстанцияны дымқыл гранульдеу қолданылса, онда препарат салицил қышқылын бөліп жарамсызданады. Таблеткалық массаны гранульдеу дымқылдау арқылы жүргізілсе, раувольфия алкалоидтарының, көптеген антибиотиктер химиялық құрылысының өзгеруіне және таблеткалардың «цементтелуіне» әкеледі. Таблеткаларды дайындау кезінде қолданылған қысым көрсеткіші олардың ыдырау қабілетіне және дәрілік заттың босап шығуына тікелей әсері бар.

Сонымен әрбір препаратты дайындау кезінде дәрілік құралдың белсенділігіне және жанама әсерлері пайда болуына әкелетін фармацевтикалық технология жан-жақты тексеріліп қолданылуы керек. Тақырыптың мәтініне кіретін ақпараттар провизорларға дәрілік қалыптың терапевті белсенді және адекватты препараттарын дайындау үшін тек қажетті заттарды, фармацевтикалық технологиялық үрдістерді қолдануды қамтамасыз ететін білім алу үшін аса қажетті.

Мақсаты: Дәрілік құралдарды өндіру кезінде олардан дәрілік заттардың босап шығуына технологиялық операциялар ықпалының теориялық аспектілерін оқып-үйрену және дәрілік қалыптан дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын анықтау мақсатында «in vitro» және «in vivo» әдістерін қолдануды меңгеру.

Осы мақсатта орындай алу керек:

1. Адамдарға немесе зертханалық жануарларға ендіруге керекті дозаларды есептеуді.
2. Дәрілік препараттарды зертханалық жануарларға зонд көмегімен «per os» немесе инъекция арқылы ендіруді.
3. Дәрілік зат әсерінің клиникалық өзгерістерін белгілеп отыру. Мысалы, ақ егеуқұйрықтардың белсенділігін: артқы аяқтарының миорелаксациясын, «қырына жатуын», қалғуын, ұйқыға кетуін.
4. Екі функцияның (дәрілік зат дозасы және клиникалық өзгерістер) өзара тәуелділіктерінің дифференциалды графиктерін құру.

6.1. Оқу мақсатына жету үшін керекті негізгі білімдер мен орындаушылық қабілеттер:

1. Таразыларды, таразы тастарын, өлшеуіш ыдыстарды қолдану (аналитикалық химия, бейорганикалық химия және дәріханалық дәрілер технологиясы кафедралары).
2. Зертханалық жануарларымен жұмыс істеу және олардың өзгерістерін бақылау (қалыпты физиология, фармакология кафедралары).
3. Әртүрлі дәрілік қалыптарды дайындау және олардың қасиеттерін білу (дәріханалық және зауыттық дәрілер технологиясы кафедралары).
4. Дәрілік қалыптарды ағзаға ендіру жолдарын және олардың ерекшеліктерін білу (дәріханалық және зауыттық дәрілер технологиясы, фармакология, патология кафедралары).
5. Дәрілік заттардың химиялық құрылысын, олардың физикалық және химиялық қасиеттерін білу, керекті ақпаратты анықтама әдебиеттерінен таба алу (бейорганикалық, органикалық, фармацевтикалық химия кафедралары).

Білімділік және орындаушылық тәжірибе деңгейіңіздің базистік жеткіліктілігін білу мақсатында төмендегі тапсырмаларды орындап, нәтижесін жауап эталондарымен салыстырыңыз.

6.2. АЛҒАШҚЫ БІЛІМ МЕН ОРЫНДАУШЫЛЫҚ ДЕНГЕЙДІ ӨЗДІГІНЕН ТЕКСЕРУ ЖӘНЕ ТҮЗЕТУ

№ I тапсырма

Асқазан шырынында аз мөлшерде еритін қатты дәрілік заттың (таблетканың) ерігіштік жылдамдығын қалай көтеруге болады

№ I тапсырмаға жауап эталоны

Қатты дәрілік заттың ерігіштік жылдамдығының көтерілуі оның ұсақталыну дәрежесінің белгілі межеге жетуіне, солюбилизаторлар, борпылдатқыш көмекші заттар қолданылуына, дәрілік қалыпты дайындау кезінде температура режимінің өзгеруіне, химиялық түрлендірілуіне және т. б. байланысты.

№ 2 тапсырма

Дәрілік препарат өндірісіндегі технологиялық сызбадағы қандай өзгерістер дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын көтеретін технологиялық операцияға жатады?

№ 2 тапсырмаға жауап эталоны

Дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын көтеретін технологиялық операцияларға: ұсақталыну дәрежесі, бір көмекші затты екінші тиімді көмекші затпен алмастыру, сол препараттың әртүрлі дәрілік қалыптарын дайындау. Дәрілік препараттарды қондырғылар (аппараттар) қолдану арқылы дайындағанда кептіру, ұсақтау, қыздыру, престеу режимдерін, дайын дәрілік қалыптың массасын өзгерту және т. б. дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын көтеретін технологиялық операцияларға жатады.

Алғашқы білім және орындаушылық дағдыларды қамтамасыз етуге арналған әдебиеттер:

1. Государственная фармакопея СССР. - 10-е изд. - М.: Медицина, 1968-1080с.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. - М.: Высшая школа, 1985-768с.
3. Муравьев И.А. Технология лекарств: В 2-х т. - 3-е изд. - П.: Медицина, 1980. - 704 с.

4. Ажгихин И.О. Технология лекарств. - М.: Медицина, 1980,- С. П-23, 99-112.
5. Ажгихин И.О. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. - М.: Медицина, 1977.- С.327-341.
6. Беликов В.Г., Курегян А.Г. Получение и медико-биологическое использование магнитных полей и носителей (Обзор). //Химико-фармацевтический журнал. – 2001 -Т.35– № 2– С. 27 - 34.
7. Гаврилов А.С., Гусельников Е.В., Петров А.Ю. Технология получения таблеток активированного угля. //Химико-фармацевтический журнал. – 2004 -Т. 38 - № 1 – С. 41-44.
8. Драник Л.И., Кирюхин Ю. Н., Заславская Р.Г. и др. Высвобождение этония из мазей противовоспалительного и антимикробного действия. // Фармация. 1986. № 1, стр. 48-51.
9. Муравьев И.А., Андреева И.Н. Влияние микрокапсулирования на скорость высвобождения эуфиллина из таблеток. Фармация, 1987, 36, № 2, стр. 19-21.
10. Мустафин А.Н., Ван ден Моотер Г., Кеменова А.А. Модифицирование Эудрагита Е включением его в интерполиэлектrolитный комплекс. //Химико-фармацевтический журнал. – 2005. -Т. 39. - № 1. – С. 39-41.
11. Мустафин Р.Н., Кабанова Т.В. Изучение диффузионно - транспортных свойств поликомплексных матричных систем, образованных Эудрагитами Е 100 и L 100. //Химико-фармацевтический журнал. – 2005. -Т. 39. - № 2. – С. 34- 38.
12. Тенцова А.И., Перькова Н.Н., Езерский М.Л. Всасываемость сульфадимезина из пероральных суспензий. // Фармация. 1984, № 2. стр. 13-15.
13. Флисюк Е.В. Исследование процесса нанесения кишечнорастворимых покрытий на основе полиакрилатов на таблетки в псевдооживленном слое. //Химико- фармацевтический журнал. – 2004 -Т.38– № 9 – С. 34-36.
14. Strum J. D., Collaizzi J. L., Jaffe J. M. et all. – J. pharm. Sci., 1977, v. 66, p. 539-542.

6.3. ТАҚЫРЫП МӘТІНІН ИГЕРУГЕ ҚАЖЕТТІ ТЕОРИЯЛЫҚ СҰРАҚТАР

1. Дәрілік қалыптарды дайындауда технологиялық процесстердің маңызы және олардың дәрілік заттың терапевтік белсенділігіне ықпалы.
2. Дәрілік қалыптың тұрақтылығына ккмекші заттардың және технологиялық операциялардың ықпалы.
3. Дәрілік қалыптың терапевтикалық эквивалентті еместігі жөнінде түсінік және оны анықтау әдістері.
4. Дәрілік заттың абсолютты және салыстырмалы биологиялық жеткіліктілігін анықтау.
5. Дәрілік заттың «in vitro» және «in vivo» тәжірибелері арқылы босап шығу жылдамдығын анықтау әдістері.
6. Дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын оның биологиялық жеткіліктілігін сипаттайтын фактор ретінде қарастыруға болады ма?

6.4. АҚПАРАТТЫ-ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

Әртүрлі фармакологиялық топтарға кіретін препараттардың биологиялық жеткіліктілігі дәрілік қалып құрамындағы көмекші заттар мен оларды дайындау технологиясына байланысты. Мысалы, 3 өндіруші-фирмалар (Strum J. D. және басқалар 1966) өндірген хинидин сульфат таблеткаларын қабылдағанда, белсенді заттың қан жүйесіне түскен жоғарғы концентрациясы 1,6; 2,3 және 2,5 сағатта анықталған, ал жартылай абсорбция уақыт айырмашылықтары жоғары, яғни 14, 20 және 37 мин. Бұл құбылыстар әртүрлі өндіруші-фирмалар дайындаған белсенді зат дизопирамид кіретін тең дозалы норпак және ритмодон таблеткаларын зерттегенде бақыланған және норпак таблеткасының биологиялық жеткіліктілігі жоғары. Дигоксин таблеткаларының дайындау технологиясы мен көмекші заттар құрамы бөлекше болғанда олардың биологиялық жеткіліктілігі - 20-30 % дан 60-70 % дейін өзгерген. Дигоксиннің желатинді капсулада дайындалған препараты таблеткасымен салыстырғандағы (65 %) биологиялық жеткіліктілігі 97 %, ал дигоксиннің ПЭГ-400 ерітіндісінде дайындалған капсулалы препарат биологиялық сіңімділігі - 70-90 % дейін артқан.

Қатты дәрілік қалыптарды ауыз қуысы арқылы қабылдағанда дәрілік заттың қан жүйесіне сіңу сипаттамасы оның терапевтік әсерінің құндылығына тікелей ықпалды. Жақсы ерімейтін дәрілік заттардың ағзаға сіңімділігі оның дисперстік көрсеткішіне, беттік гидрофобтық деңгейіне дәрілік қалып түріне және дайындау технологиясына байланысты.

Медицина тәжірибесінде қолданылатын пероралды дәрілік қалыптар сіңімділігі, әсіресе таблеткалар, әрқашан қажетті деңгейде емес, себебі таблеткаларда дәрілік зат сығымдалған (пресстелген) күйде болуына байланысты оның еру мүмкіншілігі шектелген; бұл сипат әсіресе қиындықпен еритін дәрілік заттарға тән.

Қатты дәрілік заттардың ауыз қуысы арқылы қабылдағанда, ағзаға сіңімділігі пероралды суспензияларда тиімдірек. Суспензия сіңімділік тиімділігі дәрілік заттың дисперстігі өлшемімен кері пропорционалды байланысты. А.И. Тенцова және басқалар (1984) анықтағандай сульфадимезиннің пероралды суспензиядағы сіңімділігіне, оның жоғары дисперстігі және сульфадимезин суспензиясы құрамына қосылған 0,1 % глицирам ықпал етеді.

Л. И. Драник және басқалардың (1986) жұмыстарында көрсетілгендей этоний препаратының жұмсақ дәрілік қалыптардан босап шығу жылдамдығы жақпа майлар негіздері табиғатына байланысты; жоғары көрсеткіш целлюлоза эфирлерінің сулы жақпа май негіздерін қолданғанда алынған, ал полиэтиленоксид және эмульсиялы негіздер қолданғанда этоний босап шығу жылдамдығы төмендеген.

Дәстүрлі дәрілік қалыптардың кең тараған түріне таблеткалар жатады. Оларды дайындау кезінде әртүрлі технологиялық әдістер, көмекші заттар мен аппараттар қолданылуы препараттың биологиялық белсенділігінің өзгеруіне әкеледі. Сульфадиазин таблеткалары массасын ылғалды түйіршіктеу әдісімен 2 үлгісін дайындап, осы таблеткалардың қысым және ысқылану беріктігіне, ыдырағыштығына, ерігіштігіне магний стеараты концентрациясының және массаны араластыру уақытының (0-60 мин) әсері анықталған. Тәжірибе нәтижесі бойынша, таблеткаланушы массаны араластыру уақыты ұзартылғанда, таблеткалар ыдырағыштығы 17 минуттан 75 минутқа дейін көтерілген, ал магний стеараты концентрациясы төмен деңгейде болғанда бұл көрсеткіш өте жоғары болған.

Дәрілік заттарды бойынан ретпен босатып шығарушы компонент ретінде нанобөлшектерді қолдану мүмкіндігі қызығушылық туғызады. Кейбір дәрілік препараттарды полимерлі нано немесе микросфераларға ендіріп, ауыз қуысы арқылы қабылдағанда дәрілік заттың биожеткіліктілігі айтарлықтай жоғарылаған.

Полиалкилцианоакрилат құрамды наносфералар дәрілік заттарды асқазан-ішек жолына тасымалдаушы ретінде қызықты және олардың сілекейлі ортаға жабысқақтығы мен тұрақтылығы дәрілік заттар сіңімділігін артырады.

Дәрілік заттарды тиімді тасымалдаушы ретінде қолдануға коллоидты бөлшектерді болашағы бар қосылыстар деп қарастыруға болады. Коллоидты бөлшектерге липосомдар, нисомдар, нанобөлшектер және микроэмульсиялар жатады.

Бұл бағытта табиғаты липосомалды бөлшектер тереңірек зерттелген. Олар биологиялы жарасымды, олардың фосфолипидті пердешелері қоршаған орта әсерлеріне сезімтал және жеңіл ыдырайды.

Оларды көп мөлшерде өндіруге негізгі кедергі – біркелкі сапалы деңгейде өндіру қиындықтары. Нанобөлшектер биологиялық ортада және сақтау кезінде тұрақты, сол себепті олар липосомдардың альтернативі ретінде саналады, көп мөлшерде өндіру мәселесі жеңіл шешіледі.

Нанобөлшектерге құрамында белсенді заттары бар, өлшемі 100-500 нм қатты коллоидты бөлшектер жатады. Нанобөлшектер наносфераға (тығыз полимерлі матрица) және нанокапсулаға (полимерлі пленкамен қоршалған майлы ядро) бөлінеді.

Нанобөлшектерді алу әдістері 4 категорияға бөлінеді, олар:

1. эмульсияны буландыру;
2. еріткішті алмастыру;
3. тұздықтау;
4. диффузиялы эмульгирлеу.

Барлық әдістер наносфералар алуға жарамды, ал нанокапсулаларды алуға тек еріткішті алмастыру және диффузиялы-эмульгирлеу әдістері қолданылады.

Соңғы кездері дәрілік заттарды пероралды қолданғанда тасымалдаушы ретінде «экструзия-сферонизация» технологиясы бойынша өндірілген пеллет жүйелері кең тарап келеді.

Ауыз қуысында еріп кететін таблеткалар науқастар, а қолдануға жағымды дәрілік қалыптарға жатады.

Жылдам ерігіш таблеткалар өндіру үшін өлшемі 100 мкм микрокристаллды целлюлоза Avicel PH-102 қолданылады. Сонымен қатар бөлшектер өлшемі 7-32 мкм домалақ қалыпты микрокристаллды целлюлоза қолданылғанда, ауыз қуысында жағымсыз сезім туындамайды.

Таблеткаларды пленкалармен жабу әдісі дәрілік заттардың әсерін ұзарту үшін пайдаланылады. Бұл мақсатта – суда ерімейтін этилцеллюлоза фармацевтика өндірісінде кеңінен қолданылады. Бұл материалдан таблетка бетіне берік және икемді қапшық түзіледі.

Таблеткалардағы белсенді затты сәуле, ылғал және ауадағы оттегі әсерінен қорғау мақсатында асқазан сөлінде ерігіш полимерлер, ал дәрілік зат әсерін ұзарту мақсатында ішекте ерігіш полимерлер қолданылады.

Температура және технологиялық үрдістер әсеріне тұрақсыз белсенді заттардан таблетка өндіргенде, белсенді затты алдын-ала сусымалы мұз ұнтақтарымен араластырады, таблеткалайды және лиофильді құрғатады. Осы технологияқ әдіс арқылы белсенді заттардың полиморфизмдік өзгерістерге түсуіне жол берілмейді.

И.А.Муравьев пен И.Н. Андреева (1987) зерттеулерінде таблеткалардан эуфиллиннің босап шығу жылдамдығына микрокапсульдеу әдісінің ықпалы анықталған. Этилцеллюлозалы микрокапсулалар эмульсиядан органикалық еріткішті буландыру әдісі арқылы алынған. Микрокапсулалы таблеткаларды тікелей пресстеу әдісі ұсынылған. Микрокапсуладан эуфиллиннің ерігіштік жылдамдығының ұлғаюы, этилцеллюлоза мөлшеріне кері тәуелді екендігі анықталған. Эуфиллиннің таблеткадан ерігіштігіне таблетка массасын пресстеу қысымы және құрамындағы көмекші заттар ықпалдары анықталған. Әсері ұзартылған дәрілік қалыптарға сәйкес келетін эуфиллиннің ерігіштігі таблеттеуші машина пресстеу қысымы 60-90Мпа және микрокапсула массасына кальций стеараты қосылғанда қамтамасыздалады.

Нифедипиннің әсері ұзартылған 20 мг нифедипин екі препараттарының: қатты желатин капсуласындағы пеллет (Nife Puren retard) және таблеткасындағы (Adalat retard-Tabletten) биологиялық жеткіліктілігі 8 ерікті көмегімен тексерілген. Салыстырмалы препарат ретінде нифедипиннің пероралды ерітіндісі қолданылды.

Таблеткалардың биологиялық жеткіліктілігі таблеткалар үшін 81% және капсулалар үшін 106% құрады. Нифедипиннің қан плазмасындағы максималды деңгейі оның ерітіндісін қабылдағанда – 201,6, капсуласын қабылдағанда – 71, таблеткасын қабылдағанда – 54,1 нг/мл. Ағзаға қабылданған нифедипиннің сақталу мерзімі: капсуладан – 5 сағат; таблеткадан – 5,9 сағат; ерітіндіден – 2,4 сағат.

Таблетка мен капсула үшін нифедипиннің ерігіштік жылдамдығы мен нифедипиннің (концентрация/уақыт) фармакокинетикалық қисық асты ауданы көлемінің бір-бірінен статистикалық айырмашылығы шамалы.

Дәрілік заттарды жоғары деңгейлі терапевті әсерлі, ағзаға қауіпсіз, қабылдауға және дозалауға ыңғайлы дәрілік қалыптар туындау бағытындағы ғылыми зерттеулер табысты жалғастырылуда.

6.5. Зертханалық жұмыстар

Тапсырма № I: «In vitro» және «in vivo» тәжірибелері көмегімен әртүрлі өндіруші-фирмалар дайындаған таблетка үлгілерінен ацетилсалицил қышқылының босап шығу жылдамдығына әртүрлі технологиялық үрдістердің әсерін анықтаңыз.

6.5.1. №1 тапсырманы орындауға методикалық нұсқаулық

Таблеткалардың ыдырағыштығын анықтау нәтижесі белсенді заттың биологиялық жеткіліктілігі туралы ақпарат бере алмайды. Биологиялық жеткіліктілік туралы ақпаратты «ерігіштік тесті» бере алады.

Ерігіштік жылдамдығын анықтайтын бірнеше әдістер бар. Олар тәжірибе жүретін орта көлемі, оның сипаты, рН көрсеткіші және басқа да физикалық қасиеттері бойынша жіктеледі.

Көптеген елдер фармакопеясында дәрілік құралдар ерігіштігін анықтауға «айналмалы кәрзіңке» типті құралдар қолданылады. Құралмен жұмыс істеу тәртібі мемлекеттік фармакопеялардағы «Таблеткалар» атты ортақ бапта берілген.

6.5.1.1. Таблеткалардағы белсенді дәрілік заттың ерігіштік жылдамдығын анықтау

Таблеткалардағы белсенді дәрілік заттың ерігіштік жылдамдығы, қатты дәрілік қалыптар ыдырағыштығын анықтауға арналған автоматты жүйелі аппаратта орындалады. Бұл жағдайда,

белгілі уақыт аралығында еріткіш сұйыққа (су, 0,1 н. хлорлы сутек қышқылы, 0,1 н. натрий гидроксиді, буферлі ерітінділер, жасанды ас қорыту сөльдері және т.б.) катты дәрілік қалыптан босап шыққан белсенді заттың концентрациясын анықтайды.

Аппараттың негізгі бөлшегі ретінде - зат еритін колба, стакан немесе арнаулы ыдыс, диализдеуші кювета, пробирка т.б. болады. Еріткіш сұйық құйылатын ыдыс көлемі бірнеше мл-ден 20 литрге дейін болады. Тәжірибеде қолданылатын сұйықтар көлемі дәрілік заттың ерігіштігіне байланысты. Ерігіштігі төмен заттарға көп көлемді еріткіш сұйық қажет.

Ерігіштікті қамтамасыз ету мақсатында сұйықтық ортаға конвектирлеуші фактор - сұйықты цилиндрлі немесе басқа түрдегі қалақшалармен араластыру қолданылады. Осы мақсатта еритін затты аппараттың арнаулы бөлігіндегі қозғалысқа түсе алатын бөлшегіне орналастырады. Көп жағдайда ол бөлшек, айналмалы немесе жоғары-төмен қозғалысқа түсетін, тор көзді цилиндр - кәрзіңке, немесе түбіне тор орналастырылған түтік.

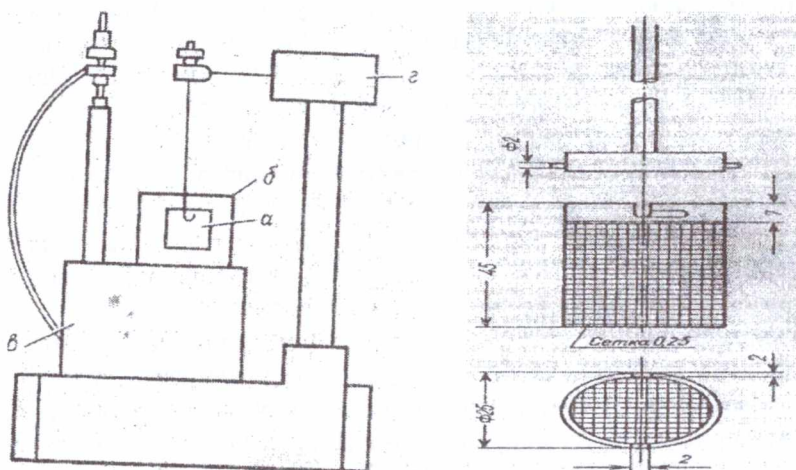
Ерігіштік жылдамдығына араластыру жылдамдығының ықпалы бар. Сол себепті оптималды араластыру жылдамдығы ретінде *in vivo* және *in vitro* тәжірибе нәтижелері бір-біріне сәйкес немесе максималды жақын келетін жылдамдық белгіленеді.

Ерігіштік жылдамдығы, термотұрақтандырушы аспап арқылы қамтамасыз етілетін, сұйық температурасы $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ анықталады, себебі бұл көрсеткіш *in vivo* параметрін қайталайды.

Заттың ерігіштігі жүргізілетін ыдыс барлық аппараттарда су моншасына орналастырылады.

«Ерігіштік тесті» орындалу ұзақтығына байланысты кемшілігі бар. Негізінде бір тәжірибеге 1 сағаттай уақыт кетеді, әрине ол уақыт дәрілік заттың ерігіштігіне, оның сандық мөлшерін анықтайтын әдістемеге де байланысты. Тәжірибеде әрбір сериядан дәрілік қалыптың 5 данасы жеке дара сыналады. Серия қанағаттанарлық бағалануы үшін сулы ортада 45 минут аралығында, араластыру жылдамдығы минутына 100 айналым болғанда, белсенді зат мөлшері 75% кем болмауы керек.

Таблеткалардағы белсенді заттың ерігіштік жылдамдығын анықтауға «айналмалы кәрзіңке» типті аспап (ТУ-64-7-298-78) немесе «Эрвека» фирмасы шығарған аспап қолданылады (10 сурет).



10 сурет. «Айналмалы кәрзінке» қондырғысы

Аспап бейтарап шыныдан дайындалған термотұрақтандырылған ыдыстан (а) тұрады. Ыдыс биіктігі 16 см, ішкі диаметрі 10 см, номиналды көлемі 1000 мл. Ыдыс 4 тесігі бар қақпақпен жабылады. Ортаңғы тесік арқылы кәрзіңке айналдырушы мотордың білігі өтеді, екіншісіне термометр орналасады, қалған екі тесік сынаққа үлгі алуға және еріткіш ортаның кеміген көлеміне адекватты еріткіш сұйық қосуға арналған. Кәрзіңке (3) екі бөлшектен тұрады. Жоғарғы бөлшегі, қалыңдығы 2 мм тотықпайтын болаттан істелінген, кәрзіңкені бекітетін 3 тетігі бар пластинка. Ол тұрақты мотор білігіне бекітілген. Кәрзіңкенің алып-салмалы бөлігі де тотықпайтын болаттан істелінген, тор көзді қабырғасы мен түбі металды құрсаумен бекітілген цилиндр. Кәрзіңке биіктігі 4,5 см, диаметрі 2,5 см тор көздері диаметрі 0,351 мм. Кәрзіңке жылдамдығы минутына 25 айналымнан 220 айналымға $\pm 5\%$ дәлдікпен арнаулы мотор тетігі арқылы басқарылады. Термотұрақтандырушы ыдыс керекті еріткіш сұйықпен толтырылып, су қыздырғышы (в), араластырғышы және сұйық ортада тұрақты $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ температура болуын қадағалайтын контактылы термометрі бар термостатқа (б) орналастырылады.

Жұмыс алдында термостатты тазартылған сумен толтырады, керекті температураны контактылы термометрмен нысандайды. Аспапты электр тогі жүйесіне қосады, сұйықты араластырылып отырады. Термостаттың дұрыс жұмыс істеуін реттеуші шамының периодты сөніп қайта жануы арқылы бақылауға болады. Еріткіш сұйық температурасын қосымша бақылаушы термометр көрсетеді.

Сынаққа алынған таблетка үлгісін кәрзіңкеге орналастырады, оны мотор білігіне бекітеді де еріткіш сұйыққа түсіреді. Кәрзіңке сұйық түбіне 20 ± 2 мм жетпеуі керек. Ыдысты қақпағымен жауып, кәрзіңкені минутына 100 айналымды жылдамдықпен, немесе нормативті құжатта көрсетілген жылдамдықпен қозғалысқа келтіреді.

45 минуттан немесе жеке құжатта көрсетілген уақыттан кейін пипеткамен ерітінді үлгісін алады. Ерітіндіні маркасы МФА-2А-№ 2 (ТУ 6-05-221-483-79) «Владипор» немесе «Миллипор» қуыс диаметрлері 0,45 мкм сүзгісімен сүзеді. Филтратта белсенді зат сандық мөлшерін көрсетілген әдістеме бойынша анықтайды.

Тәжірибе сабақтарында белсенді затты сандық анықтауға арналған әдістемелер жылдам орындалатын болуы керек. Бұл талапқа физика-химиялық, мысалы спектрофотометрия әдісі мүмкіншіліктері сәйкес келеді. Сынақтағы ерітінді оптикалық тығыздығын белгілі толқын ұзындығында және сәуле өткізуші сұйық қалыңдығы 1 см тең келетін кварцты кюветада анықтайды.

Салыстырмалы сұйық ретінде таза еріткіш орта сұйығы алынады. Кейбір дәрілік заттардың максималды сәуле жұту толқын ұзындықтары және меншікті жұтылу коэффициенттері 5 кестеде келтірілген.

Ерітіндіге ауысқан дәрілік зат грамм (х) мөлшерін төменгі формула бойынша есептейді:

$$\frac{A \times V \times B}{E^{1\%}_{1\text{ см}} \times a}, \text{ бул жерде :}$$

А — ерітіндінің оптикалық тығыздығы; V — еріткіштің көлемі, мл; В — алынған үлгінің сұйытылған көлемі; $E^{1\%}_{1\text{ см}}$ — меншікті жұтылу коэффициенті; а — сынама көлемі, мл.

Спектрофотометрия әдісін қолданғанда төменгі көрсеткіштерді пайдалануға болады.

№ 11 Кесте

Кейбір дәрілік заттардың максималды сәуле жұту толқын ұзындықтары және меншікті жұтылу коэффициенттері

Аты	Еріткіш	λ_{max} , нм	$E_{1\%/\text{cm}}$
Ацетилсалицил қышқылы	0,1 н. HCl	275	67,8
Стрептоцид	0,1 н. HCl	262	86
Норсульфазол	0,1 н. NaOH	283	172
Фенобарбитал	Буферлі еріткіш (pH 10,0)	240	440

6.6. Тәжірибенің орындалу реті

Тәжірибеге, арнаулы талаптарға сәйкес келетін, екі зертхана жануары алынады: әрқайсысына, әртүрлі өндіруші-фирмада дайындалған ацетилсалицил қышқылының немесе норсульфазол, стрептоцид, фенобарбитал 1 таблеткасынан сапалы дайындалған суспензия ерітіндісін зонд арқылы енгізеді. Содан кейін әрбір 15, 30, 45, 60, 75 минуттардан кейін жануарлардан қан үлгісін алып, оның құрамындағы дәрілік зат концентрациясын, арнаулы әдістеме бойынша, анықтайды.

«Айналмалы кәрзіңке» әдісі бойынша тәжірибеге алынған препарат таблеткаларының ерігіштігін, жоғарыда көрсетілген уақыттарда (15, 30, 45, 60, 75 мин) анықтайды.

Жоғарыда көрсетілген әртүрлі өндіруші-фирмада дайындалған препараттармен жүргізілген тәжірибелер нәтижелерін кестеге кіргізіп, алынған ақпаратты дәрілік заттың босап шығу жылдамдығы туралы салыстырмалы тұжырым жасауға қолдану керек.

6.7. ТӘЖІРИБЕЛЕР ЖҮРГІЗУГЕ КЕРЕКТІ ХИМИЯЛЫҚ РЕАКТИВТЕР МЕН ЖАБДЫҚТАР

1. Ацетилсалицил қышқылы, таблетка 0,5-1 конв.
2. Норсульфазол, таблетка 0,5 - 1 конв.
3. Стрептоцид -1 конв.
4. Фенобарбитал - 1 конв.
5. Тазартылған су - 0,5 л

6. «Айналмалы кәрзіңке» аспабы -2 дана
7. Диализатор 2 ұяшықты -2 дана
8. Целлофанды мембрана
9. Спектрофотометр СФ-46 немесе басқа моделі -2 дана
10. Фотометр КФК- 2 немесе басқа моделі -2 дана
11. Центрифуга (жылдамдығы 6000 айналым./мин.) -2 дана
12. Пипеткалар I, 2 және 5 мл -2 дана
13. Шприц 5 мл инесімен -2 дана
14. Таразылар ВР-1, ВР-5 -2 дана
15. Өлшегіш сауыттар 50 мл -2 дана
16. Жануарлар өлшейтін таразы -1 дана
17. Тарирлі таразы -1 дана
18. Таразы тастары (жиынтығы) -2 дана
19. Шыны таяқшалар, жеткілікті
20. Шпательдер, жеткілікті
21. Центрифуга (жылдамдығы 6000 айналым./мин) -1 дана
22. Полиэтиленді центрифуга түтіктері (пробиркалары) -2 дана
23. Химиялық түтіктер
24. Химиялық стакандар 50 мл, жеткілікті
25. Мақта анжалары, сүзгіш дәкелер, жеткілікті
26. Сүзгіш қағаздар, жеткілікті
27. Қайшылар, жеткілікті
28. Келі-келсаптар - 2 дана.

Зертхана жануарлары

- I. Шиншилла тұқымды, массасы 2,0 - 2,5кг қояндар - 2 дана.

VII Тарау

ТАҚЫРЫП: «in vivo» әдістемелері бойынша дәрілік заттардың сіңу жылдамдығына дәрілік қалыптың түрі мен ағзаға ендіру жолдарының ықпалы

Тақырыптың өзектілігі: Дәрілік қалыптардың емдік әсерлігіне көптеген фармацевтік факторлардың ықпалының бар екендігіне биофармацевтикалық ізденістер сенімді көз жеткізді. Бұл факторлар қатарына дәрілік қалыптың түрі мен оны ағзаға ендіру жолдары жатады., Кейде дәрілік заттың дәрілік қалып құрамындағы түрін (мысалы, негіз немесе негіздің тұзы) өзгерткенде, осының салдарынан оның дәрілік қалпы және ағзаға ендіру жолы да өзгереді, ал бұл өзгеріс өз кезегінде препараттың емдік қасиетінің өзгеруіне әкеледі. Осыған орай дәрігер, керек болғанда, емдік әсерлікті жылдамдату мақсатында препараттың дәрілік қалыптары түрлерінің ішінен оның инъекцияға арналған түріне басымдық беруі мүмкін. Және дәрілік қалыптың пероральды немесе парэнтералды түрінен суппозиторийлы түрінің басымдылығы есте болуы керек; егер препараттың емдік қасиетін ұзарту қажет болса дәрілік қалыптың жақпа май немесе пилюлалы түрін таңдау керек.

Осы себепті провизор технолог үшін тақырыптың өзектілігі арта түседі, және провизор технологқа, әрбір дәрілік заттың қасиеттеріне орай, препараттың ұтымды дәрілік қалпын тауындауға көмегін тигізеді.

Мақсат: Дәрілік қалыптың түрі мен ағзаға ендіру жолдарының дәрілік заттың сіңу үрдістеріне ықпалын «in vivo» әдістемелерін пайдалануды меңгеру.

Осы мақсатта:

1. зертхана жануарлар ағзасына ендіретін препараттың мөлшерін есептеуді;
2. Зертхана жануарларына (ақ тышқандарға) іш пердесі ішіне және түтік (зонд) көмегімен препаратты «per os» енгізуді;
3. Ақтышқандардың белсенділігін: артқы аяқтарының бұлшық еттерінің босаңсуын (миорелаксация), «жантайып жатуын», қалғуын, ұйқтауын;
4. Әртүрлі дәрілік қалыптардан зерттелуші препараттың қанға сіңу кинетикасын көрсететін қисықты құрастыруды орындай алуды.

7.1. Оқу мақсатына жете алу үшін керекті базисты білімдер мен орындаушылық қабілеттер:

1. Таразы және таразы тастарымен, өлшегіш ыдыстармен жұмыс істеу (аналитикалық, бейорганикалық химия, дәріханалық дәрілер технологиясы кафедралары).
2. Зертхана жануарларымен жұмыс істеу және олардың мінез-құлықтарын, қимыл-іс әрекеттерін бақылау (физиология, фармакология кафедралары).
3. Әртүрлі дәрілік қалыптарды дайындауды және олардың қажетті қасиеттерін білу (дәріханалық және зауыттық дәрілер технологиясы кафедралары).
4. Дәрілік қалыптарды ағзаға енгізу жолдарын және олардың ерекшеліктерін білу (дәріханалық және зауыттық дәрілер технологиясы, фармакология, патология кафедралары).
5. Дәрілік заттардың химиялық құрылысын, олардың химиялық және физика-химиялық қасиеттерін білу, осы қасиеттерін анықтама әдебиет көздерінен таба білу (бейорганикалық, органикалық, фармацевтикалық химия кафедралары).

Білімділік және орындаушылық тәжірибе деңгейіңіздің, тақырып мәтінін игеруге, базистік жеткіліктілігін білу мақсатында төмендегі тапсырмаларды орындап, нәтижесін жауап эталондарымен салыстырыңыз.

7.2. Алғашқы білімділік және орындаушылық деңгейді тексеруге және түзетуге арналған

№ I тапсырма

Дәрілік қалыптар түрлерінің ағзаға келесі енгізу жолдарына: тік ішке (ректальды), артерия немесе көк тамырға (вена), тыныс жолдарына (ингаляциялы), ауыз қуысына (оральды) байланысты терапевтік әсерлерінің туындау жылдамдығының баяулау реті бойынша орналастырыңыз.

№ I тапсырмаға жауап эталоны

Дәрілік қалыптардан дәрілік заттардың ағзаға кендіру жолдарына байланысты терапевтік әсерлерінің туындау реті: артерия (ең жоғары), көк тамыр, тыныс жолдары, тік ішек және ауыз қуысы (ең төменгі).

№ 2 тапсырма

Дисперстік ортада жеңіл еритін немесе ерімейтін дәрілік заттармен дайындалған микстуралар қандай ерітінділер жүйесіне жатады? Осы ерітінділер қандай дәрілік қалыптарға жатады?

№ 2 тапсырмаға жауап эталоны

Жеңіл еритін дәрілік затпен шынайы ерітінді, ал ерімейтін дәрілік затпен суспензия алынады. Дайындалған екі ерітінді де сұйық дәрілік қалыптарға жатады.

Алғашқы білім және орындаушылық дағдыларды қамтамасыз етуге арналған әдебиеттер:

1. Муравьев И.А. Технология лекарств. В2-хт. - 3-е изд. М.: Медицина, 1980. 704 с.
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. - М.: Высшая школа, 1985. - 768 с.
3. Государственная Фармакопея СССР. - 10-е изд. - М.: Медицина, 1968. - 1080 с.

Сабақ мәтінін игеруге керекті әдебиеттер:

1. Азимова Н.А., Миралимов М.М. Высвобождение никотиновой кислоты из накожной терапевтической системы. //Химико-фармацевтический журнал. – 2001 -Т.35– № 2– С. 49 -50.
2. Ажгихин И.О., Гандель В.Г., Бобылев.Р.В. Некоторые проблемы биофармации и фармакокинетики. - П., 1973.-С. 6-8.
3. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П., Лутцева Т.Ю. Валидация методики количественного определения бензонала в таблетках. //Вопросы биологической, медицинской, фармацевтической химии. – 2003. - № 1. - С. 50-53.
4. Арзамасцев А.П., Лутцева Т.Ю., Герникова Е.П. Оценка качества таблетированных лекарственных форм бензонала по показателю «растворение». //Человек и лекарство. Материалы 5-го РОСС. Нац. Конгресса. – М. 1998. – С. 658.
5. Арзамасцев А. П., Лутцева Т.Ю., Садчикова Н.П. и др. Изучение высвобождения in vitro таблетированных лекарственных форм

протионамида. //Химико-фармацевтический журнал. – 2004 -Т.38 – № 6 – С. 40-42.

6. Оборотова Н.А., Ширах З.С. Багирова В.Л. и др. Разработка инъекционных лекарственных форм цитостатиков с использованием поливинилпирролидона. //Химико-фармацевтический журнал. – 2001 -Т.35 – № 6 – С. 3 -5.

7. Перцев И.М., Сало Д.П., Десенко В.Ф. Влияние фармацевтических факторов на биологическую доступность лекарств: Учебно-методические рекомендации для студентов по технологии лекарств. Харьков, 1978. - 27 с. (МЗ УССР, Харьковский фармацевтический институт).

8. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. - М.: Медицина, 1980. - 423 с.

9. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. - М.: Медицина, 1974,~С. 29-41.

10. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и действие лекарственного вещества. - Фармация, .1970, 9 З.-С. 80-66.

11. Тенцова А.И., Савельева Ф.В., Вузовский А.Н. и др. Биологическая доступность зуфиллина, вводимого в аэрозолях и суппозиториях при бронхиальной астме у детей. - Фармация, 1976, » 4.— С, 28-32.

7.3. Тақырып бойынша қойылған мақсатты игеруге қажетті теориялық сұрақтар

1. Дәрілік қалып түрлерінің ағзаға енгізу жолдарына байланысты дәрілік заттардың сіңуіне әсері бар негізгі биологиялық факторлар.
2. Биофармация бағытында дәрілік заттар фармакокинетикасын анықтау және фармакокинетиканың негізгі тәжірибелік модельдері.
3. Дәрілік заттардың макроорганизмге ену жолдары және ағзаға таралуының теориялық негіздері.
4. Дәрілік заттардың ағзадан бөлінуі және оларды биологиялық сұйықтарда талдаудың бүгінгі заман талаптарына сай әдістері.

7.4. АҚПАРАТТЫ-ДИДАКТИКАЛЫ БЛОК

Бүгінгі күнде белгілі болғандай дәрілік препараттың терапевтік белсенділігі оның дәрілік қалып түріне және ағзаға енгізу жолдарына байланысты. Осы ретте қан тамырлары арқылы ендірілетін инъекцияға арналған дәрілік қалыптар терапевтік әсерлері ең

жоғарғы деңгейде. Суппозиторийлер түріндегі дәрілік қалыптар терапевтік әсерлері, ауыз қуысы арқылы ендіретін препараттармен салыстырғанда, жоғарғы деңгейде және ағзаға ендіру жолы тиімді. Әртүрлі дәрілік қалыптардың әсерліктері жөнінде мағлұматтар жеткілікті болғанымен, дәрілік заттарды ағзаның керекті жеріне жеткізу мүмкіндіктері бар рационалды дәрілік қалыптар іздестіру ары қарай жалғасуда. Дәрілік препараттардың белсенді құрамының (компонентінің) босап шығуын бақылау мүмкіншілігі бар дәрілік қалыптар туындауға бағытталған көптеген зерттеулер жүргізілуде.

Мысалы, поли-(алкилцианакрилат) нанобөлшектері дәрілік заттарды реттеп босататын тасымалдаушы жүйелер ретінде қызығушылық танытуда. Кейбір дәрілік құралдарды полимерлі нано-немесе микросфераларға қапшықтап (инкапсулдеу) ауыз қуысы арқылы қабылдағанда, олардың биологиялық жеткіліктілігі қомақты жоғарылайды. Поли-(алкилцианоакрилат) наносфералары асқазан-ішек жолдарына дәрілік заттарды жеткізу құралы ретінде қызығушылық тудырады. Олардың шырышты қабатқа жабысқақтығы (мукоадгезивность) және жан-жақты тұрақтылығы эпителиймен қапшықталған дәрілік құралдың тұрақты және ұзақ уақыт қатынаста болуы дәрілік құралдың сіңуін (абсорбция) тиімді етеді.

Коллоидты бөлшектер, дәрілік заттарды жеткізуші тиімді жүйелерді туындау барысында, болашағы бар деп есептелінеді. Коллоидтарға жататындар: липосомдар, ниосомдар, нанобөлшектер және микроэмульсиялар.

Бұл қатарда табиғаты липосомальды болып келетін бөлшектер тереңірек зерттелген. Олар биологиялы сыйысымды, фосфолипидты перделер (мембрана) қоршаған орта әсеріне сезімтал және жеңіл жойылады (деградация). Оларды жеткілікті мөлшерде өндіруге кедергі, негізінен, біркелкі өнім алу қиындығында. Нанобөлшектерді липосомдардың бәсекелестері (альтернативі) ретінде есепке алуға болады. Себебі нанобөлшектер биологиялық ортада және сақталу кезінде тұрақты. Қомақты өнім өндіру проюлемалары жеңіл шешіледі.

Нанобөлшектер – құрамында белсенді субстанция бар, өлшемі 100-500 нм келетін қатты коллоидты бөлшектер; олар наносфераға (тығыз полимерлі матрица) және нанокапсулаға (полимерлі пердемен қоршалған майлы ядро) бөлінеді.

Нанобөлшектерді алу әдістері 4-ке бөлінеді:

эмульсияны буландыру,
еріткіштің орнын басу,
тұздықтау,
диффузиялы эмульгирлеу.

Барлық тәсілдер наносфералар, ал тек еріткіш орнын басу және диффузиялы эмульгирлеу ғана наноқапшықтар алуды қамтамасыздайды.

Соңғы кездері дәрілік заттарды пероральді тасымалдаушы жүйе ретінде *пеллет жүйесі* кең таралуда. Ауыз қуысының сілекейлі ортасында еритін, «экструзия-сферонизация» технологиясы бойынша алынған таблеткалар, науқас адамдар пайдалануына ыңғайлылығымен тиімді. Жылдам еритін таблеткалар өндіру үшін негізінен бөлшектер орта өлшемі 100 мкм микрокристаллды целлюлоза Avicel PH-102 қолданылады. Ал бөлшектері сфералы, орта өлшемі 7-32 мкм микрокристаллды целлюлоза қолданылғанда ауыз қуысында жағымсыз дәмі жоқ таблеткалар өндіруге мүмкіндік туады. Дәрілік заттардың таблетка құрамынан босап шығу үрдісін ұзарту мақсатында оларды пленкалы перделермен қаптау жиі қолданылады. Осы мақсатта суда ерімейтін полимер - этилцеллюлоза жиі қолданылады. Бұл материал жеткілікті мөлшерде қатты және иленгіш (гибкий) қаптама пленка түзе алады. Таблеткаларда белсенді дәрілік затты жарық, ылғал, оттегі әсерлерінен қорғау мақсатында асқазанда еритін полимерлер қолданылады. Ал дәрілік заттың әсерін ұзарту бағытында ішекте еритін полимерлер қолданылады.

Тұрақсыз, температура әсеріне және технологиялық үрдістерге сезімтал фармацевтикалық белсенді заттардан таблеткалар дайындағанда, дамытылған әдіс қолданылады. Бұл ретте, таблеткалау үрдісі алдында суытылған белсенді зат жылжымалы мұз ұнтақтарымен араластырылады, алынған таблеткалар лиофильдеу арқылы кептіріледі.

Бүгінде дәрілік заттарды тікелей тоқ ішекке жеткізу мақсатында гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ) және пектин қолданылады. Пектин асқазан-ішек жоғарғы бөлігінде ыдырамайды, ал тоқ ішекте ферменттер әсерінен толық ыдырайды.

Дәрілік заттар мөлшерлерінің босап шығуын бақылауды қамтамасыз ететін әртүрлі әдістер бар, олар: дозаларға бөлінген оральды препараттар, трансдермальды пластырлар, ағзаға енгізіліп бекітілген дәрілік құрамдар (имплантанттар), гельді күрделі құрамдар

(композиция). Олардың кейбіреуіне дәрілік зат диффузиясын қатаң белгілі жылдамдықпен қамтамасыз ететін, матрица немесе қаптама пердесі үшін физиологиялы инертті силикондар қолданылды. Дәрілік заттарды тасымалдаушы жүйе ретінде қолдануға «гельді» қалыптар қызықты, себебі олар оральды, ректалды, тері асты қабатына және тері бетіне (дермальды) қолданыла алады. Трансдермальды тасымалдаушы жүйелер жабысқақ (адгезивті) матрицалы, полимерлі матрицалы, сұйық резервуарлы және көп қабатты қатты резервуарлы болып бөлінеді.

Барлық жүйелер түрлерінде қысымға сезімтал және тері бетімен жанасуды қамтамасыз ететін жабысқақ-адгезивті қабат болады. Тасымалдаушы трандермальді жүйелерде осы адгезивтердің 3 түрін қолданады, олар: полиизобутиленді, полисилоксанды және полиакрилатты полимерлер. Бұл қатардан полиакрилаттар жиі қолданыс табуда, себебі олар арзан, тұрақты және жоғары жабысқақтық қасиеті бар; оларды қолданғанда жабысқақтықты жоғарылататын заттар қолдану қажеттілігі жоқ.

Трансдермальды тасымалдаушы жүйелерде дәрілік заттардың сіңуін қамтамасыз ететін және күшейтетін бір немесе бірнеше заттар болады. Егер дәрілік зат гемато-энцефалды кедергіден жеңіл өте алатын болған жағдайда басқа, препараттың сіңуін күшейтетін заттар қолданылмайды.

7.5. Зертханалық жұмыстар

Тақырып мәтінін игеру мақсатында келесі тапсырмалар орындалады.

№ I тапсырма

Зертхана жануарының ұйқыға кету жылдамдығының және тереңдігінің барбамил ерітіндісін ендіру жолдарына байланыстылығын анықтау.

7.5.1. №1 тапсырманы орындауға арналған әдістемелік нұсқаулар

Зерттеу объектісі ретінде барбамилді тандап алу препараттың терапевтік әсерін бақылаудың қарапайымдылығына байланысты.

Тәжірибе орындалуын жеңілдету мақсатында препараттың әрбір ендіру жолына тек бір зертханалық жануарды пайдалану ұсынылады.

Тәжірибе салмақтары және жастары бірдей екі ақ тышқанға жасалынады. Жануарларды алдымен өлшеп, нәтижелерін кестеге тіркейді. Бір ақтышқанға 1 % барбамил ерітіндісін дозасы 100 г жануар салмағына 8 мг препарат есебінен канюла арқылы «per os» ендіреді. Екінші жануар іш пердесі ішіне барбамилдің сондай дозасы ендіріледі. Әрбір іс қимылы уақытын және препаратты ендіру жолын кестеге тіркейді. Зерттелуші жануарларды ішіне ауа кіре алатын шыны қалпақтар астына орналастырады. Жануарлар іс-қимылдарын 10-15 минут бақылай отырып олардың «жантайып жатуын» және ұйқыға кету уақытын белгілейді.

Ары қарай, әрбір 30 минут сайын жануарлардың іс-қимылдарын: олардың белсенділіктерін, артқы аяқтарының миорелаксациясын, қимылдарының сәйкестігінің (координация) бұзылуын, қалғуға көшкенін бақылайды.

Нәтижелерін 11 кестеге тіркейді.

Кесте № 11

Зертхана жануарының ұйқыға кету жылдамдығының және тереңдігінің барбамил ерітіндісін ендіру жолдарына байланыстылығы

№ №	Жануар массасы , г	Барба мил дозасы , мг	Ендіру жолы	Енді ру уа- қыты	Препарат әсері		Жануарлар іс-қимылы				
					Уақыт						
					аралығы, мин.						
					«жан-ұйқы тайуы»		0,5 2,0	1,0	1,5		
							сағаттардан кейін				
1.	190	15	Per os	11 ²⁰	-	-	Арт қы аяқ тары ның мио рела ксациясы	Қоз ғалыс сыз қалғу	Қоз ғал ыс қа ке луі	То лық белсен ділігі	
2.	190	15	Қарын- ға	11 ²⁰	11 ³⁵ /15	11 ⁴⁰ /20	ұйқы	ұйқы	Ұй қы	Ояну	

Қорытынды: Зертхана жануарымен орындалған тәжірибеде белгілі болғанындай, барбамил ерітіндісін іш пердесі ішіне ендіргенде, ауыз қуысы арқылы сол дозаны ендіргенмен салыстырғанда, ұйықтату әсері көп жылдам.

Препаратты инъекция арқылы ендіргенде жануар 3 сағат бойына терең ұйқыға кетеді, ал препараттың сол дозасын ауыз қуысы арқылы ендіргенде терең ұйқы келмейді, себебі дәрілік компоненттің сіңуі және әсері биологиялық кедергіден өткеннен кейін ғана туындайды.

Сонымен, «in vivo» сынақ тәжірибелері көрсеткеніндей, препаратты энтеральды ендіру жолымен салыстырғанда, инъекциялы ендіру жолы дәрілік заттың жылдам әсерлігін және жоғары дәрежелі биологиялық жеткіліктілігін қамтамасыз етеді.

№ 2 тапсырма

Зертхана жануарының диурезге түсу жылдамдығына және диурезде бөлінген зәр көлемінің шамасына фуросемидтің дәрілік қалпының байланыстылығын іш пердесі кеңістігіне ендіру арқылы анықтау.

7.5.2. №2 тапсырманы орындауға арналған әдістемелік нұсқаулар

Фуросемид немесе лазикс (4-хлор- N-(2-фурилметил)-5-сульфомоил-антрацил қышқылы) жоғарыда көрсетілгендей, ауыз қуысы арқылы қолданылатын таблетка және парэнтеральді ендіруге арналған ампульді ерітінді түрлерінде шығарылады.

Құрамы:

таблетка

ампульді ерітінді

Фуросемида	0,04	Фуросемид
0,02		
Сүт қанты	6,02	I н. натрий гидроксиді
0,064		ерітіндісі
Бидай крахмалы	0,036	Натрий хлориді
0,015		
Тальк	0,003	Тазартылған су
Магний стеараты	0, 001	CO ₂ қаныққан) 2 мл-ге дейін
I таблетка 0,100		I ампула 2 мл

Тәжірибе орындау әдістемесі № 4 сабақ мәтінінде көрсетілген. Тәжірибе нәтижелерін 12 кестеге тіркейді.

Алынған нәтижелер бойынша бөлінген зәр көлемінің уақытқа тәуелділігін көрсететін қарапайым және дифференциалды қисықты құрастырыңыз.

Дифференциалды қисықты құрастырғанда зәр көлемінің $\Delta v / \Delta t$ қатынасын табу үшін соңғы жарты сағатта бөлінген зәр көлемін 2-ге көбейтіңіз. Тәжірибелерде алынған көрсеткіштер мен графиктерді талдау арқылы жануарлардың диурезге түсу жылдамдығы және диурезде бөлінген зәр көлемінің шамасы фуросемидтің дәрілік қалпына байланыстылығы анықталды.

Кесте 12

Фуросемидтің негізін және оның натрий тұзын іш пердесі кеңістігіне ендіргенде диурездің басталу жылдамдығы және көлемі.

№	Жануар массасы г	Фуросемид дозасы мг	Фуросемидтің химиялық формасы	Ендіру уақыты	Бірінші диурез уақыты Уақыт аралығы, мин.	Әрбір жарты сағатта бөлінген зәр көлемі, мл			
						0,5 сағат	1,0 сағат	1,5 сағат	2,0 сағат
1.		-	-						
2.		20	негіз						
3.		20	Натрий тұзы						

**7.6. Зертханалық жұмыстарды орындауға керекті дәрілік
заттар мен химиялық реактивтер
(1 зертханаға)**

1. барбамил ерітіндісі 1% - 6 мл
2. Фуросемид: таблетка (ұсақталған) - 1 табл. ампула - 1 ампл.
3. 0,06 н. натрий гидроксиді ерітіндісі - 3 мл
4. Тазартылған су - 500 мл

Ескерту: фуросемидтің ампуладағы ерітіндісін (лазикс) фуросемидтің таблеткасымен ауыстыруға болады; 1 таблетка құрамы 2 ампула құрамына сәйкес. Бұл жағдайда зертханада 0,06 н. натрий гидроксиді ерітіндісі болуы керек.

Зертхана жануарлары

I. Егеуқұйрық немесе ақтышқан, массалары 0,2кг, - 2 дана

Құрылғылар және аспаптар

1. Зертхана штативтері - 3 дана
2. Штатив білезіктері - 3 дана
3. Пластмассалы сүзгіштер - 3 дана
4. Сүзгіштерге дәке салфеткалар - 3 дана
5. Цилиндрлер сыйымдылығы 10 мл - 6 дана
6. Шприц сыйымдылығы 2 мл - 2 дана
7. Канюла - 2 дана
8. Келі және келсаптар - 2 дана
9. Таразы ВР-1- 2 дана
10. Жануарларды өлшейтін таразы х - 1 дана
11. Таразы тастары (комплект) - 1 дана
12. Шыны қалпақ - 2 дана
13. Линейка - 2 дана

VIII Тарау

ТАҚЫРЫП: Фармакокинетика , негізгі түсініктері. Фармакокинетикалық параметрлер, оларды есептеу.

Тақырыптың өзектілігі: Дәрілік заттың науқас ағзасына емдік әсері оның потенциалды қасиеті және бұл қасиет оның қандай дәрілік қалып түрінде қолдануына байланысты өзгерістерде болады. Әртүрлі шикізаттар, көмекші заттар алынуына, әртүрлі технологиялық үрдістер, құрылымдар қолдануына байланысты фармакопоя немесе нормативті құжаттар (НҚ) талаптарына сәйкес белсенді заттың бірдей мөлшері болғанымен, дәрілік заттың дәрілік қалыптан босап шығу жылдамдығы және сіңімділік толықтығы әртүрлі.

Осыған байланысты дәрілік құралдың емдік әсерін бағалағанда препараттардың емдік адекватты еместігін анықтау жауапты үрдіске айналды. Осы мақсатта, мамандар дәрілік зат ағзада қандай өзгерістерге ұшырайтынын білу керек, яғни препараттардың биологиялық жеткіліктілігін фармакодинамика және фармакокинетика әдістерін пайдаланып анықтап отыру мүмкіншілігі болуы керек.

Мақсаты: Дәрілік препараттардың биологиялық жеткіліктілігін анықтайтын әдістерді оқып үйрену және игеру. «in vivo» және «in vitro» тәжірибелері барысында алынған нәтижелер бойынша фармакокинетикалық параметрлерді есептеуді меңгеру.

Бұл мақсатта студент орындай алуы керек:

1. Полиэтиленгликоль негізінде жақпа майлар және суппозиторийлерді дайындауды.
2. Зертхана жануарлары терісіне жақпа майды сіңіруді, суппозиторийді енгізуге және олардың көк тамырынан қан сынамасын алуды.
3. Сульфаниламид препараттарына фотометрия әдісімен сандық талдау жүргізуді және дәрілік заттың жануар қанындағы дәрілік заттың фармакокинетикалық нәтижелері бойынша биологиялық жеткіліктілік дәрежесін бағалауды.
4. Әртүрлі дәрілік қалыптардан препараттың ағзаға сіңу кинетикасының қисықтарын құрастыруды.

8.1. Оқу мақсатына жету үшін керекті негізгі білімдер мен орындаушылық қабілеттер:

1. Таразы және таразы тастарымен, өлшегіш ыдыстармен жұмыс істеу (аналитикалық, бейорганикалық химия, дәріханалық дәрілер технологиясы кафедралары).
 2. Зертхана жануарларымен жұмыс істеу және олардың мінез-құлықтарын, қимыл-іс әрекеттерін бақылау (физиология, фармакология кафедралары).
 3. Әртүрлі дәрілік қалыптарды дайындауды және олардың қажетті қасиеттерін білу (дәріханалық және зауыттық дәрілер технологиясы кафедралары).
 4. Дәрілік қалыптарды ағзаға енгізу жолдарын және олардың ерекшеліктерін білу (дәріханалық және зауыттық дәрілер технологиясы, фармакология, патология кафедралары).
 5. Дәрілік заттардың химиялық құрылысын, олардың химиялық және физика-химиялық қасиеттерін білу, осы қасиеттерін анықтама әдебиет көздерінен таба білу (бейорганикалық, органикалық, фармацевтикалық химия кафедралары).
 6. Сульфаниламид препараттарының сапасын және сандық мөлшерін талдау әдістерін (фармацевтикалық химия кешені).
 7. Орындалған тәжірибелер нәтижелеріне метрологиялық сипаттауларды жүргізе білуді (физика және математика курстары).
- Білімділік және орындаушылық тәжірибе деңгейіңіздің, тақырып мәтінін игеруге, базистік жеткіліктілігін білу мақсатында төмендегі тапсырмаларды орындап, нәтижесін жауап эталондарымен салыстырыңыз.

8.2. Алғашқы білім мен орындаушылық деңгейді өздігінен тексеру және түзету

№ I тапсырма

Дәріханалық дәрілік қалыптарды – ұнтақтар, суппозиторий, пилюлалар, инъекциялық ерітінділер, олардан дәрілік зат босап шығу жылдамдығы реті бойынша орналастырыңыз.

№ I тапсырмаға жауап эталоны

Дәріханалық дәрілік қалыптарды, олардан дәрілік зат босап шығу жылдамдығы бойынша, келесі ретпен орналастыруға болады: инъекциялық ерітінділер, суппозиторий, ұнтақтар, пилюлалар.

№ 2 тапсырма

Әртүрлі фирмаларда дайындалған амидопирин таблеткасын (0,25) әр кезде қолданған науқас олардың ауру басатын әсерінің бірдей емес екенін байқады. Бұл құбылыс қалай аталады және неліктен олай?

№ 2 тапсырмаға жауап эталоны

Бұл құбылыс дәрілік препараттың *эквиваленттігі емес* деп аталады. Препараттың эквиваленттігі еместігі дәрілік қалыпты дайындауға әртүрлі көмекші заттар, аппаратура, технологиялық үрдістер (грануляциялау, кептіру т.б.) сонымен қатар дайын өнім сапасын бақылайтын әдістер деңгейінің сапасының төмендігінен туындайды.

Алғашқы білім және орындаушылық дағдыларды қамтамасыз етуге арналған әдебиеттер:

1. Ажгихин И.С. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. - М.: Медицина, 1977.-С. 327-373
2. Беликов В.Г.фармацевтическая химия. - М.: Высшая школа, 1985.- 768 с
3. Государственная фармакопея СССР. - 10-е изд. - М.: Медицина,1968. - 1080 с.
4. Государственная фармакопея СССР – 11 изд. Том 1, – М.: Медицина 1987, - 334 с.
5. Государственная фармакопея СССР – 11 изд. Том 2, – М.: Медицина 1987, - 340 с.
6. Западнюк 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.
7. Кушнанова О.Д., Ивченко Т.Н. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. - М.: Медицина, 1983.-С. 132-134.
8. Муравьев И.А. Технология лекарств. В 2-х т. - 3-е изд. - М.: Медицина. - 704с.

9. Тенцова А.И., Козлова Л.М. Биофармация. 11.: Медицина, 1978, - 47 с
10. Руководство по проведению клинических испытаний лекарственных средств (Под ред. Акад. М.А. Алиева) Алматы, 2003, - 272 с.

Осы тақырып мәтінін игеруге керекті әдебиеттер:

1. Ажгихин И.О. Технология лекарств. - М.: Медицина, 1980,- С. II-23, 99-112.
2. Антонова М.И., Прокопов Н.А., Ахапкина В.И., Берлянд А.С. Экспериментальная фармакокинетика фенотропила у крыс. //Химико-фармацевтический журнал. – 2003. -Т.37 – № 11. – С. 7-8.
3. 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.
4. Арзамасцев А. П., Лутцева Т.Ю., Садчикова Н.П. и др. Изучение высвобождения *in vitro* таблетированных лекарственных форм протионамида. //Химико- фармацевтический журнал. – 2004 -Т.38 – № 6 – С. 40-42.
5. Арзамасцев А. П., Лутцева Т.Ю., Садчикова Н.П. и др. Изучение высвобождения *in vitro* таблетированных лекарственных форм протионамида. //Химико- фармацевтический журнал. – 2004 -Т.38 – № 6 – С. 40-42.
6. Арзамасцев А. П., Кондратенко С.Н.Ю, Стародубцев А.К. и др. Особенности фармакокинетики некоторых сердечно-сосудистых препаратов у больных с воспалительными заболеваниями толстого кишечника. //Химико- фармацевтический журнал. – 2003 -Т.37 – № 2 – С. 10-12.
7. Арзамасцев А. П., Кондратенко С.Н.Ю, Стародубцев А.К. и др. Особенности абсорбции и фармакокинетики некоторых противоязвенных препаратов у больных с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. //Химико- фармацевтический журнал. – 2003 -Т.37– № 3– С. 21 -24.
8. Багирова В.Л, Ковалева Е.Л, Шаназарев К.С. Актуальные вопросы экспертизы и стандартизации лекарственных средств. //Химико-фармацевтический журнал. – 2005. -Т. 39. - № 6. – С. 48-51.

9. Белобородов В.Л., Бугрим Е.М., Залеская М.А., Тюкавкина Н.А. Клиническая фармакокинетика этмозина и этацизина при их комбинированном применении. //Химико-фармацевтический журнал. – 2004 -Т. 38 - № 2 – С. 3-6.
10. Драник Л.И., Кирюхин Ю. Н., Заславская Р.Г. и др. Высвобождение этония из мазей противовоспалительного и антимикробного действия. // Фармация. 1986. № 1, стр. 48-51
11. Кондратенко С.Н. Фармакокинетика и относительная биодоступность ранитидина-Акри. // Химико- фармацевтический журнал. – 2003. т. 37 - № 6. – С. 14-15.
12. Купраш Л.П., Джемайло В.И. Некоторые особенности фармакокинетики лекарств в зависимости от возраста. - Врачеб. дело, 1981, № 8.- с.15-20.
13. Махарадзе Р. В. Клиническая фармация и биодоступность антиаритмических препаратов. // Фармация. 1984. № 2. стр.76-83
14. Муравьев И.А., Андреева И.Н. Влияние микрокапсулирования на скорость высвобождения эуфиллина из таблеток. Фармация, 1987, 36, № 2, стр. 19-21.
15. Пономарев В.Д., Макаров В.А., Цухитдинов Н. Резорбция норсульфазола при пероральном введении кроликам в виде гидрофилизиро-ванной суспензии и масляной эмульсии. - Фармация, 1971, №4,- 12-13
16. Прокопов А.А., Котлова Л.И., Берлянд А.С. Экспериментальная фармакокинетика тетраметина. //Химико-фармацевтический журнал. – 2005. -Т. 39. - № 7. – С. 8-12
17. Раменская Г.В., Ших Е.В., Арзамасцев А.П., Кулес В.Г. Фармакокинетическое изучение новой отечественный пролонгированной формы налтрексона- депо таблеток «продетоксон» //Химико- фармацевтический журнал. – 2005 – т. 39 - № 1 - С. 3-5.
18. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. - П.: Медицина, 1980.- С.260-293.
19. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. М.: Медицина, 1974.-336 с.
20. Тенцова А.И., Алюшин М.Т., Добротворский А.Е. Факторы, оказывающие влияние на фармакодинамическую активность лекарственных веществ в мазях. - Фармация, 1973, № 6, с. 67-77.

21. Тенцова А.И., Перькова Н.Н., Езерский М.Л. Всасываемость сульфадимезина из пероральных суспензий. // Фармация. 1984, № 2. стр. 13-15.
22. Холодов Л. Е., Григорьева Е.А. – В кн. Актуальные вопросы фармакокинетики. М., 1980. с. 22-47.

8.3. АҚПАРАТТЫ- ДИДАКТИКАЛЫҚ БЛОК

8.3.1. Дәрілік заттардың дәрілік қалыптан босап шығу және еру жылдамдығын бағалау әдістері мен құралдары

Биожеткіліктілік, дәрілік заттың дәрілік қалыптағы тиесілі мөлшерінен қанша бөлігі босап шығып, қан тарату жүйесіне сіңгенін, белгілі концентрациясының адам ағзасында қалу ұзақтығын көрсетеді. Биожеткіліктілікті зерттеу нәтижесінде дәрілік заттың қанша мөлшері қандай жылдамдықпен сіңді; дәрілік зат қанша уақыт және қандай концентрациясында ағзада болғаны анықталады. Биожеткіліктілікті анықтау әдістері әрбір дәрілік қалыптың физика-химиялық қасиеттері мен қойылған мақсатқа байланысты. Биожеткіліктілікті анықтау дәрілік қалып клиника-алды немесе клиникалық талдау жүргізілген кезде туындайды. Негізінде клиника алды талдау дәрілік қалыптың қауіпсіздігін зертхана жануарларын (*in vivo*) пайдаланып шешіледі. Зертхана жануарларын пайдалану дәрілік қалыптың биологиялық жеткіліктілігін оның дәрілік қалпы түріне, дозасына, ағзаға енгізу жолдарына және т.б факторларға байланыстылығын анықтау үшін жүргізіледі.

Клиникалық зерттеулер және «*in vivo*» тәжірибелері тек құзырлы медицина мекемелерінде, арнаулы дайындықтан өткен медицина қызметкерлерімен жүргізіледі.

Кейбір дәрілік қалыптар биожеткіліктілігін анықтау үшін туындалған «*in vitro*» амалдар-тестілер бар.

Мысалы, таблеткалардың «ыдырағыштығын және ерігіштігін анықтау» амалдары. Дәрілік қалыптың қолдану жолдарына қарап оның биожеткіліктілігін бағалау мақсатында басқа да амалдар туындауы мүмкін.

Биологиялық жеткіліктілікті зерттеулердің маңызды кемшілігі «*in vitro*» немесе «*in vivo*» амалдарымен анықталған

көрсеткіштерін, препараттардың адамдарға қолданған кезінде негіз етіп алуға болатынын дәлелдейтін әдістердің жоқтығында.

«In vitro» немесе «in vivo» әдістерімен алынған көрсеткіштер, адамдармен істелінген тәжірибелер нәтижелерімен сәйкестік табылса ғана бағалы.

Биологиялық жеткіліктілікті анықтаудың бүгінгі күнде 2 негізгі әдісі бар.

Бірінші әдіс - фармакокинетикалық. Бұл әдіс, препараттың бір немесе бірнеше дозаларын ағзаға енгізгеннен кейін дәрілік заттың концентрациясын қан плазмасында өзгеруін немесе дәрілік заттың немесе оның белсенді метобалитінің жалпы концентрациясының зәрмен бөлінген мөлшерін белгіленген уақыт аралықтарында анықтауға арналған.

Екінші әдіс - фармакодинамикалық - ағзаның дәрілік затқа немесе оның белсенді метобалиті әсерінен туындаған фармакодинамикалық, биохимиялық реакцияларын анықтауға арналған. Бұл әдістің күрделілігіне орай биожеткіліктілікті анықтау, негізінен фармакокинетикалық әдіспен орындалады.

Биожеткіліктілікті фармакокинетикалық әдіспен анықтау кезінде қан немесе басқа сынамалардан (зәр, сілекей, лимфа сұйықтары), белгілі уақыт аралығында сезімдігі және дәлдіктері жоғары әдістерді пайдалана отырып, дәрілік заттың концентрациясын анықтайды. Алынған нәтижелер бойынша дәрілік заттың немесе оның белсенді метобалитінің концентрациясымен уақыт аралығындағы кинетикасын көрсететін қисық сызып, фармакокинетикалық әдістер бойынша биожеткіліктілікті есептеп шығарады.

Биожеткіліктілік адамдар қатысуымен анықтау күрделілігі, көп жағдайда этикалық талаптарға байланысты. Сол себепті биотиімділікті анықтаудың адам қатысуынсыз орындалатын түрлері маңызды және осы бағытты көптеген ғылыми ізденістер жүргізілуде.

Препараттар өндірісінде оларға жаппай in vivo зерттеулер жүргізу мүмкін емес. Сондықтан дәрілік заттардың ерігіштік мүмкіндігін және дәрілік қалыптан босап шығуын бақылай алатын, жоғары дәлдікті және қарапайым «in vitro» әдістері керек. Осындай әдіс туындау кезінде зерттеушілер, дәрілік заттардың көпшілігінің асқазан-ішек жолында сіңуі ингредиенттердің липофильді

перделерден диффузия арқылы жүретінін және бұл үрдісті белгілі Фик тендеуімен жоғары дәлдіксіз түйіндеуге болатынын болжады.

$$\frac{ds}{dt} = K (C_1 - C_2),$$

бұнда $\frac{ds}{dt}$ - диффузия жылдамдығы, см/мин; K — диффузия константасы; C_1 - перденің сырт жағындағы препарат концентрациясы, мг/мл; C_2 - перденің іш жағындағы препарат концентрациясы, мг/мл.

Дәрілік заттың диффузия жылдамдығы оның сіңу орнындағы концентрациясына (дәлірек айтса – тіндегі және оны қоршаған дәрілік зат концентрациялары айырмашылығына) пропорциональды. Дәрілік заттың еру жылдамдығымен, яғни дәрілік заттың дисперсті ортаға босап шығуы мен, оның биожеткіліктілігі арасында байланыс міндетті болмаса да, тәжірибе жүзінде бұндай байланыс жиі кездеседі.

Қорыта келе, дәрілік заттың ерігіштігі, шамамен, биожеткіліктілікті сипаттай алады деп түйіндеуге болады. «in vitro» тәжірибелерінде анықталатын жеткіліктілікті кейбір ғалымдар биожеткіліктіліктен ажыратып қарау мақсатына фармацевтикалық жеткіліктілік деп және ол әдісті «Ерігіштік тесті» деп атайды.

«Ерігіштік тесті» АҚШ фармакопоясының ХУІІІ басылымына 1970 жылы 7 препарат үшін, ал 1985 жылғы ХХІ басылымына 700 препаратқа ендірілген. Бүгінгі күнде «ерігіштік тесты» Европа мен Азия елдерінің көптеген фармакопояларына кірген.

ҚСРО-да 1985 жылы МФ ХІ басылымындағы таблеткалар ортақ бабына кірген «Ерігіштік» уақытша фармакопоялық бап бекітілген. «Ерігіштік» түсінігіне стандартты жағдайда белсенді заттың, белгіленген уақытта, қатты дәрілік қалыптан ерітіндіге ауысқан мөлшері кіреді. Тәжірибеде ерігіштік жылдамдығын анықтайтын бірнеше әдістер орын алған, оларды ерітінді көлеміне, оның жылжымалығына, рН мәніне және басқа физикалық көрсеткіштеріне орай жіктейді. Көп жағдайларда жіктелу негізіне еріткіш ортасын табиғи және еріксіз араластыру (конвекциялау) алынған.Көптеген елдер фармакопояларында, бұл мақсатта «айналмалы кәрзенке» қондырғысы қолданылады, тәжірибе орындау әдістемесі ССРО МФ ХІ басылымында «Таблеткалар» бөлімінде берілген.

8.3.2. Таблеткалардағы белсенді заттардың ерігіштік жылдамдығын анықтау (6 тарауды қараңыз)

Кәзіргі кезде ерігіштік жылдамдығын тексеруге автоматты үрдістер ендірілуде, сонымен қатар үрдісті асқазан-ішек жолының жағдайына жақындатылған бағытпен орындайды. Мысалы, «Резомат-І» (ФРГ) аспабында дәрілік заттың дәрілік қалыптан босап шығуы сулы фазада, рН көрсеткішінің 1,2-ден 7,8-ге дейін жүреді және сулы фаза липидті еріткіш –хлороформмен гидростатикалық тепе-теңдікте болады. Сулы фаза асқазан-ішек жолын, ал липидті еріткіш – липидті перде арқылы сіңу ұқсастығын қамтамасыздайды. Дәрілік заттың мөлшерін екі фазада анықтау оның дәрілік қалыптан босап шығу және ағзаға сіңу сипатын береді.

«Сарториус» (ФРГ) фирмасы қатты дәрілік қалыптардың ерігіштік жылдамдығын және сіңімділігін зерттеу мүмкіндігі бар екі модельді қондырғы шығарады. Ерігіштікті анықтау кезінде қондырғыда асқазан-ішек жолының моделі ұйымдастырылады. Осы мақсатта еріткіштік камерадағы асқазан сөлі (рН 1,2) 30 минуттан кейін жасанды ішек сөліне (рН 6,5). айналдырылады. Сынақ кезінде камера, асқазан мен ішек перистальтикалық қозғалыстарына ұқсас қимыл ретінде, өзінің горизонталды осын айналып қозғалады. Сынамалар алу, белгіленген уақыттар аралығында автоматты түрде жүргізіледі; камерадан алынған белгілі көлемдегі сынама оны жинағыш ыдысқа - колекторға жібереді.

Сіңдіру моделі екі бөлімі бар диффузионды камерадан тұрады. Бөлімдер липидті барьерлі қызмет атқаратын мембранды фильтр арқылы екіге бөлінген. Фильтрлер екі типті: олар асқазан және ішек арқылы сіңуді зерттеуге арналған. Камераның бір бөліміне жасанды асқазан немесе ішек сөлін орналастырады, екінші бөліміне – жасанды плазма. Дәрілік заттың жасанды плазмаға диффузиясы кезінде сіңу жылдамдығына пропорционалды диффузия жылдамдығын анықтайды. Дәрілік заттың мембрана арқылы диффузия жылдамдығын келесі теңдеу бойынша есептеуге болады.

$$V_D = \frac{DM_1}{DT} = \frac{DM_2}{DT} = \frac{KDF M_1}{V}$$

V_D — жасанды асқазан немесе ішек сөлінен жасанды плазмаға диффузия жылдамдығы (кері диффузия 0-ге тең), см/мин; t — уақыт, мин; M_1 — еріген заттың асқазан немесе ішек сөліндегі сандық

мөлшері, мг/мл; M_2 — заттың плазмадағы сандық мөлшері, мг/мл; V — асқазан немесе ішек сөлі көлемі, мл; F — мембрана аумағы, $см^2$; K_d — диффузия жылдамдығы константасы (мембрана қалыңдығына байланысты), см/мин.

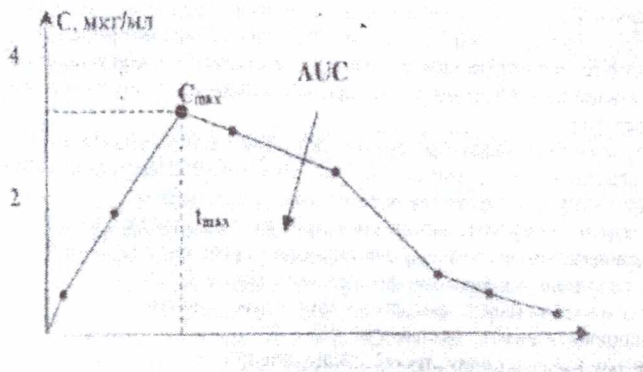
Диффузия жылдамдығы тұрақтысы (K_d) дәрілік зат концентрациясының асқазан немесе ішек сөлінде азаюы арқылы немесе дәрілік зат концентрациясының жасанды плазмада өзгеруі арқылы есептеуге де болады.

Айта кететін жәйт, ол кез-келген әдіс және аспап нәтижелері «in vivo» тәжірибелерімен алынған нәтижелермен сәйкестік көрсетсе ғана бағалы. Биожеткіліктілікті зерттеу ізденістері, биологиялық белсенділікке фармацевтикалық факторлардың ықпалын объективті бағалап, емдік әсерлері адекватты препараттар туындауға, ағзадағы препарат кинетикасын бағдарлап, нәтижесінде олардың емдік әсерін жоғарылатуға мүмкіндік туғызады.

8.3.4. Биожеткіліктілік пен биоэквиваленттілікті бағалауға қажетті фармакокинетикалық параметрлер

Препараттардың биожеткіліктілігін зерттегенде келесі фармакокинетикалық параметрлер жоғары маңызды (№11 сурет):

11 сурет. Дәрілік заттардың биоэквиваленттігін зерттеу кезінде қолданылатын негізгі фармакокинетикалық параметрлер



$C_{\max}$ – дәрілік заттың қандағы максимум немесе ең жоғарғы концентрациясы;

$T_{\max}$ – дәрілік заттың максимальды концентрациясының пайда болу уақыты;

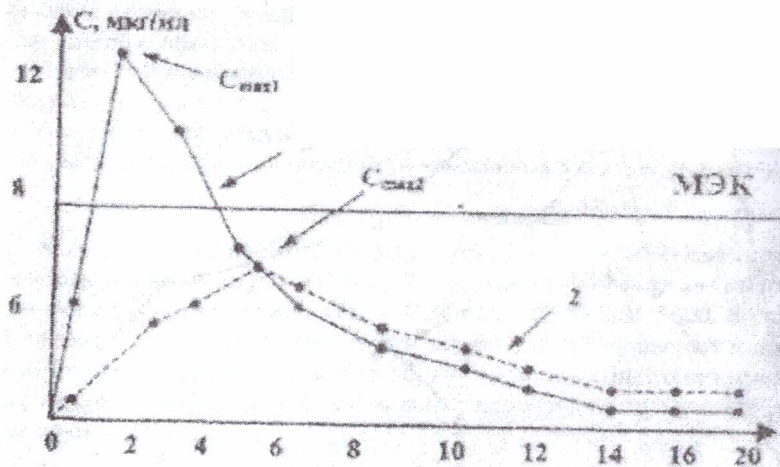
AUC – фармакокинетикалық қисық асты ауданы (белсенді зат концентрациясының қан плазмасында немесе сарысуында, уақыт аралығындағы өзгеруі).

Зерттелетін фармакокинетикалық параметрлер. Биожеткіліктілікті бірлік доза ендіру әдісі арқылы зерттегенде «концентрация-уақыт» қисығы асты аумағы (AUC – бірінші маңызды параметр) препаратты бір рет ендіргеннен кейін анықталады. Биожеткіліктілікті тұрақты концентрацияға жеткізу әдісі арқылы зерттегенде, препаратты мөлшерлеп ендіру дәрілік заттың ағзаға түсуі мен ағзадан шығу жылдамдығы теңескенше жүргізіледі. Ағзаға ендірілген зерттелуші дәрілік зат концентрациясы тұрақтандырылғанда «концентрация-уақыт» қисығы асты аумағы жоспарланған уақыт аралығының көрсеткіші болады, мысалы, тәулігіне 3 доза енгізілгенде өлшемдер алу 8 сағат бойына жүргізіледі, тәулігіне 2 рет дозалағанда - 12 сағат бойына және тағы сол сияқты; сынақта алынған нәтиже эталонды препарат «концентрация-уақыт» қисығы асты аумағымен салыстырылады.

Сынақтан өтушілерден қан сынамаларын алуды жоспарлау фармакокинетикалық көрсеткіштерді адекватты бағалауды қамтамасыз етуге және «концентрация-уақыт» қисығы асты аумағының көп бөлігін қамтуға, плазмаға дәрілік зат абсорбциясы деңгейін сенімді бағалауға қажетті.

Бұл нәтижеге жету үшін тәжірибеде алынған AUC шексіз өлшеммен алынатын AUC аумағының 80 % құрауы керек. Қан сарысуындағы белсенді екі заттың концентрациясын салыстыру барысында статистикалық әдістер қолданылады. Бұл жағдайда, қисықтар арасындағы айырмашылықтар: кездейсоқ ауытқу нәтижесі немесе тұрақты ауытқулар статистикалы сенімді болуы керек.

Биожеткіліктілікті және биоэквиваленттікті анықтауға қолданылатын әдістерді таңдағанда, олар жоғары дәлдікті, сенімді және тұрақты қайталап орындау мүмкіндігі болуын ескеру қажет. Дәрілік зат концентрациясы көрсеткішінің маңызын келесі мысал арқылы көрсетуге болады.



12 сурет. Екі препараттың қандағы максимальді концентрациясын салыстыру: Мин.ӘК – минимальді әсерлі концентрация;

1 – стандартты препарат; 2 – сынақтағы препарат;

$C_{\max 1}$, $C_{\max 2}$ – қандағы салыстыруға алынған препараттардың әрқайсысына тиесілі максимальды концентрациялары

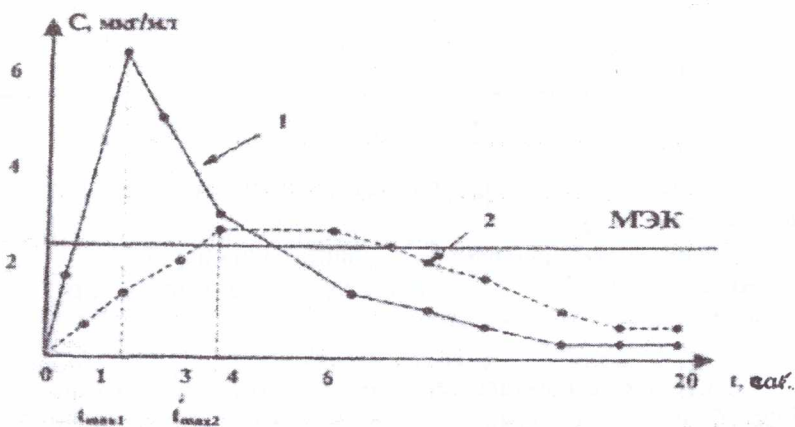
№ 12 суретте екі дәрілік препараттың фармакокинетикалық көрсеткіші берілген. 1-ші қисық стандартты препараттың қандағы концентрациясын сипаттайды, ал 2-ші қисық сынақтағы препарат концентрациясын сипаттайды. Горизонтальды түзумен минимальді әсерлі концентрация, яғни осы препараттың емдік әсері туындайтын мөлшері белгіленген. Бұл көріністе сынаққа алынған препарат концентрациясы (2-ші қисық), оның $C_{\max}$ әсерлі деңгейіне жетпейді және емдік қасиет көрсете алмайды.

Екінші маңызды параметр – ағзаға түскен дәрілік зат мөлшерінің қандағы максимальды концентрациясына жету уақыты. Бұл көрсеткіш дәрілік заттың сіңу жылдамдығын және емдік әсерінің пайда болуын көрсетеді.

Осы диаграммада көрсетілгендей қандағы стандартты препарат максимальды концентрациясы 1 сағатта (1-ші қисық), ал сынаққа

түскен препарат максимальды концентрациясы (2-ші қисық) 2 сағатта пайда болады. Препараттың қандағы максимальды концентрациясының пайда болу айырмашылықтары, зерттеуге алынған препараттың клиникалық көрсеткіштерінің өзгеруіне әкеледі.

Биоэквиваленттіктің үшінші маңызды көрсеткіші «концентрация-уақыт» қисығы астындағы, препараттың бір рет қолданғандағы қанға түскен мөлшерін сипаттайтын аудан (13 сурет).

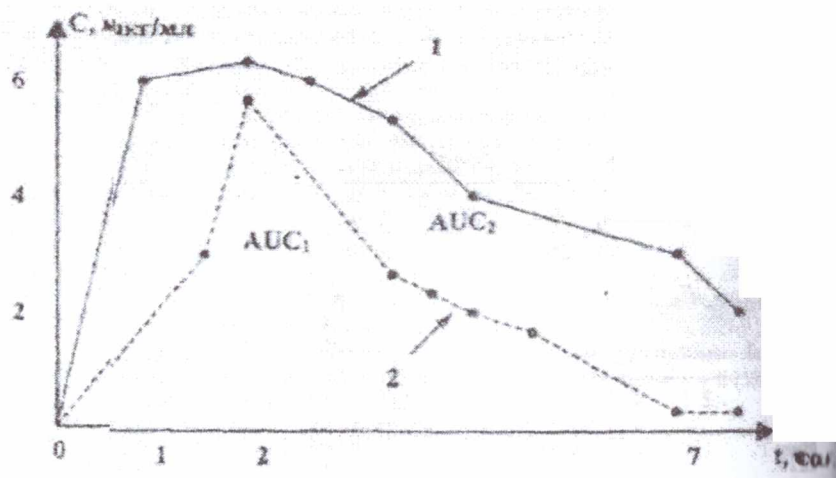


13 сурет. Екі препараттың қандағы максимальды концентрациясының пайда болу уақыты.

Мак.ЭК — максимальды әсерлі концентрация; 1 — стандартты препарат; 2 — сынақтағы препарат;

T_{max1} - , T_{max2} — салыстыруға алынған препараттардың қандағы максимальды концентрациясы жететін уақыттары

Осы суретте көрсетілгендей, екі «концентрация-уақыт» қисығы әртүрлі сипатты, демек әртүрлі максимальды концентрация шыңдары және уақыты бар, бірақ бұл қисықтар асты көлемдер аумағы бір-біріне жақын, яғни екі препаратта дәрілік заттың қанға тең мөлшерде түсуін қамтамасыз етеді.



14 сурет. Екі препараттың фармакокинетикалық қисық асты ауданын салыстыру

1 – стандартты препарат; 2 – сынақтағы препарат;

AUC_1 , AUC_2 - салыстыруға алынған препараттар «концентрация-уақыт» қисығы асты аумағы

14 суретте сынақтағы екі препараттың фармакокинетикасын бейнелейтін қисықтардың өзара қатынасын көрсететін мысал келтірілген. Тәжірибеде 1-ші қисық асты аумағы 2-ші қисық асты аумағынан 2 есе көп. Көңіл аударатын жағдай – стандартты және сынақтағы препараттардың қандағы мақсимальді концентрациясы мен оның осы деңгейге жететін уақыты ұқсас. Бірақ, сынақтағы препараттың фармакокинетика қисығы асты аумағы, оның қаннан тез бөлініп шығуына байланысты, стандартты препарат қисық асты аумағынан 2 есе аз. Бұл жағдайда, сынақтағы препарат әсерінің ұзақтығының қысқаруын және оның терапевті әсерінің азаюын күтуге болады.

Сонымен, егер екі препараттың фармакокинетикалық көрсеткіштері ұқсас болса олар биоэквивалентті болып саналады. Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұжымының (ДДҰ) (1994, 1996) және Европа бірлестігі (ЕБ) (1992) регламенттері бойынша ол айырмашылық 20 %-дан аспау керек.

Генерикалық дәрілік препараттар үшін олардың биоэквиваленттігі мен биожеткіліктілігі өте маңызды. Егер генерикалық препараттардың стандартты препаратпен биоэквиваленттігі дәлелденсе, онда сынақтағы препаратты қосымша клиникалық зерттеуден өткізу қажет емес, себебі биоэквиваленттіктің болуы оның құрамындағы белсенді заттың барлық жағымды және жағымсыз қасиеттері сенімді шеңберден аспайды.

Кейбір жағдайларда, генерикалық препараттың биожеткіліктілігі эталонды препаратпен салыстырғанда, жетілген технология қолдану арқасында жоғары болуы да мүмкін.

8.4. Зертханалық жұмыстар

Тақырып мәтінін игеру мақсатында келесі тапсырмалар орындалады.

№ I тапсырма

«in vivo» әдісін қолданып стрептоцид жақпа май құрамынан зертхана жануары қанына белсенді заттың (стрептоцид) сіңу жылдамдығын анықтау.

8.4.1. №1 тапсырманы орындауға арналған әдістемелік нұсқаулар

Дәрілік қалып белсенді заттар мен көмекші заттар, тиесілі технологиялық үрдістер қатынастарының диалектикалық бірлігі ретінде, құрамына кіретін дәрілік зат сіңу үрдістеріне және жағымсыз жанама әсерлері туындауына қомақты ықпалы бар. Осы жағдайды ескере отырып биофармация, жаңа немесе айналыстағы дәрілік қалыптар сапасын жетілдіруде тыңғылықты зерттеулер жүргізуді және осы қағида мақсаты белсенді заттар мен көмекші заттар бірлігін, технологиялық үрдістерді іріктеу арқылы дәрілердің оптимальды терапевтік әсерін қамтамасыз етуді талап етеді.

Дәрілердің, жоғарыда айтылған оптимальды терапевтік әсерін анықтау, жануарлар (көжектер) қанында дәрілік заттың (стрептоцид немесе норсульфазол) концентрациясын және оның сіңу сипатын химиялық табиғаты бір (полиэтилегликольдер), тең дозалы қолданылған жақпа майлар мен суппозиторийлер көмегімен жүргізіледі

8.4.1.1. Жақпа майларды дайындау

10 % стрептоцид жақпа майын табиғаты әртүрлі негіздерде (вазелин, эмульсионды, ПЭГ-гель және басқалар). ПЭГ-гелі ретінде 80 % ПЭГ-400 және 20 % ПЭГ-1500 құймасын қолданады. Осы полиэтилен негізін қолданғанда, оны фарфор табақшасымен су моншасында балқытып, шыны таяқшамен араластыра отырып стрептоцидті ерітеді. Содан кейін дайындалған массаны келіге аударып суығанынша араластырады.

8.4.1.2. Суппозиторийлерді дайындау

Суппозиторийлерді массасы 2,0 (1,6 - 1,9) құю әдісі арқылы дайындайды. Суппозиторий негізі ретінде какао майы, ГХМ-5Т, ПЭГ-1500, ланоль, бутирол және басқалар қолданылады. Әрбір дәрілік қалып құрамында 0,15 белсенді зат бар. Дәрілік қалып көмекші заты ретінде ПЭГ-1500 қолданылғанда, су моншасында балқытылған негізге стрептоцидтің бөлшектер диаметрі 0,1 мкм есптелінген мөлшерін ерітіп, алдын-ала тиесілі түрде дайындалған (қалыптарды майламайды) қалыптарға құяды. Орын басу коэффициенттері какао майын немесе бутиролды қолданғанда 1,36, полиэтиленгликоль 1500 - 1,26 және ланолинді - 1,63.

Полиэтилен негізінде дайындалған стрептоцид жақпа майы мен суппозиторийлер зерттеу нысандары (объектілер) ретінде қолданылады.

Тәжірибелер 2 көжектер көмегімен жүргізіледі. Оларды өлшеп, салмақтарын күнделікке тіркейді. Бір көжек тік ішегіне суппозиторий енгізеді, ал екінші көжектің бөксесінде 5x5 см аумағында жүнінен тазартылған тері бетіне препараттың 0,5 г/кг есебімен алынған жақпа май мөлшерін шыны немесе пластмасса күрекшелер көмегімен сіңдіреді. Препараттарды жануарларға ендіргеннен кейін: 0,5; 1,0 және 2 сағатта қан сынамаларын зерттеуге алады.

Стрептоцидтің жануарлар қанындағы сандық мөлшерін YII тараудағы № 2 тапсырма әдістемесі бойынша орындайды.

Алынған нәтижелердің ортақ мәнін 12 кестеге тіркейді.

№ 12 кесте

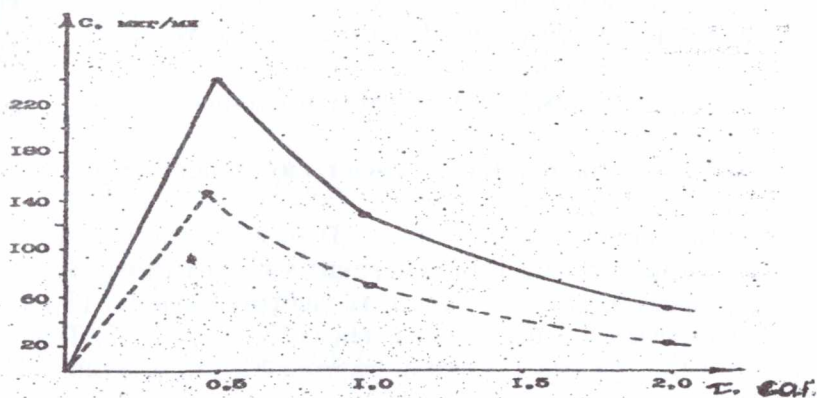
Стрептоцидтің қанға сіңу кинетикасына дәрілік қалыптар ықпалы

Дәрілік қалып	Қандағы стрептоцид концентрациясы , мкг/мл		
	0,5 сағат	I сағат	2 сағат
Жақпа май	145,0	70,0	25,0
Суппозиторий	240,0	130,0	52,2

№ 12 кесте нәтижелерін стрептоцидтің көжектер қанына сіңу кинетикасын құрайтын, қандағы дәрілік зат концентрациясы (мкг/мл) - уақыт (сағат) координаттарында қисық түсіруге пайдаланады және дәрілік қалып түрінің осы сіңу үрдісі кинетикасына ықпалы жөнінде тиесілі тұжырымдар жасайды.

№ 2 тапсырма

Стрептоцидтің әртүрлі дәрілік қалыптан қанға сіңу жылдамдығы және элиминация тұрақтыларын (константа) және фармакокинетикалық қисықтың аумағын есептеу.



№ 15 сурет. Стрептоцидтің қанға сіңуінің дәрілік қалыпқа тәуелділігі

———— суппозиторий;
 - - - - - жақпа май.

8.4.2. №2 тапсырманы орындауға арналған әдістемелік нұсқаулар

Фармакокинетикалық ақпараттарды толық талдау мүмкіншілігі болмаған жағдайда, дәрілік заттың қандағы биожеткіліктілігі зерттеуге алынған дәрілік қалыптың фармакокинетикалық қисығы асты аумақтар ауданымен анықталуы мүмкін

Биожеткіліктілікті анықтау түзу сызықты трапециялау әдісімен анықталады. Бұл әдісте фармакокинетика қисығы асты аумағы үшбұрыштар мен трапецияларға бөлінген аумақтар қосындысы мен анықталады.

Дәрілік заттың сіңу тұрақтылығын бағалаудың ең қарапайым түрі Дост әдісі (F.H.Dost); әдіс негізіне сатылы (последовательный) логарифмдеу тәсілі қойылған; сіңу тұрақтылығын есептеу үшін элиминация тұрақтылығымен дәрілік заттың қандағы максимальды концентрациясы пайда болу уақытын білсе жеткілікті. Осы мақсатта, тәжірибелер ақпараттары жартылай логарифмді координатада түзуленеді (линеаризируются) және бұрыштық коэффициент ($\text{tg}\alpha$) элиминация тұрақтысына (K_{e1}) теңеледі. Дәрілік заттың қандағы максимальды концентрациясы пайда болған уақыт пен элиминация тұрақтылығы көбейтіндісіне Дост кестесі көмегімен ξ^* көрсеткіші табылады содан кейін сіңу тұрақтылығы есептелінеді.

8.4.2.1. Есептеу мысалдары

8.4.2.1.1. Фармакокинетика қисығы аумағын есептеу

Фармакокинетика асты аумағы (3) оны бөлген тік бұрышты үшбұрыштар мен трапециялар аумақтары қосындысымен ($S_1 + S_2 + \dots + S_n$) анықталады. Тік бұрышты үшбұрыш аумағы (S_1) оның катеттерінің жтылай көбейтіндісіне тең $O T_1 \times C_1 T_1 / 2$. Трапеция аумағы (S_2) трапеция негізінің жартылай ұзындығының биіктігі көбейтіндісіне тең.

$$\frac{C_1 T_1 C_2 T_2}{2} \times T_2 T_1$$

Алынған нәтижелерді келтірілген формулаларға салып фармакокинетика қисығы аумағын алады.

ПЭГ-гельіндегі жақпа май:

$$^{10}OC_1C_2C_3T_1T_2T_3 = \frac{0,5 \times 145}{2} C + \frac{145 \times 70}{2} \times 0,5 + \frac{70 \times 25 \times 0,5}{2} =$$
$$= 11625 \text{ мкг/сағат/мл}$$

Суппозиторий (ПЭГ):

$$^{52,5}OC_1C_2C_3T_1T_2T_3 = \frac{0,5 \times 240}{2} + \frac{240 \times 130}{2} \times 0,5 + \frac{130 \times 0,5}{2} = 198625 \text{ мкг/сағат/мл}$$

8.4.2.1.2. Элиминация тұрақтысын анықтау

Элиминация тұрақтысы ($tg \alpha$) абсцисса және фармакокинетикалық және фармакокинетикалық кисықтағы жартылай логарифмді координатадағы стрептоцид концентрациясы қиылысы бұрышының tg графикасымен немесе бұрыштық коэффициент K_{e1} анықталады.

ПЭГ-гельідегі жақпа май:

$$K_{e1} = tg \alpha_1 = \frac{21_{мм}}{20_{мм}} = 1,05 (\text{сағат}^{-1})$$

Суппозиторий (ПЭГ):

$$K_{e1} = tg \alpha_2 = \frac{16_{мм}}{20_{мм}} = 0,8 (\text{сағат}^{-1})$$

8.4.2.1.3. Сіңу тұрақтысын анықтау

Сіңу тұрақтысын (K_{01}) анықтау ξ және элиминация көбейтіндісі K_{e1} арқылы есептейді. Элиминация тұрақтысы: $K_{01} = \xi \times K_{e1}$

ξ көрсеткіші Дост кестесі бойынша дәрілік заттың қандағы максимальды концентрациясы пайда болған уақыт пен элиминация тұрақтылығы көбейтіндісіне тең.

ПЭГ-гельді жақпа май:

$$K_{el} \times t_{\max} = 1,05 \times 0,5 = 0,525 \text{ (сағат}^{-1}\text{)}$$

$$\xi = 3,25$$

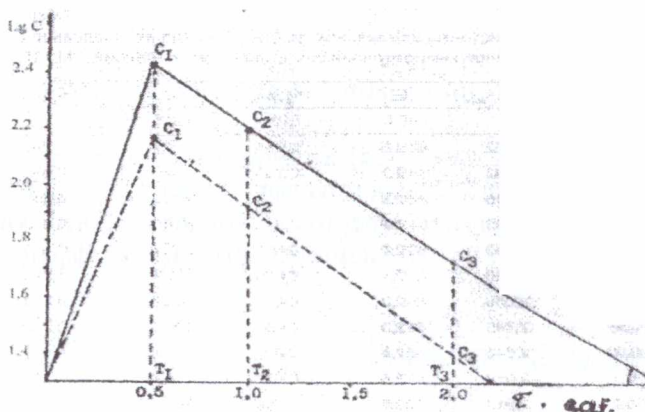
$$K_{01} = 0,05 \times 3,25 = 3,4125 \text{ (сағат}^{-1}\text{)}$$

Суппозиторий (ПЭГ):

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

$$\xi = 5,0$$

$$K_{01} = 0,8 \times 5,0 = 4,0 \text{ (сағат}^{-1}\text{)}$$



№ 16 сурет. Жартылай логарифмді координатадағы әртүрлі дәрілік қалыптардан қанға түскен стрептоцид концентрациясының уақыттан тәуелділігі

13 кесте

Әртүрлі дәрілік қалыптан стрептоцидтің фармакокинетикалық сіңу параметрлері көрсеткіштері

Дәрілік қалып	Уақыт, сағат								
	0,5 сағат			1 сағат			2 сағат		
	D	C, мкг/мл	LgC	D	C, мкг/мл	LgC	D	C, мкг/мл	LgC
Суппозиторий	0,16	240,0	2,38	0,10	130,0	2,11	0,05	52,5	1,72
Жақпа май	0,105	145,0	2,16	0,06	70,0	1,85	0,04	25,0	1,397

№ 14 кесте

Сіңу тұрақтысын Дост таблицасы бойынша анықтау (Соловьев В.Н. Стратегия современной химиотерапии бактериальных инфекций. - М., 1973 нұсқасынан алынған).

ξ	$K_{el} \times t_{max}$	ξ	$K_{el} \times t_{max}$	ξ	$K_{el} \times t_{max}$
1	2	1	2	1	2
0,01	4,652	1.6	0,784	4,0	0,462
0,02	3,992	1.7	0,759	4,1	0,455
0,03	3,615	1.8	0,736	4,2	0,448
0,04	3,353	1.9	0,715	4,3	0,442
0,05	3,153	2,0	0,695	4,4	0,436
0,06	2,980	2,1	0,676	4,5	0,430
0,07	2,859	2,2	0,658	4,6	0,424
0,08	2,745	2,3	0,641	4,7	0,418
0,09	2,646	2,4	0,625	4,8	0,412
0,1	2,558	2,5	0,610	4,9	0,407
0,2	2,012	2,6	0,596	5,0	0,402
0,3	1,720	2,7	0,583	5,1	0,397
0,4	1,526	2,8	0,571	5,2	0,392
0,5	1,386	2,9	0,560	5,3	0,388
0,6	1,276	3,0	0,549	5,4	0,383
0,7	1,188	3,1	0,539	5,5	0,379
0,8	1,115	3,2	0,529	5,6	0,374
0,9	1,054	3,3	0,519	5,7	0,370
1,0	1,000	3,4	0,510	5,8	0,366
1,1	0,953	3,5	0,501	5,9	0,362
1,2	0,912	3,6	0,493	6,0	0,358
1,3	0,872	3,7	0,487	6,1	0,354
1,4	0,841	3,8	0,477	6,2	0,351
1,5	0,811	3,9	0,469	6,3	0,247
6,4	0,344	9,2	0,271	30	0,117
6,6	0,340	9,3	0,269	40	0,095
6,6	0,237	9,4	0,267	50	0,079
6,7	0,334	9,5	0,265	66	0,069
6,8	0,330	9,6	0,263	70	0,062
6,9	0,327	9,7	0,261	80	0,055
7,0	0,324	9,8	0,259	90	0,050

7,1	0,321	9,9	0,257	100	0,047
7,2	0,318	10	0,256	200	0,027
7,3	0,315	11	0,240	300	0,019
7,4	0,313	12	0,226	400	0,015
7,5	0,310	13	0,216	500	0,013
7,6	0,307	14	0,203	600	0,011
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: Дәрілік қалып түрлерінің көжектер қанына стрептоцидтің сіңуіне ықпалын зерттеу мақсатында «in vivo» әдісі бойынша жүргізілген тәжірибелерге сүйене отырып дәрілік заттың суппозиторийден қанға сіңуі, жақпа маймен салыстырғанда 2 есе жоғары екені анықталды. Бұл қорытынды тәжірибелерде алынған фармакокинетикалық параметрлер есептеулері арқылы дәлелденді: суппозиторий фармакокинетикалық қисық асты аумағы, жақпа маймен салыстырғанда 1,5 есе жоғары; жақпа маймен салыстырғанда суппозиторийлер үшін сіңу тұрақтысы да жоғары, ал элиминация тұрақтысы, керісінше суппозиторийлер үшін, жақпа маймен салыстырғанда төмен.

Экспериментальді зерттеулер көрсеткендей, тең уақыт аралығында суппозиторийден стрептоцидтің қанға сіңген конентрациясы, жақпа маймен салыстырғанда жоғары, яғни суппозиторийлердің терапевтік әсері жоғары белсенді.

8.4.3. № 3 тапсырма

Никотин қышқылының тері үсті терапевтік жүйесінен босап шығуын зерттеген тәжірибелер ақпараттарын пайдалана отырып, «in vitro» тәжірибелерінде никотин қышқылының әртүрлі дәрілік қалыптан босап шығу дәрежесін бағалайтын қорытынды шығару

Эксперимент материалдары

Зерттеу нысаны ретінде никотин қышқылының дәрілік қалпының 3 үлгісі қолданылады; Бірінші үлгі (I) құрамына көмекші зат 0,67 % кальций стеараты, екінші үлгі (II) құрамына 0,1 % поливинилпирролидон кіреді. Ал үшінші үлгі (III) құрамына көмекші заттар кірмейді және ол салыстырушы нысаны ретінде қолданылады. Диализдеу пердесі ретінде аумағы 20 см^2

C-100 маркалы целлофан пленкасы қолданылады, сынаққа алынған никотин пластырының бет аумағы 4 см^2 . Рецепторлы орта ретінде 100 мл тазартылған су алынады. Диализ $37 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ температурада ТС-80М-2 термостатында жүргізіледі. Диализат үлгілері, 8 және 24 сағат бойына, өлшегіш пипеткамен әрбір сағат сайын алынады және әрбір үлгі алынғаннан кейін диализдеу ортасына сол көлемде тазартылған су қосылады. Тәжірибедегі әрбір үлгіден алынатын диализат мөлшері яғни дәрілік зат концентрациясы, препаратты сандық анықтау кезіндегі сынама ортасының сәуле жұтуы Бугер - Ламберт – Бер заңына сәйкестігін қамтамасыз етуі ескеріліп алынады. Дәрілік заттың концентрациясын анықтау барлық сұйылтулар көлемін есепке алып жүргізіледі. Диализаттағы никотин қышқылы спектрофотометрия әдісімен ($\lambda_{\text{max}} = 261 \text{ нм}$) сәуле өту ортасы 1 см кварцты кюветада орындалады. Салыстырма сұйығы ретінде тазартылған су пайдаланылады

Дәрілік қалыптан босап шыққан никотин қышқылы мөлшерін келесі формула бойынша есептейді:

$$C = D_1 \times C_0 \times a \times 100 / D_0 \times n \times b$$

бұл жерде D_1 — сынақтағы ерітінді оптикалық тығыздығы,

D_0 — стандартты үлгі ерітінді оптикалық тығыздығы,

C_0 — концентрация раствора стандартного образца, мг/мл,

A — сұйылту көлемі,

n — сынақ үлгісі салмағы,

b — талдауға алынған диализат көлемі, мл,

а — диализдеу ортасының жалпы көлемі – 100 мл.

Тері үсті терапевтік жүйеден босап шыққан никотин қышқылы мөлшерін зерттеу нәтижелері № 15 кестеде көрсетілген. Кестеде келтірілген ақпараттар 5 тәжірибе нәтижелерінің арифметикалық ортақ мәні.

Алынған нәтижелерді статистикалық өңдеу ҚР МФ келтірілген әдістеме бойынша берілген. Тәжірибедегі Стюдент критерийі 95 %.

15 кесте

Никотин қышқылының нысаннан, белгіленген уақыттарда босап шығуы - %

лгі	0,5 сағ.	1,0 сағ.	2,0 сағ.	4,0 сағ.	6,0 сағ.	8,0 сағ.	24,0 сағ.
1	9,43	16,41	28,67	52,56	62,46	63,65	64,79
1	12,75	25,03	54,61	74,13	75,69	76,30	76,36
11	15,00	29,47	49,14	71,45	71,78	71,96	72,08

8.4.4. № 4 тапсырма

№ 15 кестедегі ақпараттарды пайдалана отырып, никотин қышқылының әртүрлі дәрілік қалыптан босап шығу динамикасын көрсететін қисық сызыңыз, АUC қисығы асты аумағын есептеңіз және олардың биоэквиваленттігі жөнінде қорытынды жасаңыз.

8.5. Зертханалық жұмысқа қажетті дәрілік заттар мен химиялық реактивтер (1 топқа)

1. Стрептоцид (бөлшектер дисперстігі 0,1мкм) - 0,5
2. ПЭГ-гель (80 % ПЭГ-400 и 20 % ПЭГ-1500) - 2,0
3. ПЭГ-400 - 2,0
4. ПЭГ-1500 - 3,0
5. Стрептоцид жақпа майы 10 % ПЭГ-гелінде - 3,0
6. Суппозиторий (ПЭГ негізді) массасы 1,6 - 2 дана
7. Тазартылған су - 0,5 л
8. Ұшлорлы сірке қышқылы 15 % - 15 мл
9. Натрий нитриті ерітіндісі 0,5 % (жаңа дайындалған) - 2 мл
10. Мочевина ерітіндісі - 2 мл
11. Натрий ацетатының қаныққан ерітіндісі - 15 мл
12. Резорцин ерітіндісі 0,5 % (жаңа дайындалған) - 3 мл
13. Толуол - 2 мл

Зертхана жануарлары

1. Шиншилла тұқымды көжектер, массасы 2,0 - 2,5 кг - 2 дана

Жұмысқа керекті құрал-жабдықтар

(1 аудиторияға)

1. Фарфор табақшасы -2 дана
 2. Қол таразылары: ВР-1 - 2 дана ВР-5 - 2 дана
 3. Сызғыш - 2 дана
 4. Микрокалькулятор - 2 дана
 5. Суппозиторий құюғ арналған машинка ($V=1,6$) - 2 дана
 6. Фарфор келісі - 2 дана
 7. Су моншасы - 2 дана
 8. Тарирлы таразы 200,0 - 2 дана
 9. Таразы тастары (комплект) - 2 дана
 10. КФК-2 или другой фотоэлектроколориметр - 1 дана
 11. Центрифуга (6000 айналым /мин.) - 1 дана
 12. Шыны таяқша - 2 дана
 13. Мақта немесе дәке салфеткалар - 2 сауыт
 14. Шпатель - 2 дана
 15. Сүзгіш қағаздар - 2 сауыт
 16. Қайшы - 2 дана
 17. Ұстара - 2 дана
 18. Полиэтиленді центрифуга пробиркасы - 6 дана
 19. Химиялық пробиркасы - 6 дана
 20. 10 ұялы пробиркалар штативы - 2 дана
 21. Пипетка: I мл - 4 дана 5 мл - 3 дана
 22. Микропипетка - 2 дана
- Әр студентке 210x297 мм миллиметрлі 1 бет қағаз

**ТАҚЫРЫП: БИОФАРМАЦИЯ. ФАРМАКОКИНЕТИКА
НЕГІЗДЕРІ**

Тақырыптардың өзектілігі: Биофармация ғылыми бағытының және фармакокинетика негіздерінің фармацевтикалық технологиядағы орны мен келешек мамандар үшін теориялық және тәжірибелік маңызы алдыңғы тарауларда берілді. Бүгінгі күнде қалыптасқан көзқарас бойынша – сапалы және адекватты препараттар алынуы тек биофармацевтикалық талаптар орындалғанда ғана медицина тәжірибесінде орын ала алады.

Мақсаты: Дәрілік құралдарды биофармацевтикалық көзқарасы тұрғысынан бағалауға қажетті теориялық білімдер мен іс-тәжірибелік қабілеттіліктерді тереңдету. /+Нысаналы мақсатқа жету үшін тақырып бойынша құрастырылған «коллоквиум» сұрақтарына дұрыс жауаптар дайындау.

Бұл мақсатта студент орындай алуы керек:

1. Коллоквиумға дайындалу үшін әдебиет көздерін таңдай және талдай алуды.
2. Дәрілік қалыптардың әсерлігіне ықпалды факторларды ажырата білуді.
3. Әдебиет көздерінен оқыған ақпараттар мәтінін ортақтастыруды, қорытында шығаруды.
1. Ақпараттарды пайдалануды және биофармацевтикалық зерттеулер әдістерін сын- көзімен бағалауды.
2. Нормативті құжаттармен, ғылыми және анықтаушы әдебиеттер мен дәрілер өндірісінің теориясы мен практикасының дамуы бағытында жұмыс істеуді.
3. Осы оқу құралында келтірілген материалдарды талдай алу және терең игеру.

9.1. Оқу мақсатына жетуге керекті негізгі білімдер – орындаушылық қабілеттер:

1. Дәрілер құрамына кіретін ингредиенттердің физикалық және химиялық қасиеттерін білу (бейорганикалық, органикалық, физколлоидты, фармацевтической химии кафедралары).
2. Әртүрлі дәрілік қалыптарды дайындаудың тиімді тәсілдері мен технологиялық тәсілдерін таңдай білу (дәріханалық және зауыттық технология кафедралары).
3. Дәрілік қалып сапасын бағалаудың биофармацевтикалық (фармакокинетикалық, фармакодинамикалық және басқа) тәсілдерін білу және қолдана алу (дәріханалық және зауыттық технология кафедралары).
4. Тәжірибе нәтижелеріне статистикалық өңдеулер жүргізуді – көп санды (5 немесе одан жоғары санды) тәжірибелер ортақ көрсеткіштері, стандартты ауытқулар, сенімді интервалдар, калибрлі сызықтар түзу сызықтылығы және салыстырмалы қате.

Коллоквиум материалдарын игеруге қажетті қосымша әдебиет көздері:

(Коллоквиум материалдарын игеруге қажетті негізгі әдебиет көздері әрбір тақырып бойынша, 1-8 тарау мәтіндерінде ұсынылған)

1. Арыстанова Т.А., Абдиева А.К., Достиярова Г.С. «Технологические и биофармацевтические аспекты создания препарата глициризид В₆» // Фармация Казахстана. – 2003. - № 2 – С. 33-35.
2. Аширматова М.Н., Махатов Б.К., Верменичев С.М. Особенности изучения безвредности мазей и суппозиторий. // Здоровоохранение Казахстана, 1997 - № 7-8 б. 49-51.
3. Киселева Г.С. «Биоэквивалентность и качество лекарственных средств». Материалы межд. конф. – Харьков, основа, 1988, С. 141-149.
4. Киселева Г.С., Тенцова А.И. «Приборы и методы по оценке фармацевтической доступности лекарственных форм». // Фармация, 1992. -№ 4. – С. 58.
5. Курманова А.М., Раисова А.Т., Нурхасимова Р.Г. и др. «Эффективность комбинированного препарата тотема при

- железодефицитной анемии беременных». //Фармация Казахстана, - 2003, - № 4. – С. 38-40.
6. Курсинов Ю.Н., Козуб В.Г., Муравьева Д.А. и др. «Совершенствование процесса получения полисахаридного комплекса женьшеня». //Фармация. – 2002. - №6. - С. 24-27.
7. Малахова Е.И., Сафонова Г.М., Кулакова Е.Б. «Разработка и биофармацевтическая оценка суппозиторий с гиалуронидазой». //Фармация. – 2002. - № 4. – С. 22-25.
8. Михайлова А.В. «Изучение биофармацевтических свойств твердых дисперсных систем, содержащих метронидазол». //Фармация, 1999, № 2, С. 9-10.. - № 5. – С.23-26.
9. Саллогубов Л.В. «Исследование влияния фармацевтических факторов при создании таблеток рибоксина для детей». //Фармация, 1995 г. № 1 б. 26-28.
10. Сидорович Т.Н. Технологические особенности некоторых экстенпоральных форм при их изготовлении. // Фармация – 1991. – Т. XI. № 2, С. 85-87.
11. Тегисбаев Н.Е., Дильбарханов Р.Д. и др. Микрокапсулирование фармацевтических препаратов. Алматы 1993
12. Тенцова А.Н. «Биодоступность и методы ее определения».//Фармация, 1989, № 2, С. 29
13. Тенцова А.И. «Растворение». Ведомости ФК-приложение к журналу «Фарматекс», 1998, № 2 , С. 7-9
14. Шашкова Г.В. «Основные подходы к решению рационального использования лекарственных средств». 1995, № 5, С.11-12.
15. Карина М.В., Пожарицкая О.Н., Косман В.Н., Иванова С.А. Изучение биодоступности босвеллиевых кислот. // Химико-фармацевтический журнал – 2007, №11, С.3-6.
16. Карина М.В., Пожарицкая О.Н., Иванова С.А. Фармакокинетика куркуминоидов в составе препарата «Артрофлекс» - // Химико-фармацевтический журнал – 2007, №10, С.3-5.
17. Алексеева И.В., Рюмина Т.Е., Пантуркин В.И., Одегова Т.Ф. Биофармацевтическое исследования биорастворимых лекарственных пленок апилоканом, // Химико-фармацевтический журнал – ХФЖ 2007, №9 стр49
18. Исследование метода капиллярного электрофореза для изучения фармакокинетики амлодипина безилата, // Химико-фармацевтический журнал – 2007, №8, С. 46-48.

19. Птицина С.Н., Бобров В.И., Борисов М.М. Фармакокинетика различных отечественных лек.форм азитромицина, // Химико-фармацевтический журнал – 2007, №6, С. 8-9.
20. Прокопов А.А., Котлова Л.И., Берлянд А.С. Изучение биодоступности таблеток тетраметина, // Химико-фармацевтический журнал – 2006, №9, С. 3-4.
21. Шерматова Л., Алиев Х.У., Назаров Э.А., Хужаев С. и др. Изучение фармакокинетики препарата Со -101 с использованием радионуклидного метода, // Химико-фармацевтический журнал – 2006, №9, С. 5-6.
22. Чернышева Г.А., Смольякова В.И., Плотников М.Б., Черкашина И.В. Фармакокинетика высокомолекулярного полиэтиленоксида, // Химико-фармацевтический журнал – 2006, №9, С. 7-8.
23. Погорельцев В.И., Гармонов С.Ю., Евгеньев М.И., Дегтяров Е.В., Резник В.С. Фармакокинетика ксимедона, // Химико-фармацевтический журнал – 2006, № 7, С. 5-8.
24. Прокопов А.А., Щукиль Л.В., Берлянд А.С. Исследование биодоступности лекарственных форм фенозан кислоты, - // Химико-фармацевтический журнал - 2006, №1, С. 3-5.
25. Компанцева Е.В., Кузнецов А.П., Карпеня Л.И., Благразумная Н.В., дуккардт Л.Н. Сравнительное изучение фармакокинетики и биодоступности суппозиторий с ортофеном, // Химико-фармацевтический журнал - 2005, №10, С. 12-13.
26. Прокопов А.А., Котлова Л.И., Берлянд А.С. Экспериментальная фармакокинетика с тетраметина, // Химико-фармацевтический журнал - 2005, №7, С.8-12.
27. Раменская Г.В., Ших Е.В., Арзамасцев А.П., Кулес В.Г. Фармакокинетическое изучение новой отечественной пролонгированной формы налтрексона – депо таблеток «продетоксон», // Химико-фармацевтический журнал – 2005, №1, С.3-5.
28. Костыро Я.А., Ковальская О.А., Симизерцева О.А., Ильина О.П. Сульфатированный арабиногалактин – пути введения и фармакокинетика, Фармация -2008, №1, С.45-46.
29. Раменская Г.В., Чугаев Д.В. Влияние оптических изомеров на фармакокинетику лек.средств, Фармация – 2008, №1, С. 50-52.
30. Салар Эйса Заде, Кулес В.Г., Капанадзе Г.Д. Фармакокинетика анастрозола, Фармация - 2008, №2, С.36-37.

31. Исследование биодоступности лек-х форм фенозан кислоты, ХФЖ, 2006, №1 стр3
32. Прокопов А.А., Щукиль Л.В., Берлянд А.С., Веселовская И.В. Изучение экспериментальной фармакокинетики фенозан-кислоты и феноксана у кроликов, // Химико-фармацевтический журнал –2006, №1, С. 6-8.
33. Стародубцев А.К., Золкина И.В., Кондратенко С.Н., Белякова Г.А.Изучение фармакокинетики пентоксифиллина по динамике его распределения в крови и слюне здоровых добровольцев, // Химико-фармацевтический журнал – 2008, №1, С. 3-5.
34. Қазақстан Республикасының мемлекеттік фармакопеясы 1-ші басылым 2009ж.

9.2. Коллоквиум материалдарының негізгі сұрақтары

1. Биофармация – жаңа ғылыми бағыт және оның дәрілік қалыптар технологиясын туындаудағы маңызы.
2. Биофармацевтикалық зерттеулердің қазіргі замандағы негізгі мақсаттары және олардың денсаулық сақтау іс-тәжірибесіндегі орны.
3. Фармацевтикалық факторлар, олардың дәрілік құралдар терапевтік әсерлігіне ықпалдары.
4. Дәрілік және көмекші заттардың физикалық жағдайлары және олардың дәрілік заттың босап шығуына және сіңуіне ықпалдары.
5. Заттардың полиморфизмі туралы түсінік. Дәрілік заттардың полиморфтық модификациясы және полиморфты қалпының пайда болу себептері.
6. Биологиялық жеткіліктілік және оның дәрілік құралдардың терапевтикалық әсерін бағалаушы фактор есебіндегі орны.
7. Дәрілік препараттардың абсолютты және салыстырмалы биологиялық жеткіліктілігін анықтау.
8. Дәрілік заттар биологиялық жеткіліктілігін және босап шығуын анықтайтын «in vitro» және «in vivo» әдістері.
9. Препараттардың биологиялық жеткіліктілігіне дәрілік заттардың полиморфты модификациясының ықпалы.
10. Дәрілік заттардың полиморфты модификация түрлерін, әртүрлі биологиялық жеткіліктілікті көрсеткіші бар дәрілік қалыптар туындағанда пайдалану.

11. Көмекші заттардың дәрілік қалыптар өндірісі технологиясындағы орны.
12. Көмекші заттар табиғатының дәрілік құралдардың сіңуіне және дәрілік қалыптардың әсерлігіне ықпалы.
13. Технологиялық үрдістердің дәрілік қалыптар дайындаудағы маңызы және олардың дәрілік заттардың терапевтік белсенділігіне ықпалы.
14. Дәрілік қалыптардың терапевті эквивалентті еместігі жөнінде түсінік.
15. Препараттарды ағзаға әртүрлі жолдармен ендіргенде, дәрілік заттар сіңімділігіне әсер етуші факторлар.
16. Дәрілік қалып түрлерінің дәрілік заттың тұрақтылығына, сіңу жылдамдығына және оның қан плазмасындағы концентрациясына ықпалы.
17. Фармацевтикалық технологияда дәрілік қалыптар тұрақтылығын сынайтын негізгі әдістер.
18. Дәрілік заттардың дисперстік дәрежесінің дәрілік қалыптар тұрақтылығына ықпалы.
19. Дәрілік қалыптар тұрақтылығына және әсерлігіне дәрілік заттардың полиморфты қалыптарының ықпалы.
20. Дәрілік қалыптар тұрақтылығына көмекші заттар мен технологиялық үрдістер ықпалы.
21. Дәрілік заттардың қарапайым химиялық модификация түрлерінің препараттардың биологиялық жеткіліктілігіне және тұрақтылығына ықпалы.
22. Фармакодинамика биофармация басты бағыттарының бірі.
23. Ағзаның қызмет атқару жүйесіндегі (дем алу, қан, жүрек-тамыр жүйесі, орталық нерв жүйесі және басқалар) дәрілік заттардың фармакодинамикасы
24. Биологиялық белсенді заттарға әр түрлі жануарлар ағзаларының реактивтілігінің фармакодинамикалық айырмашылықтары.
25. Биофармация аспектіде дәрілік заттар фармакокинетикасын анықтау. Фармакокинетиканың негізгі модельдері.
26. Макроорганизмге дәрілік заттардың түсу жолдары және олардың ағзада таралуының теориялық негіздері.
27. Дәрілік заттардың ағзадан бөлініп шығуы және оларды биологиялық сұйықтарда осы заманғы зерттеу әдістері.

28. Әртүрлі дәрілік қалыптар өндірісін жетілдірудің негізгі бағыттары.

Студенттерге, арнаулы әдебиетпен жұмыс істеу және рефераттар жазу дағдыларын қалыптастыру мақсатында, төменгі тақырыптар ұсынылады.

9.3. РЕФЕРАТТАР ТАҚЫРЫПТАРЫ

1. Биофармацевтикалық терминдер, анықтамалары және қолданылу мақсаттары.
2. «in vitro» және «in vivo» әдістері, қолданылу мақсаттары.
3. Тәжірибе нәтижелерін фармацияда қолданылатын статистикалық өңдеу әдістері.
4. Патентті және генерик препараттар, ортақ қасиеттері және айырмашылықтары, олардың туындауы.
5. Дәрілік препараттар биоэквиваленттігін анықтауға қатысатын еріктілер, клиникалық сынақтар талаптары.
6. Дәрілік препараттар терапевтік әсерлігіне ықпалды факторлар.
7. Полиморфизм және дәрілік заттардың биологиялық жеткіліктілігі.
8. Көмекші заттардың дәрілік қалыптар технологиясындағы орны.
9. Препараттардың терапевтік белсенділігіне дәрілік қалып түрлерінің ықпалы.
10. Дәрілік заттардың сіңу жылдамдығына оларды ағзаға ендіру жолдарының ықпалы.
11. Дәрілік қалыптардың терапевтік белсенділігіне технологиялық үрдістердің ықпалы.
12. Зерттеу жұмыстары (хииялық және биологиялық) нәтижелерін статистикалық өңдеу.
13. Математика-статистикалық тәсілдерді зерттеу бағдарламаларын және нәтижелерін тиімді ұйымдастыру мақсатында қолдану (латын квадраты және тәжірибелерді оптимальдау әдістері).

ЖАҢА ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТАР ДАЙЫНДАУДАҒЫ ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ТЕХНОЛОГИЯ ЖЕТІСТІКТЕРІ

Жаңа дәрілік қалыптар

Сонымен, фармакотерапиядағы басты да күрделі міндет – науқасты емдеуге дәрілік қалыпты және оны ағзаға ендіру жолын таңдай білу. Жоғарыда келтірілгендей дұрыс таңдап алынған дәрілік қалып терапевтік әсері жоғары болса, дұрыс таңдалмаған дәрілік қалып тек әсерсіз ғана болып қоймай – жанама, әсіресе, жағымсыз әсерлі немесе науқас қабылдауына қолайсыз болуы да мүмкін. Сол себепті, дәрігерге дәрілік қалыпты дұрыс таңдап алу мүмкіншілігі шектеулі болмас үшін, фармацевтикалық өндірістің әртүрлі дәрілік қалыптар ассортиментін кеңейту міндеті тұр.

Ежелден қалыптасқан дәрілік қалыптар – ұнтақтар, таблеткалар, жақпа майлар, инъекциялық ерітінділер, пилюлалар, суппозиторийлер т.б. бүгінгі күнде дәрілік затты мүшелерге, тіндерге немесе торшаларға бағыттап, қажетті мөлшерде жеткізе алатын дәрілік құралдармен алмасуда және осы дәрілермен емдеу тәжірбиесі болашағы бар бағыт деп есептеледі.

Бүгінде өзекті дәрілік қалыптарға жататындар: *микрокапшықтар (микрокапсула), иммобилизацияланған препараттар, қатты дисперстік жүйелер, әсерлері ұзартылған препараттар, терапевтік жүйелер* және нысаналы дәрілік қалыптар – *липосомдар, лизосоматропты препараттар, магнитпен басқарылатын жүйелер.*

Бұл жаңа дәрілік қалыптардың қарапайым түріне ауруханада дәрілік затты ағзаға инфузионды насос көмегімен немесе тамшылап үзбей ендіріп отыратын құрал «капельница» жатады.

Қолданыстағы дәрілік қалыптарды даму сатыларын ескере отырып келесі топтарға жүйелеуге болады:

1. *Қалыптасқан дәрілік қалыптар* – жоғарыда келтірілген, ұнтақтар, таблеткалар және т. б. дәрілік қалыптар. Бұл топтағы дәрілік қалыптардың биофармацевтикалық сипаттамалары жоғары деңгейде емес.

2. *Әсерлері ұзартылған препараттар* – ерігіштіктері төмен таблеткалар, құрамында кешен түзушілері бар инъекцияға арналған ерітінділер, майлы ерітінділер және т. б. Бұл топтағы дәрілік

қалыптардың құрамынан дәрілік заттар біртіндеп аз мөлшерде босап шығады. Соған байланысты дәрілік заттың әсері ұзаққа созылады.

3. *Дәрілік затты белгілі мөлшерде қадағалап босататын дәрілік қалыптар.* Бұл дәрілік қалыптар созылмалы ауруларды емдеуге қолайлы.

Осы дәрілік қалыптарға тән сипаттамалар:

- Дәрілік затты ағзаға үзбей, бірнеше аптадан бірнеше айға дейін жеткізіп отыру;
- Дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын қадағалау мүмкіншілігі бар;
- Дәрілік затты ағзаға минимальды мөлшерде ендіру, нәтижесінде дәрілік заттың шығыны аз;
- Дәрілік зат ағзаның ішкі ортасымен жанаспайды, нәтижесінде дәрілік заттың жанама әсері жоқ..

Дәрілік қалыптардың үшінші ұрпақтарын екі топқа бөледі:

1. Дәрілік заттарды бағдарлама бойынша босататын резервуарлы жүйелер (Ж-1);

2. Дәрілік заттарды белгілі бағытта жеткізетін жүйелер (Ж-2).

Ж-1 жүйелері ағзаны белгілі уақыт аралығында, құрамындағы дәрілік заттармен тұрақты қамтамасыз етеді және дәрілік зат жанама әсерлерін азайтады. Ж-1 жүйелері 4 негізгі құрамдардан тұрады:

- Дәрілік зат орналасатын қапшық (резервуар);
- Дәрілік заттың ағзаға түсуін қадағалайтын аспап;
- Қуат көзі;
- Биологиялық жүйемен (акцептор) байланыс элементі.

Ж-1 жүйелерін жұмыс істеу әрекетіне байланысты *жалпы әсерлі* және *жергілікті әсерлі* деп бөледі.

Жалпы әсерлі жүйелерге пероральды, трансдермальды және парентеральды жүйелер жатады.

Жергілікті әсерлі жүйелерге көзге, жатырға, ректальды және ішқуыстарына ендірілетін жүйелер жатады.

Дәрілік заттары қадағаланып бөлінетін дәрілік қалыптарды олардың физика-химиялық әсерлеріне байланысты бірнеше топтарға бөледі.

Резервуарлы дәрілік қалыптар. Бұл дәрілік қалыптарда дәрілік зат пердемен шектелген резервуарға ендіріледі. Дәрілік заттың дәрілік қалыптан босап шығу жылдамдығы оның пердеден өту диффузия жылдамдығымен анықталады.

Монолитті және матрицалы дәрілік қалыптар. Дәрілік заттар ерітінді немесе суспензия қалпында полимерлі матрицаға орналастырылған.

Биодеградацияланушы дәрілік қалыптар. Бұл дәрілік қалыптар ағзаның биологиялық ортасының ықпалымен еріп немесе қарапайым заттарға ыдырап кетеді. Дәрілік зат орналасатын полимер сулы ортада ерігіштік немесе гидролизге түсу қасиеттерімен ерекшелінеді. Дәрілік зат диффузия жылдамдығы полимердің ісіну жылдамдығымен анықталады.

Осмостық дәрілік қалыптар (мини-насостар). Бұл дәрілік қалыптардан дәрілік зат босап шығу жылдамдығы жүйедегі осмостық қысымның өсуіне тәуелді. Дәрілік қалыптың негізі дәрілік затпен суда ерігіш (осмостық) заттың бірбірінен жартылай өткізгіш перде арқылы бөлінген қоспасы.

Механикалық инфузионды насостар. Бұл жүйелерден дәрілік зат босап шығуы микропроцессормен басқарылады. Микропроцессор ағзаның қажетті дәрілік затқа мұқтаждығы туралы белгі қабылдап, осы мұқтаждықты қанағаттандырады. Мысалы, диабет ауруында микропроцессор қандағы қант кемшілігін бақылап керекті дәрежеде дәрілік жүйеден инсулин бөліп отырады.

10.1. Дәрілік затты бағыттап жеткізу жүйелері.

Бұл жүйелер арасында белгілі мүше немесе тін маңайындағы ішкі тамырларға ендірілетін микрокапсулалардағы дәрілік құралдар (микрокапсула, микросфера, микрокапсула), өздерін жоғары терапевті препараттар ретінде көрсетті.

Микрокапсулданған дәрілік құралдардың ферменттік жетіспеушілікті емдеуге қолданылуы, мүше-мишеньге дәрілік затты бағыттап жеткізуі, радиоиммунды талдауларда қолданыс табуы олардың келешегі бар дәрілік қалып екендігіне сенімділік туғызады және болашағы бар бағыт ретінде қаралады. Дәрілік заттарды микрокапсульдеу гормондар, антигендер, пептидтер, ферменттер және т.б. әсерлерін ұзартады. Дәрілік заттардың микрокапсулалардан босап шығуы полимер қапшықтың қуысынан диффузия арқылы және қапшықтың еруі немесе ыдырауы арқылы жүреді.

10.2. Терапевті жүйелер

Терапевті жүйелер (ТЖ) дегеніміз белгілі уақыт аралықтарында дәрілік затты бағдарланған жылдамдықпен босатып шығаратын дозаланған дәрілік қалып немесе құрал. ТЖ уақыт өткен сайын медицинада еңін қолданылуда, тиімділігі жағынан қалыптасқан дәрілік қалыптардан немесе әсері ұзартылған препараттардан жоғары. Терапевті жүйелерде дәрілік заттың босап шығу уақыты бірнеше сағат немесе бірнеше тәулік құрай алады. Осы уақыт аралығында ТЖ дәрілік заттың концентрациясын тұрақты ұстай алады.

ТЖ ендіру жолдарына байланысты төмендегідей жіктеледі:

- пероральды;
- трансдермальды ;
- көз ішіне;
- іш қуыстарына (жатыр ішілік, тік ішекке және басқалар);
- имплантациянды (силиконды);
- инфузиялы.

Дәрілік затты ағзаға жеткізу үрдісі бірнеше сатыдан тұрады:

- ТЖ дәрілік заттың босап шығуы;
- Жергілікті қан ағымына диффузиясы;
- Дәрілік заттың белгілі мүшеге тасымалдануы.

10.3. Пероральды терапевтік жүйелер

Бұл дәрілік жүйелерге *қапшықталған таблеткалар* жатады. Дағдылы таблеткалардан ерекшелігі – таблетка қаптамасының, жүйе ішінен дәрілік зат бөлініп шығатын, қуыстары болады. Оларды *қарапайым осмотық насос* деп те атайды. Дәрілік заттың босап шығуына ықпалды факторлар:

- Көмекші заттар табиғаты;
- Дәрілік зат пен полимер мөлшерлерінің қатынасы;
- Матрицалы таблетка өлшем-қалыптары;
- Қаптамасы болуы.

Пероральды жүйелерді алудың негізгі технологиялық әдісі – таблеткаларды қаптау және оған дәрілік затты ендіру.

Матрицалық жүйелерді дайындау сызбасы бойынша, алдымен көмекші зат торлы құрылыс түзеді, содан кейін осы торларға дәрілік зат ендіріледі, Ағзаға түскен матрица асқазан-ішек шырынында ериді немесе матрица бұзылмаған қалпында ағзадан шығады. Бұл таблеткаларды *қаңқалы* немесе *каркасты* деп те атайды. Сонымен қатар, матрица дәрілік заттың асқазан-ішек шырынымен жанасуын шектейді және дәрілік заттың босап шығуын бақылайды.

Матрицаларды қолданған көмекші заттар табиғаты бойынша *гидрофильді, гидрофобты, инертті және бейорганикалық* деп бөледі.

Гидрофильді (гидроколлоидты) матрицалар құрамына целлюлоза туындылары, альгин қышқылы, агар-агар, акрил қышқылының полимерлері және т. б. кіреді.

Гидрофобты (липидті) - карнауб балауызы, немесе май қышқылдарының (миристин, пальмитин, стеарин) үш глицеридтері, гидрленген өсімдік майлары, жоғары молекулалы майлы спирттер жатады.

Инертті матрицалар ерімейтін полимерлерден (поливинилхлорид, полиэтилен, винилацетат және винилхлорид сополимерлері, микрокристалды целлюлоза) құрылады.

Бейорганикалық матрицалар ерімейтін заттар көмегімен (екі негізді кальций фосфаты, аэросил, барий сульфат, бентонит, цеолит және бавскалар) алынады.

Матрицалы таблеткаларды дәрілік затпен көмекші заттарды, микрогранулаларды, микрокапсулаларды, құрғақ гранулят пен полимер қоспасын тікелей пресстеу арқылы алады.

Матрицалы таблеткалар өкілі ретінде «Орос» осмостық насос жүйесін қарастыруға болады. Таблетканың ядросы суда ерігіш дәрілік затпен көмекші заттардан және оларды қоршаған, лазер көмегімен тесілген саңылаулары бар ерімейтін жартылай өткізгіш пердеден тұрады. Перде саңылаулары арқылы су ядроға еніп ондағы заттарды баяу ерітеді. Ядрода пайда болған қаныққан ерітінді осмостық қысым ықпалымен ядроға судың жаңа мөлшерлерін тартады және перде саңылаулары арқылы дәрілік зат ерітіндісін сыртқа (асқазанға немесе ішекке) шығарып отырады. Жүйеде қаншалықты мерзімді дәрілік зат ерімеген қалпында болса, соншалықты мерзім бойына дәрілік зат ерітіндісі тұрақты босап шығып отырады. Бұл құбылыс математикалық теңдеумен сипатталына алады.

$$dm/dt = A / h \cdot K \cdot P_s \cdot S,$$

Dm/dt – уақыт аралығындағы босап шыққан дәрілік зат мөлшері, кг/сағ;

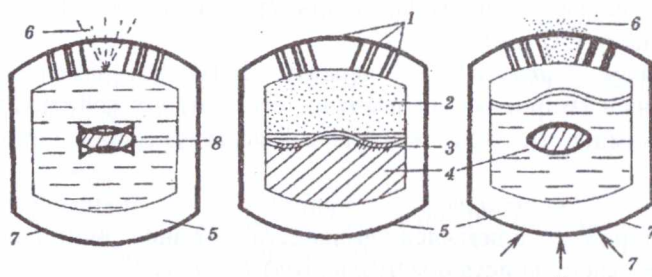
A – жоғарғы жапқыш;

h – жапқыштың қалыңдығы, м;

K – судың жапқышқа ену коэффициенті, $\text{сағ}^{-1} \text{Па}^{-1}$;

P_s – дәрілік заттың қаныққан ерітіндісінің осмостық қысымы, Па;

S – дәрілік заттың ерігіштігі, кг/м^3 .



17 сурет. «Орос» тәріздес пероральды терапевті жүйе

1 – дозалаушы тетік; 2 – дәрілік зат суспензиясының камерасы; - жартылай өткізгіш перде; 4 – осмостық қысым тудыратын зат (натрий хлориді); 5 – суды сіңдіретін қаптама; 6 – дәрілік зат суспензиясы; 7 – су; 8 – таблетка ядросы.

Дәрілік заттың босап шығу уақыты мен өлшерін төмендегі формула бойынша есептеуге болады.

$$m_2 = m_1 (1 - S/d),$$

$$t_2 = m_1 (1 - S/d) / dm/dt,$$

m_2 – дәрілік заттың босап шыққан мөлшері;

m_1 – жүйедегі дәрілік заттың интегралды мөлшері, кг;

S – дәрілік заттың ерігіштігі, кг/м^3 ;

t_2 – босап шығу уақыты;

dm/dt – босап шығу тұрақтысы, кг/сағ .

Осы теңдеуді пайдаланып белгілі уақыт аралығында дәрілік заттың босап шығарылатын мөлшеріне сәйкес келетін дозалаушы қондырғының саңылауларының радиусын есептеп шығауға болады.

Мысалы, глаукома ауруын емдейтін Тазоламид жүйесі: таблетка жапқышы диаметрі 8 мм, дозалаушы тетіктің диаметрі 0,12 мм.

Дәрілік зат жүйеден 6 сағат бойына 15 мг/ сағ тұрақты жылдамдықпен бөлінеді.

Қазіргі кезеңде литий сульфаты, темір сульфаты және индометацин құрамды терапевтік жүйелер қолданыс табуда.

Кейбір қиындықпен еритін дәрілік заттармен дайындалатын терапевтік жүйелер екі камерада тұрады. Дәрілік зат шығатын саңылаулары бар бірінші камера субстанция суспензиясымен толтырылады, бірінші камерада серпімді жапқышпен бөлінген екінші камераға осмостық белсенді затпен (NaCl) толтырылады. Осмостық зат ерігенде пайда болған қысым бірінші камерадағы дәрілік зат суспензиясын сыртқы ортаға тұрақты жылдамдықпен шығарып отырады.

Ауыз қуысы арқылы тағайындалатын дәрілік қалыптардың (ацетилсалицил қышқылы) асқазан-ішек жолдарына негативті ықпалдары бар, ал инъекциялы дәрілік қалыптардың дәрілік затты белгілі уақыт бойына мөлшерлеп ендіру мүмкіншілігі жоқ. Бұл көрсетілген кемшіліктерді трансдермальды жүйелер қолдану арқылы аттап өтуге болады.

10.4. Трансдермальды терапевтік жүйелер

Бұл жүйелер клиникада XX ғасырдың 70 жылдары пайда болды және дәрілік затты тері қабаты арқылы арнаулы бағдарлама бойынша ендіруге арналған. ТТЖ жүйелерді қолдану қарапайым, кез келген уақытта науқас өзі жүйені денеден алып, әсерін тоқтатады немесе емдік әсерін жалғастыру үшін орнына қайта орналастыра алады.

Олар сырт түрі бойынша диаметрі 1,8 см және аумағы 2,5 см² пленка. Жүйе құлақ арты терісіне немесе дененің басқа (жүрек тұсы, буындар т.б.), орындарға жапсырылады.

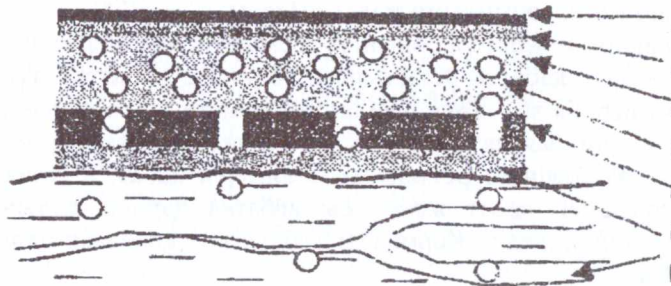
Дайындалу әдістері бойынша терапевтік жүйелер екіге бөлінеді.

1 – көп қабатты пластырлар, бірнеше қабаттан тұрады: 1-ші қабатқа дәрілік зат және дәрілік затты ерітетін, сонымен қатар оның теріге сіңуін баяулататын зат орналастырылады; мембрана - дәрілік зат бөлінуін реттейтін полимерлі қабат; адгезивті, теріге жапсырылатын қабат және осы қабатқа дәрілік заттың алғашқы бөлшегі сіңдіріледі; Қорғаушы қабат, оны қолданар алдында алып тастайды.

2 - жүйеде бірінші қабатта белсенді затпен қатар осмостық зат та сіңдірілген; екінші қабат адгезивті, үшінші қорғаушы пленка.

Терапевтік жүйенің компоненттері орналасатын материалдар ретінде дәке, қағаз, полимерлер, дәрілік затты еріткіштер – димексид, этанол, этиленгликольдің метилді эфирі және т.б., өткізгіш перделер - дәрілік затты резервуардан және дәкеден мөлшерлеп шығаратын полимерлер – полипропилен туындылары, этилвинилацетат сополимерлері, силиконды смолалар және басқалар, тері арқылы өтіп қан ағымына түсетін дәрілік затты, бойына сіңдіріп қолданылады. Осы қатардағы ең қарапайым жүйеге бұрыш пластыры жатады. Пластырдан бөлінетін белсенді зат – капсаицинді ретпен шығаратын резервуар қызметін атқаратын материал ретінде каучук пайдаланылады. Пластыр белсенді затының әсері 2 тәулік бойына сақталынған. ТТЖ көптеген ауруларға қарсы қолданылады. Мысалы, буын аруларында құрамына скополамин алкалоиды кіретін «Скоподерм ТТС» жүйесі, жүрек қан тамырлары қызметі кемістіктерінде құрамына тринитроглицерин, клофелин кіретін терапевтік жүйелер қолданылады.

Мысалы, клофелинді ТТЖ құрылысы – жоғарғы политерефталатты перде жапсырылған алюминий фольгасынан, одан кейін бойына клофелин сіңдірілген, резервуар ролын атқарушы молекулалық салмақтары әртүрлі полиизобутилен полимері қабатынан, клофелинді реттеп шағаратын ұсақ саңылаулы полипропилен пердесінен және ТЖ денеге жапсыратын адгезивті қабаттан тұрады (сурет). Бірінші 2 сағатта жүйе ағзаға 600 мкг клофелинді жеткізеді, содан кейін дәрілік затты ағзаға жеткізу жылдамдығы төмендеп сағатына 3 мкг концентрациямен 7 тәулік бойына әсерлі қызмет етеді.



18 сурет № «Альза» фирмасының клофелинмен ТТЖ

Қазіргі кезеңде қозуға, тері ауруларына қарсы, ауруды басатын және антибиотикті, витаминді т.б. ТТЖ жеткілікті. ТТЖ қолданғанда дәрілік заттың барлық мөлшері ағзаға бірден түспейді тек тері бетімен жанасады, сол себепті бұл жүйелерді қауіпсіз дәрілік қалыптар қатарын жатқызуға болады.

10.5. Көз терапевтік жүйелері

Адам өзін қоршаған ортамен байланысын негізінен көз арқылы іске асырады. Сол себепті көз жанарын ауру-сырқаудан сақтау, керек болған жағдайда емдеу өзекті мәселе. Бірақ, көздің анатомиялық ерекшеліктеріне байланысты мүшеге қажетті дәрілік қалып ендіру қиындықтары бар. Егер сұйық дәрілік қалып ендірілсе, онда оны қабылдайтын көз жасы қапшығы көлемі $0,0007 \text{ см}^3$, егер көзге тамғызылған сұйық көлемі $0,03 \text{ см}^3$ асып кетсе көзден жас шығып дәрілік затты шайып кетеді. Яғни 1 тамшымен ($0,05 \text{ см}^3$) түскен дәрілік заттың 80 % нысанаға жетпейді және әсері 7-10 минуттан аспайды.

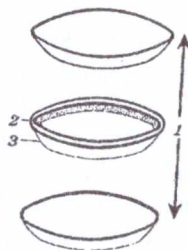
Бұл кемшілікті қабақ астына, полимерлі пленкалар негізінде дайындалған, көз терапевтік жүйелерін қолданып шешуге болады. Дәрілік зат орналастырылатын пленка түзушілер ретінде қолданылатындар:

- табиғи заттар - желатин, коллаген, хитин, пектин, трагакант, агар, шайырлар, және т.б.
- крахмал туындылары – ацетилкрахмал, оксиэтилкрахмал, оксипропилкрахмал;
- целлюлоза туындылары – метилцеллюлоза, натрий карбоксиметилцеллюлоза, оксиэтил- және оксипропил метилцеллюлоза;
- акрил қышқылы, поливинил туындылары, оксиэтилен және оның туындылары.

Бұл пленкалардан дәрілік заттың босап шығуы ноль дәрежелі кинетика тендеуіне сәйкес жүреді және диффузия принципі бойынша әсер етеді.

Офтальмология тәжірибесінде дәрілік затты бақылаулы босататын терапевтік жүйелер бағалы. Мысалы, "Ocuset" КТС "Alza" фирмасы (АҚШ) шығаратын жүйе (сурет 19), оның кейбір артықшылықтары:

- дозалау дәлдігі, уақыт аралығында $\pm 20\%$;
- көз тамшылары құрамына кіретін көмекші заттар, бұл жүйені қолданғанда көзге кірмейді;
- көз жасы рН көрсеткішінің тұрақтылығы;
- терапевтік әсердің ұзақ уақыт болуын қамтамасыздауы;
- бұрынғы 4 рет инстиляция орнына аптасына 1 рет қолдану;
- заттардың шығынын азайту;



19 сурет Диффузионды терапевтік жүйе құрылысының сызбасы
1 – дәрілік затты босататын перде; 2 – дәрілік зат орналасқан резервуар; 3 – боялған кемер.

Бұл жүйеде дәрілік зат босап шығуы мембрана арқылы жүреді және босап шығу жылдамдығы мембрананың бет аумағы мен қалыңдығына байланысты. Пилокарпин орналасқан орын альгин қышқылынан істелінген сопақ пластинка, ал мембрана – этилен мен винилацетат сополимері.

Дәрілік заттың босап шығуына керекті энергия резервуар ішіндегі қысым мен көз жасы қысымының айырмашылығынан туындайды. Бірақ, бұл жүйе қалыптасқан дәрілерге (жақпа май, тамшылар) қарағанда қымбат және оны көзге ендіргенде науқасқа жайсыздық (дискомфорт) сезіледі.

Пилокарпиннің босап шығу жылдамдығы $P_{20}=20$ мкг/сағ, $P_{40}=40$ мкг/сағ. Дәрілер босап шығуы 7 күн бойы тұрақты және көз терапевтік жүйе (КТЖ) әсері пилокарпиннің 2% ерітіндісінің күніне 4 рет пайдалануымен бірдей (28 мг).

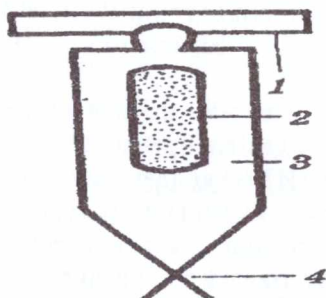
Перделі терапевтік жүйелер стоматологиялық тәжірибиеде стоматологиялық дискілер дайындауда қолданыс тапты. Бұл жүйелерде оксиэтилметакрилат және метилметакрилат сополимері

30:70 немесе 50:50 қапшық ретінде қолданылады. Жүйе натрий фторидін күніне 0,021 мг 30-180 шейін босатып шығарады.

10.6. Ішкі қуыстарға арналған терапевтік жүйелер

Бұл топқа жатыр ішіне, ректалды және басқа да ішкі қуыстарға ендіріліп қолданылатын терапевтік жүйелер (ІТЖ) жатады.

Мысалы, жатыр ішілік терапевтік жүйе (20 сурет) – “Прогестосерт” Т- үлгілі қалпы бар және 38 мг прогестерон барий сульфатын қосып силикон майындағы суспензия түрінде қолданылған.



20 сурет. Ішкі қуыстарға арналған терапевтік жүйе

1 - горизонталды йық; 2 –прогестерон орналасқан резервуар; 3 – дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын реттейтін жабынды; 4 – нейлон жіптері

Барий сульфаты препаратты радиолокализация үшін қосылған. Бұл ұрықтануға қарсы ТЖ құрылысында горизонталды йығы және 2 жіңішке жібі бар. Сол жіптері арқылы жүйе жатырға бекітіледі. Босап шығатын прогестерон диффузия нәтижесінде сополимердің қапшығы-резервуар арқылы шығып ағза қуысына түседі. Прогестеронды дозалау мөлшері 65 мкг/сағ. Эффектілігі бір жылда 98%, яғни 100 әйелдің ішінде тек 2 әйел жүкті болып қалуы мүмкін.

Медицинада қолданылатын дәрілік құралдардың ішінде адам тәнін қинамай ендіретін түріне *ректалды дәрілік қалыптар* жатады. Балаларға арналған дәрілер ішінде суппозиторийлер қолданысы екінші орында (16%-дан асады). Бұл дәрілік қалыптың гериатрия

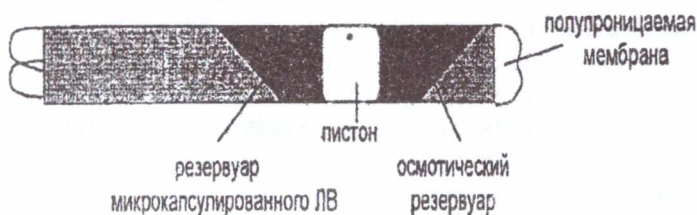
тәжірибиесінде қолданылуы да қомақты. Себебі қарт адамдардың асқазан-ішек жолдары қызметтері төмендеген, сіңіру үрдістері баяулаған, қан тамырлары тарылған. Проктологиялық ауруларды дәрілермен емдеу тәжірибиесінде нысанды мүшенің анатомиялық құрылысына орай, дәрілік құралдарды жарақат орнына жеткізу қиындығы бар. Бұл қиындық проктология тәжірибиесінде көбікті аэрозолдерді пайдаланса, келешегі бар бағыт болары белгілі.

Украин ғалымдары комбинирленген көбікті препараттар: Цимизоль, Олазоль т.б. құрамдарын және технологиясын құрған. Осы секілді жұмыстар арқасында ректалды дәрілік қалыптарға деген сұраныстар өтелуде.

10.7. Имплантационды терапевтік жүйелер (силнконды жүйелер)

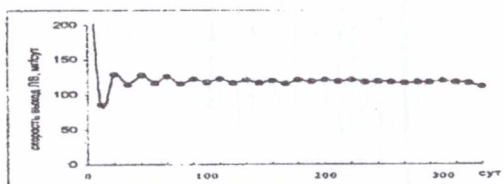
Дәрілік заттарды тікелей нысана-мүшеге немесе нысаналы қабыну орнына жеткізіп дәрілік препаратпен емдеу *имплантационды терапевтік жүйелерді* (ИТЖ) қолдану арқылы іске асады. Терапевтік жүйелер капсула, шарик, карандаштар түрінде қолданылады, себебі олар дәрілік қалып ретінде тұрақты. Бұл тәжірибедегі бірінші жұмыстарда имплантат тікелей хирургиялық үрдістен кейін жарақат орнына орналастырылған. Қауіпті ісікке белсенді «Цисплатин» антибиотикті имплантатты зертхана жануарларының жамбас бұлшық еттеріне ендіріп бірнеше ай емдегенде, антибиотик жануарлар биологиялық сұйықтарында емдік мөлшерде сақталынған және уыттылығы төмендеген. Тәжірибеде салыстыруға алынған жануарларды инъекциялы жолмен емделген. Жануарлар салмақтарын салыстырғанда имплантатпен емделген жануарлар салмақтарын жоғалтпаған.

Гидроксэтил-, гидроксипропил- және триметилпропантри-метакрилат негіздерінде дайындалған өлшемі 60-80 нм микросфераға спецификалы антиген –гонадотропин және гистрелин енгізіліп қуық асты безінің (простата) қауіпті ісікке шалдыққан торшаларын емдеуге дайындалды. Дәрілік заттар орналасқан капсула қуық асты безінің бұлшық етіне ендірілді (21 сурет).



21 сурет № «Alza» фирмасының «Duros» имплантаты

Имплантаттан гормонның бөлінуі 12 ай бойы 55 мкг-нан 220 мкг-ға дейін тіркелді. Сонымен қатар сынақтағы 42 пациенттің жай-күйі жақсы, аллергиялық реакция болмады, капсула беттері өзгеріссіз және оны ағзаның жатырқауы 1 жылдың ішінде байқалмады.

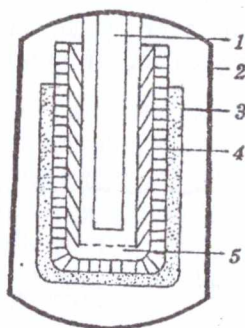


Силикондар дайындалған негіздеріне байланысты дәрілік заттар үшін резервуардың ролін орындайды. Дәрілік заттың босап шығу жылдамдығы оның силикондағы концентрациясына, ерігіштігіне, силикон қабатының қалыңдығына тәуелді диффузия жылдамдығына тең. Қазіргі кезеңде ИТЖ препараттары триодтирозинмен, дигитоксинмен, атропинмен, стероидтармен және басқа да биологиялы белсенді заттармен өндіріледі.

10.8. Инфузионды терапевтік жүйелер

Инфузионды терапевтік жүйелер (ИТЖ) құрылыстары және қолданатын орындарына байланысты әртүрлі болып келеді. Дәрілік заттарды ағзаға ендіру күш көздері ретінде диффузия құбылысы, механикалық немесе электрлік энергия қолданылады. Олар тері астына, білекке, кеуде тұстарына орналастырылады. Мысал ретінде инфузионды осмостық насосы қарастырамыз. Қондырғының

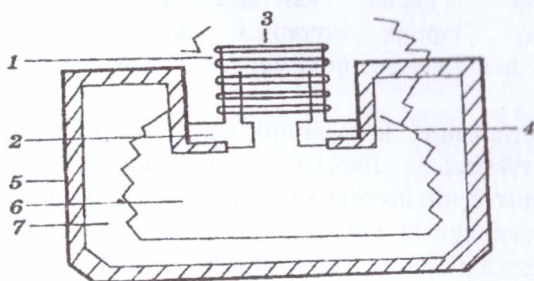
массасы 0,65 г, көлемі $0,6 \text{ мм}^3$ (22сурет). Қондырғы құрамы дәрілік зат орналасатын резервуардан, осмосты белсенді заттан (калий немесе натрий хлориді), су өткізгіш жапқыштан және су өткізбейтін эластомерден, дәрілік затты мөлшерлеуші капиллярдан тұрады. Қондырғы орнына бекітілгеннен кейін оның сыртқы жапқыш қабатына су сіңеді, нәтижесінде суда жақсы еритін осмосты белсенді зат ерітіндісі пайда болады. Ерітінді қысым тудырып эластомерді итереді, осы әсерден дәрілік зат капилляр арқылы итеріліп жүйеден шығарылады. Капилляр биіктігі 2 см, ішкі диаметрі 0,03 см. Дәрілік затты мөлшерлеуі тұрақты - $0,17 \text{ мкг/сағ}$. Осмосты мини-насосстар имплантациянды әдіспен жиі қолданылады.



22 сурет. Инфузионды осмостық насос: 1 – мөлшерлеуші тетік; 2 – су өткізгіш жабынды; 3 – осмосты белсенді зат; 4 – эластикалы су өткізбейтін жабынды; 5 – дәрілік зат резервуары

Имплантациялы орналастыруға диаметрі 8,6 мм, биіктігі 2,4 см жүйелер де қолданылады. Бұл жүйе механикалы энергиямен жұмыс істейді және көлемі салыстырмалы үлкенірек (23 сурет).

Қондырғының титаннан істелінген денесінде дәрілік затпен газ (фторпентан) орналасқан эластикалы резервуар бар. Газ резервуарға тұрақты қысым тудырап капилляр-сүзгіден дәрілік затты шығарып отырады. Инфузия жылдамдығын капилляр ұзындығын немесе сұйықтың қоюлығын өзгерту арқылы және қажетті қысым тудыратын газды қолданып реттеуге болады. Бұл жүйе инсулинді, гепаринді және т. б. дәрілік заттарды қайтара қолдануға арналған.



23 сурет. Инфузионды имплантациялық терапевтік жүйе:

1 – мөлшерлеуші саңылаулар, 2 - сүйеніш элементі; 3 – дәрілік затты ендіруші орын; 4 – силиконды жабынды; 5 – жүйенің денесі; 6 – дәрілік зат резервуары; 7 – фторпентан (газ) резервуары

10.9. Дәрілік затты бағыттап жеткізу жүйелері

Дәрілік затты мүшелерге, тіндерге немесе торшаларға бағыттап жеткізу жүйелерін (Ж- 2) бүгінде дәрілермен емдеу тәжірибесінде болашағы бар бағыт деп қарастырылады..

Бұл жүйелер арасында белгілі мүше немесе тін маңайындағы ішкі тамырларға ендірілетін *микрокапсулалардағы* дәрілік құралдар (микрокапсула, микросфера, нанокапсула), өздерін жақсы көрсетеді.

Микрокапсулданған дәрілік құралдар, ферменттік жетіспеушілікті емдеуге қолданылуы, мүше-мишеньге дәрілік затты бағыттап жеткізу, радиоиммунды талдау келешегі бар бағыт ретінде қаралады.

Дәрілік заттарды микрокапсульдеу гормондар, антигендер, пептидтер, ферменттер және т.б. әсерлерін ұзартады. Дәрілік заттардың микрокапсулалардан босап шығуы полимер қапшықтың қуысынан диффузия арқылы және қапшықтың еруі немесе ыдырауы арқылы жүреді. Дәрілік заттың босап шығуы ноль дәрежелі кинетика теңдеуіне сәйкес жүреді және диффузия принципі бойынша әсер етеді.

Микрокапсульдеу проблемасы аумағындағы ізденістер дәрілік заттарды жаңа тасымалдаушы топ – нанокапсул және микросфера туындауға әкелді. Нанокапсул өлшемдері 10 және бірнеше жүз нанометр бола алады. Нанокапсулаларды алу жолдарының бірі - сулы

немесе сусыз ортада гамма сәулесі ықпалымен ерігіштігі, беті белсенді заттар арқылы қамтамасыздалған мономерлерді полимеризациялау. Дәрілік заттарды микрокапсулаларға ендіру, полимеризацияға дейін немесе полимеризациядан кейін де жүргізіле береді.

Зерттеулер қатарында, инсулиннің капсульденген дәрілік қалпы қызығушылық туғызады. Дәрілік затты тасымалдаушы ретінде бұқаның эритроцит түйіршіктері қолданған. Инсулиннің мөлшері 4,8 % келетін микрокапсульді препаратына толбутамид қосу арқылы, препараттың белсенділігі тұрақтанған. Бұдан басқа кортизол, метотрексат, циклофосфамид және α -1-антитрипсин микрокапсулалы препараттарды интактылы эритроциттер қолдану арқылы алу мүмкіншілігі қарастырылған. Эритроциттерді флюоресцеин изотиоцианатымен «сырғалап» жануарларға (егеуқұйрықтар, көжектер, теңіз шошқалары) ендіргенде, олардың жасушалары жақсы жазылған. Құрамына кортизол және метотрексат кіретін микрокапсулаларды ендіргенде, жануарлар қаны плазмасында дәрілік заттардың концентрациясы қомақты көтерілген, ал бұл құбылыс дәрілік заттарды таза субстанция түрінде ендірумен салыстырғанда жоғары. Микрокапсулалар үрдісінде эритроциттер мембранасының (пердесінің) электрлік заряды өзгермеген, яғни эритроциттер табиғи түрінде болған.

Микрокапсулданған дәрілік қатарлар саны теофиллиннің жаңа препаратымен толықты. Бұл дәрілік қалыпта әрбір микрокапсуланы дәрілік затты ретпен, бақылаулы босататын, 12 сағат бойына бірқалыпты жұмыс істейтін, дербес жүйе ретінде қарастыруға болады. Құрамына теофиллин кіретін микрокапсула технологиясының ерекшелігі, біржақты өткізгіш перденің саңылаулары өлшемдерінің тұрақты еместігі. Бірақ, дәрілік зат тасымалданатын пердедегі саңылаулар диаметрлері, уақыт өткен сайын үнемі кеңейіп отырады, соның арқасында белсенді зат диффузиясы концентрациясын бірқалыпты ұстау мүмкіндігі бар.

Дәрілік заттардан микрокапсулданған дәрілік қалыптар алу әдісі, ерігіштігі және биожеткіліктілігі жоғары препараттар өндіруге қолданыла алады. Осы негізде, тасымалдаушы инертті зат (декстроза, лактоза) ірі бөлшектер бетіне микронизирленген дәрілік затты сіңдіріп, содан кейін пленкалы қаптамамен, шашырату арқылы

жабылған жаңа микрокапсулданған дәрілік қалыптар дайындау ұсынылған.

Микрокапсульдеу технологиясының жоғары сапалы стандартты өнім өндіруге, затты капсульдеуші жапқыштың ыдырауы, жапқыштар қалыңдығының біркелкі өлшемі болмауы, біржақты өткізгіш перденің төмен немесе жоғары өткізгіштігі, препаратты біркелкі сапалы шығара алмауы және өндіріс қымбаттылығы, оның кең қолдануына кедергілік туғызуда.

Микрокапсульденген препараттар басқа түрінің біріне *липосомдар* жатады. Липосомдарды дәрілік затты ағзадағы мүшеге бағыттап тасымалдайтын, торшалар пердесі арқылы жоғары өткізгішті және сол арқылы, дәрілік затты торшаларға, қалыптасқан дәрілік қалыптармен – таблетка, капсула, инъекциямен салыстырғанда, әсерлі тасымалдаушы ретінде атау керек.

Липосомдар – биомолекулярлы фосфолипидтер липидті қабатындағы кеңістіктерде жасанда түрде алынған және тұйықталған сфералы бөлшектер (1сурет).

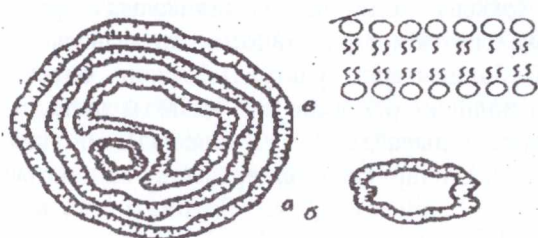


Рис. 1. Липосом құрылысының сызбасы:

а – көп қабатты перде; *б* – бимолекулярлы липидті перде мембрана;

в - екі қабатты перде

Липосомдар өндіру технологиясына байланысты бір немесе көп қабатты болады. Олардың дәрілік затты ағзаға тасымалдау механизмдері әр түрлі. Бір қабатты липосомдар дәрілік затты цитоплазмада бөліп шығарады, ал көп қабатты липосомдар торшалар ішіне өзгермей сіңіп лизосомалармен жұтылады. Бұл жерде липаза ықпалымен липосома бүтіндігі бұзылып, дәрілік зат бөлініп шығады.

Құрғақ фосфолипидтер сумен жанасқанда бірнеше молекулярлы өзгерістерге ұшырайды, нәтижесінде смектикалы мезофаза - әрқайсысы су қабатымен бөлінген, бір-бірімен концентрлі жалғасқан жабық перделі биомолекулярлы липидті қабаттар құрайды.

Кәзіргі кезеңде липосомдар зертканалық ізденістер көзінен іс-тәжірибелік келешегі бар объектіге айналды. Бүгінде тұрақты, өлшемдері стандартты және стерильді липосомдар алуға болады. Оларды ұнтақтауға және керек болған жағдайда алғашқы қалпына келтіруге болады.

Өндірісте липосомдарды «бос» қалпында алып, оған дәрілік затты қолдану алдында толтыру тәжірибесі қалыптасқан және липосомдардың тиесілі өлшемдерде шығуын бақылап отырып, стерильді липосомальді препараттардың стандартты партияларын өндіру әдістері де туындаған.

Липосомдардың жіктелуі:

- мультиламерялы, диаметрі 500—600 нм;
- моноламерялы, диаметрі 200—1000 нм;
- кіші моноламерялы, диаметрі 25—50 нм;

- липосомдар, органикалық ерітіндідегі фосфолипидтерге сулы фазаны диспергирлеу арқылы алынған. Органикалық ерітіндіні буландырғанда моно – және олиголамерялы липосомдар алынады.

Липосомдардың ірі бөлшектерін ультрадыбыспен өндегенде, көбінде екі қабатты кіші бөлшектерге және көп қабатты липосомдар бір қабатты липосомдарға ыдырайды. Липосомды бөлшектер ісінгенде, суда ерігіш дәрілік заттар, қабаттар арасында жинақталады, ал майда ерігіш заттар липосомдардың липидті қабатында жинақталады.

Липосомдар оған инкапсульденген дәрілік заттарды белокпен әрекеттесуден сақтайды, ферменттер әсерінен қорғайды, және липосомамен ендірілген затқа иммунді және басқа жүйелі реакцияларды төмендетеді, себебі олар липосомның сыртқы липидті қабатынан қанға өте алмайды. Осы келтірілген жағдайларда липосомдық дәрілік қалыптардағы дәрілік заттардың баяу бөлініп шығуына байланысты, әсерлері ұзартылған. Липосомдарды ағзаға ендіруге әртүрлі жолдар пайдаланылады: көк тамыр, қарын пердесі іші, тері асты, ауыз қуысы, трахея іші, буын іші және тері беті және т.б. Липосомдар дәрілік заттарды бауыр макрофагіне, көк бауырға, теріге және өкпеге тасымалдауға арналған ыңғайлы жүйе. Осыған

байланысты, липосомальді препараттарын біршама инфекциялы ауруларды, және қауыпты ісік ауруларын емдеуге қарсы пайдаланудың үлкен мүмкіншіліктері туындауда. Көк тамырға ендірілген липосомдар, негізінен ретикулоэндотелиальды жүйенің мүшелері – бауыр және көк бауырмен байланысады.

Липосомальді дәрілік препараттарды қолдану, көмекші заттардың биологиялық инерттілігіне, олардың биологиялық жойылуына, жоғары сіңімділігіне және талғамшылығына байланысты олардың жанама әсерлерін төмендетуге мүмкіндік туғызған.

Дәрілік заттарды мүше-нысанға жеткізу үшін, липосомальді дәрілік қалыптармен салыстырғанда, дәрілік затты көп мөлшерде ұстай алатын коллоидты бөлшектер де қолданылады. Коллоидты бөлшектер бетінің гидрофобты қасиеті ретикулоэндотелиальды кедергіден өтуінің басты факторы. Коллоидты бөлшектердің заряды ағзада дәрілік заттың таралуына және әсерінің таңдамалы болуына ықпалды. Өлшемі 1-2 мкм коллоидты бөлшектер бауырда жинақталады. Препараттағы бөлшектер өлшемі 7 мкм және одан жоғары болғанда және оны көк тамырға ендіргенде, дәрілік заттардың негізгі жинақталатын жері - өкпе. Яғни, бөлшектер өлшемін реттеу арқылы дәрілік заттардың таңдамалы әсері болуын қамтамасыздауға болады.

Дәрілік заттардың таңдамалы әсерін жоғарылату мақсатында және оларды мүше-нысанға бағыттап тасымалдауға **ұсақ дисперсті магнитті материалдар** пайдалануға болады. Дәрілік заттарды магнитпен басқарып тасымалдау магнитті коллоидты заттардың магнит өрісінде қозғалып, ағзаның керекті жерінде концентрленуіне негізделген.

Осы құбылыс негізінде дертке шалдыққан мүшені магнит өрісімен қамтып, оған дәрілік заттарға байытылған коллоидты бөлшектерді тікелей жеткізуге болады

Магнитпен басқарылатын бағытты әсерлі жүйеде сарысу альбумині, бір мезетте, дәрілік заттарды тасымалдағыш-матрица және темір оксидінің (Fe_2O_3) коллоиды бөлшектері реттерінде, магнит өрісіне сезімталдықты қамтамасыз етеді. Бұл дәрілік қалыптарды ауыз қуысы арқылы пайдалану әсерлі болмау мүмкін, себебі альбуминді матрица бауыр мен көк бауырда қайтымсыз

байланыс түзеді. Сондықтан «магнитті» дәрілік қалыпты көк тамырға инъекция түрінде пайдалану тиімді.

«Магнитті» дәрілік қалыптар алу әдісі, темір оксиді коллоидты бөлшектер айналасына дәрілік заттар сіңдірілген альбумин матрицасының өзгерілуіне (денатурация –табиғи қалпынан өзгерілген) негізделген. Көк тамырға ендірілген магнитті микробөлшектер таралу сипаты және олардың элиминациясы, табиғаты әртүрлі ұсақ дисперсті және коллоидты бөлшектерге ұқсас. Магнитті микробөлшектердің ағзадан шығарылуы негізінен бүйрек арқылы жүреді.

Магнитті микробөлшектердің уыттылығын анықтау бағытында толық деректер алу, қосымшы ізденістерді жүргізуді талап етеді. Кәзіргі кезеңде «магнитті» дәрілік қалыптар жануарлар көмегімен сынақтардан өтуде. Ақпаратта келтірілген дәрілік қалыптарды клиникалық медицинада қолдану, қауыпты ісіктерді, өкпе эмболиясын, тромбофлебитті, созылмалы артритті, іріңдеуді және сүйек ауруларын (остеомиелит) емдеуге жоспарлануда.

Дәрілік заттардың табиғи қасиеттерін сақтау, қоршаған ортаның жағымсыз ықпалдарынан қорғау, талдампаздығын (избирательность) және әсерін ұзарту «тұрақтандыру» (**иммобилизация**) көмегімен жеткізіледі. Имобилизацияланған препараттарда дәрілік зат матрицамен физикалы немесе химиялы байланыспен тұрақтандырылған. Матрица орнына қолданылатын синтетикалық полимерлер ішінде кең таралғандары – винил спирті, акрил қышқылдары, винилпирилон полимерлері.

Осы полимерлер негізінде, виниламин, виниламидянтарь қышқылы, малеин ангидриді, кротон ангидриді, кротон қышқылы және т.б. мономерлермен жаңа полимерлер туындылары синтезделген. Синтезделген жаңа полимерлер туындыларының белгілі және тұрақты молекулалық массасы болуы және уытты қасиеттері бар мономерлер қалдықтарының болмауы керек. Сонымен қатар олардың молекула құрамы және масса өлшемі ауытқулары мейлінше төмен, композициялы біркелкілігі жоғары дәрежеде, яғни иммобилизация кезінде байланыс түзуші функционалды топтар таралуы біркелкі болуы шарт. «Иммобилизация» туралы ақпараттар дәстүрлі, жоғары оқу орындары

студенттеріне арналған, дәрілер технологиясы оқулықтарында келтірілген.

Украинада және басқа да шет елдерде иммобилизацияланған ферменттер препараттарын дайындау бағытында қарқынды ізденістер жүргізілуде. Гипертония, миокард инфарктін және перифериялық тамырларды емдеуге иммобилизацияланған каликреинді, ал тамырлар тығырықтарын (тромбоз) емдеуге трипсин, химотрипсин, плазмин, фибринолизин, урокиназа, стрептокиназа препараттары сынақтан табысты өтуде. Иммобилизацияланған ферменттер препараттары белсенділіктерін (ондаған және жүздеген есе) сақтайды, олардың терапевтік дозалары да жүздеген есе төмендеген; сонымен қатар препарат дозасы мен ағзаға ендіру жиілігі төмендеген; препараттар жасушаларды тітіркендіруден сақтайды.

Бүгінгі күнде емдеу іс-тәжірибесінде ферменттер, гормондар, аминқышқылдары, поли-, және моносахаридтер, нуклеин қышқылдары және негіздері, нуклеозидтер, антибиотиктер, стероидтар иммобилизацияланған препараттары қолданыс табуда.

10.10. Дәрілік құралдар туындау

Жаңа дәрілік құралдарды тұтынушыға жеткізу дейінгі туындау ізденістері көптеген (12-15) жылдарға созылады. Ізденіс барысындағы зертханалық және клиника алды сынақтан өткен 5 мың кандидат-нысаннан, дағдылы жағдайда тек 5 ғана әсерлі және залалсыз дәрілік құрал ретінде клиникалық сынаққа рұқсат алады. Бүгінгі күнде осы бағыттағы барлық ізденістер құндылығы (2000 жылғы деректер) 800 млн-нан астам АҚШ долларын құрайды, сол себепті ізденістің соңғы сатысында дәрілік құралға кандидат-нысан жарамсыз болып қалса, ізденіс орталығы орны толмайтын қомақты шығынға душар болады.

Осыған байланысты, кандидат-нысанды жарамсыз дәрілік зат ретінде ізденістердің алдыңғы сатыларында анықтау өте маңызды. Бұл мақсатты орындауға «ADME/TOX» бағдарламасы көмекке келеді. Бағдарлама дәрілік зат абсорбциясын, таралуын, метаболизмін, уыттылығын және денеден шығарылу секілді өзекті мәселелерді анықтауға мүмкіндік береді.

Кандидат-нысандардың 40% шамасы фармакокинетика көрсеткіштері (абсорбция, таралу, метаболизм және денеден бөлінуі) бойынша, жаңа химиялық субстанция ретінде жарамсыз деп табылады. Бұған қосымша 11 % кандидат-нысандар жануарларға клиника алды сынақта уыттылық көрсетуі бойынша жарамсыз деп танылады.

Фармацевтикалық компаниялар алдындағы басты проблемалардың бірі, дәрілік заттардың уыттылығының препараттың клиникалық сынақтан өтіп, айналымға түскеннен кейін анықталынуы. Бұндай оқиға 2000 жылы «Warner-Lambert» фирмасы айналымға шығарған диабетке қарсы қолданылатын «Rezulin» препаратының, бауырға уыттылығына байланысты, айналымнан шығарылғаны тіркелген. Сонымен қатар кейбір препараттардың ұзақ қолданыс кезінде жанама әсерлеріне байланысты, айналымнан шығу оқиғалары да орын алған.

Жарамсыз кандидат-нысандардың көпшілігін клиникалық сынақтың 2 сатысына жіберілмеуі үшін, «ADME/TOX» бағдарламасын пайдаланып, ізденістің алдыңғы сатыларында оның әсерлігі мен қауыпсыздығын анықтап алу қажетті және өзекті. Жоғары өнімді автоматтандырылған скрининг әдісі, сынақтағы көптеген заттардың биологиялық мишеньмен әрекеттесу нәтижелерін бағалауға оңтайлы. Ал, сынақтарды қамтамасыз ету мақсатында, химиктер тиесілі ұжымдарды, кандидаттыққа қажет қосылыстармен жеткілікті ете алады.

Кандидат-нысандарды іріктеу келесі параметрлер: тиімді дәрілік зат пероральді қолданғанда белсенді болуы, ішекте абсорбциялануы, тиесілі нысанға жетіп әсерін тигізу. Көптеген дәрілік заттар, ағзадан бөлініп шығар алдында бауырда метаболизмге түседі.

Дәрілік зат абсорбциясы оның ерігіштігіне, молекулалық массасына және нысанға жету қабілеттілігіне тәуелді, яғни дәрілік зат торша пердесінен өтуі үшін қажетті мөлшерде гидрофобты болуы шарт. Дәрілік заттың нысанмен байланысы әрекетке жылдам түскіш байланыстармен анықталады. Бауырдағы метаболизм дәрілік зат табиғатының цитохром Р450 – оксигеназа және басқа ферменттермен ұқсастығынан туындайды, метаболизм нәтижесінде дәрілік препарат ағзадан гидрофильденген түрінде шығарылады. Осы, «Pfizer» фирмасы мамандарының қорытындылаған «ережесі» фармацевтикалық зерттеулерде дәрілік заттар қосылыстарының

жарамсыздығын анықтайтын фактор есебінде жүреді, әсіресе бұл қорытынды абсорбциясы төмен модельдерге тиесілі. Бұл қорытынды мәтініне сәйкес емес қосылыстар, дағдыда ерігіштігі және гидрофобтылығы бойынша жарамсыз.

Кәзіргі кезеңде ірілі-ұсақты фармацевтикалық фирмалар зерттеулердің алдыңғы сатыларында, жарамсыз қосылыстарды електен өткізбеу мақсатында биоинформатика және басқа да компьютерлік тәсілдерге жүгінеді. Сынақтағы қосылыстарды іріктеуден өткізбеу факторына осы ережемен қатар, олардың уыттылық қасиеттері немесе дәрілік заттың торшаларға өтуіне кедергі бар басқа да құбылыстар қарастырылады.

Comprehensive Medicinal Chemistry (дәрілік және дәрілікке жақын заттар компиляциясы) және Available Chemical Directory (коммерциялы қосылыстар коллекциясы) базалары ақпараттары негізінде, «Vertex» фирмасы потенциалды дәрілік кандидаттар ізденісіне жарамды скрининг әдісін виртуалды комбинаторлы кітапхана базасын талдау мақсатында туындады. Осы мақсатқа жетудің екінші әдісі бойынша, фирма «ADME/TOX» бағдарламасының 200 скрининг-сүзгісін пайдаланып, жарамсыз қосылыстарды жылдам анықтауды жолға қойған. Бұл іріктеу сүзгілері фармакологтар, токсикологтар, энзимологтар және химиктер қатысуымен дүниеге келген. Бағдарлама 30 млн. қосылыстар өкілдері бар виртуальды кітапхана ақпаратын белгілі параметр бойынша іріктеп, келесі ізденіс сатыларына тек 1 млн. қосылыстар өкілдерін өткізеді.

Скрининг әдістерінің компьютерлі модельдерін туындаумен АҚШ-тың «Pharmacia» және «Pharmacia» фирмалары шұғылданады. Модельдер негізіне дәрілік заттың абсорбциясы, торшаға, соның ішінде гематоэнцефалитикалық кедергіден өту қасиеттері қойылған.

Іріктеудің тағы бір критерийі – кандидат-нысанның Р-гликопротеинмен әрекетесуін және торша пердесі арқылы тасымалдануын айқындау. Р-гликопротеин бір уақытта қабылданған әртүрлі дәрілік заттардың әрекеттесулерінде маңызды орын алады; яғни қабылданған препараттардың біреуінің абсорбциясы және әсерлігі төмендеуі мүмкін.

Дәрілік заттардың уыттылығын, канцерогендігін, мутагендігін және тератогендігін бағдарлауды қамтамасыздайтын бағдарламалар

құрушыларға Topkat (Ұлыбритания, «Oxford Molecular»), MultiCASE (АҚШ, Питсбург университеті, «MultiCASE» фирмасы), Derek («Lhasa Inc.») жатады және осы бағдарламалар «Bristol-Myers Squibb» фирмасының ғылыми зерттеулерінде қолданылады.

Дәрілік заттарды туындау аймақтарында жаңа технологиялар пайда болуда. Мысалы, геномика және протеомика. Осы бағыттағы зерттеулер, дәрілік заттардың, препараттың тек қолданысқа түскеннен кейін анықталатын бауырға уыттылығын, дер кезінде айқындауға мүмкіндік бермекші.

Фармакогеномика, яғни дәрілік заттың әсеріне, пациент ағзасы реакциясын бағдарлауға, оның генетикалық ақпаратын пайдалану арқылы, зерттеулердің алдыңғы сатыларында клиникалық сынақтарға кандидаттарды іріктеуді қамтамасыздайды.

Жаңа дәрілік заттар туындау жолында «дәрі туындаушы» (пролекарство) пайда болды. «Дәрі туындаушы» ретінде фармакологиялық қасиеттері қосылыс биотрансформацияға түскеннен кейін пайда болатын заттарды атайды, яғни «дәрі туындаушы» зат ағзада белсенді затты өзгермеген қалпында бөліп шығарады.

Соңғы жылдары, дәрілік құралдарды дайындауда «дәрі туындаушы» концепциясы кең таралған. Бұл негізде дәрілік зат молекуласын химиялық түрлендіру (модификация) арқылы «биоқайтымды туындылар» («дәрі туындаушы» синонимы) алады; Алынған туындылардың физика-химиялық қасиеттерінің өзгеруі, оларды тиімді тасымалдауға (керекті уақытта және керекті жерде) әкеліп, әсерліктерін көтереді.

Дағдылы жағдайда «дәрі туындаушы» термині түсінігіне дәрілік зат молекуласымен оны тасымалдаушы зат арасында ковалентті байланыс бар екендігін көрсетеді. Осы дәрі туындаушыларды «алдыңғы дәрі өкілдерінен» (предшественники лекарств, прекурсоры) ажырата білу керек. «Алдыңғы дәрі өкілдері» белсенді субстанцияның молекулалық модификациясы және оның тасымалдаушы заты жоқ. Олар тірі ағзада *метаболиздеуші ферменттер* әсерінен белсенді қалпына қайтып келеді.

«Дәрі туындаушы» препараттар мысалына, глаукома ауруын емдейтін *Дипивфрин* (эпинефрин), жатады. Дәрі туындаушының жоғары әсерлі тасымалдаушылығы, оның дәрілік заттың дәрілік қалыптағы мөлшерін төмендету проблемасын шешуге, және осыған

байланысты препараттың жүрек-қан тамырларына теріс жанама әсерлерін төмендетуге мүмкіндік береді.

Қалыпта жағдайда, «дәрі туындаушы - тасымалдаушы» жүйесіндегі тасымалдаушы ретінде инертті және улы емес зат қолданылады. Ал, кейбір жағдайларда «дәрі туындаушы - тасымалдаушы» жүйе екі фармакологиялы белсенді заттан тұрады. Бұл жағдайда әрбір жеке белсенді зат екіншісінің тасымалдаушысы болып келеді. Бұндай туындылар - «өзара дәрі туындаушылар» деп аталынады. Мысалы, Бенорилат «өзара дәрі туындаушылар»-ға жатады, себебі құрамында екі белсенді зат – ацетилсалицил қышқылы мен парацетомол бар. Бұл препарат асқазан сөлінде гидролизге түспейді және құрамындағы белсенді заттармен салыстырғанда, баяу абсорбцияланады. Бірақ, препарат абсорбцияланғаннан кейін гидролизге түсіп, бастапқы белсенді заттарға ыдырайды. Бұл жүйенің басымдылығына, оны төменгі дозада және асқазан шырышты қабатының қозу кездерінде де қолдану жатады. Сонымен қатар парацетомол, кейбір ақпараттар бойынша, асқазанда простогландинсинтетаза ферменті қызметін көтеріп, ацетилсалицил қышқылының тітіркендіргіш белсенділігін басады.

Дәрілік құралдарды туындау бағытында табысты қолданған - «Дәрі туындаушы» әдістері биожеткіліктілікті және биологиялық перделерден өтуді, қажетті жерге тасымалдауды, дәрілік қалпын тұтынушыға тиімді қалыптастыру, жанама әсерлерін және уыттылығын төмендетуді қамтамасыз етеді. Салыстырмалы зерттеулер нәтижелері бойынша «Дәрі туындаушы»-лар «Алдыңғы дәрі өкілдері»-нен, кейбір себептерге байланысты, тиімдірек.

«Дәрі туындаушы» бағыты АПФ ингибиторлары: беназеприл, цилазаприл, делаприл, эналаприл малеат, фозиноприл натрий, квинаприл гидрохлорид, каинаприл, рамиприл, фираприл, темокаприл гидрохлорид, трандолаприл т. б. антигипертониялық препараттарды туындауда кеңінен таралған.

Нанобөлшектер мен наносфералар, жоғарыда келтірілген ақпараттарға сәйкес, жаңа дәрілік қалыптар туындауда, белсенді заттарды реттеп босатушы, биожеткіліктілікті қамтамасыз етушілер, және т.б. тиімді қасиеттеріне байланысты маңызы зор.

Таблеткалардың оңды қасиеттерін көтеру, көптеген технологиялық әдістермен жеткізіледі. Мысалы, жылдам еруші таблеткалар өндірісінде ортақ өлшемдері 100 мкм кристаллды

микроцеллюлоза қолданады. Ал, бөлшектер өлшемі 7-32 мкм кристаллды, сфералы қалыптағы микроцеллюлоза қолданғанда, препараттардың ауыз қуысындағы жағымсыз дәмі кетіріледі.

Таблеткалардағы дәрілік заттар бөлініп шығуын ұзарту мақсатында, оларды ішекте еритін полимерлі пленкалармен қаптайды. Бұл мақсатта этилцеллюлоза кең пайдаланылады, себебі ол жеткілікті мықты және иілгіш қаптама құрайды. Белсенді заттарды күн сәулесінен, ылғалдан қорғау, асқазанда еритін полимерлі қаптамалау қолданылады.

Жоғары емдік, жанама әсерлері төмен, қолдануы және қабылдау мөлшерлері ыңғайлы препараттар дайындау мақсатында, дәрілік қалыптарды туындаудың теориялық негіздері және дәрілік заттарды өңдеудің ғылыми ізденістері табысты жалғасуда.

10.11. Дәрілік қалыптар дамуын бағдарлау

Бұл сұраққа дүние жүзі ғалымдарының көптеген еңбектері арналған. Американдық ғалымдардың шешімдері бойынша келешегі бар дәрілік заттар жүйелеріне мыналар жатады: дәрілік заттарды реттеп босататын, көмекші заттар биологиялық жойылатын полимерлер, лабиринтті қондырғылар, дәрілік заттарды шырышты перде арқылы ендіретін, осмостық қондырғылар ретпен босататын сұйық орталар негізінде құрылған жүйелер; магнитті жүйелер, биологиялық сиымды микросфералар мен имплантацияға арналған қондырғылар; имплантациялық насостар; тыныс алу жолдарына арналған дәрілік заттар жүйелері; липосомальды жүйелер. Келешекте дәрілік затты реттеулі ауыспалы жылдамдықпен босататын, дәрілік затты ферменттер немесе антигендер көмегімен босататын жүйелер туындау мүмкін.

Француз ғалымдары ұйғарымдары бойынша ғылыми зерттеулер жаңа белсенді және көмекші заттарды іздестіруге бағытталуы керек. Сонымен қатар дәрілік препараттар құрамында 2-3 компоненттер ғана болуы оңтайлы. Дәрілік құралдар ішінде жүзгін таблеткалар немесе капсулалар көбірек орын алуы мүмкін, нәтижесінде дәрілік заттың ағзада болуы уақыты ұзарады. Шайнауға арналған таблеткалар, резина секілді препараттар, трансдермалды қалыптар да бағалы. Дәрілік заттарды бағыттап тасымалдауға синтетикалы таратушылар: микро- және нанокапсулалар, микросфералар, оның

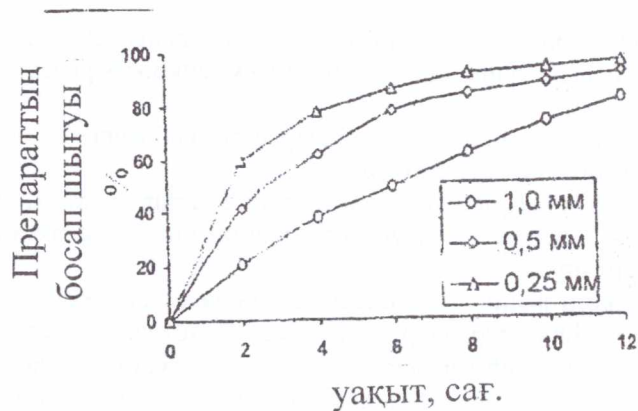
ішінде магнитпен басқарылатындар қолданылады. Дәрілік заттарды қатаң белгілі өлшемде – 5-10-20 мкм микросфералар алу мүмкіндігі іске асады.

Дәрілік затты белгілі мөлшерде, белгілі жерге жеткізуге арналған миниатюрлі аппараттар болады.

Жақын арадағы келешекте дәрілік заттар босату микрокомпьютер арқылы реттейтін жүйелер клиникалық сынақтан өтеді деп жоспарлануда.

Кейбір жапон мамандарының болжамдары бойынша, келешекте 30% дәрілік құралдар санатында капсула, таблетка, инъекцияға арналған ерітінділер қалуы мүмкін, ал кейбір мамандар ұйғарымы бойынша, ХХІ ғасырда дәрілік құралдар түрлері мүлдем өзгеруі мүмкін. Бірақ, жаңа дәрілік құралдарды медицина іс-тәжірибесіне өткізуге, дәрігерлердің сақтықпен қарауларына байланысты, жаңа дәрілік құралдардың өмірге келуіне, дәрігерлердің көп үлесі бар екендігін ұмытпау керек.

Дәрілік заттармен емдеу тәжірибесінде буккалды (ағылшын buccal – ұртқа) дәрілік қалыптар келешегі бар деп есептелінеді. Себебі буккалды препарат ауыз қуысы шырышты қабаты арқылы дәрілік затты тікелей қан ағымына, бауыр кедергісіне жеткізбей, дозаланған мөлшерде жібереді; ал полимерлі негіз дәрілік затты баяу босатуы себепті препараттың терапевтік әсері ұзартылады. Мысалы артериялық гипертензияны емдейтін «Клофебукал» препараты қалыңдығы 0,5 мм дискі немесе пластина түрінде, құрамына клофелиннің әртүрлі мөлшері (0,15, 0,30 және 0,45 мг) ендірілген. Препаратты тістің жоғарғы қызыл иегінің шырышты қабатына, әр кез орнын ауыстырып жапсырады. Препаратты қажет болмаған уақытында жапсырылған орнынан алып тастайды. Дәрілік зат орналастырылған пленка поливинил спирті көмегімен алынады. Дәрілік зат пленкадан 10-12 сағат аралығында өзгермей толық шырышты қабатқа диффундирлейді. Дәрілік зат пленкада бөлініп шығуына пленканың қалыңдығы әсер етеді (27 сурет). Егер пленка қалыңдығы 0,25 мм болса, препараттың 50% мөлшері 2 сағатта диффундирлейді, егер пленка қалыңдығы 0,5 мм болғанда 50% препарат диффузиясы 2,5-3 сағатта, ал пленка қалыңдығы 1,0 мм болғанда препараттың 50% диффузиясы 6 сағатта аяқталады.



Сонымен, жаңа және жоғары терапевтік әсерлі, залалсыз дәрілік қалыптарды туындауда, әр науқасқа лайықталып дозаланған, талдамды әсері ауырған жерге бағытталған, дәрілік затты реттелген босату принциптері сақталынған, қолдануы ыңғайлы, жанама әсерсіз, арзан бағалы препараттар келешегі зор. Бұл ретте ғылыми техникалық даму үрдісінің орны ерекше.

«Биофармация» тақырыбы бойынша тестілер

1. Үшінші ұрпақты дәрілік препараттарына тән емес:

- А. қолданған дәрілік препараттан дәрілік заттың ұзақ және үздіксіз организмге түсіп тұруы
- В. дәрілік заттың дәрілік препараттан босап шығу жылдамдығын таңдау мүмкіндігі
- С. препараттан дәрілік заттың минимальды мөлшерінің ағзаға түсіп тұруы
- Д. дәрілік зат ағзаның ішкі ортасымен жанаспау мүмкіндігі
- Е. бір дәрілік қалып әсерін екіншісінің әсерімен жоғарылату

2. Үшінші ұрпақты дәрілік препараттарына тән:

- А. қолданған препараттан дәрілік заттың босап шығуының тәулік мерзіміне (күндіз немесе түн) тәуелділігі
- В. дәрілік заттың дәрілік препараттан босап шығу жылдамдығын реттеу мүмкін емес
- С. препараттан дәрілік заттың бір уақытта толық босап шығуы

- D. дәрілік зат ағзаның ішкі ортасымен жанаспау мүмкіндігі
- E. бір дәрілік қалып әсерін екіншісінің әсерімен жоғарылату

3. Үшінші ұрпақты дәрілік препараттарына тән :

- A. дәрілік қалыптан дәрілік заттың ұзақ және үздіксіз организмге түсіп тұруы
- B. дәрілік заттың препараттан босап шығу жылдамдығын реттеу мүмкін емес
- C. препараттан дәрілік заттың минимальды мөлшерін ағзаға түсіру мүмкін емес
- D. дәрілік зат организмнің ішкі ортасымен жанасады
- E. бір дәрілік қалыптың әсерін екіншісінің әсерімен жоғарылату

4. Таблеткалар ерігіштігін қандай құралмен анықтауға болады:

- A. дәріхана таразысы
- B. «тербелмелі себет»
- C. рефрактометр
- D. фриабиллятор қондырғысы
- E. Кривчинский аппараты

5. Биофармацевтикалық зерттеудің негізгі бағыттары:

- A. фармацевтикалық факторлардың тек теориялық ролін зерттеу
- B. тек биологиялық тиімділіктілігін анықтау
- C. дәрілік заттың сіңуі, тасымалдануы, биотрансформациясы, таралуы және шығуының шарттарын және т.б. зерттеу
- D. дәрілік заттың тек химия-токсикологиялық талдауларын жүргізу
- E. дәрілік заттың тауарлық қалпының проблемаларын шешу

6. Дәрілік заттың биологиялық тиімділігін «in vitro» анықтау әдістері:

- A. адсорбционды
- B. газ- сұйықты хроматография
- C. сұйық-сұйықтық хроматографиясы
- D. спектрофотометрия
- E. фотоэлектроколориметрия

7. Дәрілік заттың биологиялық тиімділігін «in vitro» анықтау әдістері:

- A. диализді
- B. газды хроматография
- C. жоғары әсерлі сұйық-сұйықтық хроматография
- D. комплексонды титрлеу
- E. поляриметрия

8. Негізгі фармацевтикалық факторларға жатады:

- A. дәрілік заттың физика-химиялық қасиеттері
- B. қолданылатын қондырғалар сипаттамалары
- C. дәрілік қалыптың түрі және оған қолданған орам материалы
- D. қоршаған орта температурасының технологиялық үрдістерге ықпалы
- E. дәрілік заттың тұтынушыларға жеткіліктілігі

9. Негізгі фармацевтикалық факторларға жатады:

- A. дәрілік қалып орамдарының физика-химиялық қасиеттері
- B. қолданылатын қондырғылар сипаттамалары
- C. дәрілік қалыптың экономикалық көрсеткіштері
- D. технологиялық үрдістер ерекшеліктері
- E. дәрілік заттың тұтынушыларға жеткіліктілігі

10. Негізгі фармацевтикалық факторларға жатпайды:

- A. дәрілік заттың физика-химиялық қасиеттері
- B. қолданылатын қондырғылар сипаттамалары
- C. дәрілік қалыптың түрі және оны ендіру жолы
- D. технологиялық үрдістер ерекшеліктері
- E. дәрілік қалыптың тұрақтылығын қамтамасыз ету

11. Дәрілік заттың сіңу сатысында жүретін процестер:

- A. дәрілік заттың дәрілік қалыптан биологиялық ортаға диффузиясы
- B. дәрілік қалыптан дәрілік заттың босап шықпауы
- C. дәрілік заттың трансформациясы
- D. дәрілік заттың толық ыдырап кетуі
- E. дәрілік заттың метаболизмі

12. Биологиялық тиімділіктің түрлері:

- A. жартылай
- B. абсолютті және салыстырмалы
- C. әсерлі
- D. максимальды
- E. минимальды

13. Дәрілік заттың бағдарламалық босап шығу қасиеті бар дәрілік препараттар әсер ету механизмі бойынша жіктеледі:

- A. жалпы және локальды әсер ететін жүйе
- B. созылмалы әсер ететін жүйе
- C. лезде әсер ететін жүйе
- D. қайталап әсер ететін жүйе
- E. спецификалық әсер ететін жүйе

14. Қолданылған технологиялық операция түрлеріне байланысты липосомдар алуға болады:

- A. бір және көп қабатты
- B. белокты
- C. престелген
- D. қуысты
- E. тритурациялы

15. Дәрілік заттың ерігіштігіне әсер ететін факторлар:

- A. балқу температурасы
- B. физика-химиялық табиғаты, ұсақталу дәрежесі, температура
- C. қоршаған орта
- D. тұрақтандырғыштар қосу
- E. пролонгаторлар қосу

16. Дәрілік заттың ерігіштігіне әсер ететін факторлар:

- A. балқу температурасы
- B. солюбилизатор қосу
- C. қаптама және орамдар
- D. тұрақтандырғыштар қосу
- E. пролонгаторлар қосу

17. Сұйық дисперсті ортаға қойылатын талаптар:

- A. жоғары қайнау температурасы
- B. микроорганизмдердің көбеюіне мүмкіндік туғызу
- C. белгілі еріткіш қабілеті, биологиялық зиянсыздық, индифференттілік
- D. жоғары химиялық белсенділік
- E. жоғары биологиялық тиімділік

18. Қатты дисперсті ортаға қойылатын талаптар:

- A. жоғары балку температурасы
- B. микроорганизмдердің көбеюіне мүмкіндік туғызу
- C. биологиялық зиянсыздық, индифференттілік
- D. жоғары химиялық белсенділік
- E. жоғары биологиялық тиімділік

19. Липосомаларды қолдану жолдары:

- A. ректалды
- B. сырт денеге себілгіш ретінде
- C. көз қарашығына себілгіш түрінде
- D. ингаляционды
- E. пероральды

20. Көз дәрілік қалыптарындағы дәрілік заттың әсерін ұзарту әдістері:

- A. антибиотиктер қосу
- B. төмен температурада жарық түспейтін жерде сақтау
- C. тұтқыр еріткіштерді қосу
- D. таблетка түрінде қабақ астына төсеу
- E. Вейбель тұрақтандырғышын қосу

21. Дәрілік қалыптарды енгізуде жиі қолданылатын жол:

- A. трахея ішіне
- B. инъекция арқылы жұлынға
- C. буын ішіне
- D. пероральды
- E. мембрана ішіне

22. Балаларға арналған дәрілік препараттарда кездесетін проблемаларды шешу жолдары:

- A. Пероральды дәрілік қалыптарда мүмкіндігінше дәмі мен иісін түзету және ректалды дәрілік қалыптар қолдану
- B. пероральды жолмен мүлдем қолданбау
- C. жалпы әсер ететін жоғары әсерлі ингаляциялық препараттарды қолдану
- D. ректалды жолмен қолданылатын дәрілік препараттарды қолданбау
- E. инъекцияға арналған дәрілік препараттарды кең қолдану

23. Балаларға арналған дәрілік қалыптардың орамдарындағы ерекшеліктер:

- A. дәрілік қалып орамына тек пластмасса материалын қолдану
- B. балалардың улануын болдырмау үшін қиын ашылатын орамдар қолдану
- C. арнайы дозалау қондырғыларының қажетсіздігі
- D. дәрілік қалып орамына тек шыны материалын қолдану
- E. оңай ашылатын орамдар қолдану

24. Дәрілік препараттардың биологиялық тиімділігіне зерттеу жүргізіледі:

- A. жаңа дәрілік заттың құрамын жасағанда
- B. субстанцияны технологиялық үрдіске дайындағанда
- C. қажет болған жағдайда ғана
- D. әр айда бір рет
- E. әр жыл сайын

25. Жақпа майлардан дәрілік заттың босап шығуын «in vitro» қандай әдістермен зерттейді:

- A. жұқа қабатты хроматографиялық
- B. бағаналы хроматография
- C. ион-алмастырғыш хроматография
- D. седиментациялы
- E. гравитациялы

26. Сақтау кезінде дәрілік қалыптың тұрақтылығына әсер ететін факторлар:

- A. екіншілік орамдар
- B. температура, жарық және ылғалдылық, рН мәні, ауадағы оттегі
- C. транспорттық орамдар
- D. қысым
- E. дәрілік қалыптың түрі

27. Дәрілік қалыптағы болатын физикалық өзгерістер:

- A. дәрілік заттың трансформациясы
- B. консистенциясының, ерігіштігінің өзгермеуі
- C. физикалық өлшемдер өзгерісі – түс, дәм, иіс, көлем, ерігіштік
- D. микробтық контаминация
- E. ДЗ метаболизмі

28. Дәрілік қалыптағы болатын микробиологиялық үрдістердің әсерінен болатын өзгерістер:

- A. химиялық түрленулер (гидролиз, этерификация, дезаминдеу т.б.)
- B. микроорганизмдермен ластану
- C. ылғалдану
- D. түсінің өзгеруі
- E. дәрілік қалыптың өзгеруі

29. Дәрілік қалыптағы болатын химиялық өзгерістер:

- A. таблеткалардың ұнтақталынуы, эмульсияның ажырауы
- B. кристалдар түзу
- C. ылғал адсорбциясы
- D. дәрілік заттың гидролизі
- E. ұнтақтардың цементтелінуі

30. Дәрілік қалыптағы болатын органолептикалық өзгерістер:

- A. улылық әсерінің жоғарылауы
- B. булану, сублимация
- C. дәмінің, түсінің, иісінің өзгеруі
- D. ерігіштік өзгеруі
- E. дәрілік заттың сандық өзгеруі

31. Жарамдылық мерзімін анықтау үшін қолданылады:

- A. дәрілік қалыптың тұрақтылығын ұзақ мерзімде сақтап анықтау және белсенді заттың сапалық және сандық талдауы
- B. қалыпты жағдайда өнімнің А сериясын ғана сақтап талдау
- C. қалыпты жағдайда өнімнің В сериясын ғана сақтап талдау
- D. жылдамдатып ескірту әдісімен тек органолептикалық өзгерістерді есепке алу
- E. дәрілік қалыпты қолданылған қаптамасы сипаты бойынша таңдау әдісі

32. Дәрілік препараттардың жарамдылық мерзімін жоғарылату жолдары:

- A. солибилизаторларды қосу
- B. тұрақтандырғыштар мен консерванттар қосу
- C. кең фармакологиялық әсерлері бар субстанция таңдау
- D. екіншілік орам материалдарын рациональды таңдау
- E. дәрілік қалыпты сақтау шарттарын орындамау

33. Биологиялық тиімділікті «in vivo» анықтау әдістері:

- A. зәрмен препараттың элиминациясы бойынша
- B. бір рет қолданғаннан кейін зәрде дәрілік заттың концентрациясын анықтау
- C. көп рет қолданғаннан кейін сілекейдегі дәрілік заттың концентрациясын анықтау
- D. термен препараттың шығуы бойынша
- E. көз жасымен препараттың шығуы бойынша

34. Дәрілік қалыптардың дәстүрлі жіктелуі:

- A. дәстүрлі – қатты, сұйық, жұмсақ
- B. дәрілік заттың препараттардан босап шығуы бақыланатын
- C. дәрілік заттың препараттардан босап шығуы басқарылатын
- D. дәрілік заттың препараттардан бір ағзаға бағытталып тасымалданатын
- E. дәрілік заттың препараттардан барлық ағзаларға бірдей тасымалданатын

35. Дәрілік заттың нысана-органға, нысана-клеткаға жеткізу сатылары:

- A. препараттан дәрілік заттың толық босап шығуы
- B. локальды қан ағымына беткі қабаттан дәрілік заттың диффузиялануы
- C. дәрілік затты тыныс жолына ендіру
- D. дәрілік затты ректалды ендіру
- E. дәрілік затты вагиналды ендіру

36. Дәрілік заттың босап шығуы басқарылатын препараттардың артықшылықтары:

- A. технологиясының қарапайымдылығы
- B. экономикалық тиімділігі
- C. қан плазмасында дәрілік заттың терапевтикалық негізделген мөлшерін үнемі ұстап тұру
- D. ағзаға ендіру жолының жеңілдігі
- E. препаратты жеке қолдану мүмкіншілігі

37. Препараттардан дәрілік заттың босап шығу механизмдері:

- A. диффузионды
- B. химиялық
- C. механикалық
- D. еріткішпен белсендіру
- E. магнитті

38. Дәрілік заттың босап шығу механизмі диффузионды препараттар типі:

- A. тек резервуарлы
- B. терапевтикалық жүйелер
- C. қайнатпалар
- D. ерімейтін жүйелер
- E. плацебо

39. Диализ жүргізуге арналған құрал (Крувчинский) құрылысы:

- A. айналмалы себет
- B. химиялық стакан, диализді түтікше, жартылай өткізгіш қабілеті бар целлофан перде, дисперсті орта, термометр
- C. глицеринді монша, термометр

- D. су моншасы, термометр
- E. Сокслет аппараты

40. Биологиялық тиімділікті анықтау формуласы:

- A. $BT = A/V \times A00\%$
- B. $BT = A \times V \times A00\%$
- C. $BT = B/A \times A00\%$
- D. $BD = B/A00 \times A$
- E. $BD = A00/A \times B$

41. Тепе-теңдік диализ әдісі бойынша анықталмайды:

- A. суппозиторийлер негіздерінің композициялы құрамы
- B. суппозиторийлердегі дәрілік заттың концентрациясы
- C. әсер етуші заттардың препараттан босап шығу жылдамдығы
- D. суппозиторийлердегі дәрілік заттың дисперстік дәрежесі
- E. суппозиторийлер негіздерінің тығыздығы

42. «Айналмалы себет» қай дәрілік қалыптың ыдырау уақытын анықтайды:

- A. суппозиторийлер
- B. шариктер
- C. таблеткалар капсулалар
- D. жақпа майлар
- E. пиллюлялар

43. Дәрілік заттың полиморфизмі, жіктелу көрсеткіштері:

- A. физикалық
- B. криохимиялық
- C. биологиялық
- D. органолептикалық
- E. биохимиялық

44. Дәрілік препараттардың құнды эквиваленттілігі:

- A. тек химиялық
- B. тек физикалық
- C. тек биологиялық
- D. терапевтикалық
- E. биохимиялық

45. Проктологияда қолданылатын болашағы бар дәрілік қалыптар:

- A. көбікті препараттар, ректальды жақпа майлар, қуысты суппозиторийлер
- B. тұндырмалар
- C. суспензиялар
- D. полимерлі пленкалар
- E. эмульсиялар

46. Балаларға арналған дәрілердің дәмін корригирлеуші әдістерге жатпайды:

- A. корригирлеуші әртүрлі заттарды қосу
- B. сироптарды қосу
- C. дәрілік заттың молекуласын өзгерту
- D. дәрілік қалыптың физикалық күйін өзгерту
- E. бояғыштар қосу

47. Дәрілік препараттардың терапевтік әсерін анықтайтын биофармацевтикалық зерттеулер:

- A. дәрілік зат пен көмекші заттардың физика-химиялық қасиеттері
- B. дәрілік қалып түріне
- C. дәрілік заттың функциональды топтарына
- D. дәрілік заттың қоршаған орта факторларының әсеріне
- E. дәрілік заттың фармакокинетикалық көрсеткіштерін анықтау

48. Көз дәрілік пленкалары өндірісінде қолданылатын пленка түзуші заттар ретінде қолданбайды:

- A. жануар және өсімдік тектес заттар (желатин, коллаген)
- B. целлюлоза туындылары
- C. құрамында крахмалы бар туындылар
- D. акрил қышқылының туындылары
- E. бензальдегид туындылары

49. Көз дәрілік пленкалары өндірісінде қолданылатын пленка түзуші заттар ретінде қолданады:

- A. жануар және өсімдік тектес заттар (желатин, коллаген)
- B. өсімдік майлары
- C. құрамында шайырлары бар туындылар

- D. глицерин туындылары
- E. бензальдегид туындылары

50. Биофармацевтикалық зерттеулерге жатады:

- A. дәрілік заттың спецификалық белсенділігін анықтау
- B. препараттар өндірісіндегі сатылардың сапасын бағалау
- C. дәрілік заттың биологиялық тиімділігін анықтауды «*in vitro*» тәжірибесімен шектеу
- D. препараттар өндірісіндегі аппараттар сапасын бағалау
- E. дәрілік заттың препараттан босап шығуы, сіңуі, тасымалдануы, биотрансформациясы

51. Зерттелетін препараттағы дәрілік заттың биотиімділігін бағалау көрсеткіштері:

- A. дәрілік қалыпта көмекші заттардың сандық анықталуы
- B. дәрілік препаратты ағзаға енгізгеннен кейінгі биологиялық сұйықтықтардағы дәрілік заттың максимальды концентрациясы, фармакокинетикалық қисық астындағы аудан
- C. метаболизм сипаты
- D. дәрілік қалып тұрақтылығы
- E. биологиялық сұйықтарда дәрілік заттың минимальды концентрациясының анықталу уақыты

52. Медицинада қазіргі кезде қолданылатын қандай заттардың иммобилизацияланған препараттары жоқ:

- A. ферменттердің
- B. гормондардың
- C. антибиотиктердің
- D. стероидтардың
- E. беті белсенді заттар

53. Көмекші заттардың табиғатына байланысты матрицалық таблеткалардың жіктелуі:

- A. гидрофильді, гидрофобты, инертті
- B. тек өсімдіктен алынған
- C. тек жануарлардан алынған
- D. тек неорганикалық
- E. тек органикалық

54. Дәрілік препараттардың иммобилизациясы қамтамасыз етеді:

- A. дәрілік заттың нативті қасиеттерін сақтауды және тиімді тасымалдауын
- B. қоршаған орта факторлары әсерінен сақтауды
- C. әсерінің жан-жақты (универсалды) болуын
- D. дәрілік зат бағасының арзандауы
- E. дәрілік заттың технологиялық қасиеттерін жақсартуды

55. Биологиялық тиімділік қандай көрсеткіштерді анықтайды:

- A. дәрілік заттың қанға сіңген мөлшерін
- B. дәрілік заттың метаболизмін
- C. дәрілік заттың қарапайым түрленуін
- D. дәрілік қалып тұтынушыға экономикалық тиімділігін
- E. препараттың сақталу мерзімін

56. Таблеткалар өндірісінде қолданылатын көмекші заттар:

- A. НС-А маркалы шыны
- B. борпылдатқыш заттар
- C. белсендірілген көмір
- D. антиоксиданттар
- E. қоюландырғыш заттар

Тест жауаптары

1	E	31	A
2	D	32	B
3	A	33	B
4	B	34	A
5	C	35	B
6	A	36	C
7	A	37	A
8	A	38	B
9	D	39	B
10	B	40	A
11	A	41	E
12	B	42	C
13	A	43	A
14	A	44	D
15	B	45	A
16	B	46	E
17	C	47	E
18	C	48	E
19	E	49	A
20	C	50	E
21	D	51	B
22	A	52	E
23	B	53	A
24	A	54	A
25	A	55	A
26	B	56	B
27	C		
28	B		
29	D		
30	C		

МАЗМҰНЫ

Кіріспе.....	3
Қысқартулар мен түсініктер.....	4
Ортақ түсініктер.....	6
 1 Тарау. Биофармация. Фармацевтикалық факторлар. Дәрілік қалыптардың биологиялық жеткіліктілігі және оны анықтау әдістері. Тақырыптың өзектілігі, мақсаты.....	9
1.1. Студенттердің өзбетінше дайындалуына арналған сұрақтар.....	10
1.2. Ақпаратты-дидактикалық блок.....	12
1.2.1. Биофармация – фармацевтика ғылымының өзекті бағыты.	12
1.2.2. Дәрілердің биологиялық жеткіліктілігі және оны анықтау жолдары.....	16
1.2.3. Биологиялық жеткіліктілікті/ биологиялық эквиваленттілікті талдау.....	17
1.2.4. Дәрілік құралдардың биологиялық жеткіліктілігін/ биоәсерлігін талдау.....	18
1.2.5. Генерик-препараттардың биоэквиваленттілігіне қойылатын талаптар.....	18
1.2.6. Биоэквиваленттікті анықтауға қатысатын еріктілерге қойылатын талаптар.....	20
1.2.7. Дәрілік заттардың биожеткіліктілігін анықтау.....	21
 2 Тарау. Дәрілік заттарды ұсақтау дәрежесінің олардың дәрілік қалыптан босанып шығуына ықпадын «in vitro» және «in vivo» тәжірибелерінде анықтау. Тақырыптың өзектілігі, мақсаты.....	23
2.1. Оқу мақсатына жетуге керекті негізгі білімдер мен орындаушылық қабілеттер.....	24
2.2. Білімділік және орындаушылық тәжірибелердің бастапқы деңгейін тексеру және түзету үшін тапсырмалар.....	25
2.3. Білімділік және орындаушылық тәжірибесінің бастапқы деңгейіне жетуге керекті ақпарат көздері.....	25
2.4. Ақпаратты-дидактикалық блок.....	26
2.5. Зертханалық жұмыстар.....	29
2.5.1. №1 тапсырманы орындауға арналған әдістеме.....	29
2.5.1.1. Агар гелін және агар бетті пластинка дайындау.....	29
2.5.1.2. Жақпа майларды дайындау.....	30

2.5.1.3. Дәрілік заттардың әртүрлі майлардан босап шығу жылдамдығын анықтау.....	30
2.5.2. №2 тапсырманы орындау үшін әдістемелік ұсыныстар.....	34
2.5.2.1. Жақпа майдан стрептоцидтің босап шығу дәрежесін анықтау.....	34
2.5.2.2. Стрептоцидті нитритометрия әдісімен сандық анықтау.....	35
2.5.2.3. Стрептоцидті фотометрия әдісімен аанықанықтау.....	37
2.6. Тәжірибелерге керекті химиялық реактивтер мен жабдықтар (1 зертханаға).....	40

3 Тарау. «In vitro» және «in vivo» тәжірибелерінде дәрілік заттардың сіңу және дәрілік қалыптан босап шығу жылдамдығына полиморфизмінің әсері. Тақырыптың өзектілігі және мақсаты

3.1. Студенттердің өздігінен дайындалу сұрақтары.....	42
3.2. Оқу мақсатына жету үшін керекті негізгі білімдер мен орындау қабілеттері.....	43
3.3. Алғашқы біліммен – орындаушылық деңгейді тексеру және түзету.	43
3.4. Ақпаратты-дидактикалық блок.....	47
3.5. Зертханалық жұмыстар.....	51
3.5.1. №1 тапсырманы орындауға әдістемелік нұсқаулар	51
3.5.2. Қан құрамындағы глюкозаны анықтау.....	51
3.6. Зертханалық жұмысқа арналған дәрілік заттар, химиялық реактивтер, жануарлар және қондырғылар.....	57

4 Тарау. «In vivo» және «in vitro» тәжірибелеріндегі дәрілік заттардың дәрілік қалыптағы химиялық модификациясының олардың босап шығу және сіңу жылдамдығына әсері. Тақырыптың өзектілігі және мақсаты.....

4.1. Оқу мақсатына жету үшін келесі негізді білімдер мен дағдылар қажет.....	59
4.2. Бастапқы білім мен дағдылардың деңгейін өзіндік бақылауға арналған тапсырмалар.	59
4.3. Бастапқы білім және дағдылықтар деңгейін қалыптастыруға қажетті ақпараттарды келесі әдебиет көздерінен алуға болады.....	60

4.4. Берілген тақырып бойынша тапсырмаларды орындауға негізделген теориялық сұрақтар.	62
4.5. Ақпаратты-дидактикалық блок.....	62
4.6. Зертханалық жұмыстар.....	64
4.6.1. № 1 тапсырманы орындауға арналған әдістемелік нұсқаулар.....	64
4.6.2. №2 тапсырманы орындауға арналған әдістемелік нұсқаулар.....	68
4.7. Тәжірибені жүргізуге керекті дәрілік қалыптар мен басқа жабдықтар(1 топқа).....	70

5 Тарау. «In vitro» және «in vivo» тәжірибелері арқылы дәрілік заттың дәрілік қалыптан босап шығуына көмекші заттар табиғатының ықпалын зерттеу. Тақырыптың өзектілігі және мақсаты.	71
5.1. Оқу мақсатына жету үшін керекті негізгі білімдер мен орындаушылық қабілеттер:.....	72
5.2. Алғашқы біліммен орындаушылық деңгейді өздігінен түзету және тексеру.	72
5.3. Тақырып бойынша қойылған мақсаттарды орындауға керекті теориялық сұрақтар.....	75
5.4. Ақпаратты-дидактикалық блок.	75
5.4.1. Фармацевтика тәжірибесінде қолданылатын көмекші заттар және оларға қойылатын талаптар.....	75
5.4.2. Жақпа май негіздері.....	89
5.4.3. Майлар және олардың туындылары.....	90
5.4.3.1. Жануарлар майлары.....	90
5.4.3.2. Өсімдік майлары.....	91
5.4.3.3. Гидрогенделген майлар.....	91
5.4.4. Май тәрізді заттар.....	92
5.4.5. Көмірсутектер.....	94
5.4.6. Эмульсиялық жақпа майлар негіздері.....	95
5.4.7. Гидрофильді-коллоидты (майсыз) негіздер.....	96
5.5. Зертханалық жұмыстар.	97
5.5.1. №1 тапсырманы орындауға әдістемелік ұсыныстар.....	97
5.5.1.1. Жақпа майды дайындау.....	98
5.5.2. №2 тапсырманы орындауға әдістемелік ұсыныс.....	99

5.5.2.1. Стрептоцидты сандық анықтау	100
5.5.3. №3 тапсырманы орындауға әдістемелік ұсыныс.....	103
5.5.3.1. Сульфаниламид препараттарын фотоколориметриялық әдіспен сандық анықтау	104
5.5.3.2. Стрептоцидті (норсульфазолды т.б. ароматты амин қосылыстарын) қан құрамында анықтау	104
5.6. Тәжірибелерге қажетті дәрілік құралдар мен химиялық реактив тізімі.....	108

6 Тарау. «In vivo» тәжірибелері арқылы дәрілік заттың босап шығуына технологиялық операциялар түрлерінің ықпалын анықтау. Тақырыптың өзектілігі және мақсаты.....

6.1. Оқу мақсатына жету үшін керекті негізгі білімдер мен орындаушылық қабілеттер.....	111
6.2. Алғашқы білім мен орындаушылық деңгейді өздігінен тексеру және түзету.....	112
6.3. Тақырыптың мәтінін игеруге қажетті теориялық сұрақтар.....	114
6.4. Ақпаратты-дидактикалық блок.....	114
6.5. Зертханалық жұмыстар.	118
6.5.1. №1 тапсырманы орындауға методикалық нұсқаулық.....	118
6.5.1.1. Таблеткалардағы белсенді дәрілік заттың ерігіштік жылдамдығын анықтау.....	118
6.6. Тәжірибенің орындалу реті.....	122
6.7. Тәжірибелер жүргізуге керекті химиялық реактивтер мен жабдықтар.	122

7 Тарау. «In vivo» әдістемелері бойынша дәрілік заттардың сіңу жылдамдығына дәрілік қалыптың түрі мен ағзаға ендіру жолдарының ықпалы. Тақырыптың өзектілігі және мақсаты..

7.1. Оқу мақсатына жете алу үшін керекті базисты білімдер мен орындаушылық қабілеттер.....	125
7.2. Алғашқы білімділік және орындаушылық деңгейді тексеруге және түзетуге арналған сұрақтар.....	125
7.3. Тақырып бойынша қойылған мақсатты игеруге қажетті теориялық сұрақтар.....	127
7.4. Ақпаратты-дидактикалық блок.	127
7.5. Зертханалық жұмыстар.....	130

7.5.1. №1 тапсырманы орындауға арналған әдістемелік нұсқаулар.....	131
7.5.2. №2 тапсырманы орындауға арналған әдістемелік нұсқаулар.....	132
7.6. Зертханалық жұмыстарды орындауға керекті дәрілік заттар мен химиялық реактивтер (1 зертханаға).....	134
8 Тарау. Фармакокинетика, негізгі түсініктері.	
Фармакокинетикалық параметрлер, оларды есептеу.	
Тақырыптың өзектілігі және мақсаты....	135
8.1. Оқу мақсатына жету үшін керекті негізгі білімдер мен орындаушылық қабілеттер.....	136
8.2. Алғашқы білім мен орындаушылық деңгейді өздігінен тексеру және түзету.	136
8.3. Ақпаратты-дидактикалық блок.....	140
8.3. 1. Дәрілік заттардың дәрілік қалыптан босап шығу және еру жылдамдығын бағалау әдістері мен құралдары.....	140
8.3.2. Таблеткалардағы белсенді заттардың ерігіштік жылдамдығын анықтау (6 тарауды қараңыз).....	143
8.3.3. Биожеткіліктілік пен биоэквиваленттілікті бағалауға қажетті фармакокинетикалық параметрлер.....	144
8.4. Зертханалық жұмыстар.	149
8.4.1. №1 тапсырманы орындауға арналған әдістемелік нұсқаулар.....	149
8.4.1.1. Жақпа майларды дайындау.	150
8.4.1.2. Суппозиторийлерді дайындау.	150
8.4.2. №2 тапсырманы орындауға арналған әдістемелік нұсқаулар.....	152
8.4.2.1. Есептеу мысалдары.....	152
8.4.2.1.1. Фармакокинетика қисығы аумағын есептеу.....	152
8.4.2.1.2. Элиминация тұрақтысын анықтау.....	153
8.4.2.1.3. Сіңу тұрақтысын анықтау.	153
8.4.3..№ 3 тапсырма.....	157
8.4.4. № 4 тапсырма.	158
8.5. Зертханалық жұмысқа қажетті дәрілік заттар мен химиялық реактивтер (1 топқа).....	158

9 Тарау. Биофармация және фармакокинетика негіздері (Коллоквиум). Тақырыптың өзектілігі және мақсаты.....	160
9.1. Оқу мақсатына жетуге керекті негізгі білімдер – орындаушылық қабілеттер.....	161
9.2. Коллоквиум материалдарының негізгі сұрақтары.....	164
9.3. Рефераттар тақырыптары.....	166
 10 Тарау. Жаңа дәрілік препараттар дайындаудағы фармацевтикалық технология жетістіктері. Тақырыптың өзектілігі және мақсаты.....	167
10.1. Дәрілік затты бағыттап жеткізу жүйелері.....	169
10.2. Терапевті жүйелер.....	170
10.3. Пероральды терапевтік жүйелер.....	170
10.4. Трансдермальды терапевтік жүйелер.....	173
10.5. Көз терапевтік жүйелері.....	175
10.6. Ішкі қуыстарға арналған терапевтік жүйелер.....	177
10.7.Имплантационды терапевтік жүйелер (силиконды жүйелер)...	178
10.8. Инфузионды терапевтік жүйелер.	179
10.9. Дәрілік затты бағыттап жеткізу жүйелері.....	181
10.10. Дәрілік құралдар туындау.....	187
10.11. Дәрілік қалыптар дамуын бағдарлау.....	192
11 Тарау. «Биофармация» тақырыбы бойынша тестілер.....	194

Т. БАЙЗОЛДАНОВ

Биофармация

(оқу-әдістемелік құралы)
Корректор: Жайсаңбаев Т.

Пішімі 60x84 1/16. Офсеттік қағаз.

Тығыздығы 80 гр./см². 95% .

РИЗО басылымы.

Шартты баспа таб. 13,5. Көлемі 216 бет.

Таралымы 140 дана



“Эверо” ЖШС баспаханасында басылып шығарылды.
ҚР, Алматы, Байтұрсынұлы к., 22.
Тел.: 8 (727) 2 33 83 61, 2 33 83 89, тел./факс 2 33 83 43
E-mail: evero08@mail.ru