

Тақырып: Жұмсақ дәрілік формаларға биофармацевтикалық баға беру әдістері

Жоспар:

Жақпа майдың гельге диффузиялануы

Боялған комплексттерді қолдану әдісі

Микроскоптау әдісі

Аралас әдіс

Дәрілік заттарды дайындау технологиясының
биофармацевтік негіздері

➤ Жұмсақ дәрілік формаларға биофармацевтикалық баға беру әдістері

Дәрілік формадан заттың босап шығуының сандық және сапалық әдістерінде тері немесе шырышты қабықтарды имитациялайтын заттар қолданылады.

Жұмсақ дәрілік формалардың биофармацевтикалық бағасын беру әдістері

- Диализ,
- Диффузия,
- Боялған комплекстер,
- Микроскопия,
- Еру

- Босап шыққан затты анықтау
- Химиялық,
- Физико-химиялық,
- микробиологиялық

➤ Дәрілік заттың сұйық ортаға диффузиялануы

- Фильтр қағазына алдын ала белгіленген белгілі бір ауданға жақпа май жағылады.
- Осыдан кейін фильтр қағазын индикатор бар (2% метилен көгінің судағы ерітіндісі немесе 5% Судан III ерітіндісі) Петри табақшасына салып, аузын жауып, температурасы 32-37 0C термостатқа қояды.
- Белгілі уақыт өткен соң боялған зонаның радиусын анықтайды, бұл көрсеткіш арқылы дәрілік заттың босап шыққан мөлшерін сипаттайды.

➤ Жақпа майдың гелге диффузиялануы

- ❑ 2% агар немесе 4-5% желатин гелін стандартты ерітіндіде (8,9 г натрий хлориді, 0,3 г калий хлориді, 0,33 г кальций хлоридіні 1000 мл дистильденген суда ерітеді) дайындайды. Дайын ерітіндіні 15-20 мл петри табақшаларына құяды. 24 сағатан соң қатқан гелде диаметрі 8 мм металл цилиндрмен ойықтар жасайды.
- ❑ Осы оймақшаларға зерттеуге алынған дәрілік форманы құйяды. Препараттың босап шығу дәрежесін боялған зона (арнайы таңдалып алынған индикатормен әрекеттесу нәтижесінде айқындалатын) радиусы арқылы анықтайды.
- ❑ Индикаторды гельді дайындау кезінде құрамына қосады немесе гель бетіне препарат жағылғаннан кейін бірнеше уақыттан соң (гель мен препарат өзара байланысқанда) бүрку арқылы жүргізеді.

➤ Жақпа майдың гелге диффузиялануы

- 2% агар немесе 4-5% желатин гелін стандартты ерітіндіде (8,9 г натрий хлориді, 0,3 г калий хлориді, 0,33 г кальций хлоридіні 1000 мл дистильденген суда ерітеді) дайындайды. Дайын ерітіндіні 15-20 мл петри табақшаларына құяды. 24 сағатан соң қатқан гелде диаметрі 8 мм металл цилиндрмен ойықтар жасайды. Осы оймақшаларға зерттеуге алынған дәрілік форманы құйяды. Препараттың босап шығу дәрежесін боялған зона (арнайы таңдалып алынған индикатормен әрекеттесу нәтижесінде айқындалатын) радиусы арқылы анықтайды. Индикаторды гельді дайындау кезінде құрамына қосады немесе гель бетіне препарат жағылғаннан кейін бірнеше уақыттан соң (гель мен препарат өзара байланысқанда) бүрку арқылы жүргізеді.

➤ Осы зонаны қиып алып, ерітіндіде ерітіп (элюация) дәрілік заттын босап шыққан мөлшерін сандық әдіспен анықтауға болады.

□ Флюоресценттік қасиеті бар препараттарды УК сәулесін қолдану (трансэлюминаторда) арқылы анықтауға болады. Сонымен қатар, автордиограммалар және микробиологиялық тесттер арқылы да анықтауға болады.

➤ **Боялған комплексттерді қолдану әдісі**

- Құрамында суда және майларда еритін компоненттері бар жақпа майлардың оптималды негізін анықтау үшін боялған комплексттер әдістері қолданылады.
- 100 г таңдап алынған негіздерді 5-10 тамшы 2% метилен көгінің судағы ерітіндісімен немесе 5-10 тамшы 5% Судан III ерітіндісімен жақсылап гомогенизациялайды. Осыдан кейін эталонмен салыстырғанда тәжірибелік варианттардың ішінде боялуы интенсивті үлгіні таңдайды.

□ Эталонды ерітінділерді дайындау кестеде көрсетілген.

□ Эталонды ерітінділер ретінде: 0,02 % метилен көгінің судағы ерітіндісі және 0,02 % Судан III вазелиндегі ерітіндісі қолданылады. Эталонды ерітінділерді шыны ыдысқа құйып өзара салыстыады.

□ Эмульсия негіздерін таңдау бойынша нұсқаулығы:

Суда еритін препараттарға метилен көгі бойынша эталондардың жоғарғы шкала индексін,

ал майда еритін препараттар үшін Судан III ерітіндісінің жоғарғы шкала индексін қолданады.

**Шкала эталонных растворов (с — эталоны синих оттенков;
к — эталоны красных оттенков)**

Индекс эталона	Эталонные синие оттенки	Индекс эталона	Эталонные красные оттенки
	основной раствор + вода в мл		основной раствор + вазелиновое масло в мл
1 серия	0,5 + 9,5	1 к	4 + 36
2 серия	1,0 + 9,0	2 к	8 + 32
3 серия	1,5 + 8,5	3 к	12 + 28
4 серия	2,0 + 8,0	4 к	16 + 24
5 серия	2,5 + 7,5	5 к	20 + 20
6 серия	3,0 + 7,0	6 к	24 + 16
7 серия	3,5 + 6,5	7 к	28 + 12
8 серия	4,0 + 6,0	8 к	32 + 8
9 серия	4,5 + 5,5	9 к	36 + 4
10 серия	5,0 + 5,0	10 к	40 + 0

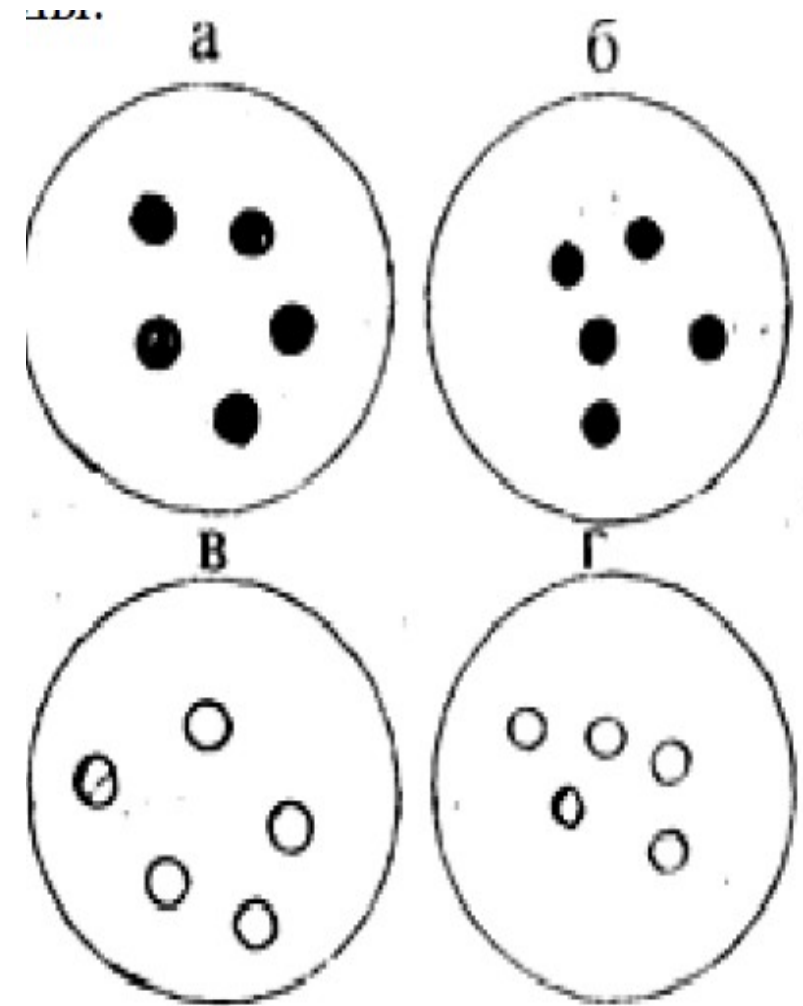
- **Микроскоптау әдісі**
- Гидрофобты негіздегі майларды биофармацевтік баға беруде (ерігіштігін анықтау орнына) микроскоптық әдіс қолданылады.
- Заттың босап шығуы геле немесе диализатта орын алмайды.
- Алайда, адамның тарісі мен шырышты қабықшалар гидрофильді болып келеді. Осыған байланысты тері немесе шырышты қабықшаның ылғалдылығы артқан сайын, соғұрлым дәрілік жақпа препарат құрамындағы заттар бөлшектерінің гидрофильділігі артып, заттың препараттан босап шығуына әсер етеді.

- Гидрофобты негіздердегі жақпа майлардың (суспензиялар) дисперсті орталарын және технологиялырын таңдау үшін биофармацевтикада мекроскоптау әдісі қолданылады.
- Микроскоптық әдіс дәрілік препараттың негізін құрайтын және қоспа заттарын анықтауға мүмкіндік береді.

➤ Әдістеме.

- ❑ Құрамында 5 % қатты фазасы бар 5-10 г жақпа май үлгісін дайындайды. Дайындаудың бірінші сатысында жақпа майды теріні немесе шырышты қабықшаны имитациялайтын беттік затқа (гельге) жағады. Олардың байланысын қамтамасыз ету мақсатында компоненттерді өзара езгілеп, осы қоспадан бірнеше мөлшерде келіге салып гомогенизациялайды.
- ❑ Жақпа майлардың үлгілеріне 0,1 % метилен көгінің судағы ерітіндісін қосып, қоспаларды жақсылап араластырады. Осыдан кейін микроскоптауға қажет үлгілерді (әр түрінен -5 тен, 3 мг) заттық шыныға салып, бетін заттық шынымен (абайлап, қатты қысым көрсетпей, жүйені бұзбай) көмкереді. Препаратты микроскоп (15х40) астында зерттейді.

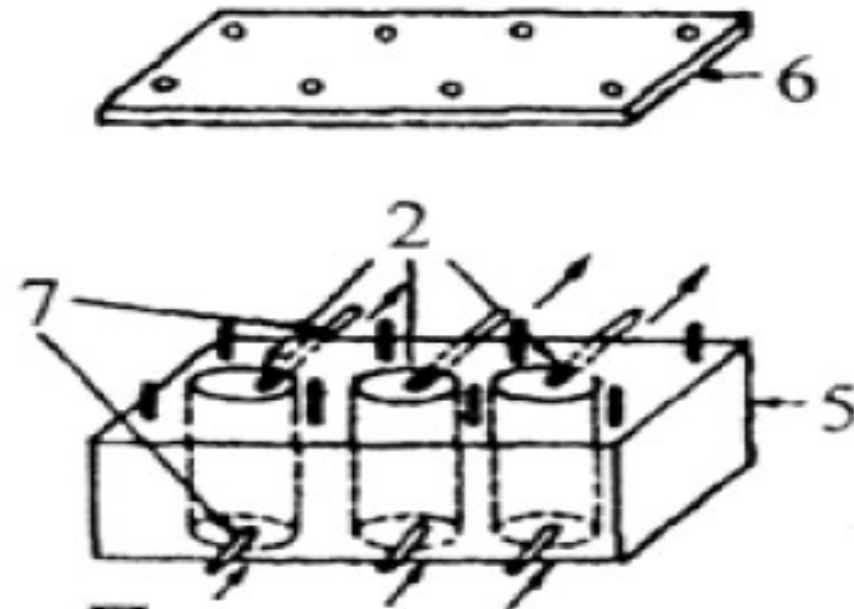
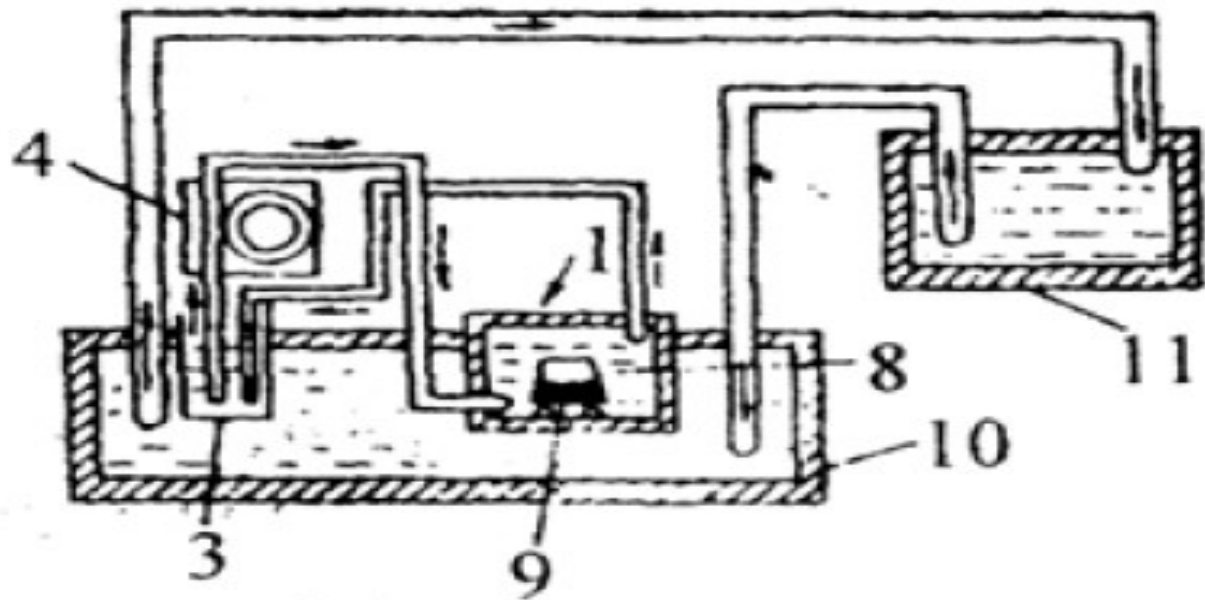
- Нәтижесінде төрт түрлі микроскоптық аудандар пайда болуы керек:
- I – бөлшектер боялған және сыртында гидрофильді көк қабығы бар (а),
- II - бөлшектер боялған, ал сыртында гидрофильді көк қабығы жоқ (б),
- III – бөлшектер боялмаған және сыртында гидрофильді көк қабығы бар (в),
- IV - бөлшектер боялмаған және сыртында гидрофильді көк қабығы жоқ, негізде жайылған (г).



Сурет.
Микроскоптық
аудан түрлері

- Микроскоптық аудандар ішінде терапевтік әселері I және III түрлерінде жоғары болады, себебі гидрофильді қабаттың түзілуі жақпа май құрамындағы дәрілік заттың сыртқа шығуын арттырады, теріге сіңімділігін жағарылататы.
- II - жүйедегі тамшыларда сыртқы гидрофильді қабықша қалыптаспа - ғанымен, жүйенің гидрофильді бояқпен (индикатор) боялуы оның сіңімділігінің орташа дәрежеде болатындығын айқындайды.
- IV - жақпа май құрамындағы негізгі зат пен қоспа заттардық қоспасы гидрофильді жүйе қалыптастырмайтынын көрсетеді. Бұл жағдайда жақпа майдың терапевтік әсері негізгі дәрілік заттың дисперстілігіне және тері қабығының күйіне байланысты болады.

- **Суппозиторилерден дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығын анықтау**
- Дәрілік заттардың босап шығу жылдамдығын цилиндрде еріту әдісі негізінде анықталады. Суппозиториді 10 мл дистильденген су құйылған цилиндрге салып аузын тығындап, температурасы 37 °С термостатта 10 минут ұстайды. Әр бір 2 мин сайын цилиндрлерді 5 рет сілкиді. Экспозициялау уақыты аяқталған соң цилиндрлерді термостаттан шығарып, суық су құйылған ыдысқа батырады. Ондағы суппозитория массасы қатқан соң, ондағы сұйық бөлігін төгеді. Бұл әдістемені 3–4 рет орындайды. Төгілген сұйықтықтарды жинап ондағы босап шыққан негізгі зат мөлшерін химиялық немесе физико – химиялық жолмен анықтайды. Әдіс дәрілік препарат негізін және суппозиторий дайындау технологиясын таңдауға мүмкіндік береді.



1 - Проточная камера

Суппозиторийден дәрілік заттың босап шығуы

1 - ағынды камера, 2- ұяшықтар, 3- сосуд, 4- перистальтикалық насос, 5- бекіту болты, 6- камера қақпағы, 7- ұяшықтарға кіретін және шығатын штуцерлерлі саңылаулар, 8- шыны трубкалардан жасалған диализды ұяшықтар, 9- жартылай өткізгіш мембраналар, 10-термостаттық камера, 11 - термостат.

➤ Аралас (Комбинированный) әдіс

- Суппозиторийден дәрілік заттың босап шығуын анықтау үшін диализат циркуляциясының тұйықталған тізбегі мен ағымды камерасы бар прибор ұсынылған.
- Диализ барысында белгілі уақыт аралығында (10, 20 30, 40, 50, 60,80,100, 120,1 50, 180 мин) диализат алынады. Камерадан алынған диализат орнына сондай көлемде дистильденген су құйылады.
- Пробиркалардағы суытылған диализаттар құрамынан босап шыққан зат концентрациясын спектрофотометриялық әдіспен анықтайды, бақылау ретінде диализат негізі қолданылады. Тәжірибе қайталануы – 6 рет.

Әдіс суппозиторий құрамына қосылатын ингредиенттердің үйлесімдігін айқындау және оларды дайындау технологиясын жасауда маңызы зор.

➤ Дәрілік заттарды дайындау технологиясының биофармацевтік негіздері

➤ Пероральді дәрілік формалар.

Препараттар ретінде: ерітінділер, эмульсиялар, суспензиялар, түрлі дозаланған дәрілік заттар (таблеткалар, гранулалар, капсулалар т.б.) қолданылады.

Осы формалардағы дәрілік заттар асқазан ішек трактысының кез келген бөлігінде абсорбциялануға қабілетті болады. Әйтседе негізгі абсорбцияланатын орын аш ішектің жоғарғы бөлігі болып табылады.

Қышқыл ортада белгілі дәрежеде еріген заттар асқазанда да абсорбциялануға қабілетті болады.

➤ Сұйық дәрілік формалар

- Ерітінділер – басқа дәрілік формаларға қарағанда физиологиялық әсер ету жағынан (сіңімділігі жоғары) едәуір тиімді болып табылады.
- Препараттың ерігіштігі оның құрамындағы заттардың химиялық құрылымын және еріткіш жүйе арасындағы өзара байланысты сипаттайды. Бұл қасиет дәрілік формаға заттардың ендіру принциптерін жасауға негіз болады. Дәрілік заттың абсорбциясына құрамындағы заттардың ерігіштік қабілетімен қоса, еріткіштің құрамы, оның рН, тұтқырлығы, беттік керілуі де әсер етеді.

➤ **Еріткіштер ретінді :**

- дистильенген су;
- этил спирті, пропиленгликоль, глицерин қосылған су қолданылады.
- **Еруді жақсарту үшін қосылатын заттар:**
- комплекс түзушілер,
- солюбилизаторлар,
- мочевина, полиэтиленгликоль, көп негізді оксиқосылыстар, диметилсульфооксид т.б.
- Осы заттардың барлығы дәрілік заттардың биологиялық қоспаларына әсер етеді (ерігіштігін арттыру немесе төмендету).

Таблица 1.1

Вспомогательные вещества в растворах и их влияние на биологическую доступность

Вспомогательное вещество	Механизм действия	Влияние на БД
1	2	3
Растворители Спирт этиловый Пропиленгликоль Глицерин Макроголь	Повышение растворимости	Улучшение абсорбции, повышение растворимости
Солубилизаторы и комплексообразователи Твинны Мочевина Бензилбензоат Спирт бензиловый ДМСО Протенны Циклодекстрины	Повышение растворимости гидрофобных веществ в воде Повышение дисперсности Образование комплексов Высокая степень растворения; способность образовывать соединения включений	Высокая дисперсность приводит к быстрому и полному всасыванию лекарственных средств и усилению их фармакологического действия. При образовании комплексов и соединений абсорбция ускоряется или замедляется. Повышают БД и стабильность труднорастворимых препаратов с малыми дозировками

<p>Буферные комплексы Фосфаты Цитраты Ацетаты</p>	<p>Регулирование рН</p>	<p>Растворимость диссоциирующих веществ зависит от рН</p>
<p>Корригенты вкуса и запаха Сахароза Сорбит Глюкоза Ментол Эфирные масла и др.</p>	<p>Улучшение вкуса и запаха лекарственного препарата</p>	<p>Снижают абсорбцию антибиотиков и сульфаниламидных веществ</p>
<p>Антиоксиданты и консерванты Натрия сульфит Бутилокси толуол Этилгаллат Бензалкония хлорид Калия сорбат Тимол и др.</p>	<p>Предотвращение контаминации и размножения микроорганизмов в лекарствах. Повышение стабильности</p>	<p>При образовании комплексов снижается абсорбция</p>

1	2	3
<p>Стабилизаторы Альгинаты Бентониты Поливиниловый спирт (ПВС) ПВП и др.</p>	<p>Повышение стабильности</p>	<p>При образовании комплексов снижается абсорбция</p>
<p>Красящие вещества Арамант Тропеолин Индигокармин Кислотный красный Руберозум и др.</p>	<p>Улучшение внешнего вида лекарственного препарата</p>	<p>При образовании комплексов снижается абсорбция</p>
<p>Пролонгаторы Метилцеллюлоза (МЦ) Na КМЦ Аубазидан и др.</p>	<p>Повышение вязкости, пролонгирование действия лекарственного</p>	<p>Повышенная вязкость влечет за собой снижение абсорбции</p>

Сұйық гетерогенді дисперсті жүйелер.

Дәрілік формалар эмульсия және суспензия түрінде болады. Олардың абсорбциясы асқазанда толық ерімейтіндіктен, аш ішектің жоғарғы бөлігінде өтеді. Дәрілік заттардың сұйық күйі абсорбциялану дәрежесін, асқазан ішек -трактысында секретцияны және перистальтиканы арттырады.

Асқазаннан ішекке өту жылдамдығын эмульсиялар құрамындағы липидтер және эмульсияның жоғары тұтқырлығы (суспензия жүйесі) тежейді.

- **Эмульсиялар.** Жоғары беттік дисперттік фазаме ерекшелінеді.
- Бұл қасиеті дәрілік заттың сіңімділігін баяулатады.
- артықшылығы: эмульсия фазасындағы дәрілік затқа асқазан сөлі әсері болмайды. Майлы дәрілік зат тағамдық майлардың ассоциациялануы арқылы лимфа арқылы циркуляциялық жүйеге түсе алады.
- **Комплекстердің түзілуі.** Дәрілік заттың биологиялық сіңімділігін төмендетеді. Дәрілік заттар консерванттармен, корригенаттармен, бояулармен және басқа дәрілік препараттармен комплекс түзуі мүмкін.
- **Суспензиялар** дайындауда термодинамикалық тұрақтылық қасиеті негізінде жасалады.