

Тақырып: Дәрілік препараттың сіңімділігін бағалау әдістері

Жоспар:

1. Фармацевтикалық сіңімділікті (қолжетімділік) анықтаудың ресми әдістерін фармакопияда ендірілуі.
2. Таблеткалар, дражже және капсула түріндегі препараттардың ыдырау дәрежесін анықтау
3. Дәрілік формалардың ыдырау (еру) нормалары
4. **Дәрілік заттың еру жылдамдығын «нөл» концентрациясында анықтау әдісі**
5. **Sink – жағдайларды қамтамасыз ететін - ағымды (Langenbucher) әдіс.**

➤ Фармацевтикалық сіңімділікті анықтаудың официналды әдістерінің фармакопияда ендірілуі

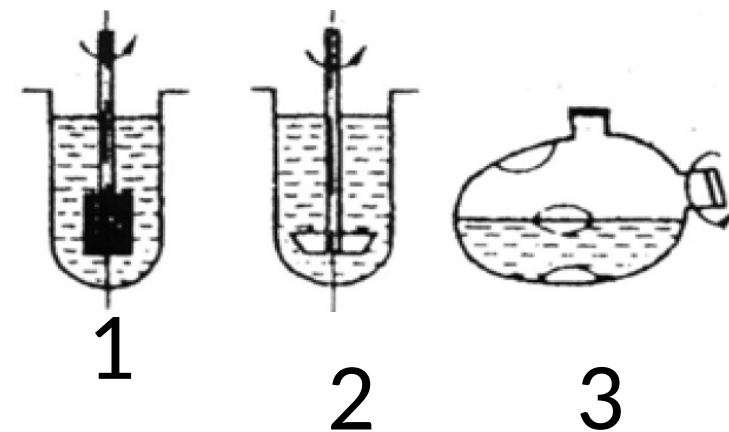
- Бүгінгі таңда көптеген елдердегі фармакопияда «Ерігіштік» пен «Ыдырау» тесттері дәрілік препараттардың сапасын жаппай анықтауда қолданылады.
- «Ерігіштік» тестін алғаш рет 1970 жылы АҚШ - 12 препараттың сапасын анықтауға қолданған. 1974 жылы – 20 препарат, 1980 жылы – 71 препарат, 1983 жылы -203 препарат, 1989 жылы – 600 астам препарат тесттен өткізілді (АҚШ фармакопия басылымдарына енгізілді).
- Европа фармакопиясына - 1978 жылы,
- Британия фармакопиясына - 1989 жылы,
- Жапон фармакопиясына – 1982 жылы
- Ресей фармакопиясына - 1985 жылы енгізілді.

Еру жылдамдығын анықтау әдістердің ішінде ресми түрде бекітілгендер:

1) Араластырғыш себет (Rotating Basket) аспабы - *Pernarowski* әдісі — USP XXII, ВР – 1980, ГФ СССР XI басылымдар.

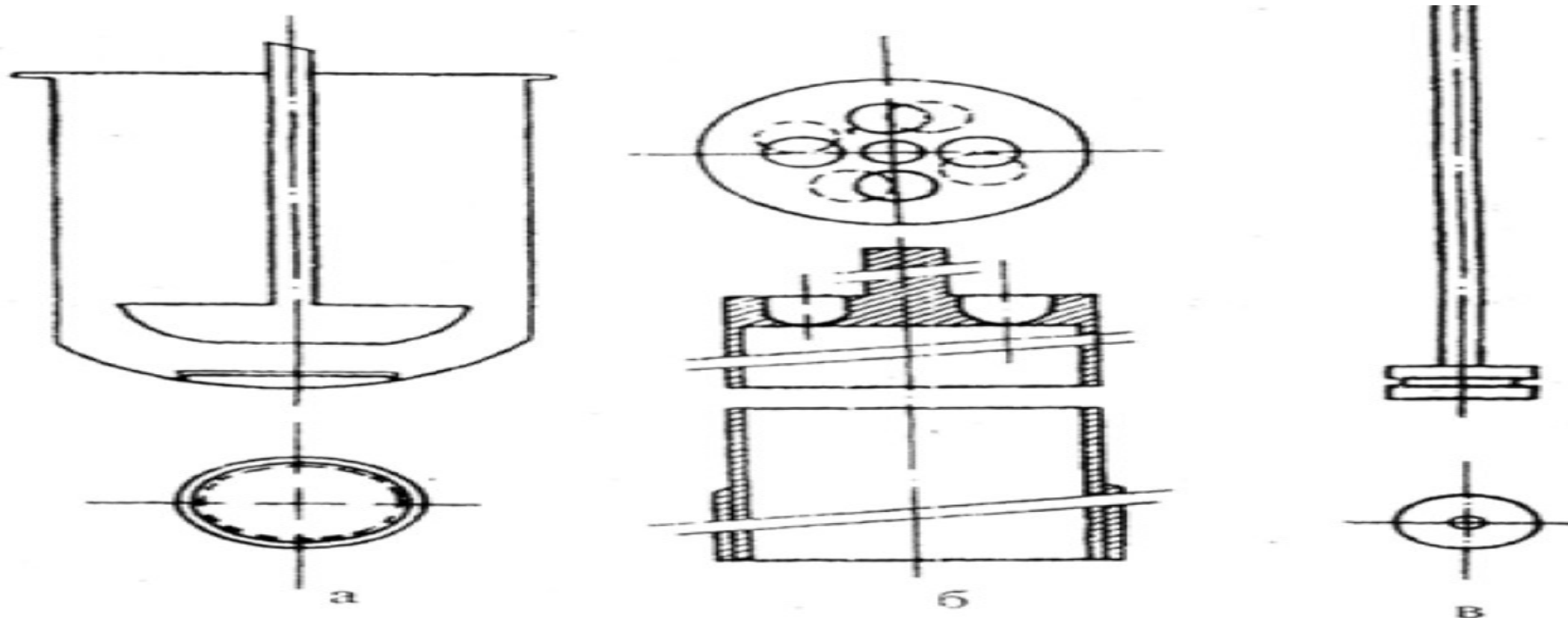
2) Араластырғыш араластырғыш (Rotating paddle) аспабы *Pool* әдісі — USP XXII, ВР 1980;

3) Араластырғыш колба (Rotating flask) *Koch* әдісі



1- айналдырғыш себет,
2 – айналдырғыш
араластырғыш,
3- айналдырғыш колба.

- 1990 ж АҚШ дәрілік заттың ерігіштік жылдамдығымен қатар дәрілік заттың босап шығу (Drug Release) кинетикасын анықтауды ұсынды (XXII басылым).
- Тест ұзақ мерзімдік әсері бар дәрілік формаларға (сырты қабықшалармен қапталған) және дәрілік заттарды трансдермалды тасымалдайтын жүйелерге арналған.
- Ұзақ мерзімдік әсері бар дәрілік формаларын(сырты қабықшалармен қапталған) зерттеуге екі әдіс қолданылады.
- Әдістер қышқылдық пен буферлік кезеңдерді қамтиды және ерігіштікті анықтауға арналған аспаптар қолданылады.



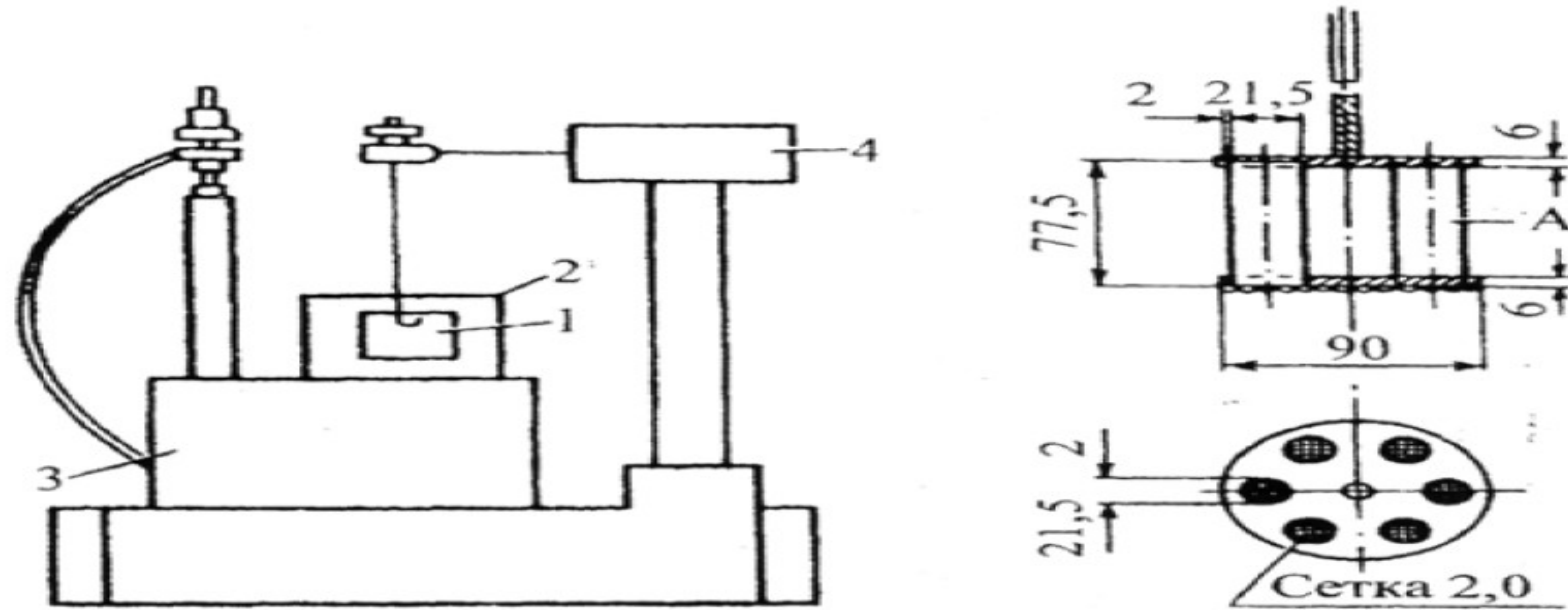
Дәрілік формадан дәрілік заттың босап шығу жылдамдығын анықтауға арналған аспаптар.

а - диск үстіндегі аралсатырғыш, б - цилиндр,
в - қарсы бағытта араластылатын диск

- **Таблеткалар, дражже және капсула түріндегі препараттардың ыдырау дәрежесін анықтау**
- Дәрілік препараттың ыдырау дәрежесі - нормативті құжатқа сәйкес, қатты дәрілік форманың белгілі бір уақытта ұсақ бөлшектерге ыдырауы немесе толық еруін айтады.
- Ыдырау тесті таблеткалар мен капсулалардың сапасын бақылау, тексеруге алынған серияның біркелкілігін анықтау, дәрілік препараттардың тұрақтылығын бағалау, түрлі фармакологиялық фирмаларда өндірілген препараттарды стандарттаудың ортақ жүйесін жасау үшін қажет.

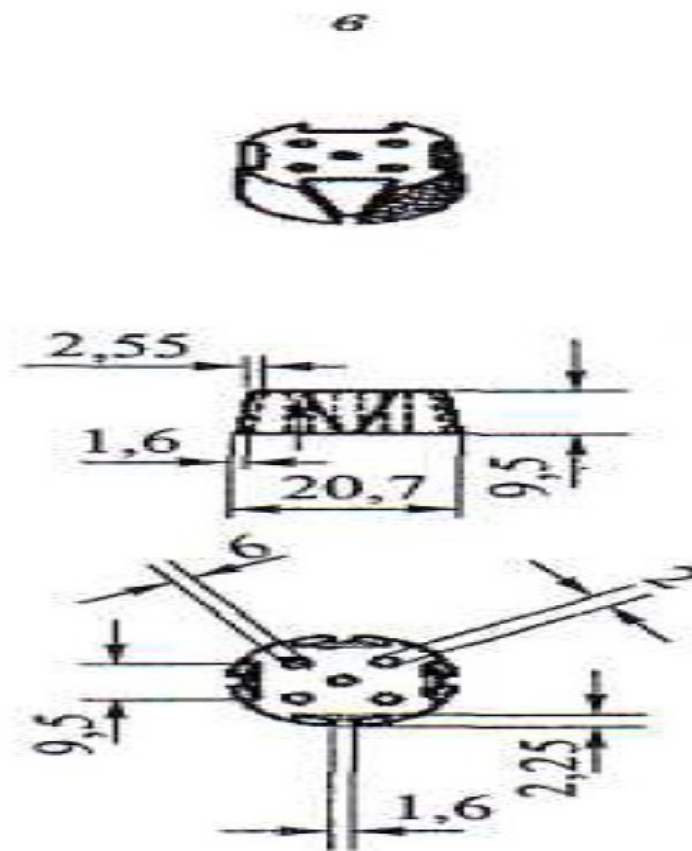
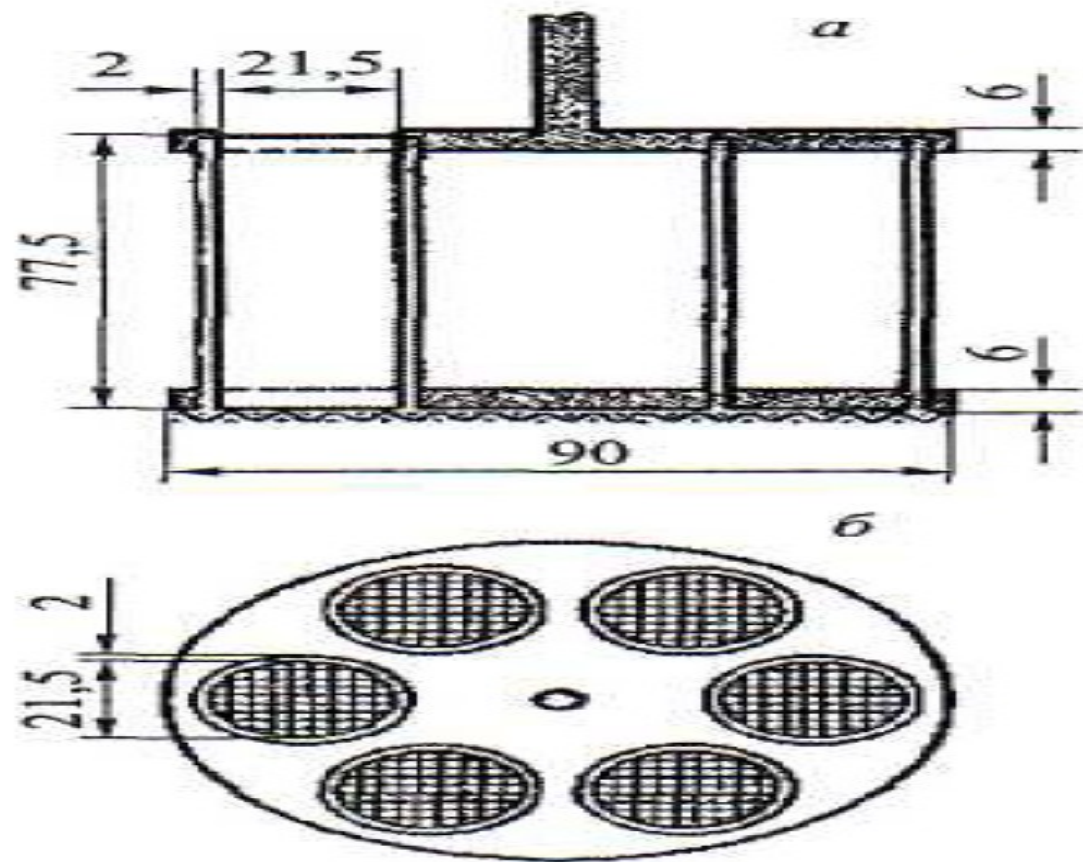
Температура 37 ± 2 °С. рН- 7,5-8,0

Еріткіштер: дистильденген су, 0,1 Н НСІ, 0,1 Н NaOH,



Дәрілік форманың ыдырау дәрежесін анықтауға арналған зертханалық аспап.

1 - себет, 2- сұйықтық құйылатын сасуд, 3- термостат құрылғысы, 4- электромеханикалық құрылғы.



Аспаптың ішіндегі себет және диск құрылыстары.
 а — себет; б — себеттің торлы түбі ; в — диск

Дәрілік формалардың ыдырау (еру) нормалары

| Ыдырау ортасы | Ыдырау нормалары |
|--|---|
| Престелген таблеткалар (орта – су) | 15 минуттан аспайды |
| Асқазанда еритін үлбірлі қабықшалармен қапталған таблеткалар (орта – су) | 30 минуттан аспайды (фармакопиялық басқа нұсқаулығы болмаса) |
| Ішекте еритін таблеткалар | 0,1 моль/л хлорлы сутек қышқылы ерітіндісінде 1 сағат ішінде ерімеуі тиіс, сумен шайылып гидрокарбанат натрий (рН 7,5-8,0) ерітіндісіне салғанда 1 сағат ішінде еруі тиіс, (фармакопиялық басқа нұсқаулығы болмаса) |

Дәрілік формалардың ыдырау (еру) нормалары

(кесте жалғасы)

| Ыдырау ортасы | Ыдырау нормалары |
|---|--|
| Сублингвалды таблеткалар (орта – су) | 30 минуттан аспайды |
| Ерітінділер дайындайтын таблеткалар (орта – су) | 5 минуттан аспайды |
| Әсер етуі ұзартылған таблеткалар | фармакопиялық арнайы нұсқаулықар бойынша |
| Вагиналды таблеткалар сүтқышқылды арта | 10 минуттан аспайды (фармакопиялық арнайы нұсқаулықар бойынша қарастырылады) |
| Капсулалар | 20 минуттан аспайды |

➤ Дәрілік заттың еру жылдамдығын «нөл» концентрациясында анықтау әдісі

- Дәрінің формацевтік сіңімділігін бағалаудың алдыңғы қарастырған екі әдістерде препараттан дәрілік заттың ерітіндіге босап шығу дәрежесі оның алғашқы кездегі ерітіндіде еріген мөлшерімен тежеледі. Оны төмендегі теңдеумен сипаттайды:

$\frac{dc}{dt}$ — Еру жылдамдығы

$$\frac{dc}{dt} = K_u S (C_0 - C_t)^n,$$

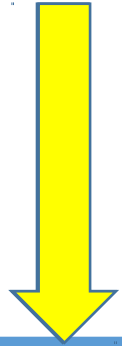
K_u — Диффузия константасы

$C_0 - C_t$ — Зат концентрациясы градиенті

S — Фазаларды бөліп тұрған бет - ерітінді

- Дәрілік заттың препараттан босап шығу немесе еруі жылдамдығы концентрация градиентіне тұра прапорционал, яғни ерітіндіге неғұрлым көп өтсе, соғұрлым концентрация айырымы төмен болады, сәйкесінше еру жылдамдығы да төмен болады. Бастапқыда сипатталған екі әдістің кемшілігі де осында.
- Организмде дәрілік перроральді дәрілік формадан заттың босап шығу жылдамдығы «**НӨЛ**» концентрациясында жүреді. Яғни, дәрілік органимге түскен бойда лезде сіңіп, асқазан немесе ішек сөлдермен жуылады.

Дәрілік заттың еру жылдамдығын бастапқыда еріген заттармен тежелу процесін азайту жолдары



Еріткіш
ортаның
мөлшерін
жоғарылату



Препараттың
дозасын азайту



Еріген
субстанцияны
тазарту (sink –
жағдайлар)

- Кең таралған әдістің бірі – ерітіндідегі еріген зат мөлшерін үздіксіз тазартып отыру, бұл жағдайда еру жылдамдығы келесі теңдеумен есептеледі:

$$\frac{dc}{dt} = K_n SC_0^n, \quad C_t = 0.$$

- Әдіске қолданылатын аспабтардың құрылыстары күрделі әрі алуан түрлі болады.
- Олардың ішінде кең таралғандар:
 - 1) Адсорбциялық,
 - 2) Бөлу,
 - 3) Диализдік,
 - 4) sink – жағдайларды қамтамасыз ететін.

- **Адсорбциялық әдіс**

Еріткіште еріген заттарды түрлі адсорбенттермен сіңірілуіне негізделген. Оларға:

белсендірілген көмір,

алюминий оксид,

бетониттер т.б.

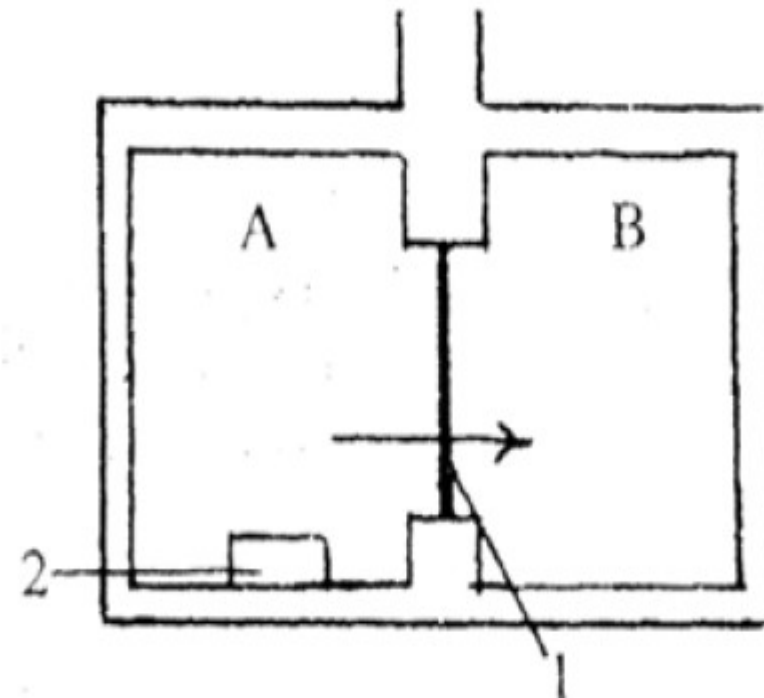
Адсорбентті фильтрден өткізіп, құрамындағы еріген зат мөлшерін анықтайды.

Әдіс кемшілігі: бұл әдістің қолданылуы сирек, себебі адсорбенттен еріген заттарды бөліп алу қиын және таза адсорбенттерді алу қымбатқа түседі.

- **Бөлу әдісі.**
- Пероральді дәрілік препараттарға, суппозиторилерге, гидрофобты ортада ерігіштікке ие жақпа майларға арналған. Су фазасына бөлініп шыққан дәрілік заттардың органикалық еріткішке (аспаптың жоғары бетіндегі) толық өту қабілеті қолданылады. Гидрофильді қабат ретінде су, тұз қышқылының ерітіндісі, физиологиялық ерітінді т.б. болуы мүмкін.
- Мысалы приборға екі фаза су және хлороформ құяды, дәрілік форманы су фазасына тастайды. Дәрілік заттың гидрофобты фазаға табиғи конвекциялық жолмен, шайқау немесе үздіксіз араластыру нәтижесінде өтуі мүмкін. Белгілі уақыттан соң (30-120 мин) органикалық ерітіндіде еріген зат мөлшері анықталады.

- **Диализ әдісі.**

- Барлық дәрілік формаларға қолданылады.
- Диализдік мембраналар ретінде табиғи немесе жасанды (жұмыртқа қабығы, жануарлар терісі, асқазан және ішек қабырғалары) жолмен алынған пленкалар қолданылады.
- Жасанды пленкадан заттардың тасымалдануы сорбция және десорбция процестері арқылы жүреді.



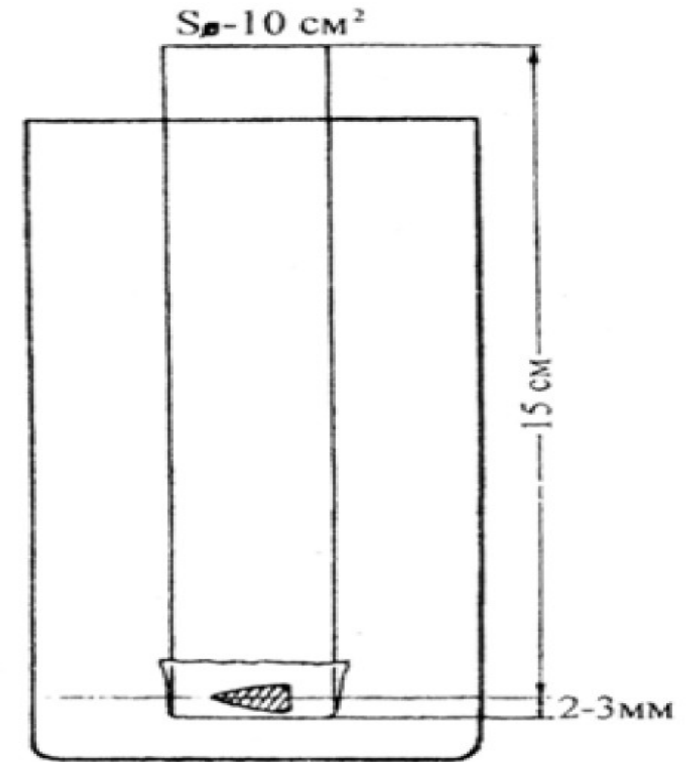
Диализ әдісімен еріген зат мөлшерін анықтау.
1- Диализдік мембрана,
2- дәрілік форма,
А -реіткіш орта, В- диализат.

- **Жасанды жолмен мембраналарды алу әдістері:**

- 1) Құрамында липидтер мен полимерлі заттар бар ерітіндіні кептіру арқылы алады. Оларға: этилцеллюлоза мембранасы, сұйық парафин мен биологиялық элемент (лецитин немесе холестерол) тұратын мембрана.
- 2) Белгілі бір қаңқаны липидпен сіңдіру. Қаңқа ретінде: зығыр матасы, табиғи шелк, полиамид, ацетилцеллюлозадан, полиэтиленнен, поливинилхлоридтен алынған пленкаларды қолданады. Ал сіңдіруге арналған заттар: сұйық парафин, табиғи немесе синтетикалық фосфолипидтер, өсімдік майлары, май қышқылдары, эфирлер алынады.

Дәрілік затты ерітуге арналған орта ретінде: су, натрий хлоридінің изотоникалық ерітіндісін, Рингер ерітіндісін, пепсин қосылған немесе қосылмаған тұз қышқылының ерітіндісін, ацетатты, нитратты, фосфатты буферлер т.б.

Процесті $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ температурада жүргізеді. Дерматологиялық дәрілік заттарды зерттеу $37\pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ температурада орындайды.



Диализ әдісімен еріген зат мөлшерін анықтау нұсқасы

- Sink – жағдайларды қамтамасыз ететін - ағымды (Langenbucher) әдіс.

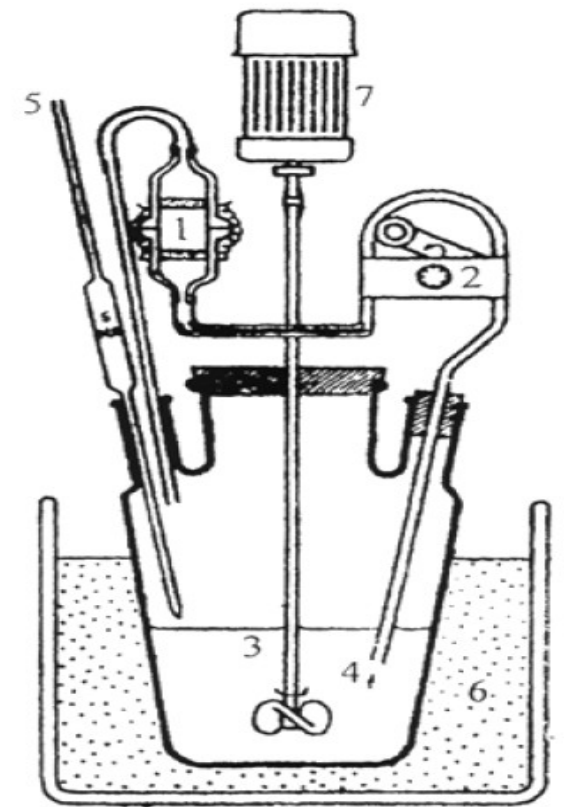
- Жақпа майлар, суппозиторийлер жіне желатинді капсулалы дәрілік формаларға арналған.

- **Артықшылығы:**

- Еріткіш үздіксіз жаңартылып отырады, еріткіш ортасында еріген заттың қаныққан ерітіндіден 25% ға төмен болады.

In vivo жағдайына ұқсас келеді.

- Тұйықталған және ағымды аппараттар қолданылады.



Аппарат құрылысы.

1- Ағымды бөлім,

2 - насос , 3- соратын патрубкa,

4- сыртқа шығаратын партубкa,

4- проба алатын пипетка,

5- су моншасы, мотор.