

პერორული ხსნარების ბიოშელწევადობის დამოკიდებულება ფარმაცევტულ ფაქტორებზე

მედეა ჩიქავა
სტუ-ს პროფესორი

თამარ ცინცაძე
სტუ-ს პროფესორი

ნინო ყურაშვილი
საქართველოს
უნივერსიტეტის პროფესორი

რეზიუმე

სამკურნალწამლო ფორმების ბიოშელწევადობა - მათი თერაპიული ეფექტურობის შესაფასებელი ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი კრიტერიუმი. ფარმაცოკინეტიკური და ფარმაცოლოგიური კვლევების შემდგომი ჩატარება საშუალებას იძლევა, საიმედოდ შევაფასოთ ექსპერიმენტის შედეგად შერჩეული ფარმაცევტული ფაქტორების ბიოლოგიური მნიშვნელობა და დაეადგინოთ სამკურნალწამლო ფორმის ოპტიმალური შემადგენლობა.

სტატიაში განხილულია პერორული ხსნარების ბიოფარმაცევტული მახასიათებლები მნიშვნელოვანი ფარმაცევტული ფაქტორების გათვალისწინებით, რომელთა გამოყენებითაც შესაძლებელია სამკურნალო პრეპარატების შემადგენლობისა და ტექნოლოგიის მიზანმიმართული ოპტიმიზაცია. სამკურნალო ნივთიერებების აბსორბციაზე გავლენას ახდენს ხსნადობა, გამხსნელის შემადგენლობა, მისი pH, სიბლანტე, ზედაპირული დაჭიმულობა და ა.შ.

შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ პერორული ხსნარების ბიოშელწევადობა უმეტესად მატულობს გამხსნელების, სოლუბილიზატორებისა და კომპლექსნარმომქმნელების დამატებით; ბიოშელწევადობა კლებულობს გემოსა და სუნის კორიგენტების, ანტიოქსიდანტებისა და კონსერვანტების, სტაბილიზატორების, საღებავი ნივთიერებებისა და პროლონგატორების დამატებით; ხოლო ბუფერული კომპლექსების დამატებით რეგულირდება ხსნარის pH, რაც განსაზღვრავს ბიოშელწევადობის დონეს, რადგან დისოცირებული ნივთიერებების ხსნადობა დამოკიდებულია ხსნარის pH-ზე.

საკვანძო სიტყვები: პერორული ხსნარები, ბიოშელწევადობა, ფარმაცევტული ფაქტორები.

ORAL SOLUTIONS BIOAVAILABILITY DEPENDENCE ON PHARMACEUTICAL FACTORS

Medea Chikava

Professor, Georgian Technical University

Tamar Tsintsadze

Professor, Georgian Technical University

Nino Qurashvili

Professor, University of Georgia

RESUME

Bioavailability of Pharmaceutical dosage forms represents one of the important criterion for the assessment of their therapeutic effectiveness. Conducting further pharmacokinetic and pharmacologic researchs gives the possibility to reliably assess biological importance of selected pharmaceutical factors and to state ideal formulation of the dosage form.

The article discusses biopharmaceutical characteristics of oral solutions taking into account important pharmaceutical factors, that can be used for targeted optimization of medicinal preparations composition and technology. The absorption of medicinal substances is affected by solubility, solvent composition, its pH, viscosity, surface tension and etc.

We can conclude, that oral solutions bioavailability is mostly increased by adding solvents as well as solubilizers and substances causing complexation; bioavailability is decreased if flavors, antioxidants and preservatives, stabilizers, dyes or prolongators are added; but the addition of buffer complexes regulates the solution pH, which determines the level of bioavailability, as the solubility of the dissociated substances depend on the pH of the solution.

Key words: Oral solutions, Bioavailability, Pharmaceutical factors.

* * * *

ნამალთა შემადგენლობისა და დამზადების ტექნოლოგიების შემუშავებისას, სამკურნალწამლო ფორმების ბიოშელწვევადობა - მათი თერაპიული ეფექტურობის შესაფასებელი ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი კრიტერიუმი. ნამალთა ბიოფარმაცევტული მახასიათებლების გულდასმით შესწავლა აუცილებელია ისეთი სამკურნალწამლო ფორმებისთვის, რომლებიც შეიცავენ სისტემურად მოქმედ სამკურნალო ნივთიერებებს (აქტიურ სუბსტანციებს) და რომლებშიც აბსორბციის პროცესს წინ უძღვის აქტიური ნივთიერების გამონთავისუფლების პროცესი. უპირველეს ყოვლისა, ესენია ნამალთა

- პერორული;
- ორალური;
- რექტული;
- პერკუტანული/ტრანსდერმული (მაღამოები, კრემები, პასტები და სხვ) სამკურნალწამლო ფორმები;

• აგრეთვე ახალი თაობის წამლები - ნამალთა თერაპიული სისტემები, რომლებიც გამოიყენება როგორც ადგილობრივი, ისე სისტემური მკურნალობისთვის.

არანაკლებ მნიშვნელოვანია ისეთი სამკურნალწამლო ფორმების ბიოფარმაცევტული შესწავლა, რომლებიც ადგილობრივად გამოიყენება (თვალის, ნაზალური, ყურის, საინჰალაციო, ვაგინალური პრეპარატები). მაგალითად, ვინაიდან, ცხვირის ლორწოვანი გარსს, აგრეთვე ფილტვებს შეუძლიათ სისტემურად მოქმედი სამკურნალო საშუალებების აბსორბცია, თერაპიული თვალსაზრისით, ეს ორგანოები შეიძლება ფართოდ გამოვიყენოთ სხვადასხვა დაავადების საკურნალოდ. ამასთან დაკავშირებით, სულ უფრო მატულობს მრავალრიცხოვანი მონაცემები ასეთი სამკურნალ ფორმების ბიოფარმაცევტული მახასიათებლების შესახებ.

ბიოფარმაცევტული კვლევები ნაკლებად აქტუალურია ნამალთა საინექციო ფორმების შემუშავების დროს, რადგან მათი შეყვანისას ადგილი არ აქვს აქტიური ნივთიერების გამონთავისუფლებისა და აბსორბციის პროცესებს. ამ დროს სამკურნალო საშუალება ხვდება უშუალოდ სისხლში, ხოლო სისხლიდან - საჭირო ორგანოში. ამ შემთხვევაში გამონაკლისია პროლონგირებული მოქმედების პარენტერალური სამკურნალ საშუალებები, რომლებიც უზრუნველყოფენ სამკურნალ საშუალებების თანაბარზომიერ და კონტროლირებად მიწოდებას სისხლში.

ტრადიციული სამკურნალ საშუალებების სრულყოფა, ისეთი თანამედროვე წამლების შექმნა და წარმოება, რომლებიც უზრუნველყოფენ აქტიური ნივთიერების კონტროლირებად გამონ-

თავისუფლებას და სამიზნე ორგანოსთან მიტანას - ნამალთა ტექნოლოგიის სერიოზული მიღწევაა, რომელიც შესაძლებელი გახდა კომპლექსური ქიმიურ-ტექნოლოგიური და ბიოფარმაცევტული ექსპერიმენტული კვლევების საფუძველზე.

მეცნიერულ გამოკვლევებზე დაყრდნობით, ახალი სამკურნალო პრეპარატის შემუშავება და დანერგვა მოიცავს რამდენიმე ეტაპს და გრძელდება 10-15 წელი. გარდა ამისა, ამ პროცესში, ჩართულია სხვადასხვა სპეციალისტები - ქიმიკოსები, ტექნოლოგები, ფარმაცოლოგები და სხვა.

არსებობს ბიოფარმაციის განვითარების ოთხი ძირითადი მიმართულება:

1. სამკურნალო საშუალებების ბიოშელწვევადობის მოდელირებული მექანიზმების შესწავლა;

2. სამკურნალ ფორმების შემადგენელ კომპონენტებს შორის ფიზიკურ-ქიმიური ურთიერთქმედებისა და სამკურნალო ფორმის სტაბილურობის შესწავლა;

3. სამკურნალო პრეპარატების ანალიზი და სტანდარტიზაცია;

4. სამკურნალწამლო ფორმის ისეთი ოპტიმალური სახისა და შემადგენლობის განსაზღვრა, რომლებიც უზრუნველყოფენ მის თერაპიულ ეფექტურობას და უსაფრთხოებას.

ახალი სამკურნალო პრეპარატების შექმნასა და სამედიცინო პრაქტიკაში დანერგვაში ბიოფარმაცევტულ და ქიმიურ-ტექნოლოგიურ გამოკვლევებს სულ უფრო ფართოდ განიხილავენ. მათ განსაზღვრული ადგილი უჭირავთ **LADMER** (Liberation - გამონთავისუფლება; Absorption - შეწოვა, აბსორბცია; Distribution - განაწილება; Metabolism - მეტაბოლიზმი, Elimination - გამოყოფა, ელიმინაცია; Response - რეაგირება) სისტემაში.

სამკურნალ ნივთიერებების წინასწარი შესწავლის შედეგების მიხედვით და ნამალთა ფორმების შესახებ დაგროვილი ინფორმაციის გათვალისწინებით, ახორციელებენ მომავალი სამკურნალო პრეპარატის მისაღები კომპოზიციების ფარმაცევტული ფაქტორების ოპტიმალური მნიშვნელობების ძიებას; ბიოფარმაცევტული ასპექტების, სტრუქტურულ-მექანიკური, ფიზიკურ-ქიმიური და სხვა მახასიათებლების აუცილებელი შესწავლით.

ამავე დროს კვლევები ისე უნდა იყოს დაგეგმილი, რომ მიზანმიმართული ძიება ჩატარდეს ცდების გონივრული რაოდენობითა და ექსპერიმენტის მინიმალური შეცდომით. ძიების ყველა სტადიაზე აუცილებელია სამკურნალ საშუალებების ანალიზი და სტანდარტიზაცია.

ფარმაცოკინეტიკური და ფარმაცოლოგიური კვლევების შემდგომი ჩატარება საშუალებას იძლევა, საიმედოდ შევაფასოთ ექსპერიმენტის შედეგად

შერჩეული ფარმაცევტული ფაქტორების ბიოლოგიური მნიშვნელობა და დავადგინოთ სამკურნალ-ნამლო ფორმის ოპტიმალური შემადგენლობა.

განვიხილოთ პერორული ხსნარების ბიოფარმაცევტული მახასიათებლები მნიშვნელოვანი ფარმაცევტული ფაქტორების გათვალისწინებით, რომელთა გამოყენებითაც შესაძლებელია სამკურნალო პრეპარატების შემადგენლობისა და ტექნოლოგიის მიზანმიმართული ოპტიმიზაცია.



ხსნარებში შემავალი სამკურნალო ნივთიერებები შეიძლება აბსორბირდეს კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის (კნტ) ნებისმიერ ნაწილში, რამდენადაც მისი მემბრანის შენება ამის საშუალებას იძლევა. თუმცა მთავარ აბსორბციულ ორგანოს წვრილი ნაწლავის ზედა ნაწილი წარმოადგენს, სადაც ტუტე ბუნების ნამლები შეიწოვება. თუ სამკურნალო ნივთიერება მჟავე ბუნებისაა და განაწილების კოეფიციენტი ოპტიმალურია, მაშინ აბსორბციის უნარს ამჟღავნებს კუჭი, რადგან მჟავე ბუნების ნამლები მჟავე არეში შეიწოვება.

ბიოფარმაცევტული თვალსაზრისით, ხსნარები, ნამლის სხვა ფორმებთან შედარებით, ყველაზე მეტად ფიზიოლოგიური და ეფექტურია. ხსნარის სახით მიღებულ სამკურნალო ნივთიერებებს აქვს კარგი ბიოშელწევადობა, ანუ უფრო სწრაფად შეიწოვება და უფრო კარგად ავლენს სამკურნალო მოქმედებას. სამკურნალო ნივთიერების მაღალ ეფექტურობას განაპირობებს სამკურნალო ფორმაში მისი გახსნის მდგომარეობაში შეყვანა. ამიტომ მოსამზადებელი თხევადი სამკურნალო ფორმების ხარისხის მთავარი პირობაა, ფარმაცევტის განკარგულებაში იყოს სამკურნალო ნივთიერებების ხსნადობის პარამეტრები. ისინი, როგორც წესი, დგინდება სხვადასხვა გამხსნელში მათი ფარმაცოლოგიური აქტივობის შესწავლის დროს და გამოყენებული კონცენტრაციის განსაზღვრულ დიაპაზონში.

ხსნადობა ნივთიერების ქიმიური სტრუქტურის განზოგადებული მახასიათებელია, რომელიც წამალთა ტექნოლოგიაში საშუალებას იძლევა, შემუშავდეს სამკურნალო ნივთიერებების სამკურნალო ფორმებში შეყვანის პრინციპები.

სამკურნალო ნივთიერებების ხსნადობის გარდა, აბსორბციაზე გავლენას ახდენს აგრეთვე:

- გამხსნელის შემადგენლობა,
- მისი pH,
- სიბლანტი და ზედაპირული დაჭიმულობა.

ცნობილია, რომ გამოსხივებული წყალსა და სხვა გამხსნელებს გახსნის შეზღუდული შესაძლებლობები გააჩნია. ყველაზე ხშირად გამხსნელებად იყენებენ მხოლოდ წყალს ან წყალს ეთილის სპირტის, პროპილენგლიკოლის, გლიცერინის და ა.შ. დამატებით, რომლებიც მრავალი სამკურნალო ნივთიერების ხსნადობას აუმჯობესებს. ხსნადობის გასაზრდელად იყენებენ კომპლექსნარმოქმნელებს, სოლუბილიზატორებს, თანაგამხსნელებს (შარდოვანა, პოლივინილპიროლიდონი, პოლიეთილენგლიკოლი, მრავალფუძიანი ოქსიმჟავები, დიმეთილსულოფოქსიდი და ა.შ.). ყველა ეს ნივთიერება უშუალო ზეგავლენას ახდენს სამკურნალო ნივთიერებათა ბიოშელწევადობაზე. ხსნადობისა და, შესაბამისად, აბსორბციის გააუმჯობესებით ისინი აუმჯობესებენ ბიოშელწევადობას, თუმცა, შეიძლება გააუარესონ კიდევ, წარმოქმნიან რა კომპლექსებს სამკურნალო ნივთიერებებთან.

ხსნადობა და აბსორბცია აგრეთვე დამოკიდებულია გამტარი ნივთიერების pH-ზე. სიბლანტის გამზრდელი ნივთიერებები ამცირებს აბსორბციას, რადგან მაღალი სიბლანტის მქონე ხსნარების ტრანსპორტირება კნტ-ში უფრო ნელა მიმდინარეობს. ზოგიერთი გამხსნელისა და დამხმარე ნივთიერების თვისებები წარმოდგენილია ცხრილში 1.

ოპტიმალური თვისებების მქონე თხევადი სამკურნალო ფორმების დასამზადებლად საჭიროა შესწავლილ იქნას სამკურნალო ნივთიერებათა ფიზიკურ-ქიმიური თვისებები:

- სიმკვრივე,
- ხსნადობა,
- მოცულობითი პარამეტრები,
- აგრეთვე ტექნოლოგიური პროცესების დროს მათ მიერ ხსნარში წარმოქმნილი ორგანული ბმები და ა.შ.

თხევადი სამკურნალო ნამლო საშუალებების ხსნარებში გამოყენებული სამკურნალო ნივთიერებების ყველაზე მნიშვნელოვან მახასიათებლებს წარმოადგენს მათი

- მოცულობის გაზრდის კოეფიციენტი და
- მოჩვენებითი მოლური მოცულობები.

დღეისათვის ექსპერიმენტულად დადგენილია

ცხრილი 1. ხსნარებში არსებული დამხმარე ნივთიერებები და მათი გავლენა ბიოშელწევადობაზე

დამხმარე ნივთიერება	მოქმედების მექანიზმი	გავლენა ბიოშელწევადობაზე
გამსხნელები ეთილის სპირტი პროპილენგლიკოლი გლიცერინი მაკროგელი	ხსნადობის გაზრდა	აბსორბციის გაუმჯობესება ხსნადობის გაზრდით
სოლუბილიზატორები და კომპლექსნარმოქმნელები შარდოვანა ბენზილბენზოატი ბენზილის სპირტი დიმეთილსულფოქსიდი ცილები ციკლოდექსტრინები	ჰიდროფობური ნივთიერებების წყალში ხსნადობის გაზრდა; დისპერსულობის გაზრდა კომპლექსების წარმოქმნა გახსნის მაღალი ხარისხი.	მაღალი დისპერსულობა იწვევს სამკურნალო ნივთიერებათა სრულ შეწოვას და მათი ფარმაცოლოგიური მოქმედების გაძლიერებას. კომპლექსების და ნაერთების წარმოქმნის დროს აბსორბცია იზრდება ან მცირდება ზრდიან დაბალდოვიანი ძნელად ხსნადი პრეპარატების ბიოშელწევადობას და სტაბილურობას.
ბუფერული კომპლექსები ფოსფატები ციტრატები აცეტატები	pH-ის რეგულირება	დისოცირებული ნივთიერებების ხსნადობა დამოკიდებულია ხსნარის pH-ზე
გემოსა და სუნის კორიგენტები საქაროზა სორბიტი გლიკოზა მენთოლი ეთერზეთები და სხვა	სამკურნალო პრეპარატის გემოსა და სუნის გაუმჯობესება	ამცირებენ ანტიბიოტიკებისა და სულფანილამიდური ნივთიერებების აბსორბციას
ანტიოქსიდანტები და კონსერვანტები ნატრიუმის სულფატი ბუტილოქსიტოლუოლი ეთილგალატი ბენზალკონის ქლორიდი კალიუმის სორბატი თიმოლი და სხვა	დაბინძურებისა და მიკროორგანიზმების გამრავლებისგან დაცვა. სტაბილურობის გაზრდა	კომპლექსების წარმოქმნის დროს მცირდება აბსორბცია
სტაბილიზატორები ალგინატები ბენტონიტები პოლივინილის სპირტი პოლივინილპიროლიდონი და სხვა	სტაბილურობის გაზრდა	კომპლექსების წარმოქმნის დროს მცირდება აბსორბცია
საღებავი ნივთიერებები არამანტი ტროპეოლინი 00 ინდიგოკარმინი მჟავური წითელი რუბეროზუმი და სხვა	სამკურნალო პრეპარატის ვიზუალის გაუმჯობესება	კომპლექსების წარმოქმნის დროს მცირდება აბსორბცია
პროლონგატორები მეთილცელულოზა აუბაზიდანი და სხვა	სიბლანტის გაზრდა, სამკურნალო პრეპარატის მოქმედების პროლონგირება	მომატებული სიბლანტე იწვევს აბსორბციის შემცირებას.

და სამეცნიერო ლიტერატურაში გვხვდება სხვადასხვა სამკურნალო ნივთიერებების წყალხსნარების, სპირტხსნარებისა და ზეთოვანი ხსნარების მოცულობითი განაწილების კოეფიციენტები (იხ. ცხრილი 1).

ამრიგად, შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ

- პერორული ხსნარების ბიოშელწევადობა უმეტესად იზრდება გამხსნელების, სოლუბილიზატორებისა და კომპლექსნარმოქმნელების დამატებით;

- ბიოშელწევადობა მცირდება გემოსა და სუნის კორიგენტების, ანტიოქსიდანტებისა და კონსერვანტების, სტაბილიზატორების, საღებავი ნივთიერებებისა და პროლონგატორების დამატებით;

- ხოლო პერორულ ხსნარებში ბუფერული კომპლექსების დამატებით რეგულირდება ხსნარის pH, რაც განსაზღვრავს ბიოშელწევადობის დონეს, რადგან დისოცირებული ნივთიერებების ხსნადობა დამოკიდებულია ხსნარის pH-ზე.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. А. И. ТИХОНОВ, Т. Г. ЯРНЫХ, И. А. ЗУПАНЕЦ, О. С. ДАНЬКЕВИЧ, Е. Е. БОГУЦКАЯ, Н. В. БЕЗДЕТКО, Ю. Н. АЗАРЕНКО. Под редакцией А. И. ТИХОНОВА. Биофармация. УЧЕБНИК для студентов фармацевтических вузов и факультетов. Харьков, 2003.
2. И. А. Мурашкина, В. В. Гордеева. БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. Учебное пособие. Иркутск, ИГМУ, 2020.
3. Edited by Rajesh Krishna and Lawrence Yu, USA. Biopharmaceutics Applications in Drug Development. 419 pages. © 2008 Springer Science+Business Media, LLC.
4. Leon Shargel Susanna Wu-Pong Andrew B.C. Yu. Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics, 5th Edition. August 2004. 1040 pages.
<https://www.pdfdrive.com/biopharmaceutics-philadelphia-university-d7787992.html>
5. Editor J. Knäblein. Modern Biopharmaceuticals. Design, Development and Optimization. Volume 1. Berlin Germany, 2005. 2013 pages. ISBN-13 978-3-527-31184-2.
<https://www.pdfdrive.com/modern-biopharmaceuticals-d185808624.html>