

## **Дәрілік формалардың технологиясы**

**Дәріс №8**

**Тақырып: Дәрілік заттар алудағы қосымша заттар**

Қазіргі уақытта белгілі дәрілік формалардың барлығы дерлік көмекші заттардың көмегімен жасалады. Қосымша заттар-бұл дәрілік затқа тиісті дәрілік түр беру үшін қажетті қосымша заттар.

Қосымша зат (*excipient*) - дәрілік препаратқа қажетті қасиеттер беру үшін оның құрамына кіретін кез келген зат (дәрілік заттарды қоспағанда).

Тиімді дәрі-дәрмектерді жасау көптеген қосымша заттарды қолдануды қажет етеді. Соңғы уақытқа дейін қосымша заттарға фармакологиялық және химиялық индифференттілік талаптары қойылды.

Алайда, бұл заттар дәрілік заттардың фармакологиялық белсенділігіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін екендігі белгілі болды: дәрілік заттардың әсерін күшейтеді немесе олардың белсенділігін төмендетеді, әртүрлі себептердің әсерінен әсер ету сипатын өзгертеді, атап айтқанда, күрделі түзілімдер, молекулалық реакциялар, кедергілер және т. б.

Осылайша, қосымша заттар дәрілік терапияның тиімділігін арттыра отырып, фармакокинетика (уақыт өте келе зат концентрациясының өзгеруі) және фармакодинамика (дәрі-дәрмектен туындаған әсерлердің жиынтығы) тұрақтыларын реттеуге мүмкіндік береді.

Мысалы, антибиотиктері бар және вазелинге дайындалған жақпа, нашар резорбцияға байланысты тиімсіз. Бұл жағдайда негіз қажет, оның ішінде 6 бөлік вазелин және 4 бөлік ланолин бар, ол қазіргі уақытта көптеген антибиотикалық жақпа жасау үшін қолданылады.

Алкалоид тұздары бар таблеткалар, мысалы, атропин сульфаты, егер өсімдік талшықтары алкалоидтарының күшті адсорбциясына байланысты дәрілік өсімдік шикізатынан алынған ұнтақтарды қосымша заттар ретінде қолданса, тиімсіз.

Мысалы, майлы желе жақпа терінің эпидермисіне әсер ету үшін қолданылады, өйткені ол терінің терең қабаттарына ену қабілетіне ие емес. Керісінше, ағзаға жалпы әсер етуі керек гормондар, калий йодиді сияқты дәрілік заттар үшін олардың тері арқылы, тері астындағы май арқылы қанға енуі қажет. Осы мақсатта тиісті заттар жақпа негізі ретінде қолданылады, көбінесе олардың комбинациясы жасуша мембраналарының өткізгіштігін арттырады.

Қосымша заттар дәрілік түрлерден дәрілік заттардың сіңуін жеделдетуі немесе баяулатуы, фармакокинетикаға әсер етуі мүмкін.

Мысалы, көз тамшыларына қосылған диметилсульфоксид (DMSO) антибиотиктердің көз тініне енуін тездетеді. Метилцеллюлозаны (МЦ) қолдану тіндерде дәрілік заттарды ұзақ уақыт сақтауға мүмкіндік береді, бұл көптеген созылмалы ауруларға қажет ұзақ әсер етеді.

Мысалы, глаукома үшін офтальмологияда тек суда дайындалған пилокарпин гидрохлоридінің көз тамшылары қолданылады.

Емдік концентрацияны сақтау үшін бірдей көз тамшылары қолданылады, бірақ ұзаққа созылатын компоненттерді қосқанда: МЦ, поливинол және т. б. Қосымша заттар дәрілік заттың емдік тиімділігіне ғана емес, оларды дайындау және сақтау процесінде дәрілік нысандардың физика-химиялық сипаттамаларына да әсер етеді.

Әр түрлі тұрақтандырғыш заттардың қосылуы дәрі-дәрмектердің ұзақ уақыт бойы жоғары тиімділігін қамтамасыз етеді, бұл үлкен медициналық ғана емес,

сонымен қатар, экономикалық маңызы бар, өйткені бұл дәрі-дәрмектердің жарамдылық мерзімін ұзартуға мүмкіндік береді.

Мысалы, 1% поливинилпирролидонға дейін нитроглицерин таблеткаларының құрамына енгізу таблетканың кеуектілігін және соның салдарынан нитроглицериннің булану қабілетін айтарлықтай төмендетеді. Нәтижесінде таблеткаларды ашық қаптамада сақтау мерзімі 2 аптадан бірнеше айға дейін артады.

Көз тамшыларының құрамында консерванттарды (парабендерді) қолдану жиі ашылатын қаптама жағдайында стерильділікті 10 күнге дейін сақтау кепілдігін арттырады.

Осылайша, көмекші заттар барлық дерлік дәрі-дәрмектердің міндетті ингредиенттері болып табылады.

Алайда, қолданған кезде көмекші заттар дененің мүшелерімен және тіндерімен байланысады, сондықтан оларға белгілі бір талаптар қойылады. Бұл ретте көптеген қосымша заттар түрлі министрліктер мен ведомстволардың кәсіпорындарынан (химия, тамақ өнеркәсібі және т.б.) келіп түсетінін ескеру қажет, сондықтан қосымша заттарға қойылатын талаптар бірыңғай болуы тиіс.

#### *Қосымша заттарға қойылған талаптар:*

1. Дәрілік препараттың медициналық мақсатына сәйкес келу, яғни оның фармакокинетикасын ескере отырып, дәрілік заттың тиісті фармакологиялық әсерінің байқалуын қамтамасыз ету.
2. Биологиялық зиянсыз және дене тіндеріне биологиялық үйлесімді болу, аллергияға қарсы және уытты әсер етпейді.
3. Дәрілік формаға қажетті қасиеттерді беру: құрылымдық-механикалық, физика-химиялық, сондықтан биожетімділікті қамтамасыз ету. Қосымша заттар дәрілік заттардың органолептикалық қасиеттеріне теріс әсер етпеуі керек: дәмі, иісі, түсі және т. б.
4. Дәрілік заттармен, буып-түю және тығындау құралдарымен, сондай-ақ дәрілік препараттарды дайындау процесінде және оларды сақтау кезінде технологиялық жабдық материалдарымен химиялық немесе физикалық-химиялық үйлесімді болуы тиіс.
5. Шекті рұқсат етілген микробтық контаминация талаптары бойынша дайындалатын препараттың микробиологиялық тазалық дәрежесіне сәйкес келуі тиіс.
6. Стерилизациядан өту мүмкіндігі бар, өйткені көмекші заттар кейде дәрі-дәрмектердің микробтық ластануының негізгі көзі болып табылады.
7. Қол жетімді және салыстырмалы түрде арзан болуы керек.

#### *Қосымша заттардың жіктелуі.*

Барлық қосымша заттар жіктеледі: шығу тегі бойынша; химиялық құрылымы және дәрілік формалардың физикалық - химиялық сипаттамалары мен фармакокинетикасына әсеріне байланысты (5-суретте көрсетілген).

Табиғи қосымша заттардың жоғары биологиялық зиянсыздығына байланысты синтетикамен салыстырғанда артықшылығы бар. Сондықтан барлық қосымша заттардың шамамен 2/3 табиғи заттарға келеді.

Қазіргі уақытта табиғи қосымша заттар қалыптар (толтырғыштар), байланыстырғыштар, ұзартқыштар, дәм корригендері және т. б. ретінде қолданылады.

*Фармацевтикалық технологияда қосымша заттарды қолдану.*

Табиғи қоспалардың айтарлықтай кемшілігі бар - олар микробтық ластануға ұшырайды, сондықтан дәрілік формалар, әсіресе ерітінділер, сапаны жоғалтуға өте бейім.

Сонымен қатар, микрофлораның құрамында шартты патогенді ғана емес, сонымен қатар патогендік микроорганизмдер де кездеседі. Бұл жағдайда стерильдеудің қолайлы әдістерін пайдалану, микробқа қарсы заттарды (консерванттарды) қосу табиғи қосымша заттардың микробтық контаминациясын едәуір шамада шекті рұқсат етілген нормаларға дейін төмендетуі мүмкін.

Жіктеулерге сәйкес дәрілік формалардың физика - химиялық сипаттамаларына, әсеріне байланысты көмекші заттар 5 түрге бөлінеді:

1. Қалыптастыру (толтырғыштар немесе еріткіштер).
2. Тұрақтандырғыштар (тұрақтандырғыштар, оның ішінде микробқа қарсы).
3. Ұзартқыштар (ұзартқыштар).
4. Түзетуші (дәмі мен иісін түзетуші).
5. Солюбилизаторлар (солюбилизаторлар т.б.).

Дәрілік түрлерді алу үшін мыналар қолданылады толтырғыштар:

- - ұнтақтар: лактоза, қант, крахмал;
- - суппозиторийлер: какао майы, парафин, Балауыз;
- - инъекциялық ерітінділер: тазартылған су, спирт, полиэтиленгликоль;
- - капсулалар: желатин, целлюлоза эфирлері.

*Тұрақтандырушы қосымша заттар:*

Тұрақтандырушы заттар - физикалық, химиялық немесе микробиологиялық әсер ету нәтиже-сінде дәрілік препа-раттардың сапасын жоғалтудан сақтай-тын қасиеті бар заттар. Тұрақтандырғыштар 3 түрге бөлінеді.

*Антиоксидант (антиоксиданттар)*

Тотығуға қарсы заттар (ТҚЗ) - дәрілік заттар ерітінділерінің және бірқатар қосымша компоненттердің (жақпа және суппозиторий негіздері және т.б.) тотығу үрдістерінің жылдамдығын төмендететін заттар.

Қанықпаған майлар мен майлар, конъюгацияланған қос байланыс, альдегид және фенол топтары бар қосылыстар әсіресе тотығуға сезімтал.

Тотығу реакцияларын аз мөлшерде ТҚЗ қосу арқылы тежеуге болады.

Табиғи және синтетикалық шыққан көптеген заттар белгілі.

Қазіргі уақытта ТҚЗ көмегімен тотығу және тежеу процестерінің механизмдері жақсы зерттелген. ТҚЗ, әдетте, химиялық тұрғыдан өте реактивті заттар болып

табылады және дәрі-дәрмектердің тұрақтылығы мен тиімділігіне әсер ететін еркін радикалдармен, атомдық және ерітілген оттегімен өзара әрекеттеседі.

Әрекет ету механизмі бойынша ТҚЗ 2 негізгі сыныпқа және 1 қосымша сыныпқа бөлінеді:

1. Тізбекті реакцияның дамуын тоқтататын алғашқы тотығу өнімдерінің бос радикалдарымен реакция жасау арқылы тотығу процесін тежейтін ТҚЗ (бутилоксианизол, бутилокситолуол, токоферолдар, каротиноидтар).

2. Тотықсыздандырғыш (ТҚЗ) - дәрілік затқа қарағанда тотығу-тотықсыздану әлеуеті төмен заттар.

Соңғысының тотығуынан бұрын (ТҚЗ) тотығуы болады. Осы кластағы зат ретінде мыналар қолданылады: төмен валенттілік күкірт туындылары (натрий сульфиті және метабисульфит, ронголит, метионин), аскорбин қышқылы және т. б.

3. Қосымша- ТҚЗ синергистері - өздерінің тотығуға қарсы әсері шамалы, бірақ олар басқа ТҚЗ-ның әсерін күшейтуге ықпал етеді, мысалы, тотығуды катализдейтін металл иондары бар кешендер құру немесе бастапқы молекулаларға қалпына келтіру.

Бұл қышқылдар: лимон және шарап, ЭДТА, трилон Б.

*Микробқа қарсы тұрақтандырғыштар. Антисептикалық заттар*

1. Осы кластағы заттар дәрі-дәрмектерді микробтық әсерден қорғау үшін қолданылады.

Микробқа қарсы тұрақтандырғыштар 2 сыныпқа бөлінеді: антисептиктер мен консерванттар.

Антисептиктер - микробтардың өсуін басатын, олардың санын азайтатын заттар.

Антисептиктердің әсері консерванттарға қарағанда тиімді. Консерванттар - микроағзалардың өсуін баяулататын заттар.

Консерванттар дәрілік препараттардың стерильділігін немесе стерильденбеген дәрілік препараттардағы патогенді емес микроағзалардың шекті рұқсат етілген санын оларды бірнеше рет пайдалану үрдісінде сақтауға мүмкіндік береді.

2. Микробқа қарсы тұрақтандырғыштардың дәрілік түрлерінің құрамына енгізу дәрілік препараттардың микробтық контаминациясын барынша төмендетуге ықпал етуі тиіс өндірістік үрдістің санитариялық қағидаларының сақталуын жоққа шығармайды.

3. МФ-ға инъекциялық ерітінділер, басқа дәрілік нысандар, сарысулар мен вакциналар үшін антисептикалық заттар ретінде мынадай заттар енгізілген:

- хлорбутанолгидрат (0,05-0,5%),
- фенол (0,25-0,3%),
- хлороформ (0,5%),
- мертиолат (0,01%),
- нипагин (0,1%),
- нипазол,
- сорбин қышқылы (0,1-0,2%). Ең жиі қолданылатын этил спирттері, бензил, хлорбутанолгидрат.





### Эмульгаторлар

Эмульгаторлар - эмульсияларға төзімділік бере алатын заттар. Фазаның интерфейсіне бөлінген эмульгаторлар адгезияға жол бермейді.

Эмульгатор молекулаларының 2 бөлімі бар - гидрофильді және липофильді. Гидрофильді аймақ кейде полярлы бас деп аталады, ал липофильді аймақ гидрофобты құйрық деп аталады.

Эмульгаторлардың негізгі қасиеті - араласпайтын фазалардың шекарасында жиналу.

Бұл жағдайда эмульгатор молекулалары гидрофильді учаскелерімен су фазасына, ал липофильді ұштарымен май фазасына бағытталған. Осы бағыттың нәтижесінде интерфейстегі беттік керілу азаяды және механикалық араластырудан кейін жеке тамшылардың тұрақты эмульсиясын қалыптастыру мүмкін болады, нәтижесінде эмульсиялардың тұрақтылығы артады.

Сипаттамасы эмульгаторлар санау шамасын гидрофильді-липофильді баланс (ГЛБ), көрсетеді, молекулаларындағы арақатынасы гидрофильді және липофильді бөліктерінің. Бұл шартты мән, оның мәні 0-ден 20-ға дейін өзгереді.

Нөлдік мәні полярлы емес майларға, атап айтқанда беттік белсенділікті көрсетпейтін минералды майлар мен балауыздарға жатады. 20 мәні натрий лаурил

сульфатына сәйкес келеді, ең күшті детергенттердің бірі - жуғыш заттың беттік-белсенді заты.

Эмульсиялар тікелей (Судағы май) және кері (майдағы су) болып бөлінеді. Тікелей эмульсиялардың мысалы-сүт, керісінше-майонез. Тікелей эмульсияларды алу үшін GLB мөлшері 9-дан 12-ге дейінгі гидрофильді эмульгаторлар қолданылады.

Кері эмульсиялар HLB мөлшері 3,5-тен 5,5-ке дейінгі липофильді майда еритін эмульгаторлардың көмегімен алынады.

Электростатикалық белгілерге сәйкес беттік-белсенді заттар 4 сыныпқа бөлінеді: анионды, катионды, иондық емес, амфотерлі.

Ерігіштігі бойынша эмульгаторлар 3 сыныпқа бөлінеді: гидрофильді, гидрофобты, ерімейтін.

Судағы май түріндегі эмульсияны алу үшін гидрофильді эмульгаторлар қолданылады:

- майлы немесе синтетикалық алкилсульфоқышқылдардың (натрий лаурилсульфаты) моновалентті металдар сабыны;
- спирттердің полиоксиэтилен эфирлері (твиндер т.б.);
- үлкен молекулалық салмақты коллоидтар;
- ақуыздар (казеин, альбумин, желатин);
- көмірсулар (декстрин);
- сапониндер, таниндер, өт қышқылдарының тұздары.

Майдағы су сияқты эмульсияларды алу үшін гидрофобты эмульгаторлар қолданылады:

- майда еритін эмульгаторлар (поливалентті металдар сабыны);
- липидтер (фосфолипидтер, лицетин, ланолин, шайырлар және балауыз).

Эмульгаторлардың жеке тобы-қатты, жоғары дисперсті минералды ұнтақтар, олардың бөлшектері селективті түрде суланған, дисперсті ортаның тамшыларын брондап, фазалардың бетіне таратылады.

Бұл саздар, бентониттер, оксидтер, карбонаттар, кальций сульфаты, алюминий, кремний (аэросил).

### *Солюбилизаторлар.*

Солюбилизаторлар - белсенді заттардың ерігіштігін арттыратын заттар. Солюбилизация (коллоидты еру) - ББЗ әсерінен ерімейтін немесе аз еритін заттардың ерітіндісіне өздігінен ауысу. Тұзсыздандырғыштарды қолдану науқасқа ыңғайлы енгізу әдісімен жоғары тиімді дәрі-дәрмектерді алудың кең технологиялық мүмкіндіктерін ашады.

Фармацияда солюбилизацияның 2 түрі қолданылады:

- химиялық модификация (гидрофильді топтардың молекуласына енгізу немесе еритін полимермен химиялық байланыстыру);
- физика-химиялық-тұзсыздандырғыштарды енгізу немесе полимер молекуласына қосу, мысалы циклодекстрин, ББЗ балқымаларын алу, мысалы, бета-каротиндегі Twin-80.

### *Солюбилизация мүмкіндігі:*

- жаңа, неғұрлым тиімді дәрілік нысандарды дайындау;

- биоэквиваленттілік жағдайында әсер етуші заттардың концентрациясын төмендету;
- дәрілік заттардың уыттылығын төмендету. Солюбилизаторлар дәрілік заттарды өндіру үшін қолданылады;
- сыртқы, ішкі және инъекциялық енгізуге арналған формалар (көбінесе ерітінділер).

Тұзсыздандырғыштарды қолдану жаңа іс жүзінде ерімейтін жоғары коэффициентті дәрілік заттармен келесі дәрілік нысандарды дайындауға мүмкіндік береді:

- ихтиол ерітіндісі-сульфаихтиол қышқылының аммоний тұзымен тұзданған ихтиол майы;
- сабынмен тұзданған крезол ерітінділері; фенестерин ерітіндісі (цитостатик);
- инъекцияға арналған гормон ерітінділері (синестрол, октэстрол);
- эфир майларының ерітінділері (жалбыз, жалбыз суын өндіруге арналған аскөк).

Солюбилизаторларды пайдаланған кезде инъекциялық ерітінділерге арналған еріткішті ауыстыру мүмкіндігі пайда болады. Бұл камфора инъекциялық ерітінділерін өндіруде өте маңызды.

Жүрек-қан тамырлар аурулары бар науқастарға жиі тағайындалған камфора май ерітінділері ерітіліп пайдаланады.

Камфора немесе модификацияланған камфора (сульфакамфокаин) тұзды сулы ерітінділерін енгізу кезінде байқалмайды.