

Дәрілік формалардың технологиясы

Дәріс №2

**Тақырып: Биофармация - дәрілік формалар
технологиясының негізі**

Дәріс 2. биофармация - дәрілік формалар технологиясының негізі

Жоспары:

1. Дәрілік формалардың әртүрлілігі
2. Биожетімділік
3. Дәрілік формалардың сапалық және сандық жіктелуі

Биофармация - қазіргі фармацевтика ғылымының маңызды және заманауи бағыттарының бірі. Ол 1950 жылдардың аяғында тәуелсіз ғылыми ағымға айналды. Алайда, биофармацияның пайда болуы фармацияның, фармакологияның, практикалық медицинаның, химияның және басқа ғылымдардың үдемелі дамуымен дайындалды.

Биофармацияны олардың физика-химиялық қасиеттеріне, дәрілік формасына, дәрілік формаларды дайындау технологиясына және оны енгізу жолдарына байланысты препараттардың биологиялық әсерін зерттейтін ғылым ретінде анықтауға болады.

Биофармацияның негізгі ережелері алғаш рет 50-ші жылдардың аяғында J. Wagner және G. Levy еңбектерінде тұжырымдалды, олар Еуропаның көптеген елдерінде ағылшын тіліндегі "biopharmaceutics" - "Гален фармациясына" балама ретінде қолданылатын "биофармация" терминін ұсынды.

"Биофармация" терминінің өзі алғаш рет XX ғасырдың 60-жылдарында АҚШ-тың ғылыми фармациясында пайда болды және көп ұзамай жалпыға бірдей халықаралық танылып, бірыңғай стандартты халықаралық биофармацевтикалық терминологияға енгізілді.

Биотрансформация (метаболизм) — дәрілік заттың ағзадан шығарылуын қамтамасыз ететін, нәтижесінде суда еритін полярлы заттар (метаболиттер) түзілетін, физико — химиялық, биохимиялық үрдіс.

Дәрілік заттың биотрансформациясы (метаболизімі) екі жолмен жүреді: - *микросомалды* — **эндоплазматикалық ретикулум ферменттері** арқылы катализацияланатын реакциялар; - микросомалды емес — реакциялар. Синтетикалық емес реакцияларға тотығу, қалпына келу реакциялары және гидролиз жатады, синтетикалық реакциялардың негізінде дәрілік зат эндогенді субстраттар-мен немесе кейбір химиялық топтармен (глюкурон қышқылы, сульфаттар, глицин, глутатион, метилды топтар т.б.) конъюгациясы болады.

Конъюгацияға көптеген ферменттер (мысалы: глюкоуронил трансфераза, метилтрансфераза, сульфотрансферазалар) қатысады. Реакция біткен соң дәрілік зат молекуласы полярлығы айналып, ағздан оңай шығарылады.

Микросомалды биотрансформация.

Микросомалды биотрансформация бауырда өтеді. Гепатоциттерде толық ферменттік жүйелер шоғырланған, олар әр түрлі ксенобиотиктерді (грек *xenos* — басқа, *bios* — өмір), яғни адам ағзасына түскен бөгде заттарды тотықтырады.

Микросомалды өзгеріске, көбінесе, липофильді заттар ұшырайды, өйткені, олар эндоплазмалық ретикулумның мембранасы арқылы жеңіл өтіп, цитохромдар

жүйесінің P446 — P455 бірімен байланысады (көбінесе цитохром P450 ферменті). Бұл цитохромдар тотықтырушы ферменттер жүйесінің алғашқы компоненттері болып табылады. Аралас типті оксидаза жүйесімен препараттардың биотрансформациялану жылдамдығы, P450 концентрациясымен, басқа цитохромдардың санымен және олардың субстратқа ұқсастығымен анықталады.

Биофармациядағы факторлар.

Фармакологиядан айырмашылығы, биофармация дәрілік немесе қосымша заттың әсер ету механизмдері мен қолдану нүктелерін зерттемейді.

Ол айналымы факторлардың фармакодинамика мен фармакокинетикасына әсерін ғана зерттейді. Факторлар-зерттелетін үрдістердің, деректердің немесе параметрлердің түпкілікті нәтижесіне әсер ететін бір мезгілде әрекет ететін күштер, күйлер немесе басқа жағдайлар.

Тиімді зат - емдік әсерге жауап беретін дәрілік препараттың биологиялық белсенді бөлігі. Тиімділік - дәрілік заттың немесе дәрілік препараттың қажетті әсерге жету қабілеті.

Клиникалық факторлар - клиникалық жағдайда фармакотерапия процесінде пайда болатын факторлар (дозалау жүйесін таңдау, препаратты қабылдау уақыты, жанама әсерлер, бір мезгілде немесе дәйекті түрде енгізілген дәрілік заттардың өзара әрекеттесуі, науқастың төсекке жабысуы, физикалық белсенділік, аурудың ауырлығы, асқазан-ішек жолдарының, бауырдың, бүйректің, жүрек қызметінің бұзылуы және т. б. д).

Эквиваленттілік - дәрілік заттың (құралдың) немесе дәрілік препараттың аналитикалық нормативтік құжаттамада белгіленген мөлшеріне сәйкестігі немесе зерттелетін құралдың салыстыру препаратына әсерінің сәйкестігі.

Фармацевтикалық эквиваленттік - бұл белгілі бір дәрілік түрдегі терапевтік ұқсас заттың бірдей мөлшерін қамтитын және технологиялық нормалармен анықталатын талаптарға жауап беретін дәрілік препарат.

Клиникалық эквиваленттік - бірдей дозаларды қолданғаннан кейін қандай да бір симптомда немесе ауруды емдеуде дәлелденген бірдей емдік әсер беретін дәрілік препараттың баламасы.

Биоэквиваленттілік - әртүрлі өндірушілер немесе сол зауыт дайындаған, бірақ әртүрлі сериялы дәрілік препараттардың баламасы, оларды бірдей дәрілік нысанда бірдей дозада бір пациенттерге енгізгеннен кейін бірдей биологиялық (емдік) әсер көрсетіледі.

Жүйелік қол жетімділік - ауызша қабылдағаннан кейін қан айналымы жүйесіне енетін дәрілік заттың жалпы сіңірілген дозасының бөлігі. "Биологиялық қол жетімділік" және "биожетімділік" синонимі.

Сіңіру (сіңіру) — дәрілік заттың қабылдау орнынан қан айналымына өту процесі. Резорбция - "сіңірудің" синонимі.

Шығару жылдамдығының константасы - биологиялық мембрана арқылы ағзаға қабылдау орнынан дәрілік заттың ену жылдамдығын анықтайтын жалпы константасы.

Биотрансформация - биохимиялық реакциялар процесінде дәрілік заттың липоидпен еритін молекулалары каталитикалық ферменттермен (тотығу, редукция, гидролиз,

синтез) метаболиттерге ауысатын күрделі процесс. *Тарату* - бұл дәрілік зат қаннан бір немесе одан да көп бөліктерге, дене тіндері мен мүшелеріне таралатын немесе таралатын процесс.

Дистрибуция жылдамдығының константасы - дәрілік заттың қанайналым жүйесінен дененің қандай да бір бөлігіне немесе қандай да бір бөлігіне өту жылдамдығының константасы.

Шығару - бұл дәрілік зат (препарат) қан айналымы жүйесінен бүйрек арқылы зәрге, өт пен сілекей арқылы ішек пен нәжіске, тері, сүт және тері бездері арқылы шығарылатын процесс.

Сору константасы - дәрілік заттың қабылдау орнынан биологиялық мембрана арқылы ағзаға ену жылдамдығын анықтайтын жалпы константасы.

Дәрілік препаратқа әсер ететін фактор

Дәрілік заттарды ұнтақтау дәрежесінің оларды дәрілік формалардан босату жылдамдығына әсер етеді. Биофармацевтикалық түсініктерге сәйкес, процесс және (дәрілік заттарды ұнтақтау дәрі-дәрмектің фармацевтикалық тиімділігіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін.

Дәрілік заттарды ұнтақтау - бұл дәрі-дәрмектерді дайындауда фармацевт жүргізетін ең қарапайым және сонымен бірге маңызды технологиялық операциялардың бірі.

Дәрілік зат бөлшектерінің дисперсиясы тек технологиялық мәнге ие емес (ұнтақтың ағындылығына, араластырудың біркелкілігіне, дозалау дәлдігіне әсер етеді), сонымен қатар терапевтік, өйткені дәрілік заттың сіңу жылдамдығы мен толықтығы тамырішілік, сондай-ақ оның биологиялық сұйықтықтардағы концентрациясын, негізінен қанда қоспағанда, тағайындаудың кез-келген әдісімен бөлшектердің мөлшеріне көбірек байланысты. Сондықтан қарастырылып отырған мәселе - дәрілік заттың физикалық күйінің оның емдік белсенділігіне әсері провизор — технологтың болашақ практикалық қызметі үшін маңызды.

Мысалы, ацетилсалицил қышқылы сенімді мысал бола алады: дәріхана тәжірибесінде жиі қолданылатындармен салыстырғанда препарат бөлшектерінің мөлшерін 30 есе азайту оның емдік әсерін 2 есе арттырады.

Бұл сульфаниламидті препараттарға, левомецетинге, тетрациклинге, кумарин туындыларына және т.б. препаратты ұнтақтау факторы оның дене сұйықтықтарындағы құрамына қаншалықты әсер ететінін, сондықтан оның тиімділігін анықтай алатындығын альдактонға байланысты бағалауға болады.

Альдактон, ұнтақтаудың 2 дәрежесіне ұшыраған белгілі диуретик-бөлшектердің мөлшері 30-50 мкм және 3-5 мкм, әрқайсысы 100 мг еріктілердің екі тобына тағайындалды, олардың қанында 24 сағат ішінде альдактон мөлшері анықталды.

Альдактон ұнтағын тағайындағаннан кейін 3 сағаттан кейін қандағы 30-50 мкм ұнтақтау дәрежесі микронизацияланған ұнтақты қабылдағаннан кейін 2 есе аз анықталғаны белгілі болған.

Мысалы, асқазанда ыдырайтын таблеткаларда бөлшектердің мөлшері ұнтақ бөлшектерінің мөлшерінен едәуір асып түседі, нәтижесінде таблетканы

қабылдағаннан кейін белсенді заттың концентрациясы ұнтақты қабылдағаннан кейін төмен болады.

Микстурлардағы дәрілік заттар бөлшектерінің мөлшері-суспензиялар, эмульсиялар және линименттер осы дәрілік формалардың негізгі сипаттамаларының бірі болып табылады.

Бөлшектер мөлшерінің терапевтік белсенділікке әсері алғаш рет сульфаниламидті, содан кейін стероидты препараттар үшін, сондай - ақ фуран, салицил қышқылы туындылары, антибиотиктер үшін және қазіргі уақытта антиконвульсанттар, анальгетиктер, диуретиктер, туберкулезге қарсы, диабетке қарсы және кардиотоникалық препараттар үшін дәлелденді.

Ұнтақтау дәрежесінің сіңіру процесіне әсері әсіресе бір негізде дайындалған жақпа мен суппозиторийлерде айқын көрінеді, бірақ бөлшектердің мөлшері айтарлықтай ерекшеленетін дәрілік заттардың фракцияларын қолдану арқылы.

Мысалы, А.Тенцова майлардан сульфаниламидтердің, преднизолонның, гидрокортизонның, салицил қышқылының бөлінуі және олардың тері арқылы сіңуі бөлшектердің мөлшеріне тікелей байланысты екенін анықтады.

В. М. Грецкий 5-18 мкм-ге дейін ұсақталған стрептоцид, норсульфазол, анестезин жақпа майдан 32 қоянның терісі арқылы 150-180 мкм-ге дейін ұнтақталған заттармен салыстырғанда едәуір көп мөлшерде сіңетінін дәлелдеді.

Алайда, дәрілік затты ұнтақтау дәрежесін таңдау ғылыми негізделуі керек. Әр жағдайда микронизацияланған ұнтақты алуға деген ұмтылысты ақтауға болмайды, өйткені бірқатар жағдайларда дәрілік зат бөлшектерінің мөлшерінің күрт төмендеуі заттың инактивациясын тудыруы, оны денеден тез шығаруы немесе ағзаға жағымсыз (уытты) әсер етуі, сондай-ақ препараттың тұрақтылығының төмендеуі мүмкін.

Атап айтқанда, пенициллин мен эритромициннің дисперсия дәрежесінің күрт жоғарылауымен олардың микробқа қарсы белсенділігі ауызша қабылдағанда төмендейді.

Бұл гидролитикалық деструкция үрдістерінің жоғарылауымен немесе ас қорыту шырындарының қатысуымен олардың тұрақтылығының төмендеуімен, сондай-ақ дәрілік заттың дене сұйықтықтарымен жанасу бетінің ұлғаюымен түсіндіріледі.

Сондықтан дәрілік препараттарға аналитикалық нормативтік құжаттаманы (АНД) әзірлеу кезінде зат бөлшектерінің мөлшерін қатаң реттеу қажет. Осылайша, дәрілік препараттағы дәрілік зат оның биожетімділігі тәуелді болатын оңтайлы ұсақтау дәрежесіне ие болуы керек.

Сонымен қатар, жақпаның құрылымдық-механикалық параметрлері дәрілік заттың бөліну процесіне және жақпаның тұтынушылық қасиеттеріне (жағу, қаптау, түтіктерден сығу қабілеті және т.б.) айтарлықтай әсер етеді. Бұл жағдай жұмыста дәлелденген.

Әрине, кристалдардың тиісті дисперсиясын алу үшін тиісті жабдықтар қолданылуы керек. Мысалы, салицил жақпа дисперсиясының салыстырмалы сипаттамасын зерттеу кезінде салицил қышқылының жақпа дисперсиясына тиісті немесе жақын (кристалдардың шамамен 88,12% - ы 20 мкм-ден аз) роторлы импульстік аппаратты қолдану арқылы және СО-223 диірменін қолдану арқылы алынды.

Дәрілік заттарға қойлар талаптар.

Дәрілік заттың ағзаға әсері көп факторларға байланысты – заттың липидтерден өтуі, тасымалдануы, адсорбция, иондануы, кешен түзу, метаболизм т.б.

- Фитопрепарат, субстанция және дәрілік түрдің басты қасиеті ерігіштігі.
- Жаңа дәрілік заттар енгізу үшін БАЗ-ға қойылатын талаптар.
- Дәрілік өсімдікті сапалық, сандық сараптау үшін мемлекеттік стандарт фармакопеяға сүйенген дұрыс.
- Егер затымыз оның талаптарына сай болмаса, ешқандай нормативті-техникалық құжатты толтыру қолымыздан келмейді.
- Сіздер мемлекеттік фармакопеямен, регламенттермен, ВАНД, АНД - құжаттарды білуге тиіссіздер.

Дәрілік заттар сапасы төмендігінің себебі және көздері.

Технологиялық және спецификалық қоспаның негізгі көздері – қондырғылар, бастапқы шикізат, ертінділер және дәрілік заттарды даярлауда пайдаланатын басқа заттар. Қондырғы даярланатын материал металл, әйнек, ал олардың құрамында ауыр металдар қоспасы және мышьяк бола алады. Егер препаратты дұрыс тазаламаса ертіндінің қалдығы, фильтр қағаз немесе фильтрлеуші мата жіптері, құм, асбест, қышқыл қалдығы немесе сілті қалдығы т.б. бола алады.

Синтетикалық дәрілік заттарға сапасына әртүрлі факторлар әсер етеді. *Технологиялық факторлар* - бірінші топ факторы, дәрілік заттарды синтездеу үрдісіне әсер етеді. Бастапқы заттардың тазалық дәрежесі, синтездеуде пайдаланатын температуралық режим, қысым, рН орта, ертінділер, тазалау жағдайлары, кептіру температурасының интервалында ауытқу болса, солар әсер етеді.

Егер технологиялық үрдісте кішкене ауытқу болса, керекті температура интервалын немесе қысымды ұстамаса, онда қосымша өнімдер түзіліп немесе өнімнің ыдырауы, бастапқы өнімнің орталық өнімдермен әрекеттесуі, қажетсіз заттардың түзілуі, негізгі өнімді тазалауда дұрыс тазаланбау, ескі мата фильтрді пайдаланып, матаның жібінің кетуі немесе кептіру уақытын тиянақты ұстамау т.б. ауытқулар дәрілік заттың сапасын түсіреді.

Синтез кезінде ертіндіде және кристалды жағдайда да әртүрлі таутомерлі түрлер түзілуі мүмкін. Мысалы, көптеген органикалық қосылыстар амидті, имидті және басқа таутомерлі түрде бола алады.

Көп дәрілік заттар алу жағдайына қарай, тазалау талаптарында қателік жіберіп, сақтау жағдайын дұрыс жүргізбегенде таутомерлер қоспасы немесе изомерлер қоспасы болады, ал ол қоспалар әртүрлі фармакологиялық белсенділік көрсетеді. Әртүрлі кристалды модификаторлардың немесе полиморфтардың түзілуі болады

Дәрілік заттардың 65% жуығы (барбитураттар, стероидтар, антибиотиктер, алкалоидтар және басқалар) 1-5 және одан да көп әртүрлі модификациялар түзеді. Ал кейбіреулері кристалдау кезінде тұрақты полиморфтар және псевдополиморфты модификациялар береді.

Олар физико-химиялық қасиеттері (балқу температурасы, тығыздық, ерігіштігі) және фармакологиялық әсері жағынан әртүрлі болады, оларда беттік бос энергия шамасы әртүрлі болып, ауаға, ылғалға, жарыққа әсерлері әртүрлі келеді.

Бұл молекуланың энергетикалық деңгейінің өзгеруімен түсіндіріледі де, спектральды және термиялық қасиетке, ерігіштікке және дәрілік заттың абсорбциясына әсер етеді.

Өсімдік шикізатынан және жануарлар шикізатынан алынатын дәрілік заттарда негізгі қоспалар, олар қосымша табиғи қосылыстар болады - алкалоидтар, ферменттер, ақуыздар, гормондар және т.б.

Препараттың шынайылығына қатты әсер ететін артық ылғалдылық, ол өнімді гидролизге түсіруі мүмкін. Гидролиз нәтижесінде негізгі тұздар түзіледі немесе фармакологиялық басқа әсер көрсететін заттар түзіледі.

Препараттарды сақтау кезінде және тасымалдауда оларға ауа мен жарықтан сақтау амалдарын ойлау керек. Егер бұл талаптар ескерілмесе, онда ыдырау жүреді.

Сапаны анықтауға қойылатын талап.

Әсіресе дәрілік затты сандық анықтауда жоғары дәлдікте және таңдамалы анықтауға болатын сезімтал әдісті пайдаланады. Әдістің сезімталдығы дегеніміз, препараттың аз мөлшерінен де анықтай білу, сезімталдық дәрежесі дегеніміз ол белгілі аралықта белгілі болуын айтады. Алынған әдіспен негізгі затты анықтағанда қандай дәлдікпен анықталады. Анықталу шегі деген - сезімталдықпен сай келеді. Сонда мына *x-y аралықта, мына затты, мына әдіспен анықтауға болады.*

Сапалық реакциялардың сезімталдығына мына факторлар әсер етеді: реакцияға түсетін компоненттердің ертінді көлемі, реактивтер концентрациясы, рН орталығы, температура, тәжірибе ұзақтығы. Осы факторларды фармацевтикалық сараптау жүргізер алдында ескеру қажет.

Қоспалар. Сонымен, дәрілік заттардағы қоспаны екі топқа бөлуге болады:

- технологиялық қоспалар, атап айтқанда бастапқы шикізатпен кіретін немесе өндіріс үрдісінде түзілетін,
- екінші қоспа - сақтау, тасымалдау кезіндегі факторлар (жылу, жарық, ауа т.б.).

Бұл аталған қоспалар қатаң бақылауда болуы тиіс, сонымен қатар, улы заттар, ауыр металдар, индифферентті заттар, олар дәрілік заттың белсенділігін бұзып, ағзаға кері әсер береді.

Басқа сөзбен айтқанда, дәрілік заттар жоғары тазалықта болып, белгілі спецификацияға жауап беруі керек. Дәрілік зат таза, фармакологиялық белсенді, химиялық тұрақты, физикалық қасиеті белгілі және биологиялық қол жетімді болуы керек.

Дәрілік заттың тазалығы. Соңғы жылдары экологиялық жағдай өзгергелі, дәрілік өсімдіктер құрамында ауыр металдар мөлшері өсе бастады. Өсімдік шикізатын зерттегенде олардың ішінде маңызды минералды қоспалармен бірге қалайы, никель, сурьма, кадмий, талий, **олово** мөлшері ПДК көп екені анықталған. Ауыр металдарды қоспадан анықтауға арналған фармакопоялық тест барлық ұлттық фармакопояларда берілген. Ол тестпен индивидуал заттардағы, майлардағы, экстрактілердегі, екпе жасауға арналған дәрілік түрлерде анықтауға мүмкіндігі бар.

Дәрілік препараттар тазалығына қойылатын жалпы талаптар — сезімталдық, спецификалық және пайдаланған реакцияның қайталануы, сонымен қатар, ол реакцияның қажетті қоспаны анықтауға пайдалану.

Дәрілік түрлердегі белсенді заттардың енуі, дәрілік препараттардың ағзада таралуы, биологиялық кедергілер.

Іргелі фармакология тұрғысынан дәрілік заттар технологиясының негізгі міндеті максималды тиімділікпен, қауіпсіздікпен және тұрақтылықпен сипатталатын препаратты жасау болып табылады.

Биологиялық белсенділікті қамтамасыз ету үшін дәрілік зат биологиялық мақсатқа жол табуы керек.

Көбінесе биологиялық мақсат - бұл жасуша бетіндегі фермент немесе рецептор. Сонымен қатар, дәрілік зат мақсатты жасушада қажетті әсер ету үшін жеткілікті жоғары концентрацияда болуы керек, бірақ концентрация жанама әсерлері байқалатыннан жоғары болмауы керек.

Көбінесе дәрілік заттардың мақсатты макромолекулалармен байланысы препараттың плазмадағы концентрациясымен анықталады.

Егер дәрілік нысандар технологиясының мақсаты емдеу жүргізілетін ағзаның плазмасында берілген уақыт ішінде заттың оңтайлы шоғырлануын қамтамасыз ететін препараттарды жасау болып табылатынын ескеретін болсақ, биофармация биология, биохимия және фармакология шектеулері мен талаптарына сәйкес дәрілік түрлерді зерттеумен және жобалаумен айналысатын дәрілік нысандар технологиясының құрамдас бөлігі болып табылады.

Сондықтан биологиялық факторлар, дәрілік заттар және олардың құрамындағы препараттардың физика-химиялық қасиеттері арасындағы өзара әрекеттесуді зерттеу биофармацияның негізі болып табылады.

Осылайша, қазіргі заманғы дәрілік формалардың технологиясындағы биофармация жоғары тиімді дәрілік препараттарды іздеудің, жасаудың және зерттеудің ғылыми негізі болып есептеледі. Биофармация дәрілік препараттар әсерінің емдік тиімділікке әсер ететін фармацевтикалық факторларға тәуелділігін зерделейді және, сайып келгенде, өндіру және сақтау кезінде тұрақты тиімді және қауіпсіз дәрілік препаратты қалай алуға болады деген мәселені шешеді.

Жоғарыда айтылғандай, оларды қолдану немесе қолдану орнында дәрі-дәрмектердің **2 класы** бар:

1. **Энтеральді** (ерітінділер, суспензиялар, сироптар, эмульсиялар, гельдер, ұнтақтар, түйіршіктер, капсулалар, таблеткалар).

2. **Парэнтеральді:**

2.1. Инъекциялар (ерітінділер, суспензиялар, эмульсиялар): - тері асты; - бұлшық етішілік; - көктамыр ішіне.

2.2. Ректальды: суппозиторийлер, жақпа, кремдер, ұнтақтар, ерітінділер.

2.3. Сыртқы: жақпа, кремдер, пасталар, лосьондар, гельдер, ерітінділер, аэрозольдер.

2.4. Тыныс алу: аэрозольдер (ерітінділер, суспензиялар, эмульсиялар, ұнтақтар), ингаляциялар, газдар.

2.5. Мұрынға арналған препараттар: ерітінділер, ингаляциялар.

2.6. Көзге арналған дәрілік формалар: ерітінділер, жақпа, эмульсиялар.

2.7. Құлаққа арналған препараттар: ерітінділер, суспензиялар, жақпа, эмульсиялар.

2.8. Вагинальды: суппозиторийлер, жақпа, кремдер, ерітінділер, аэрозольдер, көбік, таблеткалар, капсулалар.

Қолдану тәсілдерінің әрқайсысы дәрілік заттың (ДЗ) ағзаның қорғаныш тосқауылдары арқылы өтуі жолымен ерекшеленеді және дәрілік заттың (ДЗ) дәрілік түрден өту сатыларының реттілігімен айқындалады.

3.1 *Негізгі заттың шығуы* - бұл белсенді заттың (БЗ) қанға енуі, орнына түсу үрдісі. Дәрілік заттың шығуы, оны ағзаға енгізу жолына, дәрілік түрдің түріне, дәрілік заттың физика-химиялық қасиеттеріне (липидтердегі ерігіштігі немесе заттың гидрофильділігіне), сондай-ақ енгізу орнындағы қан ағымының қарқындылығына байланысты болады. Ауыз арқылы қабылданған дәрі-дәрмектер бірқатар физиологиялық кедергілерден өтіп, сіңеді. Екі дәріні сіңіру (қабылдау) механизмдерін егжей-тегжейлі қарастырайық.

3.2. Терапиялық әсерге қалай қол жеткізілетінін қарастырыңыз.

Дәрілік зат әрекеті келесі кезеңдерден өткеннен кейін пайда болады:

1. Дәрілік формадан дәрілік заттардың босап шығуы (таблеткалар, суппозиторийлер, жақпа майлар және т.б.).
2. Дәрілік заттардың биологиялық сұйықтыққа ауысуы және оның сіңуі.
3. Қан, жасуша аралық сұйықтық және тіндік жасушалар арасында дәрілік заттың таралуы.
4. Дәрілік зат молекулаларының мақсатты ағзаға (жасушаға) енуі және нысана-ақуызбен байланыстырылуы. Адам ағзасы-бөтен заттардың зақымдануынан өзін қорғауға мүмкіндік беретін тамаша құрылғы.

Табиғат химиялық заттардың ағынын шектейтін 3 кедергіні қамтамасыз етеді:

1. Асқазан-ішек жолдары қабырғаларының селективті өткізгіштігі.
2. Бауыр гепатоциттерімен бөгде молекулалардың жойылуы.
3. Гистогематикалық жүйенің селективті өткізгіштігі.

Ауызбен қабылдаған кезде дәрі-дәрмектер алдымен асқазанға түседі, онда асқазан сөлі ортасында шамамен 1 сағат, рН шамамен 2-3. Бұл қышқылға төзімді дәрілердің жойылуына әкеледі. Содан кейін заттар ішекке енеді.

Ішектің шырышты қабатында барқыт беті бар, ол ең кішкентай өсінділерден тұрады-ұзындығы ~0,2-1,2 мм болатын ішек виллалары. Олардың бетінде қатпарлар мен көптеген (~4-5 миллион) виллалардың болуы аш ішектің шырышты қабатының үлкен ауданын анықтайды. Бұл дәрілік заттың тиімді париентальды (мембраналық) сіңуіне ықпал етеді.

Вилланың беті аш ішектің эпителий жасушаларының бір қабаты арқылы түзіледі. Вилла қан мен лимфа тамырларының жақсы дамыған желісіне ие. Вилланың қан және лимфа тамырларына дәрілік зат сіңеді, содан кейін портал венасына енеді. Ішектегі дәрі - дәрмектерге кедергі - бұл ас қорыту ферменттерімен заттардың бір бөлігін селективті сіңіру және жою.

Содан кейін портал венасы арқылы дәрілік зат бауырға түседі бауыр -денеде өмірлік маңызды функцияларды орындайтын ең үлкен ішкі орган.

Бауыр барлық қоректік заттардың метаболизміне, ас қорытуға, ағзаға қажетті бірқатар заттарды синтездеуге және сақтауға, ағзаға қажет емес немесе зиянды заттардың бөлінуіне, детоксикациясына және шығарылуына, қан түзілуіне және басқа да бірқатар функцияларды жүзеге асыруға қатысады. Бауыр қақпасына бауыр артериясы мен портал венасы кіреді.

Портал венасы асқазаннан, аш ішектен және тоқ ішектен, ұйқы безінен және көкбауырдан веноздық қан өткізеді.

Бауырдың өзіндік артериясы артериялық қан өткізеді.

Бауырда артерия мен портал венасы ішілік артериялар мен ішілік тамырларға дейін созылады. Олар бауыр гепатоциттері арасында өт жолдары арасында орналасады. Гепатоциттер пішіні бойынша диаметрі ~10 - 30 мкм көпбұрышқа ұқсайды. Гепатоцит мембранасының бетінде көптеген микровиллалар бар. Мұнда қанды жағымсыз факторлардан және өт құрамына шығарылатын дәрілік заттардан сүзу және тазарту жүреді.

Бұл гепатоциттердің ферменттік жүйелері, көптеген дәрілік заттарды жояды және қаннан шығарады. Тәулігіне бауыр гепатоциттерімен үздіксіз 1000 - 1800 мл өт (1 кг дене салмағына 15 мл) түзіледі. Бұл он екі елі ішектің қуысына шығарылатын бауыр өті.

Шығару өнімі ретінде өт - бұл метаболизмнің соңғы өнімдері, атап айтқанда өт қышқылдары, холестерин және өт пигменттері ағзадан шығарылатын субстрат.

Эндогендік заттардан басқа, өт құрамында экзогендік заттар болуы мүмкін. Өтпен көптеген дәрілік заттар, токсиндер және кейбір заттардың (мыс, мырыш, сынап және т.б.) ағзадан шығарылады.

Заттардың бауыр арқылы өтуі көптеген биохимиялық реакциялармен бірге жүреді. Қалған заттар төменгі қан айналымы жүйелік қан ағымына енеді. Егер дәрілік зат бауырға қайтадан енсе, онда оның қосымша жойылуы орын алады.

Пысықтауға арналған сұрақтар:

1. Биофармация ұғымын қалай түсінесіз?
 2. Биофармациядағы факторлар.
 3. Микросомалды биотрансформация.
 4. Дәрілік заттарға қойлар талаптар.
 5. Дәрілік препаратқа әсер ететін фактор
 6. Дәрілік заттар сапасы төмендігінің себебі және көздері.
 7. Сапаны анықтауға қойылатын талап.
 8. Дәрілік түрлердегі белсенді заттардың сіңуі.
- Дәрілік препараттардың ағзада таралуы, биологиялық кедергілер*