

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 **этантимерлер** 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 биологиялық сіңімділік 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).

➤ **Биоэквиваленттілік**

- 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 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.

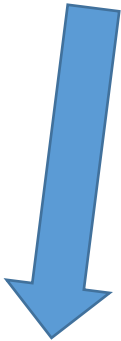
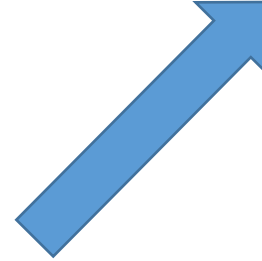
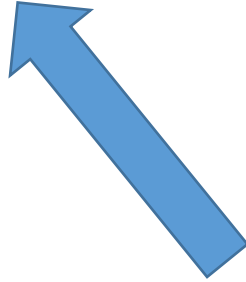
- биологиялық

- химиялық

Биологиялық эквиваленттілік

- , фармацевтикалық

- терапевтік



➤ **Химиялық эквивалентті** - құрамында белсенді дәрілік субстанциясы және дозасы бірдей, шығарылатын дәрілік формасы бірдей, өзара физико - химиялық көрсеткіштері бойынша нормативті құжаттардағы талаптарға сәйкес, бірақ әр түрлі технологиялармен жасалған препараттар.

- **Ацетилсалицил қышқылы** (0,5 мг/таблетка АОЗТ «Алтайвитамин» - ылғалды грануляциялау, Томск фармацевтік зауыд – тікелей престеу технологияларын қолданады.
- Дәрілік препараттардың **химиялық эквиваленттілік өлшемі** - тауарлық көрсеткіштері (түп нұсқасы, дәрілік заттардың сандық мөлшері, т.б.) болып табылады.
- Химиялық эквиваленттілік дәрілік препараттардың биоэквиваленттілігін көрсетпейді, себебі дәрілік қоспалар және дайындау технологиясы бөйынша өзара ерекшеленетіндіктен, олардың қанға сіңімділік дәрежесі артуы немесе керісінше баяу жүруі мүмкін.

- **Фармацевтік эквиваленттер** – химиялық эквиваленттер, олар дәрілік формадан негізгі субстанцияның бірдей дәрежеде және бірдей жылдамдықта босап шығуын қамтамасыз етеді.
- Фармацевтік эквиваленттіліктің өлшемі - **фармацевтік сіңімділік** «қолжетімділік» (**ыдырау, еру**) болып табылады.
- **Биологиялық эквиваленттілік** - химиялық эквиваленттер, препараттың химиялық құрамына байланысты организмнің биологиялық сұйықтығына бірдей дәрежеде абсорбциялануын қамтамасыз етеді.
- Биологиялық эквиваленттіліктің өлшемі - **биологиялық қолжетімділік** болып табылады.
- **Терапевтік эквиваленттілік** – химиялық эквиваленттер, белгілі бір ауру түріне әсер ету тиімділігі бірдей және организмге қауіпсіздігінің сәйкестігін қалыптастырады.
- Терапевтік эквиваленттіліктің өлшемі - дәрілік заттың әсерінен **ауру түрінің симптоматикасының өзгеруі**.

➤ Дәрілік препараттардың эквиваленттілігінің идеалдық өлшемі -**терапевтік эквиваленттілік** болып табылады.

- Әйтседе, терапевтік эквиваленттіліктің бағалануы 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 **фармацевтік** және **биологиялық** эквиваленттерді сатылы түрде анықтау жүргізіледі, бұл күрделі міндетерді орындауға және көп қол күшін талап етеді.
- фармацевтік және биологиялық эквиваленттердің өзара тығыз корреляциялық байланысы тәжірибе жүзінде дәлелденген, себебі дәрілік формадан босап шыққан дәрілік зат мөлшері мен қанға сіңген мөлшері өзара тұра пропорционал және терапевтік әсері осыған байланысты сипатталады.

➤ **Биологиялық сіңімділік**

- Биофармацевтік зерттеулерде фармацевтік факторлардың дәрілік препараттың терапевтік белсенділігіне әсер ету дәрежесін бағалау критерийлері ретінде - **биологиялық сіңімділікті (БС)** қарастырады.
- **БС анықтаудың негізгі міндеті** – дәрілік препараттың терапевтік тиімділігін максималды арттырып, эквивалентті емес көрсеткіштерін төмендету.
- **БС** – дәрілік заттың қанға өткен салыстырмалы мөлшері мен осы процестің жүру жылдамдығы және организмде белгілі бір мөлшерінің тұрақты сақталу мерзімінің ұзақтығымен анықталады.
- **БС** – сіңімділікті зерттеу келесі мәселелерді айқындайды:
 - ✓ Сіңірілген дәрілік зат дозасы,
 - ✓ Абсорбция жылдамдығы,
 - ✓ Дәрілік заттың белгілі бір концентрациясының организмде сақталу ұзақтығы
 - ✓ Организмге таралу мөлшері

БС анықтау әдістері

```
graph TD; A[БС анықтау әдістері] --> B[Фармакокинетикалық]; A --> C[Фармакодинамикалық];
```

Фармакокинетикалық

ДЗ организмге бір немесе қайтара ендіргенде, оның құрамындағы негізгі субстанция мөлшерінің қан плазмасында белгілі бір уақыт аралығында өзгеруін немесе зәрмен сыртқа шығарылған дәрілік заттың немесе оның метаболиттерінің жалпы мөлшерін анықтау

Фармакодинамикалық

дәрілік зат немесе оның белсенді метаболиттеріне әсер ететін биохимиялық немесе фармакодинамикалық реакциялардың өзгерістерін өлшеу

- Дәрілік препараттың БС дәрежесін - сіңімділігі жоғары стандартты дәрілік формамен салыстырмалы түрде анықтайды. Бұл жағдайда зерттеуге алынған препарат пен стандартты форманың бірдей дозалары қолданылады.
- **БС дәрежесі** – организмге ендірілген зерттелетін дәрілік форманың қанда абсорбцияланған, өзгертілмеген мөлшерінің стандартты форманың қандағы мөлшеріне қатынасы, оны процентпен көрсетеді.

$$БС = \frac{B}{A} \cdot 100\%$$

В - зерттелетін дәрілік форманың абсорбцияланған мөлшері, мг

А - стандартты дәрілік форманың абсорбцияланған мөлшері, мг

БС түрлері

Абсолютті

Стандартты дәрілік форма ретінде тамырға ендірілетін ерітінділер қоладнылады.

ДЗ аннотацияларында абсолютті БС көрсетіледі, оны F % белгілейді.

Пероралды қабылданатын дәрілердің **абсолютті ДС** - 40-60 % оптималды; 60% артса жоғары ; 40 % кем болса төмен болады.

Салыстырмалы

Практикада жиі қолданылады, стандартты дәрілік форма ретінде жақсы зерттелген, сіңімділігі жоғары пероралды қолданылатын ерітінді немесе басқа дәрілік форма қолданылады.

Ректалды ДЗ үшін стандартты ерітінді - клизма, ал нашар еритін дәрілік формада - микрондалған ұнтақ суспензиясы қолданылады.

➤ **ДЗ биологиялық сіңімділігін анықтау**

БС дәрілік препаратты бір немесе бірнеше рет организмге ендіргеннен соң (парентералды, ректалды, пероралды) қанда жинақталған мөлшерін немесе зәрмен шығарылған дәрілік субстанция немесе оның метаболиттерінің мөлшерін анықтау арқыты табады.

Жақпа май, линименттер мен пластырьдің БС теріге жағылған соң анықтайды.

Ректалды дәрілік форманың БС препаратты тік ішектің шырышты қабатына жаққаннан соң, ал вагиналды формалардың ДС жатырға жаққан соң анықтайды.

ДЗ абсорбциясы физиологиялық, фармакологиялық және биохимиялық факторларға байланысты болады.

Биологиялық сіңімділіктің физиологиялық факторларын анықтау үшін **салыстырмалы қосарланған айқас (А/В; В/А) әдіс** қолданылады.

➤ **БС анықтау 5 сатыдан тұрады:**

❑ **1-ші САТЫ** Организмге дәрілік затты (әр түрлі фармацевтік факторлардың негізінде жасалған) дәрілік формада ендіру. Зерттеуге алынған топтарға препаратты ендіру жағдайы бірдей болуы қажет (жануарлардың массасы, жынысы, қоректену режимі, өсіру жағдайы).

❑ **2 -ші САТЫ** белгілі бір уақыт аралықтарында биологиялық сұйықтықтардың үлгілерін алу, бұл жағдайда үлгілерді алу уақыты мен жиілігі маңызды болып табылады.

- Зерттеуге алынатын үлгілер саны ДЗ организмде жартылай тіршілік етуінің 5 периодына тең уақыт аларығына байланысты болуы қажет.
- **ДЗ организмде жартылай тіршілік ету** – қан плазмасында дәрілік зат мөлшерінің 50 % -дейін төмендеу уақыт аралығы б.т.

Үлгілерді алу уақытының басталуы ДЗ формасы мен ендіру түрінен тәуелді болады. Қан тамыры арқылы ендірілген ДЗ анықтау үшін үлгілерді 5 минуттан кейін, ал келесі үлгілерді әр бір 10-15 минут сайын алады.

Ал басқа ендіру түрлерінде үлгілерді алуда - ДЗ қандағы максималды концентрациясының жинақталуын анықтау қажет болады, фармакокинетикалық қисық сызығын салу үшін, белгілі бір уақыт аралықтарында үлгілер (пик концент.дейін-3; конц төмендеген уақытта 5-6) алынады.

ДЗ бір рет ендірілгенде 12-16 үлгі алынады.

- **Дәрінің ДС несеп арқылы шығарылған мөлшермен анықтау** әдісінде келесі талаптар орындалуы қажет:
 - ✓ 50% -жуық өзгеріске ұшырамаған ДЗ экскрециялануы;
 - ✓ Үлгі алу барысында зәрдің қуықтан толық шығуы;
 - ✓ Үлгі алу уақытының қатаң сақталуы, бұл препараттың пик концентрациясын анықтау мен экскрециясының тежелуін анықтау үшін маңызыды.
- Организмге бір рет ендірілгенде **үлгіні алу уақыты** - ДЗ организмде **биологиялық жартылай тіршілік ету уақытының 7-10 периодына** тең, осы уақыт аралығында ДЗ организмнен - 99,9% элиминацияланады.
- **Әдіс кемшілігі:** үлгі алу кезінде төгілу, толық алынбау,
- Зерттелетін пациенттің көп мөлшерде су ішуге(400 мл 1-2 сағат бұрын, және үлгі алғаннан соң әр сағат сайын 200 мл су ішу) мәжбүр болады.

➤ **ДЗ бірнеше рет қайтара ендіру арқылы ДС анықтау әдісінде** келесі талаптар орындалуы тиіс:

- ✓ ДС анықтау организмде **тұрақты концентрациясы** жинақталған уақытта ғана анықталады, ол үшін ДЗ 5-10 дозасы ендірілуі тиіс,
- ✓ Препаратты биологиялық жартылай тіршілік ету уақытына қарай ендіру,
- ✓ Үлгілерді ДЗ нақты пик концентрацияларын көрсететін уақытта алу
- ✓ Препараттың нақты максималды және минималды концентрациясын анықтау.

Артықшылығы: қанда ДЗ конц жоғары болуына байланысты талдау және нақты мөлшерін анықтау жеңіл. Үлгі алу саны аз.

БС дұрыс анықтауға пациенттің физиологиялық күйі де (бүйректе ақауы бар, ДЗ метаболиттерге айналса, метаболиттер физиологиялық белсенді болса, асқазан ішек трактысы ауыратын болса т.б.) маңызды роль атқарады.

- **3 -ші САТЫ** БС анықтау – биосұйықтықта ДЗ концентрациясын химиялық, физико химиялық әдістермен анықтау. Есептеулерде алғашқы коэффициенттер қолданылады, себебі биосұйықтықтарда организмнің басқа энлогенді заттармен комплексті байланысады, олардан талдау процесінде тазарту жүргізеді.
- **4 -ші САТЫ** алынған мәліметтерді статистикалық анализден өткізеді. Кестелер толтырылады, диаграммалар, фармакинетикасын айқындайтын қисық сызықтар салады.
- **5 -ші САТЫ** зерттеу жұмысының қорытындылары мен тұжырымдары жасалады, тәжірибенің теориялық және практиуалық негіздемелері жасалады.

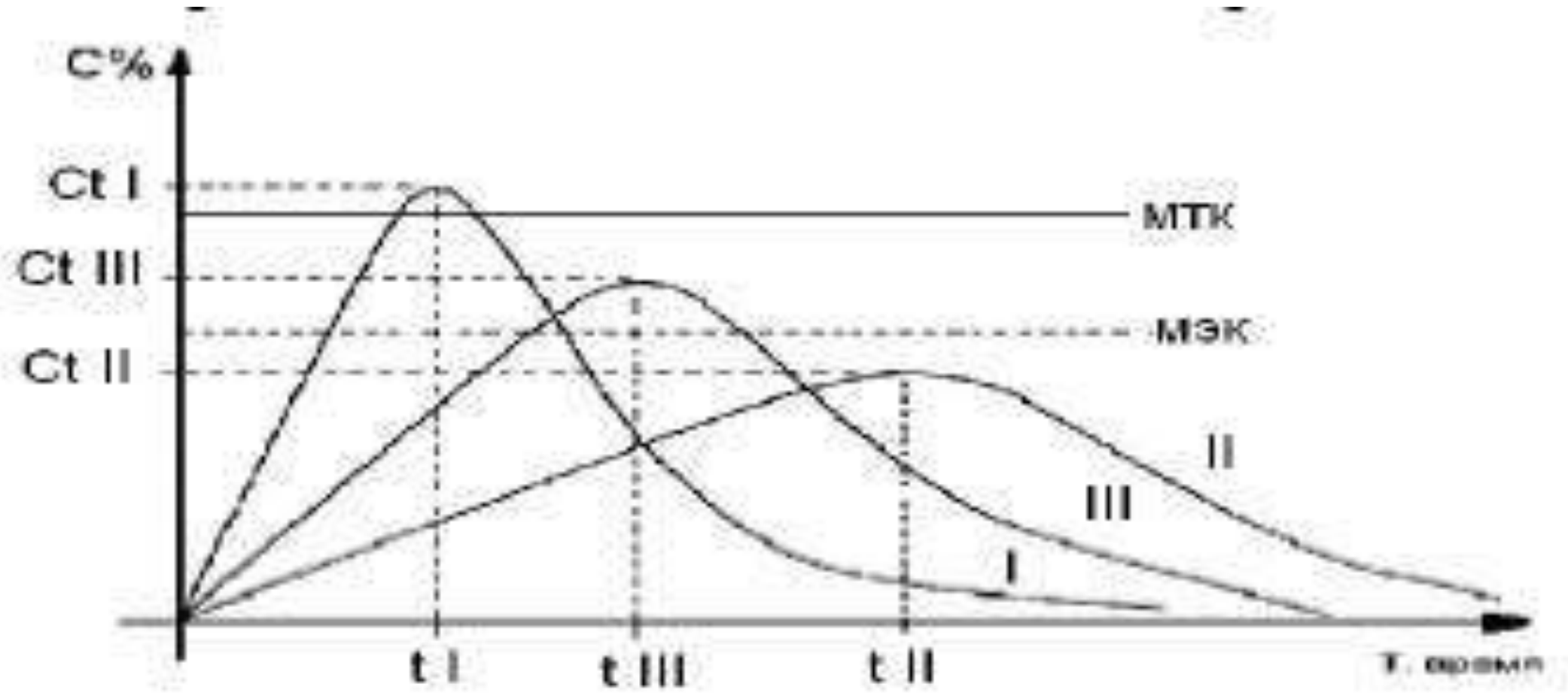
➤ ДЗ абсорбциялануы мен биосұйықтықтарда айқындалу дәрежесі келесі көрсеткіштердің жиынтықтарымен сипатталады:

1. ДЗ организмдегі транспорттын тіркейтін қисық сызық астындағы аудан (**AUC**);
2. Биосұйықтықта ДЗ минималды концентрациясы (C_t);
3. ДЗ максималды концентрациясының жинақталу уақыты(t).

Қисық сызық астындағы аудан - **диффузия кинетикасын** көрсетеді.

Фармакокинетикалық қисық сызық астындағы аудан AUC – макроорганизмдегі биосұйықтықтағы ДЗ жалпы мөлшерін көрсетеді, ал оның түсу жылдамдығын көрсетпейді, биологиялық және терапевтік эквиваленттелікті айқындамайды.

Дәрілік перпараттардың БС дәрежесі өзара 25% аспайтын болса оларды биоэквивалентті деп санайды.



МЭК - қандағы минималды эффективті концентрациясы
 МТК - қандағы минималды токсикалық концентрациясы
 Ct – максималды концентрациялар

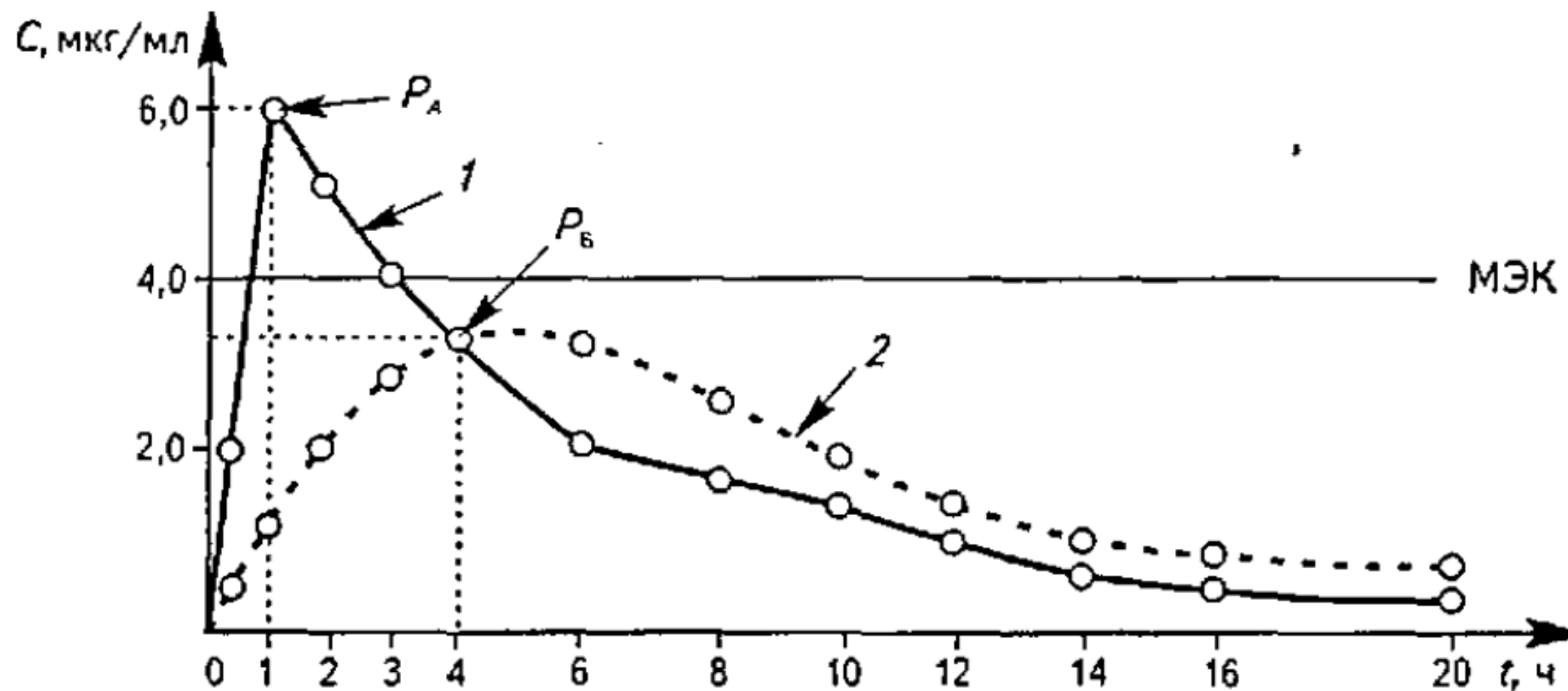


Рис. 1. Динамика концентрации (C) лекарственного вещества после применения его в двух лекарственных формах: 1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б; P — пик концентрации лекарственного вещества; МЭК — минимальная эффективная концентрация

Дәрілік заттардың негізгі биологиялық
сіңімділік көрсеткіштері:

```
graph TD; A[Дәрілік заттардың негізгі биологиялық сіңімділік көрсеткіштері:] --> B[Дәрілік заттардың қандағы максималды (пик) концентрациясы]; A --> C[Максималды концентрациясының жинақталу уақыты]; A --> D[Қан немесе сарысу құрамындағы дәрілік заттардың концентрацияларының уақытқа қарай өзгеру ауданы];
```

Дәрілік
заттардың
қандағы
максималды
(пик)
концентрациясы

Максималды
концентрациясы-
ның жинақталу
уақыты

Қан немесе сарысу
құрамындағы
дәрілік заттардың
концентрация-
ларының уақытқа
қарай өзгеру ауданы