

Тақырап:

Әр түрлі объектілерде дәрілік препараттардың сіңімділік ерекшеліктерін анықтау

Жоспар:

- Дәрілік заттарды ендіру жолдары
- Дәрілік заттардың адам организмге сіңімділігіне басқа да факторлардың әсері
- Дәрілік заттардың биоэквиваленттілігі
- Фармацевтикалық сіңімділіктің параметрлері

• Дәрілік заттарды ендіру жолдары

Энтералды

Парентералды

Сублингвалды және
трансбукалды

Пероралды

Дуоденалды
(фиброгастро-
скопия)

Ректалды

Инъекциялық

Тері үсті

Ішкі қуысқа ендіру
(внутриполосной)

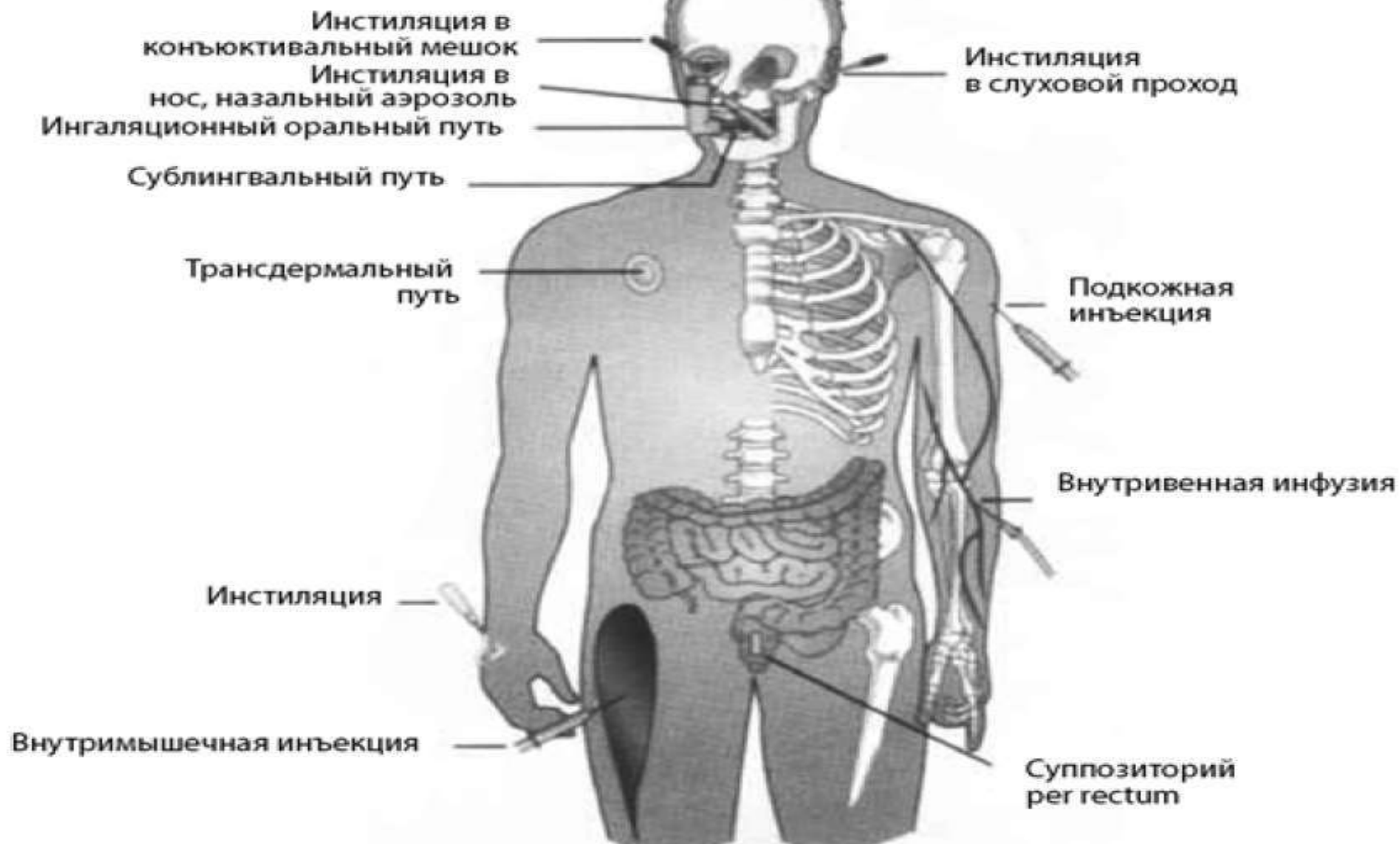
Каньюктивті ауданға
ендіру

Инголяциялық

Интернозальды

Электрофорез

Есту аппаратына
ендіру



Влияние способа введения лекарственных средств
на биодоступность препарата

Внутрисосудистое
введение: внутривенное, внутриартериальное, внутриаортальное – обеспечивает 100% биодоступность.

Сублингвальное
введение (подъязычное) – обеспечивает до 99% биодоступности

Ингаляционный – до 100%

Ректальный – до 50%

Трансдермальный – 75-100%

Пероральный прием
и внутримышечное
введение – 50-70%

➤ Дәрілік заттардың адам организмге сіңімділігіне басқа да факторлардың әсері

❑ **Жүйке жүйесінің күйі**, организмнің жалпы тонусы түрлі мүшелер мен ұлпалардағы қан айналымы қарқынын және дәрілік заттардың метаболиттерге биотрансформациясы интенсивтілігін қадағалайды. Бұл дәрілік заттардың абсолютті және жалпы сіңімділігіне әсер етеді.

❑ **Адамның жас ерекшелігі**

- ✓ Сырқаттанған жас организмде дәрілік заттың сіңімділігі мен элиминациясы жоғары көрсеткіштерге ие болады, қысқа уақыт аралығында максималды концентрацияға жетеді.
- ✓ Қарт адамдарда дәрілік заттардың жартылай сыртқа шығарылу сатысының мәні анағұрлым жоғары болады.
- ✓ Бір жарым жасқа дейінгі балаларда дәрілік заттардың сіңімділігі (активті, пассивті) ересек адамдарға қарағанда өте баяу жүреді.

❑ **Биоритмдердің дәрілік заттардың сіңімділігіне тигізетін әсері**
Организмнің биологиялық ритмикасы негізін заттардың алмасу ритмикасы құрайды.

- ✓ Адам организмінде **түнгі уақытта** биохимиялық белсенділікті қамтамасыз ететін зат алмасу (**катаболиттік**) процестері **минимумға**, ал **субстраттық** және **энергиялық ресурстардың жинақталуын** қамтамасыз ететін биохимиялық процестер **максимумға** жетеді.
- ✓ Биологиялық ритмиканы анықтайтын негізгі фактор **организмнің тіршілік ету жағдайы** болып табылады. **Сезондық** және **тәуліктік ритмдер** организмнің барлық ырғақты процестерін басқарады.
- ✓ Дәрілік препараттарды қабылдау уақытын қарастырғанда **физикалық ритмдерді** есепке алады.
- ✓ **Транквилизаторлардың (элениум)** максималды токсикалық әсері организмнің активті тәуліктік фазасында орын алады, ал олардың уықтылығының минималды мөлшері организмнің ұйқы кезінде болады.

➤ **Токсикалық әсері күндізгі уақытта жоғары**

- ✓ Адренолин гидрохлорид,
- ✓ Эфедрин гидрохлорид,
- ✓ Мезатон,
- ✓ Адреноми - метиктер т.б.

➤ **Тоскикалық әсері түнгі уақытта жоғары**

- ✓ Атропин сульфаты,
- ✓ платифиллин гидротрат,
- ✓ Метацин,
- ✓ Холинхолитиктер т.б.

- **ұйқы шақыратын, наркоздық препараттарға организмнің сезімтелдығы кешкі уақытта**
- **стоматологияда анестетиктерге сағат 14-15 аралығында орын алады.**

❑ Тәулік ырғақтығы дәрілік заттың сіңімділігіне, тасымалдынуына және ыдырау дәрежесіне едәуір әсер етеді.

✓ **Преднизалонның** жартылай ыдырауы - таңертеңгі уақытта 3 - есе жоғары болады. Препараттың белсенділігі мен токсикалық әсері **бауыр мен бүйректің ферменттік жүйелеріне** тәуелді болады.

❑ Организмнің **индивидуалды ерекшеліктері** мен **патологиялық процестері** де дәрілік препараттар белсенділігіне әсер етеді.

✓ Көптеген патологиялық процестер биологиялық мембраналардың **тосқауылдық функциясын** бұзып, **өткізгіштігін** өзгертеді.

➤ Патологиялық процестердің салдарлары:

- ✓ Липидтердің бос радикалды (пероксидті) тотығуы,
- ✓ Фосфолипазлардың активтенуі нәтижесінде биологиялық мембраналардағы фосфолипидтердің гидролизі,
- ✓ Ұлпалардың электролитті гомеостазының өзгеруі нәтижесінде мембраналардың механикалық (осмостық) керілуі мен созылуы.
- Осы процестердің салдарлары дәрілік препараттардың фармакокинетикасына теріс әсер тигізеді.

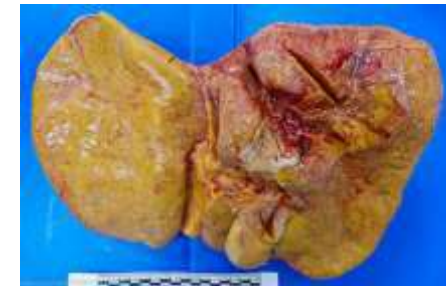
- **Алкогольдің** дәрілік препараттың фармакокинетикасы мен фармакодинамикасына әсер ету механизмі:

- 1) этанолмен байланысқан липидтік мембраналардың аққыштығы бұзылып, **биомембрананың гистогемдік тосқаулардың бұзылуы,**
- 2) клетка мембраналардың құрылысы мен функциясының бұзылуы нәтижесінде дәрілік заттардың тасымалдануының бұзылуы,
- 3) Ферменттардың құрылыстар мен функцияларының өзгеруі (Na⁺ + K⁺ - АТФаза, Са²⁺-АТФаза, 5- нуклеотидаза, ацетилхолин – эстераза, аденилатциклаза, митохондриялық электротранспорттық тізбектегі ферменттер),

- 4) Асқазан сөлі секрециясы жоғарылап, дәрілік заттардың сіңімділігі төмендейді,
- 5) бауырдағы микросомалық спецификалық емес ферментативті оксидазалық тотықтыру жүйесінің этанолды тотықтыруға ауысуына байланысты, басқа эндогенді және экзогенді лигандалардың тотығу деңгейі төмендейді,
- 6) бауырдың микросомалық ферменттердің индукциясы нәтижесінде дәрілік заттардың биотрансформациясының деңгейі мен жылдамдығы өзгереді.



Гепатоз сатылары



церроз

Лекарство + Алкоголь =

Антибиотики



+

Алкоголь



=

нет лечебного эффекта,
поражения печени,
аллергия

Антигистаминные



+

Алкоголь



=

сонливость, галлюцинации

Анальгетики



+

Алкоголь



=

галлюцинации, остановка дыхания

Витамины



+

Алкоголь



=

отсутствие
лечебного
эффекта

Антидепрессанты



+

Алкоголь



=

кома,
летальный
исход

Жаропонижающие



+

Алкоголь



=

токсическое
поражение
печени

Сахароснижающие



+

Алкоголь



=

гипогликемия,
кома

Гипотензивные



+

Алкоголь



=

головная боль,
аллергия,
коллапс

Мочегонные



+

Алкоголь



=

падение
артериального
давления,
коллапс

Нейролептики



+

Алкоголь



=

общая
интоксикация,
кома,
остановка
дыхания

Противовоспалительные



+

Алкоголь



=

язва желудка,
кишечные
кровотечения

Снотворные



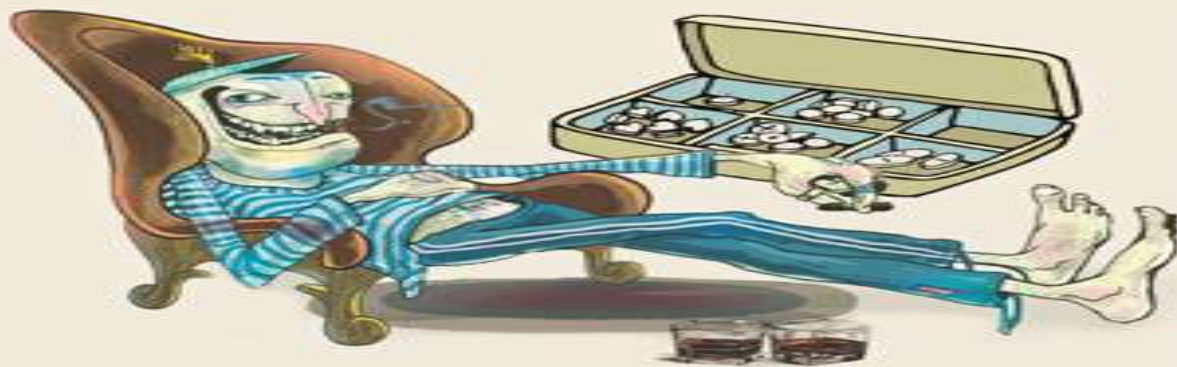
+

Алкоголь



=

токсическое
поражение
мозга, кома



➤ Дәрілік заттардың биоэквиваленттілігі

❑ **Зерттеу объектілері** - дженериктер (пероральді) болып табылады.

Бақылау варианты ретінде медицинада кең қолданысқа ие препараттың түп нұсқасы қолданылады.

Зерттеу контингенті - макималды біркелкі болу керек.

- ✓ Алынған мәліметтерде алшақтықты төмендету үшін, зерттеуді дені сау еріктілерге жасайды.
- ✓ Зерттеу тобына әйел және ер адамдарды, 18-55 жасқа дейін шақырады.
- ✓ Дене массасы физиологиялық нормадан 20 % артық ауытқымауы керек.
- ✓ Темекі шекпейтін адамдар болуы керек.
- ✓ Зерттеу алдында анамнез жиналады.
- ✓ Лабораториялық тест арқылы бауыр, бүйрек және жүрек қан тамырлары функцияларының қалыпты болуына көз жеткізеді.
- ✓ Арнайы медициналық талдаулар жасалады.

- Кей жағдайларда зерттеуге белгілі бір ауру түрімен сырқаттанған адамдарды алады.
- Дәрілік заттың биоэквиваленттілігін анықтауға алынған адамдардың минималды саны – 12 болу керек. Барлық ерікті адамдар зерттеудің мақсаты мен жасалатын процедуралар туралы толық ақпараттанған болу керек және **«Ақпараттанғандығы туралы келісім»** құжатымен бекітілгін болу керек.
- Зерттеуге 2 апта қалғанда зерттеуге алынған еріктілер тобы екінші реттік анамнез жинауға шақырылады. Осы уақыт аралығында адам белгілі бір ауру түрімен ауырып, зерттеу нәтижесіне қандай да бір әсерін тигізетін болса, зерттеу тобынан шығарылады.

- Барлық зерттеуге алынған адамдарға стандартты жағдайлар жасалады:
- Тағам және су режимі (зерттеу алдында 1 күн бұрын және зерттеу барысында);
- Зерттеу алдында 2 күн бұрын және зерттеу уақыты аралығы мен фармакинетикалық зерттеулерді жүргізу барысында басқа дәрілік препараттарды қабылдауды доғару;
- Алкоголь, кофеин, наркотикалық заттарды қабылдау, концентрлі шырындарды ішуді доғару;
- Стандартты қозғалыс режимі және тәулік режимін сақтау.
- Еріктілердің денсаулықтарын қадағалау, режимді сақтау, тамақтануды ұйымдастыру, қан үлгілерін дұрыс алу және оларды талдауды **клиницист – зерттеушілер** бақылауында болады.

- Биоеквиваленттілікті зерттеуде дәрілік препараттың (дженерикті тіркеу үшін бірнеше дозировка берілгендігіне қарамастан) үлкен дозасы алынады.
- Әсер етуі ұзақ дәрілік заттардың биоеквиваленттілігін зерттеуде әр дозаны жеке тексереді.
- Ерікті препараттың тәжірибелік және бақылау түрін де алады. Оларды қабылдау дәрілік заттың организмде циркуляциялану ұзақтығына қарай ерекшелінеді және жартылай шығарылуы кем дегенде 6 кезеңді құрау керек.
- Бірінші кезең аяғына дейін ерікті өз үйінде қалады, тек қатаң режимді сақтау керек.

➤ **Биоэквиваленттілікті анықтау мақсатында қан үлгілерін алу**

☐ **Биоматериал: қан, плазма, сарысу.**

☐ **Зертеу – кем дегенде 4 рет қайталану керек.**

☐ **Қолданылатын әдістер:**

✓ **Физико - химиялық,**

✓ **Иммунологиялық,**

✓ **Микробиологиялық т.б.**

- **In vitro** – әдістермен дәрілік препараттарға биофармацевтік баға беру
- **Әдіс ерекшелігі:** дәлділік, қайталау мүмкіндігі, уақыттың үнемділігі.
- **In vitro** – әдістермен дәрілік форманың ыдырауы, еруі мен дәрілік заттардың босап шығуына баға беріледі.
- **Ыдырау** - таблеткалардың, дроже, капсулалардың ыдырауы – суда (ас қорыту сөлі) негізгі дәрілік бөлшектер мен қоспа заттарға ажырауын айтады.
- **Еру (*Dissolution*)** - заттардың дәрілік формадан фармакологиялық белсенді еріткішке өтуі.
- **Сіңімділік** - дәрілік заттың еру кинетикасының сипаттамасы, оны фармакинетикалық қасиеті деп айтады.

➤ **Фармацевтикалық сіңімділіктің параметрлері**

□ Дәрілік заттың еру жылдамдығы мен дәрежесін, сонымен қатар тірі объектілердегі дәрілік заттардың фармацевтикалық сіңімділігінің өзара корреляциясын анықтау үшін келесі параметрлер ынықталады:

1) Белгілі бір уақыт аралығында еріген (дәрілік формадан босап шыққан) зат мөлшері немесе ерітіндідегі зат концентрациясы.

2) Заттың белгілі мөлшерінің (25%, 50 %, 76 %) босап шығуына кеткен уақыт, көп жағдайда дәрілік формадағы заттың 50 % жартылай еру уақыты - $T_{1/2}$ қолданылады.

3) Дәрілік формадаң босап шыққан зат мөлшерінің жиынтығы, % ,

4) Еру жылдамдығының константасы, еру процесін еру заңдылықтарын ескере отырып сипаттауға қолданылады,

5) Еру интенсивтілігі, дәрілік заттың ерітіндіге 100 % өтуі ,

6) Дәрілік зат еру уақытының орташа мәні

➤ Барлық еру процестері екі сатыны қамтиды:

Молекулалардың
кристалдық
формада босап
шығуы

Еріткіштің жалпы көлемінде
дәрілік зат молекулалардың
соңғы концентрацияларына
дейін диффузды босап шығуы

- Еру процесі келесі теңдеумен сипатталады:

$$\frac{dC}{dt} = K_v \cdot S \cdot (C_0 - C_t)^n,$$

$\frac{dC}{dt}$ — Белгілі бір уақыт аралығында еріген зат мөлшері (еру жылдамдығы), кг/с;

K_v — Еру жылдамдығының константасы

S — заттың беттік ауданы, м²

C_t — белгілі уақыттағы ерітіндідегі препараттың концентрациясы, кг/м³

C_0 — Қанныққан ерітіндідегі заттың концентрациясы (ерігіштік), кг/м³

➤ Дәрілік формадағы дәрілік заттардың еру кинетикасын зерттеуге қажет жағдайлар:

☐ Прибор,

☐ Еріткіш ортасының құрамы, мөлшері мен температурасы,

☐ Араластыру режимі,

☐ Үлгілерді алу уақыты,

☐ Еріткіш ортасындағы еріген затты анықтауда аналитикалық әдістерді қолдану.

- **Еріткіш орта құрамы** дәрілік заттың табиғатына, олардың ас қорыту трактісінде минималды ионизациялануына қарай таңдалады.
- Еріткіш ретінде көп жағдайда су, қышқылдардың судағы ерітіндісі мен буферлік ерітінділер қолданылады.
- Сұйық ортада еріген оттегі дәрілік заттың сіңімділігін төмендететіндіктен диаэрациядан өткізілген су қолданылады,
- Ортада ферменттердің болуы заттардың ерігіштігіне әсер етпейді, алайда кей жағдайларда сандық талдау жасауға кедергі болуы мүмкін.

- Егер дәрілік зат өте аз мөлшерде болса немесе суда ерігіштігі өте төмен ($<0,2\%$) болса, онда сумен араласатын этанолмен, метанолмен немесе изопропанолмен алмастырады.
- Еріткіш көлемі заттың қаныққан ерітіндісін алуға кеткен мөлшерден 20- есе артық болуы тиіс (500-1000 мл). Еріту процесінде еріткіш көлемі иұрақты болу керек, ал белгілі бір көлемде алынған үлгі көлемі сондай мөлшерде таза еріткішпен толықтырылып отырылады.
- Еру белсенділігін анықтау температурасы $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$.

- Араластыру – ерітіндіде дәрілік заттың біркелкі таралуын қамтамасыз ету керек. Араластыру салдарынан диффузия артады, температура біркелкі болады, еру жылдамдығы және кинетика түрін өзгертеді.
- Араластыру жағдайы приборлардың конструкциялық құрылымдарының және араластырғыш қалақтардың (магнит т.б.) түрлерімен ерекшелінеді.
- **Араластыру интенсивтілігін** зерттеуге алынған дәрілік заттың еру жылдамдығының *in vitro* жағдайындағы сіңімділік дәрежесімен корреляцияда болатындай таңдайды.

- Еріткіш ортасында дәрілік препарат ингредиентінің белсенділігін анықтау, кей жағдайда олардың төмен концентрациясы бірқатар қиындықтар тудыруы мүмкін. Бұл жағдайда (ВОЗ нұсқаулығына сәйкес), әдістердің басқа түрлерін (қолданылады көп жағдайда спектрофотометрлік) қолданылады.
- Алынған мәліметтердің дұрыстығына көз жеткізу үшін әр сатыда, әр түрлі приборда және түрлі әдістер негізінде алынған мәліменттерді өзара салыстыру қажет.