

Тақырып: Дәрілік препараттың сіңімділігін бағалау әдістері

Жоспар:

1. Дәрілік затты ерітіндіде табиғи конвекция негізінде еріту (статикалық) әдісі.
2. Жасанды конвекция негізінде еріткіш ортада дәрілік форманың еру жылдамдығын анықтау (динамикалық әдістер).
3. Фармацевтік сіңімділікті анықтаудың официналды әдістерінің фармакопияда ендірілуі
4. Таблеткалар, дражже және капсула түріндегі препараттардың ыдырау дәрежесін анықтау

- Фармацевтік сіңімділікті анықтау әдістері:

Табиғи
циркуляция-
ланатын
еріткіш
ортасы

Жасанды
циркуляцияла
натын еріткіш
ортасы

- Концентра-
циясы нөл
мәнінде
анықтау

- **Дәрілік затты ерітіндіде табиғи конвекция негізінде еріту (статикалық) әдісі**
- Дәрілік формаларды (таблетка, капсула) еріткішке салады, еріткіш қозғалмайтындай болу керек, араластыру ерітінді мен еріткіштің түрлі тығыздығына байланысты жүзеге асады.

Табиғи конвекция негізінде ерітіндіде дәрілік форманың еру жылдамдығын анықтау әдістері



Сольвометрия



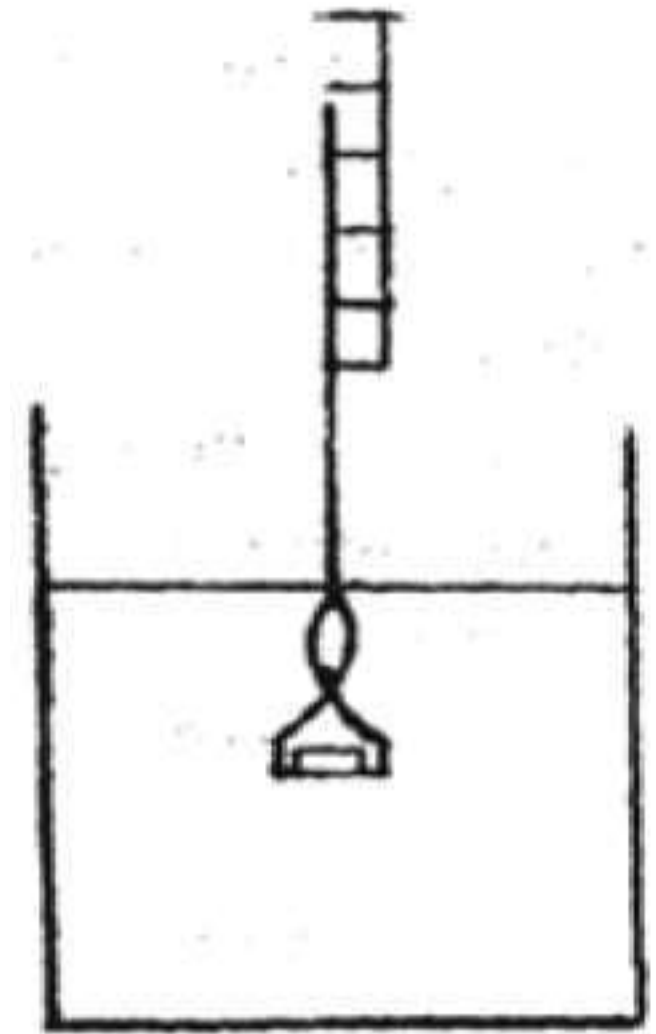
Таблетканы ілінген жағдайда анықтау



Қозғалмайтын диск қолдану

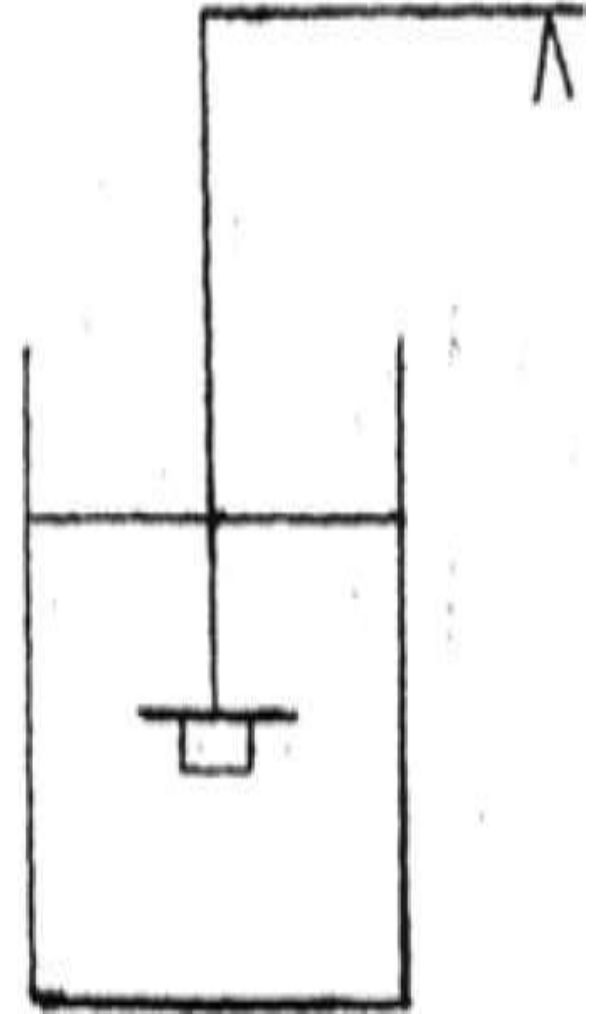
➤ Солвометрия әдісі.

- Дәрілік форманы арнайы «қайық тәрізді себетке» салып еріткішке батырады.
- Себет калибровка шкаласы бар стрелкамен жалғасырылады. Себетпен бірге дәрілік форма еріткішке батқанша салынады.
- Таблетка құрамындағы ингредиент еріген сайын, себет (сәйкесінше шкаласы бар стрелка) жоғары көтеріледі. Калибр шкаласындағы мәндер арқылы дәрілік заттың еру жылдамдығы анықталады.

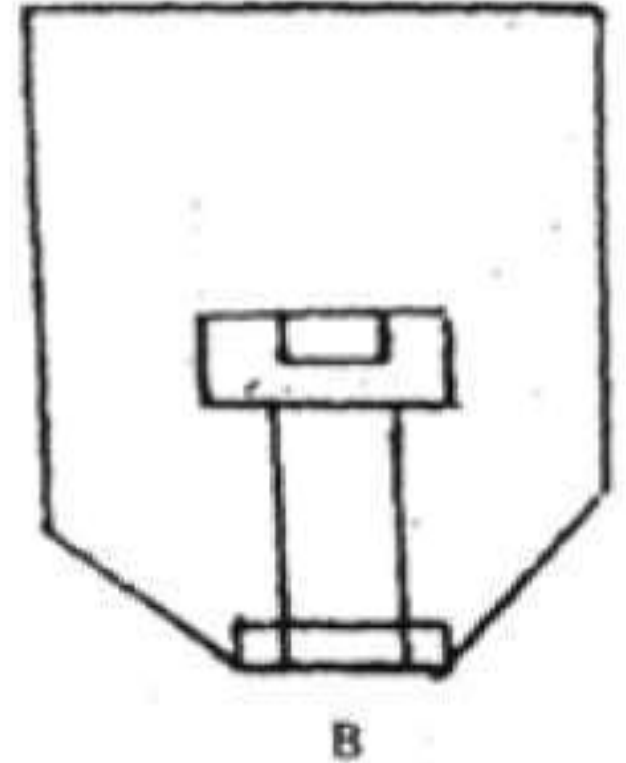


➤ Ілінген таблетка түрінде анықтау

- Дәрілік форма алюминьнен жасалған полоскаға бекітеді және оны тепе - теңдікті (баланс) ұстап тұратын құрылғымен жалғайды.
- Осындай жағдайда еру процесі жүруге дейін ұстайды.
- Жүйенің тепе - теңдігін сақтауға кеткен күшке қарай таблетканың ыдырауы немесе еру жылдамдығын анықтайды.



- **Қозғалмайтын диск қолдану әдісі.**
- Дәрілік форманы акрил ұстағышы бар ұяшыққа орнатып, 25 мл көлемді сосудқа салады. Сосудқа 0,1 М HCl ерітіндісін құяды.
- Еріту жылдамдығын анықтау белгілі бір уақыт аралығында үлгі (проба) алу арқылы, яғни ондағы еріген мөлшерін анықтау арқылы жүргізіледі. Еріткіш температурасы 37 °C болу керек.



➤ Жасанды конвекция негізінде еріткіш ортада дәрілік форманың еру жылдамдығын анықтау (динамикалық әдістер)

- Дәрілік зат еріткіштің жаңа порцияларымен тұрақты контактта болады.

Жасанды конвекция негізінде еріткіш ортада дәрілік форманың еру жылдамдығын анықтау әдістері

Врубле

Айналмалы диск

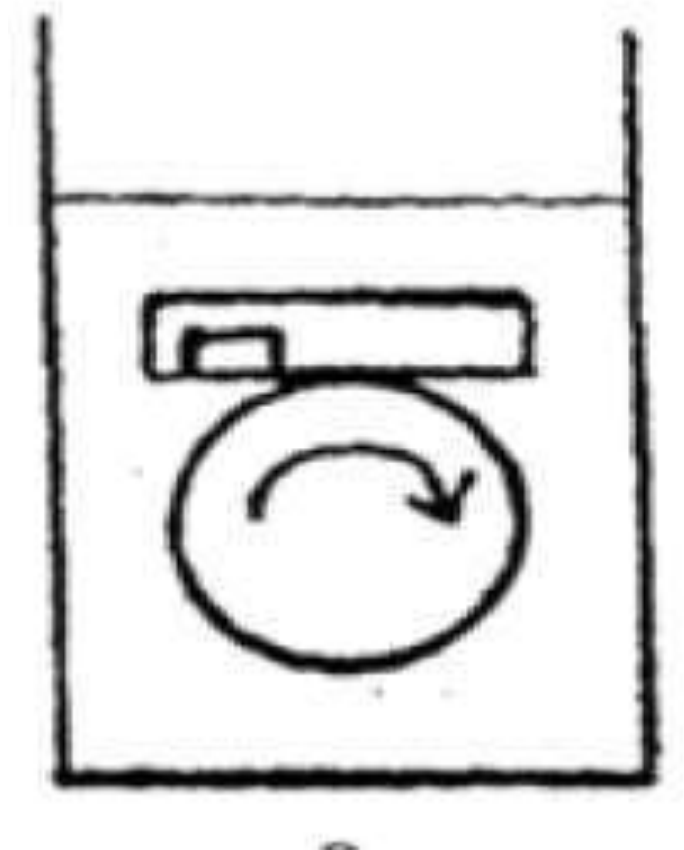
«Шайқалғыш себет»

Сілку

Пропеллер араластырғышын қолдану

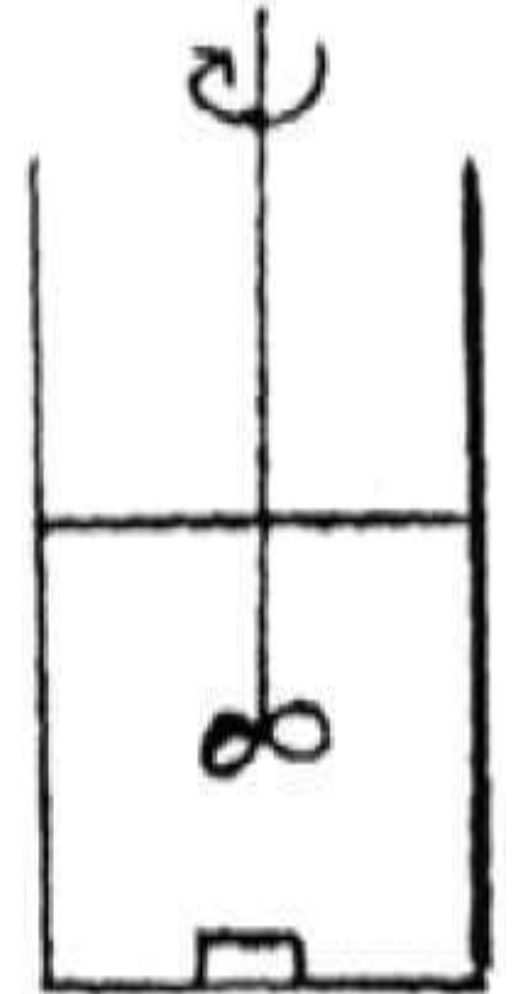
➤ Врубле әдісі

- Қатты дәрілік форманы еріткішке салынған қозғалмайтын трубкаларға салады.
- Трубкаларды жылдамдығы 6-12 айналым/мин айналатын дискке бекітеді.
- Прибордың температурасы 37°C болу керек.



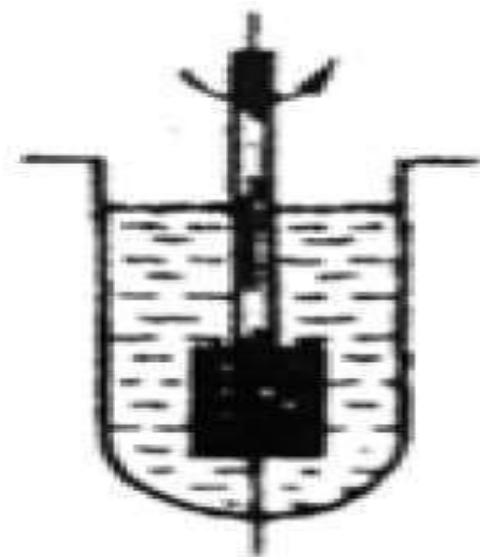
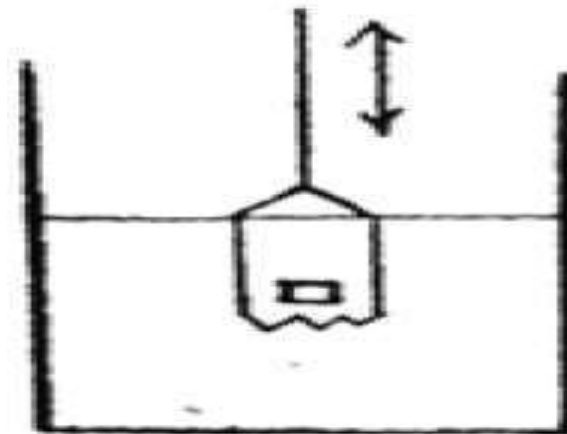
➤ Пропеллер араластырғышын қолдану әдісі

- Көлемі 400 мл сосудтан тұратын приборға 250 мл ерітінді құйылады. Зерттеуге алынған таблетка сосудтың түбіне тасталады.
- Еріткішті араластыру еріткішке 27 мм тереңдікке батырылған үш қалақтыполиэтиленді (ұзындықтары 5 см) араластырғышпен 59 айналым/ мин араластырылады.



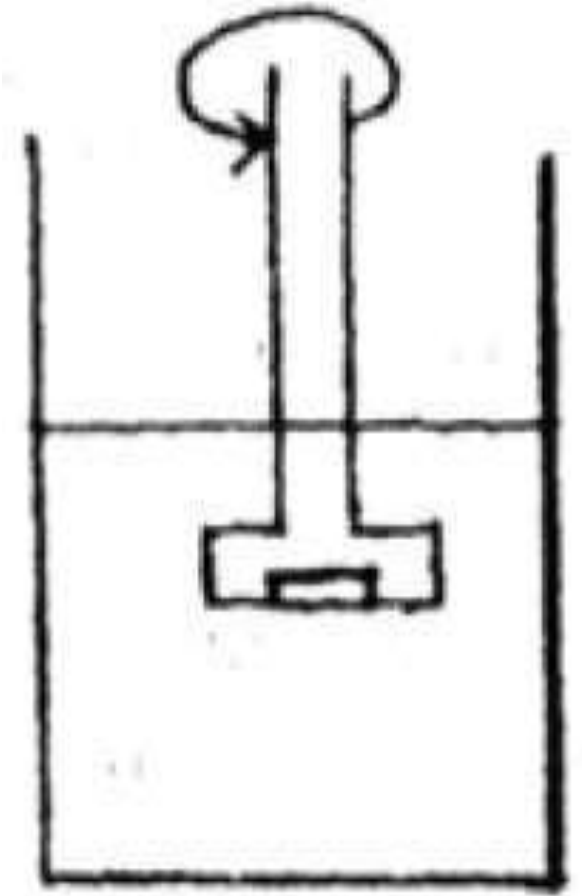
➤ «Шайқалғыш себет» әдісі

- Қатты пероральді дәрілік форманың еру жылдамдығын оның ыдырау уақытын анықтаумен қоса жүргізіледі.
- Еріткіш ретінде $0,1\text{ M HCl}$ ерітіндісі қолданылады.



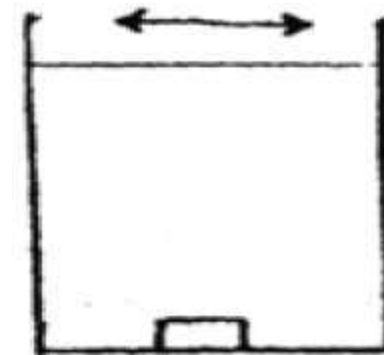
➤ Айналмалы диск әдісі

- Жалпақ таблеткаларға арналған әдіс. Таблетканы акрил пластиктен жасалған ұстағышқа заттың бір жағы ғана ерітіндімен жанасатындай бекітеді.
- 500 мл Эрленмейер колбасына 200 мл 0,1 М HCl құйылады. Ұстағышқа бекітілген таблетканы ерітіндіге 25 см тереңдікке батырады.
- Ерітіндіні араластыру жылдамдығы 400 айн/мин құрайды. Проба көлемі 5-10 мл.



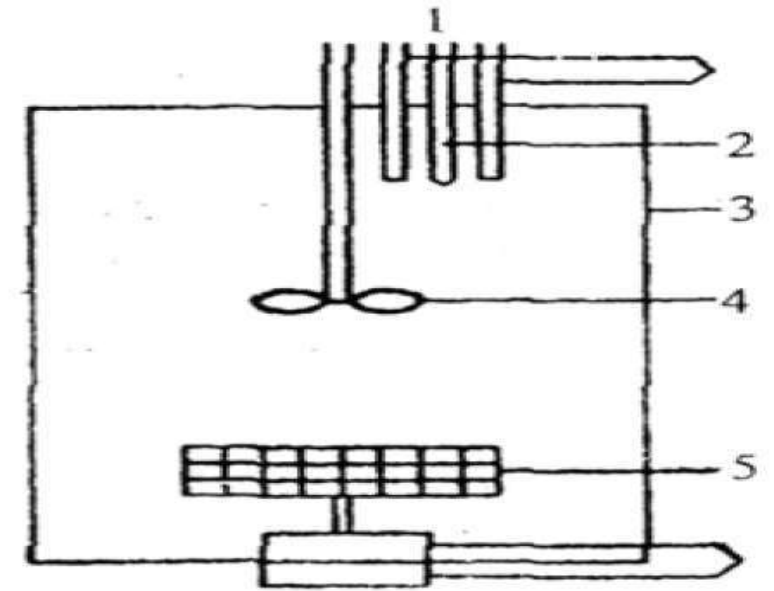
➤ Сілку әдісі

- Көлемі 150 мл Эрленмейер колбасына 50 мл 0,61 Н НСІ құяды (температурасы $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$), оған зертеуге алынған таблетканы салады.
- Колбаны шайқау жиілігі 65 рет/мин.



➤ Мензурка (цилиндр) әдісі

- Таблетка немесе капсула түріндегі дәрілердің еру жылдамдығын анықтауда олардың ерітіндіде түрлі орындарда орналасуына байланысты, **гидродинамикалық факторлардың** әсерін болдырмау үшін қолданылады. Әдісте ұяшықтары бар магнитті себетті қолдану ұсынылған.
- Прибор 800 мл мензуркадан тұрады, дәрінің орналасу орынның дәлдігін қамтамасыз ететін магниті бар себеттен, сосуд түбіне бекітілген магниттен және араластырғыштан тұрады.



- 1- эдектродтар,
2- рН метр,
3- сосуд,
4- пропеллерлі
араластырғыш,
5- магнитті
араластырғыш

- Магнитті себет тат баспайтын құрыштан жасалған, ұзындығы 50 мм, ішкі диаметрі 11 мм (капсулаларға арналған) және 15 мм (таблеткаларға арналған). араластыру жылдамдығы 60 айн/мин құрайды.
- Сосудқа 600 мл ерітінді құйяды (температура $37 \pm 0,5$ °C). Магнитті себетті 41 мм тереңдікке батырылған магнитті араластырғышқа бекітеді.
- Дәрілік заттың еру жылдамдығын анықтауда белгілі бір уақыт аралығында үлгілер алынып, сондай көлемде сосудқа еріткіш құйылады. Үлгіні зерттеуде физикалық және химиялық әдістер қолданылады.

➤ Фармацевтік сіңімділікті анықтаудың официналды әдістерінің фармакопияда ендірілуі

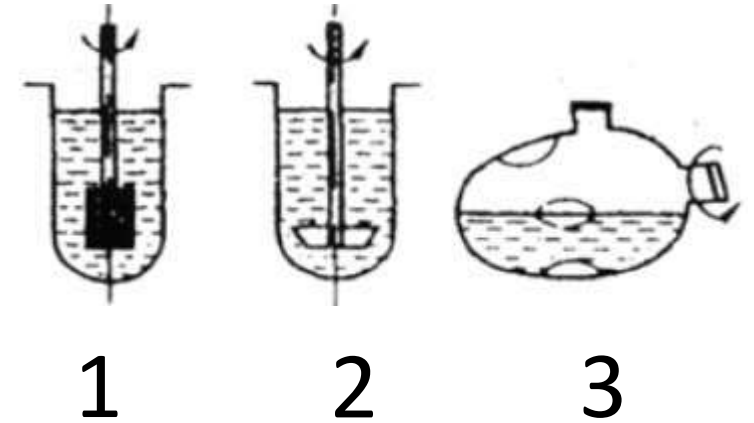
- Бүгінгі таңда көптеген елдердегі фармакопияда дәрілік препараттардың шығарылатын әр бір сериясының сапасын жаппай анықтауда «**Ерігіштік**» пен «**Ыдырау**» қасиеттерін анықтау тесттері қолданылады.
- «**Ерігіштік**» тестін алғаш рет 1970 ж. АҚШ - 12 препараттың сапасын анықтауға қолданған. 1974 ж. – 20, 1980 ж. – 71 , 1983 ж. -203 , 1989 ж. – 600 астам препаратқа тест өткізілді (АҚШ фармакопия басылымдарына енгізілді).
- Европа фармакопиясына - 1978 жылы,
- Британия фармакопиясына - 1989 жылы,
- Жапон фармакопиясына – 1982 жылы
- Ресей фармакопиясына - 1985 жылы енгізілді.

Еру жылдамдығын анықтау әдістердің ішінде ресми түрде бекітілгендер:

1) Араластырғыш себет (Rotating Basket) аспабы - *Pernarowski* әдісі — USP XXII, BP — 1980, ГФ СССР XI басылымдар.

2) Айналдырғыш араластырғыш (Rotating paddle) аспабы *Pool* әдісі — USP XXII, BP 1980;

3) Араластырғыш колба (Rotating flask) *Koch* әдісі



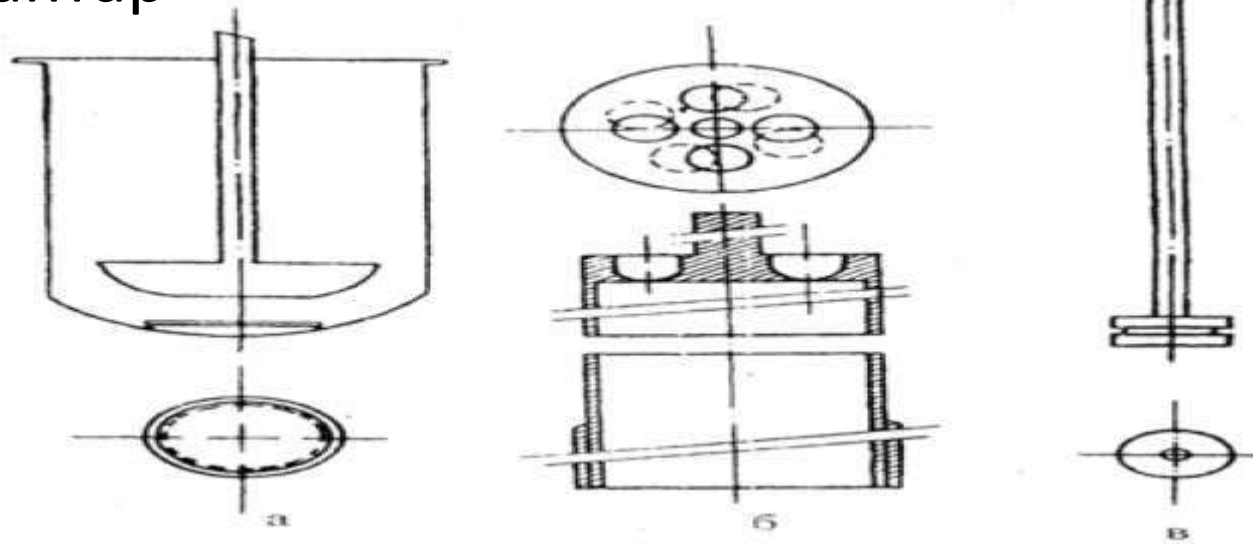
1- айналдырғыш себет,

2 – айналдырғыш
араластырғыш,

3- айналдырғыш колба

- 1990 ж. АҚШ дәрілік заттың **ерігіштік жылдамдығымен** қатар дәрілік заттың **босап шығу** (Drug Release) **кинетикасын** анықтауды ұсынды (XXII басылым).
- Тест ұзақ уақыттық әсері бар (пролонгациялық) дәрілік формаларға (сырты қабықшалармен қапталған) және дәрілік заттарды трансдермалды тасымалдайтын жүйелерге арналған.
- Ұзақ мерзімдік әсері бар дәрілік формаларын (сырты қабықшалармен қапталған) зерттеуге екі (А, Б) әдіс қолданылады.
- Әдістер **қышқылдық** пен **буферлік** кезеңдерді қамтиды және ерігіштікт кинетикасын анықтауға арналған аспаптар қолданылады.

Дәрілік формадан ДЗ босап шығу жылдамдығын анықтауға арналған аспаптар



а - диск үстіндегі
аралсатырғыш,
б – цилиндр,
в - қарсы бағытта
араластылатын диск

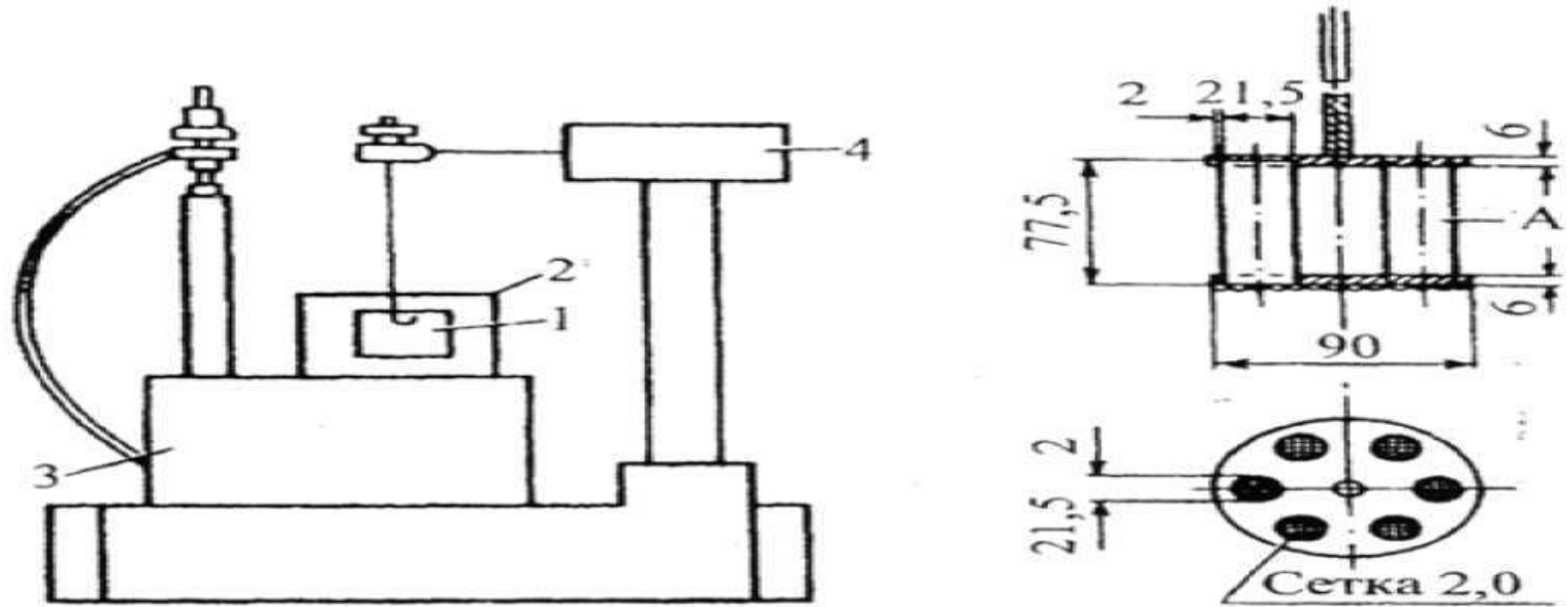
- ❑ **Диск үстіндегі аралсатырғыш** негізін «Айналдырғыш араластырғыш» құрайды. Трансдермалды жүйені сосуд түбіне ұстайтын құрыштан жасалған диск орнатылады.
- ❑ **Цилиндр** - «Айналатын себет» түрінде құрастырылады, мұнда себет пен ось құрыш цилиндрмен алмастырылған, олар айналдыру және температураны тұрақты ұстап тұруға арналған.
- ❑ **Кері айналатын диск** - белгілі бір көлемдері белгіленген, ерітінділерге арналған шыны немесе инертті заттардан жасалған резервуарлардан құралады. Вертикалды шайқалады, ал жүйе горизонталь бағытта ұсталады.

➤ Таблеткалар, дражже және капсула түріндегі препараттардың ыдырау дәрежесін анықтау

- **Дәрілік препараттың ыдырау дәрежесі** - нормативті құжатқа сәйкес, қатты дәрілік форманың белгілі бір уақытта ұсақ бөлшектерге ыдырауы немесе толық еруін айтады.
- **Ыдырау тесті** - таблеткалар мен капсулалардың сапасын бақылау, тексеруге алынған серияның біркелкілігін анықтау, дәрілік препараттардың тұрақтылығын бағалау, түрлі фармакологиялық фирмаларда өндірілген препараттарды стандарттаудың ортақ жүйесін жасау үшін қажет.

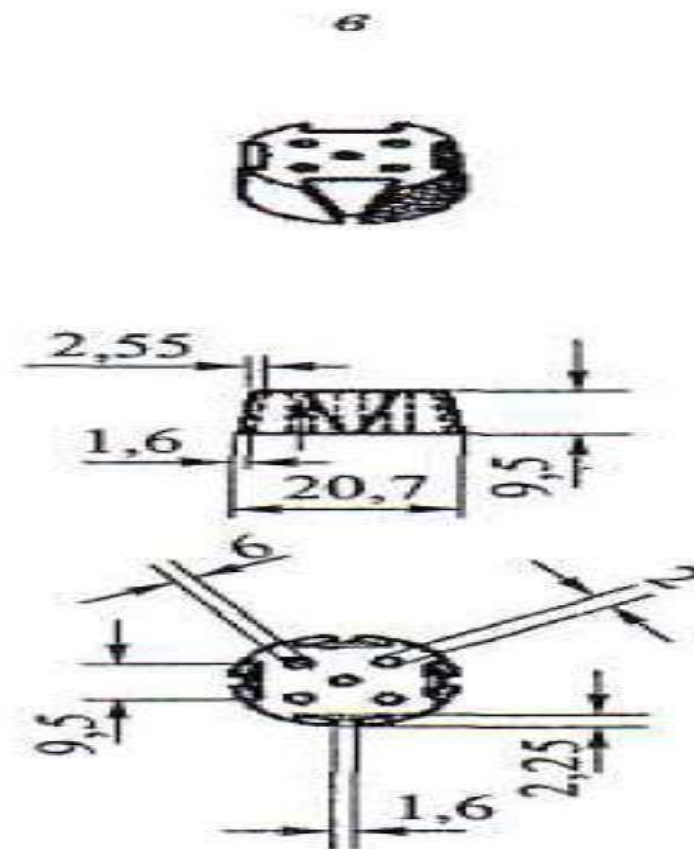
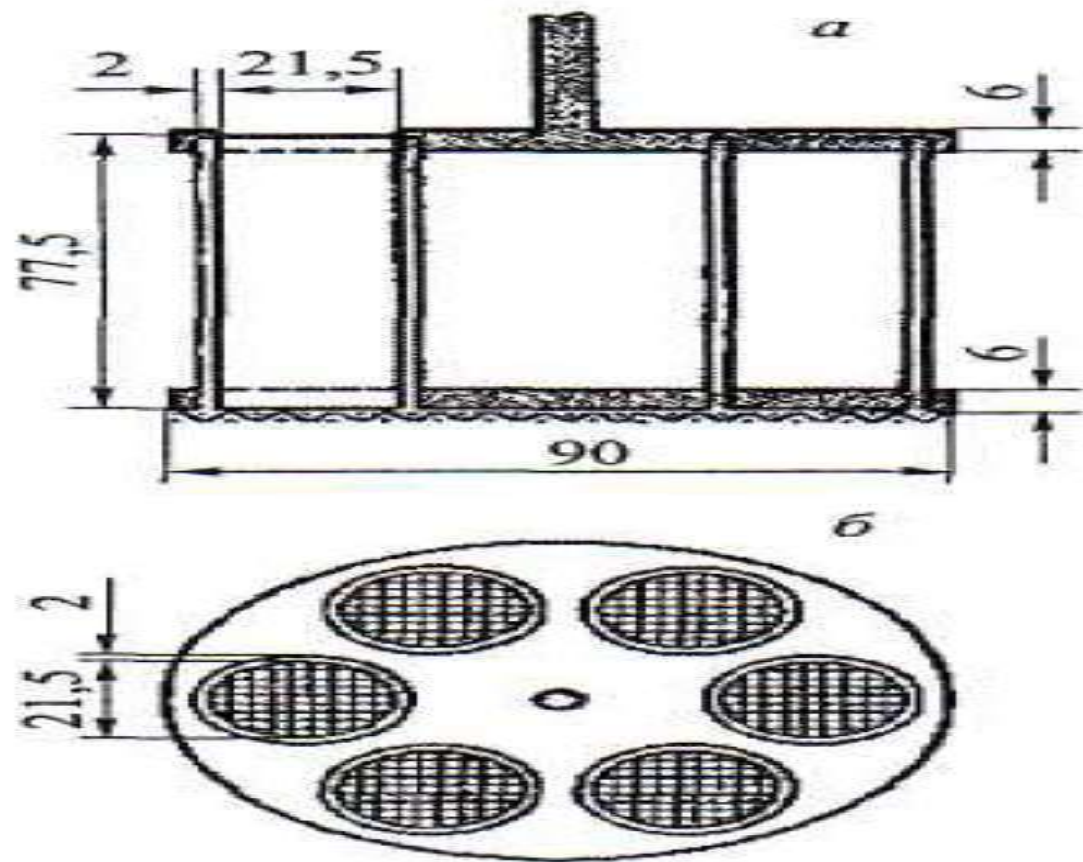
Температура 37 ± 2 °C. pH- 7,5-8,0

Еріткіштер: дистильденген су, 0,1 Н HCl, 0,1 Н NaOH,



Дәрілік форманың ыдырау дәрежесін анықтауға арналған зертханалық аспап.

1 - себет, 2- сұйықтық құйылатын сасуд, 3- термостат құрылғысы, 4- электромеханикалық құрылғы.



Аспаптың ішіндегі себет және диск құрылыстары.
а — себет; б — себеттің торлы түбі ; в — диск

Дәрілік формалардың ыдырау (еру) нормалары

Ыдырау ортасы	Ыдырау нормалары
Престелген таблеткалар (орта – су)	15 минуттан аспайды
Асқазанда еритін үлбірлі қабықшалармен қапталған таблеткалар (орта – су)	30 минуттан аспайды (фармакопиялық басқа нұсқаулығы болмаса)
Ішекте еритін таблеткалар	0,1 моль/л хлорлы сутек қышқылы ерітіндісінде 1 сағат ішінде ерімеуі тиіс, сумен шайылып гидрокарбанат натрий (рН 7,5-8,0) ерітіндісіне салғанда 1 сағат ішінде еруі тиіс, (фармакопиялық басқа нұсқаулығы болмаса)

Ыдырау ортасы	Ыдырау нормалары
Сублингвалды таблеткалар (орта – су)	30 минуттан аспайды
Ерітінділер дайындайтын таблеткалар (орта – су)	5 минуттан аспайды
Әсер етуі ұзартылған таблеткалар	фармакопиялық арнайы нұсқаулықар бойынша
Вагиналды таблеткалар сүтқышқылды арта	10 минуттан аспайды (фармакопиялық арнайы нұсқаулықар бойынша қарастырылады)
Капсулалар	20 минуттан аспайды