

Тақырып: Дәрілік препараттар және олардың терапевтік белсенділігіне әсер ететін факторлар

Жоспар:

- ❑ Биофармация, брендтер және дженериктер.
- ❑ Дәрілік заттардың терапевтік белсенділігіне әсер ететін факторлар.
- ❑ Организмде дәрілік заттардың «тіршілік циклі».
- ❑ Дәрілік заттың физикалық күйі.

• Фармацевтикалық препараттар

Оригинал (дәрінің түп нұсқасы, инновациялық дәрілік препараттар). Алғаш рет өсімдіктер, жануарлар және микроорганизмдерден алынған, клиника алды, клиникалық және клиника дейінгі зерттеулерден өткен, патентпен 15-25 жылға дейін қорғалған өнімдер.

Қайта шығарылған **көшірмелер** (воспроизводственные лекарственные препараты) – оригинал препараттардың патенттелген мерзімі аяқталған соң, басқа фармакологиялық компаниялардан, лицензиясыз шығарылатын өнімдер.

Дженериктер – терапевтік әсері жағынан оригинал препараттарды алмастыратын **аналогтар** (генерические препараты). Патенттелмеген немесе жаңадан патенттелген атаулармен шығарылады. Маркалы дженериктер – ЭНАП (КРКА)

- **Дәрілік препараттардың түп нұсқасы**

- ❑ Халықаралық бағдарлама (**GXP**) бойынша дәрілік препараттардың сапасын қамтамасыз ету мақсатында арнайы сынақтар мен бақылаулардан өткен, қойылған барлық талаптарға сай келеді.
- ❑ Препараттар жоғары әдістемелік деңгейдегі **жетекші фармацевтикалық компаниядан** өндіріледі.
- ❑ технологиясы қиын препараттарды өндіргенде фармацевтикалық факторлардың оптималды үйлесімділігі сақталады.
- ✓ Субстанция кристалдардың ерекше қасиеттері,
- ✓ Қосымша заттардың спецификалық қасиеттері,
- ✓ Арнайы технологиялық және инновациялық әдістерді қолдану,
- ✓ Кейбір мәліметтер патенттеу құжаттарында көрсетілмейді.

- Дәрілік препараттардың халықаралық патенттелмеген атаулары:
оригинал дәрілік заттар, дженериктер, брендтер, бренд дженериктер, блокбастерлер.

«Оранжевая книга», (<http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>).

- F – оригинал дәрілік препаратқа эквивалент емес

➤ Дәрілік препараттардың аталуы:

- Химиялық
- МНН – халықаралық патенттелмеген атауы
- ТН – тауарлық марка

Какими должны быть дженерики

Что должно быть одинаковым у дженериков и оригинальных препаратов:

- активное вещество
- дозировка
- скорость поступления и выведения активного вещества
- безопасность
- эффективность
- качество
- способ употребления
- условия производства

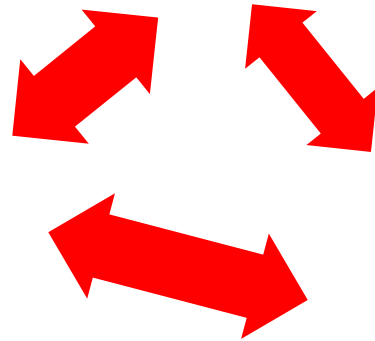
Чем они отличаются от оригинальных лекарств:

- вспомогательными веществами (наполнители, красители, ароматизаторы и т. д.)
- цена должна быть на 80-85% ниже

Дәрілік заттардың терапевтік белсенділігіне әсер ететін факторлар

Биохимиялық - клеткалық мембраналардың күйі, клеткалардың ырықтығы, түрлі аурулардың түріне қарай түрлі эндогенді субстраттардың (билирубин, май қышқылдары, холестерин т.б.) жинақталуы

Физиологиялық – организмнің жас ерекшелігі, жынысы, организм күйі



Фармацевтикалық - дәрілік формадан дәрілік заттың босап шығуы мен абсорбциялану процесіне әсер ететін факторлар

Организмде дәрілік заттың «тіршілік циклі»

Адсорбция сатысы

Дәрілік заттың абсорбция дәрежесі мен жылдамдығына әсер ететін факторлар

1. Дәрілік препараттың (дәрілік зат және дәрілік форма) организмге енгізілуі

Фармацевтикалық

2. Сіңірілген орында биосұйықтықтағы дәрілік зат

Физиологиялық және фармацевтикалық

3. Биосұйықтықтағы (қан, ұлпа) дәрілік зат

Биохимиялық және физиологиялық

4. Дәрілік заттың биотрансформацияланған өнімдердің элиминациясы (бүйрек, өкпе, бауыр, асқазан ішек трактысы т.б.)

Биохимиялық

➤ **1- ші сатысы.** Дәрілік заттың тікелей (пероральды, ректальды, теріге немесе шырышты қабатқа жағу, инъекция т.б.) енгізілуі.

Бұл сатыда дәрілік зат дәрілік формадан (таблетка, суппозитория, жақпа майлар, қайнатпалар т.б.) босап шығып белгілі бір нысанға дейін бағыттталып, сол жерде адсорбцияланады.

➤ **2- ші сатысы.** Дәрілік заттың биологиялық сұйықтыққа сіңірілу ерекшелігі.

Қарт адамдарда дәрілік заттардың организмге тигізетін реакциясы фармакокинетикалық себептерге (абсорбция, таралу, метаболизм және сыртқа шығарылуы) байланысты нашарлайды.

➤ **3- ші сатысы.** Дәрілік зат және оның метаболиттері қан айналымы мен ұлпаларда таралады.

➤ **4- ші сатысы.** Дәрілік заттардың және олардың метаболиттерінің биотрансформациясы мен соңғы өнімдердің бүйрек, тер бездері, өкпе, асқазан ішек трактысы арқылы элиминациясы. Бұл жағдайда биохимиялық факторлар өте маңызды болады.

➤ Дәрілік заттың белсенділігі, оның дәрілік формадан босап шығуы мен сіңімділігі фармацевтикалық факторлардан тәуелді:

Дәрілік заттың физикалық күйі

Дәрілік заттың қарапайым химиялық модификациясы

Қоспа заттар (табиғаты, физикалық күйі мен мөлшері)

Дәрілік форма мен организмге ендіру формасы

Технологиялық процесс

➤ **Дәрілік заттың физикалық күйіне сипаттама:**

- ❑ Дәрілік заттардың ұнтақталу дәрежесі немесе дисперстілік дәрежесі,
- ❑ Полиморфизм,
- ❑ Агрегаттық күйі (аморфтылығы, кристалл формасы мен өзара ерекшелігі,
- ❑ Физико - химиялық қасиеттері (рН, ерігіштігі, оптикалық ырықтығы, элетр өткізгіштігі, балқу температурасы,
- ❑ Дәрілік заттардың беттік қасиеттері (беттік керілуі т.б.),
- ❑ Тазалық дәрежесі (залалдану түрі мен саны, микроорганизмдермен ластануы, аллергендер, тұтқырлығы т.б.)

Сақтау
барысында
тұрақтылығына

Сіңімділік
жылдамдығына

Терапевтік
тиімділігіне

Дәрілік заттың
физикалық
күйі

Таралу
жылдамдығына

Организмнен шығу
жылдамдығына

➤ Дәрілік заттың (ДЗ) дисперстілік дәрежесінің маңызы:

Ұнтақ материалдардың аққыштығы,

Біркелкі араластырылуы,

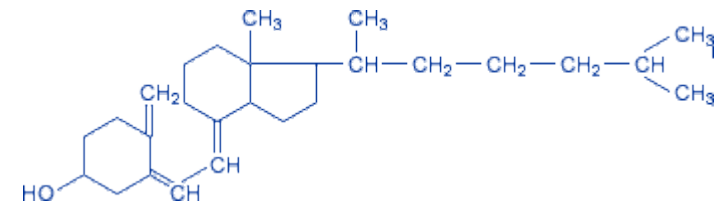
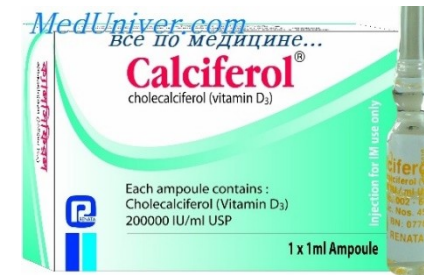
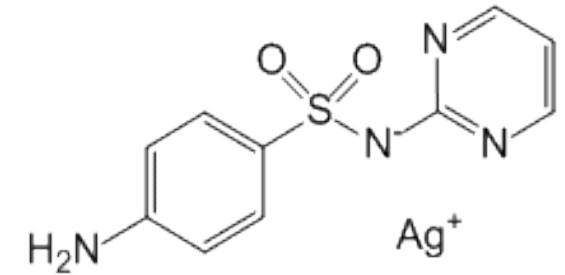
Дозалау нақтылығы,

ДЗ организмге кез келген күйде енгізу түріне қарамастан, оның толық және сіңімділік жылдамдығымен биологиялық сұйықтықтағы концентрациясы

➤ **Сульфадиазин - микробқа қарсы препарат**

- ❑ Микробөлшектенген форманың қалыпты бөлшектену формасынан ерекшелігі
- ❑ Организмде максималды концентрациясы екі сағат бұрын жинақталады
- ❑ Максималды концентрациясы - 40 % жоғары
- ❑ Абсорбциялануы -20 % жоғары

➤ **Кальциферолдың терапевтік әсері – 10 мкм ұнтақтағанда ғана жүзеге асады**



➤ **Гризеофульвин** - саңырауқұлақтарға қарсы препарат (тырнақ, шаш, тері саңырауқұлақтармен зақымданғанда қолданады).

- ❑ Майдалау дәрежесін **10 мкм** ден **2,6 мкм** - ға дейін ұнтақтау нәтижесінде асқазан ішек трактысында абсорбциялану жылдамдығы артады.
- ❑ Терапевтік дозасы **2- есеге** дейін төмендетіледі.

Молекулалық дәрежедегі дисперстілігі (мысалы ПВП - поливенилпирралидон құрамындағы) оның биологиялық сіңімділігін **7-10 есеге** дейін жоғарылатады.



➤ **Полиморфизм** – химиялық заттың белгілі бір орта жағдайларында түрлі кристалдар құру қасиеттері, кристалдар өзара симметриялық класымен, формалармен, физикалық, кей жағдайларда химиялық қасиеттермен ерекшелінеді.

- Дәрілік заттар ұнтақталған, қатты күйде түрлі құрылымда (**кристалдық** немесе **аморфты**) болады, ол сол заттың молекулалық құрылысына байланысты болады.

- Кез келген дәрілік зат белгілі бір жағдайда (еріткіш, температура, қысым т.б.) белгілі бір жүйеде кристалданып, өзіне тін физико - химиялық қасиеттерге (ерігіштігі, балқу температурасы, беріктігі, форма, бөлшектер мөлшері т.б.) ие болады.

- Орта жағдайын өзгерткенде заттың кристалдануы басқа жүйеде болғандықтан, оның физико - химиялық қасиеттері өзгереді. Оның салдарынан биологиялық сіңімділігі де өзгереді.

➤ **Полиморфты қасиетке ие препараттар:**

- Салицилаттар,
- Барбитураттар,
- Сульфаниламидтер,
- Гормоналды заттар.

❑ **Көптеген модификацияларын атау: α , β , γ ... т.б. немесе I, II, III т.б.**

❑ **Бір заттың модификацияланған полиморфты түрлері өзара: тұрақтылық константасымен, ерігіштігімен, бір фазадан екіншіге өткенде температурасымен ерекшелінеді.**

❑ **Полиморфты модификацияланған заттың организмге сіңімділігі оның ерігіштік қасиетінен тәуелді болады.**

➤ Дәрілік препараттардың ерігіштік қасиеті

- ❑ Ерігіштік дәрілік заттың **сыртқы қабатының қасиеттеріне** және **майдалау дәрежесіне** байлнысты болады.
- ❑ Модификацияланған бір дәрілік препараттың бөлшектері арасындағы өзара майдалану дәрежесінің мардымсыз ерекшеліктері дәрілік заттардың сіңімділік жылдамдығын және биологиялық сұйықтықтардағы жинақталу мөлшерін түрлендіреді, яғни **клиникалық эквиваленттілігін жояды**.
- ❑ Жақсы еритін заттар дәрілік формадан тез босап шығады, сіңімділігі жоғары болғандықтан терапевтік әсері де артады.
- ❑ Дегенмен, кейбір заттардың әсер ету мерзімін ұзарту мақсатында, баяу еритін орта тудырады.

➤ **Заттың оптикалық қасиеті.** Химиялық құрылысы жағынан өзара ерекшеленбейді, алайда изомерлері әр түрлі болғандықтан **терапевтік әсерлері эквивалентті болмайды.**

➤ **Заттың иондану дәрежесі.** Асқазан ішек трактысында заттардың иондану дәрежесінің маңызы зор.

➤ Сутек иондарының концентрациясына қарай заттар **ионданған** немесе **ионданбаған формада** болуы мүмкін.

➤ **pH көрсеткіші:**

- дәрілік заттың ерігіштігіне,
- таралу коэффициентіне,
- мембраналық потенциалға,
- беттік активтілікке әсер етеді.