

Тақырып: Дәрінің биологиялық сіңімділігі және биоэквиваленттілігі

Жоспар:

- Фармакокинетика
- Препараттардың сіңімділігін арттыру тәсілдері
- Препарат сіңімділігінің өзгеруіне әсер ететін факторлар
- Дәрілік заттардың элиминациясына әсер ететін факторлар
- Дәрінің биологиялық сіңімділік
- Биоэквиваленттілік
- Дәрілік заттардың негізгі биологиялық қолжетімділігінің көрсеткіштері

➤ **Фармацевтикалық факторлар мен фармакокинетика**

Фармацевтикалық препараттары өндіру процесінде олардың физико - химиялық параметрлерін, дәрілік формалар мен ендіру тәсілдерін, қоспа заттар мен технологиялық процестерді таңдау үшін препараттардың **фармакокинетикалық қасиеттерін** анықтау қажет.

Дәрілік заттың **фармакологиялық әсері** организмге сіңетін мөлшеріне байланысты болады.

Организмге **дәрілік заттың сіңу процесіне** әсер ететін фармакологиялық факторларға: **дәрінің формасы мен ендіру тәсілі** әсер етеді, оларды дұрыс таңдау негізгі заттың дәрілік формадан босап шығуы мен ендіру орнынан фармакологиялық әсер ету ауданға тасымалдануына мүмкіндік береді.

Дәрілік заттың организмге сіңу процесі оның **физико - химиялық қасиетіне** байланысты болып табылады.

➤ Препараттардың сіңімділігін арттыру тәсілдері:

**липофильді
ионға қарсы
(противоионы)
заттар**

(ионогенді
гидрофильді
дәрілік
заттардың
сіңімділігін
арттырады)

промоторлар

заттың
трансдермалды
тасымалдануын
арттырады

(диклафенак,
атропин сульфат,
скополамин
гидробромид)

Липосомалар

(дәрілік затты патологиялық
процесс шоғырланған аймаққа
тасымалдайды).

Иносомалар

тері және шырышты қабаттар
арқылы ендіру

(ионогенді емес БЫЗ –
полиоксиэтиленалкилды
эфирлер).

Ендіру формасы – инъекция
(көк тамыр ішіне / судтарға).

Препарат сіңімділігінің өзгеруіне әсер ететін факторлар

➤ Стериофармакокинетика.

❑ **Хиральді** (құрылымында бір немесе бірнеше оптикалық ырықты орталықтары бар) препараттар, мысалы **эантиомерлер** қоспасын қолдану дәрінің фармакологиялық белсенділігін өзгертеді.

➤ Қарапайым химиялық модификация.

❑ Дәрілік зат молекуласына ендірілген **жаңа функционалдық топ**, организмде өтетін химиялық реакция нәтижесінде заттың фармакологиялық әсерін арттыруы (**пролекарство**) немесе тежеуі мүмкін.

❑ Дәрілік заттардың бауыр арқылы өту метаболизмі өзгереді.

❑ Метаболизм нәтижесінде қоспалар химиялық табиғаты жағынан **электрофильді** болады, олар биологиялық макромолекулармен байланысып, **токсикалық әсер, мутагенез және канцерогенез** т.б. тудырады.

➤ Дәрілік заттардың элиминациясына әсер ететін факторлар

➤ **Физико - химиялық қасиеттері**

☐ **Заттың молекулалық массасы**

- **Mr- 300** - ден аспайтын зат **несеппен** сыртқа шығарылады.
- **Mr- 300** - ден жоғары затты сыртқа шығарылуына **өт** (желчь) қатысады.

☐ **pH мәні**

✓ Қышқыл ортаға ие препараттар несептің қышқыл реакциясымен сыртқа тез шығарылады. Мысалы, **гидрохлорид морфин, кадеин фосфат, хинин сульфат, новокаиннің** элиминациясының артуы қышқылдығы жоғары несеппен сыртқа шығарылады.

✓ Орташа негізді препараттар несептің сілілі ортасында сыртқа шығарылады. Мысалы, **барбитур қышқылы, салицилаттар мен сульфаниламидті** препараттар

➤ Дәрінің биологиялықсіңімділік әсері (биодоступность) мен эквиваленттілігі

- ❑ Дәрінің биологиялық қолжетімділігі (биодоступность) – дәрілік заттың организмге ендіруден кейін (пероральды, бұлшық ет арқылы, ингаляциялық т.б.) қан айналымына түсетін бөлігі.
- ❑ Көк тамыр арқылы ендірілген дәрілік препараттің сіңімділігі -100 % құрайды.
- ❑ Дүниежүзілік денсаулық сақтау нұсқаулығы бойынша,
 - Дәрілік заттың биологиялық сіңімділік (БД) өлшемі зерттеуге алынған (тағайындалған) дәрілік формадағы заттың сіңген мөлшерінің (А) стандартты дәрілік формадағы заттың сіңімділік мөлшеріне қатынасымен сипатталады, және пайызбен көрсетіледі.

$$\text{БД} = (A/B) \times 100$$

Дәрінің биологиялық қолжетімділігі (биодоступность)

Абсолюттік биологиялық қол жетімділік

Салыстырмалы биологиялық қол жетімділік

Жалпы биологиялық қол жетімділік

- Дәрілік препараттың **биологиялық сіңімділігін** зерттеуге алынған (тәжірибелік) және стандартты препараттардың қан плазмасындағы концентрацияларының өзгерістерін салыстырмалы түрде анықтау арқылы жүргізеді.
- Стандартты дәрілік формалар көк тамырға енгізілетін ерітінділер түрінде (сіңімділігі 100 %) қолданылған жағдайда заттың **абсолюттік сіңімділігі** анықталады. Оны белгілі бір уақыт аралығында қан плазмасындағы дәрілік заттардың концентрацияларын анықтау арқылы жүргізеді.

- Дірілік заттың салыстырмалы сіңімділік дәрежесі – зерттеуге алынған және стандартты препараттардың сіңімділік дәрежесін салыстырмалы түрде анықтау.
- Салыстырмалы сіңімділік дәрежесін анықтау - түрлі фармацевтикалық фирмаларда шығарылатын және өндіру технологиялары өзара ерекшелінетін препараттарды зерттеуде қолданылады.
- Әдетте дәрілік препараттарды бір жолмен ендіру тәсілін қолдану арқылы зерттейді, алайда жағдайда түрлі жолмен ендіру тәсілдері де қолдануға болады.

- Салыстырмалы сіңімділік дәрежесін анықтауда дәрілік заттарды организмге бір немесе бірнеше рет ендірілгеннен кейін қан плазмасындағы немесе несеп құрамындағы жинақталған мөлшерін анықтайды.
- Нәтиженің дәлдігіне жету үшін салыстырмалы сіңімділіктен басқа биологиялық және абсолюттік сіңімділік дәрежелерін анықтау қажет.
- Бұл организмнің физиологиялық және патологиялық күйлерінің дәрілік заттарға тигізетін әсерін жоюға мүмкіндік береді.

- Сонымен қатар, салыстырмалы биологиялық сіңімділікті анықтау - көк тамырға ендірілмейтін, бір түрге жататын, әр түрлі формадағы дәрілік препараттарды сипаттауға қолдануға да болады.
- Пероралды ендіру түрінде дәрілік заттың метаболизмі бауырда жүретін препараттар үшін **жалпы биологиялық сіңіділік** (общая биодоступность) түсінігі қолданылады.
- **Жалпы биологиялық сіңімілік** - организмге ендірілген дәрілік заттың жарты бөлігінің өзгеріссіз және метаболиттер түрінде қанға жетуі (алдыңғы өту эффектісі).

➤ Биоеквиваленттілік

- Концентрациялары мен формалары бірдей алынған дәрілік препараттардың фармакокинетикалық көрсеткіштердің ерекшеліктері 20 % аспайтын болса, олардың **биоэквивалентті** екенін көрсетеді (ВОЗ, 1994, 1996 ж., ЕС, 1992 ж. Регламенттері).
- Фармацевтикалық препараттардың көшірмелерін (воспроизводственный) дженериктер категориясына өткізу келесі көрсеткіштерге негізделген: эквиваленттілігі, тұрақтылығы, өнірушілердің GMP талаптарын орындауы, дайын субстанцияның фармакопиялық талаптарға сәйкестігі, қаптамасы.
- Дәрінің түп нұсқасын оның көшірмесінің алмастыру мүмкіндігін дәлелдеу үшін эквиваленттілік дәрежесі анықталады.

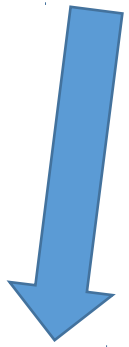
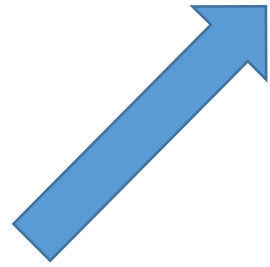
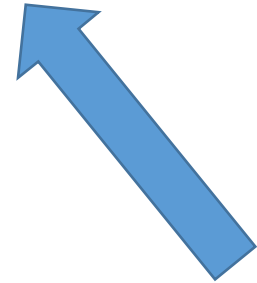
• биологиялық

• ХИМИЯЛЫҚ

Биологиялық эквиваленттілік

• , фармацевтикалық

• терапевтік



- **Химиялық эквиваленттілік** - құрамы бірдей дәрілік препараттар, бірдей дозада, бірдей дәрілік формада шығарылатын, нормативті құжаттар бойынша өзара физико - химиялық көрсеткіштері бойынша ерекшеленбейтін, түрлі технологиялармен жасалған препараттар.
- Дәрілік препараттардың химиялық эквиваленттілік өлшемі - тауарлық көрсеткіштері (түп нұсқасы, дәрілік затрадың сандық мөлшері, т.б.) болып табылады.
- Химиялық эквиваленттілік дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін көрсетпейді, себебі дәрілік қоспалар а және дайындау технологиясы бөйынша өзара ерекшеленетіндіктен, олардың қанға сіңімділік дәрежесі артуы немесе керісінше баяу жүруі мүмкін.

- **Фармацевтикалық эквиваленттілік** – химиялық эквиваленттер, олар дәрілік формадан дәрілік заттардың босап шығуының бірдей дәрежеде және бірдей жылдамдықта болуын қамтамасыз етеді.
- Фармацевтикалық эквиваленттіліктің өлшемі фармацевтикалық қолжетімділік (ыдырау, еру) болып табылады.
-
- **Биологиялық эквиваленттілік** - химиялық эквиваленттер, препараттың химиялық құрамына байланысты организмнің биологиялық сұйықтығына бірдей дәрежеде абсорбциялануды қамтамасыз етеді.
- Биологиялық эквиваленттіліктің өлшемі биологиялық қолжетімділік болып табылады.
- **Терапевтік эквиваленттілік** – химиялық эквиваленттер, белгілі бір ауру түріне әсер ету тиімділігі бірдей және организмге қауіпсіздігін қалыптастырады. Терапевтік эквиваленттіліктің өлшемі дәрілік заттың әсерінен ауру түрінің симптоматикасының өзгеруі.

- Дәрілік препараттардың эквиваленттілігінің идеалдық өлшемі **терапевтік эквиваленттілік** болып табылады.
- Әйтседе терапевтік эквиваленттіліктің сипатталуы сирек қолданылады. Себебі, көптеген факторларды ескеру және бағалау қажет, организмнің индивидуалды ерекшеліктерін, патологиялық процестердің даму сатыларын, асқыну дәрежесін және қосымша ауру түрлерін айқындау керек. Сонымен қатар, терапевтік эквиваленттілікті анықтау үшін көптеген мамандардың қатысуы мен көптеген аппаратуаларды қолдануды талап етеді.
- дәрілік препараттың терапевтік әсерінің эквиваленттілігін дәлелдеуге фармацевтикалық және биологиялық эквиваленттер сипаттамалары қолданылады.
- фармацевтикалық және биологиялық эквиваленттер өзара тығыз корреляциялық байланыс тәжірибе жүзінде дәлелденген.

Дәрілік заттардың негізгі биологиялық қолжетімділігінің көрсеткіштері:

Дәрілік заттардың қандағы максималды (пик) концентрациясы

Максималды концентрациясының жинақталу уақыты

Қан немесе сарысу құрамындағы дәрілік заттардың концентрацияларының уақытқа қарай өзгеру ауданы

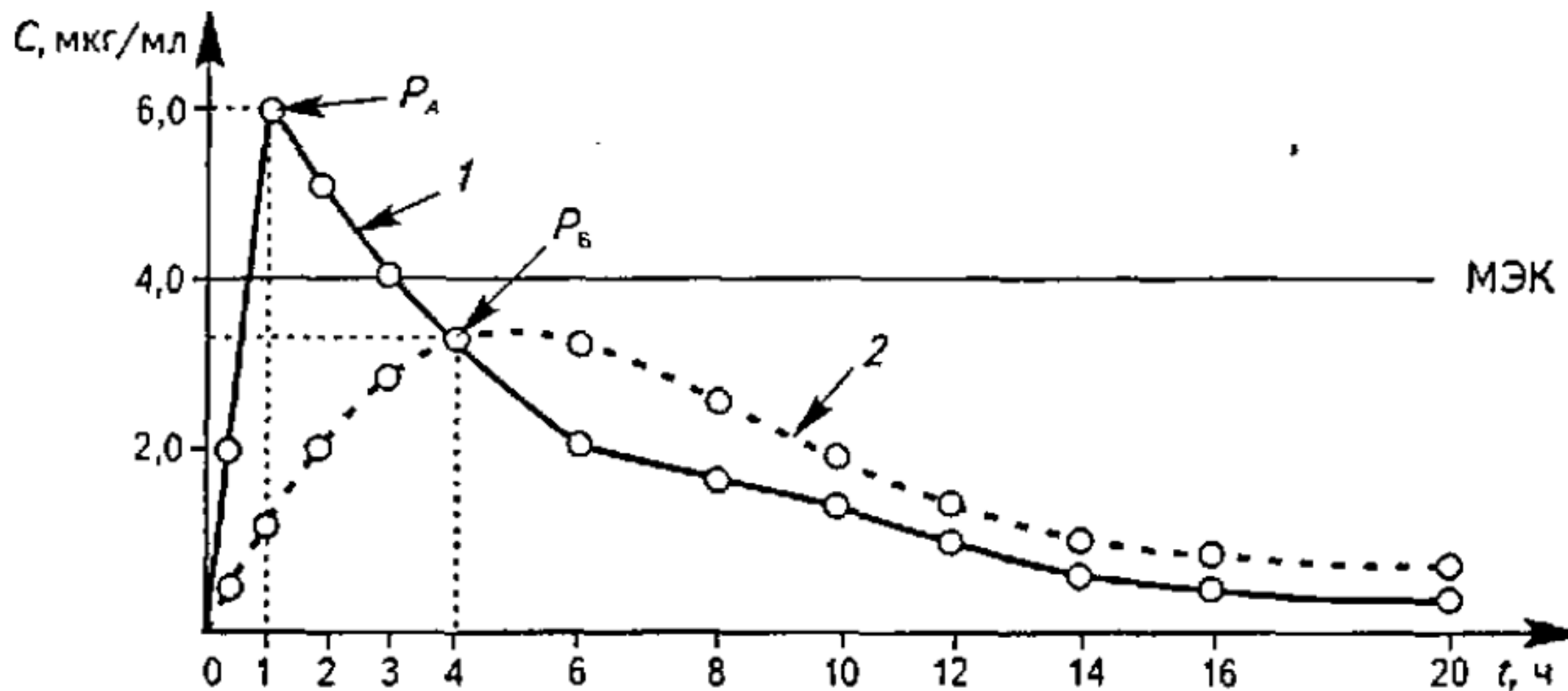


Рис. 1. Динамика концентрации (C) лекарственного вещества после применения его в двух лекарственных формах: 1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б; P — пик концентрации лекарственного вещества; МЭК — минимальная эффективная концентрация