

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «БАШКИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ФЕДЕРАЛЬНОГО
АГЕНТСТВА ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ»
ИНСТИТУТ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

Кафедра фармации ИПО

БИОФАРМАЦИЯ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ
по фармацевтической технологии

*Рекомендовано
Учебно-методическим
объединением по медицинскому
и фармацевтическому образованию
вузов России (17-28/86)*

Уфа –2011

УДК: 615 (07)

ББК 52.82 я 7

Б 63

Учебное пособие разработано в соответствии с требованиями государственных образовательных стандартов и унифицированной программой последипломного обучения провизоров по специальности «фармация».

Составители: Аюпова Г.В., Давлетшина Р.Я., Иксанова Г.Р., Лиходед В.А.

Рецензенты:

Зав. кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии ГОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет», д.фарм.н., профессор Симонян А.В.

Зав. кафедрой фармацевтической технологии ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», д.фарм.н., профессор Первушкин С.В.

Биофармация: Учебное пособие по фармацевтической технологии.- Уфа; Изд-во Башгосмедуниверситета, 2011. - 113 с., 1 табл., 20 илл.

В пособии отражены современные представления о биофармации, фармакокинетике лекарственных препаратов. Показана роль биофармацевтических исследований в установлении терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов. Описаны традиционные и современные отечественные и зарубежные методики определения биологической доступности лекарств.

Учебное пособие предназначено для слушателей курсов усовершенствования провизоров, провизоров-интернов, научных работников, занимающихся вопросами разработки и биофармацевтических исследований лекарственных средств.

УДК: 615 (07)

ББК 52.82 я 7

Печатается по рекомендации Координационного научно-методического совета по оптимизации учебного процесса и решению редакционного-издательского совета БГМУ.

ISBN.....

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение
2. Основные термины и понятия биофармации
3. Предмет и задачи биофармации
4. Изучение фармацевтических факторов:
 - 4.1 Химическая природа лекарственного вещества.
 - 4.2 Физическое состояние лекарственного вещества.
 - 4.3 Вспомогательные вещества, их природа и количество.
 - 4.4 Вид лекарственной формы и пути её введения.
 - 4.5 Фармацевтическая технология.
5. Распределение лекарственных веществ:
 - 5.1 Всасывание лекарственных веществ
 - 5.2 Влияние пищи на биодоступность.
 - 5.3 Влияние взаимодействия лекарств на биодоступность
 - 5.4 Биотрансформация лекарственных веществ
 - 5.5 Выведение лекарственных веществ
6. Биологическая доступность.
 - 6.1 Биодоступность и биоэквивалентность лекарственных препаратов
 - 6.2 Методы определения биодоступности. Понятие об абсолютной и относительной биодоступности.
7. Способы изучения биодоступности.
 - 7.1 Методы “in vivo”
 - 7.2 Методы “in situ”
 - 7.3 Методы “in vitro”
 - 7.3.1 Распадаемость твердых лекарственных форм.
 - 7.3.2 Фармацевтическая доступность
 - 7.3.3 Тест растворения
 - 7.3.4 Многофазные методы определения скорости растворения и высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм

- 7.3.5 Методы исследования фармацевтической доступности из мягких лекарственных форм
- 7.3.6 Методы исследования фармацевтической доступности в твердых лекарственных формах
- 7.3.7 Количественная оценка результатов испытания «Растворение»
- 8. Определение биодоступности как оценка качества лекарственного препарата
 - 8.1 «Корреляция *in vitro* – *in vivo*»: может ли тест «растворение» заменить исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов
- 9. Принципы фармакокинетического моделирования.
- 10. Контрольные вопросы.
- 11. Инструкция по решению тестовых заданий
- 12. Тестовые задания.
- 13. Ответы к тестовым заданиям
- 14. Список литературы

1. Введение

Биофармация является одним из наиболее важных и перспективных направлений современной фармацевтической науки. Она сложилась как самостоятельное научное течение в конце 50-х годов нашего столетия. Однако возникновение биофармации было подготовлено всем ходом поступательного развития фармации, фармакологии, практической медицины, химии и других наук.

В конце 50 - начале 60-х гг. несколько исследователей почти одновременно сообщали о значительном влиянии на эффективность лекарственных веществ (ЛВ) факторов, которые до этого времени обычно не принимались в расчет при определении активности препарата. Было установлено, что терапевтическое действие ЛВ, а также характер и уровень ряда осложнений зависят не только от фармакологической принадлежности и химической структуры препаратов, но и от, казалось бы, таких индифферентных по отношению к действию препаратов факторов как, физическое состояние ЛВ, природа и количество вспомогательных веществ, вид лекарственной формы (ЛФ) и технология ее изготовления.

Например, при назначении таблеток бисгидроксикумарина, содержащих равные дозы препарата, но приобретенных от двух различных фирм, неожиданно было открыто, что таблетки одной из фирм оказались почти в два раза активнее. Это был первый, получивший огласку, случай точного установления терапевтической неэквивалентности лекарств, содержащих равные дозы одного и того же действующего вещества, но приготовленного различными способами. Затем подобный же феномен терапевтической неадекватности лекарств был открыт для таблеток ряда других препаратов (левомицетина, эритромицина, преднизолона).

С точки зрения специалистов, занимающихся производством и анализом лекарств, это было необычным. Ведь препараты соответствовали требованиям фармакопеи и поэтому, согласно общепринятой концепции, должны были бы являться «эквивалентными» в клинических проявлениях. В живом организме таблетированные препараты указанных лекарственных веществ показывали различную активность в зависимости от фирмы, выпустившей их. Стало недостаточным существование только оценочных товароведческих показателей на лекарства, которыми были наводнены все отечественные и зарубежные фармакопеи без исключения. Отрасль

лекарствоведения, связанная с производством и анализом лекарств, фармация, длительное время оторванная от клиники, опиралась в то время на традиционные положения. Тем самым фармация рассматривала лекарство только как товар, продукт, обладающий набором органолептических свойств (цвет, внешняя форма, поверхность, запах, определенная масса, наличие или отсутствие примесей, качественное и количественное содержание действующего начала), которые также несли ответственность за лечебную эффективность.

Фармация, опираясь на эти постулаты, не могла объяснить вопросы прикладной медицины, в частности, феномен «терапевтической неэквивалентности» лекарств. Однако, новое направление в медицине, химии, биологии, которое получило название «биофармация», смогло не только найти объяснение известным фактам, но и стать основополагающим направлением современного лекарствоведения.

Отправным пунктом биофармации является признание биологического и медицинского значения всех фармацевтических процессов, протекающих при получении лекарств, и рассмотрение лекарств как сложных физико-химических систем, способных вступать в определенные взаимодействия с биологическими системами.

Биофармацию можно рассматривать как науку, изучающую биологическое действие препаратов в зависимости от их физических, химических свойств, лекарственной формы и технологии приготовления лекарств.

2. Основные термины и понятия биофармации

Активный транспорт – перенос молекул лекарств осуществляется с помощью использования метаболической энергии против химических и электрических градиентов.

Диффузия – процесс распределения молекул одного вещества среди молекул другого.

Клиренс – способность организма к элиминации (удалению) препарата. Понятие клиренса препарата подобно аналогичному в физиологии почек, где клиренс креатинина или мочи определяется как скорость удаления (элиминации) вещества с мочой по отношению к его концентрации в плазме.

Константа скорости всасывания (поглощения) – константа скорости транспорта молекул лекарственного вещества из места введения в плазму крови.

Мембрана клеточная – высокоорганизованная структура сложного строения, основу которой образуют фосфолипиды и белки.

Метаболизм (биотрансформация) – химические превращения лекарственных веществ в организме. Выделяют два основных вида превращения лекарственных веществ: метаболическую трансформацию и конъюгацию. Метаболическая трансформация – это превращение веществ за счет окисления, восстановления и гидролиза. Конъюгация – это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений.

Облегченная (обменная) диффузия – процесс, при котором молекулы-переносчики связываются с лекарственным веществом на одной стороне мембраны. Образовавшийся комплекс переносится внутрь клетки, диссоциирует с первым веществом, связывается с молекулой второго вещества на внутренней поверхности мембраны и переносит ее в обратном направлении, или же переносчик возвращается сам.

Период полувыведения лекарственного препарата из организма – период, характеризующий скорость падения содержания препарата в исследуемых жидкостях и тканях организма.

Площадь под кривой (AUC) – суммарная площадь под кривой концентрации лекарственного препарата в организме от момента его попадания в организм до полного удаления из него. Математически представляет собой интеграл $C(t)$ от нуля до бесконечности по времени.

Поглощение (всасывание) лекарственного вещества – процесс проникновения молекул лекарственного вещества из места введения в организм в биологические жидкости и ткани.

Разовая доза – доза, позволяющая поддерживать концентрацию лекарственного вещества на постоянном уровне в пределах терапевтического диапазона между двумя последовательными приемами или введениями лекарства.

Распределение лекарственного препарата в организме – перенос молекул лекарственных веществ в различные органы и ткани с помощью транспортных механизмов (диффузия, фильтрация и т.д.)

Реабсорбция препаратов – обратное всасывание молекул лекарств из почечных тубул и их возвращение в кровоток. Относится как к «активным», так и «пассивным» (зависящим от диффузии) процессам.

Стационарное состояние – состояние, когда среднее значение концентрации за отдельный интервал между двумя последующими приемами или введениями препарата не изменяется.

Степень ионизации – процент молекул, превратившихся в ионы; зависит от рН среды и рКа препарата.

Суммарный клиренс – суммарная скорость элиминации по всем путям удаления препарата из организма, деленная на его концентрацию в плазме.

Суточная доза – доза, равная разовой и умноженная на число введений в течение суток.

Терапевтическая концентрация – концентрация лекарственного препарата в плазме крови, приводящая к развитию полноценного терапевтического эффекта.

Ударная доза – доза, позволяющая после однократного приема или другого пути введения лекарственного препарата сразу достичь терапевтических концентраций.

Фактор кумуляции – превышение средней концентрации в стационарном состоянии над средней концентрацией после однократного введения препарата в организм.

Фильтрация – один из механизмов, позволяющих молекулам лекарственного вещества преодолевать мембраны через поры (ионные каналы), куда могут проникать только относительно небольшие молекулы (с молекулярным весом около 1000).

Химические эквиваленты – лекарства, содержащие одни и те же лекарственные вещества в равных дозировках, выпускаемые в одинаковых лекарственных формах, полностью отвечающие существующим физико-химическим стандартам фармакопеи, патента, технических условий и других официальных документов, но приготовленные различными способами.

Химические эквиваленты, обеспечивающие идентичное лечебное действие в отношении одного и того же заболевания, являются и *терапевтическими эквивалентами*.

Термином «*терапевтическая неэквивалентность лекарств*» обозначают фармакотерапевтическое несоответствие равных доз одних и тех же лекарственных препаратов, приготовленных в одинаковых лекарственных формах различными предприятиями, т.е. с использованием различных производственных факторов. Понятие «*терапевтическая неэквивалентность*» применимо только к лекарствам, полностью соответствующим требованиям государственной фармакопеи и других стандартов.

Биологическая доступность (физиологическая) определяется и как количество препарата в крови (от общего количества назначенного в соответствующей лекарственной форме), и как скорость появления препарата в кровеносном русле (живого организма) (*in vivo*).

Абсолютная биологическая доступность. При определении абсолютной биологической доступности в качестве стандартной лекарственной формы применяется раствор для внутривенного введения. Биологическая доступность препарата в этом случае является практически стопроцентной.

Относительная биологическая доступность. Стандартной лекарственной формой при определении относительной биодоступности, как правило, служит раствор для внутреннего применения.

Фармацевтическая доступность определяется как степень и скорость высвобождения (выделения, растворения) лекарственных веществ из лекарственной формы (*in vitro*).

Фармацевтические факторы распространяются на те процессы, которые влияют на терапевтическую активность лекарственных веществ и связаны с технологическим процессом изготовления лекарственного препарата:

Химическая природа лекарственного вещества.

Физикое состояние лекарственного вещества.

Вспомогательные вещества, их природа, количество.

Вид лекарственной формы и пути ее введения.

Фармацевтическая технология

Методы определения биологической доступности - фармакокинетический и фармакодинамический.

Фармакокинетический метод основан на измерении зависимости между концентрацией и временем или скоростью выделения лекарственного вещества с мочой после назначения одной или повторных доз.

Фармакодинамический метод сводится к измерениям фармакодинамических или биохимических реакций на лекарственное вещество или его активные метаболиты.

3. Предмет и задачи биофармации

На протяжении многих лет фармацевтическая наука разграничивала действующее начало, обладающее терапевтическим действием, и наполнитель, как индифферентное вспомогательное вещество, имеющее исключительно технологическую функцию, а также рассматривала лекарственную форму только как нечто удобное для приема и хранения. С таких позиций само лекарство принималось за технологический продукт, товар, характеризующийся товароведческими свойствами, которые и подлежали изучению и компетенции фармацевта. С этой точки зрения выработывались и стандарты на лекарства, требования к ним, со временем дополненные количественным определением лекарственного вещества.

Аналитическое и товароведческое направление, составляющее основное содержание фармацевтической науки до середины XX века, привели к изоляции фармации от прикладной медицины. Этот пробел был успешно ликвидирован с появлением нового этапа в фармации – биофармацевтического.

Что же такое биофармация?

Биофармацию можно определить как науку, изучающую взаимоотношение между физическими, химическими свойствами лекарственных веществ в совокупности со вспомогательными веществами в определенной лекарственной форме и процессами, имеющими место при производстве лекарств с одной стороны, и биологическим действием данного лекарственного средства – с другой.

Изучение всасывания, биотрансформации, распределения и выведения лекарственных веществ и их метаболитов – все это составляет предмет биофармации. Следует отметить, что биофармация ни коим образом не подменяет фармакологию. В отличие от фармакологии, биофармация не изучает механизма действия, точки приложения и дозирования лекарственного вещества, а, будучи «стыковой» наукой, использует фармакокинетические методики для исследования условий (степени, скорости) всасывания лекарственных веществ.

Таким образом, в конце 50-х годов утвердилось новое направление фармации – биофармацевтическое. А сам термин «биофармация» был сформулирован Wagner Y., Levy G. в 1961 году.

Основным в биофармации является признание диалектического единства лекарственного вещества и переменных факторов, сопровождающих приготовление лекарств, получивших название фармацевтических факторов.

Основные направления биофармацевтических исследований:

- изучение роли фармацевтических факторов;
- изучение условий всасывания, транспорта, биотрансформации, распределения и выделения лекарственных веществ в связи с переменными факторами;
- изучение биологической (физиологической) доступности препаратов и разработка методов определения;
- изучение фармацевтической доступности препаратов и разработка методов определения;
- изучение возможного изменения характера действия лекарственных веществ в зависимости от фармацевтических факторов;
- изучение зависимости между содержанием препарата в крови и выраженностью клинического эффекта;
- разработка методов определения препаратов (или их активных метаболитов) в биологических жидкостях как объективных показателей действительной эффективности лекарств;
- разработка возрастных лекарств.

Биофармация ищет способы, благодаря которым с помощью фармацевтических факторов можно было бы усилить терапевтическую активность препаратов и снизить их побочное действие.

Хотя биофармация, как новая ветвь фармацевтической науки и медицины возникла в последние полвека, многие экспериментальные данные этой науки были получены отечественными и зарубежными учеными еще в 19-м столетии и послужили фактически отправным пунктом для ее развития.

Так, на заре создания технологии лекарств, профессор Московского университета А.А. Иовский (1796-1858 гг.) в своем руководстве «Начертание фармации» в 1838 г. писал: «Фармацевтическая наука отыскивает приличные формы с целью сделать лекарство безопаснее и полезнее для здоровья».

О сложном взаимодействии лекарственного средства, как особой физико-химической системы и макроорганизма, как биологической системы и факторах, обуславливающих такое взаимодействие, отмечали с своих трудах Боткин, Гороховцев (1897 гг.), Манассеин В.А. (в «Лекциях по общей терапии», 1879 г.), Засецкий Н.А. (1880 г.). В отдельных учебниках по технологии лекарств Шубин С.Ф. (1948 г.), Коган Г.Я. (1952 г.) отмечалось влияние вспомогательных веществ, степени измельчения лекарственных веществ на процесс всасывания лекарств.

Все факты, предположения о взаимодействии лекарства и биологических систем организма были также обобщены и систематизированы выдающимися отечественными учеными, внесшими вклад в развитие биофармации:

И.С.Ажгихин – профессор, заведующий отделом Института моря и океана АН РФ, впервые (совместно с проф. А.И.Тенцовой) издавший монографию по биофармацевтическим исследованиям «Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств», 1975 г.

А.И.Тенцова – профессор, заведующая кафедрой заводской технологии лекарств I ММА им. И.А.Сеченова, создатель отечественной школы ученых по проблемам биофармации.

И.А.Муравьев – профессор кафедры технологии лекарств Пятигорской фармацевтической академии, создатель школы технологов-фитохимиков; им и его школой разрабатывается проблема по установлению значения различных переменных

(фармацевтических) факторов в повышении качества и эффективности экстракционных лекарственных препаратов.

В.А.Головкин – профессор кафедры фармацевтической технологии ЗГМУ, создатель биофармацевтического направления исследований по ректальным и вагинальным лекарственным формам.

Плодотворно в области биофармации работали ученые и их школы: И.И.Перцев (мази), Е.Е.Борзунов (таблетки), Г.С.Башура (аэрозоли), Т.С.Кондратьева (глазные лекарства).

Кафедра фармацевтической технологии с курсом биотехнологии Башгосмедуниверситета под руководством профессора В.А.Лиходеда успешно разрабатывает оригинальное направление в области создания высокоэффективных лекарственных форм (таблеток, мазей, суппозиториев, медицинских и стоматологических карандашей) с дибунолом и оксиметилурацилом с учетом фармакокинетических параметров, а также внедряет в сельское хозяйство многочисленную номенклатуру ветеринарных препаратов (мази, пенообразующие таблетки, вагинальные суппозитории, маркировочные карандаши, эмульсии для лечения воспалительных заболеваний), разработанных и исследованных в соответствии с современными биофармацевтическими требованиями.

4. Изучение фармацевтических факторов

Изучение фармацевтических факторов имеет практическое использование и остается перспективным, поскольку в литературе и нормативных документах почти полностью отсутствуют сведения, объясняющие целесообразность принятых составов и технологии многих препаратов с биофармацевтических позиций. Они подчас не обеспечивают терапевтическую эффективность и могут явиться причиной бионеквивалентности препарата.

Согласно современным представлениям, при определении эффективности ЛС следует исходить не только из свойств действующего вещества, но и определенной совокупности индивидуальных для данной физико-химической системы фармацевтических факторов и активной субстанции.

При этом было подтверждено, что ни существующие требования, испытания готовых продуктов, ни спецификации, касающиеся сырья и производственного процесса, не гарантировали того, что лекарственные препараты, являющиеся химически эквивалентными, окажутся также и биологически эквивалентными.

В настоящее время все разнообразие дополнительных факторов, оказывающих влияние на биологическое действие лекарств, чаще всего сводят к следующим группам:

1. Химическая природа ЛВ (соль, кислота, основние, количество гетероциклов, эфирные связи, комплексы)

2. Физическое состояние лекарственного вещества (размер частиц, наличие или отсутствие электрического заряда на поверхности частиц)

3. Вспомогательные вещества, их природа и количество

4. Вид лекарственной формы

5. Фармацевтическая технология

4.1. Химическая природа лекарственного вещества

Под «простой химической модификацией» лекарственных веществ понимают использование последних в виде различных солей, кислот, оснований, в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества. Так, например, в случае антибиотика бензилпенициллина рассчитывают, что 1 мг натриевой соли вещества содержит 1670 ЕД бензилпенициллина, 1 мг калиевой соли – соответственно эквивалентны также 1600 ЕД бензилпенициллина, 1 мг новокаина бензилпенициллина соответствует 1011 ЕД бензилпенициллина.

При получении таблеток, инъекций, капсул, суппозиторий и других лекарственных форм бензилпенициллина может иметь место замена любого из трех ве-

ществ бензилпенициллина эквивалентным по активности в ЕД количеством соответствующего вещества.

Однако, клиническое применение трех названных простых модификаций препарата бензилпенициллина – натриевой, калиевой и новокаиновой покажет различные результаты, проистекающие от резкой разницы во всасывании каждого вещества. Так, в случае замены натриевой соли эквивалентным по активности количеством калиевой соли антибиотика концентрация его в плазме будет на 40-50% больше, а в случае использования эквивалентных по активности количеств бензилпенициллина-новокаина - в 1,5 раза меньшей, чем при применении калиевой соли.

Аналогичные результаты имеют место при назначении эквивалентных количеств калиевой, кальциевой соли антибиотика феноксиметилпенициллина в кислотной форме.

Применение равных (в пересчете на основание) количеств эритромицина и его эфира (эритромицина пропианат) в одной и той же группе больных обеспечивает далеко не совпадающие уровни этого антибиотика в плазме крови. Так, если принять условно за 100 концентрацию антибиотика в плазме крови после назначения эритромицина основания, то в крови людей, принимавших эритромицина пропионат, его концентрация будет равна 200-400.

Данная закономерность характерна для лекарственных веществ, являющихся слабыми кислотами и их солями и в равной степени для слабоосновных соединений и их солей (сульфатиазол - натриевая соль сульфатиазола, ацетилсалициловая кислоты – натриевая соль ацетилсалициловой кислоты, фенобарбитал - натриевая соль фенобарбитала).

По данным Grgesiczak и соавт. (1980) натриевая соль фенобарбитала высвобождается из суппозиториев на масле какао значительно лучше (84%), чем фенобарбитал (51,5%). Такое же заключение сделано и Bornshein с соавт (1980). При этом установлено, что фенобарбитал натрия наиболее полно высвобождается из суппозиториев на витепсале W45 и основе эстаринум.

Различия в скорости и полноте наступления терапевтического эффекта объясняется разным влиянием на всасывание веществ атомных группировок, рН в месте введения, различной растворимостью в липидах клеточных оболочек или физиоло-

гических жидкостях, секретах желудка и кишечника, различными значениями pK_a , коэффициентом межфазного распределения и т.д.

Большое внимание изучению влияния на биологическую активность химического состояния лекарственного вещества уделяет экспериментальная фармакология.

4.2. Физическое состояние лекарственного вещества

а) Размер частиц лекарственного вещества

Фармацевтическая наука всегда уделяла серьезное внимание степени дисперсности лекарственных веществ, исходя из общеизвестного положения об ускорении всасывания веществ с уменьшением размера частиц ингредиентов. В результате многочисленных биофармацевтических исследований было выявлено, что скорость и полнота всасывания лекарственного вещества, его концентрация и время пребывания в организме в значительной степени зависят от размера частиц. Например, уменьшение размера частиц ацетилсалициловой кислоты в 30 раз по сравнению с обычно используемым в аптечной практике повышает в 2 раза ее терапевтический эффект. Если получить частички гризеофульвина размером менее 5 мк, его эффективность возрастает в 2 и даже в 4 раза. Это же оказалось характерным и для сульфаниламидных препаратов, левомецетина, тетрациклина, производных кумарина и др. Так, при назначении одинаковых доз сульфадимезина микронизированного и полученного в заводском производстве без дополнительного измельчения выявлено, что в первом случае в плазме крови людей содержание вещества на 40% выше, максимальная концентрация достигается на 2 часа раньше, а общее количество всосавшегося вещества на 20% больше, чем во втором случае. Насколько измельчение препарата влияет на его содержание в биологических жидкостях организма, а, следовательно, может определить его эффективность, можно судить на примере с альдактоном. Альдактон, известное мочегонное средство, подвергнутое 2 степеням измельчения – с величиной частиц 30-50 мк и 2-5 мк, назначили двум группам добровольцев по 10 мг каждого, в крови которых в течение 24 часов определялось содержание препарата. Было установлено, что через 3 часа после назначения порошка

альдактона со степенью измельчения 30-50 мк в крови его определялось в 2 раза меньше, чем после приема микронизированного порошка.

Использование этих свойств способствовало повышению эффективности лекарственных веществ и привело к рационализации соответствующих технологических операций, давая им подлинно теоретическое обоснование.

В тесной связи со степенью дисперсности лекарственных веществ находится их растворимость, оказывающая разностороннее влияние на фармакокинетику препаратов. Микронизирование, способствуя растворению и всасыванию лекарственных веществ, может ускорить процессы их выведения из организма (эритромицин, левомицетин) или усиливать побочные, нежелательные эффекты препаратов (дифенилгидантоин). Так, с увеличением дисперсности резко снижается активность пенициллина и эритромицина. Это объясняется усилением процессов их гидролитической деструкции или снижением их стабильности в присутствии пищеварительных соков, а также увеличением поверхности контакта лекарственного вещества с биологическими жидкостями. При назначении нитрофурантоина в виде микронизата вещество быстро всасывается, создавая высокие концентрации в крови, при этом наблюдаются общие и местные токсические реакции, в том числе значительное раздражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта; назначением той же дозы нитрофурантоина в виде крупных кристаллов удается предотвратить названные побочные реакции.

Поэтому выбор степени измельчения лекарственного вещества должен осуществляться обязательно с учетом влияния данного фактора на фармакокинетику в каждом конкретном случае. Необходима строгая регламентация размеров частиц вещества при разработке аналитической нормативной документации (АНД) на лекарственные препараты. Лекарственное вещество в лекарственном препарате должно иметь оптимальную степень измельчения, от которой зависит его биодоступность.

б) Полиморфизм

Полиморфизм - способность лекарственного вещества одного и того же химического состава кристаллизоваться в различные кристаллические формы или изменять свою сингонию при изменении термодинамических условий. Использование

лекарственных веществ без учета полиморфных модификаций, обладающих разными физико-химическими, в том числе и поверхностными свойствами при приготовлении лекарственных препаратов может служить одной из причин их терапевтической неэквивалентности. (См. рис. 1)

Направление исследований по получению усовершенствованных лекарственных веществ

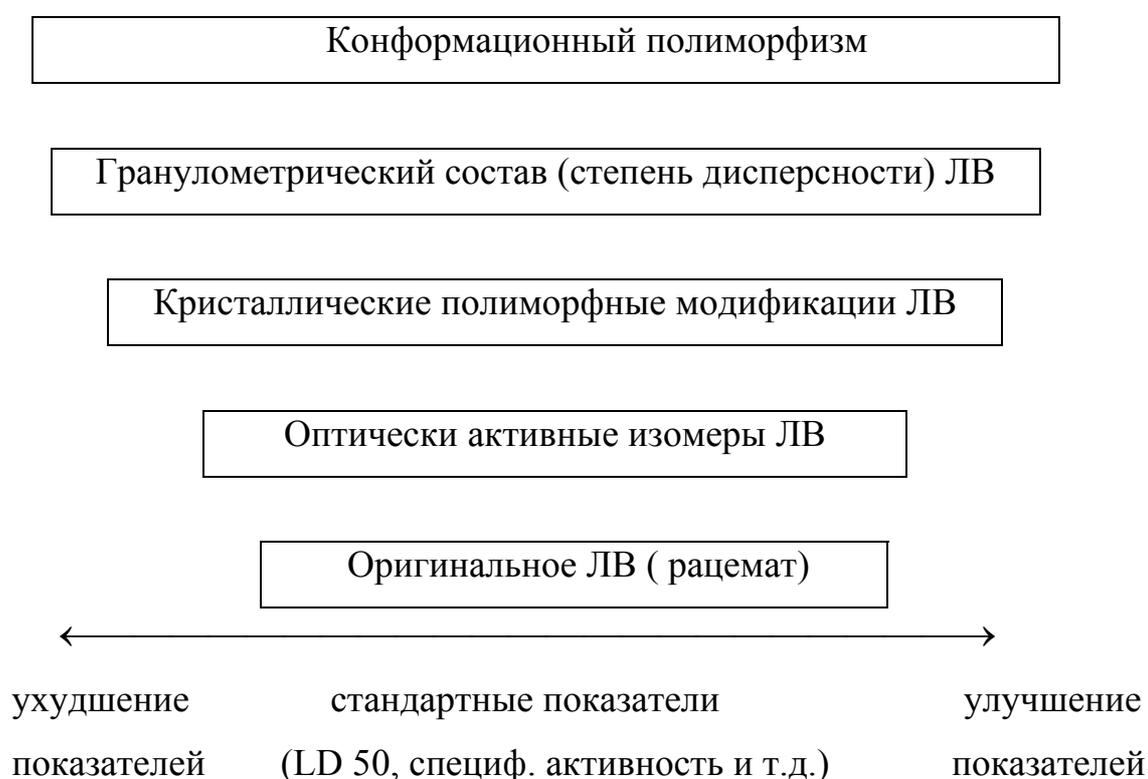


Рис. 1. Полиморфные модификации лекарственных средств.

Явление полиморфизма было открыто в 1788 г. Klaproth, который установил, что кальция карбонат кристаллизуется в виде кальцита (гексагональная модификация) и арагонита (ромбическая модификация), которым соответствует один и тот же химический состав кальция карбоната. Позже, в 1809 г. было установлено, что графит и алмаз представляют собой углерод и что они отличаются между собой расположением атомов в твердой фазе.

Первоначальное представление о сущности полиморфизма основывалось на принципах термодинамики. После открытия дифракции рентгеновских лучей (1912 г.) стало возможным на основе изучения расположения атомов в кристаллах дать структурные объяснения полиморфизма.

При кристаллизации любого твердого вещества из раствора, расплава или газа в зависимости от температуры и давления могут образовываться две или более структурные формы. Кристаллизация одного и того же химического вещества в нескольких структурно-кристаллических формах получила название полиморфизма. Следовательно, полиморфизм – это свойство химического вещества образовывать в различных условиях кристаллизации кристаллы, отличающиеся друг от друга классом симметрии или формой, а также физическими, а иногда и химическими свойствами. Образующиеся в результате кристаллизации различные структурные формы называют полиморфными модификациями или формами. Полиморфные модификации могут быть получены и в результате фазовых полиморфных превращений в твердом состоянии.

В настоящее время установлено, что полиморфизм представляет собой широко распространенное явление и характерен для подавляющего большинства веществ, в том числе и лекарственных. Можно сказать, что полиморфизм – это одно из свойств структуры кристаллических веществ меняться в зависимости от изменения условий внешней среды. Для полиморфных модификаций характерен идентичный химический состав, следовательно, и химические свойства их весьма сходны. Физические же свойства полиморфных модификаций одного и того же вещества (удельная теплоемкость, плотность, проводимость, температура плавления, оптические константы) обычно сильно отличаются.

Трудно переоценить значение полиморфизма для современной фармацевтической технологии, так как от содержания той или иной полиморфной модификации лекарственного вещества в лекарственной форме зависят эффективность ее действия и стабильность, причем в ряде случаев эти свойства могут быть взаимоисключающими.

Так, например, ацетилсалициловая кислота, которая существует в двух полиморфных формах, из которых II активнее формы I в 1,5 раза. Хлорамфеникола пальмитат существует в трех кристаллических (А, В, С) и одной аморфной формах,

из которых высокой активностью обладает только форма В. За рубежом при анализе 6 серий хлорамфеникола пальмитата оказалось, что в 4-х из них содержалась, главным образом, неактивная форма А.

Обычно менее стабильные кристаллические модификации веществ характеризуются большей растворимостью и лучшей всасываемостью, а поэтому всегда являются наиболее эффективными в терапевтическом отношении. Так, β -форма преднизолона растворяется в 14 раз быстрее (стабильной) α -формы этого вещества и обеспечивает в 1,7 раза более быстрое поступление в кровь стероидов.

Леокаин – новая физически устойчивая в растворе (более 2 лет) при нормальных условиях стабильная β -модификация гидрохлорида 2-диметиламиноэтилового эфира п-бутиламинобензойной кислоты, которая обладает в 2-3 раза большей местноанестезирующей активностью, чем известные модификации. Это дает возможность создать на основе леокаина лекарственные формы промышленного изготовления, не содержащие консервантов и стабилизаторов.

Терапевтическое значение полиморфизма может быть показано на примере инсулина аморфного и кристаллического. Аморфный цинк-инсулин быстро всасывается, в то время как кристаллический цинк-инсулин всасывается медленнее в 2 раза и обеспечивает длительность его действия. Сочетание в инъекции кристаллической и аморфной форм инсулина обеспечивает среднее время действия препарата.

Таким образом, применяя ту или другую полиморфную модификацию лекарственного вещества в препарате можно повысить или понизить уровень фармакологической активности и даже изменить время действия лекарственного препарата, что имеет исключительно важное значение для клинической практики

С учетом полиморфных свойств лекарственных веществ в настоящее время необходимо выработать иной подход к технологическому процессу получения лекарств, выдвигая на первый план не экономическую целесообразность (стоимость, доступность растворителей и т.д.), а критерии терапевтической эффективности полученного лекарственного вещества, для которого важно соответствие как химическому, так и биологическому стандарту, отражающему тонкие изменения физико-химических свойств активного вещества. Фармацевтическое действие обусловлено всеми свойствами действующего вещества в лекарственной форме, включая и поверхностные, определяемые полиморфизмом.

В процессе хранения готовых лекарственных форм возможен переход одной полиморфной формы в другую. Этот переход сопровождается изменением типа кристаллической структуры и, следовательно, изменением поверхностных свойств препарата и его терапевтической активности.

Вероятнее всего, полиморфные превращения обусловлены технологическими процессами, в частности измельчением, увлажнением, грануляцией, прессованием, сушкой, кристаллизацией, ультразвуковой или иной обработкой и т.д.; кроме того, превращения связаны с хранением лекарств в условиях повышенной влажности и меняющихся температур, с приемом лекарств, длительное время задерживающихся в организме (имплантационные таблетки, микрокристаллические суспензии для парентерального введения, некоторые типы мазей, кишечнорастворимые лекарства и др.)

Полиморфные изменения суппозиторной основы выражаются в изменении точки плавления. Если суппозиторная основа плавится и освобождает лекарственные вещества при температуре человеческого тела, то сравнительно небольшие изменения в точке ее плавления могут вызвать серьезные последствия. Примером могут служить суппозитории, содержащие масло какао в качестве основы. Масло какао, как и многие триглицериды, полиморфно. Оно существует в трех различных модификациях, имеющих разные точки плавления. Обычно суппозитории готовят расплавлением при 60-70°C масла какао, затем расплав выливают в формы и быстро охлаждают в холодильнике. Если приготовленные таким образом суппозитории вынуть из холодильника через короткое время, то они будут плавиться при 30°C, что делает их непригодными для применения.

Особое значение имеет растворимость различных полиморфных модификаций, т.к. от нее зависит всасывание лекарственных веществ. Растворимость веществ зависит в большей мере от их поверхностных свойств, в том числе от степени их измельчения. Различие в величине частиц лекарственного вещества может привести к неодинаковой скорости всасывания и содержания в биологических жидкостях одного и того же препарата, а следовательно, к возможной его клинической неэквивалентности.

Растворимость лекарственных веществ может меняться в зависимости от способов их перекристаллизации, а в готовых лекарственных средствах – от наличия

используемых вспомогательных веществ и технологии лекарственных форм. Выбор лекарственной формы также влияет на растворимость лекарственных веществ в лекарственных препаратах.

На терапевтическую активность лекарственных веществ оказывают влияние их оптические свойства. Среди оптических изомеров нет химического различия, но каждый из них вращает плоскость поляризованного луча в определенном направлении. Несмотря на то, что химический анализ полностью подтверждает наличие одного и того же вещества в лекарственных препаратах с различными изомерами, они не будут терапевтически эквивалентными.

4.3. Вспомогательные вещества, их природа и количество.

Пожалуй, ни один фармацевтический фактор не оказывает столь сложного и значительного влияния на действующие вещества, как вспомогательные ингредиенты. Вспомогательные вещества не являются индифферентными, и во всех случаях их применения они так или иначе воздействуют на систему лекарственное вещество – макроорганизм.

Применение тонких, высокочувствительных методов анализа лекарств на всех этапах их изготовления и хранения и тщательные биофармацевтические исследования позволили установить самые интимные взаимоотношения в системе лекарственное вещество – вспомогательное вещество, зависящие как от вполне очевидных причин (химического состава, температуры, давления, присутствия влаги), так и не от вполне ясных. Вспомогательные вещества могут свести к минимуму терапевтическое действие лекарственного вещества, усилить его вплоть до токсического проявления или вовсе изменить.

В настоящее время принято считать, что основными типами взаимодействия в системе лекарственное вещество – вспомогательное вещество являются: образование водородных связей, соединения включения, силы Ван-дер-Ваальса, ковалентные связи. Однако независимо от природы связи в подавляющем большинстве случаев конечным результатом взаимодействия в системе лекарственное вещество – вспомогательное вещество являются реакции комплексообразования и адсорбции, включая хемосорбцию.

Интенсивность технологических процессов, имеющих место при производстве лекарств, может существенно влиять на реакции комплексообразования, ускоряя их или направляя в соответствующую сторону. Особенно ответственными в этом отношении являются стадии растворения и фильтрации, перекристаллизации и плавления, грануляции и сушки, смешения, прессования и т.д., стадии, реализация которых сопровождается изменением агрегатного состояния лекарственных и вспомогательных веществ.

Многие вспомогательные вещества разлагают аспирин с выделением салициловой кислоты, которая оказывает сильное раздражающее действие на слизистую желудка. Так, процесс разложения ацетилсалициловой кислоты наблюдается в случаях влажной грануляции или наличия воды, а также таких вспомогательных веществ, как жирные кислоты (например, стеариновая), силикат кальция, карбонат кальция, антациды. Было установлено, что применение стеарата кальция при таблетировании аспирина приводит к увеличению содержания свободной салициловой кислоты в 14 раз по сравнению с таблетками, приготовленных только с крахмалом и тальком.

Следует подчеркнуть, что особенно заметно влияние вспомогательных веществ на скорость растворения, высвобождения и всасывания лекарственных веществ из лекарственных форм, в которых вспомогательные вещества занимают значительный удельный вес и определяют физико-механические свойства. С этой точки зрения наиболее благоприятные возможности представляет исследование именно суппозиторий, содержащих, как правило, довольно значительные (нередко 95%) количества вспомогательных веществ.

Исследуя влияние вспомогательных веществ (основ) на интенсивность диффузии препаратов из суппозиторий, удастся отчетливо проследить значение природы основ для скорости диффузионных процессов. Экспериментально, в процессе анализа факторов, влияющих на скорость высвобождения лекарственных веществ из суппозиторий, была установлена и определена роль количества основы. Иными словами, было достоверно показано, что количество вспомогательных веществ (основ) в суппозиториях влияет на скорость высвобождения действующих веществ так, что с увеличением процентной доли основы в лекарственной форме уменьшается интенсивность диффузионных процессов.

На большом количестве вспомогательных веществ в различных лекарственных формах было показано значительное влияние первых на скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ в организме и их всасывание. Например, введение 30-40% сиропов в детские лекарства значительно замедляет их резорбцию. Особенно это следует учитывать при применении антибиотиков и сульфаниламидных препаратов.

Интересно, что влияние природы вспомогательных веществ (в частности суппозиторных основ) на скорость всасывания и динамику концентрации препаратов в крови проявляется по-разному в зависимости от сроков хранения готовых лекарств, что, очевидно, связано с превращениями вспомогательных веществ и их взаимодействием с действующими веществами.

Только серьезные исследования и знание физико-химических свойств веществ, которые используют в качестве вспомогательных (основ, наполнителей, разбавителей, смазывающих), позволяют избежать их отрицательного влияния на стойкость препаратов в процессе хранения и на абсорбцию в организме. Так, инактивация изо니아зида в процессе хранения ускоряется в присутствии лактозы, стеарат магния усиливает деструкцию амфетамина и ацетилсалициловой кислоты в таблетках, а фосфат кальция – витамина Д.

Применение супердезинтегрантов в качестве вспомогательных веществ в твердых дозированных лекарственных формах позволяет повысить биодоступность нерастворимых и плохо растворимых в воде лекарственных веществ и их качество. Супердезинтегранты – это поперечно связанные полимеры, к которым относятся натриевая соль кроскармеллозы (cross carmellose sodium salt), натриевая соль гликоллята крахмала (starch glycollate sodium salt), поперечно связанный поливинилпирролидон (кросповидон – crospovidone) и др.

Дезинтегрирующий эффект натриевой соли гликоллята крахмала связан с силой, развивающейся вследствие ее набухания. Натриевая соль кроскармеллозы вызывает дезинтеграцию за счет капиллярного эффекта (активное продвижение воды по ее гидрофильным волокнам). Кросповидон оказывает выраженное капиллярное действие (слабо набухает).

Натрия кроскармеллоза была использована в рецептуре трехслойных таблеток противовирусных средств пролонгированного действия – зидовудина (Zidovudine) и

ацикловира, - получаемых по Geomatrix-технологии. Супердизинтегрант способствовал высвобождению этих лекарственных веществ с наиболее оптимальными темпами.

Фактически биофармация впервые дала научное обоснование применению вспомогательных веществ. В результате биофармацевтических исследований установлено, что вспомогательные вещества – это не индифферентная (химическая, фармакологическая) масса, используемая в чисто технологическом отношении. Вспомогательные вещества могут усиливать или снижать действие лекарственного вещества, изменять характер действия под влиянием различных причин: комплексообразование, молекулярные реакции, интерференция.

Применение любого вспомогательного вещества – это индивидуальный случай, и он требует проведения специальных исследований по выяснению влияния не только и не столько на технологические свойства лекарства, сколько на процессы всасывания и элиминации лекарственных веществ.

Выбор вспомогательных веществ проводится на научной и рациональной основе, т.е. предусматриваются их функциональное назначение, обеспечение биодоступности, технологические характеристики и свойства, экономичность и доступность.

4.4. Вид лекарственной формы и пути ее введения

В течение длительного времени при разработке лекарств, их производстве и назначении главное внимание уделялось не лекарственной форме, как структурной единице фармакотерапии, а лекарственной субстанции и дозе. Лекарственная форма рассматривалась лишь с точки зрения удобного вместилища лекарственного вещества, обеспечивающего его сохранность и доставку к месту всасывания. Фармацевтическая технология при этом исследовала и проверяла лишь те свойства и функции, которые считались определяющими с точки зрения фармакопейных требований. А именно, стабильность лекарственной субстанции в разрабатываемой лекарственной форме с комплексом экономических (компактность, условия транспортировки, хранения) и сопутствующих характеристик (удобство применения, точность дозирования, внешний вид, запах, вкус), деструкции (распадаемость, время полной деформации и др.). Определяющими тестами являлись идентификация качественного состава и количественное определение лекарственного вещества в препарате.

Однако, открытие биологической роли фармацевтических факторов, зависимости от них фармакокинетики лекарственных веществ и, наконец, феномен «терапевтической неэквивалентности» лекарств привели к осознанной необходимости пересмотра определения и значимости лекарственной формы как основной структурной единицы фармации. Экспериментально-клинические исследования показали, что вид лекарственной формы существенно влияет на эффективность субстанции, определяя степень ее абсорбции и концентрации в биологических жидкостях, например, концентрация спиронолактона в биожидкостях колеблется от 0,06 до 3,75 мкг/л (в 60 раз) при назначении его равных доз в пероральных лекарственных формах (таблетки, капсулы, драже, гранулы), несмотря на то, что они полностью отвечают требованиям фармакопеи (распадаемость, механическая прочность, внешний вид, равное содержание вещества). К сожалению, фармакопейные тесты не предусматривают такой показатель, как биоэквивалентность, зависящий от вида лекарственной формы.

Биофармацевтические исследования показывают существенную зависимость от вида лекарственной формы не только терапевтической эффективности лекарственной субстанции, но и развития нежелательных реакций организма на введенное

лекарство. Нередки случаи, когда лишь заменой вида лекарственной формы удается достичь желаемого результата, избежав при этом побочного действия лекарства. Так, длительная терапия с использованием супозиторий с индометацином протекает без осложнений при хорошем лечебном эффекте, в то время как применение таблеток сопровождается побочными явлениями: головной болью, головокружением, тошнотой, рвотой, потерей аппетита, возможными изъязвлениями и кровотечениями в желудочно-кишечной тракте.

Влияние вида лекарственной формы с любой лекарственной субстанцией на ее терапевтическую эффективность изучается и интерпретируется современной биофармацией, которая, не отбрасывая других объективных характеристик лекарств, дает новое толкование лекарственной форме.

Лекарственная форма – это рациональная с фармакологической точки зрения, удобная для приема и хранения форма лекарственного вещества, обеспечивающая его оптимальный терапевтический эффект при минимуме побочного действия

Важнейшей задачей при разработке и приготовлении лекарственной формы является обеспечение оптимальных условий для высвобождения и последующего всасывания субстанции. По степени высвобождения и соответственно лучшей биологической доступности все пероральные лекарственные средства можно расположить в такой ряд: *растворы – эмульсии – суспензии – порошки – гранулы – таблетки.*

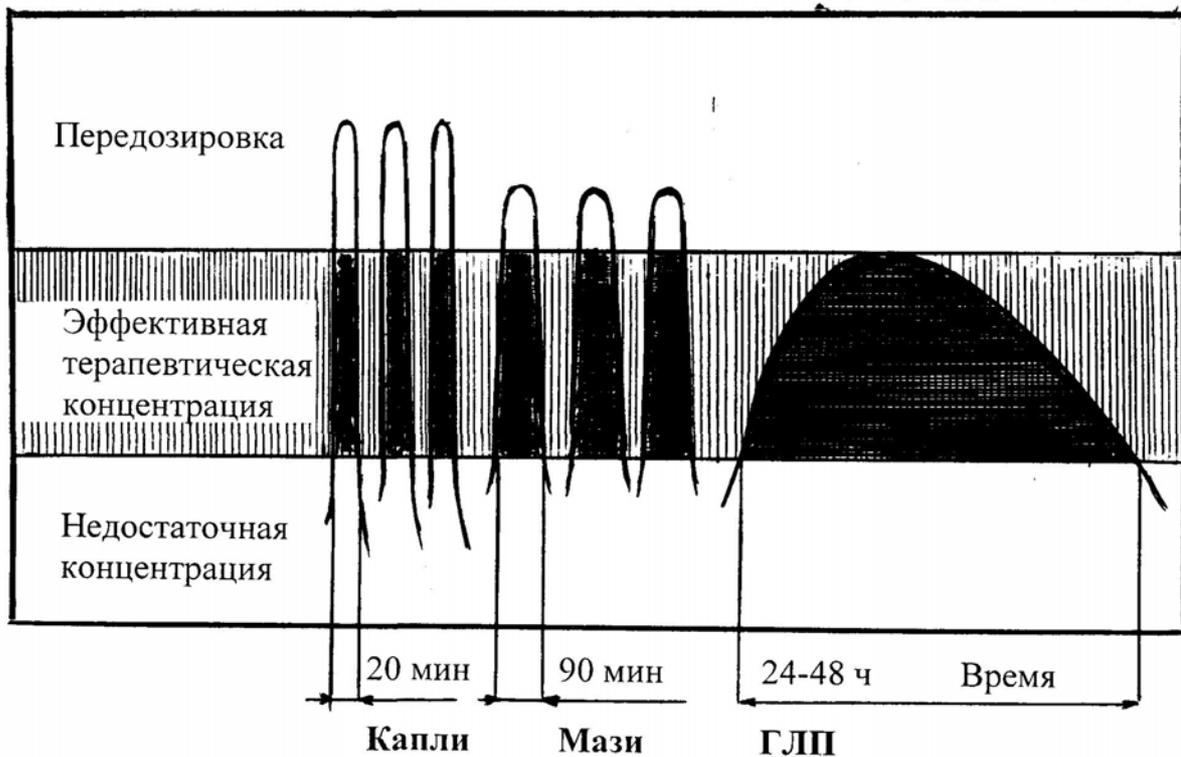


Рис. 2. Влияние вида ЛФ на эффективность лекарственной субстанции при применении ее в глазных каплях, глазных мазях и глазных лекарственных пленках.

С биофармацевтической точки зрения, сравнивая различные офтальмологические лекарственные формы - глазные капли, мази, пленки, содержащие одну и ту же субстанцию, можно констатировать, что основным недостатком капель и мазей является низкая лечебная эффективность по сравнению с пленками (необходимая терапевтическая концентрация обеспечивается в течение 20 минут, 50 минут и 24-48 часов соответственно); Капли необходимо вводить 12 раз, мази 6-8 раз в сутки, тогда как пленки – только 1 раз (рис. 2). Возможна также передозировка в первые минуты после введения капель и мазей, а затем до 80% количества субстанции удаляется из полости глаза. В случае введения глазных пленок скорость их растворения в слезной жидкости регулируется за счет использования в качестве носителя тройного сополимера. Кроме того, эти лекарственные формы имеют различную характеристику по таким показателям, как курс лечения, количество процедур, срок хранения и др.

По существу, только со становлением биофармации лекарственная форма получила подлинно научное определение как структурная единица фармакотерапии, а не товароведения. Только лекарственная форма, удовлетворяющая тестам на биоло-

гическую доступность (биоэквивалентность), может быть рекомендована к производству.

Выбор лекарственной формы одновременно определяет и путь введения лекарственного препарата в организм.

Каждый способ введения имеет свои преимущества, но не каждый из них эффективен. Например, при терапии хориогонином в виде инъекций наблюдались изменения эмоционального состояния больного, аллергические реакции, а введение препарата в виде суппозиториев не оказало побочных явлений.

Таким образом, лекарственная форма должна быть удобной для применения, выгодной и рациональной не только с экономической, эстетической сторон, но прежде всего с точки зрения фармакодинамики препарата и обеспечения современных требований фармакотерапии.

4.5. Фармацевтическая технология

Биофармацевтические исследования привели к открытию и биологического, и медицинского значения технологических процессов – процессов получения лекарств. В настоящее время доказано, что способ получения лекарственного препарата во многом определяет стабильность лекарственного вещества, скорость его высвобождения из лекарственной формы, интенсивность всасывания и в конечном итоге его терапевтическую эффективность.

Так, биофармацевтические исследования показали, что производственные факторы могут весьма существенно менять эффективность лекарств, главным образом, благодаря влиянию на процессы всасывания. Было установлено, что широко применяемый при изготовлении таблетированных препаратов метод грануляции продавливанием (влажная грануляция), как правило, снижает скорость всасывания лекарственных веществ.

Столь же значительное влияние на процессы всасывания (а в конечном итоге и на лечебное действие таблетированных препаратов) оказывают величина гранул, температура и время их сушки, распределение гранул в соответствии с их размерами, количеством жидкости, используемой для грануляции, концентрации в ней склеивающих веществ, диаметр и форма таблеток, давление прессования, вид аппаратуры, скорость нарастания давления.

На любой из производственных стадий получения лекарства – идет ли речь о процессах получения лекарственных или вспомогательных веществ или о получении соответствующей лекарственной формы – могут иметь место изменения тех или иных свойств (в первую очередь поверхностных) отдельных компонентов лекарств или лекарства в целом, результаты которых могут изменить фармакотерапевтическую эффективность основного действующего вещества.

В зависимости от физико-химических, физико-механических и других характеристик лекарственных форм применяют специфические методы их приготовления и аппаратуру. Например, при получении таблеток осуществляют измельчение, сушку, просеивание, смешивание, грануляцию, опудривание гранулята, прессование, покрытие таблеток оболочками.

Во многих случаях удается точно установить влияние той или иной технологической операции приготовления лекарственной формы на процессы всасывания препарата. Это, в первую очередь относится к таблетированным препаратам. Так как широкому исследованию подвергаются все стадии получения таблеток с целью выяснения влияния постадийных операций на их физико-механические свойства и фармакотерапевтическую эффективность. Особенно тщательному экспериментальному изучению подверглись такие операции, как грануляция, прессование, сушка и т.д. В их изготовлении каждая технологическая стадия носит выраженный дифференцированный характер и имеет определенную технологическую законченность.

Для каждого препарата, для каждой смеси лекарственных и вспомогательных веществ здесь могут быть свои оптимумы и минимумы. Известно, что достижением определенного давления на прессуемый порошок, являющийся смесью лекарственных и вспомогательных веществ в чистом виде или в виде гранулята, удастся придать ему определенный объем, вес, заданные формы, поверхность и прочность и другие физико-механические свойства. От величины давления прессования зависят характер связей в таблетке, размер частиц, образующихся при деструкции таблетки в желудочно-кишечном тракте, возможность полиморфных превращений лекарственных веществ. В ряде случаев время распада таблетки можно считать прямо пропорциональным величине прессующего усилия и механической прочности таблетки. Высокое давление прессованности может привести к увеличению прочности связей между гранулами в таблетке (к упрочению структуры) и тем самым замедлить растворение таблетированных веществ при дезинтеграции таблетки, что, естественно, уменьшает биологическую доступность препаратов.

Давление в большей степени влияет на внутреннюю структуру таблетки, так как каждому относительному давлению соответствует определенный радиус пор. Поровые каналы в таблетках играют многообразную функцию: по ним пищеварительные соки или любая жидкость может проникнуть внутрь таблетки, вызвать набухание специальных вспомогательных веществ, что ускоряет дезинтеграцию таблетки. Пористость таблеток определяет всасываемость и набухаемость, которые обуславливают распадаемость таблетки и скорость высвобождения лекарственного вещества. Микроструктура таблетки при изменении размера прессуемых частиц и давления прессования может меняться в широких пределах, вызывая соответствующую

щие изменения капиллярности и твердости таблетки. Все это оказывает влияние на распадаемость таблетки, скорость растворения ингредиентов, на биологическую доступность препарата и в конечном итоге на его фармакотерапевтическое действие.

5. Распределение лекарственных веществ

5.1. Всасывание лекарственных веществ

Биофармация уделяет особое внимание процессам всасывания лекарственных веществ. Изучая процессы всасывания, биофармация исследует исключительно условия его осуществления и влияние различных факторов, в том числе природы лекарственных и вспомогательных веществ, на процесс резорбции и согласованность этих процессов с законами фармакокинетики.

Всасывание - процесс поступления лекарственных веществ из места их введения в кровь. Всасывание зависит от пути введения, растворимости лекарственных веществ в тканях.

Прохождение большинства лекарственных препаратов через слизистую оболочку пищеварительного тракта определяется их растворимостью в липидах и ионизацией. Некоторые лекарственные средства всасываются путем активного транспорта. При приеме лекарственных веществ внутрь скорость их абсорбции усиливается в различных отделах желудочно-кишечного тракта (рис. 3).

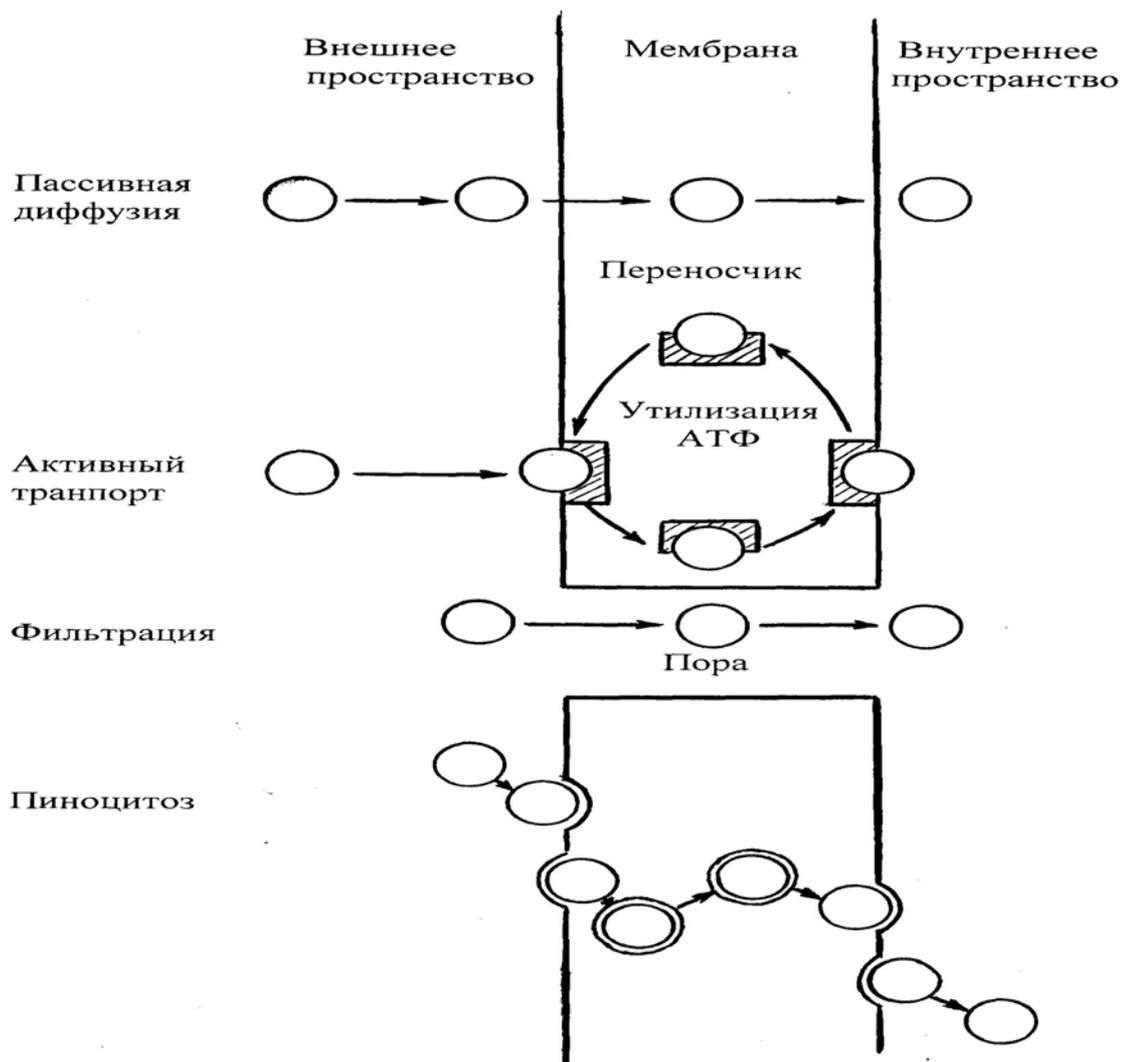


Рис. 3. основные механизмы всасывания лекарственных веществ через слизистые пищеварительного тракта.

После прохождения через стенку желудка и/или кишечника лекарственный препарат поступает в печень. Некоторые лекарственные вещества под влиянием ферментов печени подвергаются значительным изменениям (эффект первичного прохождения).

Биотрансформацию вещества при первичном прохождении через печень в процессе всасывания называют первичным метаболизмом.

На процесс всасывания лекарств в желудке и кишечнике оказывает влияние рН, значение которой в желудке равно 1-3, в двенадцатиперстной кишке -5-6, в тонких кишках - около 8. Кислоты легче всасываются в желудке, а основания - в тонком или толстом кишечнике.

При действии кислой среды желудка некоторые лекарственные вещества, в частности бензилпеницилины, могут разрушаться.

На лекарственные препараты оказывают также действие ферменты желудочно-кишечного тракта, которые способны инактивировать белки и полипептиды (АКТГ, вазопрессин, инсулин и т.д.), а также некоторые другие вещества (прогестерон, тестостерон, альдостерон). Соли желчных кислот, в свою очередь, могут ускорить всасывание лекарственных средств или замедлить его при образовании нерастворимых соединений.

На всасывание лекарственных веществ влияют также моторика желудочно-кишечного тракта, объем и состав пищи, количество принимаемой жидкости, интервал времени между едой и приемом препаратов. Так, молоко нарушает всасывание тетрациклинов, ампициллина и амоксициллина. Следует учитывать и стимулирующее влияние пищи на секрецию желудочного сока и соляной кислоты.

Вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственной формы, также могут оказывать различное влияние на процесс всасывания. Вступая во взаимодействие с лекарственными веществами с образованием соединений включения, ассоциатов, плохо растворимых комплексов, вспомогательные вещества снижают скорость всасывания. Поверхностно-активные вещества в качестве вспомогательных веществ, напротив, снижая поверхностное натяжение, способствуют лучшему смачиванию и всасыванию лекарственного вещества.

При попадании в системный кровоток лекарственное вещество распределяется по различным тканям организма. Характер распределения лекарственного средства определяется его растворимостью в липидах, степенью всасывания с белками плазмы крови, интенсивностью регионального кровотока и другими факторами. Большая часть лекарственного вещества в первые минуты после всасывания попадает в те органы и ткани, которые наиболее активно кровоснабжаются – сердце, печень, почки. Медленнее происходит насыщение лекарственными препаратами мышц, слизистых оболочек, кожи и жировой ткани (рис. 4).

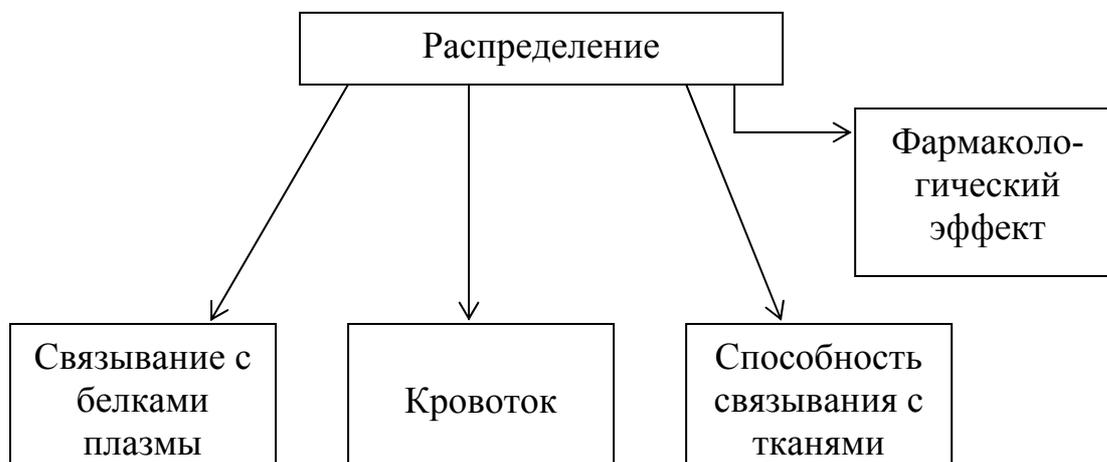


Рис. 4. Распределение лекарственного препарата в организме.

Многие лекарственные вещества обладают выраженным физико-химическим сродством к различным белкам плазмы крови, прежде всего к альбумину. Связывание лекарственных веществ с белками плазмы приводит к снижению их концентрации в тканях и месте действия, так как только свободный (несвязанный) препарат проходит через мембраны. Вещество, находящееся в комплексе с белком, лишено специфической активности.

5.2. Влияние пищи на всасывание лекарств

Установлено, что пища может ингибировать всасывание препаратов вплоть до исчезновения их фармакологического и терапевтического эффекта или может ускорять всасывание препаратов до нежелательных побочных эффектов. Большое значение при изучении влияния пищи на биодоступность лекарственного препарата, помимо типа пищи, имеет также объем жидкости, с которой препарат принимают.

Прием пищи приводит к замедлению опорожнения желудка, а большие объемы жидкости способствуют более быстрому опорожнению желудка. Всасывание большинства лекарственных препаратов происходит преимущественно в проксимальном отделе тонкой кишки. Таким образом, изменения в скорости опорожнения желудка должны влиять на скорость всасывания препаратов.

Для основных лекарственных препаратов удлинение срока их пребывания в желудке приводит к увеличению их концентрации, дальнейшему растворению при

попадании в тонкую кишку и, следовательно, к повышению эффективности их всасывания (как это показано для лабеталола). В то же время длительное пребывание веществ в желудке может привести к деградации кислотонеустойчивых препаратов, таких как пенициллин и эритромицин и, соответственно, к снижению всасывания их из желудочно-кишечного тракта.

Прием пищи вызывает увеличение секреции желудочно-кишечного тракта, включая ферменты, соляную кислоту, желчь. Все это может повысить биодоступность лекарственного препарата в зависимости от его кислотной или основной природы и липофильности или его лекарственной формы.

Кроме влияния на желудочно-кишечный тракт компоненты пищи могут взаимодействовать непосредственно с лекарственными препаратами, приводя в основном к снижению их биодоступности. Влияние, которое оказывают компоненты пищи на всасывание препаратов, часто зависит от характера пищи, лекарственной формы, в которой препарат вводится, и от интервала между приемами пищи и лекарственного препарата. В частности, показано, что растворы и суспензии менее чувствительны к взаимодействию с пищевыми компонентами, чем другие лекарственные формы, из-за диффузной природы и значительной лабильности в желудочно-кишечном тракте. Препараты с кишечной защитной пленкой должны быть более чувствительны к взаимодействию с компонентами пищи, так как удлинение срока их пребывания в желудке будет задерживать освобождение активного начала из лекарственной формы.

5.3. Влияние взаимодействия лекарственных препаратов на всасывание

Взаимодействие между лекарственными препаратами может оказывать существенное влияние на всасывание из желудочно-кишечного тракта и поступление препарата в системную циркуляцию. На современном уровне знаний комбинированного применения лекарственных препаратов можно выделить три главных типа взаимодействия препаратов:

1. Непрямое взаимодействие как результат влияния препаратов на желудочно-кишечный тракт.
2. Прямое влияние одного препарата или вещества на другой.
3. Механизм взаимодействия остается непонятным или до конца не выясненным.

Непрямое взаимодействие лекарственных препаратов

Лекарственные препараты, которые в значительной степени действуют на перистальтику желудочно-кишечного тракта, могут влиять, вероятно, на всасывание других препаратов и аналогичным образом – на всасывание самих себя. Например, метоклопрамид увеличивает скорость опорожнения желудка. Введение метоклопрамида вызывает увеличение скорости всасывания парацетамола, этанола, леводопы.

Прямое взаимодействие лекарственных препаратов

Наиболее часто такой тип взаимодействия проявляется при совместном применении различных лекарственных препаратов с антацидными препаратами. Антациды могут взаимодействовать с лекарствами и их лекарственными формами разными путями. Вызывая увеличение рН в желудочно-кишечном тракте, они могут увеличивать растворимость кислот и уменьшать растворимость оснований, могут также увеличивать растворимость основных молекул, которые находятся в неионизированной форме, и таким образом способствовать их всасыванию. Противоположное действие антациды могут оказывать на кислые молекулы.

Всасывание большинства лекарственных веществ в значительной степени снижается под влиянием антацидных микстур. Для различных препаратов снижение всасывания под влиянием антацидов достигает 10-45%, а для тетрациклинов – 80%, и поэтому оно является клинически важным.

Возрастание рН кишечника под действием антацидов коррелирует с увеличением скорости всасывания аспирина из его кишечной лекарственной формы. Быстрое всасывание аспирина связано с более быстрым процессом растворения свободной кислоты при увеличении рН.

Способностью понижать биодоступность лекарственного препарата обладает активированный уголь, который как в желудке, так и в кишечнике эффективно адсорбирует различные лекарственные вещества. Следует отметить, что эффект активированного угля на уровне концентраций препарата в крови не ограничивается фа-

зой всасывания. Применение его после фазы всасывания вызывает значительное ускорение процесса элиминации препаратов из системного кровотока человека. Более быстрая элиминация связана с адсорбцией препаратов, которые секретируются из желудочно-кишечного тракта или другими путями.

Влияние заболеваний на биодоступность

Изменение уровней лекарства в условиях заболевания является результатом многих взаимодействий, включающих эффективность всасывания, печеночный и почечный клиренсы, эффективность перфузии органа, связывание лекарств с макромолекулами плазмы и тканей, пищу больного и, возможно, влияние других лекарств.

5.4. Биотрансформация лекарственных веществ

Под биотрансформацией, или метаболизмом понимают комплекс физико-химических или биохимических превращений лекарственных средств, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), которые легче выводятся из организма. В большинстве случаев метаболиты лекарственных веществ менее биологически активны и менее токсичны, чем исходные соединения. Однако биотрансформация некоторых веществ приводит к образованию метаболитов, более активных по сравнению с введенными в организм веществами. Например, ацетилсалициловая кислота – салициловая кислота; диазепам - дисметилдиазепам; дигитоксин – дигоксин; кодеин – морфин; кортизон – гидрокортизон.

Различают два типа реакций метаболизма лекарственных препаратов в организме: несинтетические и синтетические. Несинтетические можно разделить на две группы: катализируемые ферментом эндоплазматического ретикулума (микросомальные) и катализируемые реакциями другой локализации (немикросомальные). К несинтетическим реакциям относят окисление, восстановление и гидролиз. В основе синтетических реакций лежит конъюгация лекарственных веществ с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфаты, глицин, глутатион, метильные группы и вода). Соединение этих веществ с лекарственными препаратами происходит через ряд функциональных групп: гидроксильную, карбоксильную, аминную, эпоксидную. После завершения реакции молекула препарата становится более полярной

и, следовательно, легче выводится из организма. На биотрансформацию лекарственных средств в организме влияют возраст, пол, окружающая среда, характер питания, заболевания и т.п.

5.5. Выведение лекарственных веществ из организма

Различают несколько путей выведения (эксcreции) лекарственных веществ и их метаболитов из организма. К основным относят выведения с мочой, желчью и калом, меньшее значение имеют выведения с воздухом, потом, слюной и слезной жидкостью.

Выведение с мочой

Лекарственные препараты выводятся с мочой путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Большое значение имеет также их реабсорбция в канальцах почек. Кровь, попадающая в почки, фильтруется в клубочках. При этом лекарственные вещества проникают через стенку капилляров в просвет канальцев. Фильтруется только та часть препарата, которая находится в свободном состоянии. При прохождении через канальцы часть лекарственного вещества реабсорбируется и возвращается в плазму крови. Многие лекарственные вещества активно секретируются из капилляров и перитубулярной жидкости в просвет канальцев.

Выведение с желчью.

Из печени лекарственные вещества в виде метаболитов или в неизменном виде пассивно или с помощью активных транспортных систем поступают в желчь. В дальнейшем лекарственные препараты или их метаболиты выводятся из организма с калом. На выведение лекарственных средств с желчью влияет молекулярная масса соединений, их химическая природа, состояние гепатоцитов, интенсивность связывания препаратов с клетками печени.

6. Биологическая доступность

До 60-х годов предпосылкой всех методов оценки качества лекарств являлось признание химической и терапевтической эквивалентности, равно как и признание ответственности за лечебное действие только активной субстанции. Биофармация

как наука, не исключая существующих методов оценки качества лекарств (физических, химических показателей, в том числе органолептических свойств, идентификации и количественного определения действующих веществ и др.), предлагает свои специфические тесты, которые бы характеризовали лекарственные формы с биологической точки зрения.

Таким тестом стала биологическая доступность, характеризующая адсорбционные свойства и особенности фармакокинетики препарата, обусловленные комплексом химических и биологических факторов. Впервые национальные требования по биодоступности были введены в США в 1973 г. В 1974 г. это понятие признано 17-й Ассамблеей ВОЗ, в 1983 г. требование по определению биодоступности при разрешении препарата к медицинскому применению, а также при любом изменении состава или технологии узаконены и в нашей стране.. Основной задачей нового критерия оценки качеств лекарств – его биологической доступности – явилось обеспечение максимальной эффективности препаратов и предотвращение возможной терапевтической неэквивалентности.

Понятие о биологической доступности заимствовано из физиологии. В 1945 году был введен термин физиологической доступности, которая определялась отношением количества выведенного вещества с мочой за данный промежуток времени после введения тестовой дозы к количеству выведенного вещества за тот же интервал времени после введения вещества в виде раствора..

Биологическая доступность – это скорость и степень, с которой лекарственный препарат или фармакологически активное соединение всасывается из места введения в системный кровоток и становится доступным в месте биологического действия. Эта формулировка позволяет объединить определение биодоступности, данное Food and Drug Administration – FDA (США) и определение, предложенное американским фармацевтическим обществом. Согласно последней формулировке биодоступность - это степень и скорость, с какими активный ингредиент всасывается из лекарственного препарата и достигает системной циркуляции. При этом не упоминается о дальнейшей судьбе активного начала или его «активного метаболита».

Согласно определению, предложенному Американским фармацевтическим обществом, оценка биодоступности осуществляется на основании данных о содержании активного начала в крови и его выведении из организма. Необходимо под-

черкнуть, что время появления неизмененного лекарственного средства или его активного метаболита в крови может в значительной степени отличаться от времени его регистрации в месте действия. В то же время количественно оценить биодоступность большинства лекарственных веществ можно лишь путем определения их концентрации в крови или экскреции с мочой, поскольку определение концентрации в месте (местах) действия технически, как правило, неосуществимо.

В литературе различают два вида биологической доступности – абсолютная и относительная, или биоэквивалентность. Абсолютная биодоступность определяется сравнением скорости и степени всасывания исследуемого препарата после его внесистемного введения, с одной стороны, и стандарта после внутрисистемного введения – с другой. Относительная биодоступность, или биоэквивалентность определяется сравнением скорости и степени всасывания исследуемого препарата и скорости всасывания так называемого «стандарта» при одном и том же пути введения. Абсолютную и относительную биодоступность у человека чаще исследуют на здоровых людях для проведения чистого опыта и получения достоверных результатов.

В настоящее время известно, что интенсивность и продолжительность фармакологического ответа являются не только собственной функцией лекарственного препарата. Эти показатели зависят от характеристик его всасывания, распределения, метаболизма и выведения. Основываясь на приведенном выше определении биодоступности, можно отметить, что все перечисленные характеристики неразрывно связаны с понятием биологической доступности. Скорость и степень всасывания лекарственного вещества – это прямые характеристики биодоступности. Распределение препарата определяет его проницаемость через различные барьеры и доставку к месту его действия. Скорость и интенсивность биотрансформации лекарственного вещества определяют «эффект его первопрохождения через печень» при внесосудистом введении. Биодоступность препарата находится в прямой зависимости от этого показателя, а также от скорости элиминации неизмененного вещества или его активных метаболитов.

6.1. Биодоступность и биоэквивалентность лекарственных средств

В клинической практике уже давно отмечено, что препараты, содержащие одни и те же лекарственные вещества, но выпускаемые различными фармацевтическими фирмами, существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте возникновения и выраженности побочных эффектов.

Оказалось, что в большинстве случаев терапевтическая неэквивалентность препаратов, содержащих одни и те же лекарственные вещества, зависит от различий в их биологической доступности. В связи с этим возникло новое понятие – биоэквивалентность. Лекарственные препараты называют биоэквивалентными в тех случаях, когда они обеспечивают одинаковую концентрацию действующего вещества в крови и тканях организма. При изучении биоэквивалентных лекарственных препаратов наиболее значимы следующие параметры (табл. 1):

- 1) максимум, или пик концентрации лекарственного вещества в крови; (C_{\max})
- 2) время достижения максимальной концентрации; (T_{\max})
- 3) площадь под кривой изменения концентрации вещества в плазме или сыворотке во времени (AUC).

C_{\max} разных лекарственных форм должны показывать близкие значения и не должны выходить за пределы коридора минимальной эффективной (МЭК) и минимальной токсической (МТК) концентраций, то есть $MЭК < C_{\max} < MTK$.

T_{\max} отражает скорость всасывания и скорость наступления терапевтического эффекта. AUC отражает количество лекарственного вещества, поступившего в кровь после однократного введения препарата и позволяет сравнивать лекарственные препараты (или лекарственные формы). Если AUC существенно не отличаются, значит сравниваемые препараты обеспечивают поступление в кровоток одинакового количества лекарственного вещества.

Показатели, определяющие биоэквивалентность
двух лекарственных форм препарата

Показатель	Критерий
Биодоступность (СБД)	
C_{\max}	$< \pm 15-20\%$
T_{\max}	
AUC	

Первоначально критерием степени всасывания лекарственного вещества был взят относительный уровень в крови, создающийся при введении вещества в изучаемой и стандартной форме. Сравнивали, как правило максимальные концентрации лекарственного вещества. Однако, такой подход к оценке всасывания является неадекватным. Это побудило исследователей характеризовать степень всасывания не отдельными точками, а фармакокинетической кривой в целом, то есть зависимость концентрации лекарственного вещества в биологических жидкостях от времени.

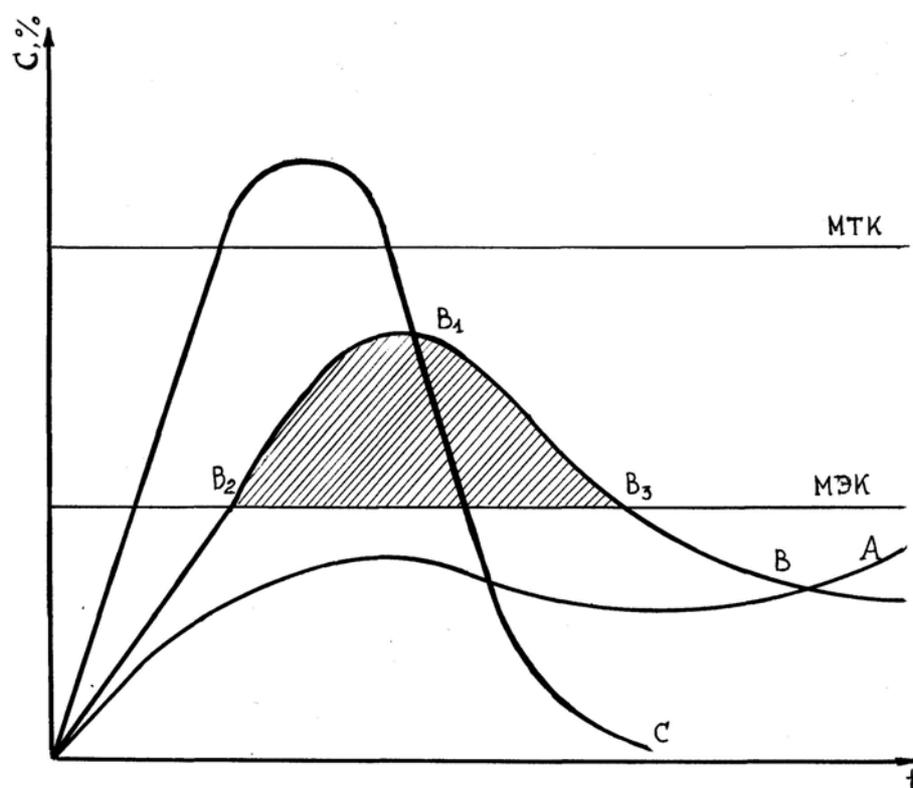


Рис. 5. Кривые фармакокинетики лекарственного вещества после введения его в лекарственных формах А, В и С.

Биологическая доступность (БД) лекарственных веществ – это степень, с которой оно всасывается из места введения в системный кровоток и скорость, с которой этот процесс происходит. В этом определении нашли свое отражение интегральный (степень всасывания) и кинетический (скорость всасывания) аспекты оценки биодоступности. А так как интегральное представление о кривой можно получить, измеряя площадь, ограниченную этой кривой с осью абсцисс, то и было предложено характеризовать степень всасывания лекарственного вещества величиной площади под соответствующей фармакокинетической кривой (AUC – area under curve).

6.2. Методы определения биодоступности.

Понятие об абсолютной и относительной биодоступности

Существует два основных метода определения биодоступности: ***фармакокинетический и фармакодинамический***.

Первый метод основан на измерении зависимости между концентрацией и временем или скоростью выделения лекарственного вещества с мочой после назначения одной или повторных доз.

Второй сводится к измерениям фармакодинамических или биохимических реакций на лекарственное вещество и его активные метаболиты.

Фармакодинамический метод является более сложным, поэтому определения чаще проводятся с помощью фармакокинетического метода, который позволяет установить, какое время и в какой концентрации лекарство находится в организме.

Исследования биодоступности проводятся в виде сравнительных экспериментов, в которых исследуемой лекарством сравнивается со стандартной лекарственной формой того же лекарственного вещества. При этом используются одинаковые дозы стандартного и исследуемого лекарственного препарата. В качестве стандартной лекарственной формы при определении “абсолютной” биодоступности применяется раствор для внутривенного введения. Внутривенная инъекция дает наиболее четкие результаты, так как вся доза поступает в большой круг кровообращения, и биодос-

тупность препарата в этом случае является наиболее полной, практически стопроцентной.

Однако, более распространено, определение относительной биодоступности. При этом стандартной лекарственной формой, как правило, служит раствор для внутреннего применения и лишь в случаях, когда препарат не растворим или неустойчив в водном растворе, может использоваться другая лекарственная форма для приема внутрь, например, суспензия микронизированного препарата или микронизированный препарат в желатиновых капсулах.

При фармакокинетическом методе определения биодоступности производят последовательно забор проб биологических жидкостей в течение определенного периода времени и определяют в них концентрацию препарата. Эту зависимость “концентрация – время” отражают графически в виде кривой, которую называют фармакокинетической (рис. 5)

Количественная оценка биодоступности (БД) должна включать две величины: степень биодоступности и скорость всасывания.

Рис. 6 дает представление об основных процессах массопередачи при всасывании ЛВ и позволяет математически определить параметры, характеризующие БД.

После внесосудистого введения лекарственного вещества в той или иной лекарственной форме доза (D) оказывается в организме в некотором депо (в желудочно-кишечном тракте при энтеральном введении, в мышечном депо при внутримышечном введении), откуда постепенно поступает в системный кровоток.



Рис. 6. Обобщенная схема, иллюстрирующая основные процессы при всасывании лекарственного вещества.

7. Способы изучения биодоступности

Фармакокинетика использует различные методы изучения закономерностей всасывания лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте, которые подразделяют на методы *in vivo*, *in situ*, *in vitro*.

Следует подчеркнуть, что как скорость всасывания, так и степень биодоступности относятся к процессу поступления лекарственного вещества в системный кровоток, а не к процессу высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы. Это особенно важно учитывать в случае энтерального введения лекарственного вещества, когда процесс поступления в системный кровоток является сложным и многостадийным. Он включает в себя дезинтеграцию лекарственной формы, растворение действующего начала в жидком содержимом, проникновение через слизистую, транспортировку в печень и прохождение через нее. В связи с этим можно с полной определенностью сказать, что методы тестирования препаратов *in vitro* не могут в принципе рассматриваться как универсальные методы изучения биодоступности. Наблюдаемые во многих случаях корреляции между параметрами БД и характеристиками, полученными *in vitro*, носят, как правило, частный характер. Аналогично исследования «всасывания» препаратов в желудочно-кишечном тракте *in situ* не могут дать информации о поведении лекарственного вещества в реальных условиях *in vivo*, так как эти экспериментальные модели не учитывают первого прохождения лекарственного через печень, которое влияет как на степень, так и на скорость поступления лекарственного вещества в системный кровоток.

7.1. Методы “*in vivo*”

а) *Определение степени биодоступности*

Количество лекарственного вещества, всосавшееся за все время $A_a(\infty)$ в идеале должно быть равно введенной дозе D . Однако в действительности возможны потери, например, вследствие ферментных процессов в печени, экскреции с калом и

др. В результате количество всосавшегося вещества за все время $t - A_a(\infty)$, как правило, меньше D : $A_a(\infty) = F \times D$, где $F < 1$.

Таким образом, фактор F характеризует степень биодоступности.

Для исследуемой лекарственной формы количество всосавшегося препарата в кровь: $A = F_x \times D_x$

Для стандартной лекарственной формы количество препарата, всосавшегося в кровь: $A = F_c \times D_c$

Степень биологической доступности выражается уравнением:

$$\text{СБД} = \frac{F_x}{F_c} 100\%.$$

Наиболее часто биологическую доступность определяют как процентное отношение количества неизменного лекарственного вещества, поступившего в системный кровоток за определенный интервал времени из исследуемой лекарственной формы, к количеству вещества, поступившего в кровь за такое же время из стандартной лекарственной формы. При этом условия проведения биологического эксперимента и дозы лекарственного вещества должны быть одинаковыми или близкими.

Наиболее точная оценка степени биодоступности может быть получена лишь при одновременном введении изучаемой лекарственной формы и внутрисосудистом введении. При этом одна из доз метится радиоактивным или стабильным изотопом, что дает возможность, применяя специально аналитическую технику (например, масс-спектрометрию), определять раздельно концентрации, создаваемые той или иной дозой. Однако этот метод не универсален, поскольку получение меченого лекарственного вещества не всегда возможно и сложно.

б) Оценка степени биодоступности с применением однократной дозы

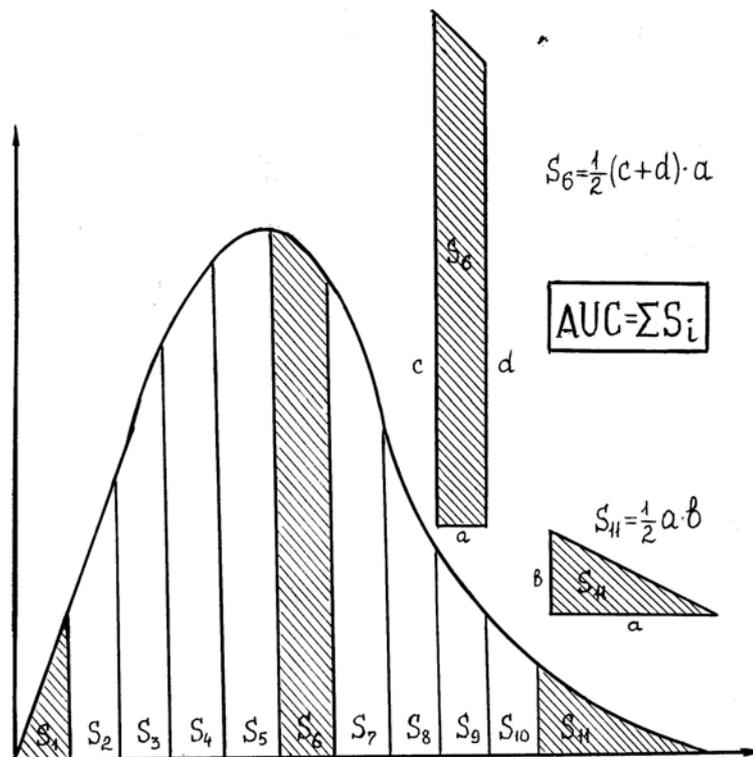


Рис. 7. Определение площади кривой фармакокинетики.

При различных путях внесосудистого введения лекарственного вещества при оценке степени биодоступности определяют величину отношения площади под фармакокинетической кривой исследуемой лекарственной формы к площади под кривой стандартной лекарственной формы (рис. 6):

$$\text{СБД} = \frac{D_c \text{AUC}_{(x)}}{D_x \text{AUC}_{(c)}} 100\%, \text{ где}$$

D_c и D_x – соответственно дозы веществ в исследуемой и стандартной лекарственных формах;

AUC_x – площадь под фармакокинетической кривой для исследуемого вещества и изучаемой лекарственной форме;

AUC_c – площадь под фармакокинетической кривой для этого же вещества в стандартной лекарственной форме.

При равных дозах степень биодоступности: $\text{СБД} = \frac{\text{AUC}_{(x)}}{\text{AUC}_{(c)}} 100\%$.

Проводя два полных фармакокинетических исследования: одно – после введения изучаемого препарата, другое – после внесосудистого введения стандартной лекарственной формы рассчитывают относительную биодоступность.

Абсолютную степень биодоступности определяют по тем же уравнениям, подставляя в них вместо данных, относящихся к введению стандартной лекарственной формы, данные, полученные после внутрисосудистого введения (когда это возможно) лекарственной формы.

в) Оценка степени биодоступности с применением повторяющихся доз

Для правильной оценки степени БД лекарств, предназначенных для длительного применения, проводят исследование с повторными дозами. Этот метод предпочтительнее в условиях клиники.

Пробы на анализ при этом методе можно получать лишь после того, как будет достигнута устойчивая концентрация вещества в крови, обычно после введения 5-10 доз и зависит от полупериода нахождения вещества в организме. В этом случае определяют максимальную концентрацию для стандартной лекарственной формы, а затем, через установленный интервал времени назначают вещество в исследуемой лекарственной форму и определяют максимальную концентрацию в крови. Расчет степени биодоступности ведут по формуле:

$$\text{СБД} = \frac{C_{x\max} D_c T_x}{C_{\text{СТ}\max} D_x T_c} 100\%, \text{ где}$$

C_x - максимальная концентрация для исследуемого препарата;

$C_{\text{СТ}}$ – максимальная концентрация для стандартного препарата;

D_x и D_c – дозы соответствующих препаратов;

T_x и T_c – время достижения максимальной концентрации после назначения исследуемой и стандартной формы.

Степень биологической доступности здесь может быть рассчитана и с использованием площади под кривой или значений максимальных концентраций. Площадь под кривой в этом случае измеряется в течение только одного интервала между дозами после достижения устойчивой концентрации, например, на рис. 7 - С6.

Положительной стороной назначения повторяющихся доз вещества является сравнительно высокое содержание вещества в крови, что облегчает проведение аналитических определений и повышает их точность.

г) *Оценка степени биодоступности по определению содержания выделяемого с мочой вещества или его метаболитов*

Определение степени биологической доступности по содержанию выделяемого с мочой вещества предусматривает выполнение ряда условий:

- 1) выделение хотя бы части вещества в неизменном виде;
- 2) полное и тщательное опорожнение мочевого пузыря при каждом заборе проб;
- 3) время сбора мочи, как правило, равняется 7-10 полупериодам нахождения препарата в организме. Именно за этот период успевает выделиться из организма 99,9% введенного лекарственного вещества. Желательны наиболее частые заборы проб на анализ, так как это позволяет более точно определить концентрацию вещества, расчет степени биодоступности ведут по формуле:

$$\text{СБД} = \frac{V_x D_c}{V_c D_x} 100\% , \text{ где}$$

V - количество выделенного с мочой неизмененного вещества после назначения исследуемой (x) и стандартной (c) лекарственной формы;

D_x и D_c – дозы соответствующих препаратов.

7.2. Методы “in situ”

Изолируют сегмент определенного участка кишечника и перфузируют его раствором лекарственного вещества. Об уровне всасывания судят по изменению концентрации вещества в перфузируемой жидкости или по его появлению в крови. Доля невсосавшегося лекарственного вещества экспотенциально зависит от длины петли кишечника, объемной скорости перфузии, коэффициента проницаемости мембраны. На транспорт веществ через перфузируемые органы in situ оказывает влияние концентрация, величина рН, осмотическое и гидростатическое давление растворов, толщина пристеночного слоя.

Метод изолированного кишечника крыс

Наиболее ценным среди методов *in situ* является метод вывернутого изолированного отрезка тонкого кишечника крыс. Этот метод широко применяется при изучении резорбционных и ферментативных процессов, а также для фармакокинетических и биофармацевтических исследований. Изолированный кишечник воспроизводит все возможные пути всасывания веществ, а также метаболические процессы. Инкубированные отрезки тонкого кишечника крыс сохраняют жизнеспособность, резорбционные и ферментативные свойства в течение двух часов.

Главный недостаток метода состоит в исключении фактора кровообращения, который ощутимо влияет на транспорт веществ. Всасывающийся субстрат поступает не в кровеносное русло, а через отверстия перерезанных сосудов брыжейки – в раствор Рингера-Локка, омывающий серозную оболочку.

Метод изолированного кишечника крыс позволяет получить отношение концентрации лекарственного вещества со стороны серозной и мукозной оболочек во времени для выяснения механизма всасывания лекарственного вещества. Если это отношение приближается к единице – речь идет о пассивной диффузии, если оно постоянно возрастает примерно до двух – речь идет об активном транспорте.

7.3. Методы “in vitro”

Совершенно ясно, что исследования *in vivo* не могут быть использованы для массовой оценки качества лекарственных форм и их стабильности. Для подобной оценки нужны простые, быстрые, точные методы *in vitro*, которые позволяют, при необходимости, проводить многократные исследования.

Опыты *in vitro*, основанные на определении скорости высвобождения (точнее, растворения) действующих веществ из лекарственной формы, дают информацию о переходе препаратов в “доступное” в физиологическом отношении состояние – в раствор, из которого они и могут абсорбироваться.

Однако, скорость растворения зависит от многих факторов, но в первую очередь от природы жидкой, растворяющей среды и интенсивности перемешивания. Поэтому выбор условий проведения эксперимента имеет первостепенное значение

для получения результатов, отражающих реальную биодоступность препарата при введении в организм.

Разработаны принципиально новые *in vitro* методы, которые позволили имитировать фармакокинетические изменения концентрации препаратов в организме. Создан целый ряд сложных приборов, которые позволяют проводить исследование препаратов в условиях, близких к условиям желудочно-кишечного тракта и обеспечивают автоматическую регистрацию показателей кинетики препаратов.

Методами *in vitro* изучается количественный перенос вещества через искусственные или естественные (биологические) мембраны. Для изучения пассивной диффузии используют мембраны из полидиметилсилоксана, этилцеллюлозы, лецитина, силиконового каучука, полиамида и др.

7.3.1. Распадаемость твердых лекарственных форм.

Распадаемость - это способность таблеток и капсул превращаться в частицы лекарственных и вспомогательных веществ при соприкосновении с водой (пищеварительными соками).

Разработка методов распадаемости началась в 20-30-х годах XX века. В Фармакопее США изменения в методике были сделаны в XVI издании (1960), а в Фармакопее СССР – в IX издании в 1961 году. В настоящее время тест «Распадаемость» принадлежит к стандартным способам оценки качества твердых лекарственных препаратов и включен во все современные фармакопеи мира, в том числе и Государственную фармакопею Украины (ст. 2.9.1 и 2.9.2, с. 151).

При разработке методов распадаемости учитывались такие параметры, как характер и количество среды, поверхностное натяжение и вязкость, температура, способ смешивания. В данном случае возможна корреляция результатов опытов *in vitro* и *in vivo*, проводимых при температуре 37° С с использованием искусственной пищеварительной жидкости с различным рН и различными образцами, имитирующими перистальтические движения пищеварительного тракта.

Приборы и методы оценки распадаемости в соответствии с тем, изменяется или нет взаиморасположение образцов и среды, можно разделить на динамические и

статические. Общим для этих методов является наблюдение за распадаемостью таблетки или капсулы в испытываемой среде с одновременным перемешиванием.

Испытание на распадаемость позволяет определить, распадаются ли таблетки или капсулы в пределах установленного времени, когда они помещены в жидкую среду в экспериментальных условиях.

Статические методы.

С точки зрения техники исполнения, статические методы очень просты. Суть методики заключается в следующем: таблетку помещают на сито, а временем распадаемости считают время, необходимое на то, чтобы частицы распавшейся таблетки прошли через сито. Основным недостатком этого метода заключается в том, что отдельные частицы распавшейся таблетки остаются на сите, ячейки которого забиваются клейкими вспомогательными веществами. В связи с этим определение времени распадаемости является неточным. Поэтому было предложено использование различных индикаторных приспособлений, например иглы с определенной нагрузкой и проволочной петли, которая давит на образец таким образом, что после его распада игла проходит через сито и сигнализирует об окончании процесса.

Разработка статических методов определения распадаемости стала первым шагом на пути создания современных методов фармако-технологических исследований лекарственных препаратов. В дальнейшем активное развитие получили динамические методы определения распадаемости.

Динамические методы.

К динамическим относятся методы, разработанные еще для пиллюль. Из них следует упомянуть метод Затурецкого, который с помощью циркуляции жидкости устранил трудности, связанные с задержанием частиц на сите. Необходимо отметить, что автор уже в 1947 году искал соответствие между временем распадаемости пиллюли *in vitro* и *in vivo*.

В современных динамических методах используются, как правило, движения образца в неподвижной жидкости (круговые, колебательные, поступательные).

Методы с равномерным вращательным движением образцов. Для определения используют устройства с цилиндрическим проволочным барабаном, который вращается в опытной жидкости. Вращение – медленное, до 6 об/мин, что соответствует движению соков в желудке. Для улучшения прохождения через сито частиц распавшейся таблетки в барабан вкладывают стеклянные палочки.

Методы с колебательным движением образца. Для определения используют устройство с проволочным барабаном из кислотоустойчивого материала, который в верхней части может быть открытым, то есть в него удобно вкладывать испытуемые образцы. Барабан выполняет не вращательное, а колебательное движение приблизительно до угла 85° С с частотой 6 циклов/мин. Подобное движение больше соответствует перистальтическим движениям желудочно-кишечного тракта, а таблетка никогда не падает резко, что не удается предотвратить в процессе вращения.

Методы с периодическим движением образца. Для определения используют вращающиеся пробирки. Таблетку вкладывают в пробирку, наполненную опытной жидкостью. Скорость вращения должна быть такой, чтобы падающая таблетка не коснулась дна пробирки. Опыт проводят параллельно в пяти пробирках. К недостаткам этого метода относятся трудность поддержания постоянной температуры в процессе опыта и помутнение, образующееся при непрерывном перемешивании содержимого. Поэтому был предложен ряд усовершенствований. Например, пробирку закрепляли в термостате, а для устранения погрешностей при наблюдении за помутневшей жидкостью содержимое пробирки по истечении 15 мин процеживали через сито, на котором должен оставаться нераспавшийся или нерастворившийся осадок.

В других устройствах изменение положения образцов достигается размещением их на сите, которое периодически совершает поступательные движения. Наиболее известным и практичным является устройство, принятое Фармакопеей США (изд. XIV), которое приводится и в последующих изданиях. Поскольку устройство получило распространение во всем мире, его можно рассматривать как международный стандарт.

В ГФУ приведено описание таких устройств для определения распадаемости таблеток и капсул (рис. 8), пессариев и суппозиториев (рис. 9). Рабочая часть указанного прибора состоит из жесткой корзинки с сетчатым дном, поддерживающей шесть цилиндрических стеклянных трубок *1*. Каждая трубка снабжена цилиндриче-

ским диском (рис. 8, в) из прозрачной пластмассы. Стеклянные трубки удерживаются вертикально сверху и снизу двумя накладными прозрачными пластмассовыми пластинами 2 и 4.

К нижней поверхности нижней пластины прикреплена сетка 5 из нержавеющей стальной проволоки. Пластины удерживаются жестко вертикальными металлическими стержнями по окружности.

Еще один металлический стержень 3 прикреплен к центру верхней пластины, что позволяет прикрепить корзинку к механическому устройству, которое может поднимать и опускать ее плавно с постоянной частотой в пределах 28-32 циклов/мин на расстояние от 50 до 60 мм.

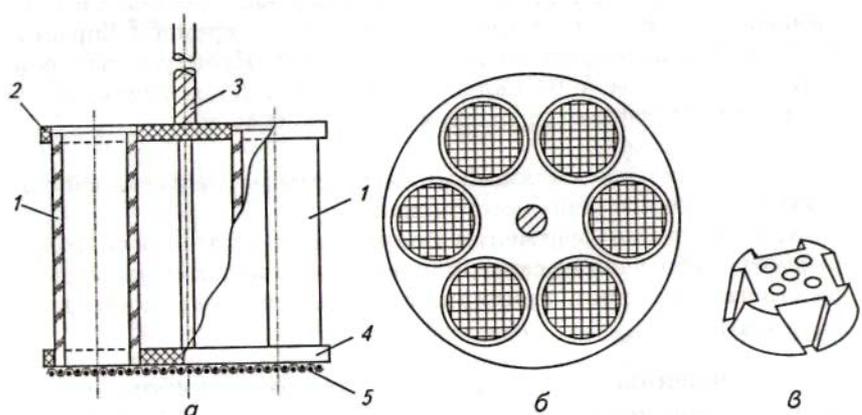


Рис. 8 Устройство прибора для определения распадаемости таблеток и капсул:
а – вид сбоку; *б* – вид сверху; *в* – пластмассовый диск

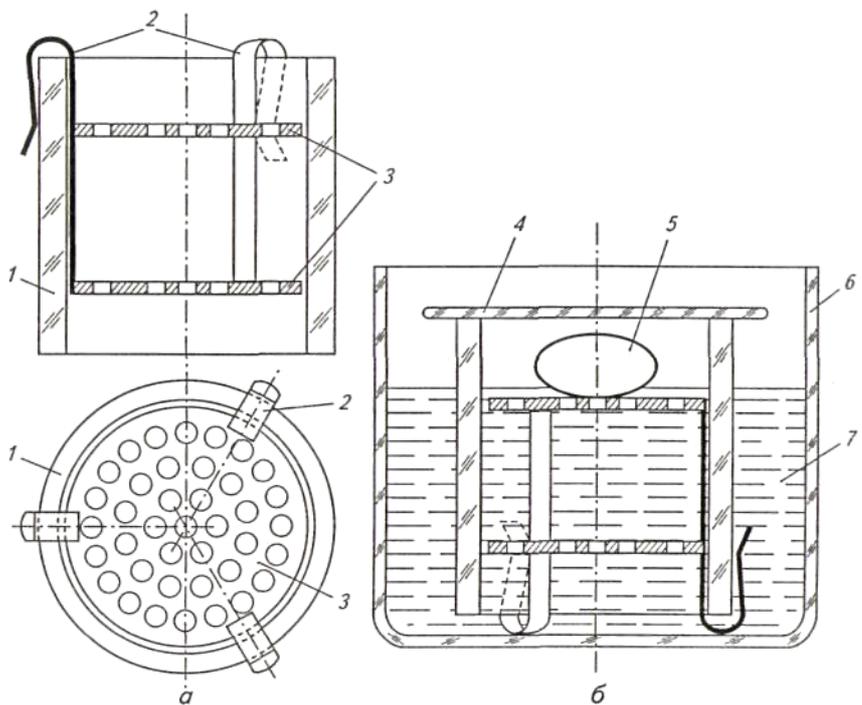


Рис. 9 Прибор для определения распадаемости суппозиторий и пессариев (по ГФУ)

Корзинку помещают в жидкость, указанную в соответствующей АНД, в подходящем сосуде (в стакане вместимостью 1 л). Объем жидкости должен быть таким, что, когда корзинка находится в крайнем верхнем положении, сетка должна быть, как минимум, на 15 мм ниже поверхности жидкости; когда же корзинка находится в самом нижнем положении, сетка должна быть на 25 мм выше дна сосуда, а верхние открытые концы стеклянных трубок – над поверхностью жидкости. Температуру жидкости от 36 до 38° С поддерживают с помощью подходящего устройства. Конструкция корзинки может изменяться при условии соблюдения указанных выше требований для стеклянных трубок и проволочной сетки.

Методика (ГФУ, с. 151). В каждую из шести трубок помещают одну таблетку или капсулу и, если указано, диск; опускают корзинку в сосуд с жидкостью, указанных в общих статьях и АНД. Включают прибор, по истечении указанного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток. Препарат выдерживает испытание, если распались все таблетки или капсулы. Испытание на распадаемость выдержано, когда на сетке:

- а) нет остатка;
- б) есть остаток, состоящий из мягкой массы, не имеющей ощутимо твердого несмачиваемого ядра;
- в) есть только фрагменты покрытия (таблетки) или только фрагменты оболочки на сетке, или, если были использованы диски, фрагменты оболочки, прилипшие к нижней поверхности диска (капсулы).

Определенными недостатками данного прибора можно назвать наличие вкладышей в трубках, которые существенно ускоряют распад таблеток и капсул, а также интенсивное движение корзинки, которое не соответствует перистальтическим движениям ЖКТ (движение корзинки должно быть более медленным, а амплитуда перемещений – короче).

Вместе с тем прибор удобен в использовании, позволяет учитывать физико-химические процессы, происходящие в организме, и дает воспроизводимые результаты. Поэтому на данный момент он широко применяется в научно-исследовательских работах и для контроля качества ЛС в фармацевтической промышленности.

Из перечня современного оборудования для определения распадаемости таблеток и капсул следует отметить приборы производства PharmaTest (Германия), модели PTZ Auto, которые возможно использовать для определения распадаемости таб-

леток и капсул в соответствии с фармакопеями США, Германии, Великобритании и Европейского Союза (рис. 4.2).

Модель PTZ Auto содержит качающий механизм, рабочий сосуд, встроенный циркулярный термостат с интервалом 25 – 40° С и точностью $\pm 0,5^\circ$ С, клавиатуру для ввода параметров, ЖК-дисплей, таймер, внешний температурный датчик для измерения температуры в бане или сосуде, плексигласовую водяную баню, устройство для освещения бани, укомплектованную корзинку с шестью дисками и стеклянный стакан вместимостью 1 л.

Модель PTZ Auto 2EZ представляет собой полностью автоматизированную версию прибора PTZ Auto с усовершенствованной электроникой и корзинами РТ-МКТ. Двойной анализатор поддерживает независимую работу каждой корзины, что позволяет максимально точно определить время распада каждого образца в корзине. Анализатор управляет лифтом, что существенно облегчает изменение испытательной среды.

Модель PTZ Auto 2EZ содержит три рабочих сосуда, два RS-232 интерфейса для внешнего контроля и передачи данных и внешний контролер РТЗ-К МКК. Высокопроизводительной системой из данного ряда моделей является PTZ Auto 4EZ, применяемая при проведении непрерывного тестирования. Она содержит четыре корзины РТ-МКТ, производит автоматическое измерение температуры среды и бани, автоматическую регистрацию точки распада, а также выдачу полного отчета о проведении испытания.

7.3.2. Фармацевтическая доступность

Важнейшим показателем, предлагаемым биофармацией, является ***фармацевтическая доступность*** (или тест растворимости, согласно старой терминологии), выражающая в количественных величинах (параметрах) степень, с которой действующее вещество высвобождается (растворяется) из лекарственного препарата и скорость, с которой этот процесс происходит.

Фармацевтическая доступность (ФД) – (тест растворимости) логически и закономерно связана с биологической (физиологической) доступностью, выражающей степень, с которой вещество всасывается (поступает) из места введения в системный кровоток, и скорость, с которой этот процесс происходит, так как процессы высвобождения (растворения) предшествуют процессам всасывания.

Процесс высвобождения лекарственного вещества – переход его в растворенном виде из лекарственного препарата в растворяющую среду – с некоторым приближением описывается известным уравнением диффузии:

$$\frac{dC}{dt} = K(C_0 - C), \text{ где}$$

$\frac{dC}{dt}$ – скорость растворения (высвобождения);

K – константа скорости растворения (высвобождения) мин^{-1} , час^{-1} ;

C_0 – исходное содержание вещества в лекарственном препарате;

C – содержание вещества в препарате через время t .

Проинтегрируем, прологарифмируем и преобразуем это уравнение, получаем:

$$K_t = \ln C_0 - \ln C, \text{ а, учитывая, что } C = C_0 - C_t, \text{ где}$$

C_t – количество вещества, переходящее в раствор за время t ,

Уравнение записывается следующим образом:

$$K_t = \ln C_0 - \ln(C_0 - C_t) \quad K_t = \ln \frac{C_0}{C_0 - C_t}.$$

В десятичных логарифмах это уравнение принимает вид:

$$K_t = 2,303 \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t}.$$

Отсюда константа скорости высвобождения K :

$$K_{\text{высв}} = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t}.$$

Исходя из полученного уравнения рассчитывают еще один параметр фармацевтической доступности – период полувывсвобождения ($t_{50\%}$)

$$t_{50\%} = \frac{0,693}{K_{\text{высв}}}, \text{ он выводится:}$$

$$t_{50\%} = \frac{2,303}{K} \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t} = \frac{2,303}{K} \lg \frac{100}{100 - 50} = \frac{0,693}{K}.$$

Для оценки еще одной величины фармацевтической доступности – степени высвобождения, предложено использовать соотношение площадей под кривыми кинетики высвобождения. Последние строятся в системе координат, как $C_t = f(t)$ (рис. 8).

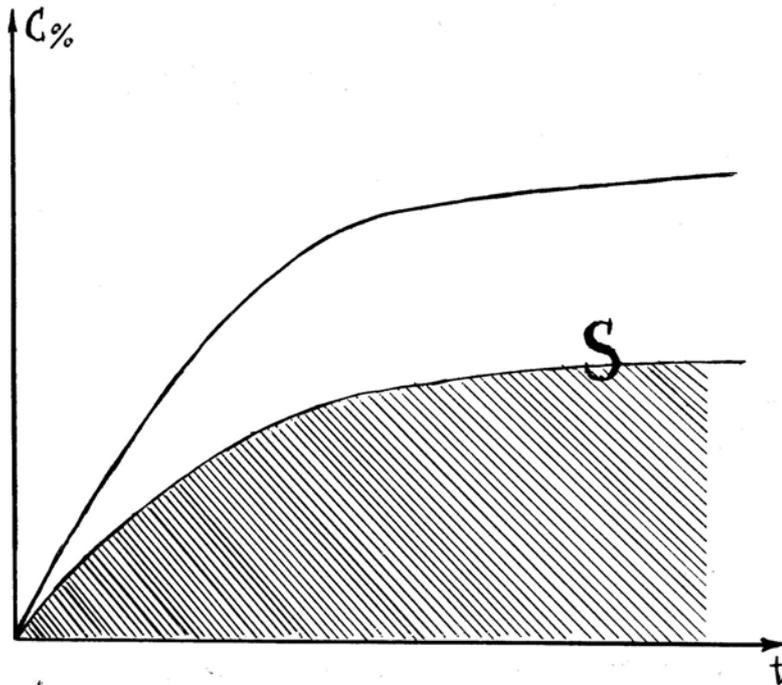


Рис. 10. Кривые кинетики высвобождения.

Планиметрическим способом вычисляется площадь под кривой кинетики высвобождения (растворения) вещества из исследуемого лекарства S_x к площади под кинетической кривой для стандартного (сравниваемого) лекарства $S_{ст}$, выраженное в процентах носит название *фармацевтической доступности (СФД)*:

$$СФД = \frac{S_x}{S_{ст}} 100\%.$$

В биофармацевтическом эксперименте убедительно доказано, что отношение площадей под кривыми кинетики высвобождения является степенью полноты высвобождения.

7.3.3. Тест растворения

В практике имеет место весьма частая, хотя и не обязательная, корреляция между скоростью растворения (высвобождения в растворяющую среду) препарата и степенью его биологической доступности. Тест растворения в первом приближении характеризует биологическую доступность и весьма широко применяется при оценке качества различного типа таблеток, желатиновых капсул, спансул, суппозиториев.

Впервые тест “Растворение” (общие положения разработаны и внесены в Фармакопею США XVIII. В последних изданиях Фармакопей США (XX, XXI, XXII и др.) требования теста индивидуализированы и отражены в частных статьях. Опыт США и других зарубежных стран показывает, что необходима индивидуализация тестов “Растворение”, так как для каждого препарата нужны свои условия максимального перехода в раствор. В Фармакопею США XXII кроме теста “Растворение” введен тест “Высвобождение”, предназначенный для пролонгированных лекарственных форм и трансдермальных систем. В Германии тест “Высвобождение” введен в нормативную документацию на суппозитории и мази.

Для разработки индивидуальных тестов “Растворение” необходимо провести исследования по сравнительной оценке методов корреляции опытов *in vivo* и *in vitro*. Сейчас используются графический и корреляционный методы, с помощью которых не всегда можно установить, какое количество высвободившегося вещества коррелирует с его терапевтической концентрацией. При исследовании целесообразно использовать для корреляции такие показатели, как среднее время растворения и среднее время всасывания, которые дают высокий коэффициент корреляции. Корреляция указанных показателей требует проведения широкого эксперимента с использованием современных математических, фармакокинетических и физико-химических методов исследования).

Принцип проведения теста «Растворение» заключается в следующем.

При проведении этого теста предполагается, что всасывание большинства лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте происходит посредством пассивной диффузии ингредиентов через липофильные мембраны пищеварительного тракта и с некоторым приближением может быть выражено уравнением Фика:

$$\frac{dC}{dt} = K(C_1 - C_2),$$

где K – константа диффузии.

Скорость диффузии лекарственного вещества пропорциональна концентрации (количеству) препарата, оказавшегося растворенным в месте всасывания. Поэтому с увеличением количества растворенного препарата возрастает скорость диффузии. В реальных условиях играют роль и некоторые другие факторы, в первую очередь, всасывающая поверхность, степень заполнения кишечной трубки.

Чем интенсивнее будет происходить высвобождение препарата из лекарственного вещества в раствор, тем скорее и полнее лекарственное вещество будет абсорбироваться. Отсюда возникает стремление использовать такие технологические приемы в производстве лекарств, которые способствовали бы более быстрому растворению лекарственного вещества. В связи с этим тесту растворимости и придают такое большое значение при оценке качества таблетированных препаратов.

Методы определения скорости растворения обычно классифицируют исходя из объема среды, ее подвижности, значений рН среды и других физических показателей. Удобнее всего все методы определения скорости растворения подразделять на методы с естественной конвекцией растворяющей среды и с принудительной конвекцией.

а) Методы с естественной конвекцией растворяющей среды

Лекарственные формы (таблетки или капсулы) помещают в относительно неподвижный растворитель, перемешивание в котором осуществляется благодаря разности удельных весов. Различают три разновидности этого метода: сольвометрия, метод подвешенной таблетки и метод неподвижного диска (рис. 11).

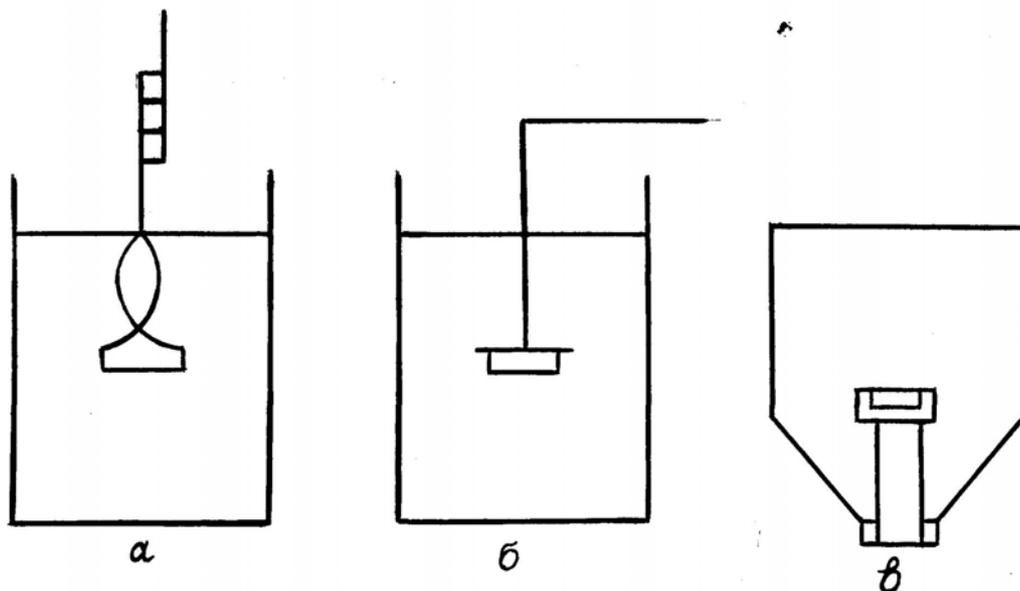


Рис. 11. Методы с естественной конвекцией растворяющей среды.

а) При сольвометрии лекарственную форму помещают в специальный приемник в форме лодочки, который погружается в растворяющую среду. “Лодочка” соединяется стрелкой со специальной калибровочной шкалой. Вместе с “лодочкой” до нижней позиции погружается и шкала, которая поднимается вверх по мере растворения ингредиента и таблетки.

б) В случае метода подвешенной таблетки лекарственная форма крепится к алюминиевой полоске, соединенной с рычагом баланса и поддерживается так в течение всего процесса растворения.

в) При методе неподвижного диска лекарственную форму (таблетку) помещают в гнездо акрилового держателя, вводимого в сосуд объемом 25 мл. Сосуд наполняют 0,1N раствором соляной кислоты. Скорость растворения определяют в перевернутом сосуде при постоянной температуре (37°C) путем забора пробы растворителя для анализа через установленные интервалы времени.

б) Методы с искусственной конвекцией растворяющей среды

Методы с искусственной (принудительной) конвекцией растворяющей среды предусматривают постоянный контакт исследуемой лекарственной формы с новыми порциями растворителя. Обычно эти методы подразделяются на: метод Врубле, метод цилиндра (мензурки), метод качающейся трубки, метод вращающегося диска, метод встряхивания, метод Souder и Ellenbogen (рис. 12).

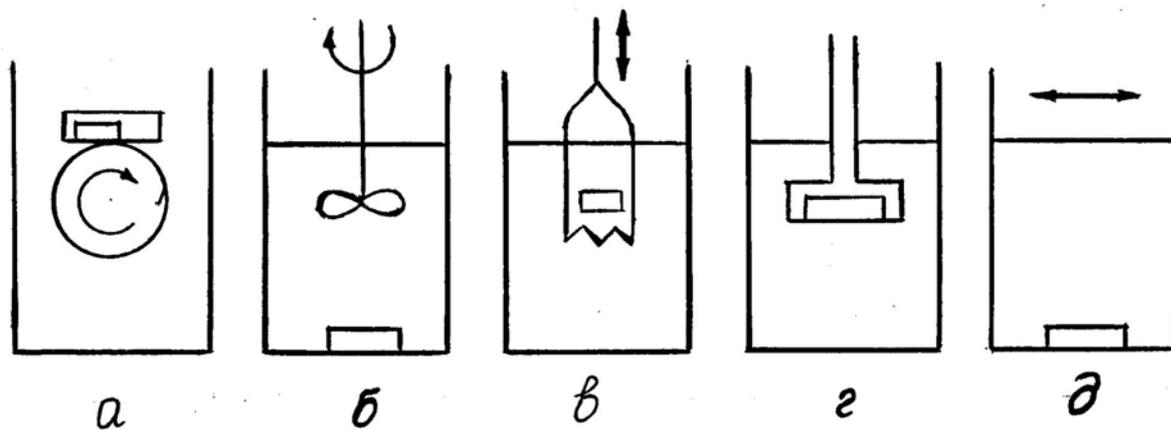


Рис. 12. Методы с искусственной конвекцией растворяющей среды.

1. Метод Врубле. Твердую лекарственную форму помещают в неподвижные трубки, находящиеся в растворяющей среде. Трубки крепят к диску, вращающемуся со скоростью 6-12 об/мин. В приборе поддерживается постоянная температура 37°C. Обычно растворимость определяют после дезинтеграции лекарственной формы (таблетки) (а).

2. Метод с пропеллерной мешалкой. Определение осуществляют в приборе, который представляет собой сосуд емкостью 400 мл, содержащий 250 мл растворяющей среды. Исследуемую таблетку опускают на дно емкости. Перемешивание производят трехлопастной мешалкой, которая погружается на глубину 27 мм и вращается со скоростью 59 об/мин. Длина полиэтиленовых лопастей мешалки 5 см. Скорость вращения мешалки должна быть такая, чтобы таблеточная масса не взбалтывалась. Пробы берут через установленные интервалы (б).

3. Метод качающейся корзинки. Определение скорости растворения твердых пероральных лекарственных форм производится в среде 0,1н HCl параллельно с определением времени распада (в).

4. Метод вращающегося диска предложен для плоских таблеток. Таблетку укрепляют в специальном держателе (зажиме) из акрилового пластика так, чтобы действию растворяющей среды подвергалась только одна плоскость. Скорость растворения определяют в 0,1н растворе соляной кислоты, 200 мл которой наливают в 500-миллилитровую круглодонную колбу. Таблетка с держателем погружается в растворяющую среду на глубину 25 мм. Перемешивание жидкой среды обеспечивается

мешалкой, вращающейся со скоростью до 400 об/мин. Забор проб происходит через установленные промежутки времени, объем каждой пробы составляет 5-10 мл. После взятия пробы в сосуд добавляют равное количество чистого растворителя. Все исследования выполняются при температуре растворяющей среды $37 \pm 0,1^\circ\text{C}$ (г).

5. Метод встряхивания. Испытуемую твердую лекарственную форму помещают в колбу Эрленмейера объемом 150 мл, куда наливают 50 мл 0,1н раствора соляной кислоты при 37 ± 1 С. Частота колебаний колбы 65 кол/мин. (д).

6. Метод Souder и Ellenbogen. Таблетку помещают в склянку объемом 90 мл, содержащую 60 мл растворяющей среды температуры 37°C и вращающуюся со скоростью 40 об/мин. Время от времени склянку извлекают для анализа.

в) Прибор "вращающаяся корзина"

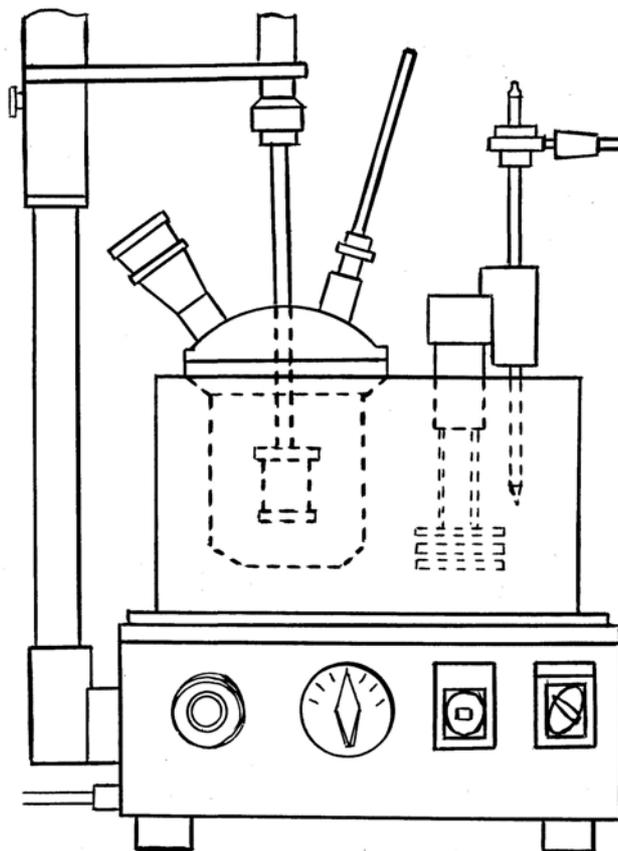


Рис. 13. Прибор «Эрвека» (прибор «вращающаяся корзина»).

Для оценки растворения используют прибор «вращающаяся корзина». Основной частью прибора является цилиндрической формы сетчатая корзина с отверстиями диаметром 0,25 мм, в которую помещают испытуемый образец. Корзина

вращается с среде растворения (объем до 1 л) со скоростью 50-200 об/мин. С помощью термостата поддерживается температура $37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.

Среда растворения – вода, растворы кислоты хлороводородной, буферные среды с различными значениями рН и др. Испытуемый образец (таблетку или капсулу) помещают в сухую корзинку, которую опускают в среду растворения так, чтобы расстояние до дна сосуда было 20 ± 2 мм. Сосуд накрывают крышкой, затем приводят во вращение, режим которого обусловлен в частной статье или составляет 100 об/мин.

Через время, указанное в частных статьях, или через 45 мин. Отбирают пробу раствора, которую фильтруют через фильтр «Владипор» или «Миллипор» с диаметром пор 0,45 мкм. В фильтрате проводят количественное определение действующего вещества.

Для каждой серии лекарственной формы рассчитывают количество вещества, перешедшего в раствор (в % от 100%), как среднее для 5 таблеток или капсул.

Серия считается удовлетворительной, если при растворении в воду перешло за 45 мин. (при режиме перемешивания 100 об/мин) в среднем не менее 75% действующего вещества от содержания в лекарственной форме.

Германская фирма «Эрвека» выпускает прибор, позволяющий одновременно определять растворимость 6 образцов. Он состоит из 6 колб вместимостью 100 мл, помещенных в общую водяную баню. Платформа поддерживает 6 корзинок и их моторчики. Общий мотор приводит в движение корзинки (постоянная скорость их вращения обеспечивается тахометрическим генератором), скорость вращения указывается на циферблате (рис. 13).

г) Прибор «вращающаяся лопасть»

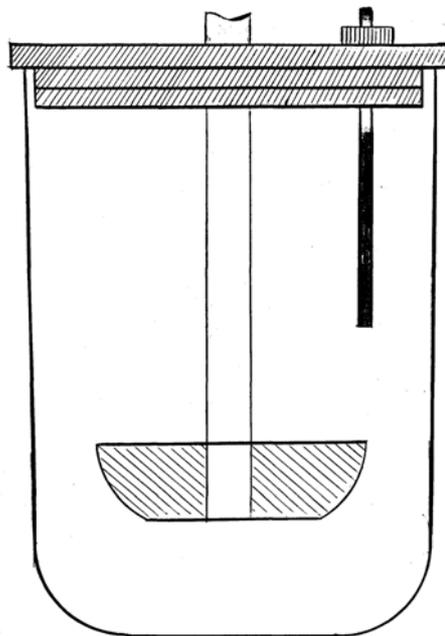


Рис. 14. Прибор «вращающаяся лопасть».

Прибор представляет собой аппаратуру с листовой мешалкой. Состоит из цилиндрического сосуда из боросиликатного стекла или другого прозрачного материала со сферическим дном вместимостью 1000 мл. На крышке имеется отверстие для стержня мешалки, на конце которого перпендикулярно к нему крепится смесительный лист-лопасть, имеющий форму ограниченного двумя параллельными линиями кругового сегмента. Смесительный лист проходит через середину стержня таким образом, что его нижний край совпадает с концом стержня. Стержень крепится так, что его ось отклоняется от оси сосуда максимум на 2 мм. Между нижним краем смесительного листа-лопасти и дном сосуда остается 25 мм (рис. 14).

7.3.4. Многофазные методы для определения скорости растворения и высвобождения ЛВ из ЛФ

В условиях возрастающего интереса к моделированию процесса всасывания и высвобождения *in vivo* большое значение придается так называемым многофазным моделям, которые в зависимости от типа мембранной фазы делятся на мембранные модели и модели распределения.

Мембранные модели предусматривают перенос лекарственного вещества через полупроницаемые мембраны. На этих принципах построены такие приборы, как «Резотест», «Резомат-1», «Резомат-2», стимулятор всасывания «Сарториус» (модель Stricker).

а) Двухфазные методы. Прибор “Резомат-1”.

При помощи двухфазных *in vitro* методов можно изучать растворимость и распределение лекарственного вещества (отношение равновесия и переноса). Прибор “Резомат-1” функционирует по принципу принудительной конвекции растворяющей среды с постоянным удалением из нее растворенного лекарственного вещества (рис.13).

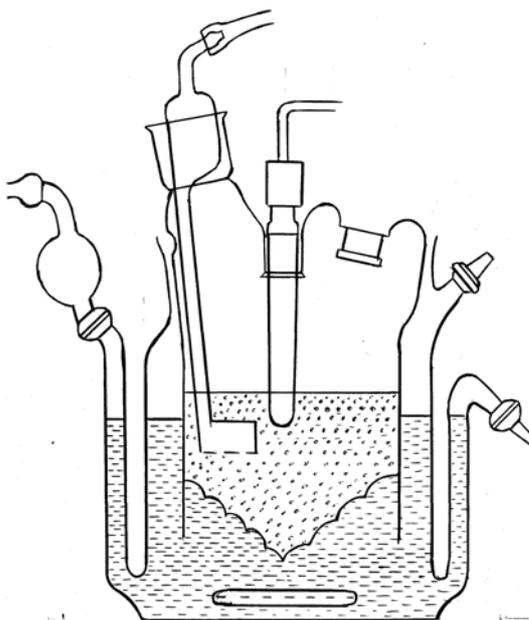


Рис. 15. Прибор Resomat – 1.

Так в приборе “Резомат-1” высвобождение лекарственного вещества из исследуемой лекарственной формы в раствор происходит в водной фазе, при постоянно меняющемся значении рН (от 1,2 до 7,8). Этим пытаются имитировать среду желудочно-кишечного тракта. Водная фаза находится в гидростатическом равновесии с липидным растворителем (хлороформ). Слой разделения вода/раствор липида представляет при этом модель липидной мембраны. Высвобождающийся в раствор препарат непрерывно, под действием давления, проникает через специальный фильтрующий материал (туффовый фильтр) и вступает в контакт с липидной фазой. Распределение лекарственного вещества ускоряет быстро вращающийся пограничный слой, что достигается с помощью магнитной мешалки.

В связи с постоянным переходом растворенного препарата из водной фазы в хлороформную водная фаза сохраняет основные динамические свойства, характерные для непрерывного процесса всасывания аналогичного препарата из раствора в желудочно-кишечный тракт. Увеличение концентрации препарата в липидной фазе соответствует приблизительно прогрессирующему всасыванию и непрерывно или через выбранные интервалы времени определяется спектрофотометрически. При отборе проб раствор постоянно пополняется чистым растворителем.

Соотношение растворимости и распределения при различных значениях рН можно представить на графике как кривую всасывания.

б) Трехфазные методы. Прибор "вращающаяся колба"

Основным назначением моделей распределения является исследование перехода активного вещества через жидкий барьер между донорной и акцепторной частями, находящийся в контакте с обеими, и не смешивающийся с ними. Здесь предпочтение отдается модели "вращающаяся колба" (Koch) (рис. 16).

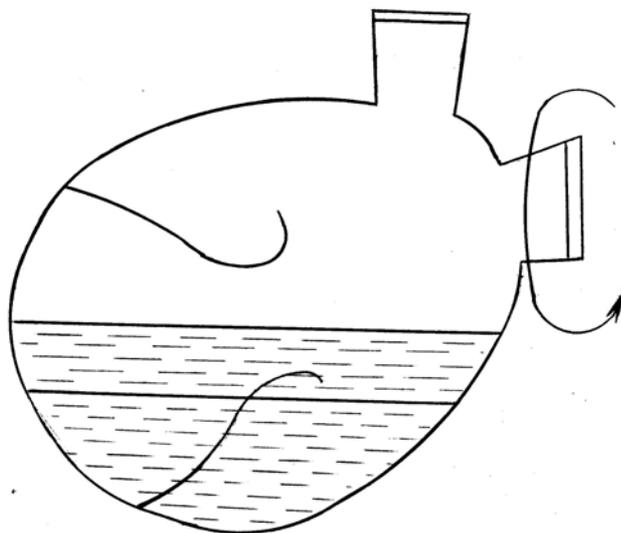


Рис. 16. Прибор «вращающаяся колба» Kocha.

В том случае, когда полученные результаты должны использоваться для оценки биологической доступности, необходимо выявить взаимосвязь данных *in vitro* и *in vivo*, то есть найти корреляцию. Лишь тогда, когда удастся получить четкую и вместе с тем достоверную корреляцию *in vivo*, методика *in vitro* может быть использована для контроля биодоступности.

Среди трехфазных методов наиболее интересны липидмембранные аппараты, при помощи которых можно определить фармакокинетические свойства лекарственного препарата, их транспортируемость. В аппарате этого типа лекарственное вещество диффундирует из искусственного желудочного или кишечного сока через искусственную липидную мембрану в искусственную плазму.

В качестве моделей липидного барьера могут использоваться неполярные жидкости (хлороформ, пентан, гексан, гексиловый и октиловый спирты, бензол, толуол, циклогексан). В аппаратах с жидкой мембраной две водные фазы соединяются друг с другом через органическую жидкость. При этом интенсивность переноса вещества определяется коэффициентом распределения вещества в системе липид – раствор лекарственного вещества в искусственном желудочном или кишечном соке.

в) Прибор “Сарториус”

Прибор “Сарториус” представляет собой установку, включающую две модели, которые позволяют изучать скорость растворения и скорость всасывания твердых лекарственных веществ и устанавливать зависимость скорости всасывания от свойств растворимости твердого лекарственного вещества в желудочно-кишечном тракте.

1. Модель по определению растворимости. Модель по определению растворимости обеспечивает проведение исследований в условиях, которые близко моделируют условия прохождения лекарственного вещества из желудка в кишечник. Для этого желудочный сок (рН 1,2), находящийся в камере растворения через 30 минут превращают в искусственный кишечный сок (рН 6,5).

Во время испытания камера вращается вокруг горизонтальной оси, имитируя, таким образом, перистальтическое движение желудка и кишечника. По мере растворения лекарственного вещества, определенный объем содержимого камеры для растворения через определенные промежутки времени автоматически проталкивается из камеры на фильтр. С помощью шприца эти порции переносятся в коллектор для сбора фракций или в тодельную емкость. Таким образом моделируется эффект всасывания: коллектор в данном случае аналогичен плазме. Объем жидкости в ка-

мере растворения во время испытания остается постоянным (100мл), убыль объема при отборе проб восполняется за счет буферного раствора.

2. Модель всасывания. Модель всасывания состоит из диффузионной камеры с двумя отсеками, разделенными посредством особого липидного барьера. В один из отсеков помещается 100мл искусственного желудочного или кишечного сока, в которых испытуемое вещество растворяется, а в другой 100 мл искусственной плазмы (рН 7,5). Барьер липида (двух типов) состоит из инертной основы (мембранный фильтр “Сарториус”), поры которой наполнены жидкой липидной фазой. Важной чертой прибора “Сарториус” является то, что барьер липида имеет проницаемость желудочных и кишечных стенок. В ходе диффузии лекарственного вещества в искусственную плазму определяют константу скорости диффузии, которая является прямо пропорциональной соответствующей константе скорости всасывания.

Полуавтоматический принцип действия прибора “Сарториус” позволяет использовать его для контроля качества лекарств. Он может быть полезным при разработке технологии твердых лекарственных форм (таблетки, гранулы, порошки, суспензии), так как обеспечивает информацией о том, как изменяется скорость высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы в зависимости от фармацевтических факторов, и как это влияет на скорость всасывания.

7.3.5. Методы исследования фармацевтической доступности из мягких лекарственных форм

а) Определение скорости растворения (высвобождения) лекарственных веществ из суппозиториев

1. Определение скорости растворения (высвобождения) лекарственных веществ из суппозиториев может осуществляться следующим образом. Суппозитории помещают в стеклянные цилиндры, содержащие по 20 мл очищенной воды, нагретой до 37⁰С, плотно закрывают резиновыми пробками и ставят в термостат на 10 мин (в термостате поддерживается температура 37⁰С). Каждые 2 мин цилиндры встряхивают 5 раз. Через 10 мин цилиндры вынимают из термостата, быстро погружают в холодную воду. После застывания суппозиторной массы (через 5 мин охла-

ждения) сливают жидкую часть (раствор, суспензию или эмульсию действующих веществ). В сливе определяют содержание «высвободившихся» (или перешедших в раствор) препаратов. В цилиндры, содержащие суппозиторные массы, добавляют вновь 10 мл воды и операцию проводят 3-4 раза.

2. Метод растворения.

Около 2,5 г (точная навеска) мелкоизмельченных суппозиториях помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, добавляют 25 мл воды, нагревают на водяной бане до полного расплавления основы и нагревают еще в течение 3-4 мин. Далее смесь охлаждают до 15-20°C, фильтруют через бумажный фильтр в мерную колбу, доводят объем до метки. Затем раствор анализируют. При анализе суппозиториях, приготовленных на водорастворимой основе, количественное содержание проводят и в контрольном опыте, т.е. в основе без препарата.

б) Метод диализа (для пероральных лекарств, суппозиториях, мазей с водорастворимыми препаратами)

В качестве диализной мембраны используют пленки из натуральных или полимерных материалов (переживающая кожа животных, стенка желудка и кишки, яичная оболочка, целлофан, поливинилхлорид, пленки из ацетата целлюлозы, полиамида и др.) В качестве среды, в которую диализируется вещество, можно использовать воду, физраствор, раствор Рингера и др.) Процесс обычно ведется в термостате при 37°C. Диализную трубку длиной 15 см, сечением 10 см², на одном конце которой закреплена целлофановая мембрана, опускают на глубину 2-3 мм в термостатированный сосуд (химический стакан (250мл), содержащий 30 мл очищенной воды (или другой среды). После достижения температуры 37±0,5°C на целлофановую мембрану опускают или равномерно наносят исследуемую лекарственную форму. Отбор проб диализата в каждом случае производят с помощью пипетки через равные интервалы времени. Взятые пробы анализируют химическими или физико-химическими методами.

в) Разделительный метод (для пероральных лекарств, суппозиториях и мазей с водорастворимыми препаратами)

По этому методу используется способность полного перехода высвобождающегося в водной фазе препарата в органический растворитель, образующий один слой в приборе. Вода, раствор соляной кислоты, физраствор и др. образуют другой слой.

Пробу лекарственной формы помещают в водной фазе. Переход препарата в гидрофобную фазу осуществляется как естественной конвекцией, так и при периодическом взбалтывании. Через заданный промежуток времени (30-120 мин.) воду сливают, а в органическом растворителе определяют содержание препарата.

г) Диффузия в гель (для мазей и суппозиториев)

Для проведения испытания готовят чашки Петри с агаровым или желатиновым гелем с вырезанными лунками (диаметр 8 мм). В лунки вносят исследуемые образцы лекарственных форм. Степень высвобождения препарата из лекарственной формы фиксируется по радиусу окрашенной зоны, которая образуется при взаимодействии препарата со специально подобранным индикатором. Индикатор вводится либо в процессе приготовления геля, либо наносится разбрызгиванием на поверхность чашки через определенное время контакта геля с лекарственной формой.

Кроме названных методов для мягких лекарственных форм используются также методы окрашенных комплексов и метод микроскопии.

7.3.6. Методы исследования фармацевтической доступности в твердых лекарственных формах.

К биофармацевтическим методам оценки качества твердых лекарственных форм относятся: скорость растворения и биологическая доступность.

Скорость растворения определяется согласно новой ОФС 42-0003-04 «Растворение», введенной взамен ОФС 42-0003-00. Новая ОФС "Растворение" составлена с учетом опыта работы по действующей статье, результатам экспериментальных исследований, последних изданий ведущих зарубежных Фармакопей, включая Европейскую (Ph. Eur.), Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ), замечаний и

предложений со стороны заводов и фармацевтических комиссий Фармакопейного комитета.

Изменения (по сравнению со старой ОФС42-0003-00), которые носят принципиальный характер.

Общие положения:

1. Приводится определение "Растворение": количество действующего вещества, которое в условиях, указанных в частной ФС, за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы.

2. Указываются условия проведения испытаний, которые должны быть в частной фармакопейной статье на конкретную лекарственную форму, это:

- используемый тип аппарата;
- среда растворения (состав, объем, температура);
- скорость перемешивания (вращения) мешалки для аппаратов: «вращающаяся корзинка» и «лопастная мешалка» или скорость потока среды растворения для «проточной ячейки»;
- время отбора проб;
- аналитический метод определения лекарственного вещества или лекарственных веществ, высвободившихся в среду растворения;
- процентное содержание лекарственного вещества или лекарственных веществ, которые должны высвободиться в среду растворения за нормируемое время.

3. В зависимости от скорости высвобождения лекарственных веществ все твердые дозированные лекарственные формы подразделяются на группы:

1-я группа: таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; капсулы.

2-я группа: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; кишечнорастворимые капсулы и другие кишечнорастворимые твердые дозированные лекарственные формы.

3-я группа: таблетки и капсулы с модифицированным высвобождением.

4. Испытание «Растворение» для многокомпонентных твердых дозированных лекарственных форм допускается проводить по наименее растворимому лекарственному веществу.

Аппараты.

Дополнительно к приборам "Вращающаяся корзинка" и "Лопастная мешалка" , указанным в старой статье ОФС 42-0003-00, добавляется прибор «Проточная ячейка».

Среда растворения

В качестве среды растворения могут применяться: вода очищенная; 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной; буферные растворы с рН 6,8-7,6; другие растворы, указанные в частных фармакопейных статьях. Помимо водных растворов в отдельных случаях могут быть использованы водные растворы с добавлением ферментов (то же самое имеется и в фармакопеях Европейской, США, Англии, Украины). Уточнен объем среды растворения 900 мл, но не менее 500 мл, если нет других указаний в частной фармакопейной статье. Температура среды растворения должна быть $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ на протяжении всего исследования.

Скорость вращения

Указывается скорость вращения 100 об/мин для аппарата «вращающаяся корзинка» и 50 об/мин для аппарата «лопастная мешалка».

Время отбора проб

Для каждой из трех групп лекарственных препаратов указывается свое время отбора проб.

Для первой группы (таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; капсулы) - один нормируемый временной интервал (45 мин.)

Для второй группы (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; кишечнорастворимые капсулы и другие кишечнорастворимые твердые дозированные лекарственные формы) - два отдельных нормируемых временных интервала (кислотная стадия через 120 мин и щелочная через 45 мин).

Для третьей группы (таблетки и капсулы с модифицированным высвобождением) - не менее трех временных интервалов.

Аналитический метод определения лекарственных веществ должен быть указан в частной статье. В этот же раздел вводится понятие "суммарная проба", когда определение растворения невозможно из одной единицы лекарственной формы и определение растворения из многокомпонентных лекарственных форм производится по наименее растворимому лекарственному веществу.

Методика проведения испытаний

Дополнительно проводятся одна из двух методик проведения испытания для второй группы лекарственных препаратов (две стадии: 1- кислотная, 2- щелочная) и по "суммарной пробе". Для третьей группы препаратов методика проведения испытания должна быть указана в частной статье.

Интерпретация результатов

В этом разделе значительные изменения:

Во-первых, изменено количество образцов - берется 6 и если один результат не соответствует норме, то испытания повторяют еще на 6 единицах, которые все должны выдерживать требования. Расчет для серии ведется как среднее из 12 определений.

Во-вторых, ранее расчет количества, перешедшего в раствор лекарственного вещества, проводился от количественного содержания его в лекарственной форме, принятого за 100%, в новой - от содержания указанного на этикетке (это избавляет от учета допустимых отклонений при количественном определении и определении однородности содержания).

В-третьих, норма растворения 70% , (а не 75%) за 45 минут. Что особенно важно, требование 70% должно выдерживаться для каждой таблетки или капсулы. Время 45 минут считается вполне приемлемым для большинства препаратов обычного (немодифицированного) растворения. Эти нормы указаны и в фармакопеях США, Англии, Европейской.

При проведении испытания "суммарной пробы" из 6 таблеток или капсул количество лекарственного вещества, перешедшего в раствор, должно соответствовать нормируемому количеству в частной статье с избытком 10%.

Испытание желудочно-резистентных таблеток проводят на 6 единицах лекарственной формы для каждой стадии.

При проведении испытания таблеток с модифицированным растворением (высвобождением) должны учитываться результаты растворения, полученные не менее чем для трех временных интервалов.

Биологическая доступность - это степень и скорость, с которой лекарственное вещество из лекарственной формы всасывается в кровь. Она определяется после однократного или многократного приема лекарственной формы. Рассчитываются сле-

дующие показатели: максимальная концентрация лекарственного вещества в крови, время ее достижения, площадь на графике под кривой "концентрация-время" и степень биологической доступности. Последний показатель представляет собой отношение площади под кривой "концентрация-время" стандартной лекарственной формы и площади под кривой "концентрация-время" испытуемой лекарственной формы.

Требования по оценке качества лекарственных форм, и в частности, таблеток, отражены в отраслевом стандарте 91500.05.001-00 "Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения", утвержденном Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 388 от 01.11.2001.

Методика определения биологической доступности указана в Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, Москва 2000 г.

7.3.7. Количественная оценка результатов испытания «Растворение»

В случае подтверждения постоянства качества твердых дозированных лекарственных форм при изменениях в процессе их производства наряду с данными изучения стабильности и биоэквивалентности *in vivo* (при необходимости в контролируемые органы представляются данные о высвобождении лекарственного вещества (ЛВ) *in vitro* из лекарственной формы (ЛФ). Результаты высвобождения *in vitro* должны свидетельствовать о сопоставимости профилей растворения измененной серии лекарственных средств (ЛС) по сравнению со стандартной, произведенной накануне выпуска серии, подвергнутой изменению.

Изменения, которые в той или иной степени могут повлиять на качество ЛС, подразделяются FDA на 3 категории.

Изменения 1-й категории не отражаются на качестве и эффективности действия ЛС, например, исключение из состава красителей, ароматизаторов, изменение количественного состава вспомогательных веществ (ВВ) от $\pm 0,5$ до ± 5 % от общей массы ЛС и др.

Изменения 2-й категории могут повлиять на качество и эффективность действия ЛС, например, замена ВВ определенной категории чистоты на то же ВВ иной категории чистоты, изменение количественного состава наполнителей до $\pm 10\%$ и др.

Изменения 3-й категории могут оказать существенное влияние на качество и эффективность действия ЛС; включают изменения качественного и количественного состава ЛС с узким диапазоном терапевтического действия, введение в состав ВВ с низкой растворимостью и проницаемостью и др.

Для изменения 1-й категории достаточно подтверждения установленных ранее требований к качеству ЛС и его стабильности. Изменения 2-й и 3-й категории требуют проведения испытания «Растворение» в различных условиях в зависимости от физико-химических свойств ЛВ, входящих в состав ЛФ.

Растворение *in vitro* нецелесообразно для понимания механизмов высвобождения ЛС. Другой главный инструмент испытания растворения – контроль качества, при этом важно использовать модель-независимые методы, учитывая, конечно, вышеупомянутые ограничения.

Транспорт ЛС внутри фармацевтических систем и высвобождение ЛВ из ЛФ – многоэтапный процесс, обусловленный различными физическими или химическими явлениями, что затрудняет (иногда делает невозможным) получение правильной математической модели, точно описывающей физико-химические процессы. Если высвобождение происходит в результате простого явления или когда последнее обуславливает другие процессы и является по сути ограничивающим скоростью этапом, такие модели достаточно точно описывают высвобождение ЛС из фармацевтических систем.

Характеристики моделей, описывающих процесс высвобождения ЛВ из ЛФ, приведены нами ранее. Широкое признание получили следующие модели: Higuchi, кинетика нулевого порядка; Weibull; Korsmeуer-Рeppas. Модели Higuchi и нулевого порядка представляют 2 предельных случая в транспорте и явлениях высвобождения ЛВ, а модель Korsmeуer-Рeppas может быть параметром выбора между этими моделями. В то время, как модель Higuchi применима к полимерным матричным системам, модель нулевого порядка – идеальна при описании дозированных ЛФ, покрытых оболочкой.

В настоящее время в связи с увеличением на отечественном фармацевтическом рынке доли воспроизведенных лекарственных средств (ЛС) все большую актуальность приобретает проблема подтверждения их эффективности и безопасности путем сравнения со стандартом, которым является оригинальный препарат, выпускаемый компанией (предприятием) - изготовителем согласно патентного права на лицензию и эксклюзивную технологию его производства. Основное требование Комитета экспертов ВОЗ к воспроизведенным ЛС (дженерикам, многоисточниковым лекарственным средствам) — их терапевтическая, фармакокинетическая и фармацевтическая эквивалентность исходным препаратам, которая оценивается несколькими методами, в том числе определением растворения *in vitro*.

В руководстве FDA и текущем издании Европейской фармакопеи указывается, что характеристики растворения *in vitro* устанавливаются с целью подтверждения постоянства качества ЛС от серии к серии и для того, чтобы предотвратить потенциальные проблемы с биодоступностью в опытах *in vivo*. Критерии растворения *in vitro* должны основываться на результатах анализа биоэквивалентных серий, прошедших клинические испытания, а также на экспериментальных данных, полученных в процессе разработки ЛС. Характеристики растворения дженериков и соответствующих им оригинальных ЛС должны быть сопоставимы, причем оригинальное ЛС принимается за стандарт.

Процессы растворения *in vitro* должны изучаться как при разработке новых составов, так и при контроле качества ЛС при промышленном производстве, так как трудно установить, какие свойства лекарственных веществ (ЛВ) и какие параметры производства являются критическими.

С ростом числа дженериков на российском рынке все более актуальной становится проблема взаимозаменяемости фармацевтических продуктов, поскольку фармацевтическая эквивалентность (т.е. одинаковые дозировки одних и тех же действующих веществ (ДВ) в одной и той же лекарственной форме (ЛФ), а также адекватность соответствующим стандартам) не обязательно означает терапевтическую эквивалентность. Например, исследования профилей растворения таблеток верапамила гидрохлорида 6 производителей наглядно показывают, что на отечественный рынок поступают препараты с различной биологической доступностью.

Количественная оценка результатов, полученных в испытаниях «Растворение», осуществляется с помощью математических формул, которые выражают растворение как функцию некоторых характеристик дозированных ЛФ. Однако, как показывает опыт, до настоящего времени унифицированный подход к теоретическому обоснованию процесса растворения *in vitro* отсутствует.

Диапазон существующих на настоящий момент математических моделей, описывающих процессы высвобождения ЛВ из ЛФ, достаточно широк и включает в себя следующие:

1. *Кинетика нулевого порядка*

Растворение ЛВ из дозированных ЛФ, которые не разрушаются на составные части и медленно высвобождают ЛВ, может быть представлено следующим уравнением:

$$W_0 - W_t = K_t, \quad (1)$$

Преобразовывая это выражение, получают уравнение:

$$f_t = K_0 t, \quad (2)$$

где K – коэффициент пропорциональности,

$f_t = 1 - (W_t/W_0)$ и f_t представляет долю ЛВ, растворенного за время t ,

W_0 – начальное количество ЛВ в дозированной форме,

W_t – количество ЛВ в дозированной форме в момент времени t ,

K_0 – константа скорости растворения или константа высвобождения нулевого порядка.

Таким образом, графическая зависимость доли растворенного ЛВ относительно времени будет линейна, если были выполнены предварительно установленные

условия. Это соотношение может использоваться для описания высвобождения ЛВ из нескольких типов дозированных ЛФ модифицированного высвобождения: 1) некоторых трансдермальных систем; 2) матричных таблеток с малорастворимыми ЛВ; 3) ЛФ, покрытых оболочкой; 4) осмотических систем и т.д. Дозированные ЛФ, соответствующие этому профилю, высвобождают одно и то же количество ЛВ за единицу времени, и это — идеальный метод высвобождения ЛВ с целью достижения фармакологического пролонгированного действия.

2. Кинетика первого порядка

Явления растворения твердой частицы в жидких средах подразумевают поверхностно-активное действие, которое учитывает уравнение Noyes-Whitney:

$$\frac{dC}{dt} = K(C_s - C), \quad (3)$$

где C — концентрация растворенного вещества в момент времени t ,
 C_s — растворимость в равновесии при температуре опыта,
 K — константа пропорциональности первого порядка,

или

$$\frac{dC}{dt} = K_1(C_s - C) \quad (4)$$

где K_1 — новая константа пропорциональности.

Используя первый закон Фика (Fick), можно установить следующее соотношение для константы K_1 учитывающей процесс диффузии растворяющегося вещества (D — коэффициент диффузии растворяющегося вещества в среде растворения), объем растворения (V) и ширину слоя диффузии (h):

$$K_1 = \frac{D}{V_h}. \quad (5)$$

Преобразовывая уравнение (4), получают:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{KS}{V}(VC_s - W) = K(VC_s - W), \quad (6)$$

где $K = K_1S$

Следующее соотношение может также выражать эту модель:

$$Q_t = Q_0 e^{-kt} \quad \text{или} \quad \ln\left(\frac{Q_t}{Q_0}\right) = -K_1 t, \quad \text{или} \quad \ln Q_t = \ln Q_0 - K_1 t \quad (7)$$

где Q_t — количество ЛВ, высвободившегося за время t ,

Q_0 — начальное количество ЛВ в растворе,

K_1 — константа высвобождения первого порядка.

Таким образом, график зависимости десятичного логарифма количества высвободившегося ЛВ от времени будет линейен. Дозированные ЛФ, отвечающие этому профилю растворения, такие как содержащие водорастворимые ЛВ в пористых матрицах, высвобождают путем, пропорциональным количеству ЛВ, остающегося внутри матрицы.

3. Модель Weibull

Эта модель может быть успешно применена почти ко всем видам кривых растворения и наиболее часто используется в подобного рода исследованиях. В этом случае уравнение Weibull выражает долю растворившегося ЛВ (m), в растворе во время t :

$$m = 1 - \exp\left[\frac{-(t - T_i)^b}{a}\right] \quad (8)$$

В этом уравнении параметр масштаба a определяет шкалу времени процесса. Параметр размещения T_i представляет собой время запаздывания (отставания) перед началом процесса растворения или высвобождения и в большинстве случаев будет равен нулю. Коэффициент формы b характеризует кривую или как экспоненциальную ($b = 1$) сигмоидальную кривую, S-образную с кривизной (изгибом), направленной вверх, или как параболическую кривую, с более высоким начальным уклоном и после этого совместимую с экспоненциальной ($b < 1$).

Поскольку это эмпирическая модель, не выводимая из какой-либо кинетической основы, она характеризуется рядом неточностей: адекватно не описывает кинетические параметры растворения ЛВ, не имеет какого-либо параметра, связанного с индивидуальной скоростью растворения того или иного ЛВ, имеет ограниченное

использование для установления корреляций *in vivo/in vitro*.

4. Модель Higuchi

Higuchi были получены математические выражения для частиц ЛВ, рассредоточенных в однородной матрице, ведущей себя как диффузионная среда. Для изучения растворения из плоскостной системы, имеющей гомогенную матрицу, было получено следующее соотношение:

$$f_t = Q = \sqrt{D(2C - C_s)}C_s t, \quad (9)$$

где Q – количество ЛВ, высвободившегося в момент времени t на единицу площади,

C – начальная концентрация ЛВ,

C_s – растворимость ЛВ в среде матрицы,

D – диффузность молекул ЛВ (коэффициент диффузии) в веществе матрицы.

Это соотношение было сначала предложено Higuchi для описания растворения ЛВ в суспензии из мазевых основ, но может быть применимо и для других дозированных ЛФ.

Для изучения растворения из плоской разнородной матричной системы, где концентрация ЛВ в матрице более низкая, чем его растворимость, и высвобождение происходит через поры в матрице, было получено следующее соотношение:

$$f_t = Q = \sqrt{\frac{D_\varepsilon}{\tau}(2C - \varepsilon C_s)}C_s t, \quad (10)$$

где Q – количество ЛВ, выпущенного за время t поверхностной единицей, C – исходная концентрация ЛВ,

ε – пористость матрицы,

τ – фактор извилистости капиллярной системы,

C_s – растворимость ЛВ в матрице/средах наполнителя,

D – коэффициент диффузии молекул ЛВ в той же жидкости.

Эти модели предполагают, что используемые системы не являются поверхностью, покрытой оболочкой, и что их матрицы подвергаются существенному изменению в присутствии воды.

Для случая, в котором ЛВ растворяется из насыщенного раствора (где C_0 — концентрация раствора), рассредоточенного в пористой матрице могут использоваться модели, выраженные уравнениями:

$$f_t = Q = \sqrt{2C_0\varepsilon \frac{D_t}{\tau\pi}}, \quad (11)$$

$$f_t = Q = G_1 K_1' t^{1/2} - G_2 (K_1' t^{1/2})^2 + G_3 (K_1' t^{1/2})^3 \quad (12)$$

где Q = количество ЛВ, высвободившегося в момент времени t ,

K_1' - константа растворения,

G_1 , G_2 и G_3 – факторы формы.

Данные матрицы из-за их пористости обычно имеют непрерывные каналы, позволяющие, с одной стороны, увеличить их стойкость к механическим воздействиям (первая пороговая величина проникновения), а с другой – высвободить все количество ЛВ (вторая пороговая величина проникновения). Эти характеристики позволяют применить теорию проникновения, преобразовав уравнение (12) в (13):

$$f_t = Q = \sqrt{D_\beta S_s t [2\phi d - (\phi + \varepsilon) C_s]}, \quad (13)$$

где ϕ – объем, доступный для среды растворения повсюду в сетевых каналах,

D_β – коэффициент диффузии сквозь эти каналы,

d – плотность ЛВ.

В общем виде модель Higuchi можно представить (упрощенная модель Higuchi) так:

$$f_1 = K_H t^{1/2}, \quad (14)$$

где K_H – константа растворения Higuchi.

Higuchi описывает растворение ЛВ как процесс диффузии, основанный на законе Фика (зависимость от квадратного корня времени). Это отношение может использоваться для описания растворения ЛВ из нескольких типов дозированных ЛФ с модифицированным высвобождением, как в случае некоторых трансдермальных систем и матричных таблеток с водорастворимыми ЛВ.

5. Модель Hixson—Crowell

Nixson и Crowell, признавая, что правильная площадь частицы является пропорциональной кубическому корню ее объема, получили уравнение, которое может быть описано следующим способом:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = K_s t \quad (15)$$

где W_0 – начальное количество ЛС в дозированной ЛФ,

W_t – остающееся количество ЛС в дозированной форме во время t ,

K_s – константа, включающая в себя отношение поверхность/объем.

Это выражение применяется к дозированным ЛФ, например таблеткам, в которых растворение происходит в плоскостях, параллельных поверхности ЛС, причем размеры таблетки уменьшаются пропорционально, так что начальная геометрическая ЛФ все время сохраняется постоянной. Уравнение (15) можно переписать так:

$$W_0^{1/3} - W_t^{1/3} = \frac{K' N^{1/3} D C_s t}{\delta} \quad (16)$$

для числа N частиц,

где K' – константа, связанная с поверхностью, формой и плотностью частицы,

D – коэффициент диффузии,

C_s – растворимость в равновесии при температуре опыта,

δ – толщина диффузионного слоя.

Эта модель использовалась для описания профиля высвобождения с учетом уменьшения поверхности частиц ЛВ в процессе растворения.

6. Модель Korsmeyer — Peppas

Это простая, полуэмпирическая модель, связывающая отношение высвобождения ЛВ к времени t экспоненциальной зависимостью:

$$f_t = at^n, \quad (17)$$

где a – константа, включающая в себя структурные и геометрические характеристики дозированной ЛФ,

n – экспонента высвобождения, показывающая механизм высвобождения ЛС, функция t является M_t / M_∞ (дробное высвобождение ЛС).

Если диффузия является главным механизмом высвобождения ЛВ, то график, представляющий собой зависимость высвободившегося количества ЛВ относительно квадратного корня времени, должен начинаться прямой линией. В некоторых экспериментальных условиях механизм высвобождения отклоняется от уравнения Фика, следуя аномальному режиму. В этих случаях может использоваться более универсальное уравнение:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = at^n, \quad (18)$$

Чтобы использовать это уравнение, также необходимо, чтобы высвобождение происходило одномерным способом и чтобы отношение ширины и толщины или длины и толщины системы было равно по меньшей мере 10. Вообще эта модель используется для анализа высвобождения ЛВ из фармацевтических полимерных дозированных форм, когда механизм высвобождения недостаточно известен или когда в процесс вовлечены несколько типов явлений высвобождения.

7. Модель Baker – Lonsdale

Эта модель разработана на основе модели Higuchi и описывает управляемое высвобождение ЛВ из сферической матрицы, представляемое следующим выражением:

$$\frac{3}{2} \left[1 - \left(\frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3D_m C_{ms}}{r_0^2 C_0} t, \quad (19)$$

где M_t – высвобожденное количество ЛВ во время t ,

M_∞ - количество ЛВ, высвободившегося за бесконечное время,

D_m – коэффициент диффузии,

C_{ms} – растворимость ЛВ в матрице,

r_0 – радиус сферической матрицы,

C_0 – исходная концентрация ЛВ в матрице.

Если матрица не гомогенна и представляет собой трещины или капилляры, которые могут способствовать высвобождению ЛВ, используют следующее уравнение:

$$\frac{3}{2} \left[1 - \left(1 - \frac{M_t}{M_\infty} \right)^{2/3} \right] - \frac{M_t}{M_\infty} = \frac{3D_f C_{fc} \varepsilon}{r_0^2 C_0 \tau} t, \quad (20)$$

где D_f – коэффициент диффузии, C_{fc} – растворимость ЛВ в жидкости, окружающей матрицу, τ – фактор извитости капиллярной системы, ε – пористость матрицы.

Это уравнение использовалось для линеаризации данных высвобождения ЛВ из нескольких составов микрокапсул или микросфер.

8. Модель Hopfenberg

Hopfenberg разработал общее математическое уравнение, описывающее высвобождение ЛВ из плиток, сфер и бесконечных цилиндров, отображающих разнородную эрозию:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - \frac{k_0 t}{C_0 a_0} \right]^n, \quad (21)$$

где M_t – количество ЛС, растворенного во время t , M_∞ – общая сумма растворенного ЛС, когда дозированная ЛФ истощена, M_t/M_∞ – доля растворившегося ЛВ, k_0 – константа скорости эрозии, C_0 – исходная концентрация ЛВ в матрице, a_0 – начальный радиус для сферы или цилиндра или половина толщины для плитки.

Значение n составляет 1, 2 и 3 для плитки, цилиндра и соответственно. Измененная модель этой ЛФ была разработана El-Arini и Leuenberger для того, чтобы учесть время запаздывания (1) в начале высвобождения ЛС из дозированной формы:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = 1 - \left[1 - k_1 t(t-1) \right]^n, \quad (22)$$

где k_1 равно $k_0 / C_0 a_0$.

Эта модель предполагает, что скорость высвобождения ЛВ может быть ограничена эрозией матрицы.

9. Другие параметры высвобождения

Другие параметры, используемые для характеристики профиля растворения ЛВ:

1. Параметр $t_x\%$ (время осуществления выборки) соответствует времени, необходимому для высвобождения определенного

процента ЛВ (например, $t_{20\%}$, $t_{50\%}$, $t_{80\%}$); время осуществления выборки характеризует сумму ЛВ, растворенного за определенный промежуток времени (например, $t_{20\text{мин}}$, $t_{50\text{мин}}$, $t_{90\text{мин}}$). ГФ XI, а также ведущие зарубежные фармакопеи очень часто используют этот параметр как критерий качества теста «Растворение» (например, $t_{45\text{мин}} > 80\%$).

2.Эффективность растворения (DE) дозированной ЛФ определяется областью под кривой растворения до некоторого времени t и выражается как процент от области прямоугольника, описанного 100% растворением за то же самое время. DE может быть рассчитана следующим уравнением:

$$D.E. = \frac{\int_0^t y \times dt}{y_{100} \times t} \times 100\%, \quad (23)$$

где y — процент ЛС, растворенного на момент времени t .

Таким образом, многообразие существующих в настоящее время математических моделей позволяет по результатам испытания «Растворение» судить о биоэквивалентности ЛС. Количественная интерпретация значений, полученных в испытании «Растворение», облегчена использованием универсального уравнения, которое математически преобразовывает кривую растворения в функцию определенных параметров, связанных с дозированными ЛФ.

Существующие компьютерные программы позволяют быстро проводить анализ профилей растворения-высвобождения и выбирать модель, которая точнее воспроизводит этот процесс.

8. Определение биодоступности как метод оценки качества лекарственного препарата

Одним из объективных методов оценки качества лекарств, позволяющих изучать влияние различных факторов, в том числе и лекарственной формы, является определение БД препарата, складывающейся из опытов *in vitro* (определение его растворимости, времени высвобождения препарата из лекарственной формы) и опытов *in vivo* (определение содержания в биологических жидкостях и тканях организма, констатация времени появления ингредиента или его метаболита, времени его нахождения в организме и его элиминации). Именно применение теста БД и методов определения препарата в биологических жидкостях и может служить критерием рациональности той или иной лекарственной формы, конкретно лекарственного вещества, так как связь эффективности препарата с его дозой и концентрацией в биожидкостях и тканях организма несомненна..

Определение физиологической доступности осуществляется в две стадии: в первой стадии определяется время высвобождения и растворения препарата, во второй – содержание препарата (назначенного в отобранных на основании первой стадии) в биологических жидкостях. Только такая лекарственная форма препарата, которая отвечает требованиям БД, может быть рекомендована биофармацией клинике.

Тест БД препаратов позволяет выявлять те или иные влияния фармацевтических факторов на скорость и полноту всасывания препаратов по уровню содержания их (или их метаболитов) в крови. Определение препаратов или их метаболитов в биожидкостях организма представляет собой заключительную часть исследования БД препаратов, начало которой восходит к опытам по определению растворимости или высвобождения препаратов из лекарственной формы.

8.1. «Корреляция *in vitro* – *in vivo*»: может ли тест «растворение» заменить исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов?

Под «корреляцией *in vitro* – *in vivo*» подразумевается установление связи меж-

ду биологическим свойством и физико-химической характеристикой этого ЛП. К биологическим свойствам относят фармакокинетические параметры, такие как максимальная концентрация ЛВ в плазме/сыворотке крови (C_{max}) или площадь под кривой «концентрация ЛВ в плазме крови - время» (AUC), а к физико-химическим – характер изменения процесса растворения ЛП *in vitro* (например, процент ЛВ, высвободившегося из ЛФ в данных условиях). Связь между биологической и физико-химической характеристиками выражают количественно.

Установлено, что корреляция для ЛП с модифицированным высвобождением ЛВ выявить легче, чем для ЛП с обычным высвобождением ЛВ.

Корреляции, основанные на одной точке могут указывать, что увеличение и снижение скорости растворения *in vitro* модифицированного ЛП могло бы привести к соответствующему изменению эффективности продукта. Однако эти корреляции не дают достаточной информации в отношении всей концентрационной кривой. В связи с этим существуют еще два метода установления корреляции : деконволюция и статистические моменты. Необходимо рассмотреть каждый из методов с точки зрения практической значимости.

Уровень корреляции зависит от ее способности отразить полную кривую изменения концентрации ЛВ в плазме крови во времени после приема ЛП, характеризующую полный профиль всасывания ЛВ *in vivo*, во взаимосвязи со своей кривой растворения *in vitro*.

Уровень А – самый высокий класс корреляции. Он показывает взаимосвязь между растворением ЛВ из ЛФ *in vitro* и скоростью поступления ЛВ *in vivo* от точки к точке. Последний параметр также называют растворением *in vivo*. При этом кривые растворения *in vitro* и кривые скорости поступления *in vivo* либо прямо накладываются друг на друга, либо могут быть совмещены, используя величину постоянного смещения. Математическое описание обеих кривых одинаково. Для установления корреляции можно использовать независимую от модели технику массового баланса, такую как метод Вагнера-Нельсона или Лу-Ригельмана, или математическую деконволюцию.

Корреляция уровня А имеет следующие преимущества:

1. В отличие от других уровней корреляции он формируется от точки к

точке. Корреляция учитывает каждую концентрацию ЛВ в плазме крови и уровень концентрации ЛВ в среде растворения. В результате, кривая растворения *in vitro* может служить заменой определения эффективности ЛВ *in vivo*. Таким образом, изменения места производства, технологии производства, сырья, небольшие изменения в прописи ЛФ, равно как дозировок в одной и той же ЛФ, могут быть доказаны без проведения дополнительных исследований биоэквивалентности на добровольцах.

2. Обеспечивается в полном смысле достоверная процедура контроля качества ЛП, являющаяся предиктивной в отношении эффективности ЛП *in vivo*.
3. Крайние значения стандарта контроля качества ЛП могут быть обоснованы через процедуры конволюции и деконволюции.

Корреляция уровня В предусматривает использование анализа статистических моментов. Среднее время растворения *in vitro* сравнивают либо со средним временем удерживания (MRT), либо со средним временем растворения *in vivo*. В этом методе используются все данные *in vitro* и *in vivo*, но не учитывается корреляция от точки к точке, так как связь такого рода не отражает фактической кривой уровней ЛВ в плазме крови *in vivo*. При этом существует целый ряд различных кривых *in vivo*, обсчитав которые можно получить сходные значения MRT. Полностью полагаться на данные корреляции уровня В невозможно. Данные *in vitro*, которые используются для установления такого рода корреляции, не могут быть использованы для обоснования крайних значений стандартов контроля качества.

Уровень С – уровень корреляции, связывающий одну дискретную точку профиля растворения (t_{50} , t_{90} и т.д.) с одним фармакокинетическим параметром, таким как AUC, C_{\max} или T_{\max} . Таким образом, это корреляция по одной точке. Корреляция уровня С не имеет прогностической ценности в отношении эффективности ЛП *in vivo*.

Рассмотрим одну из возможных процедур для выявления корреляции уровня А:

1. Уровни концентраций ЛВ в плазме крови подвергают деконволюции. Полученные данные могут быть представлены в виде скорости поступ-

ления ЛВ, либо кривой растворения *in vivo*, если скорость растворения *in vitro* является стадией, контролирующей высвобождение ЛВ из ЛФ.

2. Серию ЛП, используемую для оценки биоэквивалентности, подвергают испытанию на растворение *in vitro* и изучают влияние таких факторов как тип перемешивания, скорость перемешивания, среда растворения (рН, наличие ферментов и поверхностно-активных веществ, осмотическое давление, ионная сила).
3. Различными способами сравнивают кривую растворения *in vitro* с кривой скорости поступления ЛВ *in vivo*. Это осуществляется различными способами. Существование корреляции можно установить простым наложением одной кривой на другую, либо описать каждую кривую соответствующим уравнением и сравнить константы уравнений. Для демонстрации корреляции строят график зависимости фракции всосавшегося *in vivo* ЛВ от фракции ЛВ, высвободившегося из ЛФ *in vitro*. Для корреляции уровня А такая взаимосвязь зачастую линейна и наклон кривой равен единице. Точка пересечения с осями координат может отличаться от 0 в зависимости от наличия времени задержки, т.е. времени, когда система начнет высвобождать ЛВ *in vivo* или когда скорость всасывания не является мгновенной из-за присутствия некоторого количества растворенного, но не всосавшегося ЛВ. Когда взаимосвязь линейна и имеет наклон равный единице, считается, что кривые накладываются друг на друга. Если исследования по растворению ЛП с модифицированным высвобождением ЛВ *in vitro* указывают, что растворение не зависит от изучаемых переменных, а корреляция уровня А устанавливается при сравнении кривой растворения *in vitro* с кривой скорости поступления *in vivo*, то корреляция, вероятно, имеет общий характер и может быть экстраполирована внутри обоснованного диапазона прописей ЛФ, содержащей ЛВ. Однако, если профиль растворения *in vitro* изменяется в зависимости от условий, то следует выявить те условия, которые обеспечивают лучшую корреляцию с эффективностью ЛВ *in vivo*. Затем исключают случайный характер полученной корреляции. Для этого необ-

ходимо приготовить не менее двух прописей ЛП, кинетика растворения которых сильно отличается друг от друга. Необходимо провести плотное исследование биодоступности/биоэквивалентности с этими прописями ЛП и продемонстрировать ранее полученную корреляцию.

4. Корреляция уровня А устанавливается один раз. Возможно, что испытания *in vitro* могут использоваться для выявления эффектов при изменении производственного процесса, таких как небольшие изменения состава ЛФ и места производства, замена оборудования, использование альтернативных вспомогательных материалов, изменение дозировки. Насколько обоснованы такие экстраполяции для корреляции уровней В и С, остается пока неясным.

Для ЛП с обычным высвобождением действующего вещества наиболее применимыми корреляция уровней В и С.

Таким образом, если для исследуемого генерического ЛП выявлена корреляция *in vitro* – *in vivo* уровня А, то оценка качества такого ЛП при изменении места производства и технологии, а также небольших изменениях в прописи его ЛФ может быть проведена с использованием фармэкспертизы (изучение кинетики растворения) без дополнительных исследований биоэквивалентности на добровольцах или клинических испытаний. Такая корреляция обоснована и может быть в большей степени применима к ЛП с модифицированным высвобождением, чем к ЛП с обычным высвобождением ЛВ.

9. Принципы фармакокинетического моделирования

Фармакокинетика, как одно из основных направлений биофармацевтических исследований, включает в свои задачи изучение кинетики всасывания, транспорта, распределения, метаболизма и выведения лекарственного вещества из организма. В последнее время становится все более очевидным, что полученные в результате этих исследований данные позволяют оценивать и прогнозировать поведение лекарств в организме, так как одновременно характеризуют фармацевтические и фармакотера-

певтические факторы системы “лекарство”, связанные с созданием препаратов и их оптимальных лекарственных форм.

С клинической точки зрения наиболее важными объектами фармакокинетики являются:

1. Изучение динамики плазменной концентрации ЛС во времени.

Если динамика плазменной концентрации является физико-химическим процессом «первого» порядка, это означает, что содержание препарата в плазме меняется пропорционально его дозе и времени, в течение которого любая концентрация в плазме уменьшается на 50 % ($t_{1/2}$) всегда постоянно. В процессах «нулевого» порядка изменение концентрации ЛС не пропорционально дозе и определяется истощением механизмов, ограничивающих поступление ЛС в плазму. В этом случае единого значения $t_{1/2}$ нет и быть не может, так как $t_{1/2}$ уменьшается по мере уменьшения плазменной концентрации.

2. Определение полужизни ЛС в плазме и его равновесной концентрации.

$t_{1/2}$ – период полужизни (полувыведения) ЛС является наиболее важным показателем фармакокинетики, позволяющим контролировать фармакотерапию. Значение $t_{1/2}$ ЛС позволяет определять время повышения содержания ЛС после его введения и прогнозировать снижение уровня ЛС в плазме после прекращения введения препарата. Значение этих параметров необходимо для определения времени достижения стабильной или равновесной концентрации ЛС, поскольку между $t_{1/2}$ и снижением концентрации после прекращения введения ЛС существует обратная зависимость. Достижение равновесной концентрации, для получения желаемого клинического эффекта, является основной задачей фармакотерапии, поскольку продолжение лечения уже достигнутыми дозами, с одной стороны, гарантирует его эффективность, с другой – уменьшает риск развития лекарственной интоксикации.

3. Выявление взаимосвязи концентрации ЛС в плазме и фармакологических эффектов.

В большинстве случаев действие ЛС зависит от его концентрации в ткани- или органе-мишени, которая почти всегда тесно связана с его концентрацией в плазме в течение фазы распределения. Действие ЛС во время фазы распределения практически полностью определяется тем, насколько содержание препарата в

месте локализации рецептора к нему близко к его плазменной концентрации.

Фармакокинетика препаратов изучается не изолированно, а в связи с соответствующими фармацевтическими и биологическими факторами. В этой области экспериментально исследуются процессы всасывания препаратов в зависимости от физико-химической природы лекарственного вещества, физиологического состояния слизистых оболочек кожи, мышечной ткани: изыскиваются методы моделирования процессов всасывания и их математического решения.

Выраженность действия многих лекарственных веществ обусловлена не только их максимальным уровнем, но и временем, в течение которого концентрация препарата превышает минимальный уровень, необходимый для реализации эффекта. Это явилось причиной характеризовать процесс всасывания лекарственного вещества фармакокинетической кривой, связывающей графически время с концентрацией лекарственного вещества в крови. На уровень концентрации препарата в крови оказывают влияние фармацевтические процессы, имеющие место в технологическом производстве. Они, в свою очередь, тесно связаны со спецификой лекарственной формы, комплексом формообразующих средств, свойствами самих препаратов.

Одним из способов характеризовать процесс всасывания является измерение площади под кривой, ограниченной этой кривой и осью абсцисс. Сравнение площадей под кривыми, полученными при исследовании лекарственной формы с различными биофармацевтическими параметрами, позволяет выбрать оптимальный вариант. С другой стороны, возможность такой оценки позволяет моделировать лекарственную форму с заданными свойствами – определенным содержанием лекарственного вещества в крови, лежащим в области терапевтической концентрации, быстротой наступления и необходимой продолжительностью эффекта.

Сравнительную оценку всасывания лекарственного вещества из различных лекарственных форм можно проводить, сопоставляя не общие площади под соответствующими фармакокинетическими кривыми, а площади, ограниченные кривыми и уровнем минимальной эффективной концентрации препарата.

Детальный анализ фармакокинетики препарата может явиться основой для направленного создания лекарственной формы со свойствами, обеспечивающими заданную программу всасывания, распределения и выведения веществ из организма.

Необходимость фармакокинетических исследований связана также и с другими вопросами. Это проблема детских и гериатрических лекарств, замена путей введения, модернизация или создание новых лекарственных форм, при постоянном контроле качества, при сравнительной оценке лекарственных форм одного и того же вещества, изготовленных разными производственными предприятиями.

Процессы растворения, предшествуя процессам всасывания, часто лимитируют их, особенно в тех случаях, когда лекарства назначаются в твердой форме и применяются через рот или ректально. С увеличением количества растворенного препарата возрастает скорость диффузии, следовательно, чем интенсивнее происходит высвобождение препарата из лекарственной формы в раствор, тем полнее он всасывается. Скорость же высвобождения лекарственного препарата из лекарственной формы в раствор, как было доказано многочисленными исследованиями, сильно варьирует в зависимости от фармацевтических факторов, лежащих в основе производства лекарств.

На скорость и полноту всасывания лекарств из желудочно-кишечного тракта оказывают влияние целый ряд фармацевтических факторов: простая химическая модификация лекарственных веществ, изменение физического состояния, отсутствие или использование вспомогательных веществ, их природа, количество, лекарственная форма, характер производственных процессов и др.

10. Контрольные вопросы

1. Дайте определение биофармации. Предпосылки возникновения биофармацевтического направления в фармации.
2. Назовите факторы, оказывающие влияние на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов.
3. Охарактеризуйте влияние химических свойств лекарственного вещества на терапевтическую активность лекарств.
4. Охарактеризуйте влияние физического состояния лекарственного вещества на терапевтическую активность лекарств.
5. Дайте биофармацевтическую характеристику вспомогательных веществ.
6. Приведите современную трактовку лекарственной формы и ее роли в конечной оценке терапевтической эффективности лекарств.
7. Какое влияние могут оказывать технологические процессы на качество лекарственной формы?
8. Как происходит всасывание лекарства?
9. Назовите механизм проникновения лекарственных веществ через биологические мембраны.
10. Какие факторы оказывают влияние на скорость и полноту всасывания лекарств через желудочно-кишечный тракт?
11. Каковы особенности распределения лекарств в организме?
12. Какие факторы оказывают влияние на биотрансформацию лекарств?
13. Дайте определение периода полураспада лекарств.
14. Что такое терапевтическая неэквивалентность лекарственных препаратов?
15. Назовите причины, обуславливающие возникновение терапевтической неэквивалентности лекарств.
16. Каковы современные требования к оценке качества лекарств?
17. Что такое биологическая доступность лекарств?
18. Как определяется относительная и абсолютная биологическая доступность?
19. Стандартные лекарственные формы.
20. Какие методы определения биологической доступности Вы знаете?

21. Когда проводятся исследования биологической доступности лекарств?
22. Охарактеризуйте методы и приборы для определения фармацевтической доступности лекарств.
23. Как достигается моделирование условий живого организма в приборах для определения фармацевтической доступности лекарственных препаратов?
24. Какова отличительная особенность прибора “Сарториус” и какие свойства лекарственных веществ могут быть исследованы с помощью этого прибора?
25. Для каких препаратов и лекарственных форм проводится определение биологической доступности?
26. Какие требования выдвигает биофармация перед фармацевтическими дисциплинами?
27. Какие существуют современные фармакокинетические методы для определения биологической доступности различных лекарственных форм?
28. Охарактеризуйте методы исследования высвобождения ЛВ из мягких лекарственных форм.
29. Охарактеризуйте методы исследования высвобождения ЛВ из твердых лекарственных форм.
30. Особенности исследования теста растворения для лекарственных форм с модифицированным высвобождением.
31. Охарактеризуйте тест распадаемости для твердых лекарственных форм.
32. Охарактеризуйте тест растворения для твердых лекарственных форм.

11. Инструкция по решению тестовых заданий

Приведенные образцы тестовых заданий по теме «Биофармация» могут быть использованы для определения усвaimости материала, установления исходного уровня знаний и проведения итогового контроля.

В заданиях предусмотрены различные типы тестов.

1. Тип вопросов с одним наиболее правильным и наиболее полным ответом из числа предложенных.

2. Тип вопросов и различные варианты ответов, из которых правильными могут оказаться два и более ответов.
3. Тип вопросов и два ответа: «отрицательный» и «положительный». Выбрать правильный.
4. Тип вопроса, предусматривающий окончить или продолжить фразу, подставив вместо точек правильный термин или определение.
5. Тип вопросов с подбором соответствующих ответов (пары «вопрос-ответ»).
6. Тип вопросов на определение причинной зависимости (причинно-следственных взаимодействий). При выборе ответа используют таблицу 1.

Таблица 1.

Ответ	1 предложение	2 предложение	Связь «потому что» между предложениями
1.	верно	Верно	Верно
2.	верно	Верно	Неверно
3.	верно	неверно	Неверно
4.	Неверно	верно	Неверно
5.	Неверно	неверно	Неверно

При ответе ставят номер строки, соответствующий правильности выбора (1,2,3,4,5).

12. Тестовые задания

1. Биофармация как наука изучает:

1. Биологическую доступность лекарственных веществ из лекарственной формы.
2. Механизацию технологических процессов
3. Зависимость между содержанием веществ в крови и выраженностью кли-

нического эффекта.

4. Контроль качества на всех стадиях изготовления лекарственных препаратов.

5. Разработку методов определения лекарственных веществ в биологических жидкостях.

2. Биофармация как наука изучает:

1. Роль фармацевтических факторов
2. Биологическую доступность лекарственных веществ
3. Результаты клинических испытаний
4. Изучение специфической активности лекарственных веществ
5. Условия всасывания, транспорта, биотрансформации и выделения.

3. Согласно биофармацевтической концепции, фармацевтическими факторами являются все факторы, кроме

1. Вид лекарственной формы
2. Природа вспомогательных веществ
3. Характер технологического процесса
4. Наличие действующих веществ
5. Дисперсность
6. Химическая модификация лекарственного вещества
7. Характер упаковочного материала

4. Дополните: Опыты *in vitro* и *in vivo* используются для определения биологической и ... доступности, как объективные методы оценки качества лекарственного препарата.

5. Природа основы на фармакологическую активность мази:

1. Не влияет
2. Влияет

6. Количество вспомогательных веществ на фармакологическую активность мази:

1. Не влияет
2. Влияет

7. Дисперсность лекарственных веществ на фармакологическую активность мази:

1. Не влияет
2. Влияет

8. Способ введения лекарственных веществ в состав мазей на ее фармакологическую активность

1. Не влияет
2. Влияет

9. Терапевтическая эффективность и побочные эффекты лекарств зависят:

1. От концентрации всосавшегося лекарственного вещества в крови, органах и тканях
2. От фармацевтических факторов
3. От концентрации всосавшегося лекарственного вещества, от длительности пребывания его в крови, органах и тканях, от особенностей его биотрансформации и выделения.

10. Степень измельчения лекарственного вещества обеспечивает:

1. Однородность смешивания ингредиентов, их реакционную способность, интенсивность всасывания лекарственного вещества, химическую структуру.
2. Однородность смешивания ингредиентов, стабильность лекарственного вещества, их реакционную способность, интенсивность всасывания лекарственных веществ.
3. Интенсивность всасывания лекарственных веществ, их реакционную способность, фармакологическое действие.
4. Стабильность лекарственного вещества, его реакционную способность, интенсивность всасывания лекарственных веществ.

11. Биологическая доступность лекарственных средств определяется следующим образом:

- A. Степенью всасывания лекарственного вещества с места введения в системный кровоток и скоростью, с которой этот процесс происходит.
- B. Отношением площадей под кривыми, полученными при введении лекарственного вещества в изучаемой и стандартной лекарственной форме.
- C. Степенью всасывания лекарственного вещества с места введения в системный кровоток.
- D. Скоростью, с которой лекарственное вещество выводится из организма.

Е. Количеством лекарственного вещества, которое всасывается после введения стандартной лекарственной формы.

12. На фармакотерапевтическую эффективность лекарственных веществ большое влияние оказывает явление полиморфизма. Полиморфизм лекарственных веществ это:

А. Лекарственные вещества с различной степенью дисперсности.

В. Равномерность смешивания лекарственных веществ и вспомогательных веществ, а также точность дозирования.

С. Результат связи в системе: лекарственное вещество – вспомогательное вещество с образованием комплексов.

Д. Способность одного и того же вещества образовывать различные по форме кристаллы, которые обладают различными физическими свойствами.

Е. Замена лекарственного вещества в виде соли с одним катионом аналогичным в химическом отношении веществом в виде соли с другим катионом, или препаратом в виде кислоты, эфира и др.

13. Для определения степени относительной биологической доступности используется стандартная лекарственная форма.

А. Букальная пленка.

В. Лекарственные формы для наружного применения.

С. Раствор или суспензия для внутреннего применения.

Д. Внутривенная инъекция.

Е. Липосомы, наносомы, нанокапсулы.

14. К фармацевтическим факторам относятся:

А. Простая химическая модификация лекарственных веществ, технологические процессы, виде лекарственной формы, терапевтическая активность лекарственных веществ.

В. Вид лекарственной формы, технологические процессы, фармакологическое действие лекарственных веществ, физическое состояние вспомогательных веществ.

С. Простая химическая модификация лекарственных веществ, физическое состояние лекарственных веществ, механизм фармакологического действия ле-

карственных веществ.

D. Технологические процессы, в виде лекарственной формы, природа вспомогательных веществ, физиологические особенности органов и тканей.

E. Простая химическая модификация лекарственных веществ физическое состояние лекарственного вещества, технологический процесс, природа вспомогательных веществ, в виде лекарственной формы..

15. Под определением «Лекарственное средство в виде определенной лекарственной формы с указанием дозировки, упаковки, сроков годности, которая используется с лечебной или профилактической целью и в которой достигается необходимый «лечебный эффект» подразумевается:

A. Терапевтически «неадекватные» лекарства.

B. Лекарственная форма.

C. Лекарственный препарат.

D. Лекарственное средство.

E. Лекарственное вещество.

16. Некоторые лекарственные вещества при высокой степени дисперсности проявляют токсическое действие, потому что:

A. Достижение высокой степени дисперсности способствует кумуляции лекарственного вещества в организме и оказанию токсического действия.

B. Резкое уменьшение размеров частичек вещества вызывает быструю инактивацию лекарственного вещества.

C. Улучшается растворимость в биологических жидкостях, усиливается всасывание в кровь, образуя высокие концентрации.

D. Измельчение лекарственных веществ приводит к изменению физических свойств препарата.

E. Измельчение лекарственных веществ приводит к изменению фармакологического действия препарата.

17. К какому механизму всасывания относится процесс, когда носитель мембраны образует комплекс с лекарственным веществом с внешней стороны мембраны и отдает ее в жидкую фазу внутренней среды, далее процесс переноса молекул повторяется:

- А. Активный транспорт.
- В. Пассивная диффузия.
- С. Конвективная диффузия.
- Д. Эндоцитоз.
- Е. Адсорбция.

18. В разных аптеках изготовили порошки, содержащие 0,1 г бутадиона. Какие из порошков обладают наилучшей фармацевтической доступностью, если $K_{\text{выс}}$, определенные в процессе биофармацевтических исследований, соответственно равны:

- А. $0,038 \text{ мин}^{-1}$
- В. $0,048 \text{ мин}^{-1}$
- С. $0,031 \text{ мин}^{-1}$
- Д. $0,040 \text{ мин}^{-1}$
- Е. $0,045 \text{ мин}^{-1}$

19. При разработке оптимального состава суппозиторной массы изучали влияние различных эмульгаторов на динамику высвобождения действующего вещества. Через 15 минут после начала диализа $K_{\text{выс}}$ для суппозитория составила:

- с эмульгатором Т-2 равна $0,0385 \text{ сек}^{-1}$
- с эмульгатором № 1 равна $0,0254 \text{ сек}^{-1}$
- с эмульгатором Твин –80 равна $0,0235 \text{ сек}^{-1}$

Какой из предложенных эмульгаторов лучше ввести в суппозиторную массу, чтобы ускорить высвобождение действующего вещества?

- А. Эмульгатор
- В. Эмульгатор № 1
- С. Твин-80
- Д. Ни один из эмульгаторов не обеспечивает надлежащего качества суппозитория.
- Е. Эмульгаторы не оказывают влияния на скорость высвобождения вещества.

20. В пробирке "Качающаяся корзинка" $K_{\text{раств}}$ таблеток фенаcetина, содержащих в качестве разрыхлителя крахмал, равна $0,0612 \text{ сек}^{-1}$, $K_{\text{раств}}$ таблеток, содержащих в качестве разрыхлителя натрия хлорид, равна $0,0380 \text{ сек}^{-1}$,

а $K_{\text{раств}}$ таблеток, содержащих в качестве разрыхлителя сахар, равна $0,0450 \text{ сек}^{-1}$

Какой разрыхлитель лучше использовать?

- A. Натрия хлорид
- B. Сахар
- C. Крахмал.
- D. Ни один из разрыхлителей не обеспечивает надлежащего качества таблеток.
- E. Можно использовать любой из перечисленных разрыхлителей.

21. При выборе вспомогательного вещества для порошка с ацетилсалициловой кислотой изучали влияние различных веществ. Какое из веществ рациональнее использовать в качестве вспомогательного для данного порошка с целью ускорения достижения терапевтического эффекта, если $T_{50\%}$ для:

Порошка с лактозой = 8 мин.

Порошка с глюкозой = 15 мин.

Порошка с магнезия карбонатом = 21 мин?

A. Глюкозу

B. Лактозу.

C. Магнезия карбонат.

D. Вспомогательные вещества одинаково влияют на динамику высвобождения аспирина.

E. Вспомогательные вещества не оказывают влияния на динамику высвобождения аспирина.

22. Биофармацевтические исследования 5 % мази с натрия салицилатом на различных основах дали следующие значения $K_{\text{высв}}$ и $T_{50\%}$:

A. Вазелиновая основа $K_{\text{высв}} = 0,012 \text{ сек}^{-1}$; $T_{50\%} = 25 \text{ мин}$

B. Метилцеллюлозная $K_{\text{высв}} = 0,041 \text{ сек}^{-1}$; $T_{50\%} = 9 \text{ мин}$

C. Эмульсионная в/м $K_{\text{высв}} = 0,038 \text{ сек}^{-1}$; $T_{50\%} = 11 \text{ мин}$

D. Эмульсионная м/в $K_{\text{высв}} = 0,028 \text{ сек}^{-1}$; $T_{50\%} = 16 \text{ мин}$

E. Вазелин-ланолиновая $K_{\text{высв}} = 0,030 \text{ сек}^{-1}$; $T_{50\%} = 13 \text{ мин}$

Какую из основ лучше использовать для приготовления вышеуказанной лекар-

ственной формы?

23. При разработке состава суппозиторной массы для детских суппозиторий жаропонижающего действия изучали влияние основы на скорость наступления терапевтического эффекта путем определения $T_{50\%}$.

Какая из нижеперечисленных основ наиболее подходит для разрабатываемой лекарственной формы, если:

A. $T_{50\%} = 7,2$ мин. - масло какао

B. $T_{50\%} = 12,1$ мин. – ЗЖО-заводская жировая основа (твердый жир)

C. $T_{50\%} = 10,0$ мин. – Бутирол

D. $T_{50\%} = 10,2$ мин. – Желатин-глицериновая основа

E. $T_{50\%} = 9,8$ мин. – ГХМ-5Т

24. При разработке оптимального состава таблеток парацетамола по 0,5 г с витамином С, изучали влияние на распадаемость таблеток в приборе «качающаяся корзинка» рассчитывали $T_{50\%}$ для каждого состава. Основываясь на полученных результатах, выберите скользящее вещество, если:

A. $T_{50\%}$ для таблеток с крахмалом = 12 мин.

B. $T_{50\%}$ для таблеток с кальция стеаратом = 10 мин.

C. $T_{50\%}$ для таблеток с тальком = 9,5 мин.

D. $T_{50\%}$ для таблеток с аэросилом = 8 мин.

E. $T_{50\%}$ для таблеток с аэросилом + тальк = 9,2 мин.

25. Дайте рекомендации относительно выбора основы для мази с метилурацилом пролонгированного действия, если:

$T_{50\%}$ для мази на гидрофильной основе = 10 мин.

$T_{50\%}$ для мази на липофильной основе = 18 мин.

$T_{50\%}$ для мази на гидрофильно-липофильной основе = 15 мин.

A. Гидрофильная основа.

B. Липофильная основа.

C. Гидрофильно-липофильная основа.

D. Основа не влияет на скорость высвобождения вещества из мази.

E. Основы равнозначны по скорости высвобождения действующего вещества.

26. При выборе растворителя для глазных капель с сульфацил-натрием

продолженного действия определяют $K_{\text{высв}}$ для сульфацил-натрия из различных растворителей. Какой из растворителей лучше использовать для приготовления вышеуказанной лекарственной формы, если:

- A. $K_{\text{высв}}$ для 10% раствора сульфацил-натрия на 0,5% растворе МЦ = $0,031 \text{ сек}^{-1}$
- B. $K_{\text{высв}}$ для 10% раствора сульфацил-натрия на 0,25 % растворе МЦ = $0,038 \text{ сек}^{-1}$
- C. $K_{\text{высв}}$ для 10% раствора сульфацил-натрия на 1 % растворе МЦ = $0,024 \text{ сек}^{-1}$
- D. $K_{\text{высв}}$ для 10% раствора сульфацил-натрия на 1 % растворе бланозы = $0,021 \text{ сек}^{-1}$
- E. $K_{\text{высв}}$ для 10% раствора сульфацил-натрия = $0,054 \text{ сек}^{-1}$

27. Согласно тесту растворения качество таблеток соответствует требованиям НТД, если в течение 1 часа из таблетки высвободится не менее 75% действующего вещества. Определить соответствие требованиям НТД таблеток фенаcetина по 100 мг, если:

- A. Через 1 час высвободилось 58 мг вещества.
- B. Через 1 час осталось не растворенным 28 мг вещества.
- C. В течение 1 часа высвободилось 81 мг вещества.
- D. Через 1 час в таблетке осталось 40 мг вещества.
- E. Через 1 час анализ диализата показал 65 мг вещества.

28. При выборе суппозиторной основы для детских свечей с димедролом установлено, что:

- $T_{50\%}$ для полиэтиленоксидной основы = 10 мин.
- $T_{50\%}$ для основы масло какао = 8,5 мин.
- $T_{50\%}$ для основы бутирол = 9,4 мин.
- $T_{50\%}$ для основы ГХМ = 15 мин.

Какая из основ будет выбрана для изготовления вышеуказанной лекарственной формы, основываясь на скорости наступления терапевтического эффекта?

- A. ГХМ.
- B. Масло какао.
- C. Основы равнозначны по скорости высвобождения вещества.
- D. Бутирол.

Е. Полиэтиленоксидная основа.

29. Биофармация – это наука, которая изучает биологическое действие лекарств в зависимости от физико-химических свойств, вида лекарственной формы и технологического процесса,

ПОТОМУ ЧТО,

основным в биофармации является признание биологического значения

фармацевтических процессов, протекающих при получении лекарств и рассмотрение лекарств в качестве сложных физико-химических систем.

30. Биофармация уделяет изучению фактора «Простая химическая модификация» самое серьезное внимание,

ПОТОМУ ЧТО,

учет его влияния на фармакокинетику препаратов позволяет значительно повысить эффективность лекарственного вещества, резко повысить стабильность многих лекарственных веществ и их смесей.

31. Способствуя растворению и всасыванию лекарственных веществ, микронизирование может ускорить процессы их поступления в органы и ткани и усиливать побочные эффекты препаратов,

ПОТОМУ ЧТО

Выбор степени измельчения лекарственных веществ должен осуществляться с учетом влияния данного фактора на их фармакокинетику.

32. Многие вещества обладают способностью образовывать несколько кристаллических модификаций,

ПОТОМУ ЧТО

растворимость любого вещества зависит от размеров его частиц и его поверхности.

33. Способность вещества, склонного к полиморфизму, образовывать различные кристаллические модификации зависит от многих условий способа получения, характера очистки, сушки и измельчения,

ПОТОМУ ЧТО

исследование полиморфизма лекарственных веществ и использование с целью повышения эффективности лекарственной терапии, является важным разделом

биофармации.

34. При введении аскорбиновой кислоты в форме суппозитория концентрация вещества в крови приближается к значениям, полученным при введении инъекционного раствора,

ПОТОМУ ЧТО

действующее вещество очень быстро выводится из организма и в форме суппозитория не обладает пролонгированным действием.

35. В качестве диализной мембраны используют пленку из полимерных материалов различной природы – полипропиленгликоля, целлофана, полиэтиленоксидов различной молекулярной массы,

ПОТОМУ ЧТО

путь лекарственного вещества в организме состоит из ряда взаимосвязанных друг с другом динамических процессов;

- Высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы;
- Диффузия к месту всасывания;
- Проникновение через биологические мембраны.

36. В качестве стандартной лекарственной формы при определении «абсолютной» биологической доступности применяется порошок действующего вещества,

ПОТОМУ ЧТО

высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы зависит от природы и количества вспомогательных веществ, степени дисперсности вещества, от чего растворимости, рН среды и др.

37. Полиморфные модификации лекарственного вещества имеют различную растворимость, температуру плавления, устойчивость или неустойчивость к окислителям и другим деструктивным процессам,

ПОТОМУ ЧТО

полиморфные преобразования зависят от условий и сроков хранения, а также от

вида, используемых при изготовлении лекарственных форм вспомогательных веществ и технологических операций.

38. В качестве стандартной лекарственной формы при определении «абсолютной» биологической доступности применяется раствор для внутривенного введения,

ПОТОМУ ЧТО

внутривенные инъекции дают наиболее четкие результаты, так как доза поступает в большой круг кровообращения и БД в этом случае является наиболее полной.

39. Фармацевтические факторы не оказывают влияния на биотрансформацию лекарственных веществ,

ПОТОМУ ЧТО

происходит ферментативное и неферментативное превращение лекарственных веществ в организме.

40. Пути введения лекарственных веществ в виде различных лекарственных форм не оказывают влияния на биологическую доступность лекарственного препарата,

ПОТОМУ ЧТО

лекарственная форма должна соответствовать технологическим требованиям.

41. Подобрать правильное описание метода:

1. Адсорбционный метод	А – основан на использовании мембраны для разделения лекарственного вещества и растворяющей среды, в которой потом проводят анализ выделившегося вещества
2. Разделительный метод	Б – основан на поглощении выделившегося вещества каким-либо адсорбентом с последующим количественным определением вещества в таковом
3. Диализный метод	В – основан на способности вещества, высвободившегося в водную фазу, переходить в липофильную фазу, в качестве которой чаще

применяют органический растворитель

42. Подобрать правильные механизмы всасывания:

1. Пассивная диффузия	А – процесс транспорта твердых и жидких материалов из внеклеточного пространства внутрь клетки
2. Конвективная диффузия	Б – Лекарственные вещества растворяются в липидах мембраны и передвигаются через нее. Скорость прохождения зависит от коэффициента распределения липид – вода.
3. Активный транспорт	В – носитель мембраны образует комплекс с лекарственным веществом на наружной стороне мембраны и отдает лекарственное вещество в жидкую фазу внутренней среды. Затем свободный носитель возвращается к наружной стороне мембраны для дальнейшей транспортировки молекул
4. Эндоцитоз	Г – всасываются небольшие молекулы через поры мембраны, наполненные водой. Эффективность всасывания зависит от осмотического давления, вязкости жидкости, площади пор, их количества и толщины мембраны.

13. Ответы к тестовым заданиям

1. 1,3,5	15. С	29. 1
2. 1,2,5	16. С	30. 1
3. 1,2,3,5,6	17. А	31. 1
4. фармацевтический	18. В	32.2
5. 2	19. А	33.3
6. 1	20. С	34. 3
7. 2	21. В	35. 4

8. 2	22. В	36. 4
9. 3	23. А	37. 2
10. 2	24. Д	38. 1
11. А	25. В	39. 4
12. Д	26. Д	40. 4
13. С	27. С	41. 1 б, 2 в, 3 а
14. Е	28. С	42. 1 б, 2 г, 3 в, 4 а

14. Список рекомендуемой литературы

Основная:

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Введение в клиническую фармакологию.- МИА: Москва, 2002.- 126 с.
2. Биофармацевтические основы технологии лекарств и их использование в деятельности аптечных учреждений ГАПУ МЗ РСФСР-Пятигорск,1983.
3. Головкин В.А., Соловьева В.П., Гладышев В.В. Избранные лекции по биофармации и современным достижениям фармацевтической технологии.-Запорожье: Издательство ЗГМУ, 2000.-217 с.
4. Государственная фармакопея СССР XI изд., Вып.2.-1987.
5. ОФС 42-0003-04 «Растворение»
6. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств.- М.:Медицина,-1974.- 336 с.
7. Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Зупанец И.А., Данькевич О.С., Богуцкая Е.Е., Бездетко Н.В., Азаренко Ю.Н. Биофармация.-Харьков,2003.- 18-41с.
8. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств в 2 т. /Под ред. Перцева И.М., Зупанца И.А.-Харьков: Издательство НФАУ.-Т.1.-1999.
9. Чуешов В.И., Зайцев А.И. и др. Промышленная технология лекарств в 2 т., 2 /Под ред. Чуешова В.И.-Харьков: Основа,- Т.2.-1999.

Дополнительная:

1. Арзамасцев, А.П. Количественная оценка результатов испытаний «растворение»/А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Т.Ю. Лутцева//Фармация.-2003.-С. 7-9.
2. Арзамасцев, А.П. Оценка высвобождения лекарственных веществ из твердых дозированных лекарственных форм в испытаниях *in vitro*/ А.П. Арзамасцев, Н.П. Садчикова, Т.Ю. Лутцева// Фармация.-2004.-С. 6-9.
3. Жердев, В.П. «Корреляция *in vitro* – *in vivo*»: может ли тест «растворение» заменить исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов? / В.П. Жердев, Г.Б. Колыванов, А.А. Литвин // Фарматека.-2003.-№3.-С. 109-111.
5. Мамылов С.Г. Проточная установка для исследования скорости растворения лекарственных веществ // Хим.-фарм.журнал.-1996.- С.42-44.
6. Осипов В.М. Викторов В.Д., Твирц А.В., Сульдин А.В. Устройства контроля «прочности таблеток на истирание и растворение» //Хим.-фарм. журнал.- 1996.- С. 47-48.
7. Перцев И.М.,Зупанец И.А. Биофармация и эффективность лекарств //Провизор.-2001.- № 2.- С.30-33.
8. Тенцова А.И., Киселева Г.С. Тенденции и перспективы развития биофармацевтических исследований //Фармация.-1994.-№3.- С.43-45.
9. Тенцова А.И., Киселева Г.С. Биологическая доступность и методы ее определения //Фармация.-1996.- С.10-14.
10. Требования зарубежных фармакопей к испытанию на однородность дозирования / Е.Л. Ковалева, Н.П. Садчикова, В.Л. Багирова, И.А. Самылина // Фармация.-2005.- С. 36-38.
11. Цагарейшвили Г.В., Головкин В.А., Грошовой Т.А. Биофармацевтические, фармакокинетические, технологические аспекты создания мягких лекарственных форм.- Тбилиси: Мецниереба, 1987.- 261 с.