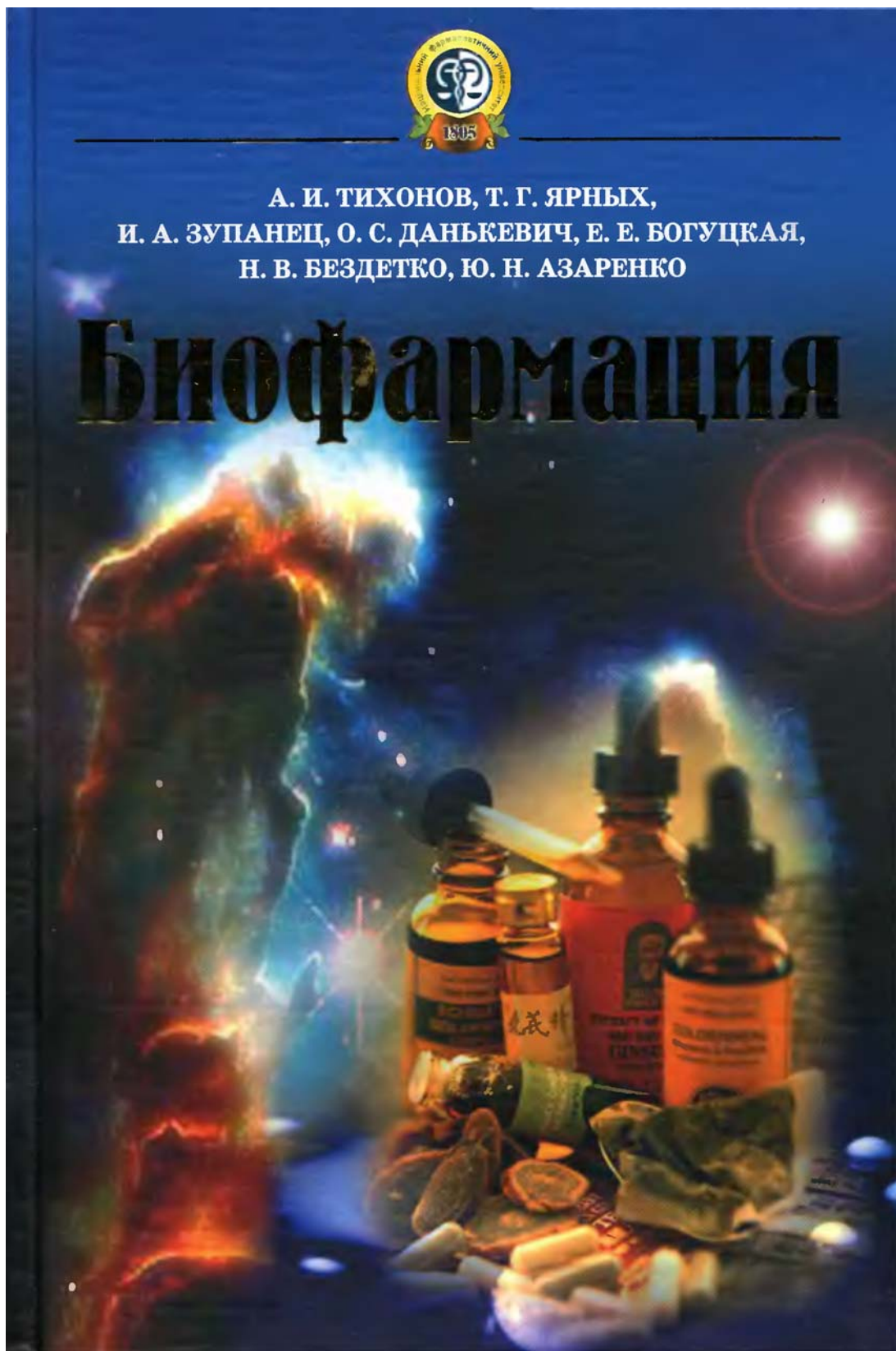




А. И. ТИХОНОВ, Т. Г. ЯРНЫХ,
И. А. ЗУПАНЕЦ, О. С. ДАНЬКЕВИЧ, Е. Е. БОГУЦКАЯ,
Н. В. БЕЗДЕТКО, Ю. Н. АЗАРЕНКО

Биофармация





МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

А. И. ТИХОНОВ, Т. Г. ЯРНЫХ,
И. А. ЗУПАНЕЦ, О. С. ДАНЬКЕВИЧ, Е. Е. БОГУЦКАЯ,
Н. В. БЕЗДЕТКО, Ю. Н. АЗАРЕНКО

Биофармация

УЧЕБНИК
для студентов фармацевтических
вузов и факультетов

*Под редакцией академика
Академии наук технологической кибернетики Украины
А. И. ТИХОНОВА*

Харьков
Издательство НФаУ
«Золотые страницы»
2003

УДК 615.1:57(075.8)
ББК 52.81/82+28.901/902я73
Б63

Утверждено
Министерством образования и науки Украины
(письмо № 1/11-2701 от 01.07.2003 г.)

Рецензенты:
Д. С. ВОЛОХ, доктор фармацевтических наук, профессор, декан фармацевтического факультета Национального медицинского университета;
Н. А. КАЗАРИНОВ, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий отделом таблетированных лекарственных средств ГНЦЛС.

Биофармация: Учеб. для студ. фармац. вузов и фак. /
Б63 А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, И. А. Зупанец, О. С. Данькевич,
Е. Е. Богуцкая, Н. В. Бездетко, Ю. Н. Азаренко; Под ред.
А. И. Тихонова. — Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы,
2003. — 240 с.: 18 ил.

ISBN 966-615-191-X.

ISBN 966-8032-92-6.

В учебнике приведены современные сведения по биофармации: основные термины и понятия, фармацевтические факторы и их содержание, различные аспекты биологической доступности лекарственных веществ, фармако-технологические методы оценки распадаемости, растворения и высвобождения лекарственных веществ из лекарственных препаратов. По видам лекарственных форм широко представлены биофармацевтические исследования, направленные на создание новых лекарственных препаратов.

Для студентов фармацевтических вузов и факультетов.

УДК 615.1:57(075.8)
ББК 52.81/82+28.901/902я73

ISBN 966-615-191-X
ISBN 966-8032-92-6

© Тихонов А. И., Ярных Т. Г.,
Зупанец И. А., Данькевич О. С.,
Богуцкая Е. Е., Бездетко Н. В.,
Азаренко Ю. Н., 2003
© Национальный фармацевтический университет, 2003

ПРЕДИСЛОВИЕ

Основная задача биофармации в технологии лекарств заключается в максимальном повышении терапевтической эффективности лекарственных веществ и снижении до минимума возможного побочного их действия на организм.

Исходя из этого, в мировой фармацевтической практике доклинические и клинические исследования при создании новых лекарственных препаратов включают в себя биофармацевтический скрининг, связанный с влиянием фармацевтических факторов на высвобождение, фармакокинетику, фармакодинамику и токсикодинамику лекарственных веществ.

Существенным фактором эффективности проведения подобных исследований является уровень профессиональной подготовки специалистов в области биофармации.

Преподавание биофармации как научной дисциплины было введено в 70-х годах XX столетия. Учебная литература того времени представлена такими изданиями:

- Биофармация: Учеб.-метод. пособие / Сост. А. И. Тенцова, Л. М. Козлова. — М., 1978. — 48 с.
- Методические указания к лабораторным занятиям по биофармации для студентов 5-го курса / Под. ред. А. И. Тихонова. — Харьков: ХГФИ, 1987. — 96 с.

В настоящий период фармацевтические вузы нуждаются в современной учебной литературе по биофармации.

Данный учебник составлен в соответствии с программой, утвержденной МЗ Украины для студентов 5-го курса фармацевтических вузов и факультетов.

Главная цель учебника — обучить студентов деятельности провизора как технолога-исследователя, научить их про-

фессиональным умениям и навыкам в обосновании оптимальной технологии экстенпоральных и готовых лекарственных форм, а также в выборе структуры исследований при создании новых препаратов.

Учебник состоит из пяти глав и приложений. В первой главе приведены основные термины и понятия биофармации, ее цели и задачи как учебной и научной дисциплины, а также общие сведения о развитии биофармации как теоретической основы технологии лекарств.

Во второй главе освещены фармацевтические факторы и раскрыто их содержание. Представленный материал содержит опубликованные данные научных исследований отечественных и зарубежных ученых, а также собственные экспериментальные исследования авторов, которые иллюстрируют влияние фармацевтических факторов на степень высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм, скорость их всасывания в кровь, биологическую доступность и биоэквивалентность.

В третьей главе рассматриваются различные аспекты биологической доступности лекарственных веществ, виды биодоступности, критерии оценки основных показателей. Подробно изложен материал о влиянии биологических факторов на терапевтическую активность в зависимости от пути введения препарата, взаимодействии пищи и алкоголя с лекарственными препаратами, роли экзогенных факторов (внешняя среда, метеорологические условия), биоритмов человека на фармакотерапию.

В четвертой главе в историческом аспекте дана характеристика биофармацевтических методов (*in vitro*) оценки распадаемости, растворения и высвобождения лекарственных веществ из лекарственных препаратов. Описаны фармакопейные методики, а также современные виды оборудования (приборов) для биофармацевтических исследований.

Пятая глава посвящена значению биофармации для теории и практики технологии лекарств. Материал излагается в виде краткой характеристики лекарственных форм с учетом значимых фармацевтических факторов, оперируя которыми, можно направленно оптимизировать состав и технологию лекарственных препаратов. Для лучшего усвоения материала по каждой лекарственной форме приведена струк-

тура (алгоритм) исследований по разработке оптимального состава и технологии препаратов.

В конце учебника имеются приложения действующих приказов МЗ Украины, нормирующих требования к оформлению и представлению документов о доклинических (фармакокинетика, биоэквивалентность) исследованиях лекарственных препаратов.

Учебник предназначен для студентов 5-го курса фармацевтических вузов и факультетов, магистрантов, аспирантов, а также научных работников, деятельность которых связана с фармацевцией.

Все критические замечания и пожелания, направленные на улучшение данного учебника, будут приняты авторами с благодарностью.

1.1. ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ПОНЯТИЯ БИОФАРМАЦИИ

Биофармация — наука, изучающая зависимость терапевтического действия лекарственных препаратов на организм от различных факторов (фармацевтических, биологических и др.).

Биофармация — это научная дисциплина фармации, занимающаяся исследованием влияния физических и физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ в лекарственных препаратах, производимых в различных лекарственных формах, но в одинаковых дозах, на их терапевтический эффект.

Возникновение биофармации было подготовлено всем ходом поступательного развития фармации, медицины, химии и других наук. Именно на стыке нескольких отраслей знаний и берет свое начало биофармация.

Появилась она после установления фактов терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов, то есть лекарственных препараты одного состава, но приготовленные разными фармацевтическими предприятиями, отличались терапевтической эффективностью. Это было обусловлено рядом причин: степенью измельченности лекарственных веществ, подбором вспомогательных веществ и различием технологических процессов, так называемых фармацевтических факторов. В специальной литературе термин «фармацевтические факторы» получил распространение прежде всего в связи с клиническим подтверждением экспериментальных данных о существовании зависимости между эффективностью лекарственных препаратов и методами их получения.

Основоположниками биофармации считаются американские ученые Леви и Вагнер, благодаря работам которых был

принят термин «биофармация», используемый в большинстве европейских стран как эквивалент английского термина «biopharmaceutics».

Сам термин «биофармация» впервые появился в научной фармации США в 60-х годах XX столетия и вскоре получил всеобщее международное признание.

Слово «pharmaceutics», используемое в английской литературе, не является синонимом «фармация», его обозначение — галеновая фармация. «Biopharmaceutics» и образованное от него прилагательное «biopharmaceutical» дословно переводятся как «биогаленика» и «биогаленовый».

Присоединение приставки «био» к термину «pharmaceutics» еще не говорит о том, что речь идет о биологической оценке продуктов галеновой фармации или о биологической фармации в целом.

Этим емким словом «биофармация» удачно и достаточно полно определен комплекс зависимостей, существующих между лекарственным веществом и лечебным эффектом приготовленного лекарственного препарата.

Несмотря на то что термин «биофармация» не совсем точен, он используется и у нас, и за рубежом и введен в единую стандартную международную биофармацевтическую терминологию. Современная биофармация имеет свои внутренние термины, обозначающие основные ее понятия.

Факторы — одновременно действующие силы, состояния или другие обстоятельства, влияющие на конечный результат исследуемых процессов, данных или параметров.

Эффективное вещество — биологически активная часть лекарственного препарата, несущая ответственность за терапевтический эффект.

Эффективность — способность лекарственного вещества или лекарственного препарата достигать требуемого эффекта.

Клинические факторы — факторы, которые возникают в процессе фармакотерапии в клинических условиях (выбор схемы дозирования, время приема лекарственного препарата, побочные явления, взаимодействие одновременно или последовательно вводимых лекарственных веществ, прикованность больного к постели, физическая активность, серьезность заболевания, нарушения функций желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечной деятельности и т. д.).

Эквивалентность — соответствие количества лекарственного вещества (средства) или лекарственного препарата обозначенному в аналитической нормативной документации или идентичность эффекта исследуемого средства препарату сравнения.

Фармацевтический эквивалент — это лекарственный препарат, содержащий одинаковое количество терапевтически аналогичного вещества в определенной лекарственной форме и отвечающий требованиям, которые определяются технологическими нормами.

Клинический эквивалент — эквивалент лекарственного препарата, который после применения одинаковых доз дает одинаковый терапевтический эффект, проверенный на каком-либо симптоме или на лечении болезни.

Биоэквивалентность — эквивалент лекарственных препаратов, приготовленных разными производителями или тем же заводом, но разных серий, после введения которых в одинаковой лекарственной форме одним и тем же пациентам в одинаковых дозах, проявляется одинаковый биологический (терапевтический) эффект.

Терапевтическая неэквивалентность — неравенство терапевтического действия одних и тех же лекарственных препаратов в одинаковых дозах, приготовленных разными производителями или тем же заводом, но разных серий.

Биологическая доступность — состояние, позволяющее лекарственному веществу, введенному в организм, достичь места воздействия.

Относительная биодоступность — выраженное в процентах количество лекарственного вещества, высвобожденного из лекарственной формы, которое после введения достигает рецептора в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать биологический эффект.

Абсолютная биологическая доступность — количество лекарственного вещества, введенного в лекарственной форме внутривенно или внутрисосудисто, которое поступает в кровообращение без влияния эффекта первого прохождения через печень (эффект «first pass») или после корреляции на этот эффект, и скорость протекания этого процесса.

Физиологическая доступность — синоним «биологической доступности» или «биодоступности».

Системная доступность — часть общей абсорбированной дозы лекарственного вещества, которая попадает в систему кровообращения после орального приема. Синоним «биологической доступности» и «биодоступности».

Абсорбция (всасывание) — процесс перехода лекарственного вещества с места приема в кровообращение.

Резорбция — синоним «абсорбции».

Константа скорости высвобождения — общая константа, определяющая скорость проникновения лекарственного вещества с места приема в организм через биологическую мембрану.

Биотрансформация — комплексный процесс, в котором липоидорастворимые молекулы лекарственного вещества в процессе биохимических реакций меняются каталитическими энзимами (оксидация, редукция, гидролиз, синтез) на метаболиты.

Чистота — гипотетический объем участка тела, который был избавлен от соответствующего вещества за единицу времени.

Чистота всего тела — чистота гипотетического объема плазмы в миллилитрах (объем дистрибуции), с помощью которой организм освобождается от лекарственного вещества, выделяя его через почки, желчь, легкие, кожу и метаболизацией.

Дистрибуция — процесс, во время которого распределяется или рассеивается лекарственное вещество из крови в одну или большее число частей, в ткани и органы тела.

Константа скорости дистрибуции — константа скорости перехода лекарственного вещества из системы кровообращения к какой-либо или к каким-либо частям тела.

Площадь под фармакокинетической кривой — поверхность, которая в системе координат ограничена отрезком (осью x и кривой), характеризующая концентрацию лекарственного вещества в крови (сыворотке, плазме, моче) в зависимости от времени. Она ограничена во времени или экстраполирована до бесконечности.

Экскреция (выделение) — процесс, во время которого выводится лекарственное вещество (препарат) из системы кровообращения через почки в мочу, через желчь и слюну в кишки и кал, через кожу, молочные и потовые железы.

Константа всасывания — общая константа, определяющая скорость проникновения лекарственного вещества с места приема через биологическую мембрану в организм.

Константа элиминации — константа скорости процесса, во время которого эффективное вещество устраняется из тела экскрецией или биотрансформативными процессами.

Фармакокинетика — описание изменений во времени концентраций введенного лекарственного средства и его метаболитов в организме; охватывает такие транспортные процессы действующего вещества и его метаболитов в организме, как всасывание, распределение, биотрансформация и элиминация.

LADMER — общий термин, характеризующий отдельные участки взаимодействия лекарственного средства с организмом (Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination, Response).

Биофармация опирается на знания математики, физики, неорганической и органической химии, фармацевтической химии, физиологии, анатомии, биохимии, фармакологии, технологии лекарств, поэтому в ее терминологии часто используются фармакологические, химические и технологические термины.

В отличие от фармакологии биофармация не изучает механизмы действия и точки приложения лекарственного или вспомогательного вещества. Она исследует исключительно влияние переменных факторов на фармакодинамику и фармакокинетику препаратов.

Учитывая, что терапевтическая эффективность лекарственных препаратов определяется процессами их абсорбции (всасывания), распределения и элиминации (выведения) из макроорганизма, биофармация уделяет особое внимание изучению этих процессов, равно как и влиянию на них физико-химических свойств лекарственных веществ. В последнее время в фармацевтической науке появился новый фармакологический термин LADMER (см. рис. 1.1), который характеризует отдельные участки взаимодействия лекарственного средства с организмом, то есть включает в себя биофармацию, фармакокинетику и фармакодинамику.

В данной схеме отсутствует четкая граница между отдельными ее участками, так как они тесно взаимосвязаны

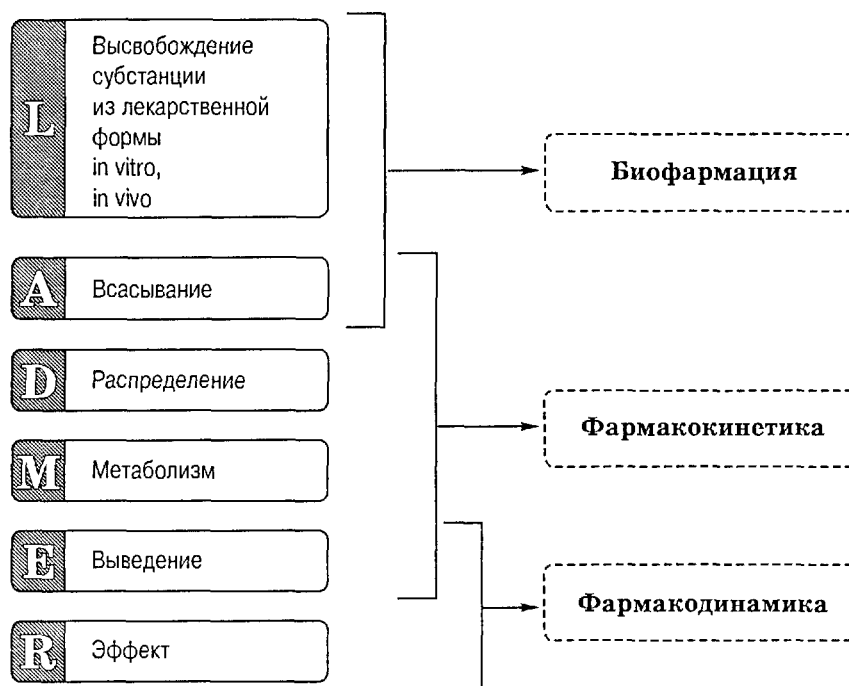


Рис. 1.1. Структура системы LADMER

между собой и определяют конечный результат — степень терапевтической активности создаваемого лекарственного препарата.

Поэтому все изучаемые лекарственные формы в настоящее время рассматриваются в биофармацевтических аспектах. В связи с этим в приказ МЗ Украины № 259 от 16.08.1996 г. «Порядок проведения доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення окремих досліджень» включены требования по определению фармакокинетики новых лекарственных препаратов (приложение 1), а в приказ МЗ Украины № 355 от 25.09.2002 г. «О внесении изменений и дополнений к Инструкции о проведении клинических исследований лекарственных средств и экспертизы материалов клинических исследований» включены требования по обязательной проверке биодоступности и биоэквивалентности лекарственных препаратов (приложение 2).

Научные исследования биофармации развиваются в следующих направлениях:

- разработка экспериментально-теоретических основ биофармацевтического скрининга;
- изучение влияния фармацевтических и других переменных факторов на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из лекарственных форм;
- изучение фармакокинетики лекарственных препаратов для оптимизации состава вспомогательных веществ и способов введения препаратов;
- изучение механизмов биофармацевтических процессов, происходящих при взаимодействии компонентов готовой лекарственной формы с белками и липидами мембран различных клеток;
- разработка высокочувствительных и избирательных методов анализа фармакологически активных субстанций в биологических жидкостях человека и животных;
- поиск новых модуляторов биодоступности;
- создание новых лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами, которые должны обеспечивать оптимальную биодоступность действующих веществ;
- изучение биоэквивалентности лекарственных препаратов.

Таким образом, **главной целью биофармации как науки** является теоретическое и экспериментальное обоснование создания новых лекарственных препаратов и совершенствование имеющихся с учетом повышения их терапевтического эффекта и уменьшения побочного действия на организм.

При решении указанных задач важную роль играют исследования по оценке биологической доступности (БД) лекарственных препаратов. Это означает, что в фармацевтический комплекс знаний, где ранее единственными критериями служили их физико-химические константы, вводятся новые положения, имеющие чисто биологическое, медицинское обоснование. В связи с этим крайне необходима профессиональная подготовка специалистов (провизоров) в области биофармации.

Задачи биофармации как учебной дисциплины:

- обучение студентов деятельности провизора как технолога-исследователя;
- изучение теоретических основ, приобретение профессиональных умений и навыков в выборе структуры исследований при разработке составов и технологии новых лекарственных препаратов;
- прогнозирование фармакокинетических процессов биологически активных веществ в процессе применения лекарственных препаратов в различных лекарственных формах;
- использование основ биофармации в обосновании оптимальной технологии экстермпоральных лекарственных форм.

1.2. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О РАЗВИТИИ БИОФАРМАЦИИ

Несмотря на то что понятие биофармации введено в 60-е годы XX столетия, многие экспериментальные данные были получены задолго до этого. Так, известны эмпирические наблюдения древних врачей, например Ибн Сины, о влиянии добавок меда и некоторых растительных средств на уровень действия лекарственных веществ. В XIX веке зарубежные и отечественные ученые экспериментально установили зависимость скорости всасывания и эффективности лекарственного вещества от пути его введения; доказали влияние поверхностно-активных веществ на процессы всасывания лекарств. Стала очевидной несостоятельность прежних методов оценки лекарственных препаратов, которые сводились в основном к их товароведческой характеристике и стандартизации по количественному содержанию действующих ингредиентов. Однако эти факты оставались незамеченными фармацией вследствие недостаточного научного обоснования.

С чисто технологическим подходом к лекарственным препаратам невозможно было объяснить различие в действии лекарственных препаратов, выпускаемых различными заводами-производителями, хотя содержание в них лекарственных веществ соответствовало норме. Такое явление было названо терапевтической неэквивалентностью.

Наличие терапевтической неэквивалентности не укладывалось в привычные представления и находилось в противоречии с тем, что количества действующих веществ в идентичных лекарственных формах, изготавливаемых различными производителями при соответствии их требованиям аналитической нормативной документации, не оказывают одинаковый терапевтический эффект.

Причина различной эффективности лекарственных препаратов объяснялась за счет индивидуальных особенностей организма больного.

Последующие результаты биофармацевтических исследований оказались настолько значительными, что в комплексе медико-биологических наук оформилось новое направление, отражающее биологическую оценку готовых лекарственных средств и препаратов. Так возникла биофармация, которая призвана решать вопросы взаимосвязи и взаимоотношений лекарственных препаратов как особых физико-химических систем, так и макроорганизма как биологической системы.

Определенное значение в развитии биофармации имеют работы зарубежных ученых: Халабала (Чехия), Затурецкого, Кривчинского (Польша), Мюнзеля (Швейцария), Трандафилова (Болгария) и др. Существенный вклад в биофармацию внесли такие исследователи, как Гороховцев (1877), Манассейн (1878), Засецкий (1880), Шацкий (1900). Их идеи о зависимости терапевтического действия от различных факторов и на сегодняшний день составляют краеугольный камень биофармацевтической концепции.

XX век — время бурного развития биофармации. В 70-е годы в АМН СССР было создано отделение «Биофармация» под председательством члена-корреспондента АМН профессора Антонины Ивановны Тенцовой. Научный совет президиума АМН СССР «Фармакология и фармация» разработал целевую программу биофармацевтических исследований. При головном институте по проблеме «Фармация» был открыт биофармацевтический центр. Тогда же были утверждены учебная программа для фармацевтических вузов и программа для сдачи кандидатского минимума по биофармации. В Национальном фармацевтическом университете (г. Харьков) с 1987 года преподается курс биофармации при кафедре аптечной технологии лекарств.

В настоящее время во многих странах в фармацевтических вузах существуют кафедры биофармации. В Австрии функционирует Институт фармацевтической технологии и биофармации.

Основоположниками биофармации в СНГ и Украине являются профессора Я. И. Хаджай и Д. П. Сало. Исследования в этой области были продолжены и развиты профессорами И. М. Перцевым, Г. С. Башурой, А. И. Тихоновым, Н. А. Ляпуновым, Г. В. Оболенцевой, М. В. Штейнгардтом, Н. А. Казариновым, Д. И. Дмитриевским, В. А. Спиридоновым и др.

Большая заслуга в развитии биофармацевтических исследований при создании новых лекарственных препаратов принадлежит ученым Московской медицинской академии им. И. М. Сеченова профессору А. И. Тенцовой, доценту Л. М. Козловой, профессору М. Т. Алюшину, Пятигорского фармацевтического института — профессорам И. С. Ажгихину, И. А. Муравьеву, А. Е. Добротворскому и др.

Усилиями ученых Государственного научного центра лекарственных средств (ГНЦЛС, г. Харьков) и Национального фармацевтического университета (НФаУ, г. Харьков) создана школа по биофармации, которая заложила научный фундамент, необходимый для разработки эффективных и безвредных лекарственных средств в различных лекарственных формах с учетом фармацевтических факторов.

В области скрининга, связанного с синтезом новых субстанций и их фармакологическим исследованием, выдающийся вклад в биофармацию внесли такие ученые, как профессора В. П. Черных, П. А. Петюнин, А. И. Березнякова, Л. В. Яковлева и др.

Результаты исследований ученых нашли отражение в научных публикациях, включая монографии, статьи, методические рекомендации и др.

К существенным научным достижениям в области биофармации можно отнести следующие:

1. Установлена связь между типом мазевых основ и эффективностью действия антисептиков, антибиотиков, биологически активных субстанций продуктов пчеловодства и других химиотерапевтических веществ. Это позволило разработать и внедрить в медицинскую практику СНГ мази «Левосин», «Левомиколь», «Диоксиколь» и многие другие.

2. Установлена связь между распределением молекул лекарственных веществ, в частности кортикостероидов, в различных фазах дисперсных лекарственных форм в зависимости от структуры этих фаз и между высвобождением, биодоступностью, эффективностью действия и побочными эффектами лекарственных препаратов. Результаты этих исследований использованы при разработке мази и линимента синафлана, мазей гидрокортизоновой и преднизолоновой, мази «Триакорт», аэрозоля «Кортонизоль», мазей «Тримистин», «Кортонитол» и др.

3. Установлена связь между надмолекулярной структурой ассоциатов поверхностно-активных веществ (ПАВ), физико-химическими свойствами дисперсных систем, высвобождением, биодоступностью, активностью действия и проявлением токсических эффектов различных лекарственных веществ. Результаты исследований позволили целенаправленно управлять фармакологическими и токсикологическими свойствами лекарственных средств в различных лекарственных формах: мазях, пенах, суппозиториях, гелях и других — и легли в основу создания таких препаратов, как «Сульйодопирон», суппозитории «Пропофен», «Поленфен», мазей «Липовит», «Пролидоксид» и др.

4. Установлена корреляция между сродством лекарственных и вспомогательных веществ к различным биомембранам, структурой биомембран, биодоступностью и эффективностью фармакологического действия лекарственных препаратов.

5. Исследованы закономерности фармакокинетического, фармако- и токсикодинамического взаимодействия лекарственных веществ в комбинированных препаратах, а также изучено влияние вспомогательных веществ и технологии таблетирования на высвобождение лекарственных веществ из таблеток и их биодоступность. Результаты исследований легли в основу создания группы комбинированных препаратов с парацетамолом, твердых лекарственных форм с продуктами пчеловодства (таблетки «Прополин», «Прополтин», «Фепрогит») и др.

6. Изучено влияние химической модификации лекарственных веществ с помощью аминокислот на их биодоступность и эффективность действия. Например, ацелизин

(отечественный растворимый аспирин) и его лекарственные формы внедрены в производство и медицинскую практику.

Проблемы биофармацевтических аспектов лекарственных средств широко обсуждались на различных съездах, симпозиумах, конференциях.

Так, в 1970 году состоялись четыре международных, один европейский, один всесоюзный симпозиумы по биофармации.

В 1990 году в Словакии прошел VI Международный симпозиум по биофармации и фармакокинетике, в котором приняли участие свыше 200 делегаций. На нем рассматривался обширный круг вопросов, связанных с созданием новых и совершенствованием существующих лекарственных препаратов.

Следует отметить четвертый центральный Европейский симпозиум по фармацевтической технологии и биофармации, состоявшийся в 2001 году в Австрии. Проведение симпозиума было организовано Институтом фармацевтической технологии и биофармации (г. Вена) вместе с Европейскими ассоциациями фармацевтических технологов. Главная цель симпозиума заключалась в том, чтобы промотивировать тесное сращивание фармацевтической технологии, индустриальной аптеки (производства) и биофармации, образующих систему фармацевтических наук. Участники симпозиума подчеркнули, что в современных условиях все больше увеличивается значение научного сотрудничества академических, индустриальных и регулирующих учреждений фармацевтической отрасли.

Интерес к биофармации как к научному направлению становится все более глубоким, и все большее количество ученых занимаются биофармацевтическими исследованиями.

На сегодняшний день биофармации удалось успешно решить ряд задач научной фармации и медицины и оказать существенное воздействие на дальнейшее развитие теории современного лекарствоведения.

2 | ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ИХ СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА

Все *фармацевтические факторы*, которые оказывают влияние на биологическое действие лекарственных препаратов, можно разделить на пять групп:

- физическое состояние лекарственного вещества;
- простая химическая модификация лекарственного вещества;
- вспомогательные вещества (их природа, физическое состояние и количество);
- лекарственная форма и пути ее введения в организм;
- технологический процесс.

Тщательное исследование известных случаев терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов показало, что активность действующего вещества (лекарственного средства), его высвобождение из лекарственной формы и всасывание находятся в тесной зависимости от фармацевтических факторов.

Поэтому изучение последних является обязательным с точки зрения биофармации ввиду их существенного влияния на динамику биодоступности лекарственных веществ, стабильность лекарственных препаратов в процессе хранения и многие другие показатели.

Лекарственные препараты согласно дисперсологической классификации характеризуются как всесторонние *бинарные дисперсные системы*, состоящие из *дисперсной фазы* (ДФ) и *дисперсионной среды* (ДС). Лекарственное вещество в виде ДФ может быть в лекарственной форме в твердом, жидком или газообразном состоянии. В свою очередь дисперсионная среда может быть вспомогательным компонентом системы (например, основа для мази, растворитель в жидких дисперсных системах).

По степени дисперсности лекарственные дисперсные системы классифицируют на гомогенные и гетерогенные.

Гомогенные — однофазные ионно- или молекулярно-дисперсные системы. Это истинные растворы с размером частиц ДФ для низкомолекулярных соединений до 1 нм, для высокомолекулярных — от 1 до 100 нм (0,001—0,1 мкм). В особую группу выделяются коллоидные системы и растворы высокомолекулярных соединений (ВМС) с размером частиц до 100 нм, которые сохраняют гомогенность только в определенных условиях с учетом температуры, давления, растворителя, pH среды и других факторов.

Гетерогенные — двухфазные грубодисперсные системы с размером частиц от 100 до 1000 нм (0,1—1 мкм) и более.

С точки зрения биофармации и фармакокинетики лекарственный препарат будет обладать необходимой биологической доступностью только в том случае, если лекарственное вещество будет представлено в наиболее выгодном состоянии для резорбтивного процесса (в ионно- или молекулярно-дисперсном виде). Поэтому наиболее приемлемыми являются гомогенные дисперсные системы (растворы, аэрозоли и др.). Если лекарственное вещество находится в грубодисперсном состоянии, то необходимо создать условия в лекарственной форме или в момент применения в организме больного для перевода из грубодисперсного состояния в ионно- или молекулярно-дисперсное.

Для этой цели и применяют различные технологические приемы, вспомогательные вещества, особые лекарственные формы с заданными фармакокинетическими свойствами, а также используют физиологические особенности организма (pH среды желудка и кишечника, липоидную растворимость, буферные системы крови и др.).

2.1. ФИЗИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

Под *физическим состоянием* лекарственных веществ понимают:

— *степень измельчения или дисперсность* (величина частиц) лекарственных веществ;

- *полиморфизм лекарственных веществ*;
- *агрегатное состояние* (аморфность, кристалличность, форма и характер кристаллов);
- *физико-химические свойства* (рН, растворимость, оптическая активность, электропроводимость, температура плавления);
- *поверхностные свойства лекарственного вещества* (поверхностное натяжение, фильность и т. д.).
- *степень чистоты* (вид и количество загрязнений, в том числе наличие микроорганизмов, аллергенов, вяжущих веществ и др.).

Физическое состояние лекарственных веществ оказывает влияние на стабильность лекарственного препарата в процессе хранения, терапевтическую эффективность, скорость всасывания, распространения и выведения его из организма.

Наиболее существенно влияют на фармакотерапию степень измельчения и полиморфизм лекарственных веществ.

Измельчение лекарственных веществ — это наиболее простая, но в то же время одна из наиболее важных технологических операций, выполняемая фармацевтом при приготовлении различных лекарственных форм. Дисперсность лекарственного вещества оказывает влияние не только на сыпучесть порошкообразных материалов, насыпную массу, однородность смешивания, точность дозирования. Особенно важно отметить то, что от размера частиц зависит скорость и полнота всасывания лекарственного вещества, а также его концентрация в биологических жидкостях, главным образом в крови, при любых способах его назначения в виде различных лекарственных форм.

Например, в таблетках, распавшихся в желудке, величина частиц значительно превосходит размер частиц порошка, вследствие чего и концентрация действующего вещества после приема таблетки ниже, чем после приема порошка. Величина частиц лекарственных средств в микстурах-суспензиях, эмульсиях и линиментах является одной из главных характеристик этих лекарственных форм.

Влияние величины частиц на терапевтическую активность впервые было доказано для сульфаниламидных, а затем стероидных препаратов, а также производных фурана, кислоты салициловой, антибиотиков и в настоящее время —

для противосудорожных, обезболивающих, мочегонных, противотуберкулезных, антидиабетических и кардиотонических средств. Так, установлено, что при использовании микронизированного сульфадиазина его максимальная концентрация в крови людей достигается на два часа раньше, чем при его назначении в виде порошка обычной степени измельчения. При этом максимальные концентрации сульфадиазина в крови оказываются на 40 % выше, а общее количество всосавшегося вещества — на 20 % больше. Препарат кальциферол способен всасываться и оказывать лечебное действие только тогда, когда размер частиц менее 10 мкм.

При уменьшении частиц гризеофульвина с 10 до 2, 6 мкм резко возрастает его всасывание в желудочно-кишечном тракте, что позволяет в два раза снизить его терапевтическую дозу. Получая молекулярную степень дисперсности гризеофульвина в поливинилпирролидоне, удалось увеличить в 7—11 раз биологическую доступность этого антибиотика даже по сравнению с микронизированной формой лекарственного вещества. Поэтому промышленность выпускает таблетки микронизированного гризеофульвина, дигоксина, кислоты ацетилсалициловой.

Влияние степени измельчения на процесс всасывания особенно ярко проявляется в мазях и суппозиториях, приготовленных на одной и той же основе, но с использованием фракций лекарственного вещества, размер частиц которого заметно отличается.

Например, А. И. Тенцова установила, что высвобождение сульфаниламидов, преднизолона, гидрокортизона, салициловой кислоты из мазей и их всасывание через кожу находятся в прямой зависимости от размеров частиц. В. М. Грецкий доказал, что стрептоцид, норсульфазол, анестезин, измельченные до 5—18 мкм, всасываются из мазей через кожу кроликов в значительно больших количествах по сравнению с веществами, измельченными до 150—180 мкм.

Однако *выбор степени измельчения лекарственного вещества* должен быть научно обоснован. Нельзя считать оправданным стремление получить в каждом случае микронизированный порошок, поскольку в ряде ситуаций резкое уменьшение размеров частиц лекарственного вещества может вызвать инактивацию вещества, быстрое выведение его

из организма или может проявиться нежелательное (токсическое) действие на организм, а также снижение стабильности препарата. В частности, с резким увеличением степени дисперсности пенициллина и эритромицина снижается их противомикробная активность при пероральном приеме. 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.

Поэтому необходима строгая регламентация размеров частиц вещества при разработке аналитической нормативной документации (АНД) на лекарственные препараты.

Таким образом, лекарственное вещество в лекарственном препарате должно иметь оптимальную степень измельчения, от которой зависит его биодоступность.

Большое влияние на терапевтическую активность лекарственных средств оказывают также полиморфные модификации.

Полиморфизм (от греческих слов «poli» — много, «morphē» — форма) — это способность химического вещества образовывать в различных условиях кристаллизации кристаллы, отличающиеся друг от друга классом симметрии или формой, физическими, а иногда и химическими свойствами.

Известно, что полиморфные модификации образуют многие химические и в том числе лекарственные вещества. Со времени открытия полиморфизма углерода Дэви (1809) (графит, уголь и алмаз) подробно изучены переходы одних полиморфных модификаций в другие. Как подчеркивается исследователями, *химический состав остается неизменным*, что и принимается в основном за оценку качества. Обзор работ по исследованию полиморфизма в лекарственных веществах приведен в трудах А. И. Тенцовой, Халеблейна, Буше, Халабала.

Частицы лекарственных веществ в порошкообразном твердом состоянии имеют различное строение (кристаллическое или аморфное), которое зависит от особенностей молекулярной структуры того или иного вещества. Электронно-микроскопические исследования показали, что лекарственные вещества в большинстве случаев имеют кристаллическое строение вследствие фиксированного расположения атомов в молекуле и направленного роста кристаллов в определенных

условиях в процессе кристаллизации. Аморфное состояние встречается реже. Любое лекарственное вещество в соответствующих условиях (*растворитель, температура, давление и другие*) кристаллизуется в определенной системе и обладает определенными физико-химическими характеристиками (растворимость, температура плавления, удельная поверхность, прочность, форма и размер частиц и др.). При изменении условий вещество кристаллизуется в другой системе и обладает другими физико-химическими характеристиками, а следовательно, и другими показателями биологической доступности. Такие физические характеристики порошков в существующей АНД, как «кристаллический», «мелкокристаллический», «аморфный», «легкий порошок», являются достаточными для технологического процесса, но для выявления их влияния на терапевтическую активность нужны более точные определения, которые дает кристаллохимия.

Существует семь кристаллографических систем (сингоний) — моноклинная, диклинная, тригональная, тетрагональная, гексагональная, ромбическая, кубическая, которые служат для идентификации лекарственных веществ. И. Я. Андроник и Ф. В. Бабилов издали атлас дифрактограмм кристаллических лекарственных веществ и разработали информационно-поисковую систему для идентификации кристаллических лекарственных веществ по их дифракционным спектрам. Использование атласа и автоматизированной системы поиска позволяют ускорить идентификацию лекарственных веществ.

Образование различных полиморфных модификаций может происходить и в жидких, и в мягких лекарственных формах (например, при замене растворителей; при введении в жидкие или мягкие лекарственные формы различных вспомогательных веществ; при сушке, очистке, приготовлении лекарственных препаратов и в процессе их хранения).

Явление полиморфизма среди лекарственных веществ характерно для салицилатов, барбитуратов, сульфаниламидов, гормональных средств. Для большинства модификаций нет специальных названий и их обозначают буквами α , β и т. д. или цифрами I, II, III и т. д.

Примеров полиморфных модификаций лекарственных средств множество. Так, встречаются две полиморфные мо-

дификации кислоты ацетилсалициловой, одна из которых биологически активней другой в 1,5 раза. У левомецетина четыре полиморфные формы, из них 100 %-ной активностью обладает одна, у фенобарбитала — одиннадцать, у тестостерона — шесть и т. д. Аморфная модификация также отличается по своим свойствам от кристаллической. Например, новобиоцин существует в кристаллической и аморфной модификациях. Аморфная форма растворяется в 10 раз быстрее кристаллической.

Учет и рациональное использование явлений полиморфизма лекарственных веществ исключительно важны в фармацевтической и медицинской практике. Полиморфные модификации одного и того же вещества характеризуются различными *константами стабильности, температурой фазового перехода, растворимостью*, что в конечном итоге и определяет как стабильность вещества, так и его фармакологическую активность.

Особое значение имеет **растворимость** различных полиморфных модификаций, так как от нее зависит абсорбция (всасывание) лекарственных веществ.

Процесс растворения также оказывает влияние на эффективность лекарственных препаратов.

Лекарственное вещество как дисперсная фаза несомненно взаимодействует с жидкостью, то есть с дисперсионной средой. При этом происходит та или иная химическая реакция, ответственная за изменение биологической активности веществ.

Жидкости классифицируют на полярные, полуполярные и неполярные. В зависимости от химической природы лекарственного вещества и растворителя, энергии взаимодействия в жидких лекарственных формах образуются ионные, молекулярно-дисперсные системы или грубодисперсные взвеси. В процессе приготовления могут наблюдаться экзо- или эндотермические явления, контракция. Все это необходимо учитывать при приготовлении жидких лекарственных форм, научно обосновывая технологические приемы и состав лекарственного препарата.

Растворимость веществ зависит в большой мере от их *поверхностных свойств*, в том числе от *степени их измельчения*. Значительное различие в величине частиц лекарствен-

ного вещества может привести к неодинаковой скорости всасывания и содержания в биологических жидкостях одного и того же препарата, а следовательно, к возможной его клинической неэквивалентности.

Обычно более растворимые вещества быстрее высвобождаются из лекарственных форм, быстрее всасываются, быстрее проявляют лечебное действие. В то же время для пролонгирования действия более пригодны труднорастворимые лекарственные вещества. Чтобы получить такие лекарственные вещества, иногда создают среду, в которой препарат не растворяется. Например, при назначении раствора эстрадиола бензоата в масле препарат оказывает терапевтический эффект в течение трех суток, а при введении его в виде водной взвеси — около трех недель.

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*. На растворимость лекарственных веществ в лекарственных препаратах влияет и *выбор лекарственной формы*. Так, при использовании очень трудно растворимых лекарственных веществ в случае перорального их назначения рациональной лекарственной формой является тонкая суспензия. Такие лекарственные вещества лучше всего назначать в виде эластичных капсул, заполненных суспензией.

Особенно значительное воздействие на растворимость лекарственных препаратов оказывает выбор вспомогательных веществ — солюбилизаторов, соразтворителей, поверхностно-активных препаратов, что в свою очередь может повысить эффективность препарата. Это подтверждает необходимость направленного использования вспомогательных веществ, а также выбора технологического способа получения лекарственных форм.

Существует несколько *путей повышения растворимости* труднорастворимых веществ и тем самым биодоступности.

1. С помощью солюбилизации, которая определяется как процесс самопроизвольного перехода в устойчивый раствор с помощью ПАВ нерастворимых или труднорастворимых в данном растворителе соединений. В отечественной лите-

ратуре этот процесс еще называется коллоидной или сопряженной растворимостью.

2. С использованием индивидуальных или смешанных растворителей (бензилбензоат, спирт бензиловый, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза, димексид, глицерин и др.).

3. С использованием гидротропии, которая обеспечивает получение гидрофильных комплексов с органическими веществами, содержащими электронодонорные заместители — полярные радикалы. Примерами гидротропных веществ могут служить натрия салицилат, натрия бензоат, гексаметилентетрамин, новокаин, антипирин, мочеви́на, глицерин, аминокислоты, оксикислоты, протеины и др.

4. Путем образования солей и комплексов:

а) труднорастворимые вещества: основания, кислая форма соединений в щелочи или с натрия гидрокарбонатом переходит в легкорастворимую соль. Таким образом можно перевести в растворимые соединения фенобарбитал, норсульфазол, стрептоцид, осарсол и другие вещества;

б) получение водных растворов йода с помощью легкорастворимых комплексов йода с йодидами щелочных металлов;

в) для получения водных растворов полиеновых антибиотиков (нистатина, леворина и др.) используют поливинилпирролидон, с которым они образуют комплексные соединения, где нерастворимое в воде вещество и солюбилизатор связаны координативной связью. Эти комплексы хорошо растворимы в воде. Начатые в этом направлении научные исследования позволяют раскрывать новые закономерности в отношении «лекарственное вещество — вспомогательное вещество» в сложных физико-химических системах, какими являются лекарственные препараты.

5. Синтетический путь — введение в структуру молекулы гидрофильных групп: $-\text{OH}$; $-\text{COOH}$; $-\text{CH}_2-\text{COOH}$; $-\text{CH}_2\text{OH}$. Пример: унитиол.

На терапевтическую активность лекарственных веществ существенное влияние оказывают также 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 эквивалентны.

При всасывании препарата в желудочно-кишечном тракте большую роль играет **степень ионизации вещества**. В зависимости от *концентрации водородных ионов* лекарственные вещества могут быть в ионизированной или неионизированной форме. Показатель pH влияет также на растворимость, коэффициент распределения лекарственных веществ, мембранный потенциал и поверхностную активность.

Безводные лекарственные вещества и кристаллогидраты имеют разную растворимость, что приводит к изменению их фармакологического действия. Например, быстрее растворяются безводные формы кофеина, ампициллина, теофиллина по сравнению с их кристаллогидратами, а следовательно, и быстрее всасываются.

2.2. ПРОСТАЯ ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ

Под термином *простая химическая модификация* лекарственных средств понимают такой фактор, когда одно и то же вещество может быть использовано в качестве лекарственного средства в разных химических соединениях (соль, основание, кислота, эфир, комплексное соединение и другие), в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества.

Например: новокаин — основание и новокаина гидрохлорид — соль; кодеин — основание и кодеина фосфат — соль; кофеин — основание и кофеин-бензоат натрия — соль; кислота альгиновая и натриевая или кальциевая соли кислоты альгиновой.

С точки зрения официальных стандартов замена одних веществ другими правомочна и не должна вызывать возражений и влиять на терапевтическую эффективность, так как вещества имеют аналогичное фармакологическое действие. Однако при клиническом применении простых модификаций лекарственного вещества получают различные резуль-

таты, обусловленные их фармакокинетикой. Так, алкалоид хинин — основание может быть использован в медицинской практике в виде различных солей: хинина сульфата (растворимость 1:800), хинина хлорида (растворимость 1:34), хинина бромида (растворимость 1:16). Эти вещества имеют разную фармакокинетiku, сохраняя основное действие. При замене иона водорода в кислоте аскорбиновой на ион натрия последняя приобретает способность изменять в большей степени электролитный баланс организма и проявлять нехарактерные для нее свойства — угнетать функцию инсулярного аппарата у больных сахарным диабетом. Растворы этмозина, амфотерицина В и партусистена нельзя готовить на изотоническом растворе, так как происходит явление высаливания. Применять в качестве растворителя раствор глюкозы не рекомендуется при приготовлении растворов веществ щелочного характера. Она уменьшает активность эуфиллина, гексамитилентетрамина, кофеин-бензоата натрия и других лекарственных препаратов вследствие изменения рН среды. Сердечные гликозиды не следует также разбавлять раствором глюкозы, так как они легко подвергаются гидролизу. С раствором глюкозы и натрия хлорида нельзя сочетать эссенциале для инъекций (наблюдается опалесценция раствора).

Простая химическая модификация (замена препарата в виде соли с одним катионом аналогичным в химическом отношении препаратом в виде соли с другим катионом или препаратом в виде кислоты, эфира и так далее) чаще имеет место в заводском производстве.

Биофармация уделяет серьезное внимание изучению фактора простой химической модификации, ибо учет его влияния на фармакокинетiku лекарственных веществ позволяет значительно повысить эффективность лекарственного вмешательства, уменьшить расход лекарственных препаратов, резко повысить стабильность многих лекарственных веществ и их препаратов.

! На основании биофармацевтических исследований доказано: произвольная замена какого-либо иона в молекуле лекарственного вещества, исходя из чисто технологических или экономических соображений, недопустима.

2.3. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

Вспомогательные вещества бывают природного, синтетического и полусинтетического происхождения. При приготовлении лекарственных форм они могут выполнять различные функции: растворителей, солюбилизаторов, стабилизаторов, основ, ПАВ, загустителей, эмульгаторов, консервантов, корригентов, красителей и т. д.

К таким веществам относятся: крахмал, глюкоза, вода очищенная, спирт этиловый, вазелин, масло какао, тальк, бентониты, аэросил, парафин, пшеничная мука, полиэтиленоксиды, различные производные целлюлозы и др.

На протяжении всей многовековой истории фармации вспомогательные вещества рассматривались как индифферентные вещества в фармакологическом и химическом отношениях, выполняющие роль формообразователей. Они добавлялись к лекарственным веществам с целью придания им соответствующей формы, удобной для применения, транспортировки и хранения. В производстве лекарственных препаратов использовались наиболее доступные и дешевые вещества. При этом не учитывалось влияние природы и количества вспомогательных веществ на биологическую активность лекарственных веществ.

Вместе с тем ни один фармацевтический фактор не оказывает столь существенного и сложного влияния на действие лекарственного препарата как вспомогательные вещества. Биофармация впервые дала научное обоснование применению вспомогательных веществ и показала полнейшую несостоятельность эмпирического отношения к ним, унаследованного фармацией еще из далекого прошлого. Исследования в области вспомогательных веществ были настолько значительны и революционны, что на этом основании некоторые ученые определили биофармацию как науку, изучающую влияние вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов.

Благодаря биофармацевтическим работам было установлено, что *вспомогательные вещества — это не индифферентная масса*, используемая в чисто технологическом отношении. Они обладают определенными физико-химическими свойствами и в зависимости от природы субстанции *могут*

усиливать, снижать, изменять характер действия лекарственных веществ под влиянием различных причин и сочетаний (комплексообразования и адсорбции, молекулярных реакций и так далее), в результате чего может резко изменяться скорость и полнота всасывания лекарственного препарата. Взаимодействие между лекарственными и вспомогательными веществами происходит как в процессе приготовления лекарственных препаратов, так и в процессе их хранения.

Таким образом, механизм влияния вспомогательных веществ на биодоступность может быть различным. Основной причиной изменения биологической активности является химическое взаимодействие между ингредиентами в системе «лекарственное вещество — вспомогательное вещество» с образованием комплексов полимеров, мицелл, ассоциатов мицелл, макромолекул ВМС, хемосорбции и др. Образующиеся соединения могут быть весьма прочными или, наоборот, легко разрушаемыми, характеризоваться высокой поверхностной активностью или сбалансированной энергией системы, усиливать или ослаблять основную фармакологическую реакцию лекарственного вещества и т. д.

Как известно, степень взаимодействия определяется энергией физико-химической или химической связи. Если *связь непрочная* [ван-дер-ваальсовы силы — 4,2 кДж/моль (1 ккал/моль) или водородная связь 29—42 кДж/моль (7—10 ккал/моль)], то процесс может быть обратим, поскольку организм справится с этой связью, может расщепить, видоизменить ее, и лекарственное вещество будет утилизировано.

Но если образовалась *прочная связь*, ковалентная с энергией в 420—585 кДж/моль, процесс может стать необратимым, так как в организме отсутствуют условия для разрушения этой связи.

! Поэтому *вспомогательные вещества могут свести к минимуму терапевтическое действие лекарственного вещества, усилить его вплоть до токсического проявления или вовсе изменить.*

Например, комплекс амфетамина с карбоксиметилцеллюлозой практически не всасывается, и соответственно не обеспечивается фармакологический эффект.

Фенобарбитал в полиэтиленгликоле слабо растворяется и, как следствие, не всасывается. Комплексы теофиллин-

фенобарбитал и кальций тетрациклиновый — труднорастворимые соединения и практически не всасываются.

Глинистые минералы обладают адсорбционными свойствами и задерживают высвобождение алкалоидов, анестетиков, антибиотиков и других препаратов. Магния трисиликат и магния оксид способствуют деструкции стероидных гормонов. Известные антиоксиданты натрия сульфит, бисульфит и метабисульфит, введенные в буферный раствор тиамина ($\text{pH} = 3,5$), разрушают его до тиазола. Витамин D в твердых лекарственных формах в присутствии вспомогательных веществ легко изомеризуется (талк, аммония силикат, кальция фосфат, кислота лимонная и др.).

Вспомогательные вещества могут не только снижать фармакологическое действие лекарственных средств, но и образовывать соединения, которые, наоборот, характеризуются высокой степенью растворения и биодоступностью (например, поливинилпирролидон с преднизолоном; поливинилпирролидон с гризеофульвином; поливинилпирролидон с салициламидом; сорбит с салициловой кислотой; норсульфазол с мочевиной). Сапонины усиливают процессы всасывания глюкозы в желудочно-кишечном тракте. Натрия лаурилсульфат ускоряет всасывание пенициллина, гризеофульвина и др.

Избирательная резорбция также является причиной изменения биологической активности лекарственных веществ.

Биологические мембраны, через которые идет процесс всасывания лекарственных веществ, необходимо рассматривать как сложный рецепторный механизм, с помощью которого резорбция осуществляется в соответствии с законом Фика на основании закона диффузии, но в порядке строгой очередности и с различной скоростью.

! Очередность и скорость резорбции определяются различными факторами: *временем приема лекарственного препарата до еды или после еды, видом пищи, количеством и характером запиваемой жидкости, временем суток, физиологическим состоянием слизистых, химическими и физико-химическими характеристиками лекарственных средств и др.*

Среди указанных факторов необходимо рассмотреть последние при всех прочих равных условиях. Известно, что лучшей резорбтивной способностью обладают диссоцииру-

ющие низкомолекулярные соединения, вещества, имеющие дифильную структуру с метильными, этильными, фенильными и другими радикалами, вещества с большим сродством к биосредам организма.

Феномен избирательной резорбции наглядно проиллюстрирован в экспериментах профессора А. И. Тенцовой, когда во всех опытах получены результаты, свидетельствующие о влиянии корректирующих веществ (вишневого сиропа, малиновой эссенции, кислоты лимонной) на скорость всасывания кальция хлорида.

! Иногда при определенном композиционном составе вспомогательные вещества становятся действующими веществами, а активные ингредиенты — вспомогательными веществами.

Например, маннит выполняет роль наполнителей в таблетках, а в жидких лекарственных формах действует как слабительное. А такие действующие вещества, как уретан, антипирин, хинин, применяются для солюбилизации и пролонгирования ряда лекарственных веществ, изменяя уровень фармакокинетики.

Нельзя провести четкой границы между действующим веществом и вспомогательным веществом в лекарственной форме, и поэтому современная фармацевтическая наука выдвигает требование при разработке новых лекарственных средств: *установить степень влияния вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность лекарств*. Иначе говоря, вспомогательное вещество должно применяться не вообще, а конкретно с индивидуальной субстанцией.

! Необоснованное применение вспомогательного вещества может привести к снижению, усилению, изменению лечебного эффекта или полной потере лечебного действия лекарственного вещества.

В специальной литературе известны примеры влияния вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность. Например, лактоза сводит к минимуму действие изониазида, но усиливает действие тестостерона, замедляет действие барбитала. Твин-80 усиливает абсорбцию витаминов А, D, Е.

Вспомогательные вещества могут не только усиливать, но и уменьшать терапевтическое действие, механически преграждая путь к резорбции лекарственных веществ.

В работах, посвященных изучению влияния вспомогательных веществ, особое внимание уделяется мазевым и суппозиторным основам. Так, профессор И. С. Ажгихин изучал влияние вида основ на фармакокинетику лекарственных веществ в суппозиториях с натрия салицилатом, кислотой ацетилсалициловой, норсульфазолом, эфедрина гидрохлоридом, тетурамом, изониазидом, ПАСК, фтивазидом, фуразолидоном, бутадионом и др. Введение даже небольшого количества диметилсульфоксида (ДМСО) резко увеличивало скорость абсорбции действующих веществ.

В связи с производством новых основ изменилось представление о терапевтическом действии мазей. Применение эмульсионных основ обеспечивает более легкую диффузию лекарственного вещества через кожу и расширяет возможности введения лекарственных веществ как в масляную, так и в водную фазы.

Например, белковые препараты, гелеобразные структуры, растворы ВМС затрудняют резорбцию лекарственных веществ в желудочно-кишечном тракте (альмагель).

Мази, приготовленные на вазелине, оказывают поверхностное действие, так как вазелин плохо проникает в кожу и преграждает доступ лекарственного вещества к тканям (мази сульфаниламидов, фенолов, антибиотиков и др.).

Замена вазелин-ланолиновой основы на полиэтиленгликолевую в комбинированной мази «Левосин» позволила в 20—80 раз повысить ее антимикробное действие. В этой мази использован потенцирующий эффект полиэтиленгликоля-400 (ПЭГ-400) на левомецетин, открытый Г. С. Башурой и В. И. Богдановой. Оказалось, что при растворении левомецетина в ПЭГ-400 чувствительность различных микроорганизмов к нему возрастает (стафилококков Вуда и сенной палочки в 62 раза; брюшнотифозных, патогенных кишечных палочек и дизентерийных бактерий — в 8 раз).

Антимикробный спектр других антибиотиков при применении подобных основ также возрастает, за исключением пенициллина.

Согласно биофармацевтическим и фармакокинетическим показателям вспомогательные вещества должны обеспечить всю гамму фармакологических свойств лекарственных веществ, чтобы обеспечить современные требования

фармакотерапии. Главная роль вспомогательных веществ сводится к модификации фармакокинетики лекарственных веществ и только затем к формообразованию. Такой подход к вспомогательным веществам позволяет в большей степени обеспечивать селективность действия лекарственных веществ и уменьшать или даже полностью устранять побочные действия лекарств. Другими словами, научно обоснованное использование вспомогательных веществ лежит в основе создания новых лекарственных препаратов заданного типа и направления: для детей, гериатрических больных, ветеринарных целей и др.

Выбор вспомогательных веществ проводится на научной и рациональной основе (экономической, эстетической и других), то есть предусматриваются их функциональное назначение, обеспечение биодоступности, технологические характеристики и свойства, экономичность и доступность. Таким образом, разнообразие свойств лекарственных и вспомогательных веществ и стремительный рост их ассортимента обязывают специалиста отказаться от попыток превращения любого вспомогательного материала в универсальный, применяемый с любым лекарственным веществом.

2.4. ВИД ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ И ПУТИ ЕЕ ВВЕДЕНИЯ В ОРГАНИЗМ

Многочисленными исследованиями о влиянии лекарственной формы на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов установлено, что оптимальная активность лекарственного вещества достигается только при его назначении в рациональной лекарственной форме. Кроме того, в этом случае можно избежать многих побочных эффектов лекарственных препаратов на организм.

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.

По современным представлениям, лекарственная форма — это материальная норма проявления диалектического единства действующих и вспомогательных веществ, а так-

же технологических операций, которые обеспечивают оптимальное терапевтическое действие лекарственного препарата.

Лекарственная форма представляет собой структурную единицу как фармакотерапии, так и промышленного производства.

Важнейшей задачей при разработке и приготовлении лекарственной формы является *обеспечение оптимальных условий для высвобождения и последующего всасывания субстанции*. Данным условиям подчинены все остальные требования, которым должна отвечать лекарственная форма.

Фармация рассматривала лекарственную форму как средство транспортировки лекарственного вещества в организм. В этой связи в основном учитывалось удобство введения лекарственных веществ через естественные пути, и поэтому пероральным путем вводятся 70—80 % всех лекарственных средств. Сравнительные исследования той или иной лекарственной формы не проводились, а сложившаяся практика показала, что из всех лекарственных форм наибольшей популярностью пользуются таблетки (50 % всех ГЛС). В педиатрической практике до 70 % составляют жидкие лекарства. Это можно объяснить тем, что пероральный путь — самый удобный, хотя и не всегда эффективный. При введении «per os» многие лекарственные вещества подвергаются энзиматическому расщеплению, теряют активность, раздражают слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, вступают в химическое взаимодействие при различных рН среды от 2 до 8. При этом продукты разложения вызывают различные осложнения.

Резорбционные процессы вследствие индивидуальности каждого препарата и патологии больного различны, поэтому лекарственные средства имеют и разную биодоступность.

Степень влияния лекарственной формы на процессы всасывания определяется способностью высвобождения активной субстанции из пероральной лекарственной формы и возможностью контакта со слизистыми желудка, кишечника и взаимодействия с их секретами. По степени высвобождения и соответственно лучшей биологической доступности все пероральные лекарственные средства можно расположить в такой ряд: *растворы—эмульсии—суспензии—порошки—гранулы—таблетки*.

Лекарственная форма влияет на терапевтическую активность в комплексе с другими фармацевтическими факторами. Это можно проследить на примере таблеток и капсул «Прополтина» (табл. 2.1).

Таблица 2.1

**Динамика растворения таблеток и капсул
«Прополтин»**

№ п/п	Наименование препарата	Время полного растворения, мин	Время отбора проб, мин	Высвобождение действующего вещества, %
1	Таблетки «Прополтин» (0,05 ФГПП)	30,5±2,4	6	16,2±3,1
			30	76,0±4,2
2	Капсулы «Прополтин» (0,05 ФГПП)	6,5±0,64	6	78,4±2,4

Максимальное содержание суммы фенольных соединений в капсулах «Прополтина» наблюдалось в исследуемых пробах после полного их растворения, то есть через 6—8 мин. Содержание суммы фенольных соединений в таблетках «Прополтин» в этот период времени составило 16,2±3,1 %, достигнув пика концентрации в пробах через 30 мин (среднее время растворения таблеток).

Расхождение в полученных результатах связано с наличием у таблеток кишечнорастворимой оболочки. Сама оболочка растворилась при визуальном наблюдении через 3—5 мин. Кроме того, вспомогательные вещества в таблетках «Прополтина» (сахар, крахмал, кальция стеарат, магния карбонат основной) и в капсулах «Прополтина», которые содержат магния карбонат основной и аэросил, оказывают существенное влияние на биодоступность ФГПП. Таблетки растворяются в кишечнике, капсулы — в желудке.

На основании многочисленных биофармацевтических исследований и научного обоснования влияния данного фактора можно создавать лекарственные препараты с заданными фармакокинетическими свойствами, в которых заложен определенный фармакологический эффект: синергизм, потенцирование, антагонизм, пролонгирование, дифференцированное или направленное действие, расширение антибактериального спектра и др. При этом заданный терапевтический

эффект обеспечивается не только структурой лекарственной формы, но и возможностью задействовать физиологические особенности организма. Поэтому среди современных лекарственных форм широко распространены таблетки: ретард, дурулы, сэндвичи, дуплекс, энтеросолюбильные, перлингвальные, сублингвальные, буккальные, имплантационные и др. В зависимости от ситуации можно использовать различные ректальные формы: суппозитории слойные, полые, набухающие, ректиолы, шприцы, тампоны, клизмы и др.

Появились в медицинской практике и успешно применяются в фармакотерапии новые лекарственные формы на основе микро- и монокапсулирования, спансулы, депо-препараты, псевдопорошки и псевдосуспензии, а также липосомы, иониксены, коллагены и др.

Выбор рациональной лекарственной формы оказывает положительное влияние на терапевтическое действие лекарственных препаратов. Так, замена таблетированных форм теofilлина, эуфиллина, дипрофиллина, дигоксина на ректальные суппозитории значительно увеличивает их биологическую доступность. Применение ректальных форм этих препаратов позволяет уменьшить их дозу. По данным В. В. Нагорного, В. О. Головкина, И. Л. Кечина, суппозиториями можно заменить введение этих препаратов в виде инъекций, так как ректальный путь введения по биодоступности приравнивается к инъекционному и позволяет не травмировать больного. Кроме того, при внутривенном пути введения препараты быстро выводятся из организма, а после ректального назначения некоторых лекарственных препаратов в виде суппозитория и микроклизм (например ксантиверина) наблюдается пролонгирование их действия. Для достижения пролонгированного действия нитроглицерина рекомендуется вместо таблеток применять пластырь «Нитродерм». Широко известный противоишемический препарат «Тринитролонг» лучше вводить в виде пластинок. Эта лекарственная форма позволяет индивидуально дозировать препараты, обеспечивая бесперебойное и максимальное терапевтическое действие. Согласно статистике примерно 30 % больных испытывают трудности при приеме таблеток и капсул, поэтому они измельчают таблетки и вскрывают капсулы. 23 % пациентов предпочитают растворимые ле-

карственные формы. С учетом этого промышленность налаживает выпуск последних. Так, взамен обычных капсул амоксициллина (биодоступность 75 %) выпускается препарат «Флемоксина солютаб» (биодоступность 95 %).

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

Каждый путь введения имеет свои преимущества, но не каждый из них эффективен. В силу тех или иных причин иногда даже внутривенное введение препарата не обеспечивает биодоступность. Например, при терапии хориогонином в виде инъекций наблюдались изменения эмоционального состояния больного, аллергические реакции, а введение препарата в виде суппозитория не оказало побочных явлений. При явлениях сердечной декомпенсации рациональными лекарственными формами препаратов сердечных гликозидов следует считать инъекции и ректальные формы, так как пероральный прием вызывает раздражение кишечника (изъязвление, кровотечение, боли), что связано с нарушением всасывающей способности слизистых оболочек у таких больных. Длительная терапия метиндолом в суппозиториях протекает без осложнений при хорошем лечебном эффекте, тогда как применение препарата в таблетках сопровождается диспептическими явлениями, расстройствами центральной нервной системы и другими осложнениями.

! 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.

2.5. ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Технологические (производственные) процессы — это методы, которые состоят из определенных технологических приемов и операций.

До 60-х годов XX столетия способу приготовления лекарственных препаратов как фактору, который влияет на эффективность препарата, не придавали существенного значения. Это в большой степени способствовало отчуждению

науки о методах приготовления лекарственных средств от клинических дисциплин, превращению ее в одну из отраслей общей технологии — общего товароведения.

При таком подходе к лекарственным препаратам не учитывалось, что их поведение в организме может зависеть от фармацевтической технологии. В аптеках и на заводах лекарственные препараты готовились в точном соответствии с положениями общей технологии и оценивались исходя из товароведческих принципов по массе, консистенции, геометрической форме, содержанию действующих веществ и др.

Открытие в условиях клиники зависимости терапевтической эффективности лекарственных препаратов от способов их приготовления означало принципиально новое понимание процессов фармацевтической технологии. Часто изменения в веществе нельзя определить химическими методами, и только биологическая оценка является достоверной при определении доброкачественности лекарственного средства.

Биофармацевтические исследования позволили дать научное объяснение роли технологических процессов, способов получения лекарственных препаратов в развитии эффекта. До становления биофармации этому вопросу практически не уделялось внимание.

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.

В зависимости от физико-химических, физико-механических и других характеристик лекарственных форм применяют специфические методы их приготовления и аппаратуру. Например, при приготовлении суппозиториев осуществляют измельчение, просеивание лекарственных веществ, расплавление основы, смешивание, выливание суппозиторной массы в формы, охлаждение и т. д.; при получении таблеток — измельчение, сушку, просеивание, смешивание, грануляцию, опудривание гранулята, прессование, покрытие таблеток оболочками.

Среди разнообразия технологических операций производственного процесса приготовления лекарственных форм да-

леко не все операции равнозначны как в отношении физико-механических свойств лекарственных веществ, так и в аспекте их влияния на фармакокинетику препаратов. Неравнозначны и важность лекарственных форм в фармакотерапии, и их распространенность, и степень изученности их производственных процессов.

Благодаря популярности таблеток, их преимущественному применению по сравнению с другими лекарственными формами, они стали одной из основных лекарственных форм в середине XX века и оказались наиболее изученными в фармацевтическом и биофармацевтическом отношении. Более того, 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. Теоретически и опытным путем уже в 60-е годы прошлого столетия была обоснована необходимость рационального селективного подхода к использованию стадий таблетирования при приготовлении таблеток.

В меньшей степени изучено влияние технологических операций на физико-механические и биофармацевтические характеристики при получении других лекарственных форм (суспензии, эмульсии, линименты, аэрозоли и др.).

В технологическом процессе приготовления лекарственных форм имеются и повторяющиеся операции, общие для ряда стадий производства лекарственных препаратов. В производственных процессах при приготовлении лекарственных средств в аптеках или на заводах применяются различные технологические приемы: измельчение, растворение, сушка, фильтрование, стерилизация, замораживание и др.

Технологические стадии имеют свои параметры и режимы, которые указываются в технологическом регламенте. Несоблюдение этих параметров приводит к определенному изменению лекарственных веществ во время обработки, поскольку все виды механического, лучевого, теплового, звукового и других воздействий вызывают деструкцию (механо-крекинг) молекул. Известны явления криолиза, пиролиза, фотолиза, радиолиза, механолиза, вызывающие механические превращения в веществе, которые ответственны за инакти-

вацию действующих веществ или за токсичность полученных соединений.

В результате механокрекинга молекул появляются свободные радикалы, которые в свободнорадикальной реакции могут вступать в химическую связь с кислородом, образуя токсичные пероксидные соединения, или могут взаимодействовать между собой, образуя неактивные полимеры.

Вопросами механохимических превращений в веществе при различного рода воздействиях на него занимается новая область науки — *механохимия*.

Качество упаковки и срок хранения лекарственного препарата, наличие оболочки также оказывают существенное влияние на терапевтическую активность.

Немаловажную роль при приготовлении лекарственных препаратов играют и *субъективные факторы*. Особенно это касается мелкосерийного производства. Например, в аптеке выбор технологических операций и приемов зависит от *квалификации и уровня знаний специалиста, его производственного опыта, аналитического мышления, ситуации и так далее*, и все эти факторы могут влиять на качество производимой продукции.

Фармацевт должен иметь высокий уровень подготовки, чтобы учитывать различные переменные факторы при приготовлении лекарственных препаратов.

2.6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ФАРМАКОКИНЕТИКА

Создание современного конкурентоспособного лекарственного препарата невозможно без глубокого понимания механизмов биофармацевтических процессов, происходящих при взаимодействии компонентов лекарственного препарата с биологическими объектами и биологическими поверхностями: белками и клетками крови, сосудами, слизистой, тканью кожи и др.

Поэтому необходимо всестороннее исследование механизмов взаимодействия вспомогательных и лекарственных веществ с белками и липидами мембран различных клеток, а также изучение фармакокинетики лекарственных препара-

ратов для оптимизации состава вспомогательных веществ и способа введения препарата.

Фармакокинетика изучает качественные и количественные изменения лекарственных веществ в биожидкостях и органах, охватывая этапы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения лекарственных веществ из организма. Биофармация, в отличие от фармакокинетики, изучает исключительно условия осуществления этих процессов.

Современные биофармацевтические исследования направлены на установление зависимости между фармакокинетическими характеристиками препаратов и выбором его физико-химических параметров, лекарственной формы и пути введения, вспомогательных веществ и технологического процесса. Роль фармакокинетики в разработке лекарственных препаратов, а также фармакодинамические и фармакокинетические аспекты лекарственных средств всесторонне освещены в работах таких ученых, как Н. Я. Головенко, А. И. Тенцова, А. Д. Назаров, В. В. Чистяков, В. А. Горьков, F. Kozjek, S. Primožic, E. Zathurecky, P. G. Welling, J. T. Dolusio и др.

Степень фармакологического действия препарата зависит прежде всего от количества лекарственного вещества, всасывающегося в организм. В свою очередь на процесс всасывания влияет такой фармацевтический фактор, как лекарственная форма и путь ее введения, правильный подбор которой создает необходимые условия для высвобождения и транспорта веществ с места введения в область фармакологического действия. При высвобождении лекарственного вещества из лекарственной формы немаловажную роль играют также его физико-химические свойства (например, степень дисперсности, растворимость, липофильность и др.), природа вспомогательных веществ и их количество, а также эндогенные факторы организма.

Эндогенные факторы, влияющие на процесс всасывания (рН среды желудка или кишечника, наличие пищи, жидкости, ферментов и т. п.), и их взаимодействие с лекарственными препаратами более подробно рассмотрены в главе 3.

Для того чтобы лекарственный препарат оказал терапевтический эффект, необходимо лекарственное вещество доставить в те органы и ткани, в которых осуществляется его фармакологическое действие. К пораженному патологическим

процессом органу лекарственное вещество доставляется посредством транспортной системы — крови. Чтобы попасть в транспортную систему из клетки ткани, лекарственное вещество должно пройти определенный путь, который зависит от способа введения лекарственного препарата в организм.

При внутрисосудистом введении лекарственное вещество сразу и полностью попадает в кровяное русло. При других путях введения, прежде чем попасть в кровоток, лекарственное вещество должно проникнуть через биологические мембраны клеток и гистогематические барьеры.

Высвободившееся лекарственное вещество достигает поверхности всасывания путем диффузии. Процесс всасывания осуществляется с помощью пассивной диффузии, активного транспорта вещества с белками организма или путем цитоза. Всасываемость лекарственных веществ зависит от структуры *клеточной мембраны*. Различают четыре типа клеточных мембран:

- имеющие поры — конвекция и диффузия молекул веществ происходит через заполненные водой поры;
- имеющие поры и полупроницаемые слои — может осуществляться диффузия молекул неэлектролитов с относительно большой молекулярной массой;
- не имеющие пор — могут диффундировать только жирорастворимые неионизированные молекулы;
- без пор — активный транспорт может происходить с помощью молекул специфических веществ-переносчиков, образующих обратимую связь с веществом.

Транспорт крупных и труднорастворимых молекул осуществляется путем пиноцитоза — с помощью движения мембраны и образования вокруг частиц ультрамикроскопических пузырьков-вакуолей.

Лекарственные вещества, поступающие в кровь любыми путями, разносятся по всему организму и равномерно распределяются во всем объеме крови до установления состояния подвижного равновесия в органах организма.

Фармакокинетические процессы имеют свои особенности и их соответствующие показатели зависят от многих факторов. По мнению ряда авторов (Н. Я. Головенко, L. Frick, M. Cibaldi и др., 2002), *существуют фундаментальные характеристики, являющиеся общими для всех этапов фармакокинетики:*

- структура и физико-химические свойства лекарственного препарата;
- среда, ее растворяющая способность, диссоциация;
- тип биологической мембраны;
- клеточная и тканевая проницаемость (диффузия, активный транспорт, цитоз).

Для анализа фармакокинетических параметров наиболее проблематичным является определение концентрации препарата в месте нахождения в организме. Ошибка, возникающая на этом этапе, сводит на нет дальнейшие исследования.

Высокая точность фармакокинетических исследований достигается с помощью внедрения новых технологий подготовки образцов и экспериментального оборудования (современные хроматографические приборы и др.).

Процесс всасывания зависит от физико-химических свойств лекарственного вещества. Учитывая, что у биологических мембран трехслойная структура (белок—липид—белок), необходимо, чтобы для проникновения лекарственных веществ последние имели двойную растворимость, то есть этот процесс происходил как в водной, так и в липидной фазах. В фармации это свойство соединений носит название липофильность. Повысить всасываемость ионогенных гидрофильных лекарственных средств можно путем использования липофильных противоионов (J. Ivan, E. Minker, W. Suss, E. Fernander Sanchez и др.), а чтобы ускорить трансдермальную доставку лекарственных веществ, прибегают к помощи так называемых промоторов (H. Loth, 1990). В качестве лекарств, используемых для введения в состав трансдермальных композиций, описаны диклофенак, атропина сульфат, скополамина гидробромид и др.

При всасывании следует учитывать влияние таких физико-химических характеристик препарата, как pH и степень диссоциации. Согласно современным представлениям (Липински и др., 1997) существуют оптимальные физико-химические показатели лекарственных веществ:

- количество групп-доноров протонов больше 5;
- количество групп-акцепторов протонов больше 10;
- $\text{с log } P^1 > 50$;

¹ Коэффициент распределения вещества при его растворении (P), который выражается в логарифмической шкале (log P).

— молекулярная масса (*М. м.*) больше 500.

Такая закономерность основывается на липофильности, молекулярной массе и способности молекул образовывать водородные связи. Данное положение не подходит соединениям, которые передвигаются в клетке благодаря транспортным белкам.

Кроме молекулярной массы, одним из показателей способности вещества проникать через гематоэнцефалический барьер является полярность поверхности молекул. Наилучшие условия для этого следующие: молекулярная масса меньше 450; полярность меньше 9 нм.

Попадая в кровоток, вещество взаимодействует с белками плазмы крови и ферментами, катализирующими метаболизм лекарственных препаратов, проходит определенный путь, в результате чего частично или полностью теряется его активность. Наибольшее терапевтическое действие оказывают лекарственные формы для инъекций, в частности внутривенные и внутрисосудистые. Сохранению максимальной терапевтической активности способствуют используемые в последние годы липосомальные лекарственные формы, которые доставляют соединения в область локализации патологического процесса и только там высвобождают лекарственные вещества. Появились данные о ниосомах (везикулы на основе неионогенных ПАВ, в частности полиоксиэтиленалкильных эфиров), которые рассматриваются как интересная и перспективная лекарственная форма для оптимизации введения лекарственных средств через кожу и слизистые оболочки.

Для прогнозирования путей биохимического превращения лекарств необходимо учитывать, кроме липофильности, размера и поверхности соответствующей молекулы, также наличие групп, которые могут быть атакованы ферментами, и оптические свойства. В настоящее время развивается новое направление фармакокинетики — *стереофармакокинетика*.

По данным В. К. Пиотровского и А. А. Фирсова, при использовании в медицинской практике хиральных препаратов, имеющих в структуре один или несколько оптически активных центров (смесь энантиомеров), существенно меняется фармакологическая активность.

На метаболизм значительное влияние оказывает простая химическая модификация. Новая функциональная группа, введенная в молекулу вещества, в результате химических реакций, протекающих в организме, изменяет характер и силу терапевтического действия как в сторону повышения его фармакологической активности (пролекарства), так и в сторону его снижения. При этом изменяется эффект первого прохождения через печень, которая является основным органом метаболизма большинства лекарственных препаратов. В результате метаболизма соединение может стать электрофильным по химической природе и взаимодействовать с биологическими макромолекулами, вызывая токсические явления, мутагенез, канцерогенез и т. п.

Для изучения биохимической стабильности препаратов или определения путей их трансформации разработаны различные математические методы.

Длительность терапевтического эффекта зависит от многих факторов, в частности от продолжительности циркуляции вещества в плазме. Связывание лекарственных веществ с белками плазмы ограничивает их концентрацию в тканях и в месте действия, так как затрудняется процесс их перехода через мембраны, вследствие чего теряется специфическая активность. Кроме того, длительность терапевтического эффекта зависит от переменных фармацевтических факторов. Например, пролонгированное действие оказывают плохо растворимые вещества в такой лекарственной форме, как суспензия.

Однако, применяя особые технологические приемы и вспомогательные вещества, можно создать условия для быстрого наступления эффекта, но такие лекарственные препараты и быстрее выводятся из организма.

Таким образом, лекарственный препарат в организме претерпевает физико-химические и биохимические превращения с образованием более полярных (водорастворимых) метаболитов, которые легче выводятся из организма.

Лекарственный препарат может высвобождаться из организма в виде метаболитов или в неизменном виде. Элиминация осуществляется через почки, потовые, слюнные и молочные железы, с калом. Большинство лекарственных препаратов выделяются почками и через желудочно-кишечный

тракт. При выделении препаратов также необходимо учитывать фармацевтические факторы.

Среди физико-химических характеристик препарата, влияющих на экскрецию, большое значение имеет относительная молекулярная масса. Например, по данным Hirom и соавторов (1972), с мочой выводятся вещества, имеющие молекулярную массу менее 300. Если молекулярная масса более 300, пропорциональная часть лекарственного препарата выделяется с желчью.

Биологическая трансформация лекарственных препаратов, как правило, способствует повышению их гидрофильности, что приводит к снижению реабсорбции эпителием почечных канальцев и выведению из организма. Такие соединения могут выделяться также с желчью или через эпителий кишечника. Со слюной и через легкие выделяются летучие вещества. Это необходимо учитывать при введении препаратов в аэрозольной форме.

Существенное влияние на выведение имеет рН мочи и лекарственных препаратов. Так, препараты, имеющие кислую среду, быстро выводятся при кислой реакции мочи, и, напротив, слабые основания — при щелочной среде. Например, элиминация морфина гидрохлорида, кодеина фосфата, хинина сульфата, новокаина увеличивается при кислой моче, а в щелочной среде быстрее выводятся производные барбитуровой кислоты, салицилатов и сульфаниламидные препараты.

Изменяют выделение лекарственных веществ организмом и различные патологические факторы, о влиянии которых материал изложен в главе 3.

В соответствии с химическим строением соединений в аспекте фармакокинетических исследований все лекарственные вещества условно делят на «жесткие» и «мягкие». «Жесткие» лекарства не взаимодействуют с ферментами, катализирующими метаболизм ксенобиотиков. С такими препаратами достаточно легко работать, поскольку для них существуют прогностические алгоритмы. «Мягкие» лекарства способны к метаболизму. Главной задачей при разработке таких препаратов является определение путей их метаболизма и создание условий, при которых указанный процесс был бы управляемым. С этой целью разработаны разнообразные аналитические методы.

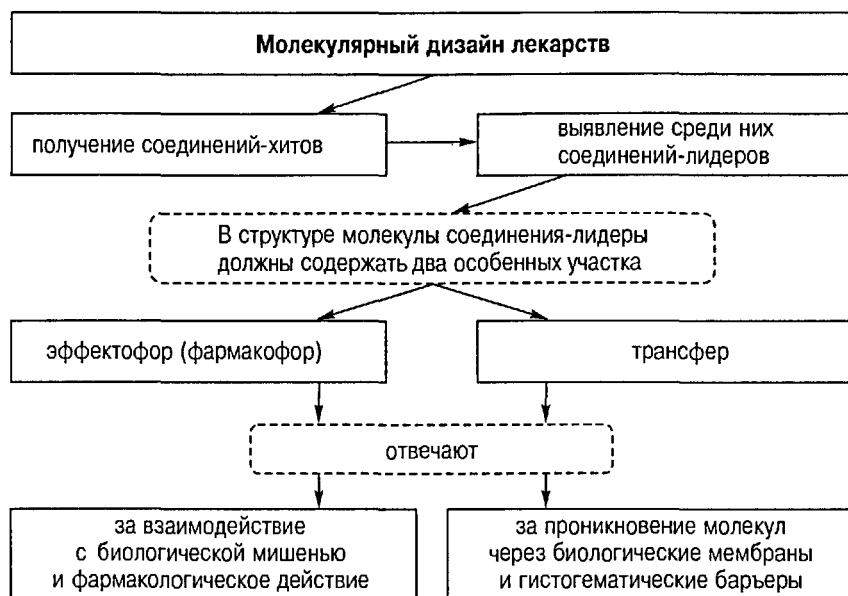


Рис. 2.1. Современные направления молекулярного дизайна лекарств

Однако данные методы не подходят для массового скрининга метаболизма веществ. Основная проблема в метаболической трансформации соединений — прогнозирование биохимической стабильности молекулы. Для ее решения необходимы знания в области ферментологии (активные центры энзимов) и химии (структура веществ и их физико-химические свойства). Современные направления молекулярного дизайна лекарств представлены на рис. 2.1.

В настоящее время нет теории или модели, на основе которых можно разработать алгоритм, включающий в себя описание всех участков молекулы. По мнению ряда ученых (М. Я. Головенко и др.), при создании лекарств в случае модификации трансферного участка необходимо не разрушить эффекторную часть молекулы. Другие методы решения проблем, возникающих в процессе разработки лекарственных препаратов, представлены в главе 5.

Таким образом, в общей схеме молекулярного дизайна и изучения нового лекарственного средства необходимо комплексно учитывать механизмы взаимодействия «лиганд—биологическая мишень» и процессы его метаболизма в организме.

3

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ГЛАВА

В последние годы в Украине значительно возросло число как зарубежных, так и отечественных лекарственных препаратов, предлагаемых для регистрации. Большинство из них (до 80 %) составляют препараты *генерики* — лекарственные средства, производимые различными фармацевтическими фирмами после прекращения срока действия патента на оригинальный препарат. Генерические препараты содержат то же активное вещество, в той же дозе и в той же лекарственной форме, что и соответствующее оригинальное средство. В то же время клиническая практика показала, что препараты, имеющие одни и те же активные вещества в одинаковой дозе, но выпускаемые различными производителями, существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими побочных эффектов.

Биологическое действие лекарственных веществ в значительной степени определяется особенностями их попадания в системный кровоток, а также в те органы и ткани, в которых происходит их специфическое действие. Это свойство препаратов характеризует понятие биодоступности. Именно с различиями в биодоступности в большинстве случаев связаны различия в терапевтической эффективности препаратов, содержащих одни и те же активные вещества.

Биодоступность (БД) — часть введенного лекарственного вещества, которая попадает в системный кровоток при пероральном, внутримышечном, ингаляционном и других путях введения. Очевидно, что при внутрисосудистом введении БД вещества будет равна 100 %, а при других путях введения (пероральном, ректальном, внутримышечном и т. д.) — значительно ниже и почти никогда не достигает 100 %.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ ООН *мерой биологической доступности* является отношение (в процентах) количества всосавшегося лекарственного вещества, назначенного в исследуемой лекарственной форме (А), к количеству всосавшегося того же лекарственного вещества, назначенного в той же дозе, но в виде стандартной лекарственной формы (Б), то есть $БД = (А : Б) \cdot 100$. Чаще всего биодоступность лекарства определяют путем сравнительного изучения изменений концентрации лекарственного вещества в плазме крови при назначении исследуемой и стандартной лекарственных форм. Если в качестве стандартной лекарственной формы используется раствор для внутривенного введения (внутривенные инъекции, инфузии), который обеспечивает 100 %-ную биодоступность, можно определить *абсолютную биодоступность (АБД)*. Она определяется путем измерения площади под кривой изменения концентрации вещества в плазме или сыворотке крови во времени. Площадь под кривой «концентрация — время» (AUC — аббревиатура от англ. *area under curve* — площадь под кривой) — это площадь фигуры, ограниченной фармакокинетической кривой и осями координат ($AUC = C_0 / K_{el}$, где C_0 — начальная концентрация вещества в сыворотке крови, K_{el} — константа скорости элиминации). При линейности кинетики препарата в организме величина AUC пропорциональна общему количеству (дозе) препарата, попавшего в системный кровоток. Часто определяют площадь под частью кривой (от нуля до некоторого времени t). Этот параметр обозначают как AUC_t , например от 0 до 8 часов — AUC_8 . Абсолютная биодоступность равна отношению AUC после введения исследуемым методом (перорально, внутримышечно или другим) к AUC после внутривенного введения.

Важным показателем является также *относительная биодоступность (ОБД)*, которая характеризует относительную степень всасывания лекарственного вещества из испытуемого лекарственного препарата и препарата сравнения. ОБД определяется для различных серий лекарственных препаратов при изменении технологии производства и для препаратов, произведенных различными фирмами. Обычно ОБД устанавливают для лекарственных препаратов при одном и том же пути введения, но можно определять ОБД

и при разных путях введения. Для определения ОБД используются данные об уровне содержания лекарственного вещества в крови или его экскреции с мочой после однократного или многократного введения. Достоверность полученных результатов значительно увеличивается при использовании перекрестного метода исследования, что позволяет устранить различия, связанные с влиянием физиологического и патологического состояния организма на биодоступность лекарственного вещества.

ОБД также определяется, чтобы сравнить биодоступность двух различных лекарственных форм для внесосудистого введения одного и того же лекарственного вещества.

Для препаратов, в значительной мере подвергающихся метаболизму в печени при пероральном приеме, используется понятие *общая биодоступность*. Общая биодоступность — часть принятой внутрь дозы препарата, которая достигла системного кровотока в неизмененном виде и в виде метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания в результате пресистемного метаболизма («эффекта первого прохождения»).

3.1. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВ

При изучении биодоступности лекарственных препаратов наиболее важными являются следующие параметры:

- максимум (пик) концентрации лекарственного вещества в крови;
- время достижения максимальной концентрации;
- площадь под кривой изменения концентрации лекарственного вещества в плазме или сыворотке крови во времени.

Основные параметры фармакокинетики, которые используются при изучении биодоступности лекарственных препаратов, представлены на рис. 3.1.

Практическое значение показателя пика концентрации хорошо иллюстрирует рис. 3.2, на котором две кривые изображают кинетику концентрации в крови одного и того же

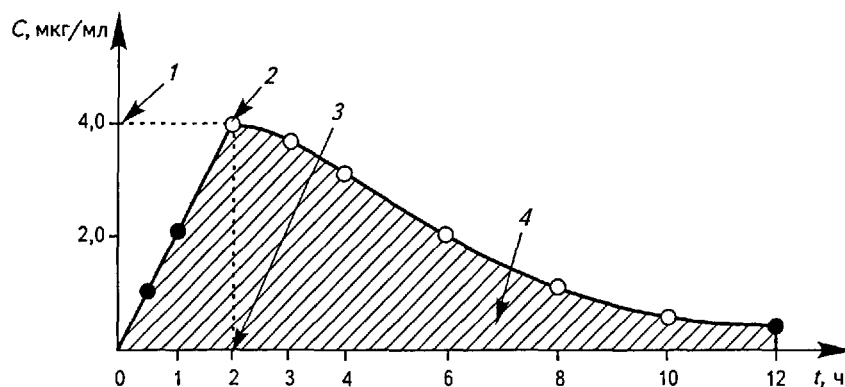


Рис. 3.1. Основные параметры фармакокинетики, которые используются при изучении биодоступности лекарственных препаратов:

1 — максимальная концентрация (C); 2 — пик; 3 — время (t) достижения максимальной концентрации; 4 — площадь под кривой «концентрация — время»

вещества, содержащегося в различных лекарственных формах (А и В). Горизонтальной линией отмечена минимальная эффективная концентрация (МЭК), при которой данное вещество оказывает терапевтическое действие (4 мкг/мл). При этом видно, что в лекарственной форме В лекарствен-

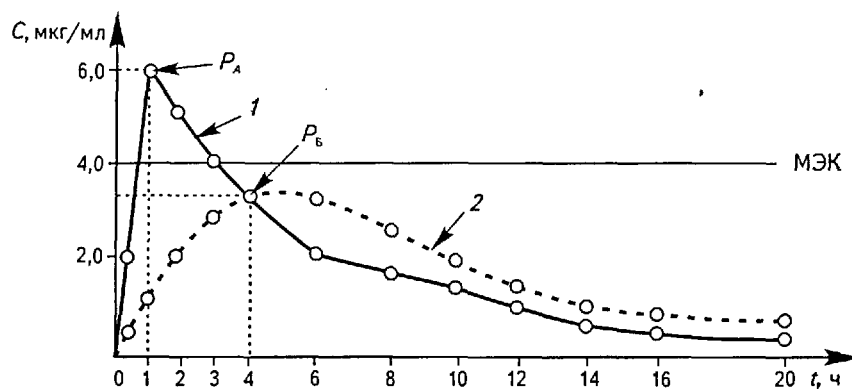


Рис. 3.2. Динамика концентрации (C) лекарственного вещества после применения его в двух лекарственных формах:

1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма В; P — пик концентрации лекарственного вещества; МЭК — минимальная эффективная концентрация

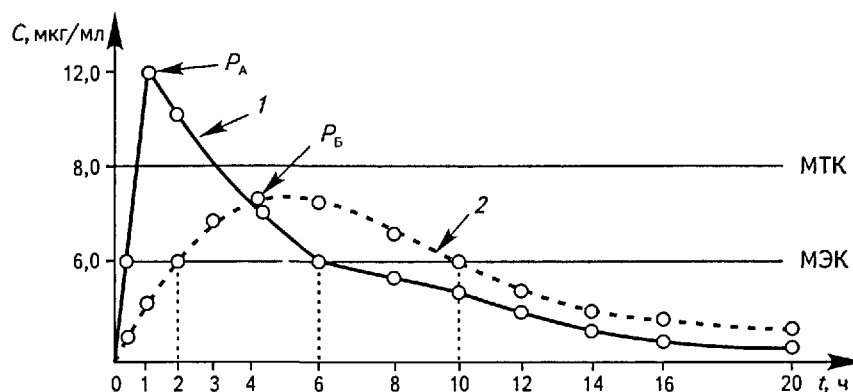


Рис. 3.3. Определение минимальной токсической концентрации (МТК) и минимальной эффективной концентрации (МЭК) лекарственного вещества по динамике его концентрации в крови при применении в двух лекарственных формах (А и Б):

1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б; P — пик концентрации лекарственного вещества; $AUC_A = 34,4$ (мкг/мл)·ч, $AUC_B = 34,2$ (мкг/мл)·ч

ное вещество хотя и полностью всасывается, но терапевтического действия не оказывает, так как не достигает МЭК.

На рис. 3.3 представлена кинетика лекарственного вещества, имеющего МЭК 6 мкг/мл и минимальную токсическую концентрацию (МТК) 8 мкг/мл, при применении в двух лекарственных формах А и Б. При использовании лекарственной формы А концентрация вещества превышает МТК, и, следовательно, оно оказывает токсическое действие. При применении лекарственной формы Б лекарственное вещество содержится в крови в терапевтической концентрации, но не достигает токсической концентрации и не оказывает повреждающего действия на организм.

Вторым важным параметром является время достижения максимальной концентрации вещества в биологической жидкости P , поскольку отражает скорость всасывания вещества и скорость наступления терапевтического эффекта. Из рис. 3.3 следует, что P при использовании лекарственной формы А достигается через 1 ч, а в лекарственной форме Б — через 4 ч. Предположим, что в данном случае лекарственное вещество является снотворным средством. Оно достигает минимальной терапевтической концентрации

и оказывает снотворный эффект в первом случае через 30 мин, а во втором случае — только через 2 ч. Вместе с тем действие снотворного вещества в первом случае (при использовании лекарственной формы А) продолжается 5,5 ч, во втором случае (при использовании лекарственной формы Б) длится 8 ч.

Таким образом, с учетом особенностей фармакокинетики одного и того же снотворного средства в разных лекарственных формах различаются показания к их применению. Лекарственную форму А целесообразно применять в случае нарушения засыпания, тогда как лекарственную форму Б — в случае нарушения продолжительности сна.

Третьим, наиболее важным параметром биодоступности является площадь под кривой «концентрация — время» (AUC), которая отражает количество лекарственного вещества, поступившего в кровь после однократного введения препарата.

На рис. 3.3 представлены кривые, характеризующие показатели биодоступности двух различных лекарственных форм одного и того же вещества. Данные кривые имеют разную форму, разные пики и неодинаковое время достижения МЭК. В то же время площади под этими кривыми одинаковы [AUC для лекарственной формы А равна 34,4 (мкг/мл)·ч, для Б — 34,2 (мкг/мл)·ч], следовательно, обе лекарственные формы обеспечивают поступление в кровь одинакового количества лекарственного вещества. Однако они отличаются по степени абсорбции и скорости достижения МЭК лекарственного вещества, что оказывает большое влияние как на количественные, так и на качественные параметры их терапевтического действия, а это значит, что их нельзя отнести к биоэквивалентным лекарственным препаратам. Эту качественную характеристику следует учитывать при назначении и использовании лекарств аналогичного состава и действия, но произведенных различными фармацевтическими фирмами.

На рис. 3.4 представлены кривые, отражающие кинетику одного и того же вещества при использовании его в трех различных лекарственных формах — А, Б и В.

Площадь под кривой, характеризующей лекарственную форму А, больше, чем под кривой Б и значительно больше, чем под кривой В. Из этого следует, что лекарственная фор-

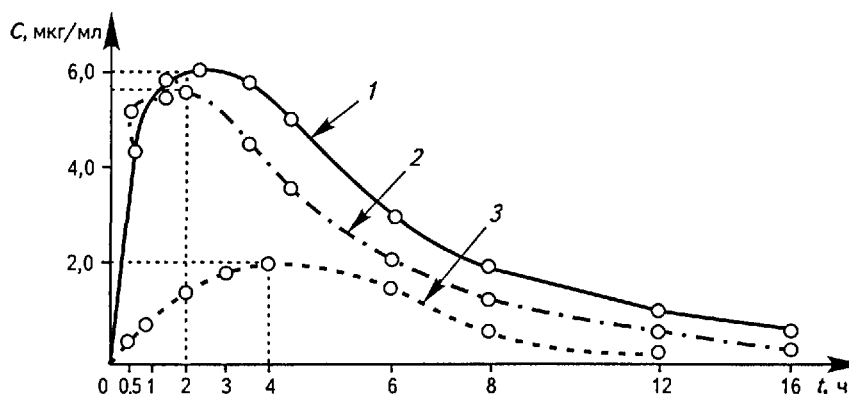


Рис. 3.4. Относительная биодоступность лекарственного вещества при применении его в трех лекарственных формах: 1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б; 3 — лекарственная форма В; $AUC_A = 39,9$ (мкг/мл)·ч, $AUC_B = 32,2$ (мкг/мл)·ч, $AUC_V = 14,0$ (мкг/мл)·ч

ма А обеспечивает всасывание в кровь лекарственного вещества гораздо лучше, чем лекарственные формы Б и В.

Таким образом, для сравнения различных генерических препаратов, лекарственных форм, решения вопроса о замене препарата на аналог необходимо учитывать параметры биодоступности. Различия в степени абсорбции и скорости достижения максимальной концентрации лекарственного вещества могут оказать существенное влияние не только на количественные параметры терапевтического действия препарата, но и на его качественную характеристику.

3.2. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ ДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Лекарственный препарат сразу попадает в системный кровоток только при внутрисосудистом введении. При всех других способах введения этому предшествует целый ряд разнообразных процессов. Прежде всего лекарственное вещество должно высвободиться из лекарственной формы — таблетки, капсулы, суппозитория и т. д. Таблетки сначала разрушаются, только после этого лекарственное вещество

переходит в раствор. У капсул сначала растворяется оболочка, затем высвобождается лекарственное вещество, которое только после этого переходит в раствор. При введении в виде суспензии лекарственное вещество растворяется под воздействием жидкостей организма (слюна, желудочный сок, желчь и т. д.). Основа суппозитория тает в прямой кишке, и тогда лекарство становится способным к растворению и всасыванию. Скорость всасывания может уменьшаться, а продолжительность действия увеличиваться, если препарат вводится в виде нерастворимых комплексов, которые потом распадаются в области введения, образуя форму, растворимую в воде. Как пример можно привести бензилпенициллина натриевую соль, протамин-цинк-инсулин.

Когда лекарство перешло в растворимую, пригодную к поглощению из места введения форму, ему еще предстоит преодолеть ряд мембран, перед тем как проникнуть в капиллярное русло и попасть в системный кровоток. В зависимости от места поглощения проникновение в капиллярное русло не всегда эквивалентно попаданию в системный кровоток.

Препарат, введенный перорально или ректально, поглощается капиллярами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), после чего через мезентериальные вены попадает в портальную вену и печень. Если препарат быстро метаболизируется в печени, то определенная его часть превращается в метаболиты еще до того, как он окажется в системном кровотоке. Это положение еще более справедливо для препаратов, которые метаболизируются в просвете кишечника, его стенке или мезентериальных венах. Данное явление носит название *пресистемного метаболизма* или *эффекта первого прохождения* (ЭПП).

По оценкам физиологов, наибольшее расстояние, на которое клетки в тканях отстоят от капилляров, составляет около 0,125 мм. Так как клетки организма человека имеют средний диаметр 0,01 мм, молекула лекарственного препарата после попадания в системный кровоток должна преодолеть биологический барьер, состоящий приблизительно из 10—12 клеток, прежде чем вступить в специфическое взаимодействие с рецептором. Для того чтобы попасть в мозг, глаз, грудное молоко и ряд других органов и тканей, лекар-

ству необходимо преодолеть также специальные биологические барьеры, такие как гематоэнцефалический, гематофтальмический, плацентарный и др.

Таким образом, когда лекарство вводится в организм внесосудистым путем, целый ряд химико-фармацевтических и медико-биологических факторов способны оказать существенное влияние на его биодоступность. При этом физиологические факторы являются важными как сами по себе, так и во взаимодействии с фармацевтическими факторами.

Рассмотрим наиболее существенные медико-биологические факторы, способные влиять на биодоступность лекарств, а следовательно, на их терапевтическую эффективность и токсичность.

3.2.1. ВЛИЯНИЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ НА БИОДОСТУПНОСТЬ

ПЕРОРАЛЬНЫЙ СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Большинство лекарственных веществ назначают перорально, то есть через рот. Этот путь введения лекарств наиболее простой и удобный. В то же время при данном пути введения количество факторов, которые могут оказать влияние на биодоступность лекарств, наибольшее.

Влияние ферментов желудочно-кишечного тракта. Лекарственные препараты воздействуют на организм неодинаково, в зависимости от того, когда они принимаются: до еды, во время или после еды, что объясняется изменением pH среды ЖКТ, наличием в нем различных ферментов и активных веществ, выделяемых с желчью для обеспечения процесса пищеварения.

В период приема пищи и после него кислая среда желудка достигает $\text{pH} = 2,9 \dots 3,0$, а тонкого кишечника — $8,0 \dots 8,4$, что оказывает значительное влияние на ионизацию, стабильность лекарств, скорость их прохождения по пищеварительному тракту и всасывание в кровь. Так, кислота ацетилсалициловая при pH секретирующего желудка от 1 до 3 находится практически полностью в неионизированной форме и вследствие этого (за счет хорошей растворимости в липидах) практически полностью всасывается. Прием аспирина вместе с пищей увеличивает количество препара-

та, превращающегося в форму соли, скорость его всасывания в желудке снижается до значений, примерно совпадающих со скоростью всасывания аспирина в тонком кишечнике, а биодоступность в целом снижается.

Многие лекарственные вещества, принятые после еды, могут утратить или значительно снизить активность, взаимодействуя с пищеварительными соками.

Под воздействием кислой среды и ферментов желудка инактивируются эритромицин, бензилпенициллин, панкреатин, питуитрин, инсулин и целый ряд других препаратов. Гексаметилентетрамин полностью распадается на аммиак и формальдегид. Препараты сердечных гликозидов (ландыша, строфанта, морского лука) полностью разрушаются, а у наиболее стойких из них — препаратов наперстянки — существенно снижается активность под действием ферментов ЖКТ. Однако при наличии протеолитических ферментов быстрее всасываются тетрациклины и изониазид. Желудочный сок стимулирует всасывание и ацетилирование (переход в неактивную форму) сульфаниламидных препаратов.

Серьезным препятствием для всасывания многих лекарственных веществ является муцин, выделяющийся после приема пищи и выстилающий тонкой, высоковязкой пленкой слизистую рта, желудка и кишечника. Стрептомицина сульфат, атропина сульфат, препараты красавки, скополамина гидробромид, платифиллина гидротартрат, спазмолитин, апрофен, метацин образуют с муцином плохо всасывающиеся комплексы.

Желчь повышает растворимость некоторых жирорастворимых веществ (витаминов) и в то же время способна образовывать труднорастворимые и невсасывающиеся комплексы с неомицина сульфатом, полимиксина В сульфатом. Желчные кислоты могут связываться с натрия парааминосалицилатом, углем активированным, белой глиной и так далее, а их дефицит приводит к нарушению всасывания других лекарств (дифенина, рифампицина, бутадiona и др.).

Итак, большинство принятых перорально лекарственных веществ подвергаются значительному воздействию ферментов и различных высокоактивных веществ ЖКТ, выделяемых во время и после приема пищи, что может существенно повлиять на их биодоступность.

Влияние состава и температуры пищи. На эффективность действия лекарственных веществ большое влияние оказывают состав и температура пищи.

Обычная смешанная пища содержит вещества растительного, животного и минерального происхождения: белки, жиры, углеводы, аминокислоты, жирные кислоты, глицерин, дубильные вещества (в чае, хурме), кофеин (в чае, кофе), серотонин (в крапиве, арахисе, бананах, ананасах), тирамин (в сыре, бананах, фасоли, сельди, кофе, пиве, вине, печени цыплят), оксалаты (в ревене, сельдерее, щавеле, шпинате), стерины, фитостерины, ионы тяжелых металлов и другие химически и фармакологически активные вещества. Кроме того, в пищу вводятся различные пищевые добавки: консерванты (сорбиновая, уксусная, лимонная кислоты), антиоксиданты, эмульгаторы, красители, подслащивающие вещества, которые могут активно взаимодействовать с лекарственными веществами и влиять на их биологическую доступность — в одних случаях повышать растворимость и всасывание лекарств, в других, образуя нерастворимые или труднорастворимые комплексы (например, с белками, дубильными веществами, дипептидами) с составными частями пищи, уменьшать их всасывание.

В зависимости от состава пища по-разному воздействует на перистальтику и секреторную функцию пищеварительного тракта, от чего зависят степень и скорость всасывания лекарств.

Белковая пища (яйца, сыр, молоко, горох, фасоль) снижает фармакологический эффект дигитоксина, хинидина, циметидина, кофеина, теofilлина, тетрациклина и пенициллина, антикоагулянтов, сердечных гликозидов и сульфаниламидов.

Жиры (особенно содержащие высшие жирные кислоты) уменьшают выделение желудочного сока, замедляют перистальтику желудка, что приводит к задержке пищеварительных процессов и транспортировки пищевой массы. Под влиянием пищи, богатой жирами, значительно увеличивается всасывание многих лекарственных веществ, особенно жирорастворимых, например противоглистных, антикоагулянтов, сульфаниламидов, гризеофульвина, анаприлина, дифенина, жирорастворимых витаминов А, D, E, K, карбамазепина, пре-

паратом лития, седуксена, метронидазола и т. д. Дефицит в пище жиров замедляет метаболизм этилморфина гидрохлорида. Предварительный прием жирной пищи уменьшает активность салолла и бесалолла.

Наличие в пище большого количества углеводов (сахар, конфеты, варенье) замедляет моторику желудка, задерживает всасывание в кишечнике изониазида, кальция хлорида. Влияние углеводов пищи может быть и опосредованным — через промежуточный обмен.

Пища замедляет всасывание феноксиметилпенициллина, натриевой соли оксациллина, ампициллина, рифампицина, линкомицина гидрохлорида, кислоты ацетилсалициловой, глибенкламида, изониазида и т. д. Лекарственные вещества, содержащие серу, при взаимодействии с ионами тяжелых металлов, постоянно находящимися в пище, образуют нерастворимые соединения, обладающие низкой биологической доступностью. Всасывание лекарственных веществ из пищеварительного канала задерживают и низкомолекулярные продукты гидролиза пищевых веществ: глюкоза, аминокислоты, жирные кислоты, глицерин, а также стерины, содержащиеся в пище.

Богатая витаминами и минеральными веществами пища оказывает выраженное влияние на метаболизм лекарств. Пища, содержащая кислоту аскорбиновую, стимулирует функцию оксидаз, ускоряя метаболизм лекарственных веществ, а иногда снижает их токсичность; пища, содержащая кислоту фолиевую, ускоряет метаболизм пиридоксина гидрохлорида, снижает эффективность леводопы. У больных, употребляющих в пищу продукты, богатые витамином К (шпинат, белокочанная капуста), заметно изменяется протромбиновое время, а также метаболизм антикоагулянтов, барбитуратов, нозепама, фенацетина. В некоторых случаях пища повышает биодоступность лекарств, например верошпирона, дикумарина, бета-адреноблокаторов и др.

Определенное влияние оказывает и температура пищи. Очень холодная (ниже 7 °С), а также чрезмерно горячая (выше 70 °С) пища и напитки вызывают расстройство органов пищеварения. От холодной пищи усиливается выделительная функция и повышается кислотность содержимого желудка с последующим снижением и ослаблением пере-

варивающей способности желудочного сока. Употребление чрезмерно горячей пищи приводит к атрофии слизистой желудка, что сопровождается резким снижением секреции ферментов ЖКТ. Эти изменения секреции ЖКТ в свою очередь влияют на биодоступность лекарств.

Влияние характера жидкости, используемой для запивания лекарств. Определенную роль в биодоступности лекарственных веществ играет характер жидкости, которой запивают лекарство. Часто, чтобы замаскировать неприятный вкус и запах лекарственных веществ, используют различные фруктово-ягодные или овощные соки, тонизирующие напитки, сиропы, молоко. Большинство фруктово-ягодных и овощных соков кислые и могут разрушать кислотонеустойчивые соединения, например ампициллина натриевую соль, циклосерин, эритромицин (основание), бензилпенициллина калиевую соль. Соки могут замедлить всасывание ибупрофена, фуросемида, усилить фармакологический эффект адебита, барбитуратов, диакарба, невигамона, нитрофуранов, салицилатов. Фруктовые соки и напитки содержат дубильные вещества, которые осаждают дигитоксин, кофеин-бензоат натрия.

В состав тонизирующих напитков «Байкал», «Пепси-кола» входят ионы железа, которые в ЖКТ образуют нерастворимые комплексы с линкомицина гидрохлоридом, олеандомицина фосфатом, тетрациклина гидрохлоридом, натрия тиосульфатом, унитиолом, замедляя всасывание последних.

Широко используемые для этих целей чай и кофе содержат, помимо кофеина и теофиллина, танин и различные дубильные вещества и могут потенцировать фармакологический эффект парацетамола, кислоты ацетилсалициловой, образовывать труднорастворимые соединения с аминазином, атропина сульфатом, галоперидолом, кодеином, морфина гидрохлоридом и папаверина гидрохлоридом. Поэтому не рекомендуется запивать ими принимаемые лекарства, за исключением снотворных барбитуратов, которые запивают 1/2 стакана теплого, некрепкого и несладкого чая.

При подслащивании лекарств сиропами или молочным сахаром резко замедляется всасывание изониазида, ибупрофена, кальция хлорида, тетрациклина гидрохлорида, фуросемида.

Некоторые лекарства, обладающие раздражающим действием на слизистую ЖКТ, запивают молоком. С молоком и молочными продуктами смешивают лекарства для приема их грудными детьми. Молоко может изменять лекарственную субстанцию и уменьшать биодоступность, например, бензилпенициллина, цефалексина. Стакан цельного молока снижает на 50—60 % концентрацию в крови тетрациклина гидрохлорида, окситетрациклина и метациклина гидрохлорида, оказывая несколько меньшее влияние на всасывание доксициклина гидрохлорида. Не рекомендуется запивать молоком препараты, имеющие кислотоустойчивое покрытие (энтеросолюбильное), например бисакодил, панкреатин, панкурмен, из-за опасности преждевременного растворения предохранительной оболочки. По той же причине нецелесообразно запивать указанные препараты щелочными минеральными водами (Боржоми, Лужанская, Свалява, Смирновская). Наоборот, щелочными минеральными водами следует запивать панкреатин, ПАСК, салицилаты, цитрамон, фтазин, новоцефалгин и сульфаниламидные препараты. Последние ацетируются в организме, а ацетильные соединения в нейтральной и кислой среде не растворяются и выпадают в осадок в виде камней. В щелочной же среде ацетилированные сульфаниламиды находятся в растворенном состоянии и легко выводятся из организма.

Прием детьми лекарств в смеси с молоком может привести к нарушению точности их дозирования. Запивают молоком те лекарственные средства, которые раздражают поверхность слизистой ЖКТ, не изменяют свою активность при pH молока (6,4), не связываются с белками и кальцием молока (бутадиион, индометацин, преднизолон, резерпин, трихопол, соли калия, нитрофураны, вибрамицин, этоксид, кислота мефенаминовая, препараты йода и т. д.).

Некоторые больные, принимая лекарство, не запивают его вовсе, что не рекомендуется делать, поскольку капсулы, таблетки, драже, прилипая к отдельным частям внутренней поверхности пищевода и ЖКТ, разрушаются, не достигая места всасывания. Кроме того, они вызывают раздражение в месте прилипания, а отсутствие достаточного количества жидкости задерживает их всасывание.

Влияние пищевых продуктов (диеты). В подавляющем большинстве случаев при назначении лекарств необходимо подбирать и соответствующую диету, чтобы компоненты пищи не изменяли биодоступности препаратов и не вызывали нежелательных побочных явлений.

Нерациональное питание в период болезни влияет на весь ход лечения, может способствовать заболеванию отдельных органов и вызвать рецидивы. Например, избыток натрия хлорида в пище способствует повышению артериального давления, животных жиров — развитию атеросклероза, заболеваний органов пищеварения.

Нерациональная диета может привести к инаktivации препаратов, образованию трудноусвояемых комплексов, как, например, в случае сочетания ионов кальция (творог, кефир, молоко) с тетрациклинами.

В то же время, употребляя в пищу овощи и фрукты, можно регулировать функцию кишечника, пополнять дефицит макро- и микроэлементов, фитонцидов, эфирных масел и ароматических веществ, влияющих на иммунный статус, регулировать секрецию пищеварительных желез, лактацию и т. д.

Дефицит в организме калия можно восполнить приемом кураги, изюма, свеклы, яблок, тыквы, сухофруктов.

Повысить эффективность противоанемических лекарственных средств можно употреблением продуктов с высоким содержанием железа (земляника, абрикосы, яблоки, свекла, гранаты) в сочетании с кислотой аскорбиновой.

При лечении воспалительных заболеваний почек и мочевыводящих путей рекомендуется употребление арбузов.

Использование малокалорийных овощей (капусты, моркови, репы, огурцов, помидоров, баклажанов, кабачков и так далее) уменьшает калорийность рациона, препятствует всасыванию холестерина, усиливает его выведение из организма, способствует опорожнению кишечника.

! *Правильный подбор лечебного питания при назначении лекарств позволяет существенно повысить их биодоступность, а следовательно, уменьшить их дозировку, избежать нежелательных побочных явлений при сохранении должной эффективности.*

РЕКТАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Ректальный путь введения лекарств (через прямую кишку) обеспечивает их быстрое всасывание (через 7—10 мин). Он используется в целях как местного, так и общего действия. При ректальном пути введения лекарственных веществ уже через 5—15 мин в крови создается минимальная терапевтическая концентрация. Это объясняется наличием в прямой кишке густой сети кровеносных и лимфатических сосудов, хорошей всасываемостью лекарственных веществ, растворимых как в воде, так и в жирах, через слизистую оболочку прямой кишки. Вещества, абсорбирующиеся в нижней части прямой кишки, через нижние геморроидальные вены попадают в системный кровоток, минуя печеночный барьер. Тот факт, что при ректальном пути введения лекарства не подвергаются деструкции ферментной системой печени в результате «эффекта первичного прохождения», значительно повышает их биодоступность по сравнению с пероральным введением.

! При ректальном пути введения на биодоступность могут оказать влияние индивидуальные особенности кровоснабжения прямой кишки, состояние ее слизистой (с возрастом при систематическом употреблении слабительных и систематическом недостатке растительной клетчатки в пище функциональное состояние слизистой кишки ухудшается).

Железы слизистой оболочки толстой кишки выделяют жидкий щелочной секрет (рН иногда превышает 9). Изменения рН кишечника, так же, как изменения рН желудка, существенно влияют на степень ионизации и всасывание лекарственных веществ.

На процесс кишечной абсорбции оказывают воздействие вегетативная нервная система (α_2 - и β -адренергические агонисты стимулируют всасывание, а холинергические агонисты — секрецию), эндокринная система, биологически активные пептиды. Эндокринная, вегетативная нервная и нейропептидная системы регулируют также двигательную активность толстой кишки, что, в свою очередь, определяет длительность нахождения лекарств в кишечнике.

Кроме того, ряд заболеваний прямой кишки (геморрой, трещины аноректальной области, проктит) ухудшают

биодоступность лекарственных препаратов, вводимых ректально.

ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

При ингаляционном пути введения лекарственное вещество через слизистую оболочку бронхов быстро всасывается в системный кровоток, не подвергаясь первичному метаболизму в печени. При данном пути введения на биодоступность препаратов могут повлиять сопутствующие заболевания бронхолегочной системы, курение (как фактор, способствующий развитию хронического бронхита с соответствующей перестройкой структуры стенки бронхов), а также состояние кровообращения в бронхопульмональной системе.

3.2.2. ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА И ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ

Температура тела и окружающей среды оказывает значительное влияние на течение физиологических и биохимических процессов в организме.

В условиях повышения температуры и влажности воздуха отдача тепла из организма в окружающую среду затрудняется и может осуществляться только при напряжении механизмов физической терморегуляции (расширение периферических сосудов, усиление потоотделения). Затруднение теплоотдачи приводит к перегреванию организма. Повышение температуры тела сопровождается резким возбуждением ЦНС, дыхания и кровообращения, усилением обмена веществ. Обильное потоотделение приводит к обезвоживанию организма, сгущению крови, уменьшению объема циркулирующей жидкости, нарушению электролитного баланса. Все это, в свою очередь, влияет на процессы всасывания, распределения и метаболизма лекарств, их биодоступность.

Еще большие изменения функций органов и систем развиваются при лихорадке. Изменяется возбудимость дыхательного центра, что может вызвать снижение альвеолярной вентиляции и парциального напряжения кислорода в крови. Повышается частота сердечных сокращений. Спазм сосудов кожи в начале развития лихорадочной реакции

увеличивает общее периферическое сосудистое сопротивление току крови, что вызывает подъем артериального давления. В дальнейшем в связи с расширением сосудов, усилением потоотделения и потерей жидкости организмом во второй стадии лихорадки артериальное давление падает, иногда существенно. Возникновение лихорадки сопровождается также значительными изменениями метаболизма: повышается распад мышечного белка, увеличивается глюконеогенез, изменяется синтез белков в печени, скорость биохимических процессов в гепатоцитах, клетках других органов.

При повышении температуры всасывание, метаболизм и транспорт лекарственных веществ протекают быстрее, а при понижении замедляются. Локальное охлаждение тканей организма приводит к спазму сосудов, в результате резко замедляется всасывание, о чем следует помнить при местном введении лекарственного препарата.

! Влияние температурного фактора на фармакокинетику лекарств обязательно надо учитывать в клинической практике в тех случаях, когда лекарства назначаются больным с резко нарушенной терморегуляцией.

3.2.3. ВЛИЯНИЕ МАГНИТНОГО ПОЛЯ И МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

Магнитное поле оказывает значительное влияние на высшие центры нервной и гуморальной регуляции, биотоки сердца и мозга, проницаемость биологических мембран. Мужчины более чувствительны к активности магнитного поля Земли, чем женщины. Наиболее чувствительны к магнитным бурям в атмосфере Земли больные с нарушениями нервной и сердечно-сосудистой систем. В дни магнитных бурь у них отмечается обострение болезни, наблюдаются гипертонические кризы, нарушения сердечного ритма, приступы стенокардии, снижается работоспособность и т. д. В свою очередь, изменения в работе сердца, интенсивности кровообращения и прежде всего проницаемости биомембран могут существенно изменять биодоступность лекарств при различных путях введения, как в сторону ее понижения, так и повышения.

Метеорологические факторы (*абсолютная влажность воздуха, атмосферное давление, направление и сила ветра, среднесуточная температура* и другие) влияют на эластичность кровеносных сосудов, вязкость и время свертывания крови. Понижение атмосферного давления на 1,3—1,6 кПа (10—12 мм рт. ст.) может привести к сосудистым нарушениям, дождливая погода вызывает депрессию. Особенно неблагоприятное воздействие на здоровье человека оказывают грозы, ураганы. В кубическом сантиметре воздуха обычно содержится от 200 до 1000 положительных и отрицательных ионов. Они влияют на интенсивность работы сердца, дыхание, давление крови и на обмен веществ. Большая концентрация положительных ионов вызывает у людей депрессию, удушье, головокружение, понижение общего тонуса, усталость и обмороки. А повышенная концентрация отрицательных ионов действует на организм благотворно: способствует улучшению психического состояния и настроения. Очевидно, это связано с тем, что они препятствуют образованию серотонина (нейропередатчика, связанного с ощущением боли). При грозе увеличивается количество отрицательных ионов в атмосфере.

! Состояние центральной нервной системы, общего тонуса организма регулируют интенсивность кровообращения в различных органах и тканях и в определенной мере интенсивность биотрансформации лекарственных веществ в метаболиты. Это находит отражение в изменении абсолютной и общей биодоступности лекарств.

3.2.4. ВЛИЯНИЕ ВОЗРАСТА И ПОЛА ЧЕЛОВЕКА

Возраст человека также влияет на биодоступность лекарств. Для молодых больных характерны более высокие показатели всасывания, выведения, наименьшее время достижения максимальной концентрации лекарств; для старых — более высокое значение периодов полувыведения лекарств.

! При назначении лекарств детям необходимо помнить, что у детей до полугода лет биодоступность лекарств, принятых внутрь, лишь немногим отличается от таковой у взрослых. Однако их всасывание (и активное, и пассивное) происходит очень медленно. В результате в плазме крови создаются небольшие концентрации, часто недостаточные для достижения терапевтического эффекта.

У детей нежная, легко раздражимая слизистая прямой кишки, возникающие рефлексy ведут к быстрому опорожнению кишечника и уменьшению биодоступности вводимых ректально препаратов.

При ингаляционном пути введения слизистая дыхательных путей также легко подвергается раздражению и реагирует на него обильным отделением секрета, что существенно затрудняет всасывание лекарств. В то же время при нанесении лекарства на кожу детей следует иметь в виду, что через нее значительно легче, чем у взрослых, происходит всасывание любых веществ.

С древних времен замечены различия в действии лекарств, обусловленные полом. Время пребывания лекарства в организме женщин значительно больше, чем у мужчин, соответственно и уровень концентрации лекарственных веществ в крови женщин выше. Считается, что это связано с относительно большим содержанием «инертной» жировой ткани у женщин, которая играет роль депо.

3.2.5. ВЛИЯНИЕ БИОРИТМОВ

Одним из самых мощных факторов, влияющих на человека и эффективность лекарственной терапии, является действие биоритмов. Каждая клетка нашего организма чувствует время — чередование дня и ночи. Для человека характерно повышение в дневные часы и снижение в ночные физиологических функций (частоты сердечных сокращений, минутного объема крови, артериального давления, температуры тела, потребления кислорода, содержания сахара в крови, физической и умственной работоспособности).

Биологические ритмы охватывают широкий диапазон периодов: *вековые, годовые, сезонные, месячные, недельные, суточные*. Все они строго координированы. Циркадный, или околосуточный, ритм у человека проявляется прежде всего в смене периодов сна и бодрствования. Существует и биологическая ритмика организма с гораздо меньшей частотой, чем суточная, которая отражается на реактивности организма и оказывает влияние на действие лекарств. Такова, например, гормональная ритмика (женский менструальный цикл). Установлены суточные ритмы ферментных систем

печени, участвующих в метаболизме многих лекарственных веществ, которые в свою очередь связаны с внешними регуляторами ритмов.

В основе биологической ритмики организма лежит ритмика обмена веществ. У человека обменные (преимущественно катаболические) процессы, обеспечивающие биохимическую основу активности, ночью достигают минимума, тогда как биохимические процессы, обеспечивающие накопление субстратных и энергетических ресурсов, достигают максимума. Главным фактором, определяющим биологическую ритмику, являются условия существования организма. Сезонные и особенно суточные ритмы выступают как бы в роли дирижеров всех колебательных процессов организма, и поэтому внимание ученых более всего сосредоточено на изучении этих ритмов.

! *Учет физиологических ритмов является обязательным условием для обоснования оптимального времени приема лекарств.*

Опыт фармакотерапии обусловил необходимость употребления лекарственных веществ в определенный период времени суток, месяца, сезона и так далее, например, прием снотворных или седативных веществ в вечерние или ночные часы, тонизирующих и возбуждающих средств — в утренние или дневные часы, противоаллергических препаратов для профилактики сезонных (весенних или летних) аллергических заболеваний.

Бурное развитие медицины и биологии во второй половине XX века позволило установить, объяснить и предсказать влияние факторов времени или, вернее, той фазы биоритма организма, во время которой использовалось лекарство, на его эффективность, выраженность побочных действий и выявить механизм этого влияния.

Вопросы действия лекарственных веществ на организм в зависимости от времени суток, сезонов года изучает **хронофармакология**, которая устанавливает принципы и правила рационального приема лекарств, изыскивает схемы их применения для лечения десинхронозов. Хронофармакология тесно связана с **хронотерапией** и **хронобиологией**. Задачи хронотерапии в общем виде можно сформулировать как организацию лечебного процесса, основанного на учете

индивидуального биоритмологического статуса и его коррекции с помощью всех методов, имеющихся в распоряжении современной медицины.

При рассогласовании биоритмов организма с датчиками времени развивается десинхроноз, который является признаком физиологического дискомфорта. Он всегда возникает при перемещениях с запада на восток или с востока на запад, в условиях жизни при необычных режимах труда и отдыха (сменная работа), исключении геофизических и социальных датчиков времени (полярные день и ночь, космические полеты, глубоководные погружения), воздействии стрессорных факторов (холод, тепло, ионизирующие излучения, биологически активные вещества, психическое и мышечное напряжение, вирусы, бактерии, состав пищи). Поэтому ритмы здорового и больного человека значительно различаются.

В течение суток наблюдается неодинаковая чувствительность организма к оптимальным и токсическим дозам лекарств. В эксперименте установлена 10-кратная разница летальности крыс от элениума и других препаратов этой группы в 3 ч ночи по сравнению с 8 ч утра. Транквилизаторы проявляют максимальную токсичность в активную фазу суток, совпадающую с высокой двигательной активностью. Их наименьшая токсичность отмечена во время нормального сна. Острая токсичность адреналина гидрохлорида, эфедрина гидрохлорида, мезатона и других адреномиметиков увеличивается днем и значительно уменьшается ночью. А острая токсичность атропина сульфата, платифиллина гидротартрата, метацина и других холинолитиков намного выше ночью, в неактивную фазу суток. Большая чувствительность к снотворным и наркозным средствам наблюдается в вечерние часы, а к анестетикам в стоматологии — в 14—15 ч дня (в это время и рекомендуется удалять зубы).

Значительным колебаниям в течение суток подвергается интенсивность всасывания, транспорта и распада различных лекарственных веществ. Например, время полураспада преднизолона при введении его больным в утренние часы примерно в 3 раза больше, чем при введении во второй половине дня. Изменение активности и токсичности препарата может быть связано с периодичностью ферментных систем печени и почечной функции.

Существенную роль в суточных изменениях фармакокинетики играют интенсивность обменных реакций и сложные взаимодействия желез внутренней секреции. Важным фактором является восприимчивость биосистем к воздействию. В связи с периодичностью всасывания, превращения, выведения лекарств и чувствительности актуален вопрос синхронности времени наибольшей активности препарата и максимальной чувствительности к нему. В случае совпадения этих максимумов эффективность препарата будет значительно увеличиваться.

Поскольку в период акрофазы (время максимума функции) суточного, сезонного или других ритмов установлена повышенная работоспособность или активность систем, а также наибольшая чувствительность клеток и тканей к веществам, то введение лекарственных препаратов перед началом или в начале акрофазы дает возможность достичь терапевтического эффекта меньшими дозами и снизить их отрицательное побочное действие.

3.2.6. ВЛИЯНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНИЗМА

Существенное значение в реакции организма на лекарство имеет его исходное состояние.

Влияние патологических состояний и заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени на процессы всасывания и метаболизма лекарственных препаратов рассмотрено выше.

Многие патологические процессы приводят к нарушению барьерной функции биологических мембран, изменению проницаемости биологических барьеров. В первую очередь это патологические процессы, способствующие свободнорадикальному (пероксидному) окислению липидов, воспалительные процессы, приводящие к активации фосфолипаз и гидролизу ими мембранных фосфолипидов. Важное значение имеют также процессы, сопровождающиеся изменением электролитного гомеостаза тканей, что вызывает механическое (осмотическое) растяжение мембран. Общая стрессорная реакция организма также приводит к обяза-

тельному изменению свойств всех биологических барьеров, что не может не оказать влияния на биодоступность лекарств и эффективность лекарственной терапии у больных такой категории.

Наличие патологических процессов также обуславливает измененную реактивность клеток и тканей по отношению к лекарственным веществам (часто в комбинации с влиянием и на фармакокинетику). Например, стресс может усилить процесс возбуждения и ослабить торможение в коре головного мозга. При заболеваниях почек наблюдается замедление экскреции, при заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени нарушаются процессы всасывания и распределения лекарств.

В широких пределах может колебаться индивидуальная чувствительность к лекарственным веществам, например к бутадйону, в 6—7 раз, к дикумарину в 10—13 раз. Различия в чувствительности к лекарствам связаны с неодинаковой интенсивностью их метаболизма из-за генетических факторов, с индивидуальными особенностями рецепторного механизма.

3.2.7. ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ

Алкоголь отрицательно влияет на проявление терапевтического эффекта многих лекарств и является причиной появления опасных осложнений.

Этанол воздействует на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов различными путями. Непосредственно на биодоступность влияют следующие факторы:

- изменение проницаемости гистогематических барьеров вследствие нарушения текучести липидных мембран при их взаимодействии с этанолом;
- изменение структуры и функции клеточных мембран, нарушение проникновения лекарственных веществ через биомембраны;
- изменение структуры и функции ферментов ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$, $\text{Ca}^{2+}\text{-АТФазы}$, 5-нуклеотидазы, ацетилхолинэстеразы, аденилатциклазы, ферментов митохондриальной электронно-транспортной цепи);

- повышение секреции желудочной слизи и снижение всасывания лекарств в желудке;
- переключение системы микросомальной неспецифической ферментативной оксидазной окисляющей системы печени (МЭОС — микросомальной этанолюкисляющей системы) на окисление этанола, в результате чего происходит снижение уровня окисления других эндогенных и экзогенных лигандов;
- индукция микросомальных ферментов печени и как следствие изменение скорости и уровня биотрансформации лекарственных веществ.

При одновременном назначении лекарственных препаратов и спирта этилового их взаимодействие может происходить сразу по нескольким механизмам, что имеет важное клиническое значение.

Эффект взаимного воздействия алкоголя и лекарственных средств на организм зависит от их концентрации в крови, фармакодинамических свойств лекарственных веществ, дозы и времени введения. В небольших количествах (до 5 %) алкоголь увеличивает выделение желудочного сока, а в концентрации свыше 30 % отчетливо снижает его выделение и тормозит процессы пищеварения. Всасывание многих лекарственных веществ увеличивается в результате повышения их растворимости под влиянием этанола. Обладая липофильными свойствами, алкоголь облегчает проникновение лекарственных веществ через фосфолипидные мембраны клеток, а в больших концентрациях, поражая слизистую оболочку желудка, еще более увеличивает всасывание лекарств. Являясь сосудорасширяющим средством, этанол ускоряет проникновение лекарственных препаратов в ткани. Угнетение многих ферментов, которое наступает при употреблении алкоголя, усиливает действие лекарств и приводит к тяжелым интоксикациям при приеме обычных лечебных доз. Это касается нейролептиков, анальгетиков, противовоспалительных, снотворных, мочегонных средств, а также антидепрессантов, инсулина, нитроглицерина. Сочетание приема вышеперечисленных групп лекарственных препаратов и алкоголя сопровождается тяжелыми отравлениями, часто со смертельным исходом. Смерть наступает вследствие резкого угнетения жизненно важных центров головного мозга — дыхательного и сердечно-сосудистого.

Алкоголь потенцирует действие антикоагулянтов (кислоты ацетилсалициловой, дикумарина, неодикумарина, синкумара, фенилина и др.). Он настолько усиливает их действие, что могут возникнуть обильное кровотечение и кровоизлияние во внутренние органы и мозг.

Алкоголь оказывает многонаправленное влияние на всасывание и обмен гормональных препаратов. В частности, усиливается сахароснижающее действие инсулина и синтетических препаратов для лечения диабета, вследствие чего может развиваться диабетическая кома.

Особенно недопустимо применение алкоголя и лекарственных средств, влияющих на функцию центральной нервной системы: успокаивающих, снотворных, противосудорожных (бромидов, хлоралгидрата, дифенина и других), а также транквилизаторов (хлордиазепоксида, диазепама, оксазепама, мепробамата и других), антигистаминных препаратов и др. Не рекомендуется применение алкоголя одновременно с нитроглицерином, поскольку это может привести к коллапсу. Противодиабетические сульфамиды, левомецетин, гризефульвин, метронидазол дают антабусный эффект (тетурам-алкогольная реакция), так как нарушается метаболизм этанола в организме.

Под влиянием алкоголя снижается эффективность витаминотерапии. Происходит инактивация и снижение концентрации антибиотиков в тканях. Алкоголь усиливает токсичность сульфаниламидов и антигельминтных средств, он несовместим с противосудорожными средствами.

! Из приведенных примеров видно, что отрицательное действие алкоголя при лечении лекарственными препаратами многообразно и проявляется в различной степени. Но во всех случаях эффективность фармакотерапии снижается или даже утрачивается.

3.2.8. ВЛИЯНИЕ КУРЕНИЯ

На действие лекарственных препаратов могут влиять вещества, поступающие в организм при курении. Никотин как Н-холиномиметик приводит к активации симпатических и парасимпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников, нарушению функции ЦНС. Стимуляция моз-

гового слоя надпочечников ведет к сужению периферических сосудов, что нарушает кровоснабжение многих органов и тканей. Активация парасимпатических ганглиев повышает секрецию кислого желудочного сока, что играет роль при всасывании лекарств. Никотин, бензпирен и их производные изменяют активность ферментов метаболизма. Курение стимулирует окислительный метаболизм фенаcetина, пропранолола, теofilлина, ноксирона, аминазина, диазепама, вследствие чего их эффективность снижается. При курении снижается терапевтический эффект дексаметазона, фуросемида (лазикса), пропоксифена и пероральных контрацептивов. В состав ароматизированных сигарет входят кумарины, которые могут усилить действие антикоагулянтов — производных кумарина.

В целом ряде случаев влияние курения на биодоступность и терапевтическую эффективность лекарств требует дальнейшего изучения.

! Таким образом, при назначении лекарственных препаратов и оценке их терапевтической эффективности и токсичности необходимо обязательно учитывать действие многочисленных факторов внешней и внутренней среды.

3.3. ВЛИЯНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА БИОДОСТУПНОСТЬ

Под таким взаимодействием понимают качественное и количественное изменение эффекта одного лекарственного средства под влиянием другого.

С практической точки зрения важно помнить, что даже фармакологически индифферентные составные части лекарственного средства могут вступать во взаимодействие с другим веществом, влияя на его биодоступность. Лекарственное средство также способно вступать в своеобразное взаимодействие с самим собой. При повторном приеме оно может индуцировать микросомальное окисление чужеродного вещества и тем самым ускорять свой собственный метаболизм (классический пример — барбитураты). Лекарство может

также ухудшать свое собственное влияние на органы (примером может служить возникновение опиатной толерантности).

В клинической практике явление взаимодействия лекарств необходимо постоянно учитывать по следующим причинам:

- почти каждый госпитализированный больной во время пребывания в стационаре получает несколько лекарственных препаратов (иногда насчитывается до 40! веществ, назначенных одному пациенту);

- многочисленные готовые лекарственные препараты представляют собой комбинацию двух и более веществ;

- значительное число больных, находящихся на амбулаторном лечении, потребляют такие лекарства, как слабительные, анальгетики, снотворные и др. Врач может узнать об этом только после тщательного сбора лекарственного анамнеза;

- некоторые пациенты обращаются за помощью сразу к нескольким врачам, не упоминая о рекомендациях других врачей и их назначениях;

- лица пожилого возраста часто страдают несколькими заболеваниями, что приводит к объективной необходимости употребления нескольких различных лекарств.

Из всех возможных взаимодействий только около 1—10 % представляют риск развития нежелательных эффектов, однако риск взаимного снижения эффективности существенно выше.

К новым сообщениям о лекарственных взаимодействиях всегда следует относиться очень внимательно.

Число возможных взаимодействий на первый взгляд чрезвычайно велико, хотя клиническое значение имеют далеко не все. Различают три вида взаимодействий: фармацевтическое, фармакокинетическое и фармакодинамическое.

3.3.1. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Этот вид взаимодействия между лекарственными веществами происходит вне организма. Поскольку в абсолютном большинстве случаев такие взаимодействия нежелательны, их называют несовместимостью. Предупреждение подобных взаимодействий — профессиональная задача про-

визора. В качестве типичных причин возникновения фармацевтического взаимодействия назовем следующие:

- неправильное хранение лекарственных веществ, что может привести к физико-химическому взаимодействию активных и индифферентных веществ, входящих в состав одного лекарства, под влиянием температуры, света, влажности и др.;
- смешивание различных лекарственных средств в одном шприце;
- нестабильные инфузионные растворы (например, пенициллин в щелочном растворе или катехоламины в растворе, который длительное время находился на свету и подвергался влиянию кислорода воздуха и ошелачиванию);
- адсорбция вещества на поверхности пластмассы, из которой изготовлены флакон, шприц, система для инфузии.

3.3.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственные препараты могут взаимодействовать друг с другом при их всасывании, транспорте, в процессе биотрансформации и выведения. Результатом этого взаимодействия является изменение концентрации лекарственного вещества в плазме крови, то есть меняется его биодоступность, а следовательно, терапевтическая эффективность.

Всасывание. С клинической точки зрения следует учитывать как скорость, так и полноту всасывания лекарственных препаратов. Изменения скорости всасывания особенно важны в острых ситуациях, когда необходимо быстро добиться максимального действия препарата. При лечении хронических заболеваний скорость абсорбции не играет особой роли. Полнота всасывания лекарственного средства всегда имеет большое значение, так как она влияет на соотношение между вводимой дозой препарата и его концентрацией в крови.

Всасывание лекарственного вещества в желудочно-кишечном тракте меняется под влиянием других препаратов, если они воздействуют на один из следующих факторов:

— взаимодействуют друг с другом химически в просвете ЖКТ;

- изменяют кислотность содержимого желудка и кишечника;
- влияют на время прохождения содержимого по пищеварительному тракту;
- изменяют нормальную флору пищеварительного тракта;
- влияют на секрецию желчи;
- изменяют кровоснабжение слизистой оболочки ЖКТ и печени;
- обладают адсорбирующими свойствами.

И процесс всасывания, и взаимодействие на уровне резорбции зависят от вида готовой лекарственной формы. Легче всего взаимодействуют лекарства, находящиеся в водном или спиртовом растворе, поскольку они в меньшей степени подвергаются воздействию желудочного сока. Всасывание замедляется, и одновременно ограничивается взаимодействие лекарств, когда вещества применяются в форме крупных кристаллов, в капсулах или в соединении с ионообменниками. В таких случаях взаимодействие готовых лекарственных форм начинается только тогда, когда они уже переходят в измененное состояние.

Лекарственные препараты могут как угнетать, так и стимулировать всасывание друг друга.

Наиболее значительно нарушается всасывание лекарственного вещества в тех случаях, когда препарат связывается или становится нерастворимым под влиянием другого препарата. Так, тетрациклины при взаимодействии с некоторыми двух- и трехвалентными ионами (Ca^{2+} , Al^{3+} , Fe^{2+} , Mg^{2+}) образуют комплексы, которые практически не всасываются. Всасывание метациклина и доксициклина почти полностью подавляется железа сульфатом. Другие препараты железа также существенно нарушают всасывание антибиотиков тетрациклинового ряда. Следует учитывать, что многие больные принимают антацидные препараты, содержащие двухвалентные ионы, одновременно с антибиотиками, всасывание которых в таких случаях резко снижается.

Особо следует остановиться на использовании лекарственных средств с ионообменными свойствами. Холестирамин связывает не только желчные кислоты (желаемый терапевтический эффект), но, к сожалению, и целый ряд лекарственных средств: триметоприм, клиндамицин, цефалексин, тет-

радиклин, тироксин. Снижение концентрации желчных кислот в кишечнике, обусловленное холестирамином, нарушает всасывание не только холестерина, но и липофильных лекарств. В этой ситуации обязательно следует принимать в расчет уменьшение всасывания жирорастворимых витаминов (среди них — витамина К), антикоагулянтов, дигитоксина.

Уменьшают всасывание лекарственных средств (зачастую труднопредсказуемым образом) также все адсорбенты — уголь, каолин, антациды.

Повышение или снижение кислотности содержимого желудка и кишечника может привести к изменению ионизации молекул лекарственных веществ и их растворимости в жирах, а следовательно, и к изменению всасывания этих веществ. Стенка кишечника является липидной мембраной, через которую наиболее легко проникают неионизированные, хорошо растворимые в жирах вещества. Антацидные средства, повышая рН желудочного содержимого и тем самым увеличивая ионизацию кислых лекарственных веществ, приводят к снижению их растворимости в жирах и замедлению всасывания. Антациды подавляют всасывание непрямых антикоагулянтов, некоторых сульфаниламидов, нитрофурантоина, салицилатов, фенилбутазона, спазмолитических препаратов.

Аналогичное действие наблюдается в результате ингибирования секреции желудочного сока H_2 -гистаминоблокаторами. Так, циметидин способен уменьшать всасывание ампициллина, триметоприма и сульфаметоксазола.

Определенное влияние на всасывание лекарственных средств, особенно медленно или не полностью абсорбирующихся (дигоксин, тетрациклин), могут оказывать препараты, действующие на перистальтику желудочно-кишечного тракта — холинолитические, антихолинэстеразные и слабительные средства.

В некоторых случаях на действии препарата сказываются изменения кишечной флоры, вызванные другим лекарственным веществом. Например, противомикробные средства могут значительно снизить синтез витамина К кишечными микроорганизмами и тем самым потенцировать действие пероральных антикоагулянтов.

Всасывание лекарственных средств под действием других препаратов может изменяться и при парентеральном применении. Так, сосудосуживающие препараты (адреналин, норадреналин) задерживают всасывание местных анестетиков. Это явление широко используется в хирургии и анестезиологии для увеличения продолжительности анестезии.

Обезболивающие средства, применяющиеся при инфаркте миокарда, уменьшают полноту и скорость всасывания дигоксина и дизопирамида.

Распределение. При поступлении в кровоток после перорального или парентерального введения лекарственные вещества распределяются в организме неравномерно. Различия в концентрации описываются с помощью понятия «Компартимент». Эффективность лекарственного препарата определяется свободной концентрацией его активной формы в Компартимент, которую можно изменить при помощи других лекарственных средств.

Скорость и степень распределения лекарственных веществ в организме в значительной степени обуславливаются интенсивностью кровотока. В свою очередь, он зависит от минутного объема сердца, тонуса кровеносных сосудов, объема циркулирующей жидкости. Оказывая действие на сердечно-сосудистую систему, такие препараты, как адреномиметики, бета-адреноблокаторы, сердечные гликозиды, диуретики, гипотензивные и антиаритмические средства, могут влиять на распределение других лекарств, а следовательно, на интенсивность и продолжительность их действия.

Ряд лекарственных веществ при попадании в кровь обратимо связываются с белками плазмы на 90—98 % (сердечные гликозиды, фенилбутазон, индометацин, варфарин, сульфадиметоксин). На степень связывания лекарств с белком также могут влиять другие вещества.

Если больной одновременно принимает два препарата с высоким сродством к одним и тем же белкам, то может произойти вытеснение одного препарата из комплекса с белком и увеличение его содержания в крови в свободной, фармакологически активной форме. В результате повысится не только его терапевтическая эффективность, но и токсичность. Уменьшение связывания с белками препарата с 98 до 96 % ведет к двукратному увеличению концентрации в крови его

свободной формы. Способность вещества вытеснять другие препараты из комплексов с белком увеличивается по мере возрастания его концентрации и сродства к альбуминам. Подобное действие оказывают клофибрат, салицилаты, фенилбутазон, индометацин, которые вытесняют из комплекса с белком варфарин и фенитоин. Сульфаниламиды, дикумарол и салицилаты потенцируют действие толбутамида и метотрексата.

Не только сами вещества, но и их метаболиты могут вытеснять другие препараты из комплексов с белками. Таким метаболитом, например, является кислота трихлоруксусная — продукт обмена хлоралгидрата.

Лекарственные вещества могут соединяться с различными белками плазмы, которые имеют много участков связывания. Например, альбумины имеют не менее 10 таких участков с различным аффинитетом к разным препаратам. При насыщении участков связывания избыток препарата связывается другим белком. Так, преднизолон связывается глобулином, но способность последнего вступать в комплексы с этим веществом снижается при длительном лечении. В этом случае избыток препарата связывается альбумином.

Вытеснение одного лекарственного средства другим из комплекса с протеинами плазмы имеет большое практическое значение в следующих случаях:

- вытесняемое лекарственное вещество А по терапевтической эффективности более активно (больше 95 %) в связанном с белком состоянии;
- вытесняющее лекарственное вещество В проявляет более сильное сродство к белку и достигает в плазме крови достаточной концентрации;
- эффективность вытесняемого лекарственного вещества А четко взаимосвязана с дозой.

Особенно важны для клинической практики два случая такого типа взаимодействия лекарств:

— при гипербилирубинемии новорожденных билирубин может вытесняться сульфаниламидами или салицилатами, что приводит к ядерной желтухе;

— после применения хинидина и верапамила (несколько в меньшей степени) в плазме крови повышается концентрация дигоксина (но не дигитоксина).

В последнее время установлено, что различные препараты могут изменять связывание других лекарственных средств тканями. Так, хинидин вытесняет дигоксин из мест его связывания в миокарде. В результате уровень дигоксина в крови возрастает.

Для неврологии важным является факт изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при комбинированном применении лекарственных препаратов. Так, кофеин и эуфиллин повышают проникновение в спинномозговую жидкость пенициллинов при менингококковом менингите. Аналогичный эффект наблюдается при сочетанном использовании пробенецида с амоксициллином. Существенное влияние на проникновение лекарств через ГЭБ оказывает спирт этиловый.

Изменения pH также могут влиять на распределение лекарственных веществ, если pH последних находится в пределах физиологических значений. Снижение pH способствует проникновению кислых лекарственных веществ в клетку (например кислоты ацетилсалициловой при интоксикациях, протекающих с явлениями метаболического ацидоза), а щелочных — в экстрацеллюлярное пространство. Одновременно снижение pH благоприятствует ренальному выведению щелочных веществ, поэтому их концентрация уменьшается.

Биотрансформация. Биотрансформация большинства лекарственных средств осуществляется в печени под влиянием микросомальных ферментов. Как правило, она проходит два этапа. На первом этапе образуются метаболиты, которые могут иметь большую, равную или меньшую фармакологическую активность по сравнению с исходным соединением. На втором этапе эти метаболиты превращаются в водорастворимые конъюгаты, которые легко выводятся из организма.

В процессе неспецифических окислительных реакций на первом этапе метаболизма возможна конкуренция за «обладание» ферментами между лекарственными веществами, другими экзогенными веществами, а также эндогенными лигандами. Это может приводить к усилению действия лекарств. К сожалению, во многих случаях клиническое значение такого рода конкурентных взаимоотношений препаратов пока окончательно не выяснено.

Взаимодействие между лекарствами может происходить и без взаимного участия в обмене веществ. Так, хлорамфеникол тормозит смешанную функциональную оксидацию других средств, хотя он не является субстратом для цитохрома Р-450. Антагонист H_2 -рецепторов циметидин, в отличие от ранитидина, угнетает смешанную функциональную оксидацию многочисленных лекарственных веществ, например пероральных антикоагулянтов, противоэпилептических средств, теofilлина. Поэтому именно ранитидин, а не циметидин должен быть препаратом выбора в тех случаях, когда необходимы лекарства с ограниченной широтой терапевтического действия. Другой пример такого взаимодействия, имеющий клиническое значение,— эритромицин и вальпроевая кислота.

Для понимания взаимодействия лекарственных средств в процессе их биотрансформации большую роль играет и другое свойство системы смешанной функциональной оксидации — индукция микросомальных ферментов. Результат этого явления — необходимость регулярного увеличения дозы лекарства для получения первоначального эффекта.

Многие лекарственные препараты способны ускорять синтез и увеличивать активность ферментов, катализирующих превращения других лекарственных веществ. Механизм их действия связан со способностью связываться с соответствующим ферментом (например, цитохромом Р-450). В результате индукции ферментов уменьшается период полувыведения препарата. Стимуляция метаболизма является обратимой. После отмены индуктора период полувыведения возрастает, и уровень лекарственного вещества в крови достигает исходного или даже превышает его. Хорошо изучено индуцирующее действие фенobarбитала, рифампицина и фенитоина (дифенина), применение которых может сопровождаться снижением фармакологической активности других препаратов. Так, фенobarбитал снижает антикоагулянтное действие варфарина, что заставляет увеличивать дозу последнего. При отмене фенobarбитала метаболизм варфарина возвращается к исходному уровню; при этом антикоагулянт, который больной продолжает принимать в увеличенной дозе, может вызвать кровотечение. Индукция ферментов под влиянием других препаратов служит причиной

кровотечений при приеме антикоагулянтов в 14 % случаев. К настоящему времени установлено, что индукцию ферментов могут вызывать барбитураты, глутетимид, дихлоралфеназон, гризеофульвин, фенитоин, клофибрат.

Лекарственные препараты — индукторы ферментов микросомального окисления — могут ускорять также метаболизм эндогенных веществ. Так, фенobarбитал повышает биотрансформацию билирубина, витаминов К и D. Снижение уровня кальциферола витамина D может привести к нарушению кальциевого метаболизма и спонтанным переломам костей у лиц пожилого и старческого возраста, длительно получающих снотворные средства, в том числе ноксирон. Фенитоин ускоряет метаболизм глюкокортикоидов, тестостерона и тироксина.

В отличие от торможения индукция проявляется, как правило, медленно, приблизительно в течение недели, протекает длительно (несколько недель).

Ослабление эффекта — только первое звено в цепи факторов риска, так как оно приводит к увеличению дозы лекарственного вещества, принимаемого на фоне индуктора. Когда прием индуцирующего препарата прекращается, происходит передозировка другого препарата, доза которого была увеличена. Именно поэтому следует предусматривать возможность возникновения кровотечений при совместном назначении снотворных и антикоагулянтов, возможность уменьшения надежности действия гормональных контрацептивов при одновременном приеме с ними противосудорожных средств или рифампицина.

Хроническое потребление алкоголя также индуцирует микросомальный метаболизм экзогенных веществ. Это наблюдается то тех пор, пока не разовьется алкогольное повреждение печени. Такая обусловленная алкоголем индукция имеет клиническое значение при лечении противосудорожными препаратами — фенитоином, фенobarбиталом, карбамазепином. Не менее важна она при применении пероральных антикоагулянтов и гипогликемических препаратов. Острая передозировка алкоголя, наоборот, резко тормозит метаболизм большинства лекарственных средств, а также других экзогенных веществ, что может привести к тяжелым последствиям.

Некоторые лекарственные средства способны подавлять синтез и активность ферментов, участвующих в метаболизме других лекарственных средств. Непрямые антикоагулянты, изониазид, фенилбутазон, метилфенидат, дисульфирам, сульфафеназол угнетают биотрансформацию противосудорожного средства фенитоина и нередко вызывают проявление его токсического действия. При одновременном применении толбутамида и фенилбутаона, непрямым антикоагулянтов, или хлорамфеникола толбутамид даже в обычных терапевтических дозах вызывает гипогликемию. Известны смертельные случаи при одновременном назначении большим азатиоприна (или 6-меркаптопурина) и аллопуринола. Это связано с тем, что аллопуринол ингибирует фермент ксантиноксидазу, которая метаболизирует вышеназванные цитостатики.

Выведение с мочой и желчью. Лекарственные средства могут взаимодействовать и на стадии их выведения из организма. Наибольшее значение имеют два пути выведения лекарственных веществ — почками и с желчью. Другие пути (со слюной, потом, выведение легкими) незначительны. Почки являются главным органом выведения для нелетучих лекарственных веществ и их метаболитов, поэтому на уровне этого органа взаимодействие лекарственных веществ достаточно выражено.

Большинство лекарственных препаратов представляют собой слабые кислоты или щелочи. Вначале они фильтруются почечными клубочками, затем происходит обратная реабсорбция в канальцах, в большинстве случаев путем пассивной диффузии. В соответствии с физико-химической характеристикой клеточных мембран для диффузии предпочтительны недиссоциированные формы лекарственного вещества. Как известно, растворимость слабых электролитов зависит от степени ионизации. Поскольку на степень ионизации вещества большое влияние оказывает кислотность раствора, то изменения рН, вызываемые другими препаратами, могут существенно изменить выведение лекарственных веществ с мочой. Показатель рН мочи повышается при применении натрия бикарбоната и снижается при лечении кислотой аскорбиновой. Назначая средства, вызывающие ощелачивание мочи, можно повысить выведение барби-

туратов и салицилатов. Этот эффект используется на практике при лечении отравлений этими препаратами. Наоборот, слабые щелочи (амфетамин, хинидин, триметоприм) при ощелачивании мочи хорошо реабсорбируются. Это явление иногда используется в большом спорте для маскировки амфетаминовых допингов. При назначении натрия гидрокарбоната амфетамин значительно лучше реабсорбируется, его действие пролонгируется, а концентрация в моче (в которой определяется концентрация допингов) существенно снижается.

Многие лекарственные вещества, прежде всего органические кислоты, проходят из крови в мочу через канальцевый эпителий путем активного транспорта и могут конкурировать за этот путь. Вещества, которые обладают высоким сродством к транспортной системе (например пробенецид), могут блокировать секрецию других веществ. Это, в свою очередь, ведет к задержке лекарственного вещества в организме. Так, пробенецид значительно снижает выведение пенициллина и других препаратов этого ряда (амоксциллина, тикарциллина, мезлоциллина), а также отдельных цефалоспоринов. Пробенецид также можно использовать как маскирующее допингсредство: он выраженно тормозит канальцевую секрецию кислых метаболитов анаболических стероидов.

Диуретики, в частности фуросемид, также подавляют канальцевую секрецию пенициллинов и цефалоридина, удлиняют период полувыведения и повышают их концентрацию в крови. Фуросемид снижает клиренс гентамицина и левомицетина, которые выводятся из организма путем фильтрации в клубочках. Нарушение выведения ионов Na^+ , присущее действию большинства диуретиков, может повышать до рискованных значений в плазме крови концентрацию Li^+ , терапевтическая широта которого ограничена.

Взаимодействие препаратов на стадии их выведения из организма может привести к возникновению как системных, так и местных (почечных) побочных эффектов. Так, фенилбутазон, подавляя выведение оксиацетогексамидина, вызывает развитие гипогликемии. Хлорид аммония, снижая pH мочи больных, получающих сульфадиазин, приводит к образованию ацетилсульфадиазина, который осаждается в кислой среде и вызывает поражение почек.

Препараты, выводящиеся с желчью, попадают в кишечник, где они реабсорбируются или удаляются с калом в неизменном виде или в виде метаболитов, образующихся под влиянием ферментов кишечника, бактерий и т. д. С желчью частично выводятся пенициллины и цефалоспорины, что необходимо учитывать при фармакотерапии заболеваний печени и желчных путей. Препараты, влияющие на секрецию и выведение желчи, будут оказывать соответствующее влияние на выведение липофильных лекарств.

3.3.3. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Лекарственные вещества могут взаимодействовать на уровне рецепторов или медиаторов. Такого рода взаимодействие называют фармакодинамическим. В этом случае биодоступность препаратов не меняется.

Преднамеренное фармакодинамическое взаимодействие может использоваться с целью:

- усиления желаемых терапевтических эффектов (например, комбинация противовоспалительных средств, цитостатиков, диуретиков, бета-адреноблокаторов);
- обоюдного дополнения действия (например, нейролептанальгезия);
- ослабления нежелательных эффектов (например, имипином с целастатином, сердечные гликозиды и препараты калия).

Нередко при правильно разработанных схемах лечения все три цели достигаются одновременно.

Конкурировать за специфические рецепторы могут как агонисты, так и антагонисты. Классическим примером конкурентного взаимодействия является применение атропина — блокатора холинэргических рецепторов при передозировке холиномиметических средств или отравлении ими. Конкурентное взаимодействие этих же препаратов в другой ситуации может оказаться опасным. Так, у больного глаукомой, получающего пилокарпин, назначение атропина в качестве спазмолитического средства при каком-либо сопутствующем заболевании может привести к резкому повышению внутриглазного давления. Угнетение вызванной гистамином секреции желудочного сока блокаторами

H₂-гистаминовых рецепторов также пример конкурентного антагонизма препаратов. Еще пример конкурентного взаимодействия на уровне рецепторов — одновременное назначение адреномиметиков и адреноблокаторов. На принципе конкурентного антагонизма основана вся антидотная терапия.

Влияние на медиаторы. Для ряда лекарств основой механизма действия является влияние на медиаторы. Эффективность таких препаратов существенно изменяется при одновременном приеме лекарственных веществ, оказывающих воздействие на те же медиаторы. Примером может служить взаимодействие резерпина с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). Резерпин высвобождает катехоламины, которые разрушаются МАО, что приводит к истощению запасов медиаторов. Устранение эффекта резерпина ингибиторами МАО является результатом нарушения метаболизма медиаторов, высвобождающихся под влиянием резерпина. Ингибиторы МАО, замедляя разрушение медиаторов, усиливают и пролонгируют действие эфедрина и других адреномиметических средств. Еще пример подобного взаимодействия — курареподобные препараты и антихолинэстеразные средства. Курареподобные миорелаксанты блокируют рецепторы, чувствительные к ацетилхолину. В то же время антихолинэстеразные средства блокируют фермент, катализирующий превращение ацетилхолина. При введении прозерина, галантамина и других препаратов этой группы повышается концентрация медиатора ацетилхолина в зоне холинорецепторов, что вызывает вытеснение миорелаксантов из *n*-холинорецепторов скелетных мышц и восстановление нервно-мышечной передачи возбуждения. Данные антагонистические взаимоотношения между лекарственными средствами широко используются в анестезиологии.

Изменение чувствительности рецепторов. Некоторые препараты изменяют чувствительность тканей к другим лекарственным средствам. Механизм сенситизации рецепторов не всегда вполне ясен. Повышение чувствительности миокарда к адреналину во время циклопропанового или фторотанового наркоза является причиной нарушений ритма сердца. Истощение запасов калия под влиянием диуретических средств повышает чувствительность миокарда к сердечным гликозидам.

Изменение кинетики препарата в месте действия. Лекарственные препараты могут изменять местные транспорт, биотрансформацию и связывание с неактивными участками ткани других веществ. Эти в сущности кинетические изменения, тем не менее, относят к фармакодинамическому взаимодействию препаратов, так как они происходят в области специфических рецепторов и тесно связаны с механизмом действия лекарственных веществ. Примером такого взаимодействия является изменение активности гипотензивного препарата гуанетидина под влиянием трициклических антидепрессантов. Гуанетидин проникает в окончания адренергических нейронов и вызывает высвобождение норадреналина, который разрушается моноаминоксидазой. Истощение запасов норадреналина приводит к снижению синаптической иннервации сосудов и снижению артериального давления (АД). Трициклические антидепрессанты, блокируя мембранно-транспортную систему, нарушают поглощение гуанетидина симпатическими нейронами и препятствуют его действию. Назначение дезипрамина больным, которых успешно лечили гуанетидином или бетанидином, также приводит к повышению АД и в некоторых случаях — к полному устранению гипотензивного действия препаратов.

3.3.4. ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Под физиологическим взаимодействием подразумевается независимое действие нескольких лекарственных препаратов на различные органы и ткани, образующие часть одной физиологической системы. Примером может служить применение диуретиков и миотропных спазмолитиков при повышении АД, диуретиков и ингибиторов ангиотензинпревращающих ферментов (АПФ) при сердечной недостаточности или эстрогенов и прогестерона в качестве противозачаточных средств.

Как фармакодинамическое, так и физиологическое взаимодействие не влияет на биодоступность препаратов, но может существенно изменить их терапевтическую эффективность.

Следует отдельно упомянуть о взаимодействии лекарственных средств, оказывающих воздействие на различные органы или клетки, но применяемых обычно совместно с целью повышения эффективности терапии или предупреждения

дения побочных реакций. Пример — применение анальгетиков, транквилизаторов и антиаритмических средств при инфаркте миокарда или назначение противогрибковых средств при длительном лечении антибиотиками.

3.4. КОМБИНИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ПРИНЦИПЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

Явление взаимодействия лекарственных веществ на практике используется при назначении комбинированных препаратов.

Комбинированные препараты — это лекарственные формы, содержащие два и более активных фармакологических вещества. Близкое понятие — **комбинированная терапия** — подразумевает одновременное применение двух и более монокомпонентных препаратов.

Доля комбинированных препаратов в ассортименте аптек составляет около 20 % наименований. Для них характерны как преимущества, так и недостатки. К «субъективным» преимуществам относятся:

- удобство применения для пациента (избавляет его память и внимание от необходимости составлять сложные комбинации из различных таблеток, глотать их «горстями» и т. д.);
- психологический и социальный комфорт (существенно проще проглотить одну таблетку, чем несколько, во время работы, в общественном месте и др.);
- экономический фактор — в большинстве случаев цена комбинированных препаратов ниже суммарной цены монопрепаратов.

«Объективные» достоинства комбинированных препаратов:

- потенцирование действия:
 - за счет однонаправленного эффекта ингредиентов,
 - уменьшения инактивации лекарственного вещества в организме (подавление биотрансформации),
 - создание одним ингредиентом условий для проявления эффекта другого (комбинации антибиотиков и ингибиторов лактамаз);

- снижение риска побочных эффектов;
- моделирование естественных процессов в организме (двухфазные эстроген-гестагенные контрацептивы).

Недостатки комбинированных препаратов являются «обратной стороной» их достоинств и обусловлены «неразлучностью» ингредиентов. Это в первую очередь:

- фиксированное соотношение активных фармакологических веществ (не позволяет в случае необходимости изменить дозу одного ингредиента);
- несинхронность максимума наступления эффекта, его продолжительности;
- невозможность разнонаправленного сочетания с пищей (до, после или во время еды).

Все вышесказанное позволяет сформулировать **принципы рациональной комбинированной терапии**.

1. Назначать только те лекарства, для которых у пациента есть четкие показания.

2. Комбинированные препараты назначать только в случае четких показаний к комбинированной терапии.

3. Применять комбинированные препараты только в случае «типичного» течения заболевания.

4. Применять комбинированные препараты только на этапе поддерживающей терапии (не в острый период заболевания на этапе подбора адекватных доз).

5. Давать пациенту четкие указания о возможных взаимодействиях препаратов, принимаемых внутрь, с пищей и другими лекарственными препаратами.

6. Отдавать предпочтение комбинированным препаратам при необходимости длительного (пожизненного) лечения «недисциплинированных» пациентов.

3.5. БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

3.5.1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

С понятием биодоступности тесно связано понятие *биоэквивалентности*. Два лекарственных средства считаются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность лекарственного вещества после

назначения в одинаковой дозе и одинаковой лекарственной форме. По регламенту ВОЗ (1994, 1996) и ЕС (1992) различия в фармакокинетических показателях для биоэквивалентных препаратов не должны превышать 20 %.

В настоящее время изучение биоэквивалентности является основным видом медико-биологического контроля качества генерических препаратов. Внедрение определения биоэквивалентности как метода позволяет сделать обоснованное заключение о качестве, эффективности и безопасности сравниваемых препаратов на основании меньшего объема первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении клинических испытаний.

На сегодняшний день существуют регламенты изучения биоэквивалентности ВОЗ (1996), ЕС (1992), Российской Федерации (1995, 2000). В них изложены основные обоснования необходимости проведения исследований биоэквивалентности. Эти исследования обязательно проводят, если существует риск отсутствия биоэквивалентности или риск снижения фармакотерапевтического действия и клинической безопасности препарата.

Например, обязательно оцениваются препараты для лечения состояний, при которых необходим гарантированный терапевтический эффект; препараты с небольшой терапевтической широтой; препараты, фармакокинетика которых осложнена снижением абсорбции менее 70 % или с высокой элиминацией (более 79 %); препараты с неудовлетворительными физико-химическими свойствами (низкая растворимость, нестабильность, полиморфизм); препараты с задокументированным подтверждением существования проблемы биодоступности.

Исследования биоэквивалентности (*фармакокинетической эквивалентности*) ни в коей мере не следует рассматривать как альтернативу испытаниям *фармацевтической эквивалентности* — эквивалентности генерических препаратов по качественному и количественному составу лекарственных средств, оцениваемому по фармакопейным тестам, поскольку фармацевтическая эквивалентность не гарантирует эквивалентности фармакокинетической. Вместе с тем, исследования биоэквивалентности предполагают, что биоэквивалентные оригиналу генерические

препараты обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии, то есть являются *терапевтическими эквивалентами*.

Оценка биоэквивалентности базируется на результатах изучения относительной биодоступности лекарственного вещества в сравниваемых препаратах. По своей сущности исследования биоэквивалентности представляют собой особый вид фармакокинетического исследования. Прежде всего необходимо подчеркнуть, что изучение биоэквивалентности — это клинические испытания, где субъектом исследования выступает **человек**. Поэтому к таким исследованиям предъявляются все те официальные требования и положения, что и ко всем другим клиническим испытаниям. Планировать и проводить исследования по определению биоэквивалентности должен коллектив специалистов различного профиля: клинические фармакологи, врачи-клиницисты, биохимики, химики-аналитики. Изучение биоэквивалентности должно проходить в полном соответствии с принципами «Надлежащей клинической практики» (GLP) в целях гарантии качества представляемых данных и защиты прав, здоровья и благополучия исследуемых.

Исследования биоэквивалентности **на животных** не получили широкого признания и практически не используются. К ним прибегают только на этапе доклинических исследований или в случае изучения препаратов, предназначенных для использования в ветеринарии. Как правило, термин «биоэквивалентность» в этом случае заменяется термином «фармакокинетическая эквивалентность».

При определении эквивалентности противомикробных препаратов возможно использование методов *in vitro*, однако и в этом случае термин «биоэквивалентность» предпочитают не использовать.

В настоящее время в Украине имеется достаточная материально-техническая база, используются высокоэффективные методы для определения фармакокинетических параметров, проводится подготовка специалистов в области исследований биоэквивалентности, что позволяет решать актуальную задачу по оценке эффективности и безопасности генерических препаратов отечественного и зарубежного производства.

3.5.2. ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Объектами исследования на биоэквивалентность являются генерические препараты, предназначенные для внесосудистого введения (прием внутрь, под язык и другие) при условии, что действие этих препаратов опосредовано появлением лекарственного вещества в системном кровотоке. В качестве препарата сравнения следует использовать соответствующий оригинальный препарат или его аналог, нашедший широкое медицинское применение (желательно тот, который производится по лицензии авторов оригинального препарата).

В ряде случаев подтверждения эквивалентности не требуется. Например, для фармацевтических аналогов разрешенных средств системного действия в виде растворов — инъекционные растворы, растворы для наружного применения, глазные капли.

Для препаратов, к которым концепция биодоступности не применима (препараты несистемного действия — наружного, глазного, вагинального и другого), рекомендуется проводить сравнительные клинические или фармакодинамические исследования.

3.5.3. КОНТИНГЕНТ ИССЛЕДУЕМЫХ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Учитывая тот факт, что на параметры биодоступности значительное влияние могут оказывать индивидуальные анатомо-физиологические особенности, контингент исследуемых при изучении биоэквивалентности должен быть максимально однородным. Чтобы снизить разброс получаемых данных, испытания препаратов проводятся на здоровых добровольцах. Могут привлекаться лица обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет. Масса тела испытуемых не должна выходить за 20 %-ные пределы возрастной физиологической нормы для данного пола. Предпочтительно, чтобы испытуемые были некурящими. Перед началом исследований необходимо провести тщательный сбор анамнеза, а также обследовать испытуемых с помощью стандартных лабораторных тестов для исключения лиц с нарушениями функции элиминирующих органов (печень, почки) и сердечно-

сосудистой системы. До и в процессе испытаний можно проводить специальные медицинские обследования, необходимость которых обусловлена особенностями фармакологических свойств изучаемого препарата.

В некоторых случаях вместо здоровых добровольцев в исследуемую группу включаются пациенты с определенными заболеваниями. Такая ситуация может возникнуть, если исследуемое лекарственное средство обладает известными побочными действиями и здоровью добровольцев может быть нанесен серьезный ущерб (например, изучение лекарственных препаратов, применяемых в онкологии, при лечении ВИЧ-инфекции и др.).

Минимальное число испытуемых, необходимое для исследования биозэквивалентности, составляет 12 человек. Банк добровольцев, отвечающих вышеуказанным критериям, формируется с учетом участия кандидатов в других исследованиях и донорстве. Минимальный интервал между участием в других исследованиях и донорстве составляет 3 месяца. Все добровольцы должны быть информированы о целях и процедуре проведения испытаний, что документируется в специальном «Информированном согласии».

Планирование и проведение исследования должны базироваться на знаниях фармакокинетики и фармакодинамики исследуемого лекарственного вещества.

За 2 недели до начала испытаний добровольцы приглашаются для повторного сбора анамнеза. В том случае, если в период, предшествующий беседе, доброволец перенес какие-либо заболевания, которые могут повлиять на результаты исследования, его не включают в группу испытуемых.

В ходе подготовки к исследованию осуществляется также подбор дублеров на случай непредвиденной замены выбывших из исследования добровольцев. Число дублеров составляет 25 % от числа добровольцев.

Для всех испытуемых должны быть созданы стандартные условия, а именно:

- пищевой и водный режим (стандартная диета в течение 1-х суток до исследования и в течение всего его проведения);
- полное исключение приема каких-либо других лекарственных средств в течение 2-х суток до приема изу-

чаемых препаратов и в период проведения фармакокинетического исследования;

- исключение употребления алкоголя, кофеина, наркотических средств, концентрированных соков;
- стандартный двигательный режим и режим дня.

Состояние здоровья добровольцев, соблюдение ими режима, организация питания, правильность отбора образцов крови и их обработка контролируются исследователями-клиницистами.

Исследования биоэквивалентности проводятся с одной дозировкой (желательно наибольшей) данного генерического препарата в данной лекарственной форме, даже если для регистрации она заявлена в нескольких дозировках. В случае лекарственных форм пролонгированного типа действия биоэквивалентность следует проверять для каждой дозы отдельно. Оценка биоэквивалентности может основываться как на данных, полученных при однократном введении препаратов, так и при их многократном (курсовом) применении. В последнем случае необходимо, чтобы испытуемые получали препараты в одинаковой разовой дозе с одинаковым интервалом дозирования (в соответствии с инструкцией по медицинскому применению данного лекарственного средства) вплоть до достижения стационарного состояния.

Особенностью дизайна исследований биоэквивалентности является то, что каждый из испытуемых получает как изучаемый препарат, так и препарат сравнения. При отборе добровольцев в группы предпочтение отдается перекрестному методу с рандомизированным распределением добровольцев.

Интервал времени между приемом изучаемого препарата и препарата сравнения зависит от длительности циркуляции лекарственного средства в организме и должен составлять не менее 6 периодов полувыведения ($T_{1/2}$). Время после окончания первого периода исследования до начала второго добровольцы проводят дома, но должны придерживаться в этот период установленного режима.

3.5.4. ОТБОР ПРОБ КРОВИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Биоматериалом, в котором следует определять концентрацию лекарственного средства при исследованиях биоэквивалентности, являются плазма, сыворотка или цельная

кровь. Схема отбора проб, как в любом фармакокинетическом исследовании, определяется формой кривой «концентрация лекарственного средства — время». Чем сложнее форма, тем чаще следует отбирать пробы. Время отбора проб должно обеспечивать получение для каждого фрагмента фармакокинетической кривой нескольких точек — не менее двух для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее пяти — для фазы ее снижения. Общая продолжительность наблюдения за концентрацией лекарственного средства должна быть не менее чем в 4 раза больше периода полувыведения.

При отборе проб крови должны строго соблюдаться следующие условия:

- кровь забирается из локтевой вены через специальный кубитальный катетер;
- первая порция крови (исходная, то есть до приема препарата) берется утром натощак через 5—10 мин после установки катетера в локтевой вене;
- время отбора последующих проб соответствует программе исследования и зависит от фармакокинетики изучаемого препарата;
- пробы крови тщательно маркируются (шифр испытуемого, номер пробы и название препарата);
- промежуток времени между забором проб крови и ее обработкой не должен превышать 5 мин;
- образцы плазмы или сыворотки крови должны храниться при температуре не выше -20°C ;
- первый прием пищи допускается не ранее чем через 4 ч после приема лекарственного препарата;
- при возникновении непредвиденных ситуаций, исключающих возможность отбора крови в установленном временном интервале, работа с данным испытуемым продолжается, но шифрованная пробирка остается пустой.

3.5.5. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В ПРОБАХ КРОВИ ПРИ ИЗУЧЕНИИ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Для определения концентрации лекарственных средств в плазме, сыворотке или цельной крови могут быть использованы различные методы (физико-химические, им-

мунологические, микробиологические и другие), обеспечивающие возможность уверенного слежения за концентрацией препарата при выбранных условиях фармакокинетического исследования, в частности его длительности, и отвечающие общим требованиям избирательности, точности, воспроизводимости.

Если вследствие пресистемной элиминации лекарственного средства оно не обнаруживается в крови в неизменном состоянии и (или) не обладает биологической активностью (пролекарство), необходимо определять концентрацию именно биологически активного метаболита, а не пролекарства.

3.5.6. АНАЛИЗ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ДАННЫХ. ОЦЕНКА БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Оценка биодоступности лекарственного средства или его основного биологически активного метаболита (если изученные препараты представляют собой пролекарства) основывается на сравнении значений фармакокинетических параметров, полученных в результате анализа кривых «концентрация C — время t » для исследуемого препарата и препарата сравнения.

Индивидуальные значения площади под кривыми «концентрация — время» — AUC (как в пределах длительности наблюдения за концентрацией лекарственного средства — AUC_t , так и в пределах от 0 до ∞ — AUC_∞), максимальной концентрации $C_{\max}$ и времени ее достижения $t_{\max}$ следует рассчитать по данным «концентрация — время», установленным у каждого испытуемого для каждого из изученных препаратов. Значения параметров AUC_t , $C_{\max}$ и $t_{\max}$ могут быть оценены как модельными методами (путем описания данных «концентрация лекарственного средства — время» математической моделью), так и внемодельными методами (наибольшее из измеренных значений концентрации — $C_{\max}$ и соответствующее время наблюдаемого максимума — $t_{\max}$). Величину AUC_t рассчитывают с помощью метода обычных или логарифмических трапеций. Значения AUC_∞ определяют по формуле: $AUC_\infty = AUC_t + C_t/K_{el}$ где C_t и K_{el} — расчетные значения концентрации лекарственного средства в последней пробе и константы элиминации соответственно. Для

вычисления C_t и K_{el} конечный (моноэкспоненциальный) участок фармакокинетической кривой описывают с помощью нелинейного регрессионного анализа или уравнением прямой линии в координатах $\ln C - t$, используя метод линейной регрессии.

При достаточной длительности наблюдения, когда $AUC_t \geq 80 \% AUC_\infty$, для оценки полноты всасывания исследуемого препарата следует использовать значения AUC_t , а при условии, что $AUC_t < 80 \% AUC_\infty$, — значения AUC_∞ .

Последующий анализ фармакокинетических данных предусматривает вычисление индивидуальных отношений AUC_t или AUC_∞ (соответственно f' и f — оценки относительной степени всасывания) и $C_{\max}$ (f'') для любых лекарственных форм, отношений $C_{\max}/AUC_t$ или $C_{\max}/AUC_\infty$ как характеристик скорости всасывания — для обычных форм, а для форм пролонгированного действия — разностей между значениями $C_{\max}$ и минимальной концентрации $C_{\min}$, отнесенных к интегральной средней концентрации $C_{ss} = AUC_t/t$, где t — длительность наблюдения за концентрацией лекарственного вещества.

Оценка биоэквивалентности проводится по параметрам AUC_t или AUC_∞ , а также $C_{\max}$ — для любых лекарственных форм, по параметрам $C_{\max}/AUC_t$ или $C_{\max}/AUC_\infty$ — для обычных форм и по параметру $(C_{\max} - C_{\min})/C_{ss}$ — для форм пролонгированного действия.

Препараты считаются биоэквивалентными, если 90 %-ный доверительный интервал для геометрического среднего, вычисленного для индивидуальных отношений логарифмически преобразованных значений каждого из перечисленных фармакокинетических параметров (за исключением $C_{\max}$), для исследуемого препарата к таковым для препарата сравнения, находится в пределах 0,80...1,25. Для $C_{\max}$ соответствующие пределы составляют 0,70...1,43. Границы вышеупомянутого доверительного интервала рассчитывают с помощью двух односторонних тестов (предпочтительно по методу Schuirmann'a) после логарифмического преобразования значений фармакокинетических параметров.

Если названный доверительный интервал в случае параметров AUC_t или AUC_∞ выходит за установленные пределы, препараты считаются небиоэквивалентными.

4

ГЛАВА

ФАРМАКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РАСПАДАЕМОСТИ, РАСТВОРЕНИЯ И ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Биодоступность лекарственных препаратов (ЛП) зависит от распадаемости, растворения и высвобождения лекарственных веществ (ЛВ) из лекарственной формы, поэтому оценка указанных фармако-технологических параметров является обязательной при разработке состава новых препаратов, а также при контроле их качества на производстве.

В идеальном случае процесс распадаемости, растворения и высвобождения необходимо исследовать с помощью таких фармако-технологических методов, которые давали бы результаты, сопоставимые с методами *in vivo*. Однако это удастся осуществить лишь частично. Совершенно ясно, что исследования *in vivo* не могут быть использованы для массовой оценки качества лекарственных форм. Для этих целей нужны простые, быстрые, точные методы *in vitro*, которые позволяют при необходимости проводить многократные исследования.

4.1. 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 ка-

чества 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.

4.1.1. 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 проволоочной 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.

4.1.2. ДИНАМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

К динамическим относятся методы, разработанные еще для пилуль. Из них следует упомянуть метод Затурского, 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 пилули *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 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 такого устройства (рис. 4.1). Рабочая часть указанного прибора состоит из жесткой корзинки с сетчатым дном, поддерживающей шесть цилиндрических стеклянных трубок 1. Каждая трубка снабжена цилиндрическим диском (рис. 4.1, в) из прозрачной пластмассы. Стеклянные трубки удерживаются вертикально сверху и снизу двумя накладными прозрачными пластмассовыми пластинами 2 и 4.

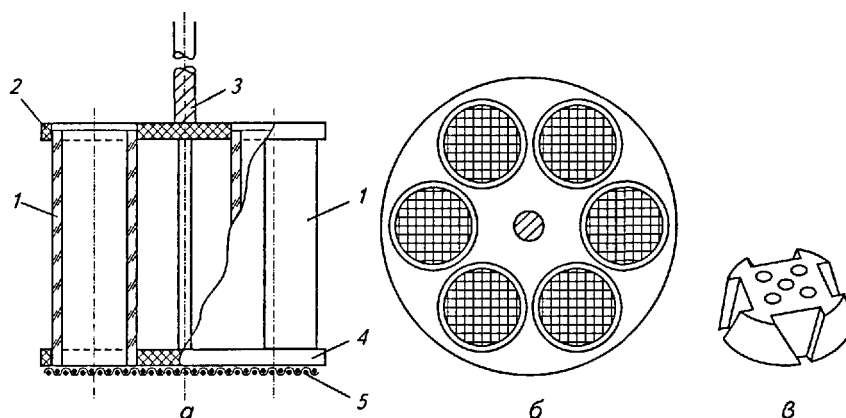


Рис. 4.1. Устройство прибора для определения распадаемости таблеток и капсул (по ГФУ):

а — вид сбоку; б — вид сверху; в — пластмассовый диск

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.

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 проволоочной 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, указанной 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 лекарств 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 таблеток 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 $\pm 0,5$ °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.

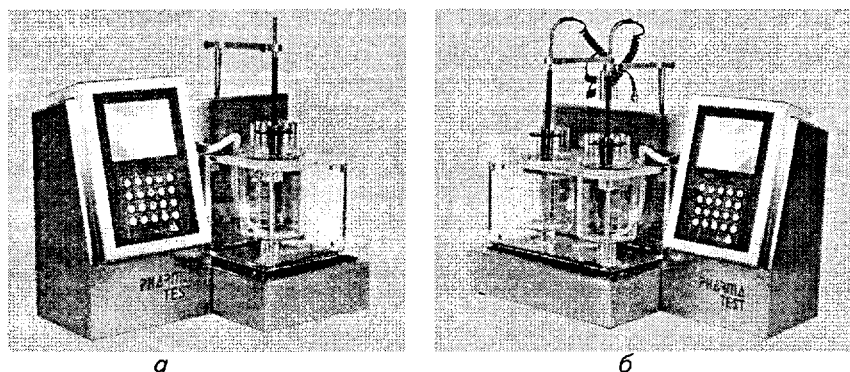


Рис. 4.2. Прибор для определения распадаемости таблеток и капсул производства PharmaTest (Германия):
а — модель PTZ Auto; б — модель PTZ Auto 2EZ

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 PTZ-K 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.

4.2. РАСТВОРЕНИЕ И ЕГО КИНЕТИКА

Определение распадаемости твердых лекарственных форм не позволяет в полной мере сделать вывод о высвобождении лекарственных веществ из распавшихся лекарственных форм и вследствие этого является малоподходящим для оценки биологической доступности лекарств.

К числу более надежных методов оценки качества лекарств, благодаря которым исключается их терапевтическая неадекватность, относятся методы по определению скорости растворения лекарственных веществ.

Под степенью растворения твердой дозированной формы понимают количество (долю) действующего вещества в процентах, которое должно перейти в раствор за определенный промежуток времени.

Методы оценки растворения лекарственных веществ незаменимы при сравнении различных лекарственных форм одного и того же вещества и при контроле качества в производственном процессе.

Во время растворения происходят два процесса: высвобождение молекул из кристаллических связей и их диффузия в растворитель. Скорость растворения представлена временем, необходимым на освобождение молекулы из кристаллической связи, и временем, необходимым на диффузию. Ее можно вычислить по следующему уравнению:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{K \cdot D}{D + K + h} \cdot O \cdot (C_s - C),$$

где dm/dt — количество вещества, переходящее в раствор за единицу времени;

- K — константа скорости;
 O — поверхность растворенного вещества;
 C_s — насыщенная концентрация данного вещества;
 C — концентрация данного вещества в определенное время;
 D — коэффициент диффузии;
 h — толщина диффузионного слоя.

Во время растворения поверхностный и диффузионный процессы не находятся в равновесии. Уравнение растворения позволяет выводить и определять параметры, от которых зависит скорость растворения. К таким параметрам относятся температура, растворимость, поверхность, вязкость.

Влияние температуры при определении скорости растворения проявляется в том, что все испытания проводятся при одинаковой температуре (37 °C).

Под растворимостью понимается концентрация растворенного вещества в насыщенных растворах при определенной температуре. Растворимость лекарственных веществ приводится в фармакопеях и учебниках.

Растворимость слабых электролитов меняется с изменением pH. Для слабых кислот скорость растворения растет с увеличением pH, а для слабых оснований — падает. Растворимость солей отличается от растворимости соответствующих кислот или оснований. Например, натриевые и калиевые соли слабых кислот, так же как и соли сильных кислот со слабыми основаниями, растворяются лучше, чем свободные кислоты или основания. Объясняется это буферной мощностью диффузионного слоя.

Растворение прямо пропорционально величине поверхности кристаллов. Установлено, что диффузионный слой, который образуется возле кристаллов, имеет приблизительно ту же величину, что и их радиус.

Растворение начинается со смачивания поверхности кристаллов. Смачиваемость представлена разницей между поверхностным натяжением кристаллов и поверхностным натяжением растворителя, а это является функцией угла соприкосновения, который сжимает растворитель между кристаллом и воздухом. Если этот угол меньше 50°, то смачивание положительно, и оно тем больше, чем меньше угол. Если поверхность легко смачивается, растворение протекает быстрее. Если растворитель имеет одинаковый с поверх-

ностью кристаллов заряд, то они отталкиваются друг от друга, поэтому скорость растворения уменьшается. Помимо смачиваемости, здесь проявляется также фактор образования поверхности кристаллов. Смачиваемые кристаллы правильной структуры будут растворяться медленнее, чем несмачиваемые кристаллы с отклонениями в решетке. Однако, если кристаллы с деформацией решетки хорошо смачиваемы, то они будут растворяться существенно быстрее, чем смачиваемые кристаллы с правильной решеткой, что только подтверждает значение поверхностного натяжения.

Изменения в величине поверхности кристаллов при управлении скоростью растворения на практике используются очень часто (при микронизированных лекарственных веществах достигается хорошая абсорбция, и дозу можно уменьшать без снижения терапевтической концентрации в крови).

Растворение протекает тем быстрее, чем меньше будет вязкость диффузионного слоя.

Приведенное уравнение растворения пренебрегает влиянием перемешивания, а исходит из предположения константного смачивания. Точно определить влияние скорости перемешивания невозможно, поскольку необходимо учитывать плотность, величину и вид кристаллов твердого вещества, вязкость, количество и температуру жидкой фазы, вид мешалки и смесителя, способ циркуляции и другие факторы. То есть скорость перемешивания и зависящие от нее параметры должны поддерживаться константно.

Кроме того, предполагается, что растворение происходит на поверхности; эффект перемешивания растворителя в каждой области кристаллов одинаковый, кристаллы при растворении сохраняют свой вид; и форма кристаллов — шарообразная.

4.2.1. МЕТОДЫ И УСТРОЙСТВА

Для определения скорости растворения было разработано множество методов и устройств (с этой целью могут также использоваться и устройства по определению распадаемости).

Устройства и методы исследования растворения должны отвечать следующим условиям:

- вид, размеры и положение каждой отдельной части устройства должны быть точно определены;
- устройство должно быть относительно простым, не сложным в обслуживании, приспособляемым к изменяющимся условиям опыта, а при повторном опыте должно давать воспроизводимые результаты;
- процесс растворения, протекающий в устройстве, должен коррелировать с процессом абсорбции *in vivo*;
- устройство должно быть управляемым, обеспечивать изменение скорости, равномерное нетурбулентное перемешивание;
- конструкция прибора должна позволять вкладывание образцов в растворитель при работающем устройстве и поддержание их в неизменном положении, при котором образцы полностью погружены в раствор. В процессе растворения образец должен подвергаться только минимальному механическому воздействию для поддержания стандартных условий своей микросреды;
- посуда для растворения должна быть закрытой, чтобы не испарялся растворитель, и прозрачной, что облегчает наблюдение за процессом растворения. Растворитель должен иметь стандартный состав;
- устройство должно быть пригодным для распадающихся, нераспадающихся, флотационных, а также мелко измельченных твердых лекарственных форм.

Дисковый метод. Этот метод пригоден для определения фактической скорости растворения. Метод был многократно модифицирован, причем предложенные изменения касались частоты вращения, вида рукояти для крепления образца и регулировки движения растворителя.

В данном методе таблетка крепится парафином к акриловой рукояти (диску), и с растворителем соприкасается только одна поверхность таблетки. Рукоять с пробой вращается в сосуде, содержащем 200 мл растворителя, при температуре 37 °С. Число оборотов — 300 или 400 в минуту.

Метод с использованием лабораторного стакана. В этом методе используется 250 мл растворителя, подогретого до температуры 37 °С. Перемешивание обеспечивается пропеллерной мешалкой, расположенной по центру. Число оборотов — 60 об/мин.

В данном методе критически оценивается способ размещения образца (взаиморасположения образца и мешалки). Чтобы предотвратить изменение положения образца, было предложено использовать цилиндрическую посуду с полусферическим дном. Тем самым удалось зафиксировать положение образца, но изменение геометрической формы посуды повлекло за собой изменение процесса растворения.

Модификацией, которая разрешила ту же проблему, является вкладывание образца в рукоять или в корзинку. Неизменность положения корзинки, закрепленной на металлической подставке, обеспечивается магнитом, находящимся под дном опытной корзинки. В другом исполнении этих устройств фиксация образца осуществляется пластинками, приспособленными для крепления таблетки или капсулы. Пластины изготавливаются из органического стекла или тефлона и позволяют крепить множество (как правило, шесть) капсул или таблеток. При использовании такого устройства исчезают трудности, связанные с оценкой капсул, которые имеют тенденцию плавать на растворителе или прилипать к стенке. Циркуляция растворителя возле образцов также становится более регулярной.

Метод вращающейся корзинки. Определение растворения проводят в устройстве, состоящем из опытной емкости и корзинки из нержавеющей стали.

В литературе часто обосновываются преимущества этого метода, но следует отметить и некоторые его недостатки:

- частицы распавшегося образца закупоривают отверстия корзинки и искажают условия растворения, в основном это происходит с капсулами;
- частицы скапливаются в различных частях емкости и неравномерно попадают в поток растворителя, то есть растворенное вещество распределено неравномерно в общем объеме растворителя;
- на корзинке остаются пузырьки воздуха, которые мешают процессу растворения;
- неправильное расположение рукояти корзинки или ее небольшая деформация вызывают неправильные колебания, а тем самым меняется общий характер циркуляции вокруг образца;

- кислота хлористоводородная вызывает коррозию сетки корзинки и ограничивает срок ее эксплуатации;
- метод не регистрирует изменения во вспомогательных веществах;
- скорость и интенсивность перемешивания велики, и поэтому время, предназначенное для определения растворения, существенно сокращается в сравнении с временем, установленным при абсорбции *in vivo*.

Данный метод был неоднократно модифицирован и автоматизирован. Простой модификацией являлась переделка корзинки, которая заключалась в фиксации плечиков мешалки ко дну корзинки, чтобы препятствовать образованию неподвижного слоя распавшихся частиц, осажденных на дне емкости под корзинкой. В результате улучшалось распределение растворенного вещества в растворителе, но одновременно увеличивалась интенсивность циркуляции.

Другая переделка заключалась в замене частого сита редким, что позволило улучшить циркуляцию растворителя. Корзину предлагалось установить на горизонтальную ось, поскольку таким образом таблетка находилась на одинаковом расстоянии от центра вращения, вне зависимости от скорости вращения корзинки. Перемешивание также стало более равномерным.

Отдаленной модификацией корзиночного метода можно считать устройство, в котором корзина находится в горизонтальном положении, с низкой частотой вращения, приближенной к перистальтическому движению ЖКТ. Взятие пробы на определение лекарственного вещества происходит в заданные интервалы автоматически. Преимущество устройства заключается в том, что оно пригодно для оценки препаратов с управляемым высвобождением лекарственного вещества.

Тест на растворимость с описанием внешнего вида емкости и корзинки приведен в ГФУ (ст. 2.9.3, с. 153).

Для проведения теста на растворимость может использоваться прибор с лопастью-мешалкой, корзинкой или, в специальных случаях, с проточной кюветой, если нет других указаний в АНД. В каждом конкретном случае применения теста «Растворение» должно быть указано следующее:

- используемый прибор, а в тех случаях, когда применяется прибор с проточной кюветой, должен быть указан также тип проточной кюветы;
- состав, объем и температура растворяющей среды;
- скорость вращения или скорость протекания среды растворения;
- время, метод и объем отбираемого испытуемого раствора или условия для непрерывного контроля;
- метод анализа;
- количество или количества действующих веществ, которые должны раствориться за указанное время.

Выбор используемого прибора зависит от физико-химических характеристик лекарственной формы.

Прибор с корзиной (рис. 4.3) включает в себя:

— цилиндрический сосуд 1 из боросиликатного стекла или другого подходящего прозрачного материала с полу-сферическим дном и номинальной вместимостью 1000 мл с крышкой 2, замедляющей испарение; в крышке должно

быть центральное отверстие для оси мешалки и другие отверстия для термометра 3 и устройств, используемых для извлечения жидкости;

— мешалку 4, состоящую из вертикального вала 5, к нижней части которого прикреплена цилиндрическая корзина. Корзина (рис. 4.3, б) состоит из двух частей: верхняя часть А с отверстием 2 мм приварена к валу и снабжена тремя упругими зажимами 6, позволяющими удалять нижнюю часть корзины для введения исследуемого препарата и прочно удерживающими ее концентрически

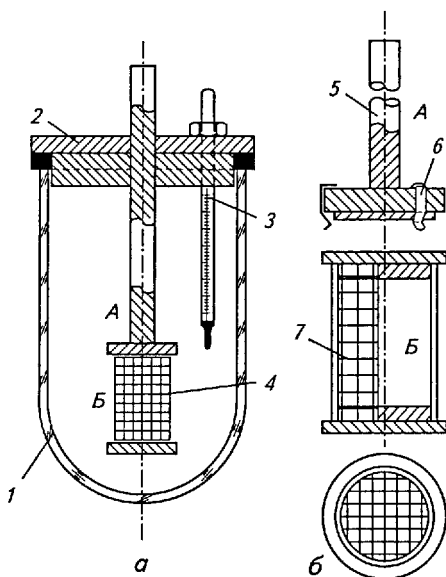


Рис. 4.3. Оборудование с корзиной (по ГФУ):

а — схема общего вида прибора в сборе; б — элементы корзины (внизу — вид сверху)

с осью сосуда во время вращения; нижняя часть *Б* корзинки, представляющая собой сваренную в виде цилиндра оболочку 7 из проволоки диаметром 0,254 мм и площадью отверстий 0,381 мм²; корзинка с золотым покрытием толщиной 2,5 мкм может использоваться для проведения испытаний в разбавленной кислотной среде; дно корзинки должно находиться на высоте 25 ± 2 мм от внутренней поверхности дна сосуда; верхняя часть вала должна подсоединяться к мотору, снабженному регулятором скорости; мешалка должна вращаться плавно, без заметных качаний;

— водяную баню, которая поддерживает постоянную температуру среды растворения $37,0 \pm 0,5$ °С.

Прибор с лопастью (рис. 4.4) включает в себя:

— сосуд 1 с крышкой 2 идентичны описанному выше для прибора с корзинкой;

— мешалку 4, состоящую из вертикального вала 5, к концу которого прикреплена лопасть 6, имеющая форму части круга, отрезанного двумя параллельными хордами; мешалка должна вращаться плавно, без заметного качания;

— водяную баню, которая поддерживает постоянную температуру среды растворения $37,0 \pm 0,5$ °С.

Среда растворения. Если средой растворения является буферный раствор, то его рН устанавливается с точностью до 0,05 от указанного значения. Перед проведением испытания из среды растворения удаляются растворенные газы, поскольку они могут вызывать образование пузырьков, которые существенно влияют на результаты.

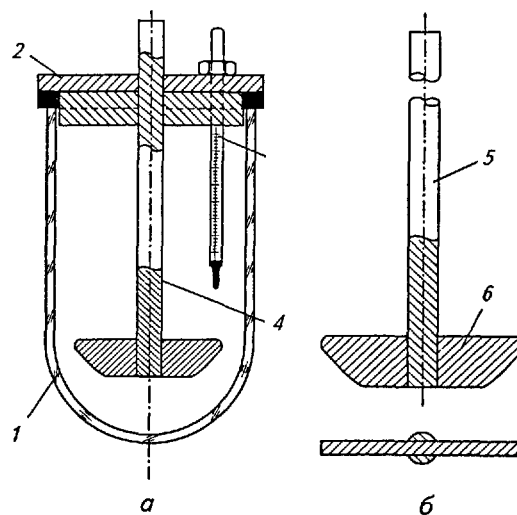


Рис. 4.4. Оборудование с лопастью-мешалкой (по ГФУ):

а — схема общего вида прибора; *б* — лопасть-мешалка (внизу — вид сверху в разрезе)

Методика (по ГФУ, с. 155). Помещают указанный объем среды растворения в сосуд, собирают прибор, нагревают среду растворения до температуры $37,0 \pm 0,5$ °C и удаляют термометр.

Помещают одну единицу исследуемого препарата в прибор. Для прибора с лопастью перед началом вращения лопасти помещают препарат на дно сосуда; твердые дозированные формы, которые при этом могут всплывать, помещают на дно сосуда горизонтально с помощью подходящего устройства, например проволоки или стеклянной спирали.

Для прибора с корзинкой препарат помещают в сухую корзинку, которую опускают в соответствующее положение перед началом вращения.

Следует принять меры для недопущения присутствия пузырьков воздуха на поверхности препарата. Вращение лопасти или корзинки с указанной скоростью (± 4 %) начинают немедленно.

Отбор проб и оценка результатов. В указанное время или через указанные интервалы, или непрерывно осуществляют отбор проб по 1 мл указанного объема или объемов из области посредине между поверхностью среды растворения и верхней частью корзинки или лопасти на расстоянии не ближе 10 мм от стенки сосуда. Исключая те случаи, когда используются непрерывные измерения (отобранная жидкость при этом возвращается обратно в сосуд) или когда отбирается только одна порция жидкости, следует компенсировать отобранный объем жидкости прибавлением равного объема среды растворения или соответствующими изменениями в расчетах.

Отобранную жидкость фильтруют, используя инертный фильтр с соответствующим размером пор, который не вызывает значительной адсорбции активного компонента из раствора и не содержит таких веществ, экстрагируемых средой растворения, которые влияли бы на результаты указанного аналитического метода. Анализ фильтрата проводят методом, указанным в частных статьях. Количество действующего вещества, растворившегося за указанное время, выражается в процентах от содержания, указанного в разделе «Состав».

Для проведения данного испытания производители выпускают современное оборудование. Например, PharmaTest (Германия) производит более 20 видов установок для тестирования на растворение таблеток и капсул. На рис. 4.5 приведена семипозиционная модель PTWS 3CE, которая содержит семь круглодонных сосудов с крышками, плексигласовую водяную баню с крышкой, электроподъемное

устройство, покрытые тефлоном лопастные мешалки и корзинки. В комплекте предусмотрен набор приспособлений для установки глубины и центрирования мешалок. Электронный контроллер скорости вращения мешалок позволяет регулировать частоту вращения от 20 до 250 об/мин. Встроенный термостат-циркулятор поддерживает температуру в диапазоне от 25 до 45 °С с точностью $\pm 0,2$ °С. Некоторые модели комплектуются съемным термодатчиком с возможностью определения температуры в каждом из сосудов.

В современных приборах для тестирования на растворимость предусмотрены удобные электронные или жидкокристаллические дисплеи для отражения заданной и текущей скорости перемешивания и температуры, времени тестирования, величины рН и т. п.

Существуют полностью автоматические высокопроизводительные системы испытания на растворимость, позволяющие не останавливать эксперимент даже в ночное время и в выходные дни. В них автоматизированы заполнение сосудов средой для испытания, введение образцов, выбор среды и измерения, а также мойка сосудов после проведения тестирования. Анализ концентрации может осуществляться с помощью подключенного спектрофотометра.

Проточный метод. Недостатки корзиночного метода и метода с использованием лабораторного стакана подтолкнули исследователей на разработку проточного метода, при этом они стремились усовершенствовать циркуляцию при перемешивании, которая зависит от размеров и вида емкости, объема растворителя, положения и вида мешалки и т. д. Эти влияния трудно поддаются стандартизации, большой объем растворителя (почти 2000 мл), используемый в данных методах, не пригоден в условиях *in vivo*. Кроме того, во

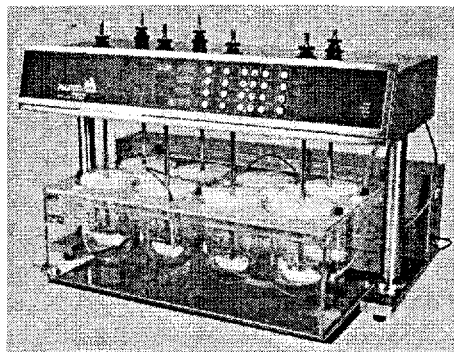


Рис. 4.5. Установка для тестирования на растворение таблеток и капсул производства PharmaTest (Германия), модель PTWS 3CE

всех методах со стаканом концентрация лекарственного вещества растёт от нуля до предела насыщения или до концентрации, соответствующей полному растворению. Этот рост концентрации не соответствует росту концентрации *in vivo*, поскольку в последнем случае растворенное и абсорбированное вещество выводится с места абсорбции.

В проточном устройстве материал вкладывается в колбу, расположенную вертикально, на сито, через которое проходит растворитель. Прохождением через сито образуется равномерно распределенное ламинарное течение. На определенной высоте колба перекрыта другим ситом, препятствующим прохождению растворенных частиц. Профильтрованная им жидкость пригодна для аналитического определения растворенного лекарственного вещества. Растворитель в устройстве движется перекачкой; при прохождении через теплообменник он нагревается до заданной температуры. Усовершенствованием течения растворителя можно имитировать условия прохождения растворенного лекарства через биологическую мембрану. В других устройствах этого вида перемешивание обеспечивается потоком жидкости, создаваемым перистальтическим насосом. Образовавшийся поток является серией однонаправленных импульсов без перемешивания жидкости раствора, проходящей к колбе около образца. Колба имеет вид делительной воронки, способствующей тому, что скорость потока падает по мере увеличения расстояния от зоны перемешивания. Жидкость подается в ровной горизонтальной плоскости, и в колбе не образуется никаких мертвых точек, что экспериментально подтвердилось с помощью окрашенных растворов.

При разработке проточных методов, помимо вертикальной колбы, использовалась и колба, ориентированная горизонтально.

Можно сказать, что у всех проточных методов много общего. Устройства имеют одинаковые основные части, такие как резервуар, насос, теплообменник, колбу (колонну), рукоять для таблетки, фильтровальную систему для определения растворенного вещества.

Растворитель хранится в резервуаре и либо циркулирует в системе, либо проходит через нее. Движение раствори-

теля осуществляется насосом: колебательным, пульсационным или центробежным.

Колба, как правило, цилиндрическая, расположенная вертикально или горизонтально. Горизонтально расположенные колбы не оправдали себя, поток растворителя в них не ламинарен, и вокруг образца возникает турбулентция. При опыте с таблетками, содержащими краситель, обнаружилось, что в горизонтальной колбе раствор вещества удерживается на дне, в верхних слоях практически находится один растворитель.

Поток растворителя может быть восходящим или нисходящим. Нисходящий поток выгоден тем, что нет обратного притока под влиянием разделения плотности раствора и растворителя, но трудности возникают, когда опыт начинается. Преимущественнее метод с восходящим потоком. Течение жидкости должно быть ламинарным. Образованию этого типа течения способствуют вкладываемые в колбу шарики из стеклянной ваты или фильтр из спекшегося стекла, марля.

Вкладывание образца является критическим моментом этих опытов. Таблетка не должна в процессе опыта менять свое положение, она должна оставаться в центре потока растворителя. Как правило, таблетка фиксируется в марле, стеклянной вате или стеклянными шариками. Стеклянные шарики — это не самый удачный способ, поскольку они воздействуют на таблетку механически.

Проточный метод с точки зрения последующего развития считается перспективным. В сравнении с методом вращающейся корзинки он имеет преимущество в менее интенсивном перемешивании, что приближает его к условиям *in vivo*.

Проточный прибор (по ГФУ, рис. 4.6) включает в себя:

- резервуар 1 для среды растворения;
- насос 2, который прокачивает среду растворения вверх через проточную кювету;
- проточную кювету 3 (рис. 4.7) из прозрачного материала, установленную вертикально, которая состоит из фильтрующей системы, предотвращающей потерю нерастворившихся частиц и водяной бани, поддерживающей постоянную температуру среды растворения $37,0 \pm 0,5$ °C;
- емкость 4 для сбора анализируемой пробы.

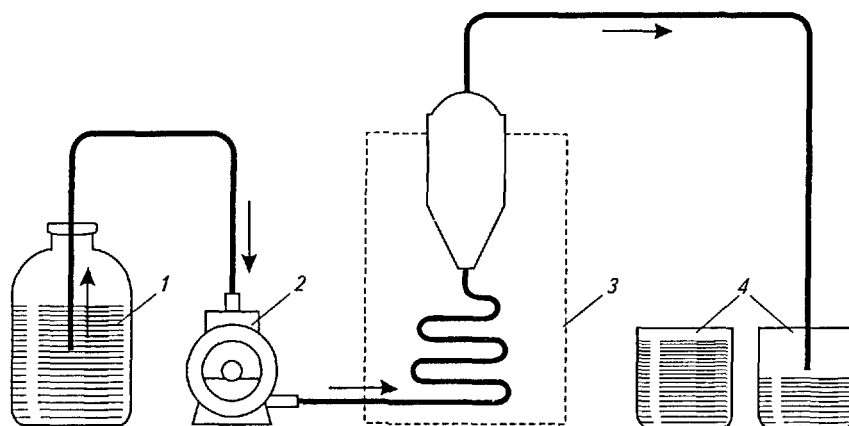


Рис. 4.6. Проточный прибор (по ГФУ)

Среда растворения (см. «Метод вращающейся корзинки»).

Методика (по ГФУ, с. 155). Чтобы предохранить вход в камеру,

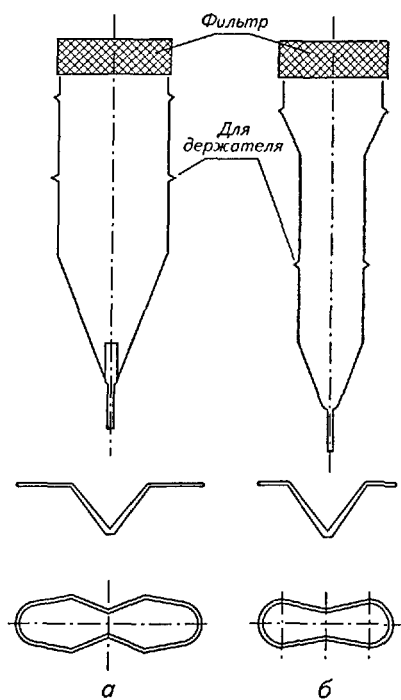


Рис. 4.7. Проточные кюветы по (ГФУ):
а — ячейка 22,6 мм; б — ячейка
12,0 мм

предназначенный для жидкости, на дно конуса помещают один шарик диаметром $5 \pm 0,5$ мм, затем стеклянные шарики подходящего размера, предпочтительнее диаметром $1 \pm 0,1$ мм. Посредством специального держателя помещают одну единицу исследуемого препарата в кювету на поверхность (или внутрь) полученного слоя стеклянных шариков. Собирают фильтрующую головку.

Нагревают среду растворения до температуры $37,0 \pm 0,5$ °С. Используя подходящий насос, пропускают с указанной скоростью (± 5 %) среду растворения через дно кюветы для получения подходящего непрерывного потока.

Отбор проб и оценка результатов. Отбор проб всегда проводят у выходного отверстия кюветы независимо от того, открыта цепь или закрыта. Исключая те случаи, когда используют

ся непрерывные измерения (отобранная жидкость при этом возвращается обратно в сосуд) или когда отбирается только одна порция жидкости, следует компенсировать отобранный объем жидкости прибавлением равного объема среды растворения или соответствующими изменениями в расчетах.

Отобранную жидкость фильтруют, используя инертный фильтр с соответствующим размером пор, который не вызывает значительной адсорбции активного компонента из раствора и не содержит таких веществ, экстрагируемых средой растворения, которые влияли бы на результаты указанного аналитического метода. Анализ фильтрата проводят методом, указанным в АНД. Количество действующего вещества, растворившегося за указанное время, выражается в процентах от содержания, указанного в разделе «Состав».

4.3. ПРОХОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ МЕМБРАНЫ

В то время как в однокамерных моделях исследуется скорость растворения твердого вещества в воде или в буферных растворах, имитирующих соки желудочно-кишечного тракта, при измерении прохождения лекарственных веществ в двух- и трехкамерных моделях определяется растворение вместе с переходом растворенного вещества в жировую среду (отношение равновесия и переноса), что соответствует прохождению лекарственного вещества через липоидный кишечный барьер или прохождению лекарственного вещества из водной среды пищеварительного тракта через кишечную мембрану в водную среду плазмы крови.

С физической точки зрения суть данного метода заключается в определении распределительного коэффициента между водой и жировой средой и определении константы скорости проникания.

Образование равновесия в системе двух несмешивающихся жидкостей зависит от скорости перемешивания, поверхности, вязкости растворителя, растворимости вещества в неводной фазе и от pH.

Мембранные системы используются с целью получения систем, транспортировочные характеристики которых соотносились бы с пассивной абсорбцией в организме человека. Такие системы позволяют проводить исследование многих переменных, действующих в условиях *in vivo*, а также ис-

пользуются для оценки способности новых лекарственных веществ проходить через пищеварительные мембраны.

Мембраны моделей для изучения проникания лекарственных веществ должны обладать следующими свойствами:

- а) мембрана должна быть тонкой, чтобы количество оставшихся в ней лекарственных веществ было минимальным;
- б) транспортировка лекарственного вещества через мембрану должна быть основана на растворимости лекарственного вещества в мембране (мембраны, в которых возможно прохождение через поры, не пригодны для данной цели);
- в) мембрана должна быть достаточно стойкой к механическим нагрузкам, чтобы во время эксперимента не нарушалась ее чувствительность;
- г) мембрана должна позволять доказывать корреляцию между скоростью проникания и абсорбцией *in vivo*.

Мембраны моделей делятся на две группы: первую составляют *мембраны биоэкспериментальных моделей*, которые служат для биохимического и биофизического исследований роли и функции мембраны и сконструированы на молекулярном уровне; вторую группу составляют *быстротранспортировочные мембраны*, которые служат для исследования транспортировки. Речь идет о проникании, при котором с одной стороны мембраны возникает сорбция, а с другой — десорбция лекарственного вещества.

Искусственные липоидные мембраны можно получить тремя способами.

Первый способ заключается в высушивании разбавленного раствора, содержащего липоид и соответствующий носитель.

Стабильность образованной таким образом мембраны зависит от профильтрованного вещества (носителя), которым, как правило, могут быть коллоиды, альгинаты или синтетические полимеры. Образовать этим способом мембрану с одинаковой величиной пор нелегко, поскольку присутствует множество воздействующих факторов: состав исходного вещества и его концентрация, содержание воды в используемом веществе, качество и свойство поверхности, на которой образуется мембрана, температура и время сушки, влажность, способность набухания высушенной мембраны и др.

Примером мембран этого типа служит мембрана, состоящая из этилцеллюлозы, жидкого парафина и биологическо-

го элемента (лецитина и холестерина), которая очень хорошо имитирует условия *in vivo*. Необходимой составной частью мембраны выступает лецитин, поскольку он является основным элементом биологических мембран. Своими гидрофильными группами лецитин воздействует на растворимость лекарственного вещества в мембране. Важно отметить, что растворимость лекарственного вещества в лецитине существенно отличается от растворимости в других липоидных веществах, например в жидком парафине, маслах, жирных кислотах и т. п.

Второй способ состоит в пропитке (импрегнации) соответствующего носителя (ткани, пленки) липоидом. В качестве носителя использовалась льняная, шелковая ткань, полиамид, фильтровальная бумага, пленка из ацетилцеллюлозы, полиэтилена, поливинилхлорида и тому подобное, в качестве пропиточных липоидных веществ — жидкий парафин, натуральные и синтетические фосфолипиды, растительные масла, жирные кислоты и их эфиры, изоамилацетат, диизопропиладипат, трибутилфосфат и др. При изготовлении этих мембран важно, чтобы в их состав входило пропиточное вещество, потому что поры самого носителя должны быть больше величины молекул проникающего вещества. Недостаток данного способа заключается в том, что для пропитки чаще всего применяются вещества, чуждые организму (жидкий парафин, растительные масла, трибутилфосфат). Известный пример таких мембран — мембраны в ресорбционной модели фирмы Sartorius.

Третьим способом является использование пленки, которая самостоятельно выполняет функцию липоидного барьера. Неполарной мембраной этого типа служит диметилполисиликон.

Скорость проникновения зависит от свойств диффузионного слоя на поверхности мембраны, от условия медленного перемешивания, которое соответствует медленному перемешиванию желудочного и кишечного содержимого. Существенное влияние диффузионного слоя на проникновение частично опровергает теорию распределения вещества в зависимости от рН, поскольку в диффузионном слое движутся также ионизированная и неионизированная формы лекарственного вещества.

Методы и устройства (двух- и трехкамерные). Методы и устройства для определения высвобождения лекарственных веществ из лекарственных препаратов делятся на две группы. Первую образуют двух- и трехкамерные модели без твердой мембраны, вторую — устройства и методы, использующие одну из вышеописанных твердых мембран.

Методы и устройства без твердой мембраны. Главный представитель двухкамерной модели — устройство, которое изготавливается под названием ресомат. Конструкция устройства основана на сведении, что абсорбция лекарственного вещества зависит от растворения в пищеварительных соках и от распределительного коэффициента данного вещества между липоидной и водной фазой.

В двухкамерном устройстве вещество, растворенное в водной среде, приходит в соприкосновение с липоидной фазой. Благодаря перемешиванию растворенное вещество относительно быстро распределяется между водой и липоидной фазой. Содержание лекарственного вещества в липоидной фазе дискретно анализируется. Эта модель позволяет исследовать влияние вспомогательных веществ, структуры лекарственного препарата, pH, вязкости.

К наиболее известным представителям трехкамерных моделей без твердой мембраны относится трубочка в форме перевернутой буквы эpsilon с водными фазами в обоих плечах и липоидной фазой, соединяющей обе фазы. Когда лекарственное вещество растворимо в одной из фаз, то при медленном перемешивании колебательным движением устройства лекарственное вещество распределяется во все три фазы. Процесс транспортировки лекарственного вещества можно определить количественно в любой из трех фаз.

Методы и устройства с твердой мембраной. Ядром всех устройств, в которых используются твердые мембраны, являются проницаемые ячейки, которые должны обеспечивать целостность мембраны, константную температуру, позволять осуществлять перемешивание и взятие пробы.

Было описано и сконструировано множество проницаемых ячеек, которые достаточно отличаются друг от друга. Основными отличительными признаками можно назвать их величину и форму.

Различаются три основных типа проницаемых ячеек. Относительно простой системой является горизонтальная, в которой мембрана расположена между двумя камерами. Верхняя камера бывает открыта или закрыта. Нижняя камера снабжена магнитными мешалками.

Второй тип проницаемых ячеек имеет мембрану, укрепленную на конце цилиндра, погруженного в емкость с большой вместимостью.

Третий тип проницаемых ячеек имеет вертикальную мембрану. Среди устройств этой группы наиболее известна так называемая ресорбционная модель фирмы Sartorius, изготавливаемая в промышленных условиях.

Растворение лекарственного вещества и абсорбция — это два взаимосвязанных шага, зависящих друг от друга в большей или меньшей степени и воздействующих друг на друга: с одной стороны, прибавляется количество абсорбированного вещества пропорционально количеству лекарственного вещества, находящегося в растворе; с другой стороны, растворение, особенно в труднорастворимых веществах, может зависеть, помимо прочего, от скорости транспортировки в биосреду. Оба процесса определяют скорость вторжения лекарственного вещества в биосреду, и только один из них носит решающий характер, что следует из соотношения скорости растворения и скорости абсорбции. В отличие от растворения, которое на основании комплексных зависимостей (например, переменных данных от формы применения) только изредка следует простым закономерностям.

Диффузия растворенных веществ в пищеварительном тракте в большей или меньшей степени тормозится пищей. При полном голоде этот эмпирический фактор имеет величину, равную 1, после легкого завтрака — приблизительно 0,8, после обеда — около 0,3.

Для упомянутого устройства фирмы Sartorius было подготовлено несколько видов мембран, причем в большинстве случаев мембранный фильтр из нитроцеллюлозы пропитывали лауриловым спиртом, ламиновым маслом, каприловой, линоловой кислотой или смесью этих веществ в различных объемных соотношениях. Проникания через эти мембраны сравнивали с результатами, полученными в опы-

те *in vivo*. Наиболее приемлемых результатов добились с мембранным фильтром, пропитанным смесью кислоты каприловой с лауриловым спиртом. Для измерений были использованы две проницаемые ячейки.

В первой из них водный раствор лекарственного вещества находится в одной камере, вторая камера заполнена искусственной плазмой. Во время опыта ячейка вращается вокруг оси лекарственного вещества в плоскости мембраны, что обеспечивается движением металлического диска, перемешивающего их содержание.

В другой — обе водные фазы (раствор лекарственного вещества и искусственная плазма) находятся в двух подогретых емкостях, содержимое которых перемешивается. С помощью насоса обе эти камеры попадают в проницаемую ячейку, и наступает проникание. Количество лекарственного вещества, прошедшего через мембрану, фиксируется через определенные промежутки времени.

Упомянутые ячейки и мембраны использовались при конструировании ресорбционной модели Sartorius, которая служит для определения констант скорости лекарственных веществ. Полученные результаты находятся в корреляции с величинами, полученными *in vivo*.

4.4. ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Оценка высвобождения лекарственных веществ из мягких лекарственных форм (МЛФ), например мазей, определяется способностью основы высвобождать лекарственные вещества.

В настоящее время разработано и предложено много различных методов по определению высвобождения лекарственных веществ мазевыми основами. Все эти методы можно разделить:

- на модельные опыты *in vitro*, основанные на физико-химических и микробиологических исследованиях;
- биологические методы *in vivo*, проводимые на живых организмах или изолированных органах.

Результаты биологических методов не всегда воспроизводимы, поэтому для сравнительных исследований применяют опыты *in vitro*.

Для получения сравнимых результатов необходимо поддерживать постоянную температуру, одинаковый состав опытной среды, одинаковые концентрации лекарственного вещества, использовать образцы аналогичной величины с одинаковой степенью дисперсности суспендированного или эмульгированного вещества.

4.4.1. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

К этой группе методов следует отнести *метод агаровых пластинок*. Суть метода состоит в том, что небольшое количество испытуемой мази наносят на агаровый гель, содержащий реактив, который образует окрашенные соединения с лекарственным веществом. По мере диффузии лекарственного вещества из мази окрашенная зона геля увеличивается. Линейными размерами этой зоны и может быть измерена степень диффузии вещества из мази. Техника проведения метода упрощается при использовании красителя в качестве диффундирующего вещества. Если вещество способно флюоресцировать, то для его идентификации применяют аппарат для флюоресцентного анализа.

В том случае, если действующие вещества обладают антисептическими или бактерицидными свойствами, применяют *микробиологический тест*, который отличается от предыдущих методов способом идентификации. Определенное количество мази вносят в цилиндрическое отверстие, сделанное в агаре, содержащем стандартную культуру микроорганизма. Микроорганизмы на питательной среде не растут там, где для них образуется минимальное тормозящее или губительное действие диффундирующего из мази вещества. Таким образом, вокруг мази образуется зона торможения, которая отсутствует при применении неподходящей мазовой основы. Диаметр или ширина зоны торможения, характеризующая степень диффузии лекарственного вещества из мазовой основы, измеряется через 24 или 48 ч инкубации чашек Петри с агаром в термостате (37 °C).

Время измерения зон зависит от скорости диффузии вещества.

Наиболее часто используются **методы прямой диффузии**, когда мазевая основа находится в непосредственном контакте со средой (раствором, гелем и др.), в которую должно диффундировать лекарственное вещество.

При применении **хроматографического метода** необходима фильтровальная бумага, увлажненная раствором индикатора. Мазь помещается в центре фильтровальной бумаги в небольшом цилиндре, открытом с обоих концов. Скорость диффузии определяется путем измерения расстояния от наружного края мази до наружного края окрашенной зоны на фильтровальной бумаге.

Сравнительно широко распространенным тестом для определения высвобождения лекарственных веществ из мазей является **метод диффузии через мембрану**, когда изучаемая мазь отделяется от диффузионной среды какой-либо полупроницаемой мембраной. В качестве мембраны используют различный материал (наиболее часто — целлофан). Толщина целлофановой пленки оказывает незначительное влияние на диффузию, а материал не вступает во взаимодействие с лекарственными веществами.

Процесс исследования заключается в том, что определенное количество мази помещается в камеру для диализа, которая погружается в физиологический раствор. Исследование проводится при температуре 37 °С. Диффундированное лекарственное вещество определяют обычными химическими или физико-химическими методами.

Чтобы приблизить условия опыта к условиям намазывания мази на кожу, использовали устройство, в котором в процессе определения диффузии веществ предусматривается перемешивание мази. Для приближения опыта к биологическим условиям применялись мембраны животного происхождения (например яичная оболочка, слепая кишка ягненка, брюшина рогатого скота, кожа с затылка кролика и другие) и соответствующая среда.

В процессе разработки **методик с микробиологической детекцией** было предложено множество вариантов усовершенствований, которые можно объединить в три типа в со-

ответствии с тем, как вносится образец в культуру микроба, находящегося в питательной среде.

Часто используемым методом является метод, при котором на полотне с культурой микроба (обычно пептоновый агар) делается небольшое круглое отверстие и заполняется пробой мази. Важно, чтобы образец находился в тесном контакте с питательной средой на всей поверхности отверстия, что надежнее достигается нанесением подогретого образца в полутвердом состоянии. При сравнении результатов надо следить за тем, чтобы высота питательной среды в чашке Петри была одинаковой, среда имела всегда одинаковый рН и не наблюдалось разницы в содержании других веществ, внесенных в питательную среду.

Другой возможностью усовершенствования опытов может быть размещение образца мази в металлическом (алюминиевом) цилиндре на питательной среде.

Третья возможность — это нанесение образца на бумагу (диск в диаметре до 1 см), которая кладется на твердую питательную среду.

4.4.2. МЕТОДЫ С ХИМИЧЕСКОЙ (ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ) ДЕТЕКЦИЕЙ

При этих методах для оценки высвобождения лекарственного вещества можно наблюдать или диффузию в жировой среде, или диффузию в водной среде в форме гидрогеля, или проникание в жидкую среду.

Диффузия в жировой среде (без перехода через полупроницаемую мембрану) может исследоваться следующим образом: образец мази наносится на площадь, обозначенную на фильтровальной бумаге, которая кладется на раствор, представляющий рецепторную фазу. Закрытая чашка оставляется на 4 ч в термостате при температуре 25 °С. Степень диффузии вещества определяется количественно в рецепторной фазе.

Другая разновидность этого же метода такова: образец наносится на фильтровальную бумагу, помещается на дно чашки Петри, заливается, например, вазелином и оставляется на 12 ч при температуре 30 °С. В вазелине определяется количество высвобожденного лекарства. Аналогичный под-

ход существует и для веществ гидрофильного характера. В этом случае образец заливается водой.

Если речь идет о гидрофобной мази, то ее можно исследовать прямой диффузией: мазь в растопленном виде наносится на водную рецепторную фазу.

Диффузия в водной среде. Техника диффузии в среде в форме гидрогеля аналогична технике опытов с микробиологической индикацией на полотнах питательной среды. Гидрогель выбирается по консистенции, преимущество отдается желатиновым гидрогелям, а не агаровым. Нужно следить, чтобы образец мази имел очень тесный контакт с гелем, поскольку фазовая реакция должна быть выразительной, а граница цветовой зоны — четкой. Недостатком этих методов является тот факт, что измерение диаметра окрашенной зоны сопряжено с довольно большой экспериментальной погрешностью. Воспроизводимость результатов зависит от способа подготовки геля и полотна, от химического состава показателя детекции, от постоянства окраски образующегося соединения, продолжительности выдержки и температуры.

Рецепторная фаза может быть водной (вода, физиологический раствор, раствор Рингера, буферные растворы) или

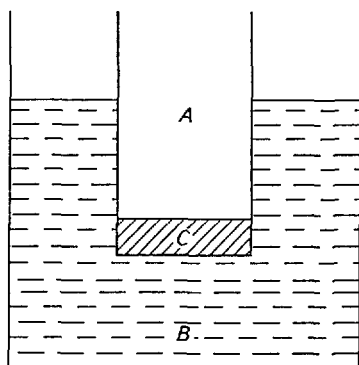


Рис. 4.8. Устройство для исследования проникновения лекарственного вещества из мази в жидкую среду: A — трубочка с образцом мази; B — рецепторная фаза; C — целлофан. Опыт проводится при температуре 37 °С. Рецепторная фаза — раствор Рингера, мазь содержит красящее вещество, например метиленовый синий

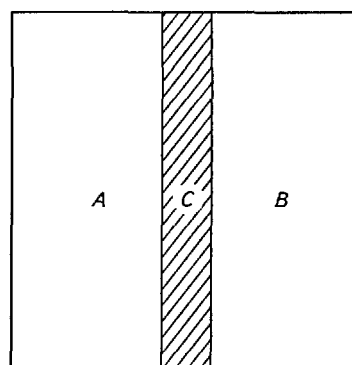


Рис. 4.9. Устройство для исследования проникновения лекарственного вещества из мази в жидкую среду: A — камера, заполненная образцом мази; B — рецепторная фаза; C — целлофан. Камера может быть снабжена мешалкой

безводной. Лекарственное вещество, которое в нее переходит, определяется химическими или физико-химическими, а в настоящее время, как правило, спектральными методами.

Приспособления для этих опытов просты. Наиболее распространенные из них схемы представлены на рис. 4.8 и 4.9.

4.5. ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РЕКТАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Оценка высвобождения лекарственных веществ из ректальных лекарственных форм (РЛФ) определяется способностью основы высвобождать лекарственные вещества. Существуют два основных подхода к определению высвобождения: инструментальный (*in vitro*) и биологический (*in vivo*). Для сравнительных исследований применяют опыты *in vitro*, которые базируются на физико-химических и микробиологических методах.

Широко применяется *метод агаровых пластинок*, который отличается от такового для мазей способом нанесения суппозиторной массы на агаровый гель. Для лучшего контакта с рецепторной фазой суппозитории необходимо расплавить. Степени диффузии лекарственного вещества оценивают линейными замерами окрашенной зоны. Если действующие вещества обладают антисептическими или бактерицидными свойствами, применяют *микробиологический тест*.

Также применимыми для суппозиторий являются *методы прямой диффузии, диффузии через мембрану и хроматографический метод* (см. подраздел 4.4).

Фармакопея бывшего СССР (изд. XI) предлагает метод Кривчинского — метод равновесного диализа через полупроницаемую мембрану из природных или синтетических материалов.

Фармако-технологические исследования, принятые Государственной фармакопеей Украины, приближены к требованиям фармакопей США, Германии, Европейского Союза, Японии. Они регламентируют для суппозиторий проведение испытаний на распадаемость и растворимость.

Испытание на распадаемость позволяет определить, размягчаются или распадаются ректальные или вагинальные суппозитории в течение установленного времени, если они помещены в жидкую среду в экспериментальных условиях, указанных ниже.

Считается, что образцы распались, если:

- а) наблюдается полное растворение;
- б) компоненты суппозитория разделились — расплавленные жировые вещества собрались на поверхности жидкости, нерастворимые частицы осели на дно, а растворимые компоненты растворились;
- в) размягчение образца сопровождается заметной сменой формы, без полного разделения компонентов или отсутствием у суппозитория твердого ядра, оказывающего сопротивление давлению стеклянной палочки.

Прибор (ГФУ, ст. 2.9.2, с. 152) (рис. 4.10) состоит из прозрачного стеклянного или пластмассового пустого цилиндра 1 с соответствующей толщиной стенок. Внутри цилиндра с помощью трех зажимов 2 закреплено металлическое приспособление, которое представляет собой два перфорированных диска 3 из нержавеющей металла, закрепленных на расстоянии приблизительно 30 мм друг от друга. Диаметр дисков почти равняется внутреннему диаметру цилиндра, и в каждом диске имеется 39 отверстий диаметром 4 мм.

Испытания проводят, используя три таких приспособления, каждое из которых содержит отдельный образец 5.

Каждое приспособление помещают в резервуар 6 с терморегулирующим устройством объемом не менее 4 л, заполненный водой 7 с температурой от 36 до 37 °С, если нет других указаний в частной статье, и прикрывают стеклянной крышкой 4.

Резервуар снабжен свободно вращающейся мешалкой и механизмом, который поддерживает его в вертикальном положении не менее чем на 90 мм ниже поверхности воды и дает возможность переворачивать его на 180°, не вынимая из воды. Три приспособления можно также поместить одновременно в один резервуар вместимостью 12 л.

Методика. Испытывают три суппозитория. Каждый образец помещают на нижний диск приспособления, устанавливают при-

способление в цилиндр прибора и закрепляют его. Прибор опускают в резервуар с водой и начинают испытание. Прибор переворачивают каждые 10 мин. После окончания времени, указанного в общей или отдельной статье, исследуют образцы. Препарат выдерживает испытание, если все образцы распались.

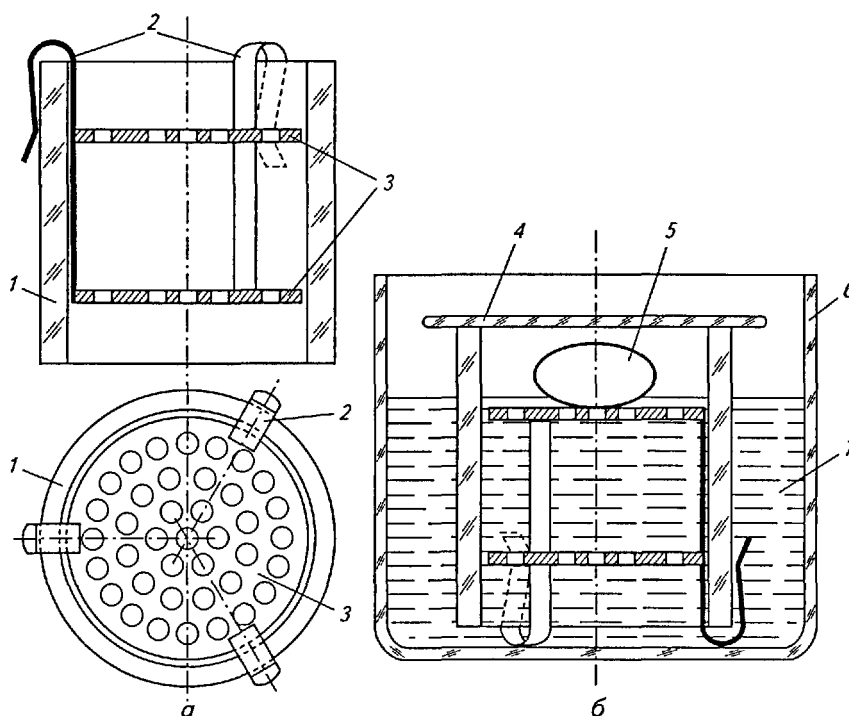


Рис. 4.10. Прибор для определения распадаемости суппозиторий и пессариев (по ГФУ)

Различные модели приборов для определения распадаемости и растворимости суппозиторий выпускаются производителями аналитического оборудования. Например, приборы фирмы PharmaTest (Германия), модель PTS 3E и PTS WO представлены на рис. 4.11.

Прибор проверки распадаемости свечей PTS 3E позволяет проводить тестирование трех образцов. Время тестирования может быть установлено от 1 мин до 10 ч, при этом точка распадаемости фиксируется вручную. Во время работы контейнер поворачивается на 180°. Прибор имеет съемные баню и держатель.

Прибор для проверки растворимости свечей PTS WO работает в нормальной бане для растворения, ячейка помещается в обычный сосуд для растворения, привод мешалки соединяется с горизонтально вращающейся диализной ячейкой. Действующие составляющие диффундируют через мембрану ячейки и могут быть измерены обычным способом.

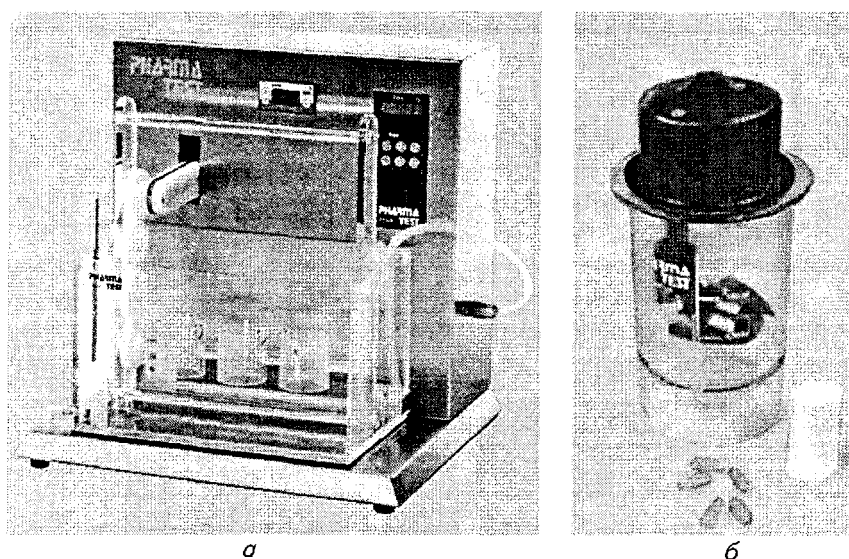


Рис. 4.11. Приборы для определения распадаемости суппозитория фирмы PharmaTest (Германия):

a — модель PTS 3E для определения распадаемости суппозитория;
б — модель PTS WO для определения растворимости суппозитория

Для испытания суппозитория на растворимость ГФУ регламентирует использование проточного прибора для твердых лекарственных форм, но со специальной кюветой.

Проточная кювета, представленная на рис. 4.12, предназначена для липофильных твердых дозированных форм, таких как суппозитории и мягкие капсулы. Она состоит из трех прозрачных частей, которые вставляются друг в друга. Нижняя часть *III* сделана из двух сообщающихся камер, присоединенных к устройству переполнения.

Среда растворения проходит через камеру *A* и поднимается вверх. Движение потока в камере *B* направлено вниз

к маленькому отверстию, которое ведет вверх к фильтрующему устройству. Средняя часть II кюветы имеет полость, предназначенную для сбора липофильных вспомогательных веществ, которые всплывают в среде растворения.

Металлическая решетка служит в качестве грубого фильтра. В верхней части I есть место, куда помещается фильтр из бумаги, стекловолокна или целлюлозы.

Методика. Помещают одну единицу исследуемого препарата в камеру А. Закрывают кювету вместе с подготовленным фильтрующим устройством. В начале испытания в камере А удаляют воздух через маленькое отверстие, соединенное с фильтрующим устройством. Нагревают среду растворения до подходящей температуры, учитывая температуру плавления препарата. Используя подходящий насос, пропускают с указанной скоростью ($\pm 5\%$) нагретую среду растворения через дно кюветы, получая непрерывный поток. Когда среда растворения начнет переливаться через край, воздух будет выходить через капилляр, и камеру Б заполняют средой растворения.

Препарат распространяется через среду растворения в соответствии со своими физико-химическими свойствами. В обоснованных и разрешенных случаях испытанию могут подвергаться представительные части суппозиторий большого размера.

Отбор проб и оценка результатов (см. в подразделе 4.2 о проточном методе).

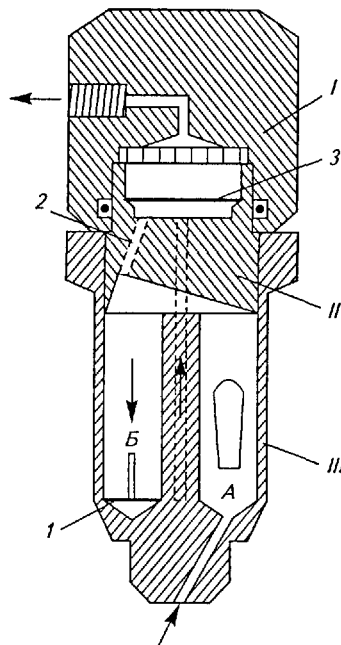


Рис. 4.12. Проточная кювета для липофильных твердых дозированных форм (по ГФУ): 1 — сито с острием; 2 — капиллярная трубка; 3 — металлическая решетка

Биологическая доступность (БД) лекарственных форм — один из важных критериев оценки терапевтической эффективности лекарств в процессе разработки их состава и технологии. Тщательное изучение биофармацевтических характеристик лекарств необходимо в тех лекарственных формах, которые содержат системно действующие лекарственные вещества и в которых процессу абсорбции должен предшествовать процесс высвобождения. Это прежде всего пероральные, оральные, ректальные, перкутанные (мази, кремы, пасты и другие) лекарственные формы, а также лекарства нового поколения — терапевтические лекарственные системы (ТЛС), используемые как для местного, так и для системного лечения. Не менее важным является биофармацевтическое изучение лекарственных форм, предназначенных для локального (местного) применения (глазные, назальные, ушные, ингаляционные, вагинальные препараты). Например, поскольку слизистая оболочка носа, а также легкие способны абсорбировать лекарственные вещества, действующие системно, то с терапевтической точки зрения эти органы могут использоваться значительно шире для лечения различных заболеваний; в связи с этим возрастают многочисленные данные о биофармацевтических характеристиках таких лекарственных форм.

Биофармацевтические исследования малоактуальны при разработке инъекционных лекарственных форм, так как при их введении отсутствуют процессы высвобождения и абсорбции, то есть лекарственное вещество поступает непосредственно в кровь, а с ней — к нужному органу. Исключение в данном случае составляют парентеральные лекарственные формы, обладающие пролонгированным действием и обеспечиваю-

щие равномерную или контролируемую подачу лекарственных веществ в кровоток.

Совершенствование традиционных лекарственных форм, создание и производство современных лекарств с контролируемым высвобождением и направленной доставкой лекарственных веществ — серьезное достижение технологии лекарств, которое стало возможным только на основе комплексных химико-технологических и биофармацевтических экспериментальных исследований.

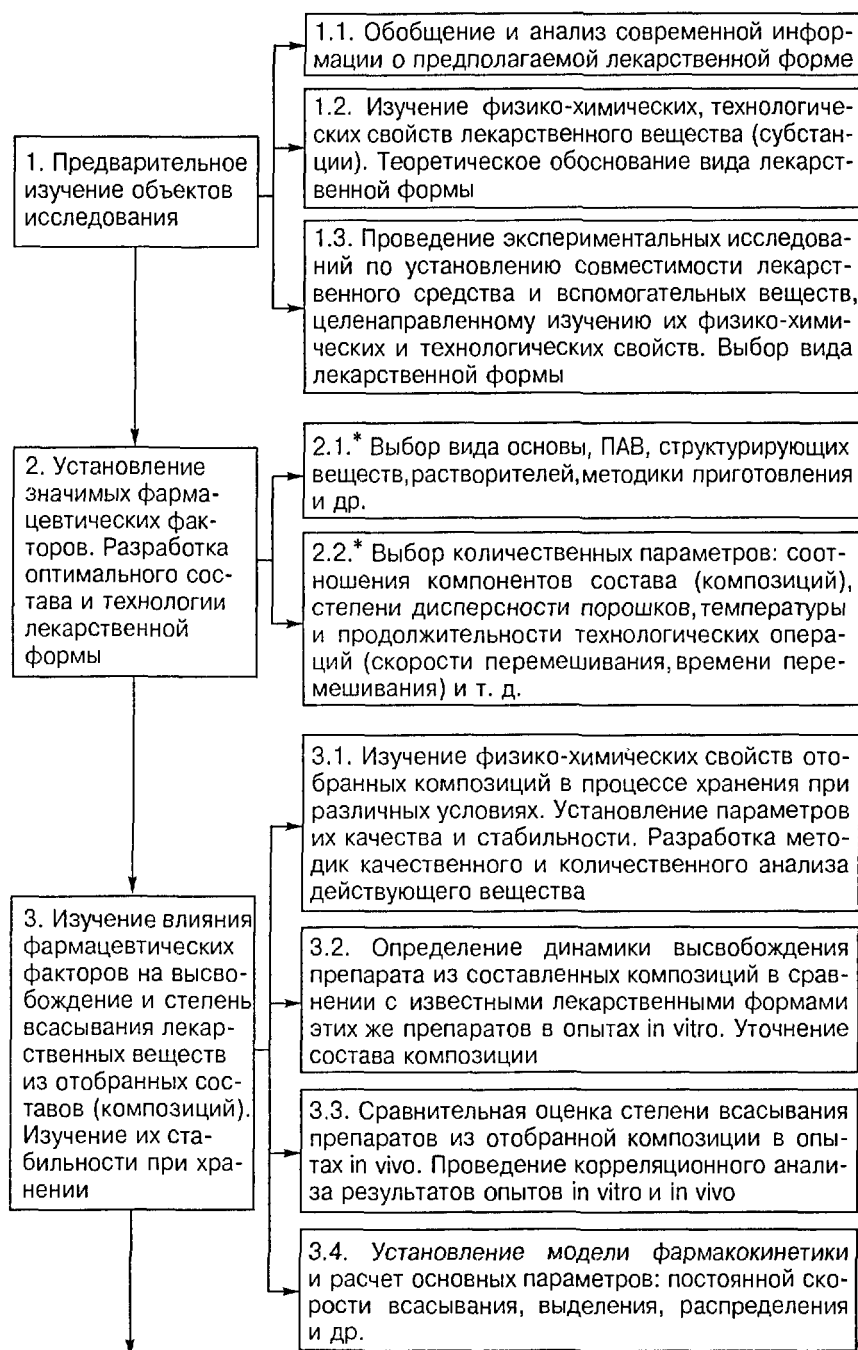
Наукоемкий процесс разработки и внедрения нового лекарственного препарата включает в себя несколько этапов, а его продолжительность составляет от 10 до 15 лет. Кроме того, реализация данного процесса возможна при участии различных специалистов — химиков, технологов, фармакологов и др.

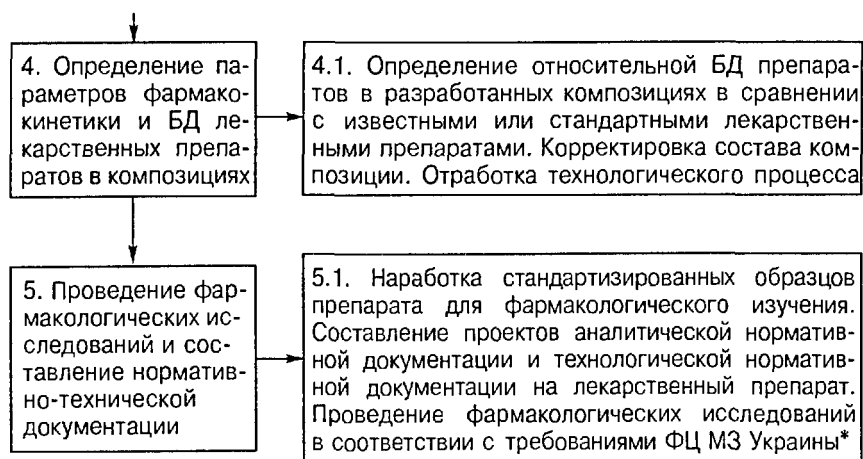
Структура исследований по технологии и биофармацевтическому изучению лекарственных препаратов (на этапе доклинического изучения) в упрощенном виде представлена на рис. 5.1, из которого следует, что организация исследований по созданию новых составов и разработке технологии лекарственных препаратов заключается в последовательном изучении отбираемых композиций.

На каждом из этапов исследований перед разработчиками стоят определенные задачи. Знания, накопленные такими зарубежными и отечественными учеными, как J. G. Wagner, G. Levy, В. П. Георгиевский, А. И. Гризодуб, В. П. Черных, Д. П. Сало, А. И. Тихонов, М. В. Штейнгарт, Ф. А. Конев, Е. Е. Борзунов, А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин, И. М. Перцев, В. А. Головкин, Г. В. Цагарейшвили, Т. А. Грошовый и другие, позволяют выделить четыре основных направления развития биофармации:

- исследование механизмов моделирования биодоступности лекарственных веществ;
- изучение физико-химического взаимодействия компонентов состава и стабильности лекарственной формы;
- анализ и стандартизация лекарственных препаратов;
- установление оптимального вида и состава лекарственной формы для обеспечения терапевтической эффективности и безопасности.

Содержание приведенных направлений исследовательской работы указывает на то, что биофармацевтические





* Требования МЗ Украины см. в приложении 1.

Рис. 5.1. Структура исследований по созданию и биофармацевтическому скринингу лекарственных препаратов (доклиническое изучение)

и химико-технологические исследования в области создания и внедрения в медицинскую практику лекарственных препаратов рассматриваются в настоящее время значительно шире и занимают определенное место в системе LADMER (рис. 5.2).

По результатам предварительного изучения лекарственного вещества и с учетом всей известной информации о лекарственной форме осуществляют собственно поиск оптимальных значений фармацевтических факторов с обязательным изучением биофармацевтических аспектов, структурно-механических, физико-химических и других свойств получаемых композиций будущего лекарственного препарата. При этом исследования должны быть спланированы таким образом, чтобы вести направленный поиск с рациональным числом опытов и минимальной ошибкой эксперимента. На всех стадиях поиска необходимыми являются анализ и стандартизация лекарственных средств.

Последующее проведение фармакокинетических и фармакологических исследований дает возможность достоверно оценить биологическую значимость выбранных в результате эксперимента фармацевтических факторов и установить оптимальный состав лекарственной формы.



Рис. 5.2. Проблемы, возникающие в системе LADMER, и пути их устранения в процессе внедрения лекарственного препарата в медицинскую практику (по М. Головенко, 2002 г.)

Ниже представлены краткие характеристики некоторых лекарственных форм с учетом значимых фармацевтических факторов, оперируя которыми, можно направленно оптимизировать состав и технологию лекарственных препаратов.

5.1. ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Перорально применяют растворы, эмульсии, суспензии и различные виды дозированных лекарственных форм (таблетки, гранулы, капсулы, пилюли и др.). Лекарственное вещество, содержащееся в них, может быть абсорбировано в любой части желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поскольку строение его мембраны это позволяет. Однако основным абсорбционным органом служит верхний отдел тонкой кишки. В определенной степени при растворимости вещества в кислой среде и оптимальном коэффициенте распределения проявляется также абсорбционная способность желудка. Анатомические и физиологические свойства этих двух частей ЖКТ, которые особенно важны для абсорбции перорально принятых лекарственных веществ, изложены в курсах физиологии и фармакологии.

5.1.1. ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Растворы. Растворы, с биофармацевтической точки зрения, наиболее физиологичны и эффективны по сравнению с другими лекарственными формами. Лекарственные вещества, принимаемые в виде растворов, обладают хорошей биологической доступностью, то есть быстрее всасываются и скорее оказывают лечебное действие. Залогом высокой эффективности лекарственного вещества является введение его в лекарственную форму в растворенном состоянии. Поэтому главное условие качестваготавливаемых жидких лекарственных форм — это наличие в распоряжении фармацевта *параметра растворимости* лекарственных веществ.

Они устанавливаются, как правило, одновременно с изучением их фармакологической активности в различных растворителях и в определенном интервале используемых концентраций.

Растворимость представляет собой обобщенную характеристику химической структуры вещества и меру его взаимодействия с растворяющей системой. В технологии лекарств она позволяет отработать принцип введения лекарственных веществ в лекарственные формы.

Помимо растворимости веществ, в растворах на абсорбцию влияют также **состав растворителя**, его **рН**, **вязкость**, **поверхностное натяжение**. Известно, что вода очищенная и другие растворители обладают ограниченной растворяющей способностью. Чаще всего в растворах в качестве растворителя используют воду или воду с добавлением спирта этилового, пропиленгликоля, глицерина и т. п., которые улучшают растворимость многих лекарственных веществ. Для повышения растворимости используют комплексообразователи, солюбилизаторы, соразтворители (мочевину, поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, многоосновные оксикислоты, диметилсульфоксид и др.). Все эти вещества оказывают непосредственное влияние на БД лекарственных веществ. Улучшая растворимость, а тем самым и абсорбцию, они улучшают БД, но могут ее и ухудшить, образуя комплексы с лекарственными веществами.

Растворимость и абсорбция зависят также от рН проводника, который часто в лекарственных формах регулируется с точки зрения стабильности препарата (например, кислый рН для солей алкалоидов). Вещества, повышающие вязкость, снижают абсорбцию, поскольку транспортировка растворов с большой вязкостью в ЖКТ происходит медленнее. Свойства некоторых растворителей и вспомогательных веществ представлены в табл. 5.1.

Для создания жидкой лекарственной формы с оптимальными свойствами необходима достаточная изученность физико-химических свойств лекарственных веществ: плотности, растворимости, смачиваемости, объемных параметров, а также их органической связи с технологическими процессами в растворах.

Наиболее важными характеристиками лекарственных веществ, используемых в растворах, являются коэффициент увеличения объема (КУО) и кажущиеся молярные объемы.

Как аналитическую величину КУО можно определить разными методами, предложенными М. Б. Ревзиным, Р. И. Алашеевой и Н. А. Кудакowej, А. И. Бондаренко и др.

В настоящее время экспериментально установлены и опубликованы в учебной и научной литературе КУО различных лекарственных веществ в водных, спиртовых и масляных растворах.

Таблица 5.1

**Вспомогательные вещества в растворах
и их влияние на биологическую доступность**

Вспомогательное вещество	Механизм действия	Влияние на БД
Растворители Спирт этиловый Пропиленгликоль Глицерин Макрогель	Повышение растворимости	Улучшение абсорбции повышением растворимости
Солюбилизаторы и комплексообразователи Твины Мочевина Бензилбензоат Спирт бензиловый Диметилсульфоксид Протеины	Повышение растворимости гидрофобных веществ в воде; повышение дисперсности Образование комплексов	Высокая дисперсность приводит к быстрому и полному всасыванию лекарственных средств и усилению их фармакологического действия При образовании комплексов и соединений абсорбция ускоряется или замедляется
Циклодекстрины	Высокая степень растворения; способность образовывать соединения включений	Повышают биодоступность и стабильность труднорастворимых препаратов с малыми дозировками
Буферные комплексы Фосфаты Цитраты Ацетаты	Регулирование pH	Растворимость диссоциирующих веществ зависит от pH
Корригенты вкуса и запаха Сахароза Сорбит Глюкоза Ментол Эфирные масла и др.	Улучшение вкуса и запаха лекарственного препарата	Снижают абсорбцию антибиотиков и сульфаниламидных веществ
Антиоксиданты и консерванты Натрия сульфит Бутилокси толуол Этилгаллат Бензалкония хлорид Калия сорбат Тимол и др.	Предотвращение контаминации и размножения микроорганизмов в лекарствах. Повышение стабильности	При образовании комплексов снижается абсорбция

Окончание табл. 5.1

Вспомогательное вещество	Механизм действия	Влияние на БД
Стабилизаторы Альгинаты Бентониты Поливиниловый спирт (ПВС) Поливинилпирролидон (ПВП) и др.	Повышение стабильности	При образовании комплексов снижается абсорбция
Красящие вещества Арамант Тропеолин 00 Индигокармин Кислотный красный Руберозум и др.	Улучшение внешнего вида лекарственного препарата	При образовании комплексов снижается абсорбция
Пролонгаторы Метилцеллюлоза (МЦ) NaКМЦ Аубазидан и др.	Повышение вязкости, пролонгирование действия лекарственного препарата	Повышенная вязкость влечет за собой снижение абсорбции

Необходимо учитывать, что химическая структура лекарственных веществ определяет различное взаимодействие их с дисперсионной средой и оказывает влияние на величину КУО. Так, у лекарственных веществ неорганической природы КУО в водных растворах значительно меньше, чем у органических. Неорганические молекулы компактны и лучше приспособляются к структуре растворителя. Из солей однозарядных катионов только аммония хлорид можно приравнять по величине КУО к органическим веществам, что обусловлено объемом его молекулы.

Немало неорганических лекарственных веществ содержат кристаллизационную воду. У кристаллогидратов по сравнению с обезвоженными препаратами значения КУО выше на величину, приближающуюся к массе воды.

Весьма интересно влияние функциональных химических групп на КУО. Так, замещение водорода аминогруппы на метильные группы приводит к существенному увеличению гидрофобности лекарственного препарата и соответственно к увеличению КУО. Например, за счет аминогруппы, расположенной в *пара*-положении КУО натрия салицилата отли-

чается от КУО натрия *п*-аминосалицилата на 9,2 %. Увеличение числа гидроксильных групп в бензольном кольце приводит к повышению гидрофильности, уменьшению КУО. Так, у резорцина он на 11,9, у гидрохинона — на 15,9, у танина — на 20,7 % ниже, чем у фенола.

Уменьшение полярности приводит к увеличению КУО (кислота аминкапроновая по сравнению с органическими кислотами).

В группе растворимых сульфаниламидов отчетливое влияние на величину КУО наблюдается только у тиодиазольной группы (этазол-натрий) по сравнению с тиазоловой.

Если лекарственный препарат является комплексным, то величина КУО зависит преимущественно от того компонента, который находится в препарате в превалирующем (преобладающем) количестве. Так, в сухих экстрактах в качестве разбавителей содержится сахар молочный. Именно этим обстоятельством можно объяснить близость значений КУО с сахарами, несколько сниженных за счет экстрактивных веществ.

Определенная зависимость значений КУО и структуры лекарственных веществ наблюдается и в других растворителях (спиртовых, масляных).

Таким образом, различные лекарственные вещества имеют различные КУО, которые должны учитываться при приготовлении жидких лекарственных форм. По параметру КУО можно рассчитывать инкременты функциональных групп, плотность растворов порошкообразных лекарственных веществ.

Наиболее широко КУО используются в аптечной практике для расчета количества растворителя при массообъемном приготовлении сложных жидких лекарственных форм.

Главными объемными характеристиками* растворов являются:

- кажущиеся молярные объемы растворенного вещества;
- парциальные избыточные объемы;
- парциальные предельные молярные объемы.

Величины кажущихся молярных объемов находятся в зависимости от химической структуры лекарственных веществ и тесно связаны с плотностью растворов и величинами КУО.

* Определения указанных характеристик приведены в курсе физической и коллоидной химии.

Кажущиеся мольные объемы, получаемые с различными растворителями, могут свидетельствовать о механизме растворения изучаемых лекарственных веществ, что является важным процессом при разработке рациональной технологии растворов. Этапы разработки оптимального состава и технологии растворов представлены на рис. 5.3.

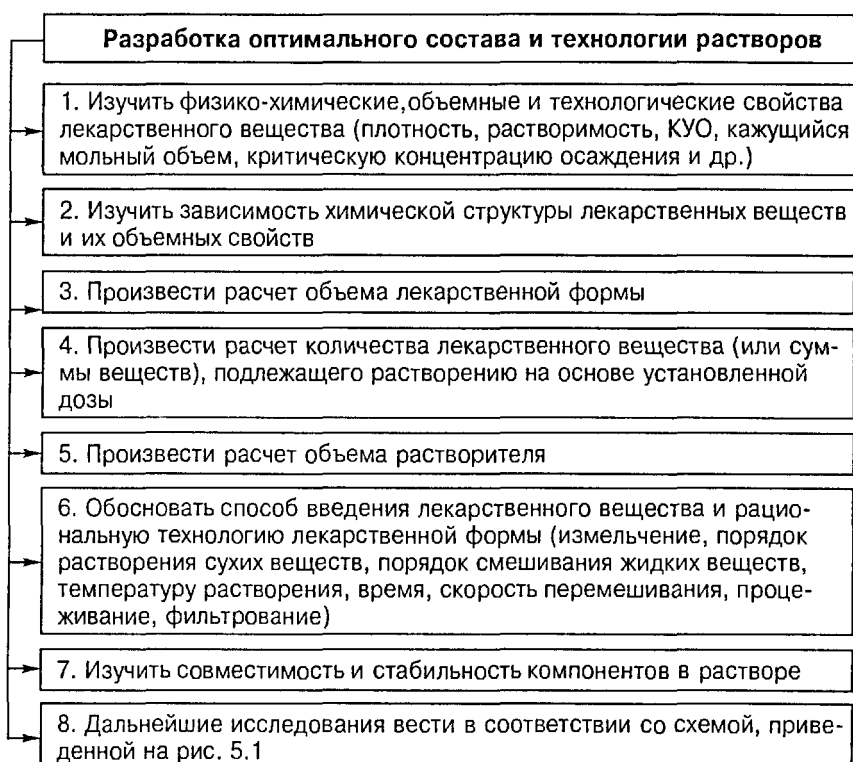


Рис. 5.3. Структура исследований по разработке оптимального состава и технологии растворов

Таким образом, при разработке оптимального состава и технологии растворов для ускорения процесса растворения лекарственных веществ применяют либо простые технологические операции (нагревание, предварительное измельчение, перемешивание), либо более сложные приемы (использование соразтворителей, комплексообразователей, солюбилизаторов и др.), что в конечном итоге способствует улучшению БД растворов — как лекарственной формы.

Жидкие гетерогенные дисперсные системы. Абсорбция лекарственных веществ, применяемых в форме эмульсий и суспензий, протекает в основном в верхней части тонкой кишки, поскольку для абсорбции из желудка они не обладают достаточной растворимостью в воде. Жидкое состояние этих препаратов способствует их быстрому проникновению на место абсорбции, оказывает влияние на повышение секреции ЖКТ и возбуждает перистальтику. Быстрому переходу из желудка в кишечник препятствуют высокое содержание липидов в эмульсиях и повышенная вязкость эмульсионных, а также суспензионных систем. Вспомогательные вещества, содержащиеся в этих лекарственных формах, вступают во взаимодействие с кишечной мембраной и, как правило, улучшают ее проницаемость.

Физико-химические свойства, важные для высвобождения и транспортировки лекарственного вещества из эмульсий и суспензий, выражаются следующими уравнениями.

Для диффузии растворимого лекарственного вещества из проводника действительно:

$$Q = 2 \cdot C_0 \sqrt{\frac{Dt}{\pi}}.$$

Диффузия суспендированного лекарственного вещества из проводника протекает по зависимости:

$$Q = \sqrt{(2 \cdot C_0 - C_s) \cdot C_s \cdot D \cdot t}.$$

Диффузия эмульгированного лекарственного вещества из проводника может быть установлена уравнением:

$$D \rightarrow D_e = \frac{D_1}{V_1 + P \cdot V_2} \left(1 + 3V_2 \frac{P \cdot D_2 - D_1}{P \cdot D_2 - 2D_1} \right).$$

Константа диффузии по Стоксу—Эйнштейну имеет вид:

$$D = \frac{R \cdot T}{N_A \cdot 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r},$$

где Q — высвобожденное вещество;

C_s — растворимость;

P — коэффициент распределения;

N_A — число Авогадро;

D, D_1, D_2 — коэффициенты диффузии;

η — вязкость;
 r — радиус молекулы;
 C_0 — начальная концентрация;
 t — время;
 R — газовая постоянная;
 V_1, V_2 — фазовый объем 1, 2;
 T — абсолютная температура;
 D_e — эффективный коэффициент диффузии.

! Из приведенных уравнений видно, что на абсорбцию лекарственных веществ из пероральных эмульсий и суспензий оказывают влияние *величина поверхности, вязкость, поверхностное натяжение, поверхностно-активные вещества, растворяющая способность компонентов дисперсионной среды и образование комплексов.*

Вязкость. В эмульсиях вязкость масляной среды повышается:

- при использовании более вязкого масла;
- при растворении в ней высших жирных спиртов и кислот, эмульгатора Т-2, моноглицеридов;
- при увеличении молекулярной массы масляной среды.

Вязкость водной среды повышается при включении в состав эмульсий масло/вода (м/в) гелеобразующих вспомогательных веществ: производных целлюлозы и альгиновой кислоты, различных полисахаридов.

Высокая вязкость дисперсионной среды считается фактором, который замедляет диффузию лекарственного вещества в мембране, что проявляется в замедлении абсорбции. Максимальная концентрация лекарственного вещества в крови в этом случае достигает первоначальной величины сравнительно позже, причем может наступить и неполная абсорбция. Явное снижение БД с ростом вязкости было доказано на примере натрия салицилата, нитрофурантоина, кислоты салициловой и др. В противоположность этим препаратам тиамин и рибофлавин из системы с большей вязкостью абсорбируются так же хорошо, как и из невязких растворов, очевидно, потому, что в механизме их абсорбции активный элемент преобладает над диффузионным.

Специфицировать же влияние вязкости на БД нелегко, поскольку вязкость влияет и на перистальтику ЖКТ, и, кроме того, вещества, с помощью которых достигается большая

вязкость, часто изменяют рН, диэлектрические характеристики и осмотическое давление жидкой среды, образуя со многими веществами (особенно полисахаридами) комплексы и осадки.

Поверхностно-активные вещества. Воздействие поверхностно-активных веществ (ПАВ) на абсорбцию проявляется в том, что они изменяют проницаемость мембраны, улучшают смачивание поверхности, вследствие чего влияют на растворимость, а также скорость растворения.

Лучшее смачивание достигается небольшим количеством ПАВ, которого достаточно для ускорения растворения многих гидрофобных веществ. При ассоциации с поверхностно-активной молекулой эффективное вещество приближается к месту абсорбции, в результате чего этот фактор возрастает. Данный механизм подтверждается добавлением сорбимакрогеля олеата к холестеролу, фенацетину, спиронолактону и др.

ПАВ воздействуют на мембрану растворением и выделением фосфолипидов (лизолецитин), что изменяет структуру мембраны, которая становится в высшей степени проницаемой.

Влияние ПАВ на абсорбцию проявляется не только в повышении смачиваемости поверхности и изменении свойств абсорбционных мембран, но и в способности солюбилизовать гидрофобные вещества. В результате перехода менее растворимого вещества в раствор повышается, с одной стороны, его БД, а с другой — вещество фиксируется в мицеллах, что затрудняет его диффузию к месту абсорбции. Это явление возникает тогда, когда концентрация ПАВ превышает критическую концентрацию мицеллообразования (ККМ). При этом мицеллы образуют вторую, скапливающуюся на солюбилизованном веществе коллоидную фазу. Абсорбция замедляется, поскольку мицеллы образуют какой-то вид скопления эффективного вещества, из которого при стационарных условиях оно высвобождается кинетикой псевдонулевого порядка. Это действительно, например, для кислоты салициловой, но не для этанола, который в мицеллах не задерживается.

Растворяющая способность компонентов дисперсионной среды. Для улучшения степени дисперсности в жидкие гетерогенные системы в большинстве случаев из техно-

логических соображений добавляют этанол, сорбитол, глицерин, пропиленгликоль, димексид и т. п. Эти вещества ускоряют и увеличивают абсорбцию, во-первых, за счет растворения части суспендированного вещества, а во-вторых, благодаря своей большой липофильности облегчают переход лекарственных веществ через мембрану.

Величина поверхности. В суспензиях величина поверхности зависит от величины диспергированных частиц. Правильно составленная, с точки зрения скорости абсорбции лекарственных веществ, суспензия находится между раствором и таблеткой, поскольку вещество в ней еще не растворено, но фаза высвобождения (распадаемости) и смачивания отсутствует.

Величина поверхности частиц суспендированного лекарственного вещества часто является решающим фактором для растворения и абсорбции. Путем измельчения частиц растворимость лекарственного вещества увеличивается незначительно, а скорость растворения возрастает существенно. Ускорение растворения способствует более быстрой абсорбции, хотя она протекает по законам диффузии.

Уменьшение величины частиц имеет свои границы не только с точки зрения технологической, но и с точки зрения БД. Так, например, при приеме триметопримсульфаметоксазола с величиной частиц 12 и 6 нм еще определялась разница, в то время как при величине 5 и 3 нм она отсутствовала. Причиной этого была слабая смачиваемость очень маленьких частиц лекарственного вещества.

Для обеспечения высокой БД не величина частиц является решающей, а их эффективная поверхность, которая зависит от взаимодействия между размером частиц и поверхностным натяжением дисперсионной среды. Данное явление также объясняет, почему абсорбция из лекарства, содержащего большее количество слизистых веществ, протекает медленнее, чем из таблетки.

Эмульсии характеризуются большой поверхностью диспергированной фазы. Однако это преимущество в значительной степени парализуется очень медленной транспортировкой лекарственного вещества (диффузия) к мембране.

Преимущество эмульсий заключается в том, что лекарственное вещество во внутренней фазе не подвержено влия-

нию желудочного сока. Помимо этого, маслянистое лекарственное вещество, ассоциированное с молекулами жира из пищи, может попасть через лимфу в системную циркуляцию. Так, например, объясняется абсорбция витамина А из жировых систем. Из систем вода/масло (в/м) была достигнута абсолютная абсорбция инсулина и высокомолекулярных соединений (ВМС).

Абсорбция, протекающая исключительно лимфатическими путями, проявляется в явно смещенной кривой плазматической концентрации и возможна только в тех эмульсиях, в которых масляная фаза состоит из легко перевариваемых жиров.

Лекарственное вещество высвобождается из системы м/в в процессе диффузии, на скорость которой максимально можно повлиять лишь изменением диффузионной поверхности (величина капель), поскольку величина молекулы лекарственного вещества и вязкость внутренней фазы могут модифицироваться только минимально. Коэффициент распределения лекарственного вещества в водной и масляной фазе является также ориентиром при суждении о вероятной скорости диффузии.

Абсорбционные исследования сульфадиазина, индоксола или гризеофульвина доказали, что БД эмульсионных систем лучше БД остальных оральных лекарственных форм. Для абсорбции лекарственных веществ из эмульсий решающим фактором выступает концентрация лекарственного вещества в водной фазе. При ограниченной растворимости в водной фазе важно взаимное соотношение объемов обеих фаз.

Образование комплексов. Как и в остальных лекарственных формах, в суспензиях и эмульсиях возможно образование комплексов, которые ухудшают БД. Взаимодействия возникают с консервантами, корригентами, красителями, а также с компонентами пищи, равно как и с другими, одновременно принятыми лекарственными веществами (например, с орально несистемно действующими веществами, какими являются антациды).

Суспензии. Если в технологии растворов главный вопрос — это растворимость лекарственного вещества, то в технологии суспензий — *термодинамическая устойчивость*.

Разработка теоретических и практических вопросов стабилизации фармацевтических суспензий связана прежде всего с изучением адсорбционных процессов различными методами, которые позволяют получить целый ряд параметров, характеризующих не только величину поверхности лекарственного вещества, но и степень его фильности, удельную поверхность, наличие и величину пор и др.

Особую важность эти вопросы приобретают при приготовлении суспензий с гидрофобными лекарственными веществами, для которых целесообразна возможно большая гидрофилизация поверхности. Она осуществляется с помощью ПАВ, резко понижающих абсолютную величину смачивания.

Подбор вспомогательных веществ — ВМС и ПАВ — считается первым этапом в стабилизации суспензий. Вторым этапом является скрининг ресуспендируемости и устойчивости при использовании и хранении.

Количество ПАВ устанавливается специальными методами (см.: *Тихонов А. И., Ярных Т. Г.* Технология лекарств: Учеб. для фармац. вузов и фак.: Пер. с укр. / Под ред. А. И. Тихонова. — Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2002. — 704 с.). Часть из них требует многочисленных предварительных экспериментов, порою в нескольких десятках лекарственных форм, содержащих различные стабилизаторы и их комбинации (метод постадийного отбора — скрининга). При этом стабилизирующее действие добавок оценивается по конечному результату: терапевтической эффективности получаемого препарата, высвобождению лекарственного вещества, времени ресуспендирования, времени жизни системы как фактора стабилизирующего действия и времени существования ее единичного объема как критерия устойчивости.

Все эти методы косвенно характеризуют стабилизирующее действие вспомогательных веществ в суспензиях, но теоретически не обосновывают технологию подбора стабилизатора в них.

Между тем высвобождение и резорбция лекарственных веществ из суспензий определяется в значительной степени концентрацией ПАВ. Причем принцип: чем больше, тем лучше — далеко не всегда себя оправдывает. Например, до-

казано, что лучшее высвобождение и резорбция норсульфазола наблюдаются из суспензии с 0,001 % сахарозы монолаурата, чем из суспензии с более высокой концентрацией этого ПАВ. Поэтому представляют интерес исследования по созданию методик подбора количества ПАВ, в частности, с использованием показателя величины поверхностного натяжения, измерения коэффициента поглощения ультразвука и др.

Сочетание нескольких вспомогательных веществ для стабилизации суспензий предполагает решение двух задач: первых — повышение устойчивости суспензий, а во-вторых — увеличение или хотя бы сохранение биологической активности лекарственного вещества при оптимуме устойчивости самой лекарственной формы.

Так, используя комплекс ПВС (поливинилового спирта) или ПВП (поливинилпирролидона) с твином-80, можно получить суспензию сульфадиметоксина, которая создает более высокий уровень препарата в крови, чем суспензия, приготовленная без ВМС.

Вязкость суспензий как один из факторов их устойчивости обеспечивается различными веществами: ВМС, ПАВ, аэросилом, бентонитом и многими другими. Механизм стабилизирующего действия у них различный. И поэтому обязательным элементом при разработке вопросов устойчивости суспензий являются сопоставление свойств всех компонентов системы и корректировка состава стабилизирующих добавок в зависимости от свойств вспомогательных и лекарственных веществ, регулирующих одновременно эффективное высвобождение и действие входящих в них нерастворимых лекарственных компонентов.

При применении комплексных стабилизаторов поверхностное натяжение может служить показателем структурных изменений в дисперсных системах.

Из множества возможных для стабилизации ПАВ, конкретного вещества при прочих равных условиях (отсутствие химического взаимодействия, учет способа применения и т. д.) предпочтение следует отдать тому ПАВ, критическая концентрация которого наименьшая, поскольку любое вспомогательное вещество в лекарственной форме является посторонним.

Количество ВМС зависит от назначения суспензий — для инъекционного введения необходимо прохождение жидкости через иглу шприца (0,018—0,020 Па·с), а для внутреннего и наружного употребления относительная вязкость не должна превышать 5—6 ед. (табл. 5.2).

Таблица 5.2

Поверхностное натяжение и вязкость растворов ВМС и их сочетаний с ПАВ (по А. И. Бондаренко)

ВМС и его сочетания с ПАВ	Концентрация растворов (мас. и об. д.), %	Поверхностное натяжение, мН/м	Вязкость, 10^{-3} Па·с
Бентонит	0,5	66,50	1,48
Оксипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ)	0,1	$65,27 \pm 0$	1,52 (отн.)
	0,2	$64,50 \pm 0,62$	2,02 (отн.)
	0,3	$64,82 \pm 0,72$	3,38 (отн.)
	0,5	$64,59 \pm 0,64$	5,19 (отн.)
Оксипропилметилцеллюлозы 0,5 %-ный раствор с твином-80	0,1	$49,91 \pm 1,29$	5,38 (отн.)
	0,2	$43,96 \pm 1,44$	
	0,4	$42,83 \pm 1,25$	
	0,6	$41,24 \pm 1,44$	
Оксипропилметилцеллюлозы 0,5 %-ный раствор с натрия лаурилсульфатом	0,0125	$58,35 \pm 2,79$	8,39 (отн.)
	0,025	$53,30 \pm 1,41$	
	0,05	$38,75 \pm 0,01$	
	0,1	$37,53 \pm 0,71$	
	0,2	$37,39 \pm 1,48$	
Гемодез с 0,1 %-ным твином-80	0,1	$46,67 \pm 1,02$	
Поливинилпирролидон 5 %-ный с твином-80	0,2	$42,15 \pm 0,74$	
Метилцеллюлоза (МЦ)	0,2		
	0,3	$72,75 \pm 0,05$	
Метилцеллюлозы 0,2 %-ный раствор	0,2	48,90	2,18 (отн.)
	0,1	48,90	
Натрий-карбоксиметилцеллюлоза	0,25		6
	0,5	52,52	8,46

Продолжение табл. 5.2

ВМС и его сочетания с ПАВ	Концентра- ция раство- ров (мас. и об. д.), %	Поверхностное натяжение, мН/м	Вязкость, 10 ⁻³ Па · с
Камедь абрикосовая	0,5	74,75	0,80
Крахмал картофельный	0,5	70,20	5,72
Натрий-карбоксиметил- целлюлозы 0,3 %-ный раствор с твином-80	0,2		1,65 (отн.) 1,66 (отн.)
Полиглюкин с твином-80	0,1	48,90 ± 1,21	2,18 (отн.)
	0,2	48,50 ± 0,67	
	0,4	40,70 ± 0,86	
	0,5	38,07 ± 1,31	
	0,6	38,01 ± 1,27	
Спирт поливиниловый	0,5	67,90	1,70
	1,0		2,17
	2,0		
	5,0		4,40
	10,0		15,42
Спирт поливиниловый 2 %-ный с твином-80	0,2	48,50	3,32
Полисахаридный комплекс бессмертника песчаного	0,5	58,65	
Коллаген (Иванова Л. А., 1983)	0,5		3,0 ± 0,5
	1,0		40,0 ± 5,0
	1,5		150 ± 30
	2,0		230 ± 50
Глицирам	0,1	39,09	1,9
Натрия альгинат	0,5		4,44
	1		9—26
Аммония альгинат	0,5		4,54
Желатин	0,5	74,20	3,24
Натрия лаурилсульфат	0,0125	64,35	
	0,020	62,96	
	0,05	56,26	
	0,1	38,29	
	0,2	37,01	

Окончание табл. 5.2

ВМС и его сочетания с ПАВ	Концентрация растворов (мас. и об. д.), %	Поверхностное натяжение, мН/м	Вязкость, 10^{-3} Па · с
Натрия лаурилсульфат с 5 %-ным ПВП	0,0125	56,77	
	0,02	49,67	
	0,1	41,47	
	0,2	39,97	

Оптимальной считается вязкость, которая не приводит к замедлению всасывания лекарственных веществ. Такой вязкостью обладают растворы МЦ в концентрации 0,06 %, NaКМЦ — 0,03 %, ПВС — 1 %, глицирам — 0,1 %. В суспензиях для внутреннего и наружного применения величины вязкости сильно колеблются (табл. 5.3).

Таблица 5.3

Некоторые примеры вязкости отечественных суспензий (по А. И. Бондаренко)

Суспензия и ее концентрация	Используемое вспомогательное вещество	Вязкость, 10^{-3} Па · с
Суспензия пропилйодона водная 50 %-ная	Основа водная для суспензии пропилйодона: 0,4 % твина-80 + 5 % ПВС	3—9
Суспензия сульфадимезина 2 %-ная	0,2 % твина-80 + 2 % ПВС	3,20; 3,32 (отн.)
	0,2 % твина-80 + 5 % ПВП	1,84; 1,53 (отн.)
	0,2 % твина-80 + 0,3 % МЦ	3,18; 2,18 (отн.)
	0,2 % твина-80 + 0,3 % NaКМЦ	1,66 (отн.); 5,02
Суспензия салазопиридазина 5 %-ная	0,1 % твина-80 + 0,5 % ОПМЦ	5,3 (отн.)
	0,2 % твина-80 + 6 % ПВС	Высокая вязкость, перед употреблением подогревается
Суспензия бария сульфата 50 %-ная	0,5 % натрия альгината 0,3 % МЦ	8,4 2,86—6,45
Суспензия гидрокортизона ацетата 2,5 %-ная	1 % ПВП + 20 % (об. д.) пропиленгликоля	1,85—1,9

Окончание табл. 5.3

Суспензия и ее концентрация	Используемое вспомогательное вещество	Вязкость, 10^{-3} Па · с
Суспензия сульфадимезина, сульфамометоксина и салазодиметоксина	5 % ПВП	1,85—1,9
	1 % ПВС	— « —
	0,03 % NaКМЦ	— « —
	0,03 % МЦ	— « —
	0,3 % NaКМЦ + 0,2 % твина-80	1,66 (отн.)
	0,1 г глицерина + 0,05 г твина-80 + 80,0 г сиропа + воды до 95,0	7,39 (отн.)
	72,9 г сиропа сахарного на 100 г сиропа адипината	6,40 (отн.)
Суспензия фламина	0,5 % пектина яблочного	2,67—3,23
Суспензия дезоксикортикостерона триметилацетата 2,5 %-ная для инъекций	Масло оливковое	4,18
Суспензия тримекаина	Масло оливковое	80,80
Суспензия инсулин-протамина для инъекций	1,5 % глицерин	1,02 (отн.)
Суспензия цинк-кортикотропина	2 % глицерин + 0,1 % ПВП	1,1 (отн.)

Изучение вопросов стабилизации суспензий позволило исследователям рекомендовать новые параметры для использования в фармацевтической технологии — это критическая концентрация осаждения, критическое поверхностное натяжение, критическая концентрация смачивания, критическая концентрация стабилизации.

Критическая концентрация осаждения соответствует концентрации растворителя, ниже которой наблюдается кристаллизация (осаждение) лекарственного вещества из раствора.

Критическое поверхностное натяжение соответствует поверхностному натяжению раствора ПАВ в концентрации, равной критической концентрации смачивания.

Критическая концентрация смачивания характеризует способность ПАВ смачивать лекарственное вещество.

Критическая концентрация стабилизации (ККС) характеризует способность суспензии к сохранению устойчивости и вычисляется по формуле:

$$\text{ККС} = (\rho_{\text{ТВ}} - \rho_{\text{Ж}}) / \eta,$$

где $\rho_{\text{ТВ}}$ — плотность твердой дисперсной фазы;

$\rho_{\text{Ж}}$ — плотность жидкой дисперсионной среды;

η — вязкость дисперсионной среды.

Концентрационная постоянная — *критическая концентрация стабилизации* — отвечает максимальной стабилизации суспензии, минимальным значениям вязкости и поверхностного натяжения растворов ПАВ.

Все эти четыре параметра в сочетании с другими методами служат основой обеспечения стабильности фармацевтических суспензий.

Таким образом, при решении вопросов о приготовлении суспензий необходимо использовать системный подход, прогнозировать количество вспомогательных веществ в зависимости от свойств исходных лекарственных веществ (степени гидрофильности или гидрофобности). Следует знать сорбционные свойства веществ и характер их изменения в зависимости от вида ПАВ, принцип подбора растворителей, обеспечивающих гидрофилизацию порошков и погружение их в дисперсионную среду. Структура исследований по разработке оптимального состава и технологии суспензий представлена на рис. 5.4.

Эмульсии. Проблема физической, химической и микробиологической стабильности эмульсий является центральной в технологии данной лекарственной формы.

Стабильность эмульсий зависит от природы эмульгатора, дисперсионной среды и масляной фазы, соотношения между маслом, водой и эмульгатором, способа приготовления эмульсии, способа введения эмульгатора (ПАВ, ВМС и др.). В зависимости от поставленных задач эмульсии должны либо способствовать быстрому и полному высвобождению

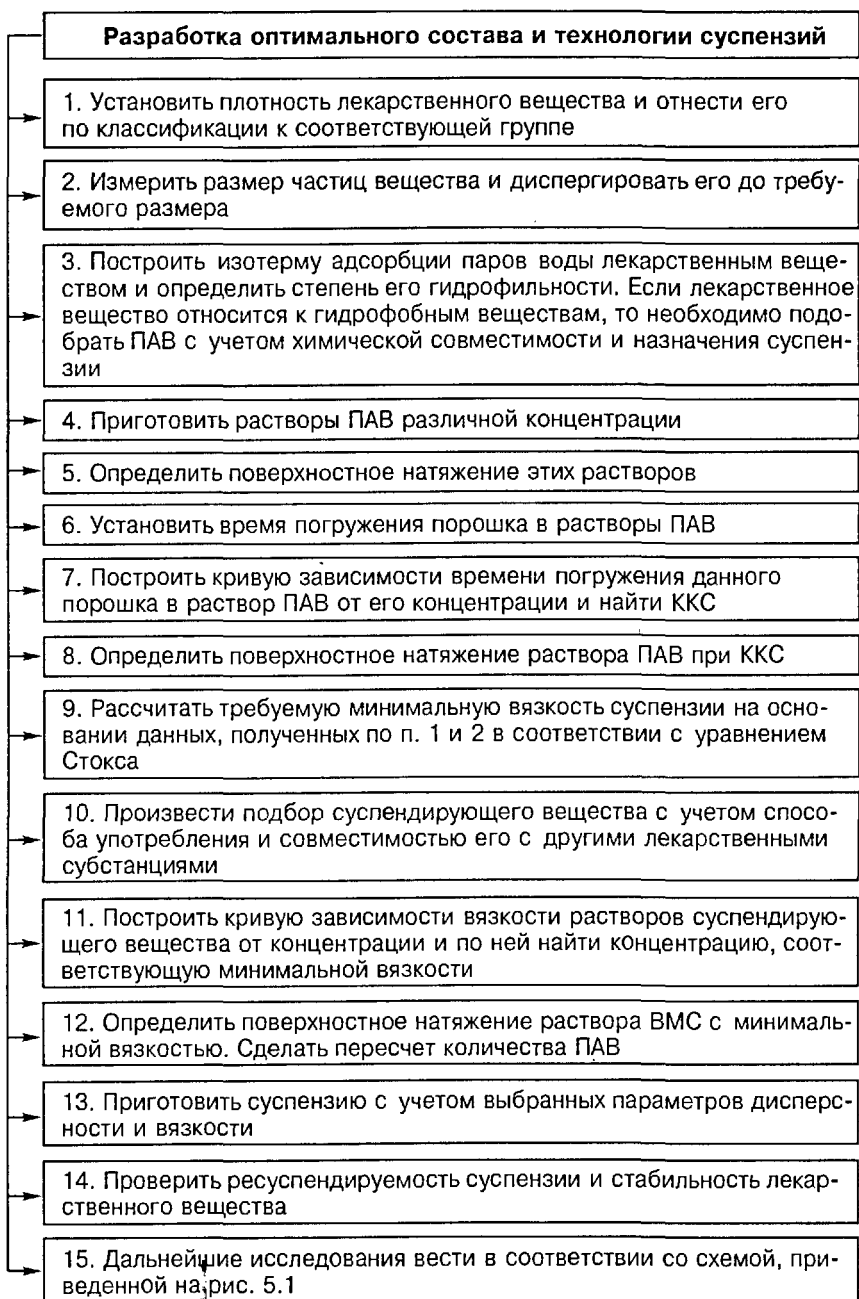


Рис. 5.4. Структура исследований по разработке оптимального состава и технологии суспензий

нию лекарственных веществ, либо обеспечивать пролонгацию их действия. Все эти факторы следует учитывать при разработке оптимального состава и технологии эмульсий. При этом важно помнить, что механизм влияния ПАВ и растворителей на биодоступность лекарственных веществ в эмульсиях может быть связан как с процессами, протекающими в лекарственной форме (солюбилизация, повышение растворимости и степени дисперсности, перераспределение между фазами), так и с воздействием вспомогательных веществ на биомембраны, рецепторы лекарственных веществ в клетках и т. д. Например, пропиленгликоль, полиэтиленоксиды (ПЭО), диметилсульфоксид (ДМСО), глицерин влияют на структурное состояние мембран и внутриклеточной воды. Глюкокортикоидные рецепторы являются структурами, чувствительными к ионной силе раствора, концентрации ионов кальция и магния, воздействию хелатных веществ, глицерина. То есть добавки вспомогательных веществ могут как потенцировать, так и ингибировать всасывание и терапевтический эффект.

При стабилизации эмульсий отдельными группами ПАВ было установлено, что дисперсность эмульсий, их реологические свойства, стабильность, удельная электропроводимость зависят от суммарного гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ) эмульгаторов* м/в и в/м. Гриффин ввел понятие критического или оптимального ГЛБ данной масляной фазы, соответствующего суммарному ГЛБ двух эмульгаторов 1-го и 2-го рода, при котором в ряду образуется наиболее стабильная эмульсия. Вместе с тем интерес к величине критического ГЛБ, по мнению некоторых ученых, ограничен, так как для различных масляных фаз он практически не определяется. В ряде случаев было установлено несоблюдение принципа аддитивности ГЛБ эмульгаторов, зависимость величины критического ГЛБ от концентрации и природы эмульгаторов. Кроме того, явление критического ГЛБ ограничено узкой номенклатурой эмульгаторов. Тем не менее метод *выбора состава эмульсий* путем

* Ассортимент эмульгаторов, их характеристики и свойства, методы определения ГЛБ представлены в учебной и научной литературе, например в учебниках А. И. Тихонова (1995, 2002), И. М. Перцева (1999), В. П. Георгиевского (1996, 2000) и др.

определения *критического ГЛБ* является одним из главных среди других способов.

Для разработки *оптимального состава эмульсий* применяют метод *триангулярных диаграмм*. Однако, несмотря на свою информативность, он менее распространен вследствие трудоемкости выполнения.

Перспективен выбор состава на основании *определения температуры инверсии фаз (ТИФ)* эмульсий. Обращение фаз зависит от их объема, температуры и подчиняется правилу Банкрофта. В случае коллоидных ПАВ обращение фаз регулируется их ГЛБ. В эмульсиях, стабилизированных твердыми эмульгаторами, ТИФ зависит от соотношения между работами смачивания их частиц обеими фазами.

Дальнейший прогресс в области стабилизации эмульсий связывают прежде всего с расшифровкой структуры адсорбционных слоев и изучением молекулярных и термодинамических механизмов стабилизации, чего можно достичь с помощью современных инструментальных методов исследования: спиновых зондов, электронной микроскопии, ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) высокого разрешения, протонной релаксации и др. Эти методы успешно применялись в отдельных случаях при исследовании свойств *микроэмульсий*. Последние образуются при смешивании двух взаимно нерастворимых жидкостей и представляют собой однородную, прозрачную и существенно устойчивую монодисперсную систему м/в и в/м с диаметром капелек, как правило, в интервале 10—60 нм. Микроэмульсии прозрачны благодаря малому размеру частиц и состоят из четырех компонентов: двух жидких фаз и двух ПАВ.

Некоторые авторы связывают высокую устойчивость эмульсий, стабилизированных двумя эмульгаторами м/в и в/м, с образованием третьей упорядоченной фазы из эмульгаторов, которая имеет гелевую или жидкокристаллическую структуру. Эти фазы изучались методами электронной микроскопии и рентгеноструктурного анализа. *Жидкокристаллическим* (мезоморфным) называется такое состояние вещества, которое обладает структурными свойствами, промежуточными между свойствами твердого кристалла и жидкости. В кристаллах упорядочено как положение, так и ориентация молекул. В жидких кристаллах

упорядочена ориентация молекул, но отсутствует корреляция их положения. Молекулы могут взаимно перемещаться, но в мезофазах сохраняется анизотропия, характеризующая различие физических свойств по разным направлениям.

Лиотропные жидкие кристаллы представляют собой двух- или более компонентные системы, образующиеся при растворении дифильных молекул ПАВ в воде или других полярных растворителях, смешивающихся с водой. Жидкие кристаллы могут существовать в различных состояниях (мезофазах). В зависимости от типа ПАВ и количества добавленной воды лиотропные фазы образуют разнообразные структуры.

В отличие от сферических мицелл лиотропным жидким кристаллам свойственны более плотная упаковка молекул ПАВ и более выраженная анизотропия. В результате эти ассоциаты принимают несферическую форму и образуют между собой в объеме системы пространственную сетку, обу-

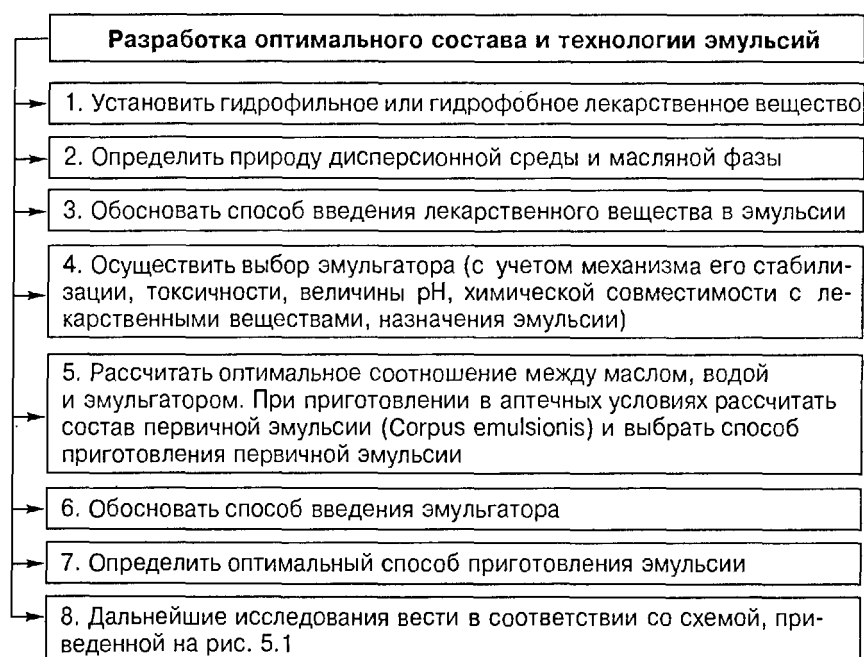


Рис. 5.5. Структура исследований по разработке оптимального состава и технологии эмульсий

словливающую повышение вязкости растворов ПАВ на несколько порядков.

! Таким образом, при разработке технологии эмульсий необходимо решить следующие задачи: *выбрать оптимальный состав, определить технологический процесс приготовления, применить рациональный способ диспергирования и обеспечить необходимой аппаратурой.*

Рациональный выбор состава может значительно упростить технологию. Например, при критическом ГЛБ происходит самоэмульгирование, в результате чего отпадает необходимость в использовании гомогенизаторов. *Правильный выбор технологического процесса* включает в себя температурные режимы, способ введения эмульгаторов и их первоначальную локализацию, получение обратных эмульсий с последующей инверсией фаз и т. д. В ряде случаев это может не только существенно повлиять на свойства эмульсий, но и снизить энергетические затраты в процессе эмульгирования, повысив эффективность диспергирования. *Выбор аппаратуры и способа диспергирования*, а также его применение подробно описаны в классической литературе. Структура исследований по разработке оптимального состава и технологии эмульсий представлена на рис. 5.5.

5.1.2. ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

В этом подразделе рассматриваются биофармацевтические свойства таблеток (пероральных, оральных) и желатиновых капсул. В нем не приводятся сведения о терапевтических системах с управляемым высвобождением лекарственных веществ (трансдермальных, липосомальных и других), которые также разрабатываются на основании биофармацевтических и фармакокинетических исследований. О способах приготовления таких систем, вспомогательных веществах и кинетике высвобождения из них лекарственных веществ подробно рассказывается в других учебных пособиях. Концепция терапевтических систем и усовершенствование мембранного регулирования открывают новые пути для лекарственной терапии.

Пероральные таблетки. БД лекарственных веществ, принятых в таблетированной форме, обеспечивается распадае-

мостью таблетки при соприкосновении с пищеварительными соками, а именно в первой фазе оказывается воздействие на зерна гранулята и дальше на первичные частицы лекарственных и вспомогательных веществ. Они же, в свою очередь, растворяются в пищеварительных соках и в соответствии со своими свойствами абсорбируются в желудке или тонкой кишке.

Таким образом, распадаемость и растворение таблетки относятся к важным показателям ее качества, так как они связаны с эффективностью терапевтического действия на организм.

Распадаемость* (разрушение) — это такое состояние таблетки, когда она приобретает мелкодисперсное состояние при соприкосновении с жидкостью.

Факторы, которые влияют на распадаемость таблеток, имеют решающее значение и для процесса абсорбции. К этим факторам относятся: размер частиц, количество и тип разрыхляющих веществ, способ их введения в массу для таблетирования, наличие ПАВ, тип грануляции (или ее отсутствие при прямом прессовании), смачиваемость компонентов таблеточной массы, давление прессования, материал покрытия и т. д.

Растворение* характеризует процесс высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы.

Испытание на растворение устанавливает величину скорости перехода лекарственного вещества из лекарственной формы в раствор (скорость растворения) в течение определенного времени.

Тест на скорость растворения незаменим при подборе оптимального состава и параметров технологического процесса получения твердых лекарственных форм.

На растворимость таблеток оказывают влияние следующие факторы: размер частиц, вспомогательные вещества, их соотношение между собой и технологические параметры процесса таблетирования. Установлено, что на растворение в большей степени, чем на распадаемость, влияет подбор вспомогательных веществ и давление прессования.

Величина частиц. В таблетках, так же как и в других лекарственных формах, БД зависит от размера частиц.

* Методики определения распадаемости и растворения таблеток см. в главе 4.

Порошкообразные лекарственные вещества являются полидисперсными системами, состоящими из частиц различных форм и размеров. Подавляющее их большинство имеет кристаллическое, реже — аморфное состояние. В процессе приготовления таблеток частицы лекарственного вещества уменьшаются при измельчении в самом начале производственного процесса. Влажная грануляция способствует увеличению частиц и уменьшению удельной поверхности. Если необходимо, чтобы в таблетке сохранились первичные мелкие частицы, то должна быть использована грануляционная жидкость, в которой лекарственное вещество нерастворимо, или же нужно избежать влажной грануляции. Если лекарственное вещество растворимо в грануляционной жидкости, то при ее выпаривании образуются кристаллы, которые всегда больше. Увеличение частиц не так очевидно при сухой грануляции или прямом прессовании негранулированной смеси. Кроме того, при непосредственном формовании таблеток изменяется размер гранулированных зерен, поскольку при большом давлении пресса они крошатся.

Первичные частицы появляются в момент, когда таблетка используется. Значение размера частиц для БД удалось экспериментально доказать на большом количестве лекарственных веществ. Известный пример — кислота ацетилсалициловая, в которой после уменьшения размера частиц в 30 раз получили двойной анальгетический эффект.

При исследовании влияния размера частиц на скорость растворения некоторых лекарственных веществ (фенацетина, барбитала, кислоты ацетилсалициловой) в растворе 0,1 моль/л кислоты хлористоводородной было установлено, что скорость растворения возрастает с увеличением размера частиц. Это объясняется гидрофобным характером перечисленных веществ. Однако с добавлением смачивателя зависимость размера частиц от скорости растворения приобретает обычный характер.

Вспомогательные вещества. Получение таблеток практически невозможно без вспомогательных веществ. В качестве таковых используют: разбавители (наполнители), разрыхлители, связывающие (склеивающие) вещества, антифрикционные (скользящие, смазывающие), красители или

окрашенные материалы, стабилизаторы, пленкообразователи, корригенты. Все эти вещества с биофармацевтических позиций значимы и в различной степени влияют на распадаемость, растворение таблеток и их БД.

Разбавители (наполнители) — вещества, которые вводятся в состав таблетлируемых смесей для достижения необходимой массы таблетлируемых препаратов с малым содержанием лекарственных веществ (от 0,001 до 0,01 г). К ним относятся свекловичный и молочный сахара, натрия хлорид, глюкоза, натрия гидрокарбонат, производные целлюлозы и др.

Роль разбавителей в производстве таблеток весьма существенна: они в значительной мере определяют стабильность лекарственных веществ, степень и скорость их усвоения, органолептические свойства таблеток.

Удобными наполнителями с точки зрения БД являются крахмалы, маннит, сорбит. Не рекомендуется использовать самостоятельно лактозу без крахмала, поскольку таблетки получаются очень твердыми и распадаются медленно. Сахар, глюкоза и сахароза более пригодны для оральных, чем пероральных таблеток. Для получения таблеток этмозина и фторазина рекомендуется использовать кальция фосфат двузамещенный, так как лактоза, сахароза, аэросил значительно уменьшают БД данных веществ.

Продлению времени распадаемости таблеток и пролонгированию терапевтического эффекта лекарственных веществ способствуют модифицированные крахмалы (например карбоксиметилкрахмал в составе таблеток кетофенилбутаона).

Связывающие (склеивающие) вещества вводятся в состав таблеточной массы для обеспечения прочности гранул и таблеток (как правило, для увлажнения при грануляции).

К ним относятся вода, спирт этиловый, сахарный сироп, крахмальный клейстер, растворы ВМС (желатина, поливинилового спирта, метилцеллюлозы и др.).

Связывающие вещества оказывают влияние на скорость растворения. Так, ВМС, растворимые в неполярных растворителях, увеличивают скорость растворения некоторых лекарственных веществ (например фенобарбитала), а гидро-

фильные связывающие вещества уменьшают ее, хотя время распадаемости в обоих случаях остается одним и тем же. С увеличением концентрации и вязкости раствора связывающего вещества возрастает прочность таблеток и ухудшается распадаемость. Избыточное количество склеивающих веществ может стать одной из причин цементации таблеток при хранении и значительного уменьшения их биологической доступности.

Идеальное связывающее вещество позволяет осуществить производство таблеток с достаточной механической прочностью, но при этом обладающих соответствующим свойством распадаться и высвобождать лекарственные вещества. Хорошим связывающим веществом считается желатин, способствующий распаду и растворимости лекарственных веществ при гидрофилизующем действии. Например, скорость растворения фенаcetина возрастает при грануляции с желатиновым раствором и растет тем больше, чем менее дисперсное лекарственное вещество.

Наибольшая растворимость и высвобождение цефалексина моногидрата из таблеток наблюдается при применении поливинилпирролидона.

Крахмалы, выполняющие в таблетках множество функций, влияют также на способность распадаться и на скорость растворения. Объем крахмала до 20 % действует благоприятно, что вызвано небольшой пластичной деформацией самого крахмала, обеспечивающей соответствующую пористость в веществах, подверженных деформации.

В состав растворов связывающих веществ иногда вводят компоненты, которые поддерживают в таблетках избыточную влажность, например глицерин. Они благоприятно влияют на распадаемость, а также на растворение.

Таким образом, связывающие вещества в небольшом количестве оказывают лишь незначительное влияние на распадаемость таблеток, особенно если используется мелкозернистый гранулят. Наиболее явно связывающие вещества воздействуют на скорость растворения таблеток. Когда гранулярные зерна имеют гидрофильную поверхность и хорошо распадаются, то ПАВ, как, например натрия лаурилсульфат, оказывают незначительное влияние на распадаемость. Когда гранулярные зерна менее гидрофильны и распадаются

ся не так легко, то ПАВ может ускорить процесс растворения. Гидрофобные склеивающие вещества, например стеараты, имеют, наоборот, тенденцию замедлять процесс растворения.

Разрыхляющие вещества способствуют быстрому механическому разрушению (распадаемости) таблетки в желудке или кишечнике при соприкосновении с пищеварительными соками. К ним относятся крахмал и его производные, агар-агар, кислота альгиновая и ее соли, смеси натрия карбоната с кислотами лимонной или виннокаменной, ПАВ — спены, твин-80 и др.

При разрушении таблетки происходит резкое увеличение суммарной поверхности частиц, что приводит к пропорциональному ускорению процесса всасывания лекарственного вещества. Отсюда следует, что для ускорения процесса резорбции лекарственного вещества и приближения момента наступления необходимого терапевтического эффекта желательно, чтобы таблетка при поступлении в желудочно-кишечный тракт распадалась по мере возможности на более мелкие частички.

Антифрикционные и другие вспомогательные вещества также могут влиять на распадаемость и растворение таблеток.

На распадаемость и растворение можно влиять положительно (ускорять) и отрицательно (замедлять). При обычных пероральных таблетках речь идет об ускоренном распаде и растворении; замедление принимается во внимание при использовании кишечнорастворимых препаратов и препаратов с управляемым высвобождением лекарственных веществ.

Однако распадаемость таблеток зависит не только от присутствия веществ, способствующих данному процессу, но и от других факторов, какими являются твердость таблеток, физические и химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ, тип и размер таблеток, способ грануляции, величина гранулярных зерен, влажность и т. д. Таблетки, содержащие нерастворимые или малорастворимые в воде вещества, распадаются быстрее, чем таблетки с легко-растворимыми лекарственными веществами. Поскольку они имеют меньшее сродство с водой и кишечными жидкостями

ми, к ним добавляют вещества, способствующие распадаемости, которые быстро впитывают воду, набухают и разрушают структуру таблеток. Если речь идет о хорошо растворимых веществах, то применение веществ, способствующих распадаемости, менее эффективно, так как растворяющее вещество окружено концентрированным раствором, который препятствует диффузии воды в таблетки.

Факторы, связанные с процессом формования таблеток. Из факторов, связанных с процессом прессования, на первом месте находятся тип таблетки и поверхность. Таблетки с меньшей поверхностью высвобождают лекарственное вещество медленнее, чем таблетки с большей поверхностью.

Давление пресса должно быть подобран таким образом, чтобы добиться соответствующей механической прочности, но одновременно и быстрой распадаемости и растворения. Известно, что с возрастанием давления пресса возрастает и твердость таблеток, а время распадаемости и растворения удлиняется. При исследовании влияния прессования на размер частиц было обнаружено, что малые частицы под влиянием давления агломерируются, хотя в большей степени измельчаются. При прессовании под большим давлением уменьшается также объем пор, вследствие чего время распадаемости продлевается. Эти наблюдения не распространяются на все случаи, поскольку в присутствии некоторых веществ (например микrokристаллической целлюлозы) при увеличении давления растет твердость и продлевается время распадаемости, но скорость высвобождения лекарственного вещества не меняется.

Оральные таблетки (таблетки для использования в ротовой полости) — обычно это таблетки без оболочки, которые содержат лекарственные вещества с локальным и системным воздействием. Состав таблеток обеспечивает постепенное высвобождение и местное действие активного вещества (веществ) или высвобождение и всасывание действующего вещества (веществ) в определенных участках полости рта. Они делятся на щечные и подъязычные (сублингвальные).

В щечных таблетках содержатся воздействующие на систему вещества. Они закладываются в пространство между

десной и щекой, где свободно растворяются. Так применяются в основном стероидные гормоны.

Подъязычные таблетки практически сходны со щечными, но с той разницей, что закладываются они под язык, то есть на место, покрытое слизистой оболочкой с большим числом сосудов. Подъязычные таблетки с нитроглицерином должны очень быстро распадаться и растворяться, для

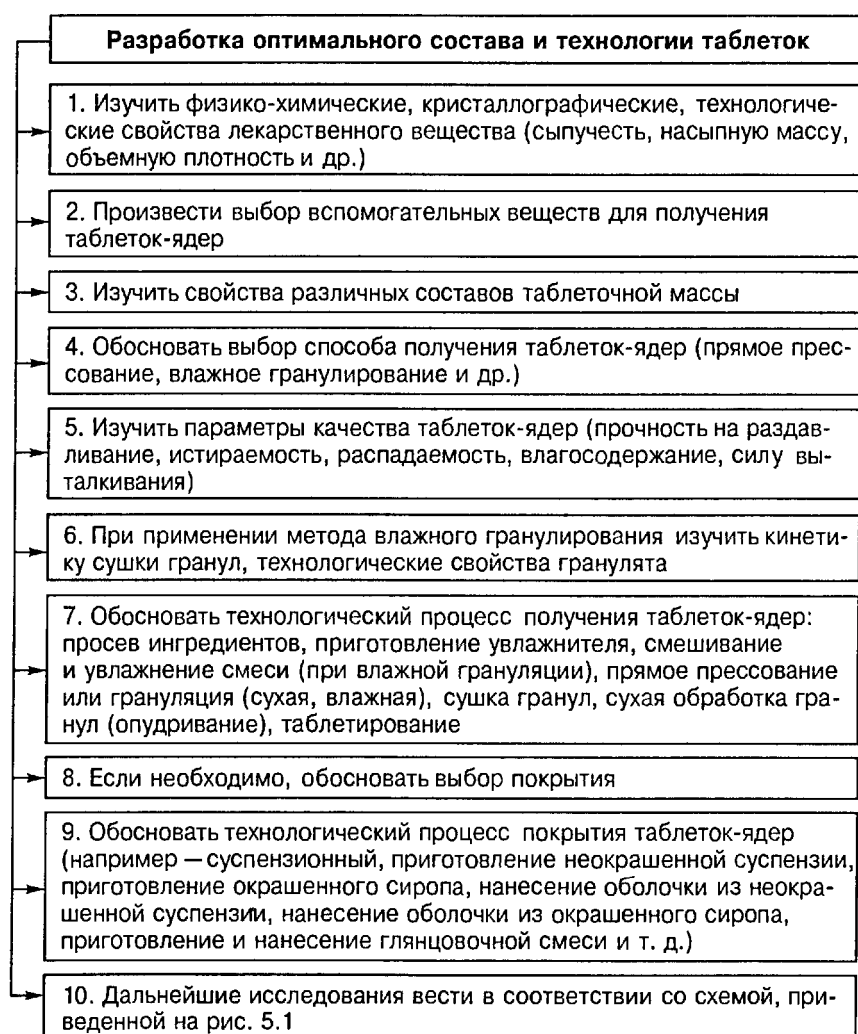


Рис. 5.6. Структура исследований по разработке оптимального состава и технологии таблеток

остальных таблеток лучше, когда они распадаются медленно, тогда растворенное лекарственное вещество абсорбируется лучше и вступает в действие, а не сглатывается со слюной. Абсорбция лекарственных веществ, которые высвобождаются из щечных и подъязычных таблеток, происходит с помощью сосудов полости рта, богатых мукозой. С точки зрения абсорбции, этот способ имеет огромное преимущество. Щечное и подъязычное употребление лекарства используется для введения препаратов, применяемых в малых дозах (например нитроглицерин, половые гормоны, валидол, гомеопатические лекарственные средства). При абсорбции в полости рта преобладают процессы диффузии и проникания, и поэтому абсорбция зависит от известных условий — лекарственное вещество должно быть липофильным и неионизированным.

Этапы разработки оптимального состава и технологии таблеток показаны на рис. 5.6.

Капсулы. Согласно определению ГФУ капсулы — твердые лекарственные средства с твердой или мягкой оболочкой разной формы и вместимости. Обычно капсула содержит одну дозу лекарственного вещества. С точки зрения абсорбции, можно отдельно говорить об оболочке и содержимом капсулы.

Основным компонентом *оболочки* является желатин — продукт частичного гидролиза коллагена. В зависимости от способа разложения получают кислотный (А) или щелочной (В) желатин. При их смешивании можно получить капсулы с определенными реологическими характеристиками (вязкость, прочность, рН).

В состав оболочек капсул, кроме желатина, включают вспомогательные вещества:

- *пластификаторы* — для придания эластичности (глицерин, сорбит, ПЭГ);
- *консерванты* — для предотвращения микробной контаминации (нипагин, нипазол, кислоты салициловая, сорбиновая);
- *красители*, придающие эстетический вид (титана диоксид, железа оксид, бета-каротин);
- *гидрорегуляторы* — для сохранения необходимой влажности капсул (производные крахмала, полипептиды);

➤ *дезинтегранты* — для быстрого высвобождения лекарственных веществ или введения газов в капсульную массу (аминокислоты, твины, натрия гидрокарбонат).

Оболочка после употребления либо разрывается, либо растворяется, высвобождая содержимое капсулы. Введение в желатин дезинтегрантов позволяет ускорить этот процесс. Как известно, желатин при длительном хранении склонен к «старению», и поэтому для сохранения показателя распадаемости капсул используют введение дезинтегрантов (аминокислот, казеина, протеинов, твинов, натрия гидрокарбоната). Кроме того, с этой целью возможны диспергирование в желатиновую массу кислорода, азота, углекислого газа, инертных газов или обработка желатина янтарным ангидридом.

В некоторых случаях быстрое разрушение целостности капсулы не наступает. Гастроинтестинальные жидкости проникают вовнутрь капсулы, растворяют ее содержимое, и образовавшийся раствор проходит через стенки капсулы в пищеварительный тракт. Разумеется, стенки капсулы потом постепенно смягчаются и разрушаются, а в конечной фазе содержимое полностью высвобождается.

При необходимости локализации действия лекарственных веществ в тонком кишечнике возможно применение *кишечно-растворимых капсул*, устойчивых к действию желудочного сока. Такие капсулы получают введением отвердителей (натрия альгината и других), обработкой формальдегидом, нанесением пленочных покрытий на заполненные капсулы (производные метилцеллюлозы, сополимеры, природные воски и др.) или изменением свойств содержимого капсул (покрывают пленкой гранулы или микрокапсулы).

Все большее распространение получают капсулы с пролонгированным действием — *капсулы-ретард*. Их содержимое представляет собой комбинацию веществ, препятствующих быстрому высвобождению лекарственных средств: акриловые полимеры, производные целлюлозы и др.

В настоящее время можно создавать в виде капсул различные по локализации и времени действия лекарственные препараты.

В зависимости от состава желатиновой массы капсулы могут быть твердые и мягкие. В технологии мягких капсул

наполнитель помещается еще в мягкую оболочку, которая в дальнейшем может подвергаться определенной обработке, в результате чего эластичность оболочки может быть утрачена. В случае же с твердыми капсулами их заполняют только после того, как они полностью сформированы.

Содержимое мягких капсул бывает жидким (масла, растворы, суспензии) или пастообразным (пасты, мази, гели). Твердые капсулы можно заполнять как твердыми (порошками, гранулами, микрокапсулами), так и жидкими компонентами, запечатывая место соединения крышечки и корпуса (сваривая, запаивая или нанося пленочное покрытие).

Для процесса абсорбции решающим является не только лекарственная форма, но и присутствующее вспомогательное вещество, тип которого в капсулах зависит от характера их содержимого. В случае порошкообразного содержимого добавляют наполнители (сахар молочный, микрокристаллическую целлюлозу) и скользящие вещества (кислоту стеариновую, кальция или магния стеарат, тальк). Если наполняется гранулят, то он содержит связывающие вещества (воду, спирт, растворы ВМС) и вещества, ускоряющие его распадаемость (крахмал, кислоту альгиновую, спены, твины). В жидкостных компонентах присутствуют неводные проводники (растительные масла, этанол). Каждое из этих веществ может повлиять на процесс абсорбции лекарственного вещества.

Сравнивая БД лекарственных веществ, принятых в таблетках и капсулах, можно отметить, что зачастую между этими лекарственными формами разница незначительная, поскольку иногда лекарственное вещество лучше абсорбируется из таблеток, иногда — из капсул.

Но известны случаи, когда более высокая БД лекарственных препаратов в виде капсул позволяет применять известные фармакологические средства в новом качестве. Например, таблетки тазепама 20 мг проявляют транквилизирующее действие, капсулы в той же дозе оказывают гипнотический (снотворный) эффект.

Кроме указанного выше, при создании капсулированных препаратов необходимо учитывать скорость растворения лекарственного вещества. В случае, если скорость не соответствует требованиям ГФУ, целесообразно ее повысить выбором другого типа химического соединения, использо-

ванием другой кристаллической модификации или добавлением солюбилизаторов.

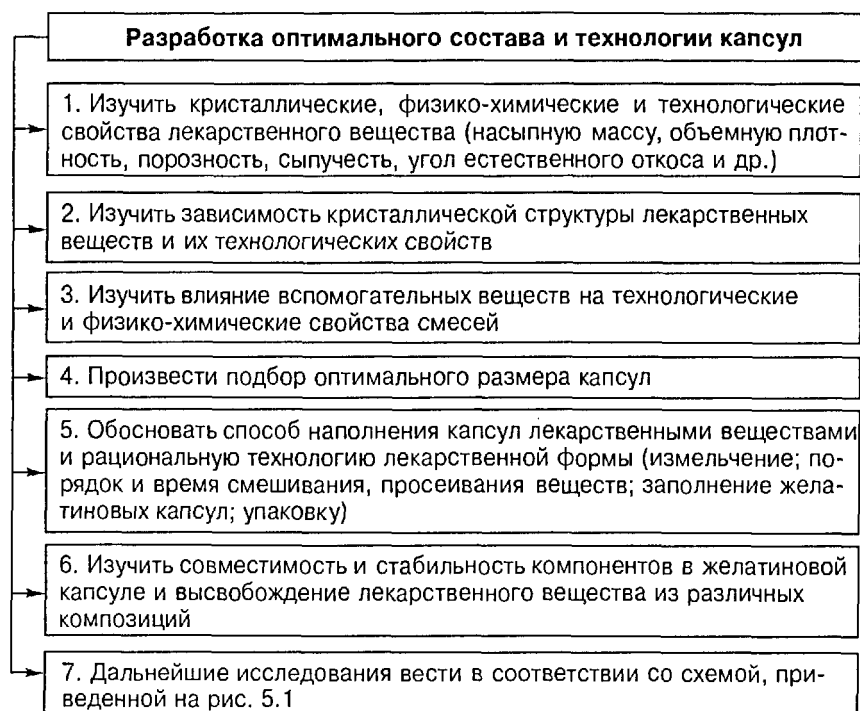


Рис. 5.7. Структура исследований по разработке оптимального состава и технологии капсул

Этапы разработки оптимального состава и технологии капсул представлены на рис. 5.7.

5.2. РЕКТАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Ректальные лекарственные препараты могут действовать локально или системно. С точки зрения БД, наиболее важными являются лекарственные препараты, воздействующие системно. Как правило, они содержат анальгетические, жаропонижающие, спазмолитические и другие средства. Хотя ректально, помимо суппозитория, применя-

ются и другие лекарственные формы (мази, клизмы, тампоны, пены, капсулы и другие), в данном разделе приводятся сведения только о суппозиториях.

Анатомические и физиологические предпосылки ректального применения. Местом абсорбции при ректальном употреблении является верхний отдел прямой кишки. Слизистая оболочка прямой кишки покрыта однослойным цилиндрическим эпителием, который в нижней части постепенно переходит в многослойный плоский. Эпителий содержит многочисленные клетки, заполненные слизью, образующейся из промуцина. Эпителий слизистой служит не только секретором слизи, через него проходит всасывание жидкости и различных веществ, включая лекарственные. В основном это недиссоциированные формы лекарственных веществ, которые в первую очередь проникают через слизистую оболочку.

Всю поверхность прямой кишки покрывает слизь (в количестве 1—3 мл), которая защищает ее от механических и химических повреждений, затрудняя при этом проницаемость веществ в кровь и лимфу. Показатель pH слизи составляет 7,6—7,9. При воспалительных процессах в прямой кишке pH сдвигается до 6,3—6,6. Буферные свойства в покрывающей оболочку слизи фактически отсутствуют, поэтому вводимые лекарственные и вспомогательные вещества могут изменять ее pH. Регулируя с помощью вводимых носителей лекарств реакцию жидкости в прямой кишке, можно создавать оптимальные условия для ускорения или замедления всасывания лекарственных веществ.

Ряд ПАВ, входящих в состав ректальных лекарственных форм, взаимодействуя со слизью, снижают ее поверхностное натяжение, чем способствуют проницаемости тканевых оболочек прямой кишки.

Выше анального канала на слизистой оболочке располагаются в вертикальном направлении 8—10 складок в виде параллельных валиков Морганьи длиной 1—3 см. Между валиками образуются углубления, заканчивающиеся слепыми кармашками (криптами). В криптах могут задерживаться частички вводимых лекарственных веществ и их носителей, что и предусматривается при введении лекарств для лечения местных воспалительных процессов.

Подслизистый слой прямой кишки состоит из рыхлой волокнистой ткани, в которой находятся отдельные лимфатические сосуды (интрамуральные) и клетки-цистерны, названные «запасными резервуарами». Последние играют большую роль в обеспечении всасывания из прямой кишки.

Циркулярный мышечный слой прямой кишки осуществляет мелкие сокращения, благодаря чему ее содержимое перемешивается, что способствует лучшему контакту вводимых лекарственных веществ со слизистой оболочкой. Двигательная функция прямой кишки тесно связана с различными процессами, происходящими в желудочно-кишечном тракте.

Кровоснабжение прямой кишки обеспечивается пятью артериями — непарной верхней прямокишечной и двумя парами средних и нижних прямокишечных артерий. Сеть вен прямой кишки образуется из многочисленных разветвлений (геморроидальное сплетение). Отток крови из нижних и средних ректальных венозных сплетений происходит в систему нижней полых вен и, минуя печень, непосредственно в большой круг кровообращения, а из верхних венозных сплетений — в систему воротной вены и попадает в печень.

Лимфатические сосуды и узлы, отводящие лимфу от прямой кишки, в основном расположены вдоль артерий. От верхней части кишки лимфа поступает в узлы, расположенные вдоль верхней прямокишечной артерии, от средней части прямой кишки — в подчревные лимфатические узлы и от заднепроходного отверстия — в паховые лимфатические узлы. Отток лимфы через соответствующие сосуды происходит в грудной проток и непосредственно в большой круг кровообращения.

Указанные особенности оттока крови и лимфы от прямой кишки создают преимущества ректальной фармакотерапии по сравнению с пероральным введением лекарственных веществ — значительная часть всосавшихся в прямой кишке лекарственных веществ, минуя печень, попадает в большой круг кровообращения. При этом высокоактивные лекарственные вещества, назначенные в минимальных дозах (соли ряда алкалоидов, сердечные гликозиды, отдельные антибиотики и другие), ректальным путем в значительно большей степени, чем при введении в желудок, успевают

проявить терапевтические действие, так как не сразу инактивируются печенью.

Это означает, что каждое вещество, которое абсорбируется ректально, поступает в большое кровообращение и на место своего воздействия в относительно неизменном состоянии, так же, как и в печень, где из-за своего молекулярного строения в какой-то мере изменяется перед тем, как может начаться воздействие. Поэтому понятно стремление обеспечить абсорбцию ректально употребляемых веществ в нижней части ампулы прямой кишки.

Это достигается тогда, когда основа суппозитория после расплавления или растворения не распространяется по всей оболочке ампулы прямой кишки, а остается в ее нижней части. Полностью исключить прохождение через печень невозможно. Миновать печень может только часть лекарственного вещества и то только при первой циркуляции после его поступления в организм. Когда лекарственное вещество уже в крови, оно закономерно поступает также и в печень. Считается, что при ректальной абсорбции в первой фазе в печень поступает только 20 % абсорбированного вещества (при пероральном приеме — 100 %).

Основными условиями действия лекарственных веществ, вводимых ректально, являются высвобождение их из лекарственной формы, всасывание через биологические мембраны и транспортировка с током крови лимфы к месту воздействия.

Высвобождение лекарственного вещества из ректальной формы — начальная и очень важная стадия обеспечения эффективности ректальной терапии.

Свойства лекарственных веществ и основы. Свойства лекарственных веществ и основы влияют на ректальную абсорбцию сообща и комплексно. На вопрос, как достичь оптимального терапевтического эффекта ректально вводимого лекарственного вещества, можно правильно ответить только тогда, когда оценивается определенное вещество (группа веществ), принятое в определенном типе основы.

! Как во всех лекарственных формах, так и в суппозиториях, на процесс абсорбции влияют *растворимость лекарственного вещества, размер его молекул, связанные со способностью проникания через мембрану, размер частиц и взаимодействие лекарственных веществ с основой.*

Растворимость лекарственных веществ и основы. Если основа нерастворима в воде, лимитирующим фактором для ее абсорбции является диффузия лекарственного вещества из нее. Если же она растворима в воде, то абсорбция зависит от скорости растворения и главное от последующего проникания через слизистую оболочку кишки (мембрану). На переход из основы в ректальный глиен (жидкость) влияет растворимость лекарственного вещества в основе и распределительный коэффициент лекарственного вещества между основой и ректальной жидкостью. Растворимые в воде лекарственные вещества из жировых основ проявляют большую скорость абсорбции.

Высвобождение лекарственных веществ из гидрофильных основ осуществляется постепенно, поскольку медленно происходит их растворение в небольшом количестве ректальной жидкости. Кроме того, на абсорбцию влияет такой факт, что является эффективным элементом в лекарственном веществе: анион или катион.

Если эффективным элементом в гидрофильных лекарственных веществах является анион (например натриевая соль кислоты *n*-аминосалициловой), то они лучше абсорбируются из жировых основ, чем из макрогелевых. Общее абсорбированное количество вещества составляет самое большее 30 % принятой дозы, максимум концентрации достигается меньше чем за один час.

Добавлением эмульгаторов (натрия лаурилсульфата, сорбимакрогеля олеата и других) количество абсорбированного вещества можно повысить до 45 %. Вместе с тем нецелесообразно растворять гидрофильные вещества в небольшом количестве воды и раствор эмульгировать в основе или вводить в форме раствора (как микроклизму), поскольку эти технологические процессы не увеличивают абсорбцию лекарственного вещества. Однако необходимо иметь в виду, что жировые основы различаются по химическому составу и что абсорбция, например, из синтетических глицеринэфирных основ (витепсол), как правило, больше, чем из масла какао.

Если эффективным элементом в гидрофильных лекарственных веществах является катион, то они из масла какао и макрогеля абсорбируются приблизительно одина-

ково. Самая хорошая абсорбция — из синтетических глицеринэфиров, она превышает 40 %. В этой группе гидрофильных веществ с добавлением эмульгаторов абсорбция также существенно возрастает.

В ректальных лекарственных формах на абсорбцию определенное влияние оказывают неорганические катионы. Известно, что большое количество органических анионов абсорбируется лучше в форме щелочных солей, чем свободных кислот. Тот факт, что натриевая соль пенициллина абсорбируется лучше, чем кальциевая, говорит о трудной абсорбируемости кальциевого иона, и поэтому при ректальном применении преимущество на стороне натриевых и калиевых солей.

Гидрофобные вещества, введенные в организм в жировых основах, медленно диффундируют из основы в небольшое количество ректальной жидкости. Лекарственные вещества, малорастворимые в липидах, суспендированные в суппозиториях (концентрация больше, чем насыщенная), диффундируют в ректальную жидкость значительно быстрее.

Несмотря на все трудности обобщения сведений о БД ректально применяемых лекарств, можно сформулировать положение о выборе основы: чем лучше растворимо лекарственное вещество в воде, тем выше вероятность для быстрой и полной абсорбции, тем лучше абсорбция из основы, которая в воде нерастворима.

Концентрация лекарственного вещества, степень ионизации, величина частиц. Ректальная абсорбция носит характер проникания, протекающего по законам диффузии, и поэтому всасывание через мембрану зависит от концентрации лекарственного вещества в ректальной жидкости. Чем выше эта концентрация, тем быстрее и значительнее его абсорбция. Поскольку мембрана имеет липоидный характер, вещества проходят через нее в неионизированной форме. Высвобождение суспендированного лекарственного вещества из основы происходит тем быстрее, чем меньше размер частиц.

Таким образом, при разработке оптимального состава и технологии суппозиторий необходимо учитывать природу и количество основы, вспомогательные вещества (ПАВ, структурообразователи, склеивающие, красители и другие),

физические свойства лекарственных и вспомогательных веществ (степень дисперсности, полиморфизм, растворимость, вязкость и другие структурно-механические характеристики), технологические операции и аппаратуру, применяемую для приготовления лекарственных форм, вид ректальной лекарственной формы.

Для обеспечения терапевтической эффективности ректальных лекарственных форм важное значение имеют методы направленного регулирования реологических характеристик суппозиторных основ и взаимосвязанных с ними параметров БД.

Суппозиторные основы и их композиции со вспомогательными веществами относятся к группе связнодисперсных систем.

Критериями, определяющими устойчивость суппозитория, их способность к формованию, сопротивлению разрушаться и деформироваться в процессе приготовления, упаковки или хранения, являются их структурно-механические свойства: вязкость, упругость, пластичность, прочность, пределы прочности и текучести, модули упругости и вязкости.

Структурно-механические свойства некоторых липофильных суппозиторных основ — масла какао; заводской жировой основы (ЗЖО) следующего состава: масло какао—гидрированное подсолнечное масло (ГПМ)—парафин (3:6:1); гидрированное хлопковое масло (ГХМ); твердый жир на пальмоядровой основе (ГПЯ); ГХМ-5Т; ланоль и ланолевая основа состава: ланоль—ГПМ—парафин (6:3:1) — представлены в табл. 5.4.

Для указанных основ приведены величины модуля быстрой (E_1) и медленной (E_2) эластичных деформаций, наибольшей пластической вязкости (η), условного статического предела текучести ($P_{к1}$) и вычисленные структурно-механические характеристики — эластичность (λ), пластичность ($P_{к1}/\eta_1$), период релаксации (Θ), величины быстрой (E_0), медленной (E_2), эластичной и пластичной ($E_{1\tau}$) τ -деформации, условной мощности деформации ($N\varepsilon$).

Каждая из исследованных основ характеризуется соответствующим набором пластично-вязко-упругих свойств. Приложение силы сдвига вызывает текучесть системы до определенного предела $P_{к1}$, с увеличением силы сдвига про-

Таблица 5.4
Структурно-механические свойства некоторых суппозиторных основ (по Головкину, Третиннику, 1981)

Суппозиторная основа	Заданные величины				Рассчитываемые величины						
	$E_1 \cdot 10^{-6}$, Н/М ²	$E_2 \cdot 10^{-6}$, Н/М ²	$\eta \cdot 10^{-9}$, Па·с	$P_{кл} \cdot 10^{-3}$, Н/М ²	λ	$\frac{P_{кл} \cdot 10^6}{\eta}$, с ⁻¹	Θ , с	E_0 , %	E_2 , %	$E_{1\tau}$, %	$N_e \cdot 10^2$, Вт
Масло какао	2,68	1,32	0,87	2,07	0,67	2,38	983	16,46	33,44	51,10	44,15
ЗЖО	0,78	0,26	0,19	0,13	0,75	0,68	975	12,32	37,15	51,53	9,63
ГХМ	5,73	2,15	0,43	0,50	0,73	1,17	274	5,89	15,65	78,46	33,67
ГХМ-5Т	4,38	1,34	0,67	1,98	0,77	2,95	652	9,30	30,43	60,27	40,81
ГПЯ	8,90	5,10	0,97	2,80	0,63	2,89	299	8,49	14,79	76,72	75,47
Ланоль	14,48	12,52	6,45	8,30	0,54	1,29	960	23,21	26,84	49,95	336,13
Ланоль—ГПМ—парафин (6:3:1)	3,75	2,15	1,30	2,90	0,63	2,23	951	17,88	31,20	50,92	67,11

исходит резкий спад вязкости вследствие разрушения структуры основы.

Чем выше величина пластической вязкости и предела текучести, тем основы более прочные, суппозитории из них легко преодолевают сопротивление сфинктера прямой кишки, не разрушаются при упаковке и транспортировании. Однако значительное повышение прочности основы затрудняет процесс гомогенизации массы при приготовлении суппозитория и может существенно снизить высвобождение из них лекарственного препарата. Из приведенных основ только ланоль отличается высокими показателями пластической вязкости и условного предела текучести. Введение его в состав ГПМ и парафина (ланоловая основа) снижает прочность основы и приближает ее к требованиям классической суппозиторной основы — масла какао.

Заводская жировая основа характеризуется низкими показателями прочности по сравнению с маслом какао, что указывает на необходимость регулирования ее состава.

ва путем введения масла какао или парафина. В отличие от других основ в ЗЖО возможно введение значительно больших количеств порошка лекарственных веществ без опасности резко увеличить прочность готовых суппозиторий.

Пластичность суппозиторных основ непосредственно зависит от соотношения величин предела текучести и пластической вязкости. Основы легко формируются под воздействием силы, более высокой, чем предел текучести, и сохраняют свою форму при действии силы, меньшей этого предела. Наиболее высоким показателем пластичности обладает ГХМ-5Т, затем твердый жир на пальмоядровой основе (ГПЯ). Масло какао и ланолевая основа по величине пластичности равноценны.

Кроме обратимой упругой деформации и преобладающей необратимой пластической деформации, для суппозиторных основ характерна также деформация упругого последствия (эластичность). Эластичность суппозиторных основ необходимо учитывать при решении вопроса о введении различных по своим физическим свойствам лекарственных веществ. С увеличением эластичности суппозиторной основы и массы намного замедляется разрушение их структуры, что в свою очередь приводит к замедлению высвобождения веществ из ректальной лекарственной формы.

Все указанные в табл. 5.4 основы отличаются значительным развитием пластической деформации и согласно классификации структурных систем (Круглицкий, 1977) относятся к пятому структурно-механическому типу.

Условная мощность деформации суппозиторных основ может ориентировать технолога-исследователя и технолога-производственника на величину энергозатрат для проведения технологического процесса формования суппозиторий. По величине условной мощности деформации их можно расположить в такой последовательности:

ланоль > ланолевая основа > ГПЯ > масло какао > ГХМ-5Т > ГХМ > ЗЖО.

В заводской жировой основе наблюдается также и нижний предел пластичности композиции. В ланоле и ланолевой основе резко увеличены модули упругости, эластичности, пластической вязкости, что обуславливает высокий показатель условной мощности деформации. Все основы,

стоящие в приведенном ряду после масла какао, отличаются невысокими значениями, что свидетельствует и о необходимости существенно меньших энергозатрат на их переработку в суппозитории.

Для обеспечения оптимальных структурно-механических характеристик суппозиторных основ к ним добавляют алюминия стеарат, магния стеарат и другие соли жирных кислот.

Увеличение условной мощности деформации суппозиторных композиций считается нецелесообразным, так как затрудняется процесс гомогенизации системы и значительно увеличивается расход мощностей на производство лекарственной формы.

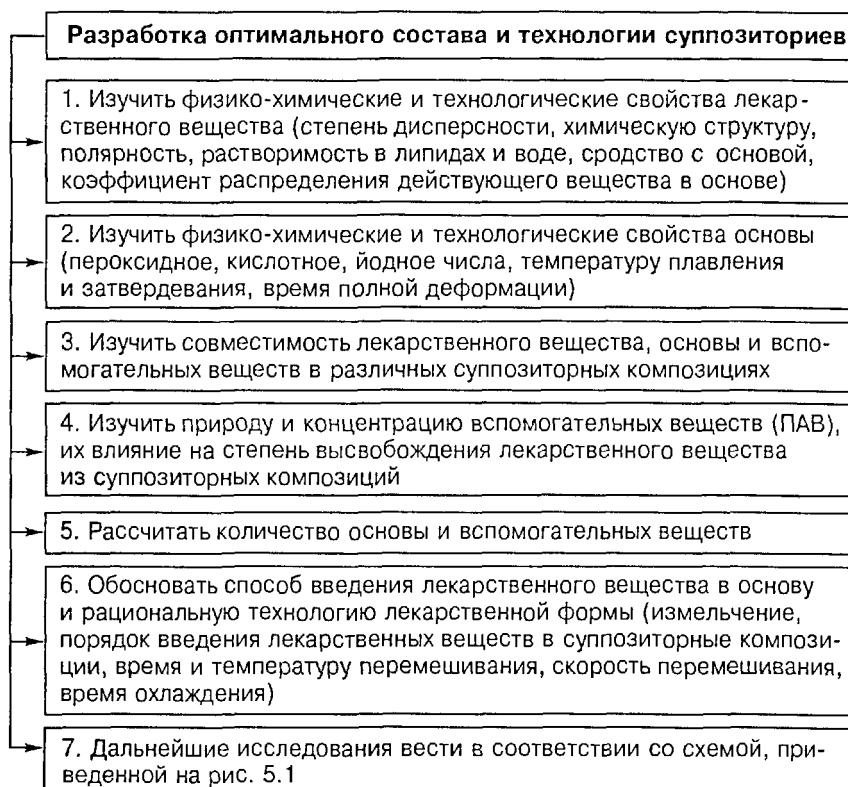


Рис. 5.8. Структура исследований по разработке оптимального состава и технологии суппозитория

Этапы разработки оптимального состава и технологии суппозитория приведены на рис. 5.8.

5.3. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, КОТОРЫЕ НАНОСЯТСЯ НА КОЖНЫЕ ПОКРОВЫ И СЛИЗИСТЫЕ ОБОЛОЧКИ

5.3.1. МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Мягкие лекарственные формы (линименты, мази, кремы, гели, пасты) предназначены для применения на наружной поверхности человеческого тела. Как правило, они состоят из вспомогательных и лекарственных веществ. Вспомогательные вещества являются простой или сложной основой для лекарственных веществ, которую можно готовить отдельно или получать в процессе приготовления мягких лекарственных форм.

По функциональному назначению (согласно ГФУ) их можно классифицировать следующим образом:

- мягкие основы-носители (вазелин, ланолин и др.);
- вещества, повышающие температуру плавления и вязкость (парафин, спермацет, гидрогенизированные растительные масла, воски, макроголи с высокой молекулярной массой и др.);
- гидрофобные растворители (минеральные и растительные масла, изопропилпальмитат, изопропилмиристат, полиалкилсилоксаны, бензилбензоат и др.);
- вода и гидрофильные растворители (этанол и изопропанол, макроголи 200—600, пропиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин, диметилсульфоксид и др.);
- эмульгаторы типа масло/вода (натрия лаурилсульфат, эмульгирующий воск (эмульгатор № 1), полисорбаты, полиоксиэтиленгликолевые эфиры высших жирных спиртов, цетилпиридиния хлорид, соли высших жирных кислот, оксиэтилированное касторовое масло, полиоксиэтиленгликолевые эфиры стеариновой кислоты и др.);
- эмульгаторы типа вода/масло (высшие жирные спирты, холестерол, спирты шерстяного воска, спены, глицерина моностеарат и др.);
- гелеобразователи (карбомеры, кислота альгиновая и ее соли, производные целлюлозы, полиэтилен низкомолекулярный, проксанолы, макроголи 1500—8000, бен-

тонит, каолин, силиция диоксид коллоидный, гумми-арабик, трагакант, желатин и др.);

- антимикробные консерванты (бензалкония хлорид, мирамистин, цетримид, цетилпиридиния хлорид, соли хлоргексидина, кислоты бензойная и сорбиновая и их соли, эфиры кислоты *n*-гидроксибензойной (парабены), спирт бензиловый, крезол, хлоркрезол, имидомочевина, феноксиэтанол, макроголь, этанол и др.);
- антиоксиданты (альфа-токоферол, кислота аскорбиновая и ее производные, бутилгидроксианизол и бутилгидрокситолуол, кислота этилендиамина-тетрауксусная и ее соли, кислота лимонная, пропилгаллат, натрия метабисульфит и др.);
- солюбилизаторы (бета-циклодекстрин, гидрофильные поверхностно-активные вещества (ПАВ) и др.);
- отдушки (ментол, эфирные масла, фенилэтанол и др.);
- вещества для создания или стабилизации определенного значения pH (кислота лимонная, фосфатные соли натрия и др.);
- красители, корригенты вкуса и др.

Действующие вещества должны быть равномерно распределены в основе, которая в зависимости от ее состава и свойств может влиять на их высвобождение, биодоступность и терапевтическое действие.

Фармацевтические (физико-химические свойства лекарственных веществ, характер и состав основ) и *биологические факторы* (свойства рогового слоя и другие), оказывающие влияние на фармакокинетику лекарственных веществ в мягких лекарственных формах, действуют не изолированно друг от друга, а в тесной взаимосвязи.

На скорость абсорбции лекарственных веществ из мазей непосредственно влияют коэффициент диффузии лекарственного вещества в роговом слое, распределительный коэффициент между роговым слоем и основой, концентрация растворенного лекарственного вещества в основе, доля свободного и недиссоциированного лекарственного вещества и величина поврежденной поверхности. Косвенно на скорость абсорбции влияет толщина рогового слоя.

Кожа, как целевой орган кожной терапии, своей структурой, свойствами и функцией отличается от остальных мест

использования лекарства. Основные сведения об анатомии, физиологии и патологии кожи рассмотрены в курсе физиологии и фармакологии.

Физико-химические свойства лекарственных веществ (растворимость, дисперсность, строение их молекул, полиморфизм, гидрофильно-липофильный баланс, степень ионизации и другие) определяют их сродство к биомембранам и проникновение через ионные каналы.

В линиментах, мазях и кремах с растворенным лекарственным веществом очень важным фактором является степень его диссоциации. Через биомембраны проникают только недиссоциированные молекулы. Диссоциацию можно приостановить, например, в гидрогелях и гидрокремах регулировкой pH их основ.

Предпосылки для абсорбции есть у олеофильных лекарственных веществ с молекулами средней величины в недиссоциированном состоянии. На стационарную и псевдостационарную диффузию влияют не только свойства лекарственного вещества, но и свойства системы *лекарственное вещество — основа — роговой слой*.

Коэффициент диффузии лекарственного вещества зависит от величины его молекул и от среды, в которой они движутся. Зависимость от величины молекул определяется уравнением:

$$D \cdot M^{1/2} = k,$$

где D — коэффициент диффузии;

M — молекулярная масса;

k — константа.

Ввиду того, что зависимость коэффициента диффузии от молекулярной массы характерна для веществ с аналогичной структурой и в одинаковой среде, то их коэффициенты диффузии приблизительно равны и для лекарственных веществ в роговом слое составляют порядка 10^{-12} см²/с, в более глубоких слоях эпидермы и дермиса — около 10^{-7} см²/с, в мазевых и кремовых основах — от 10^{-6} до 10^{-8} см²/с (на него оказывает влияние, например, вязкость основы). Минимальный коэффициент диффузии в роговом слое объясняет, почему проникание через него является наиболее медленным и определяющим действием для скорости абсорб-

ции лекарственных веществ, нанесенных на неповрежденную кожу. В данном случае на него действуют лекарственные вещества или другие компоненты мази и кремов, изменяющие структуру рогового слоя.

Важной величиной, влияющей непосредственно на скорость абсорбции, является *концентрация растворенного лекарственного вещества в мази (креме)*. Доказано, что максимально достигаемая концентрация равна насыщенной концентрации лекарственного вещества в основе. Опытами на моделях было установлено, что высвобождение, как первое действие при абсорбции, находится в корреляции не с концентрацией растворенного вещества и не с ее распределительным коэффициентом между основой и водой, а с производным этих обеих величин. Очень хорошая растворимость лекарственного вещества в основе при несоответствующем распределительном коэффициенте «основа/вода» тормозит высвобождение. Лекарственное вещество «неохотно» высвобождается из среды, с которой имеет большее сродство, в другую среду, сродство с которой у него значительно меньше.

Распределительный коэффициент лекарственного вещества между роговым слоем и основой трудно рассчитать, поэтому часто при вычислении распределительный коэффициент модельной системы заменяют органическим растворителем, в качестве которого используется: эфир; эфир, насыщенный водой; бензин и др. Хорошая способность абсорбироваться наблюдается у веществ с распределительным коэффициентом «масло/вода», равным 1, то есть у веществ, которые приблизительно одинаково растворимы как в маслах, так и в воде.

Вещества, плохо растворимые и нерастворимые в воде (норсульфазол, левомецетин, тетрациклин, анестезин и другие), слабее высвобождаются из гидрофобных мазевых основ по сравнению с гидрофильными. Степень высвобождения указанных веществ нарастает с увеличением гидрофильности основы. Исключение составляет анестезин, который, обладая большим сродством с маслом, диффундирует из эмульсионной основы типа м/в несколько хуже, нежели из эмульсии типа в/м. Вещества, растворимые в воде (неомицина сульфат), высвобождаются лучше из гидрофильных

основ, чем из гидрофобных и эмульсионной типа в/м. Таким образом, влияние лекарственного вещества на абсорбцию, растворимость необходимо рассматривать во взаимосвязи с характером основы.

Фармакокинетическая активность лекарственных веществ зависит от их степени дисперсности. В суспензионных линиментах, мазях и кремах размер частиц оказывает влияние на скорость растворения лекарственного вещества в основе, а также на его способность проникать в роговой слой, размер пор в котором не превышает 100 мкм. С повышением дисперсности частиц вещества увеличивается его способность диффундировать из носителя, а значит, увеличивается его концентрация на границе мазь — кожный покров.

Например, кортикостероиды, сульфаниламиды, левомецитин, ароматические амины быстрее и наиболее полно высвобождаются из мазей и всасываются через кожу, будучи измельченными до микрокристаллического или микронизированного состояния. С учетом данного фактора при создании новых лекарств в форме мазей появляется возможность снижения дозировки лекарственных веществ с сохранением необходимого терапевтического эффекта последних.

Как терапевтически равноценные можно рассматривать только те суспензионные мази (кремы), в которых в момент применения при одинаковой концентрации лекарственного вещества в равных количествах основы находятся частицы лекарственного вещества одинаковой величины. Изменение размера частиц во время продолжительного хранения можно предупредить или уменьшить, правильно выбрав основу.

Характер и состав основы. В мягких лекарственных формах тип основы, ее реологические свойства, наличие ПАВ и растворителей оказывают влияние на процесс всасывания. Установлено, что при накожном нанесении биодоступность лекарственных веществ выше, если используются основы гидрофильные и эмульсионные типа м/в, а не гидрофобные, жировые или эмульсионные типа в/м.

По признаку высвобождения и всасывания лекарственных веществ мазевые основы можно расположить в таком порядке: *растворы и гели гидрофильных ВМС — эмульсионные основы типа м/в — эмульсионные основы типа в/м —*

абсорбционные основы — гидрофобные основы. Вместе с тем следует отметить, что абсорбция лекарственных веществ не всегда коррелирует с их диффузией из мазей. Доказано, что мази витаминов А, С, многих сульфаниламидов, резорцина, левомицетина и других антибиотиков более эффективны на основах, являющихся гелями полиэтиленоксида и других ВМС, чем на жировых. Эзерин, тестостерон лучше всасываются из мазей на эмульсионной основе типа в/м по сравнению с гелями и эмульсиями типа м/в. Кислота салициловая, никотинаты, флюокортолон более интенсивно всасываются из мазей на эмульсионных основах типа м/в, вазелине и хуже — на основе гидрогелей ПЭО. Малоэффективны мази йода, цинка оксида на гидрофильных основах по сравнению с мазями на жировой основе, а мазь синалара на основе ПЭО практически не обладает терапевтическим действием. Мазь ртути амидохлорида одинаково активна как на гидрофильной, так и на гидрофобной основах.

На высвобождение и биодоступность лекарственных веществ в мягких лекарственных формах влияют их солибилизация и вязкость основ. Так, некоторые вспомогательные вещества способствуют образованию полиморфных структур лекарственных веществ, что обуславливает их бионезэквивалентность. Например, в присутствии твина-80 образуется наиболее активная полиморфная форма метилпреднизолона. Стабильная и терапевтически высокоэффективная форма сульфатиазола образуется в присутствии поливинилпирролидона и метилцеллюлозы, а растворы желатина замедляют переход активной формы сульфатиазола в неактивную.

Мази, приготовленные на основах, содержащих ПАВ, например 2 %-ная мазь кислоты борной и 5 %-ные мази серы и кислоты салициловой — на консистентной эмульсионной основе вода — вазелин, проявляют такую же активность, как и соответствующие 10 %-ные мази на вазелине. Мазь тримекаина на основе *stearoli compositum* оказывает в 24—60 раз более продолжительное местноанестезирующее действие, чем мази на эмульсионных основах типа м/в, в/м и гидрогелях. Кислота борная из мазей на основах с глицерина моностеаратом высвобождается в количествах в 50 раз больших, чем из мазей на основах с холестерином. Это вли-

яние в каждом конкретном случае проявляется по-разному в зависимости от характера взаимодействия ПАВ с различными компонентами мази.

Таким образом, биофармацевтические свойства лекарственных препаратов зависят от добавок ПАВ, их природы и концентрации.

Увеличение высвобождения, биодоступности, повышение эффективности действия отмечают различными авторами при добавлении к основам гидрофильных растворителей: ДМСО (диметилсульфоксида), пропиленгликоля, ПЭО, спирта этилового и др.

Всасывание лекарственных веществ из мазей, как правило, значительно возрастает при наличии в их составе «активаторов» этого процесса. Известно, что при введении лекарств через кожу ее роговой слой действует как липофильный барьер, существенно ограничивающий скорость проникновения лекарственных веществ. Скорость их диффузии может быть увеличена путем изменения структуры защитного слоя (эпидермиса) кожи за счет растворения липидов или повышения растворимости (дисперсности) лекарственных веществ, что улучшает их способность диффундировать через кожу.

Таким образом, активаторы всасывания (этиловый, цетиловый спирты, цетилпальмитат, цетилмеристат, диметилсульфоксид, диметилформамид, масло терпентиновое, ПЭО, ПАВ и другие) могут усилить проникание лекарственных веществ через кожу, растворяя липидные компоненты кожного покрова или действуя как соразтворители, увеличивая термодинамическую активность лекарственных субстанций в роговом слое. Диметилсульфоксид повышает всасывание сульфаниламидов, анаболических и андрогенных гормонов, глюкокортикоидов, минералокортикоидов, эстрогенов, прогестерона, противоопухолевых средств, антигистаминных, противовоспалительных, сосудорасширяющих и защищающих от УФ-радиации веществ, антикоагулянтов, кислоты салициловой и др. Однако имеются сведения и о снижении всасывания из мазей натрия салицилата и преднизолона в присутствии ДМСО. В дерматологических мазях рекомендуется применять до 50 % диметилсульфоксида, а в мазях для нанесения на слизистую оболочку — не более 10 %.

Говоря о влиянии типа основы на высвобождение и биодоступность лекарственных веществ в эмульсионных линиментах, мазях, кремах, нельзя не отметить такого фактора, как фаза их локализации. Если, например, гидрофобные или гидрофильные вещества локализованы во внутренней фазе эмульсий соответственно м/в или в/м, то для их высвобождения имеется энергетический барьер в виде дисперсионной среды, в которой вещество плохо смачивается. Поскольку чужеродная фаза задерживает высвобождение лекарственных веществ, то для создания пролонгированных препаратов в качестве основ целесообразно использовать множественные эмульсии. Лекарственное вещество, локализованное в наиболее глубокой фазе этих эмульсий, проходит через несколько фаз, прежде чем достигает биообъекта. На скорость высвобождения веществ из множественных эмульсий влияет разность в осмотическом давлении между фазами, создаваемая при введении электролитов, ГЛБ эмульгаторов, а также при микрокапсулировании с помощью полимеров капель эмульсий.

В случае гидрофобных веществ, локализующихся во внутренних фазах эмульсий м/в, их высвобождение будет замедляться по двум причинам: из-за низкой вращательной подвижности молекул и барьера для их переноса к биообъекту в виде водной среды. Попадая в воду, молекулы гидрофобных веществ ассоциируют, вследствие этого диффузия их к биообъекту замедляется. Очевидно, что для того, чтобы управлять высвобождением лекарственных веществ, надо научиться регулировать распределение и вращательную подвижность их молекул в основе.

Повысить высвобождение гидрофобного вещества из лекарственного препарата можно за счет введения больших (40—60 %) концентраций пропиленгликоля. При этом выбор состава растворителей и ПАВ должен обеспечивать пребывание лекарственного вещества в солюбилизированном состоянии или в виде истинного раствора.

Гидрофильные вещества могут перераспределяться в масляную фазу эмульсий при замене вазелинового масла на более полярные масла — растительные.

Уменьшение ГЛБ эмульгаторов типа м/в и в/м в дисперсных системах способствует повышению вращательной подвижности молекул гидрофильных веществ, локализован-

ных в водной среде. Таким образом, снижение ГЛБ должно отразиться на высвобождении из основ как гидрофильных, так и гидрофобных веществ.

Вытеснение молекул лекарственных веществ в фазу растворителя может повлиять на их всасывание, которое будет зависеть от способности неводного растворителя проникать через биомембраны. Последнее связано с его молекулярной массой, увеличение которой снижает способность проникать через мембраны. Кроме того, на всасывание будет влиять концентрация гидрофильного растворителя в воде, обуславливающая как степень десорбции молекул в фазу растворителя, так и саму структуру биомембран.

Влияние эмульгаторов типа м/в на БД лекарственных веществ — явление сложное, которое трудно предсказать, а тем более управлять им во всех лекарственных формах. Сложность заключается в том, что они проявляют свое действие на различных уровнях. При низких концентрациях эмульгаторы часто способствуют абсорбции лекарственных веществ, воздействуя на проницаемость мембран, а благодаря своим свойствам смачивать — повышают растворимость малорастворимых веществ или образуют с ними немицеллярные комплексы, которые растворяются лучше, чем лекарственные вещества. При высоких концентрациях же, наоборот, они имеют тенденцию замедлять абсорбцию вследствие образования мицеллярных комплексов.

Причиной изменения проницаемости биологической системы мембран, которой является кожа, считается взаимодействие молекул эмульгаторов с компонентами мембран (фосфолипидами, протеинами и водой). Эти взаимодействия, вероятно, проявляются в изменении эпидермальной мембраны. Если (а это общепринятая точка зрения) мембранные липиды служат барьером при диффузии воды, то впоследствии взаимодействие эмульгаторов с фосфолипидами может облегчить транспортировку воды и ионов через кожу.

Вмешательством в структуру биомембран, которая ускоряет процесс всасывания, является также гидратация рогового слоя. Вазелин ингибированием перспирации гидратирует роговой слой, но несмотря на это, проникание и особенно проницаемость и абсорбция лекарственных веществ в нем бывают очень низкими. Следовательно, эти факторы для

лекарственных веществ — явление комплексное, и их нельзя объяснить только одним воздействием основы.

В значительной степени воздействует на БД лекарственного вещества его взаимодействие с основой. Лекарственное вещество может связываться с основой химически или физически. Каждая такая связь влияет уже на высвобождение, поскольку образовавшийся комплекс отличается от свободного лекарственного вещества величиной молекулы, растворимостью, коэффициентом диффузии и коэффициентом растворения. Известны взаимодействия лекарственных веществ с фенольной группой, с макрогелями и их соединениями, например поливинилпирролидоном, карбоксиметилцеллюлозой и тому подобное, далее известны реакции катионовых лекарственных веществ с анионовыми вспомогательными веществами (эмульгаторами) и, наоборот, мицеллярные комплексы ПАВ с лекарственными веществами и т. п.

Приведенные примеры свидетельствуют о том, что фармакокинетическая активность лекарственных веществ в мазах существенно зависит от природы, свойств и количественных соотношений компонентов мазевой основы.

На эффективность мазей влияет способ их приготовления (внедрение в основу, порядок смешивания компонентов и т. д.). Так, например, количество кислоты салициловой, высвобождающейся из мази, увеличивается в случае смешивания ее с готовой консистентной эмульсионной основой, а не с каким-либо из компонентов. Кроме того, скорость высвобождения кислоты салициловой из мази выше в случае смешивания ее с основой при комнатной температуре, чем при температуре плавления основы. Высвобождение кислоты салициловой увеличивается, если она предварительно растворяется в основе, а не вводится в основу суспензионным способом.

Таким образом, существенное влияние фармацевтических и биологических факторов на фармакокинетику мягких лекарственных форм не следует рассматривать однозначно, как абсолютно неоспоримый факт, поскольку они представляют собой сложные дисперсные системы, где возможно одновременное влияние различных факторов, что может сказаться на эффективности лекарства в целом. Иногда взаимодействия компонентов лекарства (образование комплексов)

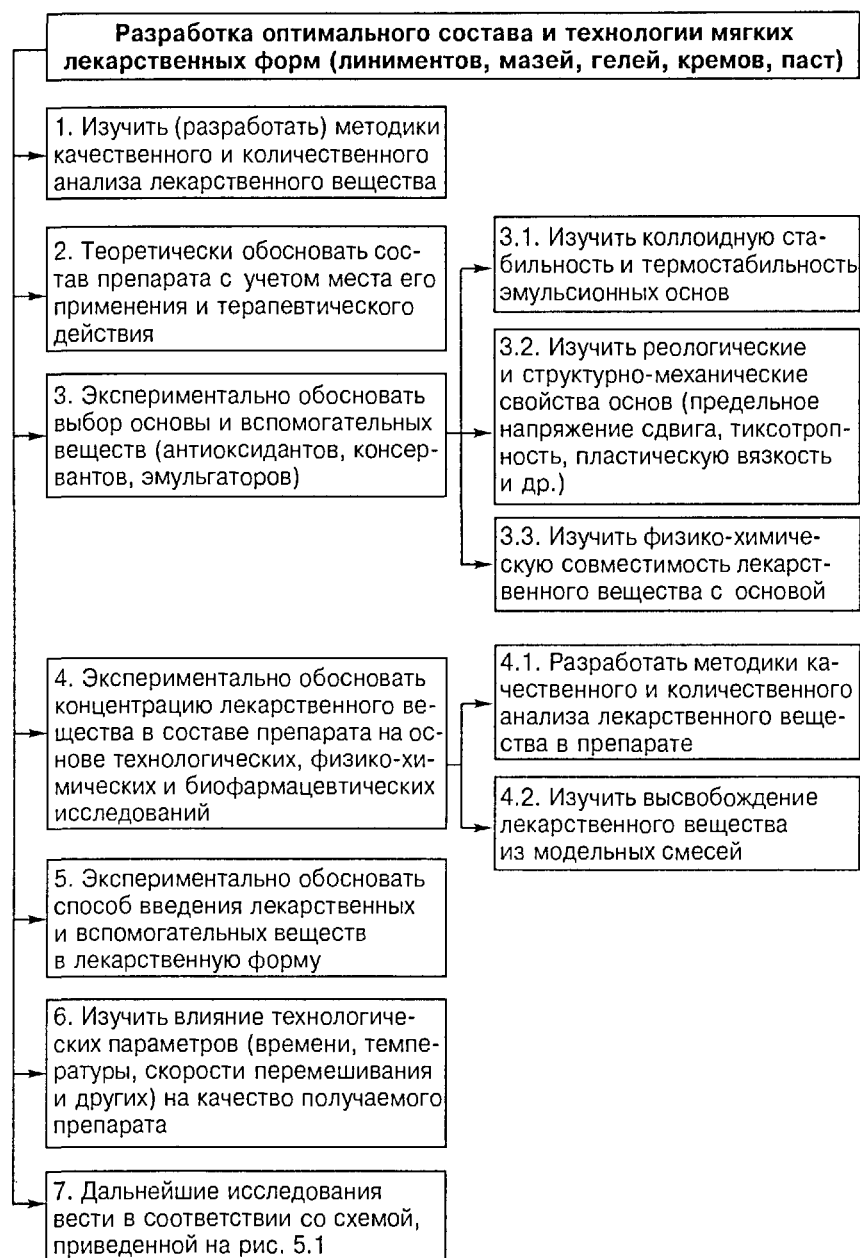


Рис. 5.9. Структура исследований по разработке оптимального состава и технологии мягких лекарственных форм (линиментов, мазей, гелей, кремов, паст)

используются для получения потенцирующего эффекта. Поэтому при создании новых лекарственных препаратов целесообразно изучать влияние одновременного присутствия в мягкой лекарственной форме нескольких веществ на фармакокинетическую эффективность лекарства в целом или отдельных его компонентов. Разработать оптимальный состав мягкой лекарственной формы для определенной цели и назначения можно только после комплекса всесторонних и тщательных биофармацевтических исследований. Этапы разработки оптимального состава и технологии мягких лекарственных форм представлены на рис. 5.9.

5.4. ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Лекарственные препараты для офтальмологии представляют собой особую группу среди лекарств, применяемых в терапии человека.

Естественной средой для вносимых в глаз лекарственных препаратов является слезная жидкость. Взаимосвязь физиологических показателей глаза и применяемых для его лечения и профилактики лекарственных препаратов оказывает значительное влияние на их биологическую доступность.

Согласно определению ГФУ глазные лекарственные средства — это стерильные жидкие, мягкие или твердые препараты, предназначенные для нанесения на глазное яблоко и (или) конъюнктиву или введения в конъюнктивальный мешок.

Их классифицируют на глазные капли, глазные примочки, глазные спреи, глазные мягкие лекарственные средства, глазные вставки.

На пути проникания лекарственного вещества в глазные ткани имеются два барьера: кровь — водянистая влага и кровь — сетчатка. Первый барьер образуется пигментированным слоем реснитчатого эпителия и эндотелием сосудов радужки и характеризуется двумя механизмами проницаемости, определяемыми осмотическим давлением и его разностью. Второй барьер локализуется в пигментированном слое реснитчатого эпителия и эндотелии кровеносных сосудов клетчатки. Это более плотный, менее проницаемый

барьер, проникание через который зависит от растворимости лекарственного вещества в липидах. Указанный барьер в значительной мере затрудняет диффузию веществ, слабо-растворимых или нерастворимых в липидах.

Пористая структура сосудистой оболочки глаза и кровеносных сосудов реснитчатого тела позволяет диффундировать лекарственным веществам с молекулами достаточно большого размера, однако плотные ткани пигментированного эпителия сетчатки, а также избыточное давление передней камеры затрудняют дальнейшую миграцию молекул.

Воспалительные процессы и другие патологические повреждения барьера крови — водянистая влага приводят к достаточно свободному прониканию в ткани глаза ряда лекарственных веществ даже в высоких концентрациях, в то время как в ткани здорового глаза они практически не поступают.

Установлено, что эпителий реснитчатого тела транспортирует органические ионы из водянистой влаги задней камеры в кровь посредством механизма, характерного для почечных канальцев.

При местном назначении лечебных препаратов главным образом в форме глазных капель и мазей вводимое лекарственное вещество очень быстро распространяется по всему организму. Результаты исследований абсорбции ряда радиоактивных лекарственных веществ, назначенных в форме глазных капель, показывают, что лишь незначительная часть препарата через небольшой после введения промежуток времени остается в глазу, большая же часть поступает в другие ткани. Так, например, через 30 мин после обычной инстилляции радиоактивного кортикостероида в глаза кролика только 1,6 % введенного количества этого лекарственного вещества находилось в тканях глаза животного, остальное его количество поступило в ткани других органов через кровяное русло. Если же лекарственное вещество наносилось в виде раствора в количестве 0,25 мл между веками, удерживаемыми в раскрытом состоянии с помощью наложения швов, то количество препарата в конъюнктивальном мешке через 30 мин после введения составляло 29 %.

Однако несмотря на быстрое удаление лекарственных веществ из глазных сред в результате оттока при местном

применении, терапевтический уровень, необходимый для реализации клинического эффекта, поддерживается довольно долго.

При местном применении лекарств в глазной практике следует учитывать, что вытекание части препаратов из конъюнктивального мешка, элиминация через слезоносовый проток снижают их эффективность. Более надежной является аппликация лекарственных средств на глазное яблоко, особенно эффективная при использовании импрегнированных лекарственным веществом мягких контактных линз, что обычно практикуется в случае длительного местного лечения глаукомы пилокарпина гидрохлоридом. При назначении антибиотиков и кортикостероидов эффективными считаются субконъюнктивальные и ретробульбарные инъекции с предварительным местным введением 4 %-ного раствора лидокаина или другого анестетика. При этом сохранение высокой концентрации лекарственных веществ в тканях глаза отмечается в течение длительного времени.

Важным этапом в создании офтальмологических препаратов является исследование зависимости степени и скорости проникания лекарственного вещества в ткани глаза от пути введения.

Назначение разнообразных глазных лекарственных средств в той или иной дозировке с применением различных путей введения определяется знанием проницаемости структур глаза. Так, прохождение лекарственных веществ через неповрежденную роговицу объясняется не только обычной диффузией, но и их различной способностью к растворению во внутриглазных жидкостях. Что касается собственно роговицы, через которую диффундируют внутрь глаза большинство назначаемых местно лекарственных веществ, то она выступает в качестве сложного физиологического барьера, представляющего собой попеременно чередующиеся слои липидов и воды. Химический анализ роговицы показал, что концентрация липидов в ее эпителиальном и эндотелиальном слоях в 100 раз выше, чем в строме. В результате проницаемость этих слоев для веществ липофильной природы значительно выше, чем, например для электролитов, для которых наружная и внутренняя оболочки роговицы фактически непроницаемы. Наоборот, строма сравнитель-

но легко пропускает электролиты, но служит преградой на пути веществ липофильной природы.

Практически всем лекарственным веществам, легко проникающим в глаз после местной аппликации, присуща способность находиться в равновесном состоянии в ионизированной и неионизированной формах. Вещества, являющиеся электролитами или неэлектролитами, сквозь неповрежденную роговицу не проникают.

Эпителиальный слой конъюнктивы обладает теми же структурными и физиологическими свойствами, что и эпителий роговицы.

Способность избирательно адсорбировать лекарственные вещества в зависимости от их гидро- или липофильности характерна для всех участков роговицы, что неоднократно доказывалось с помощью различных методов исследования. Фиброзная же оболочка глазного яблока — склера, хотя и представляет собой твердый структурный элемент глаза, такой селективной проницаемостью не обладает.

Еще одним барьером в системе кровь — ткань глаза являются тонкостенные сосуды радужки.

В рассматриваемой структуре проницаемости глазных тканей особое положение занимает цилиарный эпителий. Он абсорбирует ионы одних веществ и свободно пропускает другие, что хорошо согласуется с секреторно-диффузионной теорией возникновения водянистой влаги, определяющей клетки цилиарного эпителия как орган, секретирующий камерную влагу.

Таким образом, глазные мембраны — сложная абсорбирующая система, обуславливающая неравномерное распределение лекарственных веществ в глазных тканях и жидкостях.

Существенное влияние на абсорбцию, распределение и эффективность действия лекарственных веществ в глазных средах оказывают химический состав и конвекция внутриглазных жидкостей. Исследование химического состава камерной влаги, проводившееся в течение ряда лет многими авторами, показало, что состав жидкости передней камеры и стекловидного тела отличается от состава плазмы крови не только качественно, но и количественно, причем эти изменения обусловлены различными превращениями, происходящими на капиллярной мембране.

Установлено, что содержание анионов (хлора) в камерной влаге более высокое по сравнению с их содержанием в сыворотке крови. В то же время содержание катионов (натрия) в сыворотке крови значительно выше. Стенки капилляров, обильно пронизывающих различные ткани глаза, выполняют роль полупроницаемой мембраны. Поэтому большая концентрация хлора и меньшая концентрация натрия в передней камере по сравнению с концентрацией этих веществ в сыворотке объясняются уравнением равновесия Доннана или, в случае использования твердых лекарственных веществ, «законом накопления», согласно которому диффузионный поток лекарственного вещества через мембрану зависит от значения коэффициента диффузии вещества D , толщины мембраны σ и поверхности препарата S :

$$\frac{dm}{dt} = SD \frac{dC}{d\sigma},$$

где m — масса лекарственного препарата;

C — концентрация в нем действующего начала.

Однако эти уравнения не в полной мере позволяют понять причины существенных различий в химическом составе камерной влаги и сыворотки крови. Так, например, анализ распределения калия, кальция, фосфора и серы между сывороткой крови и камерной влагой свидетельствует, что оно не соответствует соотношениям, вытекающим из уравнения доннановского равновесия. Исследования показали также, что ряд веществ, например белки, ферменты и антитела, полностью отсутствуют в жидкости физиологически измененного глаза. То обстоятельство, что жидкость передней камеры почти не содержит белка, объясняет преобладание в передней камере анионов. Поскольку на одной стороне капиллярной мембраны имеется электролит с недиффундирующим ионом (коллоид), то одноименно заряженные ионы, способные к диффузии, проходят на другую сторону мембраны в большем количестве, чем разноименно заряженные. Так как в крови содержится много белков, представляющих собой отрицательно заряженные коллоидные ионы (анионы), а в жидкости передней камеры белка очень мало, в переднюю камеру переходят в большем количестве анионы, чем катионы.

Детальный анализ рассматриваемых явлений следует проводить с учетом молекулярного строения компонентов самих полупроницаемых мембран, которые согласно современным представлениям состоят из двойного слоя смешанных полярных липидов. В этом слое углеводородные цепи обращены внутрь и образуют непрерывную углеводородную фазу, а гидрофильные части молекул направлены наружу; каждая из поверхностей двойного слоя липидов покрыта мономолекулярным слоем белка, полипептидные цепи которого находятся в вытянутой форме, то есть имеют β -конфигурацию.

Сведения о чрезвычайно низком содержании белка во внутриглазных жидкостях очень важны в аспекте рассмотрения механизма распределения поступающих в эти жидкости лекарственных веществ, так как белки обладают выраженной способностью к образованию со многими лекарственными веществами плохо абсорбируемых комплексов. Таким образом, отсутствие белка предопределяет высокую активность многих глазных лекарств сразу же после их введения.

Транспорт сывороточных альбуминов через мембраны глазных капилляров практически отсутствует. Этим в значительной мере объясняется задержка мембранами и целого ряда других веществ, в особенности таких, которые находятся в сыворотке в комплексе с белками. Например, кальций сыворотки крови лишь на 50 % (по некоторым данным, на 75 %) переходит во влагу передней камеры, в то время как неорганический фосфор и калий легко проникают сквозь мембрану капилляров.

В то же время некоторые вещества избирательно концентрируются внутриглазными жидкостями, что указывает на их важность в обеспечении нормального функционирования органа зрения. Так, уровень кислоты аскорбиновой в камерной влаге существенно (в 20 раз) превышает ее концентрацию в крови (1247,4 и 56,7—62,37 мкмоль/л соответственно). Тот факт, что кислота аскорбиновая может концентрироваться в камерной влаге, позволяет без опасений назначать витамин С внутрь и с полным основанием рассчитывать на проникание его в ткани глаза в достаточном количестве.

Высокая скорость поступления во внутриглазные жидкости характерна также для моносахаридов, особенно для пентоз и гексоз, в то время как дисахариды проникают через капиллярную мембрану очень медленно, а полисахариды не проникают вообще.

Различные части зрительного анализатора по-разному реагируют на поступление тех или иных химических веществ. К примеру, сера проникает в стекловидное тело через всю его пограничную поверхность, а ионы натрия, калия и хлора — только через цилиарную часть.

Изучение движения различных соединений, в том числе и лекарственных препаратов, в жидкостях глаза показывает, что это движение осуществляется в основном через эндотелиальные клетки капилляров, которые осуществляют главный обмен между кровью и внутриглазными жидкостями. Однако функции эндотелия в этом процессе далеко не пассивны и не ограничиваются лишь физико-химическими закономерностями. Эндотелий капилляров обладает также рядом важных в биологическом отношении свойств благодаря наличию сложных и тонких механизмов и систем, управляемых посредством нейрогуморальной реакции. Тот факт, что разнообразные вещества проникают в стекловидное тело, особенно в задние его слои, более медленно, чем в камерную влагу, свидетельствует о более выраженной проницаемости капилляров сетчатки, чем капилляров сосудистой оболочки.

Что касается циркуляции внутриглазной жидкости (влаги передней камеры), играющей важнейшую роль в переносе лекарственных веществ, то она осуществляется посредством простого вытекания через каналы оттока, причем в этом физиологическом акте не участвуют ни диализ, ни фильтрация. Конвекция внутриглазной жидкости имеет тепловую природу и зависит от разности температур радужки и роговицы, а скорость конвекции определяется вязкостью жидкости. Термическая конвекция жидкостей наблюдается не только в передней камере глаза, но и в любых других внутриглазных полостях, заполненных бесструктурной и не слишком густой средой. Основной же нагрев глазного яблока, определяющий конвективный перенос, происходит главным образом за счет контактного переноса тепла из глубины

ны орбиты. Передняя часть глаза, соприкасающаяся с воздухом окружающей среды, всегда имеет наиболее низкую по сравнению с другими его частями температуру, что обеспечивает постоянное наличие градиента температур, являющегося движущей силой конвекции.

Указанные особенности конвективного переноса внутриглазных жидкостей во многом объясняют специфику фармакокинетики глазных лекарств, которая характеризуется своеобразными, присущими только глазу и иногда кажущимися аномальными механизмами всасывания, распределения, биотрансформации и выведения.

Многочисленными исследованиями установлено, что водные растворы лекарственных веществ значительно быстрее проникают в глазные среды по сравнению с масляными и практически любыми другими путями введения. Однако в этих случаях период сохранения терапевтической концентрации лекарств короче, чем при использовании масляных растворов и особенно микrokристаллических суспензий.

Растворы высокомолекулярных соединений и полимерные основы для мазей способствуют более медленному поступлению лекарств в ткани и жидкости глаза, пролонгируя их действие.

Существенное влияние на всасывание и проявление терапевтического действия лекарственных веществ оказывают разнообразные стабилизаторы, почти всегда используемые при получении глазных лекарств в форме растворов. Они могут замедлять всасывание, искажать физиологический аспект, а иногда вызывать раздражающую и токсическую реакции. Известны также примеры нежелательного взаимодействия стабилизаторов с лекарственными веществами в лекарственных формах. Так, стабильность витамина В, являющегося составным компонентом многих глазных капель, снижается в присутствии обычных антиоксидантов — натрия сульфита, бисульфита и метасульфита, что требует при выборе стабилизаторов для глазных лекарственных средств тщательного исследования вопросов совместимости.

В офтальмологической практике, как уже отмечалось выше, иногда применяются вещества, оказывающие определенное влияние на проницаемость глазных мембран, чаще всего с целью облегчения проникания сквозь них ряда ле-

карств, для которых мембраны глаза представляют трудно-преодолимый барьер. К числу таких веществ относится дикаин, назначаемый больным глаукомой при различных диагностических обследованиях и оперативном вмешательстве. Закапывание 0,25—0,5 %-ного раствора дикаина в глаз приводит к повышению проницаемости роговицы в 6—10 раз, что может быть использовано для локального насыщения глаза другими лекарственными средствами после прекращения действия дикаина.

Известны также специальные соединения, способствующие распространению лекарственных веществ в глазных средах. Так, фермент гиалуронидаза, расщепляющий молекулу кислоты гиалуроновой и тем самым снижающий ее вязкость, ускоряет проникание в ткани лекарственных веществ, введенных в глаз в виде растворов, эмульсий или суспензий. Этим свойством пользуются клиницисты, назначая препараты гиалуронидазы (лидазу и роданидазу) в комбинации с анестетиками, сульфаниламидами, противовирусными средствами. Особенно эффективно гиалуронидаза способствует прониканию в ткани глаза левомецетина и тетрациклина. Несколько меньший эффект отмечен при совместном назначении гиалуронидазы с канамицином, гризеофульвином и нистатином.

Ускорение всасываемости многих лекарственных веществ, применяемых в офтальмологии, было многократно зарегистрировано также при добавлении в состав лекарств для глаз (как жидких, так и мазей) диметилсульфоксида.

С целью замедления всасывания лекарственных веществ в кровяное русло рекомендуется комбинировать их с адреналином или временно сдавливать слезные каналы. Этот же эффект может быть достигнут и другим приемом — введением микрокристаллических суспензий, отличающихся пониженной скоростью абсорбции. Применение с этой целью масляных растворов, несмотря на их нежное действие на конъюнктиву и высокую устойчивость по отношению к микрофлоре, не получило широкого распространения вследствие того, что тонкий слой масла, покрывая роговицу, существенно ухудшает зрение.

В глазных мазях значительное влияние на эффективность лекарственных средств оказывают основы. Так, нали-

чие гидрофильных компонентов в основах способствует более быстрому прониканию лечебных препаратов (в частности, пилокарпина) через роговицу. Применение липофильных основ, наоборот, приводит к замедлению всасывания действующих веществ, однако не позволяет продлить терапевтический эффект препаратов настолько, чтобы его можно было назвать пролонгированным. Для получения отчетливого эффекта пролонгации в таких случаях необходимо добавление специальных веществ, замедляющих высвобождение лекарственного препарата из основы и увеличивающих период его биологического полураспада.

Наличие поверхностно-активных соединений в основах, как правило, улучшает всасываемость лекарственных веществ из них. Возможно, это происходит вследствие повышения скорости проникания веществ в клетки, определяемой формулой Фика:

$$\frac{dm}{dC} = -DS \frac{dC}{dx},$$

где dm/dC — скорость диффузии;

dC/dx — градиент концентрации;

S — площадь поверхности, через которую происходит диффузия;

D — константа диффузии.

Скорость проникания можно определить также по формуле, предложенной Коллендером и Берлундом:

$$\frac{dm}{dt} = -KS(C - C_0),$$

где $C - C_0$ — разность концентраций вещества между клеткой и средой;

K — константа проницаемости.

С точки зрения биофармации, глазные капли, примочки, мази, кремы, гели для местного применения имеют низкую биодоступность из-за быстрого предрогового выведения, абсорбции на конъюнктиве, частичной полноты использования введенной дозы из-за лакримации и нормальной слезотекучести, в результате чего эффективность использования препаратов при закапывании не превышает нескольких процентов.

По сравнению с традиционными офтальмологическими препаратами растворимые, нерастворимые и биорастворимые глазные вставки («inserts») обладают лучшей биодоступностью благодаря увеличению времени контакта препарата с поверхностью глаза, а также возможности обеспечения пролонгированного высвобождения лекарства.

На растворимость биополимерных пленок значительное влияние оказывают механические и температурные факторы. Так, например, скорость растворения глазных лекарственных пленок с фенольным гидрофильным препаратом прополиса увеличивается в 2 раза при использовании указанных факторов (табл. 5.5).

Таблица 5.5

Растворимость глазных лекарственных пленок с фенольным гидрофильным препаратом прополиса (А. И. Тихонов, 1983)

Объект	Растворение пленки, мин		
	in vitro, при 37 °C		in vivo (глаз кролика)
	в состоянии покоя	при механическом воздействии	
Биополимерная пленка без действующих веществ	60—64	20—30	65—75
Биополимерная пленка с ФГПП	60—70	30—40	60—70

Максимальное высвобождение фенольного гидрофильного препарата прополиса наблюдается из пленок, приготовленных на основе биополимера растворимого, по сравнению с ПВП и NaКМЦ (рис. 5.10).

Высвобождение лекарств из диффузионных «inserts» контролируется слезной жидкостью, проникающей через мембрану, и способствует достижению необходимого внутреннего давления, что позволяет управлять высвобождением лекарства из резервуара.

Скорость высвобождения лекарства из диффузионных систем характеризуется тремя периодами. Начальная скорость высвобождения обычно высокая, что соответствует достижению состояния равновесия между резервуаром и поверхностью глаза. Затем скорость уменьшается до некоторого постоянного значения, что соответствует равномерной

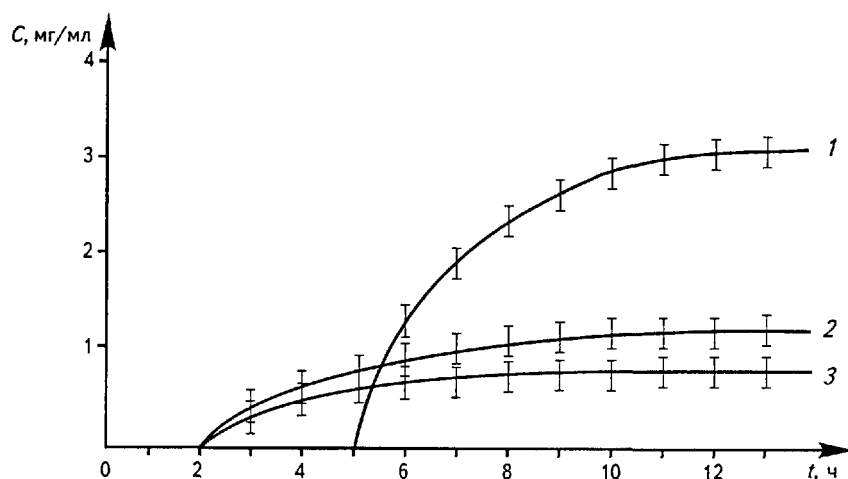


Рис. 5.10. Кинетика высвобождения фенольного гидрофильного препарата прополиса из основ:

1 — полимер биорастворимый; 2 — ПВП; 3 — NaКМЦ

скорости высвобождения лекарства. В третьем периоде происходит окончательное уменьшение скорости высвобождения, что соответствует снижению количества лекарства. Примером диффузионных «inserts» с такой кинетикой высвобождения является «Ocusept», в которой первый период длится 1 день, второй — 7 дней; третий период не может быть полностью исследован, так как концентрация лекарства находится ниже терапевтического уровня.

Высвобождение лекарственных веществ из растворимых офтальмологических «inserts» на основе синтетических и полусинтетических полимеров характеризуется двумя фазами: первая соответствует прониканию слезной жидкости в «inserts», что обуславливает высокую скорость высвобождения лекарства благодаря диффузии и образованию слоя геля вокруг поры «inserts». Это внешнее гелеобразование вызывает затем второй период, соответствующий уменьшению скорости высвобождения, которая продолжает контролироваться диффузией.

Кинетика высвобождения лекарственных веществ из растворимых офтальмологических «inserts» на основе натуральных полимеров сопоставима с кинетикой высвобождения лекарственных веществ из гидрофильных контактных линз.

Из биорастворимых глазных вставок трудно контролировать процесс высвобождения лекарства. Методы контроля высвобождения связаны с совершенствованием конструкции вставки, — например, такие офтальмологические «inserts» могут состоять из шести слоев, каждый из которых характеризуется различной скоростью эрозии, являющейся контролирующим фактором скорости всего процесса высвобождения лекарства; с использованием новых перспективных биорастворимых материалов; с изменением составов путем введения различных вспомогательных веществ. При высвобождении лекарства из таких систем важным является контакт средства со слезной жидкостью.

Таким образом, биофармацевтические исследования, тесно связанные с данными фармакокинетики, вносят большой вклад в проблему безопасного применения глазных лекарственных средств, помогают установить зависимость лечебного эффекта лекарственного препарата от его физических, химических и биологических свойств. С биофармацией связано все то, что помогает разработать новые и усовершенствовать существующие технологии офтальмологических препаратов, а также повысить их эффективность.

5.5. НАЗАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Назальные лекарственные средства — это жидкие, мягкие или твердые лекарственные препараты, предназначенные для введения в носовую полость с целью оказания местного или системного действия. К ним относятся назальные капли и жидкие аэрозоли, назальные промывания, назальные порошки, назальные палочки, назальные мягкие лекарственные средства. Как правило, они содержат одно или несколько действующих веществ.

Носовая полость участвует в функциях дыхания, защиты, обоняния и резонанса голоса. Респираторная оболочка, которая выстилает носовую полость, покрыта однослойным многорядным мерцательным эпителием и содержит небольшое количество слизистых желез. Реснитчатые клетки яв-

ляются основным структурным элементом мерцательного эпителия. Обеспечение транспортной функции мерцательного эпителия — основополагающий фактор для достижения соответствия назальных препаратов анатомо-физиологическим особенностям пути введения.

Через слизистую оболочку носа могут проникать лекарственные вещества, растворимые в воде и в жирах. При воспалении слизистой ее проницаемость возрастает. Абсорбция слизистой оболочки носа зависит от молекулярной массы вещества. Лекарственные препараты для ринологии не должны нарушать защитную функцию слизистой носа, так как на регенерацию эпителия требуется неделя, а на восстановление отмерших ресничек — три месяца. Гидрофильные назальные формы с физиологической точки зрения практически не нарушают функцию движения ресничек. Масляные препараты, смешиваясь со слизью, не достигают полного контакта со слизистой оболочкой носа. Масло также покрывает слизистую оболочку, препятствует ее активности, и лекарственные вещества из него плохо проникают в слизистую оболочку. Для нормального функционирования реснитчатого эпителия важное значение имеют осмолярность и pH назальных растворов. Наиболее благоприятны препараты с осмолярностью, соответствующей 0,5—4 %-ным растворам натрия хлорида. Комфортность в применении обеспечивают растворы с pH = 6,5...8.

При разработке технологии назальных капель для приготовления действующих веществ рекомендуется применять буферные растворы, которые способствуют увеличению химической стабильности путем подбора определенного значения pH, повышению терапевтической активности некоторых лекарственных компонентов, а также уменьшению чувства дискомфорта, связанного с осмолярностью, при введении препаратов в носовую полость. Чаще всего применяются борно-боратный, цитратный и фосфатный буферы. Однако следует отметить, что растворы кислоты борной в концентрации выше 1 %-ной замедляют движение ресничек мерцательного эпителия, то есть влияют на его транспортную функцию. Если применяемые буферные компоненты не обеспечивают должное осмотическое давление, в раствор добавляют изотонирующие агенты в требуемом количестве.

Учитывая недостатки, связанные с кратковременным действием водных растворов, большое внимание при приготовлении назальных капель уделяют пролонгированию действия лекарственных веществ, что препятствует быстрому вытеканию капель и обеспечивает в течение длительного времени постоянную концентрацию действующих веществ на терапевтическом уровне. Наиболее часто с этой целью применяют желатин, поливинилпирролидон, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, полиэтиленгликоль, спирт поливиниловый, производные кислоты полиакриловой. Например, 1—2 %-ный раствор метилцеллюлозы или 0,2—1 %-ные производные кислоты полиакриловой оказывают незначительное влияние на транспортную функцию реснитчатого эпителия. Разбавленные жидкий полиэтиленгликоль и пропиленгликоль применяются для пролонгации капель и для растворения некоторых лекарственных ингредиентов. С биофармацевтической точки зрения существенным недостатком капель является невозможность точно дозировать лекарственные вещества при их применении, так как не поддается учету часть лекарственных веществ, которая всасывается и оказывает терапевтическое действие.

Наиболее удобно и экономично использовать в качестве основ биосовместимые полимеры, способные растворяться в биологических средах с заданной скоростью.

Назальные мягкие лекарственные средства рассматриваются как мягкие лекарственные средства для местного применения и должны соответствовать предъявляемым к ним требованиям.

Этот вид лекарственной формы в применении имеет следующие преимущества:

- пролонгированное действие лекарственного вещества вследствие замедления транспортной функции реснитчатого эпителия;

- защита слизистой носа от высыхания и патогенных факторов.

Оптимальной мазевой формой для носа являются гидрогелевые мази, при приготовлении которых достигается наиболее полное соответствие физиологическим показателям, таким как pH и изотоничность. При замедлении транспорт-

ной функции они оказывают пролонгированное местное действие с увлажняющим эффектом. В качестве основ для гелей оправдали себя производные метилцеллюлозы и кислоты полиметилакриловой.

Плохо переносимый 1 %-ный раствор коллоидного серебра вследствие блокировки движения ресничек эпителия в гидрогеле с буферными растворами не оказывает нежелательного воздействия. Полимерные растворы равномерно распределяются на слизистых оболочках, образуя с их секретами гомогенные смеси, что способствует лучшему контакту лекарственных веществ с пораженным участком и продлению терапевтического эффекта. Благодаря адсорбционным свойствам производные целлюлозы способны поглощать экскреторные и секреторные продукты, что особенно важно при воспалении и образовании гноя.

Мази на основе полиэтиленгликолей применяют для достижения осмотического эффекта. Эмульсионные мази (масло/вода) благодаря гидрофильности характеризуются лучшей адаптацией к физиологическим условиям, чем мази на гидрофобной основе. К водной фазе предъявляются те же требования, что и к водным назальным растворам. В качестве гидрофобных основ при приготовлении назальных мазей применяются такие же гидрофобные основы, как и для глазных мазей.

Эпителий слизистой носа пронизан сетью кровеносных и лимфатических сосудов, что обеспечивает лекарственной субстанции большую сорбционную поверхность и прямой путь в системный кровоток. С учетом этого в полость носа могут вводить препараты, применяемые не только для лечения назальных заболеваний, но и для воздействия на систему (например вазопрессин и др.). Преимущества назальной формы введения дают возможность переводить на интраназальный путь введения известные вещества, ранее вводимые другими путями, а также создавать такие составы, которые только при интраназальном введении проявляют наиболее оптимальные результаты. Легкодоступный и потенциально эффективный интраназальный путь введения лекарств является одной из самых заметных альтернатив инъекционному введению из-за его большей безопасности в отношении инфицирования больного.

Многочисленные научные исследования показали, что интраназальный путь введения предпочтителен при введении тех лекарств, для которых оральное введение затруднено или может привести к значительным вариациям в показателях концентрации вещества в плазме крови. Полость носа может служить подходящим путем введения для достижения в крови уровня лекарства, эквивалентного тому, который получают при внутривенном введении, и абсорбция в системный кровоток при этом значительно больше, чем при оральном введении. Поэтому этот путь наиболее эффективен при введении лекарственных веществ, для которых при оральном введении не достигается максимальная биодоступность из-за нестабильности в условиях ЖКТ, недостаточной или меняющейся абсорбции. Уже давно были сделаны удачные попытки вводить через нос четвертичные аммониевые соединения, пептидные лекарственные средства, гетерогенные соединения и др. Назальный путь введения также используют для вакцинации.

В настоящее время интерес к исследованиям в области создания интраназальных лекарственных средств возрастает.

При создании назальных препаратов необходимо руководствоваться следующими принципами:

- лекарственные средства, наносимые на слизистую оболочку, не должны нарушать основные функции носа и в первую очередь транспортную, а должны способствовать их нормализации в случаях изменения при патологических процессах;

- лекарственные формы не должны причинять неудобства при введении и травмировать слизистую оболочку;

- для диагностики и лечения ринитов целесообразно разрабатывать препараты на гидрофильной основе, равномерно распределяющейся по слизистой оболочке и депонирующей лекарственные вещества в месте введения;

- состав и показатели качества создаваемых препаратов должны обеспечивать их безвредность, эффективность и стабильность;

- безвредность и терапевтическую эффективность назальных препаратов следует оценивать с помощью объективных методов исследования функционального состояния носа.

5.6. УШНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Ушные лекарственные средства представляют собой жидкие, мягкие или твердые лекарственные формы, предназначенные для закапывания, распыления, вдувания или прикладывания к слуховому каналу и для промывок при его очистке. К ним относятся ушные капли и аэрозоли, ушные промывки, ушные мази, ушные тампоны, порошки для вдувания или сухие аэрозоли.

Как известно, ухо подразделяют на наружное, среднее и внутреннее. Наружное ухо состоит из ушной раковины и наружного слухового канала. Местное применение ушных препаратов на неповрежденное ухо охватывает лишь наружный слуховой канал, и только при перфорировании барабанной перепонки возможно их проникание в полость среднего уха.

Лекарства, применяемые для лечения ушных заболеваний, имеют локальное действие. Поскольку концентрация лекарственного вещества, а также используемые его количества невелики, то воздействие на систему можно исключить полностью.

Эпителий наружного уха в меньшей степени, чем эпителий носа, подвержен раздражению, поэтому к ушным препаратам не предъявляется требование соответствия физиологическим показателям организма. Препараты, вводимые в среднее ухо, должны отвечать требованиям стерильности и изотоничности. Если такие препараты применяются для лечения травмированного или прооперированного уха, они также не должны содержать консервантов и должны быть помещены в одноразовую упаковку. Стерильные ушные препараты готовят, используя материалы и методы, предназначенные для обеспечения стерильности, предотвращения внесения контаминации и роста микроорганизмов.

Ушные препараты должны оказывать необходимое терапевтическое действие, быть нетоксичными и не проявлять чрезмерного раздражающего эффекта. При некоторых заболеваниях гиперосмотический эффект является частью терапии. Он достигается как растворителями (спиртом, гли-

церин, пропиленгликолем), так и другими вспомогательными веществами, входящими в состав ушных препаратов, которые с точки зрения биофармации оказывают существенное влияние на высвобождение и фармакокинетику лекарственных веществ. Все эти вещества не должны ухудшать фармакологическое действие препарата и должны обеспечивать его стабильность при хранении. Некоторые ушные препараты применяют в теплом виде, вследствие этого они должны быть термостабильными. К ушным препаратам, помещенным в многоразовую упаковку, добавляют антимиicrobial консервант в необходимой концентрации.

Если действующие вещества сами обладают антимиicrobialным действием, усиливающимся в некоторых случаях гиперосмотическим эффектом, то дополнительное введение консервантов нецелесообразно.

Водно-спиртовые и водно-гликолевые (смеси из спирта, пропиленгликоля, глицерина, воды), а также спиртовые и гликолевые растворы очень часто используют для улучшения растворимости действующих веществ. Эти растворы проявляют подсушивающий эффект, в отдельных случаях оказывая смягчающее действие. Растворители и их смеси в данных составах могут также применяться для повышения стабильности некоторых веществ. Ушные суспензии и эмульсии готовят с применением методов и оборудования, аналогичных при производстве всех суспензий и эмульсий, и к ним предъявляются те же требования: при взбалтывании суспензий и эмульсий в результате нарушения агрегативной устойчивости должно восстанавливаться равномерное распределение частиц по всему объему и обеспечиваться требуемое дозирование при применении.

Масляные растворы для отологии малоактуальны из-за отсутствия осмотического эффекта.

Ушные мази предназначены для аппликации на наружный слуховой канал. Технология их получения не отличается от дерматологических мазей. Для достижения желаемого осмотического эффекта, такого, как в каплях, при приготовлении мазей часто применяют современные этиленгликолевые основы.

Для интенсификации терапии и продления действия лекарств широко используют тампоны, пропитанные раство-

рами или мазями. Менее болезненны для восприимчивого к боли эпителия ушные порошки для вдувания или сухие аэрозоли. При вдувании они проникают достаточно глубоко, достигая барабанной перепонки, а при ее перфорировании — среднего уха. Мелко измельченное вещество хорошо прилипает и обеспечивает быстрое терапевтическое действие. Таким образом, в ушных лекарственных формах на биодоступность лекарственных веществ оказывают влияние те же фармацевтические факторы (растворимость, вспомогательные вещества, технологический процесс и тому подобное), что и в других лекарственных формах.

5.7. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ

Успехи в фармакологии в значительной степени связаны с новыми лекарственными формами и химическими технологиями их получения. В связи с этим необходимо отметить особую актуальность биофармацевтических исследований по созданию лекарств нового поколения.

Лекарства нового поколения принято называть терапевтическими системами. От традиционных лекарственных форм они отличаются пролонгированным действием, контролируемым высвобождением действующих веществ и их целевым транспортом к мишени.

Проникание действующего вещества в классических лекарственных формах обеспечивается через эндотелиальные ткани, а лекарств нового поколения — на уровне лизосомального транспорта.

Общая характеристика, классификация и технология данных лекарственных форм приведены в учебниках под редакцией профессоров И. М. Перцева и И. А. Зупанца (1999), В. И. Чуешова (1999), А. И. Тихонова (2002), а также в научной литературе.

В данной главе с биофармацевтической точки зрения рассматриваются лекарственные средства на основе наночастиц. Они предназначены для направленного транспорта лекарственных веществ и являются представителями четвертого поколения лекарств.

Наночастицы получают полимеризацией мицелл. В наиболее общей схеме их получения имеет место солюбилизация биологически активного вещества, при которой оно включается в мицеллы. При определенных условиях (температура, pH среды, скорость перемешивания) солюбилизированный раствор взаимодействует с раствором полимеризующего агента. Процесс полимеризации индуцируют с помощью γ -лучей, УФ-облучения. Размеры частиц полученного легкого порошка составляют от 10 до 1000 нм, удельная поверхность — $10 \text{ м}^2/\text{г}$. Наночастицы, диспергированные в воде, могут давать прозрачные или опалесцирующие растворы, вводимые парентерально. Различные лекарственные вещества включаются в частицы в процессе полимеризации или адсорбируются на осажденных частицах, причем адсорбция представляет собой наиболее распространенный механизм связывания. Скорость высвобождения лекарственных веществ из наночастиц тесно связана со скоростью разрушения этих частиц и в некоторой степени может контролироваться выбором мономера.

В зависимости от агрегатного состояния и морфологических особенностей выделяют такие наночастицы: нанокристаллы, нанокапсулы, наносферы и полимерные мицеллы.

Нанокапсулы — липосомы (контейнеры для доставки лекарственных средств) нетоксичны, при определенных условиях могут поглощаться клетками. Мембрана липосомы может сливаться с клеточной мембраной, что приводит к внутриклеточной доставке их содержимого (рис. 5.11).

Липосомы могут использоваться для транспортировки как гидрофильных, так и гидрофобных лекарственных веществ. В зависимости от липидного состава, поверхностного заряда и размеров изменяются физико-химические свойства липосом и их биофармацевтические характеристики — такие, как скорость клиренса с участка инъекции и из плазмы крови, доставка к органу-мишени. Липосомы различного липидного состава включают в себя разное количество лекарственного вещества.

Степень включения лекарственных веществ в липосомы зависит от строения, размеров, заряда, липидного состава липосом, а также от физико-химических свойств самих лекарственных веществ. Попадая в организм, липосомы под воз-

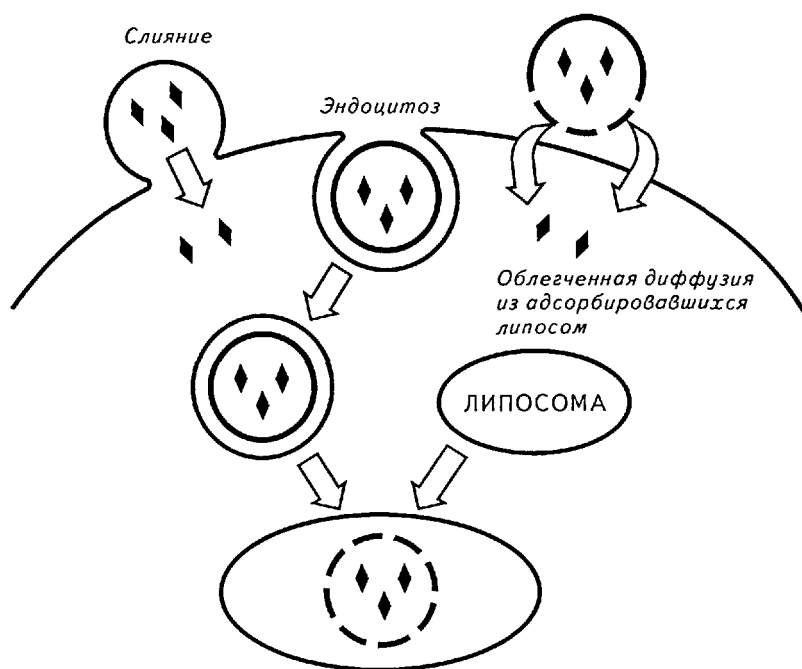


Рис. 5.11. Способы проникновения содержимого липосом в клетку

действием различных систем разрушаются, высвобождая содержимое. В связи с этим возможность использования липосом в качестве носителей лекарств в значительной степени определяется быстротой разрушения липосом в организме.

На терапевтическую активность липосом как средства доставки лекарственного вещества большое влияние оказывают ее размер, строение липидного слоя и соотношение лекарственного вещества — липид. От размеров липосом и продолжительности их обработки ультразвуком зависят концентрация лекарственных веществ, включенных в них, и их распределение в организме.

Вещество, заключенное в липосомы, защищено от воздействия ферментов, что увеличивает эффективность препаратов, подверженных биодеструкции в биологических жидкостях. В Государственной академии тонкой химической технологии им. М. В. Ломоносова (Москва) разрабатывается липосомальная форма антипаркинсонического препарата —

ДОФА. При использовании традиционных лекарственных форм ДОФА на 80 % декарбоксилируется в кровотоке, что снижает его эффективность и приводит к серьезным побочным явлениям. В липосомах же ДОФА не доступен для ферментативной деструкции.

Преимуществом наночастиц как лекарственной формы является постепенное высвобождение лекарственного вещества, инкорпорированного в них, что увеличивает время его действия. Этот эффект наблюдался у препаратов ДОФА, инулина, цефазолина. Степень же фармакологического действия лекарственных веществ зависит от химического состава липосом.

Одно из важных свойств липосом (как и других наночастиц) — соотношение размеров наночастиц и диаметра пор капилляров — стало основой для создания эффективных антираковых препаратов.

Так как размер наночастиц больше диаметра пор капилляров, их объем распределения ограничивается областью введения. Например, при внутривенном введении они не выходят за пределы кровотока, то есть плохо проникают в органы и ткани. В результате резко понижается токсическое действие субстанции, ассоциированной с наночастицами. Это свойство послужило основой для направленной доставки химиотерапевтических препаратов в опухоли и очаги воспаления. Так как капилляры, снабжающие эти области кровью, как правило, сильно перфорированы, то наночастицы будут накапливаться в опухоли. Данное явление получило название — пассивное нацеливание. Таким образом, существуют две причины, вследствие которых липосомальные препараты антиканцерогенных субстанций очень эффективны: уменьшение токсичности и пассивное нацеливание.

Доказано, что липосомальные препараты обладают более пролонгированным действием, они менее токсичны, чем растворы, так как в меньшей степени накапливаются в органах, тогда как в крови их концентрация выше.

Липосомы в незначительном количестве проникают в миокард и скелетные мышцы, вероятно, вследствие особенностей строения эндотелия этих органов. Они не поступают в систему органов выделения и поэтому не подвергаются гломерулярной фильтрации.

Использование липосом позволяет изменять фармакокинетику включенных в них веществ — скорость удаления из зоны введения и из крови, распределение и перераспределение в органах и тканях, эффективность доставки к определенным тканям и органам.

Уменьшение токсичности в случае использования липосомальных препаратов дает возможность повысить дозу без заметных токсических эффектов. В результате получают качественно новые результаты при лечении липосомальными препаратами. В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке появилось несколько липосомальных противораковых препаратов — таких, как антрациклины: дауномицин и доксорубицин, а также винкристин, аннамицин и третиноин.

Доказана лучшая доступность мозга для липосомальных препаратов ДОФА и цитостатиков. Уменьшением объема распределения и, следовательно, увеличением концентрации ДОФА в кровотоке объясняется существенное увеличение проникания его через гематоэнцефалический барьер.

Но липосомы, как и другие наночастицы, довольно быстро захватываются ретикулоэндотелиальной системой (РЭС). Это происходит вследствие взаимодействия липосом с белками плазмы — опсонидами (в основном компонентами комплемента). Опсонины «метят» лекарственные средства и делают их мишенями для клеток РЭС. С увеличением времени их циркуляции еще больше повышается эффективность липосомальных препаратов. Было предложено модифицировать их поверхность полимерами с гибкой гидрофильной цепью, например полиэтиленгликолем (ПЭГ). Для этого используются специальные модифицированные липиды, например фосфатидилэтаноламин (ФЭА), конъюгированный с ПЭГ.

Очень эффективны липосомы для препаратов, мишенью которых являются клетки РЭС, так как именно эти клетки интенсивно поглощают наночастицы. Такая ситуация складывается при внутриклеточной микробной инфекции и при вакцинации. Доказано, что доставка амфотерцина В непосредственно в зараженные клетки приводит к прекрасным результатам при системных грибковых инфекциях, висцеральном лейшманиозе. С этой целью применяют такие препараты, как AmBiosome, ABLC, Amphocil.

В случае использования липосомальных вакцин иммунный ответ усиливается вследствие того, что антигены, ассоциированные с липосомами, попадают непосредственно в антигенпредставляющие клетки. Кроме антигена (вирусный капсид), в липосому включают белки, способствующие слиянию мембран липосом и клеток, например гемагглютинин вируса гриппа. Для таких препаратов часто применяют термин «виросомы».

Использование липосом дает возможность конструировать поливалентные вакцины: например, против нескольких штаммов гриппа (сингапурский, пекинский и Йамагата), гепатита А и В, дифтерии, столбняка. В Швейцарии одобрено несколько таких вакцин.

Еще одной областью применения липосом становится генная терапия, при которой важна адресная доставка в нужный тип клеток. Липосомы в данном случае не только защищают генетический материал от нуклеаз, но и выступают как инициаторы эндоцитоза. Известно, что основным процессом механизма действия виросом является слияние ее мембраны с мембраной эндосомы, происходящее под действием гемагглютинина. При этом содержимое липосомы попадает в цитозоль, то есть избегает липосомальных ферментов. Именно этот путь считается предпочтительным для липосом, нагруженных генетическим материалом. В качестве «молекулярного адреса» наиболее часто выбирают иммуноглобулины, имеющие соответствующие мишени на целевых клетках.

Таким образом, постепенно складывается модель «идеальной» липосомы как средства направленной доставки лекарственного вещества в клетку. Использование липосом для органо- и органеллоизбирательной или преимущественной доставки лекарственных веществ и субстратов клеточного обмена может в значительной степени изменить фармакокинетику и эффективность терапевтического действия.

Липосомы могут быть весьма полезны для солюбилизации веществ, плохо растворимых как в воде, так и в масле, например таксола, кислоты бетулиновой.

Основной недостаток липосом как лекарственной формы — относительно небольшая стабильность при хранении. Такого недостатка лишены полимерные наночастицы, име-

ющие практически те же области возможного применения. Но в отличие от липосом полимерные наночастицы состоят из менее безопасного материала, чем фосфолипиды. Этим в основном сдерживается их продвижение в качестве лекарственной формы.

В последнее время получают распространение нанокристаллы. Такая форма очень полезна для увеличения биодоступности плохо растворимых лекарств. Биодоступность такого рода субстанций возрастает в несколько раз при переходе от обычных порошков к нанокристаллам (наносуспензиям). Очень перспективным представляется использование в виде нанокристаллов рентгеноконтрастных веществ. Например, при коронарографии изображение сосудов сердца сохраняется не более нескольких десятков секунд. Затем вслед-

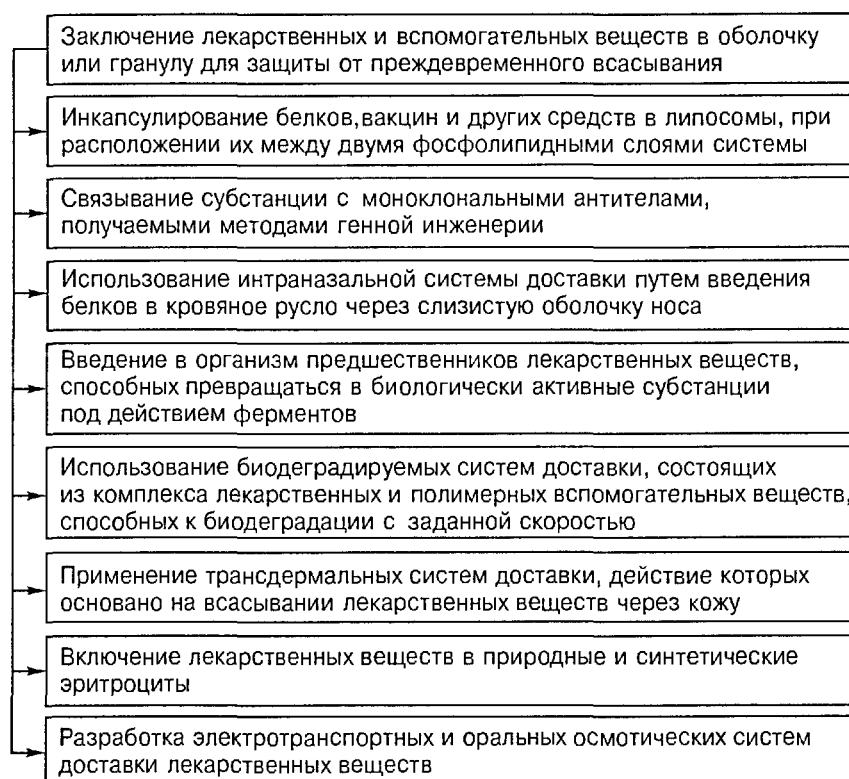


Рис. 5.12. Основные пути технологических исследований по разработке терапевтических систем направленного действия

ствие выхода вещества из сосудистого русла картина быстро теряет контрастность. Введение же нанокристаллических рентгеноконтрастных веществ позволяет наблюдать сосудистую систему в течение нескольких десятков минут. Более широко данная проблема освещена в отечественной и зарубежной научной литературе.

Сегодня биофармацевтические исследования по созданию лекарственных препаратов перешли на качественно другой уровень — уровень конструирования целенаправленных систем доставки лекарственного вещества к органу-мишени.

Основные пути технологических исследований по разработке терапевтических систем направленного действия представлены на рис. 5.12.

Таким образом, анализ вышеизложенного позволяет определить биофармацию как экспериментально-теоретическую базу для разработки лекарственных препаратов оптимального состава. Учитывая физико-химические свойства вспомогательных веществ, используя специальные технологические приемы, можно корректировать скорость и степень процессов всасывания лекарственного вещества, скорость его распределения в тканях и выведения, добиваться пролонгации действия, регулировать в заданном направлении биодоступность препарата. Все это дает возможность на основе одной и той же субстанции создавать более эффективные и менее токсичные лекарственные формы.

Приложение 1

ЗАТВЕРДЖЕНО

наказом МОЗ України

від 16 серпня 1996 р. № 259

ЗАРЕЄСТРОВАНО

в Міністерстві юстиції України

31 жовтня 1996 р. за № 640/1665

ПОРЯДОК проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення окремих досліджень

Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення окремих досліджень розроблені відповідно до статті 6 Закону України «Про лікарські засоби».

1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

1.1. Доклінічне вивчення лікарських засобів передбачає хімічні, фізичні, біологічні, мікробіологічні, фармакологічні, токсикологічні та інші наукові дослідження з метою вивчення їх специфічної активності та безпечності.

1.2. Доклінічне вивчення лікарських засобів передбачає здійснення хімічних, фізичних, біологічних, мікробіологічних, фармакологічних, токсикологічних та інших наукових досліджень з метою встановлення специфічної та загальної фармакологічної активності, а також нешкідливості для організму діючих речовин та готових лікарських препаратів.

1.3. Доклінічне вивчення є невід'ємною частиною процесу створення лікарського засобу. Встановлені за результатами доклінічного вивчення характеристики специфічної фармакологічної активності та нешкідливості під час застосування та щодо його можливих віддалених наслідків є принциповими факторами, які визначають можливість передачі лікарського засобу до промислового випуску та доцільність його медичного застосування.

Регламентуючі та контрольні функції щодо порядку організації та проведення, а також визначення необхідних обсягів доклінічного вивчення лікарських засобів виконує Фармакологічний комітет МОЗ України.

1.4. Доклінічне вивчення лікарських засобів проводиться спеціалізованими дослідними базами (установами, організаціями та підприємствами), перелік яких визначається на підставі сертифікації з урахуванням норм, що застосовуються в міжнародній практиці.

1.5. Сертифікацію баз доклінічного вивчення лікарських засобів та контроль за їх діяльністю з метою сприяння додержанню вимог до планування та проведення досліджень, порядку реєстрації одержаних результатів здійснює Фармакологічний комітет МОЗ України через Центр доклінічного вивчення лікарських засобів і відповідні експертні групи.

1.6. Контроль матеріалів (звіту) доклінічного вивчення лікарського засобу щодо додержання методичних вимог, необхідних обсягів та досто-

вірності здійснюється спеціалізованими експертними комісіями Фармакологічного комітету МОЗ України. У випадках проведення доклінічного вивчення лікарських засобів на несертифікованих дослідних базах або за умови виконання доклінічних досліджень спеціалізованими установами інших країн, які не сертифіковані за стандартами GLP одержані результати підлягають контролю з боку Центру доклінічного вивчення лікарських засобів Фармакологічного комітету МОЗ України щодо їх відповідності встановленим вимогам.

1.7. Доклінічне вивчення лікарських засобів може виконуватися на договірних засадах. Авторські, майнові й немайнові права, пов'язані з доклінічним вивченням лікарських засобів, регулюються відповідно до законодавства.

2. ПОРЯДОК ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

2.1. Порядок доклінічних досліджень визначається відповідно до рубрикації лікарських засобів у наступних групах:

- I. Лікарські засоби з нових фармакологічних субстанцій.
- II. Відомі лікарські засоби з новим шляхом введення.
- III. Відомі лікарські засоби з принципово новими підходами до дозування.
- IV. Лікарські засоби зі зміненою технологією одержання відомих фармакологічних субстанцій без зміни типу та складу лікарської форми.
- V. Лікарські засоби на основі ресинтезованих фармакологічних субстанцій (за відомою технологією).
- VI. Лікарські засоби комбіновані, які вміщують дві та більше відомі фармакологічні субстанції.
- VII. Лікарські засоби комбіновані, які поряд з відомими вміщують нові фармакологічні речовини.
- VIII. Лікарські засоби зі зміною в складі допоміжних фармацевтичних речовин на основі відомих фармакологічних субстанцій у відомій лікарській формі.
- IX. Лікарські засоби, рекомендовані за новими показаннями без зміни типу, складу лікарської форми та режиму вживання.
- X. Лікарські засоби, зареєстровані в колишньому СРСР до 01.12.91 р., НТД на які розроблені в Україні.
- XI. Лікарські засоби, виготовлені за вітчизняною технологією з використанням імпортих фармакологічних субстанцій і (чи) імпортих фармацевтичних речовин, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР.
- XII. Лікарські засоби, які виготовлені за ліцензійною технологією з використанням фармакологічних і фармацевтичних субстанцій, лікарські форми яких відповідають зареєстрованим в Україні чи в колишньому СРСР.
- XIII. Гомеопатичні лікарські засоби.
- XIV. Лікарські засоби, виготовлені за новою технологією з використанням імпортової таблетмаси, грануляту, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР.

XV. Лікарські засоби, виготовлені за новою технологією з використанням імпортованих фармакологічних субстанцій і (чи) імпортованих фармацевтичних речовин, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР.

XVI. Лікарські засоби, виготовлені з “in bulk” (фасування готової лікарської форми), що зареєстровані у формі “in bulk”.

2.2. Обсяг доклінічних досліджень, які необхідно провести для подання матеріалів до Фармакологічного комітету МОЗ України з метою подальшої експертизи, визначається згідно із зазначеними I—XVI групами лікарських засобів і є однаковим для вітчизняних і зарубіжних лікарських засобів (дослідження проводяться за необхідністю).

2.2.1. Лікарські засоби з нових фармакологічних субстанцій:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Хронічна токсичність;
4. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
5. Можлива кумулятивна дія;
6. Можливі алергенні властивості;
7. Токсична дія на імунну систему;
8. Тератогенність; ембріолетальність; фетотоксичність; гонадотоксичність;
9. Можливі мутагенні властивості;
10. Можлива канцерогенна дія;
11. Лікарська залежність: при необхідності; обов’язково – для принципально нових лікарських засобів;
12. Лікування отруєнь при передозуванні в експерименті.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за кількома критеріями;
2. Загальна фармакологія.

Фармакокінетика

2.2.2. Відомі лікарські засоби з новим шляхом введення:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на одному виді тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за кількома критеріями.

Фармакокінетика

2.2.3. Відомі лікарські засоби з принципово новими підходами до дозування:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Хронічна токсичність;
4. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
5. Можлива кумулятивна дія;
6. Можливі алергенні властивості;
7. Токсична дія на імунну систему;

8. Тератогенність; ембріолетальність; фетотоксичність; гонадотоксичність;

9. Можливі мутагенні властивості;

10. Лікарська залежність.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за кількома критеріями;

2. Загальна фармакологія.

Фармакокінетика

1. Динаміка всмоктування та виведення;

2. Біодоступність.

2.2.4. Лікарські засоби зі зміненою технологією одержання відомих фармакологічних субстанцій без зміни типу та складу лікарської форми:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на одному виді тварин при введенні препарату в лікарській формі;

2. Підгостра токсичність;

3. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;

4. Можливі алергенні властивості.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність.

Фармакокінетика

2.2.5. Лікарські засоби на основі ресинтезованих фармакологічних субстанцій (за відомою технологією):

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на одному виді тварин при введенні препарату в лікарській формі в порівнянні з лікарською формою на основі оригінальної субстанції;

2. Підгостра токсичність;

3. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;

4. Можливі алергенні властивості.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність.

Фармакокінетика

2.2.6. Лікарські засоби комбіновані, які вміщують дві та більше відомих фармакологічних субстанцій:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;

2. Підгостра токсичність;

3. Хронічна токсичність;

4. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;

5. Можлива кумулятивна дія;

6. Можливі алергенні властивості;

7. Токсична дія на імунну систему;

8. Тератогенність; ембріолетальність; фетотоксичність; гонадотоксичність;

9. Можливі мутагенні властивості;

10. Лікарська залежність: при необхідності.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за кількома критеріями;

2. Загальна фармакологія.

Фармакокінетика

1. Динаміка всмоктування та виведення;
2. Біодоступність.

2.2.7. Лікарські засоби комбіновані, які поряд з відомими вміщують нові фармакологічні речовини:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Хронічна токсичність;
4. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
5. Можлива кумулятивна дія;
6. Можливі алергенні властивості;
7. Токсична дія на імунну систему;
8. Тератогенність; ембріолетальність; фетотоксичність; гонадотоксичність;
9. Можливі мутагенні властивості;
10. Можлива канцерогенна дія;
11. Лікарська залежність: при необхідності; обов'язково – для принципально нових лікарських засобів;
12. Лікування отруєнь при передозуванні в експерименті.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за кількома критеріями;
 2. Загальна фармакологія.
- 2.2.8. Лікарські засоби зі зміною в складі допоміжних фармацевтичних речовин на основі відомих фармакологічних субстанцій у відомій лікарській формі:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
4. Можливі алергенні властивості.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за одним критерієм.

Фармакокінетика

1. Динаміка всмоктування та виведення;
2. Біодоступність.

2.2.9. Лікарські засоби, рекомендовані за новими показаннями без зміни типу, складу лікарської форми та режиму вживання.

Нешкідливість

Дослідження не проводяться.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за одним критерієм;
2. Специфічна активність за кількома критеріями.

Фармакокінетика

2.2.10. Лікарські засоби, зареєстровані в колишньому СРСР до 01.12.91 р., НТД (нормативно-технічна документація) на які розроблена в Україні; — до Фармакологічного комітету МОЗ України надаються матеріали, які були розглянуті у Фармакологічному комітеті СРСР. Додаткові клінічні дослідження не проводяться.

2.2.11. Лікарські засоби, виготовлені за вітчизняною технологією з використанням імпортних фармакологічних субстанцій і (чи) імпортних фармацевтичних речовин, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на одному виді тварин.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за одним критерієм.

Фармакокінетика

2.2.12. Лікарські засоби, які виготовлені за ліцензійною технологією з використанням фармакологічних і фармацевтичних субстанцій, лікарські форми яких відповідають зареєстрованим в Україні чи в колишньому СРСР:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на одному виді тварин.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за одним критерієм.

Фармакокінетика

2.2.13. Гомеопатичні лікарські засоби:

Нешкідливість

1. Хронічна токсичність;

2. Можливі алергенні властивості.

Фармакологічна активність

Фармакокінетика

2.2.14. Лікарські засоби, виготовлені за новою технологією з використанням імпортної таблетмаси, грануляту, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на одному виді тварин.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за одним критерієм.

2.2.15. Лікарські засоби, виготовлені за новою технологією з використанням імпортної фармакологічної субстанції і (чи) імпортних фармацевтичних речовин, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на одному виді тварин.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за одним критерієм.

2.2.16. Лікарські засоби, виготовлені із "in bulk" (фасування готової лікарської форми), що зареєстровані у формі "in bulk":

Доклінічні дослідження не проводяться.

[...]

Приложение 2

ЗАТВЕРДЖЕНО

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
від 25.09.2002 р. № 355

ЗАРЕЄСТРОВАНО

в Міністерстві юстиції України
14 жовтня 2002 р. за № 825/7113

ЗМІНИ ТА ДОПОВНЕННЯ до інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань

1. У розділі 2:

1.1. Підпункт 2.1.1 пункту 2.1 після слів «пацієнтах (добровольцях)» доповнити словами «та (або) здорових добровольцях».

1.2. Пункт 2.1 доповнити підпунктами 2.1.7, 2.1.8 такого змісту:

«2.1.7. **Біодоступність** — швидкість та ступінь, з якими активна субстанція або її активна частина абсорбується з лікарської форми та стає доступною в місці її передбачуваної дії».

«2.1.8. **Біоеквівалентність** — два лікарські засоби вважаються біоеквівалентними, якщо вони фармацевтично еквівалентні або фармацевтично альтернативні та їх біодоступність після введення в однакових молярних дозах подібна в ступені, який дає змогу розраховувати на їх однакову ефективність та безпеку».

1.3. Пункт 2.3 доповнити підпунктом 2.3.1 такого змісту:

«2.3.1. **Генеричний лікарський засіб** — готовий лікарський засіб, який здатний замінити новий лікарський засіб після закінчення терміну дії патенту».

1.4. Пункт 2.16 після слів «Експертиза матеріалів» доповнити словами «доклінічного вивчення та», а також після слів «оцінка матеріалів» доповнити словами «доклінічного вивчення та».

2. Розділ 3 викласти в такій редакції:

«3.1. Для проведення клінічного випробування лікарського засобу замовник подає в Центр заяву довільної форми, до якої додаються:

матеріали, які містять загальну інформацію про лікарський засіб;

результати його доклінічного вивчення та клінічних випробувань (якщо такі проводились);

зразок лікарського засобу із сертифікатом його походження, затвердженого замовником^{1, 2};

відомості щодо того, де був вироблений лікарський засіб, наданий на клінічні випробування;

¹ Для несерійної продукції. Надалі надаються зразки лікарського засобу, виготовлені відповідно до сертифіката походження, у кількості, необхідній для здійснення контролю якості в Лабораторії контролю якості лікарських засобів Центру та клінічних випробувань.

² Крім міжнародних багаточентрових клінічних випробувань.

відомості про технологію виготовлення (виробництва) лікарського засобу та документація, за якою здійснювався контроль виготовлення та якості лікарського засобу².

3.2. Надані матеріали підлягають експертизі в Центрі, яка проводиться в порядку, передбаченому розділом 4 цієї Інструкції. При позитивних висновках, наданих замовником матеріалів, Центром визначаються клінічна база (бази), вид та обсяг клінічних випробувань. Про прийняте рішення Центр повідомляє замовнику.

У разі надання на клінічні випробування лікарського засобу несерійного виробництва Центр може перевірити умови його виготовлення.

3.3. Після визначення клінічних баз замовник подає в Центр матеріали: протокол клінічного випробування лікарського засобу, який розробляється відповідно до виду та фази випробування лікарського засобу, методичних рекомендацій та нормативних документів Центру, а також Європейського Економічного Співтовариства. Структура протоколу наведена в додатку 1;

брошуру дослідника (реферативний виклад результатів доклінічного та клінічного (якщо проводилось) досліджень лікарського засобу, які мають значення для його вивчення на людині) або інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Структура брошури дослідника наведена в додатку 2;

інформацію для досліджуваного та (або) форму інформованої письмової згоди;

індивідуальну реєстраційну форму (у разі потреби);

результати попередніх експертиз та (або) рішень Центру, що стосуються доклінічного вивчення та клінічного випробування лікарського засобу (за наявності).

3. У розділі 4:

3.1. Назву розділу 4 викласти в такій редакції: «Експертиза матеріалів доклінічного вивчення або клінічного випробування лікарських засобів».

3.2. У пункті 4.1 слова «у пункті» замінити словами «у розділі».

3.3. Пункт 4.2 викласти в такій редакції: «Експертиза матеріалів доклінічного вивчення лікарського засобу або клінічного випробування проводиться на умовах договору між замовником та Центром. Оплаті підлягає експертиза матеріалів доклінічного вивчення та клінічного випробування згідно з протоколом (без урахування кількості клінічних баз) та поправками до протоколу».

3.4. Пункт 4.3 після слів «додаткові дані стосовно» доповнити словами «доклінічного вивчення або». Друге речення пункту 4.3 викласти в такій редакції: «Час, потрібний для їх підготовки, не входить до терміну експертних робіт».

Абзац другий пункту 4.3 після слів «то матеріали» доповнити словами «доклінічного вивчення або».

3.5. Абзац перший пункту 4.4 після слів «до матеріалів» доповнити словами «доклінічного вивчення або». В абзаці другому пункту 4.4 після слів «то матеріали» вилучити слова «клінічного випробування».

3.6. Абзац шостий пункту 4.7 після слова «(добровольців)» доповнити словами «і здорових добровольців».

4. У розділі 5:

4.1. Пункт 5.1 доповнити реченням такого змісту: «Лікарський засіб передається за актом передання, в якому зазначаються кількість та номери серії лікарського засобу, які були подані до Лабораторії контролю якості лікарських засобів Центру для проведення контролю якості (для міжнародних багатоцентрових клінічних випробувань відповідно до сертифіката якості лікарського засобу, наданого виробником)».

4.2. Пункт 5.8 доповнити реченням такого змісту: «При потребі Центр має право вилучити досліджуваний лікарський засіб у кількості, необхідній для проведення повторного аналізу якості в Лабораторії контролю якості лікарських засобів Центру, а також для проведення інших експертиз».

5. У розділі 6:

5.1. Пункт «6.2. Експертиза результатів клінічного випробування проводиться безкоштовно» — виключити.

5.2. Пункт 6.9 викласти в такій редакції: «При позитивних висновках експертизи Центр затверджує результати клінічного випробування, викладені в звіті, та рекомендує або не рекомендує продовження проведення клінічного випробування лікарського засобу. Про прийняте рішення Центр повідомляє замовнику».

6. Доповнити Інструкцію про проведення клінічних випробувань та експертизу матеріалів клінічних випробувань розділом 6 такого змісту: «6. Особливості проведення клінічних випробувань лікарських засобів з метою встановлення біоеквівалентності»

6.1. Клінічні випробування лікарських засобів та експертиза матеріалів щодо клінічного випробування з метою встановлення біоеквівалентності проводяться відповідно до розділів 3—7 цієї Інструкції.

6.2. Об'єктом дослідження при проведенні клінічного випробування з метою встановлення біоеквівалентності є генеричні лікарські засоби, які призначаються для позасудинного введення за умови, що їх дія опосередкована наявністю речовини в системному кровообігу.

6.3. Як препарат порівняння використовують відповідні лікарські засоби з доведеною біодоступністю, перелік яких визначає Центр.

6.4. До клінічного випробування з метою встановлення біоеквівалентності можуть залучатися пацієнти (добровольці) або здорові добровольці.

6.5. Як здорові добровольці до клінічного випробування з метою встановлення біоеквівалентності можуть залучатися особи віком від 18 до 55 років. Здоровими добровольцями можуть бути особи, які не мають хронічних захворювань серцево-судинної та нейроендокринної систем, печінки, нирок, а також особи, які не мають обтяженого алергологічного анамнезу.

До дослідження не можуть залучатися неповнолітні особи, вагітні та жінки, які годують дитину груддю, особи, які перебувають у слідчих ізоляторах, у місцях позбавлення волі, а також військовослужбовці строкової служби.

6.6. Відповідні дослідження протипухлинних, психотропних та лікарських засобів, які застосовуються при ВІЛ-інфекціях, можуть проводитися із залученням пацієнтів, яким показано призначення досліджуваного лікарського засобу».

7. У зв'язку із цим розділ 6 цієї Інструкції вважати розділом 7.

Литература

- Адо А. Д. Патологическая физиология.— М.: Триада-Х, 2000.— 574 с.
- Азаренко Ю. М., Тихонов О. И. Розробка складу та технології супозиторіїв з фенольним гідрофобним препаратом прополісу // Вісн. фармації.— 1999.— № 1 (19).— С. 70—73.
- Арушанян Э. Б. Новые тенденции в хронофармакологии // Экспериментальная и клиническая фармакология.— 1999.— № 1.— С. 3—5.
- Багирова В. Л., Киселева Г. С., Тенцова А. И. Методические указания по разработке теста «Растворение» на индивидуальные препараты // Фарматека.— 1997.— № 1.— С. 39—40.
- Барабой В. А. Растительные фенолы и здоровье человека.— М.: Наука, 1984.— 160 с.
- Базисная и клиническая фармакология / Под ред. Бертрама Г. Катцунга.— М.; СПб.: Бином-Невский Диалект, 1998.— 670 с.
- Балткяйс Я. Я., Фатеев В. А. Взаимодействие лекарственных веществ.— М.: Медицина, 1992.— 304 с.
- Безуглая Е. П. Исследование высвобождения некоторых лекарственных веществ из различных основ для мазей и суппозиторий // Фармаком.— 1999.— № 1.— С. 26.
- Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепахин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия.— М.: Юниверсум Паблишинг, 1997.— 530 с.
- Биологическая активность липосомальной формы амиксина / Л. А. Литвинова, С. А. Ляхов, С. А. Андронати и др. // Хим.-фармац. журн.— 2000.— № 12.— С. 35—37.
- Биофармация: Учеб.-метод. пособие / А. И. Тенцова, Л. М. Козлова.— М.: Изд-во I ММИ, 1978.— 48 с.
- Біофармацевтичні дослідження лікарських форм прополісу / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, О. С. Данькевич та ін. // Фармац. журн.— 2001.— № 6.— С. 85—88.
- Бондаренко А. И. Теоретическое обоснование и практические принципы приготовления фармацевтических растворов и суспензий: Дис. ... д-ра фармац. наук.— Минск, 1991.— 400 с.
- Верткин А. А., Городецкий В. В., Альперович Б. Л. Комбинированные лекарственные препараты и принципы их применения // Харьк. мед. журн.— 1997.— № 2.— С. 48—51.

Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова, И. А. Зупанец, В. Н. Хоменко; Под ред. проф. И. М. Перцева.— Х.: Мегаполис, 2001.— 784 с.

Викторов А. П., Передерий В. Г., Щербак А. Г. Взаимодействие лекарств и пищи.— К.: Здоровье, 1991.— 240 с.

Воскобойникова И. В. Фармакокинетическое исследование биологически активных ксантоновых и флавоноидных соединений: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.— М., 1993.— 27 с.

Вплив допоміжних речовин на вивільнення фенольного гідрофільного препарату прополісу з твердих лікарських форм / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, Л. І. Вишневська та ін. // Фармац. журн.— 1995.— № 5.— С. 72.

Георгиевский Г. В., Гризодуб А. И., Пиотровская А. Г. О применении тестов «Распадаемость» и «Растворение» для контроля качества дозированных лекарственных форм // Фармаком.— 1994.— № 5/6.— С. 28—40.

ГНД 09.001—98. Регламенти виробництва лікарських засобів (зміст, порядок розробки, узгодження та затвердження).

Грицаенко И. С., Эреш И., Угри-Хунядвари Е. Влияние вспомогательных веществ на высвобождение гризеофульвина из гидрофильных мазей // Фармация.— 1985.— № 6.— С. 25.

Головенко М. Я. Високопродуктивні технології дослідження та створення лікарських засобів. Комбінаторна хімія: Віртуальний скринінг // Вісн. фармакол. та фармації.— 2001.— № 12.— С. 11—14.

Головенко М. Я. Фармакокінетика лікарських засобів // Наукові основи розробки лікарських препаратів.— Х.: Основа, 1998.— С. 435—443.

Головенко М. Я. Біофармація та фармакокінетика // Вісн. фармакол. та фармації.— 2002.— № 2.— С. 9—16.

Данькевич О. С. Розробка складу, технології та дослідження капсульованої лікарської форми з препаратом прополісу: Автореф. дис. ... канд. фармац. наук.— Х., 1999.— 18 с.

Державна фармакопея України. 1-е вид.— Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр».— Х.: РІРЕГ, 2001.— 556 с.

Закон України «Про лікарські засоби» від 04. 04. 96 № 123/96-ВР // Ведомости Верховной Рады Украины.— 1996.— № 22.— С. 86.

Иванов Л. В. Изучение взаимодействия некоторых гидрофильных неводных растворителей с биомембранами различных клеток методами спиновых и флуоресцентных зондов // Фармаком.— 1999.— № 2.— С. 45—47.

Изучение биодоступности гидрокортизона ацетата при ректальном введении кроликам пенного препарата / Л. В. Иванов, Н. А. Ляпунов, И. Н. Орлова и др. // Хим.-фармац. журн.— 1993.— № 12.— С. 29—31.

Изучение биоэквивалентности лекарственных средств как одного из видов клинических испытаний / В. И. Мальцев, А. П. Викторов, А. П. Коваленко, Т. К. Ефимцева, Л. И. Ковтун // Укр. мед. часопис.— 1999.— № 1.— С. 77—80.

Каркищенко Н. Н., Хоронько В. В., Сергеева С. А., Каркищенко В. Н. Фармакокінетика.— Ростов н/Д.: Феникс, 2001.— 383 с.

Киселева Г. С. Биоэквивалентность и качество лекарственных средств // Провизор.— 1998.— № 4.— С. 43—45.

Киселева Г. С. Биофармацевтическая оценка качества лекарств // Фармац. вестн.— 1998.— № 8.— С. 21.

Киселева Г. С. Биоэквивалентность и качество лекарственных средств // Теорія і практика створення лікарських препаратів: Матеріали міжнар. конф., присвяч. 75-річчю з дня народж. ректора ХФІ (1970—1980 рр.), д-ра фармац. наук, проф. Д. П. Сала.— Х.: Основа, 1998.— 448 с.

Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. Хронобиология и хрономедицина.— М.: Триада-Х, 2000.— 488 с.

Кушніренко С. Властивості ліпосом і їх застосування в клінічній медицині // Ліки України.— 2003.— № 1.— С. 18—20.

Лекарственные препараты Украины 1999—2000: В 3 т. / Р. В. Богатырева, А. Ф. Возианов, Ю. П. Спиженко и др.— Х.: Прапор, 1999.

Лещинский Л. А. К этическим вопросам клинических испытаний новых лекарственных средств // Клиническая медицина.— 1999.— № 6.— С. 50—52.

Либина В. В. Фармакокинетические исследования при разработке лекарственных средств в ГНЦЛС // Фармаком.— 1999.— № 3/4.— С. 91—95.

Линников М. В., Новикова Г. В. Изучение возможности использования геля полиэтиленоксида в фармации // Фармация.— 1998.— № 2.— С. 20.

Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ / А. П. Каплун, Ле Банг Шон, Ю. М. Краснопольский, В. И. Швеца // Вопр. мед. химии.— 1999.— № 1.— С. 42—46.

Лоуренс Д. П., Бенитт П. Н. Клиническая фармакология: В 2 т.— М.: Медицина, 1993.— Т. 1.— 640 с.; Т. 2.— 672 с.

Ляпунов Н. Я. Технологические и биофармацевтические основы создания пенных препаратов в аэрозольной упаковке антибактериального и противовоспалительного действия: Дис. ... д-ра фармац. наук.— Харьков, 1989.— 482 с.

Маркевич А. Клиническая хронофармакология. Значение биоритмов в терапии // Новости фармации и медицины.— Польша.— 1994.— № 6.— С. 130—137.

Машковский М. Д. Лекарственные средства: В 2-х т. Т. 1.— 14-е изд., перераб., испр. и доп., стер.— М.: ООО «Новая Волна», 2000.

Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов.— М.: Минздрав РФ, 2001.— 26 с.

Методические указания к лабораторным занятиям по биофармации для студентов 5-го курса / Под. ред. А. И. Тихонова.— Х.: ХГФИ, 1987.— 96 с.

Мешковский А. П. Рекомендации ВОЗ в области определения эквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов // Провизор.— 1997.— № 24.— С. 19—21

Методические рекомендации по представлению НТД на лекарственные средства в ФК МОЗ Украины.— К., 1993.

Мешковский А. П. Рекомендации ВОЗ в области определения эквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов // Фарматека.— 1998.— № 3.— С. 3—7.

Михайлов И. Б. Основы рациональной фармакотерапии: Учеб. пособие по клинической фармакологии.— С.Пб.: Фолиант, 1999.— 480 с.

Муравьева Т. И. Взаимодействие лекарств с пищей // Мед. сестра.— 1999.— № 3.— С. 16—18.

Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н. А. Ляпунова, В. А. Загория, В. П. Георгиевского, Е. П. Безуглой.— К.: Морион, 1999.— 896 с.

Наказ Державного комітету України з питань регуляторної політики та підприємництва, МОЗ України від 12. 01. 2001 № 3/8, зареєстровано в Міністерстві юстиції України 26 січня 2001 р. за № 80/527/.

Наказ Держкоммедбіопрому України від 19 листопада 1996 р. № 117. Про визнання міжнародних та Європейських стандартів ISO 9000 та EN 45000 правил GMP.

Наказ Держкоммедбіопрому України від 4 вересня 1996 р. № 87. Порядок створення та постановки на виробництво лікарських засобів.

Наказ Держкоммедбіопрому України від 25 квітня 1997 р. № 51. Про затвердження та введення в дію Методичних вказівок «Виробництво лікарських засобів. Належні правила та контроль якості». МВ 64У-1—97.

Наказ МОЗ України від 16 серпня 1996 р. № 259. Щодо питань створення лікарських засобів.

Наказ МОЗ України від 25 вересня 2002 р. № 355. Зміни та доповнення до інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань.

Оболенцева Г. В., Чайка И. В., Васильченко Е. А. Классификация лекарственных форм, их значение в медицине. Лекарственные формы нового поколения. Биофармацевтические аспекты // Технология и стандартизация лекарств.— Х., 1996.— С. 286—316.

Оборотова Н. А. Липосомальные лекарственные формы противоопухолевых препаратов // Хим.-фармац. журн.— 2001.— № 4.— С. 32—38.

ОСТ 42 У-1—92 «Порядок разработки, согласования и утверждения НТД на лекарственные средства и лекарственное растительное сырье».

Пат. 6190699 США, МПК⁷ А 61 9/14. Method of incorporating proteins or peptides into a matrix and administration thereof through mucosa / Luis A. Luzzi, Needham E. Thomas, Zia Hossein et al. (США); NZL Corp.— N 09/074778; Заявл. 08.05.1998; Оpubл. 20.02.2001; НПК 424/489.

Подгорный Г. Н., Наместникова И. В., Слюсарь Н. Н. Влияние 1-метил-4-фенил-1,2,3,6-тетрагидропиридазина, липосом с L-ДОФА и «пустых» липосом на фосфолипидный состав печени мышей // Экспериментальная и клиническая фармакология.— 1999.— № 1.— С. 41—44.

Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Часть I. Организационные аспекты испытаний на здоровых добровольцах / Л. С. Страчунский, А. А. Фирсов, Ю. Б. Белоусов и др.— М.: Минздрав РФ, 1995.— 16 с.

Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств. Часть II. Фармакокинетические аспекты / А. А. Фирсов, А. П. Родионов, Л. С. Страчунский, А. Г. Рудаков, Е. Ю. Борманова. — М.: Минздрав РФ, 1995. — 11 с.

Равский О. А., Трепалина Е. П., Трепалин С. В. SLIPPER — новая программа для расчета растворимости, липофильности и липосомной проницаемости // Хим.-фармац. журн. — 2000. — № 1. — С. 34—36.

«Растворение» // Ведомости Фармакопейного комитета. — 1998. — № 2. — С. 7—9.

Создание и изучение липосомальной лекарственной формы цифелина / Н. А. Чикинева, З. С. Смирнова, О. Л. Орлова и др. // Хим.-фармац. журн. — 2001. — № 8. — С. 34—35.

Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств: Введение в биофармацию. — М.: Медицина, 1974. — 336 с.

Тенцова А. И., Козлова Л. М. Биофармация: Учеб.-метод. пособие. — М.: Изд-во I ММИ, 1978. — 48 с.

Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярних, В. П. Черных, И. А. Зупанец, С. А. Тихонова; Под ред. А. И. Тихонова. — Х.: Основа, 1998. — 384 с.

Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. — Х.: ИГ «РИРЕГ», 1996. — Т. 1. — 786 с.

Технология и стандартизация лекарств: Сб. науч. тр. / Под ред. В. П. Георгиевского, Ф. А. Конева. — Х.: ИГ «РИРЕГ», 2000. — Т. 2. — 784 с.

Технология получения и применение полифункциональных магнитоуправляемых суперпарамагнитных препаратов / Н. А. Брусенцов, Ф. С. Байбуртский, В. В. Тарасов и др. // Хим.-фармац. журн. — 2002. — № 4. — С. 32—40.

Тихонов А. И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: Дис. ... д-ра фармац. наук. — Х., 1983. — 394 с.

Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків / Під ред. О. І. Тихонова. — Х.: РВП «Оригінал», 1995. — 600 с.

Тихонов А. И., Ярних Т. Г. Технология лекарств: Учеб. для фармац. вузов и фак.: Пер с укр. / Под ред. А. И. Тихонова. — Х.: Изд-во НФАУ; Золотые страницы, 2002. — 704 с.

Уено Рюдзи, Куно Сатини. ЕПВ 561073 (А 61 К 31/557) 22.9.93.

Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків: Підруч. для слухачів ін-тів, фак. підвищення кваліфікації фахівців фармації: У 2 т. / І. М. Перцев, І. А. Зупанець, Л. Д. Шевченко та ін. ; За ред. І. М. Перцева, І. А. Зупанця. — Х.: Вид-во УкрФА, 1999. — Т. 1. — 464 с. ; Т. 2. — 448 с.

Хаберман Э. Взаимодействие лекарств // Провизор. — 1997. — № 16. — С. 21—25.

Холодов Л. Е., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика. — М.: Медицина, 1985. — 464 с.

Яковенко Л. І. Розробка складу та технології таблеток з фенольним гідрофільним препаратом прополісу: Дис. ... канд. фармац. наук. — Х., 1996. — 114 с.

- Alico S. F.* // Biochem. Pharmacol.— 1997.— № 54.— P. 9—13.
- All about hard gelatine capsules / Firm "Capsulgel".— Basel, Switzerland, 1994.— 47 p.
- Allen T. M.* // Drugs., № 54, Suppl. № 4.— 1997.— P. 8—14.
- A microinfusor device for the delivery of therapeutic levels of peptides and macromolecules / E. Meehan et al. // J. Control. Release.— 1996.— Vol. 46.— P. 107—316.
- Consultative Document. Interchangeable multy — source pharmaceutical products WHO draft guideline on marketing authorization requirements // WHO Drug Information. 1994.— 8(2): 71—83.
- Devine D. V., Marjan J. M.* // Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.— 1997.— № 14.— P. 105—131.
- Dolder R. und Skinner F. S.* Ophthalmika (Pharmakologie, Biopharmazie und Galenik der Augenarzneimittel).— 4. Aufl.— Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft mbH, 1990.
- El. Faham T. H.* // Congr. Int. Technol. Pharm.— 6th.— 1992.— № 5.— S. 314—323.
- EIIB 528776, A 61 K 31/27, 27.1.93, IIIb. 22.7.91.
- FIP guidelines for dissolution Testing of solid oral Products // Final Draft.— Pharmacopeial Forum.— 1995.— Vol. 21.— № 5.— S. 1371—1379.
- Frick L., Adikson K., Wells-Knecht K. J.* Cassete dosing: rapid in vivo assessment of pharmacokinetics // Pharm. Sci. Tech. Today.— 1998.— № 1.— P. 12—18.
- Gibaldi M.* Preface In.: Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics. Lea and Febiger, Malvern, P. A., 1991.— P. VII.
- Gundert-Remy U. und Möller H.* Oral Controlled Release Products (Therapeutic and Biopharmaceutic Assessment).— Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft mbH, 1990.
- Huang S. K., Mayhew E., Lasic D. D. et al.* // Cancer res.— 1994.— № 52.— P. 6774—6781.
- Imai E., Isaka Y., Akagi Y., Kaneda Y.* // Exp. Nephrol.— 1997.— № 5.— P. 112—117.
- Improvement of dissolution characteristics and bioavailability of poorly water-soluble drugs by novel cogrinding method using water-soluble polymer / M. Sugimoto et al. // Int. J. Pharm.— 1998.— Vol. 160.— P. 11—19.
- Investigation of bioavailability and bioequivalence. The rules governing medicinal products in the European Community // 1992.— III.— P. 149—168.
- Iontophoresis: electrorepulsion and electroosmosis / R. Guy et al. // J. Control. Release.— 2000.— Vol. 64.— P. 129—132.
- Jackson K., Young D., Pant S.* Drug-excipient interactions and their affect on absorption // Pharmaceutical science and technology today.— 2000.— Vol. 3.— No. 10.— P. 336—345.
- Junginger H. E. und Gurny R.* Bioadhesion-Possibilities and Future Trends.— Stuttgart: Wiss Verlagsgesellschaft mbH, 1990.
- Koch H. P. und Ritschel W. A.* Synopsis der Biopharmazie und Pharmakokinetik ecomed.— München: Verlagsgesellschaft Landsberg, 1986.

Kost J. Phonophoresis // Electronically Controlled Drug Delivery / Eds. B. Berner, S. Dinh.— CRS Press, 1995.— P. 215—228.

Lewis D. Structural characteristics of human P-450 involved in drug metabolism: QSAR and lipophilicity profiles // Toxicol.— 2000.— Vol. 144.— P. 197—203.

Lipinski C., Lombardo F., Dominy B., Feeney P. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and permeability in drug discovery and development settings // Adv. Drug. Deliv. Rev.— 1997.— Vol. 23.— P. 3—25.

Lippold B. C., Biopharmazie. Eine Einführung zu den wichtigsten Arzneiformen.— 2. Aufl.— Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft mbH, 1984.

Manufacturing of Gelatin Capsules / Capsule Technology International Ltd.— Canada, Montreal, 1992.— 17 p.

Martindale. The Extra Pharmacopeia.— London: Pharm. Press, 1982.— 2025 p.

Mechanism of oleic-acid induced skin penetration enhancement in vivo in humans / A. Naik et al. // J. Control. Release.— 1995.— Vol. 37.— P. 299—306.

Metabolic approaches to enhance transdermal drug delivery. Effect of lipid synthesis inhibitors / J. Tsai et al. // J. Pharm. Sci.— 1996.— Vol. 85.— P. 643—648.

Microfabricated microneedles; a novel approach to transdermal drug delivery / S. Henry et al. // J. Pharm. Sci.— 1998.— Vol. 87.— P. 922—925.

Muller R. H., Peters K., Becker R., Kruss B. // Proceed. Intern. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater.— 1996.— № 22.— P. 574—575.

Muller R. H., Ruhl D., Runge S. et al // Pharm. Res.— 1997.— № 14.— P. 458—462.

Muller B. W. (Hrsg.). Suppositorien. Pharmakologie, Biopharmazie und Galenik rektal und vaginal anzuwendender Arzneiformen.— Stuttgart: Wiss. Verlagsgesellschaft mbH, 1986.

Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability // WHO Technical Report series, 1992.— № 863.— P. 114—154.

Naik A., Kalia Y.N., Guy R. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function // Pharmaceutical science and technology today.— 2000.— Vol. 3.— N 9.— P. 318—326.

Notari R. E. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics (An Introduction).— 3. Aufl.— New York; Basel: Marcel Dekker Inc., 1980.

Panchagnula P., Thomas N. Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research // Int. J. Pharmac.— 2000.— P. 131—150.

Passive drug diffusion via standardised skin mini-erosion; methodological aspects and clinical findings with new device / P. Svedman et al. // Pharm. Res.— 1996.— Vol. 13.— P. 1354—1359.

Pettit D., Gombotz W. The development of site-specific drug-delivery systems for protein and peptide biopharmaceuticals // Trends Biotechnol.— 1998.— Vol.— 16.— P. 343—349.

Pharmazeutische Technologie / hrsg. von Sucher M., Fuchs P., Speiser P. Bearb. von W. Becher.— 1. Aufl.— Stuttgart: Thieme, 1978.— 894 S.

Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf / Rudolf Voigt. Unter Mitarb. von Manfred Bornschein.— 7., überarb. Aufl.— Berlin: Ullstein Mosby, 1993.

Pharmazeutische Technologie für Studium und Beruf / Rudolf Voigt. Unter Mitarb. von Manfred Bornschein.— 8., durchg. Aufl.— Berlin; Wiesbaden: Ullstein Mosby, 1995.— 794 S.

Rongen H. A., Bult A., van Bennekom W. P. // J. Immunol. Methods.— 1997.— № 204.— P. 105—133.

Rote Lisle, 1990, Germany.

Spalding D., Marker A., Bayliss M. Combining high-throughput pharmacokinetic screens at the hits-to-leads stage of drug discovery // Drug Discovery Today.— 2000.— № 12 (suppl).— P. 970—976.

Tikhonov O. I., Yarnykh T. G., Dankevitch O. S. Biopharmaceutical investigations of propolis substances // Sci. Pharm.— 2001.— 69 (3).— S. 264—265.

Tikhonov O. I., Yarnykh T. G., Tikhonova S. O. Technology problem of complex propolis processing // Sci. Pharm.— 2001.— 69 (3).— S. 266—267.

The United States Pharmacopeia XXI. The National Formulary XVI.— 1985.— 1683 p.

Transdermal and transmucosal powdered drug delivery / T. Burkoth et al. // Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.— 1999.— Vol. 16.— P. 331—384.

Turner N.G., Guy R.H. Iontophoretic transport pathways: dependence on penetrant physicochemical properties // J. Pharm. Sci.— 1997.— Vol. 86.— P. 1385—1389.

Über die Inhaltsstoffe der Propolis. I / Seifert Michael, Haslinger Erust // Liebigs Ann. Chem.— 1998.— № 11.— S. 1123—1126.

Vidal, 1992, France.

Water Systems Eudragit for Intestine Dissolvable Covers., Pharm. Technol.— 1990.— Vol. 14.— № 10.— P. 59.

Wiedmann T. S., DeCastro L., Wood R. W. // Pharm. Res.— 1997.— № 14.— P. 112—116.

Wilding I., Hirst P., Connour A. Development of new engineering-based capsule for human drug absorption studies // Pharmaceutical, Science and Technology Today.— 2000.— № 11.— P. 385—392.

Содержание

Предисловие	3
Глава 1. Биофармация как научная дисциплина	6
1.1. Основные термины и понятия биофармации	6
1.2. Общие сведения о развитии биофармации	13
Глава 2. Фармацевтические факторы и их содержание	18
2.1. Физическое состояние лекарственного вещества	19
2.2. Простая химическая модификация	27
2.3. Вспомогательные вещества	29
2.4. Вид лекарственной формы и пути ее введения в организм ...	34
2.5. Технологический процесс	38
2.6. Фармацевтические факторы и фармакокинетика	41
Глава 3. Биологическая доступность лекарств	49
3.1. Основные показатели биологической доступности лекарств ...	51
3.2. Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарств	55
3.2.1. Влияние пути введения на биодоступность	57
3.2.2. Влияние температуры тела и окружающей среды	65
3.2.3. Влияние магнитного поля и метеорологических фак- торов	66
3.2.4. Влияние возраста и пола человека	67
3.2.5. Влияние биоритмов	68
3.2.6. Влияние патологических процессов и индивидуальных особенностей организма	71
3.2.7. Влияние алкоголя	72
3.2.8. Влияние курения	74
3.3. Влияние взаимодействия лекарственных средств на биодо- ступность	75
3.3.1. Фармацевтическое взаимодействие	76
3.3.2. Фармакокинетическое взаимодействие	77
3.3.3. Фармакодинамическое взаимодействие	87
3.3.4. Физиологическое взаимодействие	89
3.4. Комбинированные лекарственные препараты и принципы их применения	90

3.5. Биозэквивалентность лекарственных средств	91
3.5.1. Основные понятия	91
3.5.2. Объекты исследований биозэквивалентности	94
3.5.3. Контингент исследуемых при изучении биозэквивалентности	94
3.5.4. Отбор проб крови при изучении биозэквивалентности	96
3.5.5. Методы определения концентрации лекарственных средств в пробах крови при изучении биозэквивалент- ности	97
3.5.6. Анализ фармакокинетических данных. Оценка биозэквивалентности	98
Глава 4. Фармако-технологические методы оценки распадаемости, растворения и высвобождения лекарственных веществ из лекарственных препаратов	100
4.1. Распадаемость твердых лекарственных форм	100
4.1.1. Статические методы	101
4.1.2. Динамические методы	102
4.2. Растворение и его кинетика	106
4.2.1. Методы и устройства	108
4.3. Прохождение лекарственных веществ через мембраны	119
4.4. Высвобождение лекарственных веществ из мягких лекар- ственных форм	124
4.4.1. Физико-химические и микробиологические методы ...	125
4.4.2. Методы с химической (физико-химической) детекцией	127
4.5. Высвобождение лекарственных веществ из ректальных лекарственных форм	129
Глава 5. Биофармация — теоретическая основа технологии лекарств	134
5.1. Пероральные лекарственные формы	139
5.1.1. Жидкие лекарственные формы	139
5.1.2. Твердые лекарственные формы	161
5.2. Ректальные лекарственные формы	172
5.3. Лекарственные формы, которые наносятся на кожные покровы и слизистые оболочки	182
5.3.1. Мягкие лекарственные формы	182
5.4. Офтальмологические лекарственные формы	193
5.5. Назальные лекарственные средства	205
5.6. Ушные лекарственные средства	210
5.7. Лекарственные средства на основе наночастиц	212
<i>Приложение 1. Порядок проведения доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення окремих досліджень ...</i>	<i>220</i>
<i>Приложение 2. Зміни та доповнення до інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань</i>	<i>226</i>
<i>Литература</i>	<i>229</i>

Навчальне видання

ТИХОНОВ Олександр Іванович
ЯРНИХ Тетяна Григорівна
ЗУПАНЕЦЬ Ігор Альбертович
ДАНЬКЕВИЧ Оксана Степанівна
БОГУЦЬКА Олена Євгенівна
БЕЗДІТКО Наталія Володимирівна
АЗАРЕНКО Юлія Миколаївна

БІОФАРМАЦІЯ

Підручник
для студентів вищих фармацевтичних
навчальних закладів і факультетів

За редакцією академіка
Академії наук технологічної кібернетики України
О. І. ТИХОНОВА

Відповідальна за випуск *Тетяна Озацька*
Редактор *Ліна Копецька*
Художній редактор *Яків Ярешко*
Технічний редактор *Андрій Похила*
Коректор *Лора Мокроусова*

Підписано до друку 29.09.2003.
Формат 60×90/16. Папір офсетний. Гарнітура шкільна. Друк офсетний.
Ум. друк. арк. 15,12. Ум. фарбовідб. 15,50. Обл.-вид. арк. 13,82.
Тираж 3000 пр. Зам. 11.

Видавництво Національного фармацевтичного університету.
61002, Харків, вул. Пушкінська, 53.
Свідоцтво серії ДК № 33 від 04.04.2000.

ТОВ «Золоті сторінки».
61145, Харків, вул. Космічна, 26.
Свідоцтво серії ДК № 276 від 12.12.2000.

Редакційно-видавничу та додрукарську підготовку виконано
Харківським державним редакційно-видавничим підприємством «Оригінал».
61022, Харків, пл. Свободи, 5, Держпром, 6-й під'їзд, 6-й поверх.
Тел.: (0572) 43-41-07, 43-31-51.
Свідоцтво серії ДК № 584 від 04.09.2001.

Біофармація: Підруч. для студ. фармац. вищ. навч. закл.
Б63 і ф-тів / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, І. А. Зупанець,
О. С. Данькевич, О. Є. Богуцька, Н. В. Бездетко, Ю. М. Аза-
ренко; За ред. О. І. Тихонова.— Х.: Вид-во НФаУ; Золоті
сторінки, 2003.— 240 с.: 18 іл.— Рос. мова.

ISBN 966-615-191-X.

ISBN 966-8032-92-6.

У підручнику містяться сучасні відомості з біофармації: основні терміни і поняття, фармацевтичні фактори та їх зміст, біологічна доступність лікарських речовин, фармако-технологічні методи оцінки розпадання, розчинності і вивільнення лікарських речовин із лікарських препаратів. За видами лікарських форм широко представлені біофармацевтичні дослідження, спрямовані на створення нових лікарських препаратів.

Для студентів вищих фармацевтичних навчальних закладів і факультетів.

УДК 615.1:57(075.8)
ББК 52.81/82+28.901/902я73