

➤ Тақырып: Қатты дәрілік формалар

Жоспар:

- Пероралды таблеткалар
- Оралды таблеткалар
- Ректалды дәрілік формалар



➤ Қатты дәрілік формалар

☐ Пероралды таблеткалар.

- Таблетка түріндегі дәрілік заттардың биологиялық сіңімділігі (қолжетімділігі) олардың асқорыту сөлімен жанасқанда ыдырауымен жүзеге асады.
- Яғни, алдыңғы фазада гранулят өзегіне, ал осыда кейін дәрілік заттардың негізгі және қосалқы заттарына әсер етеді.
- Осы компоненттер асқорыту сөлінде еріп, бірегей қасиеттеріне байланысты асқазан және аш ішекте абсорбцияланады.
- Таблеткалардың ыдырауы мен еруі олардың сапасының негізгі маңызды көрсеткіштері болып табылады.

Таблетканың ерігіштігіне әсер ететін факторлар



Бөлшектердің
мөлшері



Қосалқы
заттар
және
олардың
өзара
қатынасы



Таблетка
жасаудың
техникалық
параметрлері

- Таблетканың ыдырауына қарағанда ері дәрежесіне қосалқы заттарды таңдауға және престеу қысым көрсеткіші әсер етеді.

- **Бөлшектер мөлшері.**
- **Ұнтақ тәрізді дәрілік заттар** түрлі форма мен мөлшерде болатын **полидисперсті жүйелер** болып табылады. Көп жағдайда - кристалл түрінде, ал сирек жағдайда - аморфты құрылысқа ие.
- Таблетка түрінде дәрілік затты алудың өндірістік процестің бастапқы кезеңінде заттар майдаланады. Ылғалды грануляция бөлшектерді ұлғайтып, женшікті бетін кішірейтеді.
- Егер таблеткада бастапқы ұсақ бөлшектер сақталу қажет болса, грануляциялық сұйықтық қолдану (мұнда дәрілік зат ерімейды), немесе ылғалды грануляцияны қолданбау қажет.
- Егер дәрілік зат грануляциялық сұйықтықта еритін болса, оны бұландыру кезеңінде (выпаривание) үлкен кристалдар түзіледі.
- Құрғақ грануляция немесе түйіршікті емес қоспаны тікелей престеуде дәрілік заттың көлемінің ұлғаюы байқалмайды.

- Егер дәрілік зат грануляциялық сұйықтықта еритін болса, оны бұландыру кезеңінде (выпаривание) үлкен кристалдар түзіледі.
- Құрғақ грануляция немесе түйіршікті емес қоспаны тікелей престеуде дәрілік заттың көлемінің ұлғаюы байқалмайды.
- Дәрілік заттың ұсақталу мөлшерін 30 есе жоғарлау негізінде престелген таблетканың эффектісі екі есеге жоғарылайды (мысалы, ацетилсалицил қышқылының анальгетикалық эффектісі екі есе артқан).
- Дәрілік зат бөлшектерінің ауданы жоғары болса оның ерігіштігі соғұрлым артады.

- **Қоспа заттар.**
- Дәрілік формаға қоспа заттар ретінде қосылатын ингредиенттер:
 - ✓ Сұйықтандырғыштар (толықтырғыштар),
 - ✓ Қопсытқыштар,
 - ✓ Байланыстыратын (желімдейтін) заттар,
 - ✓ Антифракциялық (сырғығыш, майлағыш) заттар,
 - ✓ Бояғыштар немесе боялған заттар,
 - ✓ Стаблизаторлар,
 - ✓ Пленка түзгіштер,
 - ✓ Корригинаттар.

- Сұйықтандырғыштар (толықтырғыштар) – таблетканың қажетті массасын алу мақсатында қосылатын құрамында дәрілік зат мөлшері төмен (0,001 -0,01 г) ингредиенттер.
- Олаға қызылшадан және сүттен алынатын қанттар, NaCl, глюкоза, NaHCO₃, целлюлоза туындылары т.б. жатады.
- Толықтырушылар (разбавители) дәрілік заттың тұрақтылығына, сіңімділік дәрежесі мен жылдамдығына, таблеткалардың органолептикалық қасиеттеріне әсер етеді.
- Тиімді толықтырғыштарға – маннит, сорбит және крахмал жатады.

- Таблеткаларды жасағанда лактозаны крахмалсыз қосуға болмайды. Себебі таблетка қатты және ыдырауы өте баяу қасиетке ие болады.
- Қанттар, глюкоза және сахароза пероралды түрге қарағанда оралды қабылдауға тиімді болып келеді.
- Этмозин және фторазин таблеткасын жасауда кальций фосфат қолданылады, ал лактоза мен сахароза және аэросил дәрінің биологиялық сіңімділігін төмендетеді.
- Дәрілік заттың ыдырауы мен терапевтік эффектті ұзарту мақсатында модификацияланған крахмалдарды (мысалы, кетафенил-бутазон құрамына қосылатын карбоксиметилкрахмал) қолданады.

- Байланыстырғыш (желімдегіш) заттарды таблетка және гранула түріндегі дәрінің беріктігін арттыру үшін қосылады. Оларға: су, этил спирті, қант сиропы, крахмалды клейстер, жоғары молекулалы қосылыстардың ерітінділері (желатин, поливинил спирті, метилцеллюлоза т.б.) қосылады.
- Байланыстырғыш заттар дәрінің еру жылдамдығына әсер етеді. Полярсыз ерітінділерде еритін жоғары молекулалы заттар кейбір дәрілік заттардың еру жылдамдығын арттырады (мысалы, фенобарбиталдың), ал гидрофилді байаныстырушы заттар керісінше бұл қасиетті төмендетеді. Әйтсе де екі жағдайда да таблетканың ыдырау уақыты өзара сәйкес келеді.
- Байланыстырушы заттардың ерітіндідегі концентрациясы мен тұтқырлығының артуы таблетканың беріктігін арттырып, еру жылдамдығын тежейді. Ал концентрациясының тым жоғары болуы, таблеткаларды сақтау кезінде цементтеніп қалуына және биологиялық сіңімділігінің төмендеуін тудырады.

- Желатин тиімді байланыстырушы заттардың бірі болып саналады.
- Дәрілік заттардың гидрофилдену әсерінде таблетканың ыдырауы мен еру қасиетін арттырады. Мысалы, фенацетиннің еру жылдамдығы оны түйіршіктеуде желатин ерітіндісін қолданғанда орын алады.
- Крахмалдар – көптеген функцияларды орындайды, сонымен қатар таблетканың ыдырау мен еру жылдамдығына әсер етеді.
- Крахмалдың 20% мөлшері тиімді болады, оның крахмалдың серпінділігі дәрі құрамындағы деформацияға ұшырайтын заттардың кеуектілігін арттырады.
- Байланыстырушы заттар ретінде – таблетканың ылғалдылығын тұрақтандыру мақсатында глицерин қосылады.

- Қопсытқыштар – таблетканың асқазанда немесе ішекте асқорыту сөлінің әсерінен тез ыдырауын қамтамасыз етеді. Оларға крахмал және оның туындылары, агар – агар, альгин қышқылы және оның тұздары, нари крбонаты мен лимон қышқылының қоспасы, ПАВ, твин -80 т.б. жатады.
- Таблетка ыдырағанда бөлшектердің беттік аудан жиынтығы ұлғайып оның салдарынан сіңу белсенділігі артады.
- Антифрикциялық және т.б. заттар да таблетканың ыдырау мен еру процесіне әсер етеді.
- Таблетканың ыдырауы мен еру қасиетіне оң (арттыру) немесе теріс (тежеу) әсер етуге болады. Кәдімгі пероралды таблеткалар түріне оң, ал ішекте еритін және дәрілік заттың босап шығуын бақылау мақсатында теріс әсер ету принципін қолданады.

➤ Таблеткалардың ыдырауына әсер ететін басқа да факторлар:

- ✓ Таблетканың қаттылығы (беріктігі),
- ✓ Физикалық және химиялық қасиеттері
- ✓ Таблетка типі мен мөлшері
- ✓ Гранулалау әдісі,
- ✓ Түйіршіктердің көлемі,
- ✓ Ылғалдылық т.б.

• Құрамында суда ерімейтін немесе ерігіштігі төмен таблеткалар (тез еритіндерге қарағанда) ыдырау белсенділігі жоғары болады. Себебі олардың ыдырауын арттыру мақсатында сумен және ішек сұйықтығымен қосылысқа түсетін заттар қосылады, олар сумен байланысып, ісініп таблетка құрылымын бұзады. Егер таблетка құрамында суда және сұйықтықтарда жақсы еритін заттар болса, ыдырауды арттыратын заттарды құрмына қосу керісінше теріс әсер тигізеді. Себебі ыдыраушы зат концентрді затпен қоршалған болғандықтан, судың таблеткаға диффузиялануын тежейді.

- Таблетка пішінінің қалыптасу процесіне әсер ететін факторлар.
- Таблетка типі мен оның беттік ауданы. Беттік ауданы кіші таблеткалардан дәрілік заттардың босап шығуы төмен болады. Престеу қысымы таблетканың механикалық беріктігін сақтаулуына мүмкіндік беретіндей, ал екінші жағынан тез ыдырап және тез еруін қамтамасыз ететіндей таңдалады. Престеу қысымы жоғарылаған сайын, таблетканың беріктігі артып, ал ыдырауы мен еру белсенділігі төмендейді.
- Кіші бөлшекті заттарды престеу кезінде одан әрі майдалануы ал сирек жағдайда олардың агломерациясы орын алады. Жоғары қысыммен престеу барысында таблетканың кеуектілігі төмендеп, оның ыдырауы ұзарады. Алайда бұл заңдылық барлық жағдайда орын алмайды. Мәселен, микрокристалдық целюлоза жоғары қысым әсерінен таблетканың беріктігі арып, әсер ету мерзімі ұзарғанымен, дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығы өзгеріссіз қалады.

- **Оралды таблеткалар** – сыртқы қабықшалары жоқ таблеткалар, олардың құрамында локалды және жүйелі әсер ететін заттар болады.
- Таблетка құрамына қосылатын ингредиенттер дәрілік заттардың баяу босап шығуын және белсенді заттарды локалды әсер етуін немесе ауыз қуысында негізгі заттың босап шығуы мен сіңімділігін арттырады.
- Оларды буккалды (ұрт) және сублингалды (тіл астына салынатын) деп бөледі.
- Буккалды таблеткаларға стероидты гормондар, сублингалды тіл астындағы шырышты қабатпен жабылған және сосудтар көп орналасқан ауданға салынады. Тіл астына салынатын таблеткалар ішінде нитроглицерин тез ыдырап, еріп кетуі қажет, ал қалған препараттардың ыдырауы баяу жүріп, негізгі заттың адсорбциясы мен әсер етуі жоғары болып, сілекеймен жұтылып кетпейтіндей болуы керек.

Буккалды және суббуккалды таблеткалардың (нитроглицерин, жыныс гормондары, валидол, гомеопаттық заттар) адсорбциясы ауыз қуысындағы мукозаға бай сосудтармен жүзеге асады.

Таблеткалар липофильді және иондалмаған болуы керек.

Капсулалар сыртқы қабығы қатты немесе жұмсақ таблеткалар болып табылады.

Капсуланың сыртқы қабығының негізгі компоненттері ретінде - коллагеннің жартылай гидролиздену өнімі болып табылатын желатин қолданылады.

Оларды араластыру арқылы белгілі бір реологиялық (тұтқырлығы, беріктігі, рН) қасиеттерге ие капсулалар алуға болады.

Сонымен қатар, капсула құрамына таблетканың серпінділігін жақсартатын пластификаторлар (глицерин, сорбит, ПЭГ) қосылады, микробтық контаминацияны болдырмау үшін: нипагин, нипазол, салицил қышқылын, сорбин қышқылын қосады.

Эстетикалық түр беру үшін бояғыштар (диоксид титан, темір оксид, бета-каротин) қосылады.

Қажетті ылғалдылықты сақтау үшін гидрорегуляторлар (крахмал туындылары, полипептидтер) қосылады. Дәрілік заттардың тез босап шығуын қамтамасыз ететін заттар немесе газдарды ендіру үшін аминқышқылдар, твин, гидрокарбонат натрий қосылады.

- Капсуланы қолданғаннан кейін оның сыртқы қабаты еріп кетеді немесе жарылады. Желатинге дезинтегранттарды қосу процестерді арттырады.
- Желатин ұзақ уақыт сақтау барысында ескіріп кететіндіктен, таблетканың ыдырау көрсеткішін сақтау мақсатында капсула құрамына амин қышқылдарын, казеин, протеин, твин, натри гидрокарбонатын қосады.
- Сонымен қатар, осы мақсатта желатиндік массаға оттекті, азотты, көмір қышқыл газын, инертті газдар қосады (диспергирование) немесе желатинді янтарь ангидринімен қосылған қоспасын пайдаланады.

- Кей жағдайларда капсула қабықшалары тез ерімейді, гастроэнтералды сұйықтықтар капсула ішіне еніп ондағы заттарды ерітеді, осыдан кейін еріген заттар капсула қабықшасы арқылы асқорыту трактысына қарай босап шығады. Капсула қабықшасы біртіндеп жұмсарып, ыдырап, еріп кетеді.
- Дәрілік заттардың аш ішекте локализациялануын жүзеге асыру үшін асқазан сөлінде ерімей аш ішекке өтуін қамтамасыз ететін қатырғыштарды (нари альгинатын) қолданады, сонымен қатар, формальдегидпен өңдеу, капсуланы пленкалық қабықшамен орау (метилцеллюлоза, сополимерлер туындыларын, табиғи балауыз жағу) немесе капсула ішіндегі заттардың қасиетін өзгерту (гранулаларды немесе микрокапсулаларды пленкамен қаптау орындалады).
- Әсер етуі ұзартылған – ретард – капсулалар құрамына дәрілік заттың жылдам босап шығуын тежейтін заттар (акрилді полимерлер, целлюлоза туындылары) қосылады.

- Капсулалар құрамына қарай қатты және жұмсақ болады.

Жұмсақ капсулалы дәрілер жасау технологиясында ингредиенттерді жұмсақ қабатқа салып, оны сыртынан арнайы өңдеу жүргізіледі.

- Ал қатты қабықшасы бар дәрілерді дайындауда алдын ала дайындалған капсулаларға ингредиенттеді толтырады.
- Жұмсақ капсула құрамын сұйық (майлар, ерітінділер, суспензиялар) немесе паста тәрізді (пасталар, майлар, гель) болдады.
- Қатты капсулалар қатты (ұнтақ, гранулалар, микрокапсулалар) және сұйық заттармен толтырылады.

- Ректалды дәрілік формалар (свечи, суппозиторийлер, капсулалар, таблеткалар) локалды немесе жүйелі әсер етеді.
- Дәрілік форма аш ішекте сіңіріліп, бауырға бармай бірден үлкен қан айналымына түсіп, нысанды жерге өзгеріссіз жетеді. Терапевтік әсері жоғары болады. Әйтсе де бауырға белгілі мөлшерде 20 % (абсорбцияның алғашқы фазасында) түседі.
- Суппозиторийден дәрілік зат босап шығып, биологиялық мембраналармен сіңіріліп және лимфа ағынымен нысанды жерге тасымалданады.
- Суппозиторидің сіңімділігіне:
 - ✓ заттардың ерігіштігі,
 - ✓ молекула мөлшері,
 - ✓ мембранадан өту қарқыны,
 - ✓ бөлшектердің өзара әсерлесу қабілеттеріне байланысты болады.