

Министерство образования и науки Российской Федерации
Государственное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
Сибирский государственный медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию

Т. Г. Хоружая, В. С. Чучалин

**Биофармация –
научное направление в разработке
и совершенствовании лекарственных препаратов**

Учебное пособие
для студентов фармацевтического факультета

Томск 2006

УДК 615.12

Т. Г. Хоружая, В. С. Чучалин. Биофармация – научное направление в разработке и совершенствовании лекарственных препаратов: Учебное пособие. – Томск: Лаборатория оперативной полиграфии СибГМУ, 2006. – 75 с.

Учебное пособие отражает основные положения науки, изучающей биологическое действие лекарственных препаратов в зависимости от фармацевтических факторов. Пособие включает общий теоретический материал и методические указания по проведению четырёх лабораторных занятий по биофармацевтической оценке качества твёрдых и мягких лекарственных форм, а также семинара. Пособие иллюстрировано 13 таблицами, 12 рисунками, содержит ситуационные задачи и тесты для самоконтроля знания студентов.

Пособие предназначено для самостоятельной работы студентов фармацевтических факультетов и слушателей отделения подготовки военных провизоров Военно-медицинского института.

Учебное пособие рассмотрено и рекомендовано к печати методической комиссией фармацевтического факультета СибГМУ.

Рецензент: доктор биологических наук, профессор кафедры фармакологии
Т. А. Замощина

© Хоружая Т. Г., Чучалин В. С., 2006

Оглавление

Введение	4
Фармацевтические факторы	5
Другие факторы, влияющие на биодоступность	13
Методы определения биологической и фармацевтической доступности	17
Занятие 1. Определение фармацевтической доступности лекарственных веществ из мазей	
Вопросы, задания и литература для самоподготовки.....	33
Информационный материал.....	35
Ситуационные задачи	38
Лабораторная работа № 1. Влияние физико-химических свойств лекарственного вещества и вида мазевой основы на процесс высвобождения лекарственных веществ из мазей	39
Занятия 2-3. Определение скорости растворения лекарственных веществ из таблеток и капсул	
Вопросы, задания и литература для самоподготовки.....	42
Информационный материал.....	44
Ситуационные задачи	48
Лабораторные работы № 2-3. Определение качества таблеток, капсул по требованиям ГФ, включая тест «Растворение»	55
Занятие 4. Биофармацевтическая оценка качества суппозиторий	
Вопросы, задания и литература для самоподготовки	59
Информационный материал.....	60
Ситуационные задачи	62
Лабораторная работа № 4. Определение времени полной деформации и скорости высвобождения лекарственного вещества из суппозиторий	62
Занятие 5. Семинар «Биофармация – научное направление в разработке и в совершенствовании лекарственных препаратов»	
Вопросы, задания и литература для самоподготовки	65
Тестовый контроль проверки знаний	68

ВВЕДЕНИЕ

Как самостоятельная наука биофармация возникла в конце 50-х – начале 60-х годов XX века в связи с открытием феномена терапевтической неадекватности лекарств.

Терапевтическая неадекватность лекарств – клиническое несоответствие лекарств друг другу, прописанных в виде одной и той же лекарственной формы, содержащей равную дозу лекарственного вещества, но изготовленных разными заводами-изготовителями (фирмами) или одним заводом, но в разных сериях. Терапевтической неадекватностью обладают различные группы лекарственных препаратов, наиболее часто она проявляется у антибиотиков, витаминов, антикоагулянтов, гипогликемических, нестероидных противовоспалительных, противомикробных, противодорожных средств, сердечных гликозидов, спазмолитиков, сульфаниламидных препаратов.

Первые случаи терапевтической неадекватности лекарств с летальными исходами были зафиксированы в США при лечении больных таблетками бисгидроксикумарина – антикоагулянта. Позднее такие же случаи повторились в Австралии при приеме таблеток фенитоина (дифенина) противоэпилептического средства, в Германии – с таблетками дигоксина.

В настоящее время встречаются более безобидные случаи терапевтической неадекватности лекарств: когда больные жалуются врачам и провизорам на более слабое действие таких препаратов, как полькортолон в сравнении с триамцинолоном, корвалол по сравнению с валокордином и т. д.

Товароведческие и аналитические анализы того времени не позволяли обнаружить причины разной терапевтической активности лекарств. Ученые всего мира и общественность были обеспокоены создавшимся положением. Токсикологическая группа ВОЗ в составе Леви и Вагнера собрала и обобщила результаты исследований летальных исходов и назвала обуславливающие их причины, фармацевтическими факторами. Как оказалось, эти факторы были известны врачам и фармакологам и в более раннее время. Так, Гиппократ (460-377 года до нашей эры) призывал лечить не болезнь, а человека. Гален (131-201) в своих трудах указывал, что степень измельчения влияет на терапевтическую эффективность. Авиценна (980-1037), а позднее русские врачи, такие как Гороховцев (1877), Манассеин (1878), Шацкий (1901), Боткин и фармаколог Николаев (1948) установили, что состояние лекарственного вещества, вид лекарственной формы и способ её применения влияют на терапевтическую эффективность. Основателями биофармации за рубежом являются Леви, Вагнер, Кривчинский, Мюнзель и др., а в России – Тенцова А. И., Ажгихин И. С., Алюшин М. Т., Сенов П. Л., Муравьев И. А., Добротворский А. Е., Арзамасцев А. П. и другие.

Отправным пунктом биофармации является признание биологического значения фармацевтических процессов, протекающих при получении препаратов и рассмотрение их в качестве сложных физико-химических систем, способных взаимодействовать с биологическими системами. Биофармацевтические исследования предполагают изучение роли фармацевтических факторов, условий всасывания, транспорта, биотрансформации, распределения и выделения лекарственных веществ, биологической доступности препаратов и методов ее определения.

Биофармацию можно определить как науку, изучающую влияние фармацевтических, биологических и других факторов на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов. Факторы можно подразделить на экзогенные и эндогенные. К экзогенным относятся фармацевтические факторы, и факторы

окружающей среды (сезоны года, температура, освещённость). К эндогенным факторам относят физиологические, патофизиологические, клинические факторы.

Таким образом **основной задачей биофармации** является теоретическое обоснование и создание оптимальной лекарственной формы, обеспечивающей максимальный терапевтический эффект лекарственного вещества с минимальным побочным действием на организм.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

К фармацевтическим факторам, влияющим на терапевтический эффект, открытым Вагнером и Леви и находящимся в диалектическом единстве, относятся:

1. Простая химическая модификация лекарственных веществ.
2. Физическое состояние лекарственных веществ.
3. Природа и количество вспомогательных веществ.
4. Фармацевтическая технология.
5. Лекарственная форма и пути её введения.

Фармацевтические факторы очень важны и используются при разработке и совершенствовании составов и технологии лекарственных препаратов.

Первый фармацевтический фактор – простая химическая модификация. Под простой химической модификацией лекарственных веществ понимают использование веществ в виде различных солей, кислот, оснований и других соединений, в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества. Этим на практике пользуются для изменения вкуса, запаха, улучшения растворимости и повышения стабильности. Использование лекарственных веществ, являющихся солями различных катионов, или замена субстанции, являющейся веществом в виде соли, на основание или кислоту исключает адекватность терапевтического действия. Так, например, при замене иона водорода в аскорбиновой кислоте на ион натрия сохраняются основные функции витамина С, но в то же время изменяется электролитный баланс организма и наблюдается угнетение функции инсулярного аппарата у больных сахарным диабетом.

Эффект влияния простой химической модификации на интенсивность всасывания может иметь место и в других случаях. При производстве таблеток или капсул эритромицина иногда заменяют отсутствующий эритромицин основанием на его эфир – пропионат эритромицина. Фармакопейный анализ количественной активности антибиотика равноценен. Но уровень препарата в плазме крови различен. В крови добровольцев, получавших эфир эритромицина, концентрация его в 2-4 раза выше, чем при приеме основания эритромицина.

На кинетику всасывания и, следовательно, терапевтическую эффективность влияет **растворимость лекарственных веществ**. Алкалоид хинин-основание может быть переведён в соли: сульфат, хлорид, бромид. Их растворимость различна и составляет 1:800, 1:34, 1:16 соответственно, что, в свою очередь, определяет неодинаковую выраженность противомаларийного действия. Фармацевтическая промышленность выпускает следующие лекарственные формы хинина гидрохлорида: таблетки по 250 и 500 мг и 50% раствор в ампулах по 1 мл. Хинина бромид, растворимость которого в два раза выше, чем у хинина гидрохлорида, из-за возможного побочного действия – явления «бромизма» практически не используют.

При производстве готовых лекарственных средств необходимо уделять внимание **стереоизомерии**, а также контролю стереохимической чистоты как сырья, так и готового продукта. Правовращающий изомер хинина сульфата, имеющий на-

звание хинидин сульфат, в отличие от левовращающего аналога обладает более сильной антиаритмической активностью. Выпускают его в виде таблеток пролонгированного действия – дурул хинидина сульфата, которые в организме равномерно высвобождают лекарственное вещество за 8-10 часов.

Правовращающийся изомер – пахикарпин гидрохлорид стимулирует родовую деятельность. Его левовращающийся изомер – спартеин – уменьшает частоту сердечных сокращений при синусовой тахикардии (антиаритмическое действие).

Следовательно, недопустимо произвольно изменять лекарственное вещество или без соответствующего контроля менять ее поставщика, что иногда диктуется чисто технологическими или экономическими соображениями. Для повышения терапевтической эффективности и стабильности, уменьшения расхода препарата следует уделять больше внимание фактору простой химической модификации.

Второй фармацевтический фактор – физическое состояние лекарственных веществ. Под физическим состоянием понимают степень измельчения, полиморфизм лекарственных веществ, огранку кристаллов, температуру плавления, электропроводность, то есть поверхностные свойства лекарственных веществ.

Для веществ, обладающих малой растворимостью, важна **степень измельчения**, так как она оказывает влияние на процесс абсорбции. Степень дисперсности имеет не только технологическое значение, обеспечивая однородность смешения ингредиентов, стабильность препарата, его реакционную способность, но влияет на скорость всасывания лекарственного вещества в организме. Если ацетилсалициловую кислоту измельчить в 30 раз больше, чем товарный образец, получаемый с завода, анальгетический эффект возрастёт в два раза. Микронизированное измельчение бисгидроксикумарина, введённого в таблетки, привело к ускорению его всасывания и летальным исходам. Оптимальный размер частиц порошка фениндиона (фенилина - антикоагулянта) 10-30 мкм, если размер – 300 мкм, то дозу фениндиона следует увеличить для получения равноценного эффекта, а если размер меньше 10-30 мкм, то дозу действующего начала следует уменьшить.

Выбор степени измельчения порошка должен быть научно обоснован. Нельзя считать правильным стремление к получению в каждом случае микронизированного порошка. Резкое уменьшение размеров препарата вызывает быструю инактивацию, выведение его из организма, иногда усиление побочного действия. С увеличением степени дисперсности частиц эритромицина и пенициллина снижается их противомикробная активность.

Приём нитрофурантоина (противомикробное средство, применяемое при инфекционных заболеваниях мочевыводящих путей) в виде сверхтонкого порошка увеличивает токсичность препарата на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта. В этом случае нитрофурантоин назначают в лекарственных формах, в которых он диспергирован в форме крупных кристаллов.

Микронизация не всегда увеличивает скорость растворения и абсорбцию лекарственного вещества, в частности, вследствие плохой смачиваемости труднорастворимых веществ. Для повышения биодоступности плохо растворимых веществ в состоянии сверхтонкого измельчения, преодоления процессов агломерации и агрегации в 1961 г предложен метод введения лекарственных веществ в **твёрдые дисперсии**. Следовательно, выбор степени измельчения лекарственных веществ должен осуществляться с учётом влияния на биодоступность препаратов.

До сих пор малоизученным остаётся явление полиморфизма. **Полиморфизм** - способность одного и того же вещества образовывать несколько кристаллических модификаций, различающихся показателями кристаллической структуры и, как следствие этого, характеризующихся различными физическими свойствами. По-

лучение той или иной полиморфной модификации вещества определяет комплекс внешних условий, из которых лучше изучены температурный фактор, природа растворителя, его наличие или отсутствие, введение различных вспомогательных веществ в лекарственные формы, сушка, давление. 30 % всех органических веществ существует в двух и более кристаллических модификациях. Для сульфаниламидов известно 49 модификаций, а для антибиотиков - около 120. В процессе кристаллизации полиморфных веществ образуется кристаллическая структура вещества, имеющая минимум свободной энергии и обладающая малой устойчивостью. Лекарственное вещество может быть представлено несколькими кристаллическими модификациями, имеющими специфические свойства (физические и фармакотерапевтические). От этого зависит стабильность и эффективность препарата. Обычно менее стабильные кристаллические модификации характеризуются большей растворимостью в физиологических жидкостях и лучшей васаемостью. **Рибофлавин** (мета-стабильная форма) растворяется в концентрации 1200 мг/л, стабильная - 60 мг/л. **Форма II преднизолона** растворяется в 14 раз быстрее формы I (стабильной) и в два раза быстрее обеспечивает поступление стероида в кровь, чем форма I, при подкожном введении. **Сертралина гидрохлорид** имеет 5 полиморфных модификаций с различной антидепрессивной активностью. Для рациональной технологии суппозиториев необходимо учитывать явление полиморфизма **масла какао**. Масло какао представляет собой триглицерид с преобладанием триглицеридов олеиново-пальмитиново-стеариновой кислоты. Для масла какао известны четыре полиморфные модификации: α , β , β^1 , γ , значительно отличающиеся по температуре плавления и температуре застывания, удельной массе и т.д. При использовании масла какао в качестве основы для суппозиториев, получаемых методом выливания, необходимо учитывать полиморфизм данной основы и не перегревать основу при расплавлении, что приводит к уменьшению температуры плавления (менее 36 °С). Установлено, что одно и то же лекарственное вещество в кристаллическом виде обладает иным спектром действия, чем в аморфном виде. Кроме того, различные виды кристаллической структуры одного и того же лекарственного вещества действуют неадекватно. Так, суспензия микрокристаллической формы инсулина действует почти в два раза дольше, чем суспензия инсулина аморфной формы.

Оптические модификации лекарственного вещества также могут существенно влиять на его активность. Так, **клопидрогрел** (антиагрегантное средство) существует в виде 2-х изомеров, из которых активен правовращающий S-энантиомер, R-энантиомер является примесью. Талидомид (снотворное средство) в виде правовращающего изомера оказался токсичным, проявляя тератогенные свойства, поэтому был снят с производства.

Таким образом, результаты исследования полиморфизма лекарственных веществ необходимо использовать для повышения эффективности лекарственной терапии и избежания ошибок при производстве и оценке качества лекарств. Модификация физического состояния лекарственных веществ может принести как экономические выгоды народному хозяйству за счёт уменьшения дозы лекарственного вещества, так и сохранение лечебного действия препарата.

Третий фармацевтический фактор – природа и количество вспомогательных веществ. Именно биофармация расширила и сформировала правильное понимание места и роли вспомогательных веществ. До начала 60-х годов вспомогательные вещества рассматривались только как индифферентные наполнители, формообразователи и другие технологические агенты. Вспомогательные вещества обеспечивали соответствующую форму и объём лекарству, удобство его приёма, изготовления и транспортировки. Их выбор диктовался чисто технологическими, неред-

ко экономическими соображениями. Вместе с тем известно, что абсолютно индифферентных для человеческого организма вспомогательных веществ не существует! Вспомогательные вещества могут усилить или ослабить действие лекарственных веществ, изменить характер действия под влиянием различных причин: комплексообразования, молекулярных реакций и т. д. Способность лекарственной формы к высвобождению лекарственных веществ зависит от их свойств и количества.

Рассмотрим влияние некоторых вспомогательных веществ на качество таблеток и их терапевтическую эффективность.

Разбавители: свежловичный сахар, лактоза, натрия хлорид, мочевины, кальция сульфат, основной карбонат магния, глицин, маннит, сорбит, крахмал. Роль разбавителей в производстве таблеток весьма существенна. Они в значительной мере определяют стабильность лекарственного вещества, степень и скорость его усвоения, органолептические свойства таблеток. Ранее считали, что **лактоза** является индифферентным веществом. Но замена кальция сульфата двухводного на лактозу в таблетках фенитоина (дифенина) привела к увеличению концентрации фенитоина в крови в несколько раз, что привело к летальным исходам в Австралии при лечении эпилепсии. В Российской Федерации таблетки дифенина изготавливают с добавлением натрия гидрокарбоната с целью улучшения его растворимости за счёт образования натриевой соли дифенина. Присутствие лактозы в имплантационных таблетках с тестостероном увеличивает скорость всасывания тестостерона, но уменьшает скорость всасывания пентабарбитала и снижает активность изониазида. При совместном назначении ацетилсалициловой кислоты с лактозой наблюдается резкое угнетение процессов её всасывания и снижается её терапевтическая активность.

Разрыхлители способствуют быстрому механическому разрушению таблетки в жидкой среде, что необходимо для скорейшего высвобождения лекарственных веществ. В группу разрыхлителей входят неионогенные ПАВ, например, *твины и спены*. Введение твина 80 в количестве до 0,5% от общей массы таблетки уменьшает время распадаемости и ускоряет всасывание противосудорожных средств. Однако при увеличении концентрации твина 80 до 3% возможно снижение прочности и стабильности таблеток.

В клинике при лечении больных таблетками дигоксина умерло несколько человек. Фирма, выпускающая эти таблетки, для улучшения внешнего вида ввела в пропись таблеток спен, который способствовал всасыванию дигоксина в течение нескольких минут и, как следствие, приводил к передозировке препарата.

Склеивающие вещества используются в таблеточном производстве для придания прочности таблеткам. Это 1-15% слизь крахмала, сахарный сироп, 1-2% водный раствор метилцеллюлозы, 4-8% спиртовой раствор этилцеллюлозы, 1% водный раствор NaКМЦ, 3% раствор ОПМЦ, 10% водный раствор поливинилпирролидона. Склеивающие вещества влияют на скорость растворения некоторых лекарственных веществ. Так, высокомолекулярные соединения, растворимые в неполярных растворителях, увеличивают скорость растворения фенобарбитала, преднизолона, метилдофы (допегита). Гидрофильные склеивающие вещества уменьшают скорость их растворения. При этом время распадаемости таблеток в обоих случаях остается одним и тем же. В присутствии поливинилпирролидона резко снижается антимикробная активность левомицетина. Однако, введение поливинилпирролидона в состав таблеток с преднизолоном, гризеофульвином повышает их всасывание и эффективность.

Как правило, с увеличением концентрации и вязкости раствора склеивающего вещества возрастает прочность таблеток и ухудшается распадаемость. Избыточ-

ное количество склеивающих веществ может явиться одной из причин цементации таблеток при хранении и значительного уменьшения их биологической доступности.

Скользкие вещества улучшают сыпучесть таблетлируемой массы (крахмал картофельный с содержанием 3-5% влаги, тальк, каолин, аэросил, стеариновая кислота, её соли и др. смазывающие вещества). В ряде случаев скользкие вещества могут вступать во взаимодействие с лекарственными веществами. Стеариновая кислота и её соли кальция и магния реагируют с ацетилсалициловой кислотой с образованием кислот салициловой и уксусной. ПЭО 4000 образует комплексное соединение с фенобарбиталом в таблетках и препятствует его резорбции в организме. В то же время присутствие ПЭО не мешает проявлению терапевтического эффекта для других противоэпилептических средств. Это лишний раз подчёркивает необходимость индивидуального подхода при выборе вспомогательных веществ. При введении вспомогательных веществ в лекарственную форму особое внимание следует обращать на их совместимость с лекарственными веществами. Скользкие вещества гидрофобного характера – тальк, стеараты, углеводороды – затрудняют проникновение пищеварительных жидкостей в пористую систему таблетки, ухудшая её распадаемость и всасывание. Чем выше содержание скользкого вещества, тем хуже распадаемость и резорбция, что нежелательно, так как не обеспечивается необходимая концентрация лекарственного вещества в крови.

Сочетание вспомогательных веществ. В состав кишечнорастворимых гранул **ибупрофена** вводили лимонную кислоту, которая уменьшала высвобождение ибупрофена *in vitro* и его всасывание *in vivo*. В то время как использование гидроксипропилметилцеллюлозы и лимонной кислоты оказывало существенное влияние на высвобождение **кетасерина** из таблеток. Причём увеличение концентрации лимонной кислоты обеспечивало преобладание механизма диффузии и увеличение скорости высвобождения лекарственного вещества, тогда как пропорциональное увеличение гидроксипропилметилцеллюлозы приводило к уменьшению скорости растворения.

Для повышения биодоступности используют взаимодействие лекарственного вещества со вспомогательными. В результате этого получают соединения-включения (**клатраты**), которые образуются путём внедрения молекулы или группы молекул одного вида в полость другой молекулы или кристаллической решётки, построенной из молекул другого вида. Было обнаружено (1941г.), что некоторые "открытые" кристаллические структуры содержат пустоты, достаточно большие для того, чтобы там поместились молекулы другого вещества. Стабильность включённых веществ в большей степени зависит от пространственного расположения и от того, насколько конфигурация молекул «гостя» (лекарственного вещества) соответствует конфигурации молекул «хозяина» (вспомогательного вещества). Часто «сеть хозяина» создаётся благодаря водородному связыванию индивидуальных единиц хозяина. В качестве «хозяев» используют соединения, имеющие различную химическую структуру: воду, цеолиты (минералы, водные алюмосиликаты кальция и натрия, замещающиеся иногда калием, барием и др.), графит, мочевины, тиомочевины, циклодекстрины. В качестве клатратообразователей широко используются циклодекстрины – циклические полимеры глюкозы, полученные из крахмала под действием амилазы *Bacillus macerans*. К ним относятся, α -, β -, и γ -циклодекстрины, содержащие 6, 7, 8 остатков глюкозы и имеющие внутренний диаметр полости 0,6, 0,8 и 1 нм, что соответствует в ангстремах 6 Å, 8 Å, 10 Å. Обнаружено, что соединения-включения на основе циклодекстринов увеличивают растворимость ряда нестероидных противовоспалительных препаратов: фенилбутазона, индометацина, мекеннамовой кислоты в 2-5 раз. Уровень концентрации полученных клатратов в крови и моче выше, чем при вве-

дении субстанций. Кроме того, клатрат фенилбутазона смягчает раздражение желудка (снижает побочное действие препарата). Полученные клатраты в значительной степени улучшают стабильность, растворимость и биодоступность. В связи с этим перспективно применение клатратов для солюбилизации, стабилизации, перевода лекарственных веществ из жидкого состояния в твёрдое, улучшения вкуса, уменьшения побочных эффектов после приёма лекарств, увеличения их биодоступности.

Таким образом, выбор вспомогательных веществ должен осуществляться с обязательным учётом их влияния на терапевтическую активность. Только вспомогательные вещества, оптимально раскрывающие гамму фармакологических свойств препарата, могут быть включены в его состав – таково непреложное правило биофармации.

Четвёртый фармацевтический фактор – технология изготовления лекарственного препарата. Производственные процессы охватывают всю область получения лекарств – от синтеза или выделения из природных продуктов до переработки и окончательного получения лекарственной формы. На любой из производственных стадий может иметь место изменение свойств субстанции и вспомогательного вещества. На примере таблетированных препаратов рассмотрим влияние производственных процессов на терапевтическую активность лекарств. Как складывается процесс получения таблеток методом влажной грануляции? На этапе подготовки таблетлируемой массы происходят следующие процессы: сушка, измельчение, просеивание, смешение, влажная грануляция, сушка, регрануляция, опудривание, прессование. **Таблетки ацетилсалициловой кислоты** ранее готовили методом влажной грануляции с использованием в качестве вспомогательных веществ крахмала, талька, лимонной кислоты. В качестве увлажнителя применяли 12 % слизи крахмала. Количество смачивающей жидкости для грануляции, концентрация склеивающих веществ, величина гранулирующих зёрен, их распределение в соответствии с размерами, температурный, временной и скоростной режим процессов – всё эти факторы отражаются на всасываемости лекарственного вещества. В процессе увлажнения массы может произойти гидролиз ацетилсалициловой кислоты с образованием салициловой и уксусной кислот. В процессе сушки гранулята возможно образование шести полиморфных соединений, а терапевтически эффективна только форма № 2. Этим объясняются различия в растворимости и биодоступности различных образцов коммерческой ацетилсалициловой кислоты. При неправильно выбранном методе сушки и сушильной установки гранулы склонны к аутогезии, агломерации и слёживаемости. Лекарственные формы, полученные из таких гранул, высвобождают меньшее количество лекарственного вещества и обладают плохими технологическими характеристиками: медленнее распадаются, неравномерно дозируются, возможна их цементация. Опудривание может влиять на стабильность таблеток ацетилсалициловой кислоты и на распадаемость. Экспериментально установлено, что при опудривании гранул стеариновой кислотой или её кальциевой и магниевой солями наблюдается гидролиз ацетилсалициловой кислоты. Поэтому в пропись таких таблеток ввели тальк в количестве не более 3%. Стадия прессования обеспечивает не только прочность таблеток, но влияет на терапевтическую эффективность. Неоправданно высокое давление прессования, обусловленное применением нерациональных вспомогательных веществ, размер и форма таблеток, кристаллические модификации лекарственного вещества приводят к получению таблеток, плохо высвобождающих лекарственное вещество. По-видимому, это происходит за счёт образования поликристаллического конгломерата. Пониженная абсорбция лекарственного вещества, поступившего в организм больного в виде таблеток, объясняется такими факторами, как увеличением размера кристаллов лекарственного вещества, образованием по-

лиморфных модификаций, трансформацией вспомогательных веществ в состояние, затрудняющее высвобождение действующего вещества, образованием комплексов со вспомогательными веществами. Указанные факторы в той или иной степени объясняют случаи терапевтической неадекватности одноимённых таблеток, так как при их производстве не регламентируется давление прессования. При большом давлении образуются крупные агломераты ацетилсалициловой кислоты, уменьшается радиус пор таблеток, уменьшается истираемость, увеличивается прочность таблеток и время распадаемости, уменьшается растворимость ацетилсалициловой кислоты. Также не регламентируются и свойства лекарственных и вспомогательных веществ (размер частиц, кристаллическая форма, способность изменять физические характеристики под действием давления и т. д.).

Нерациональная технология изготовления лекарственной формы, необоснованно выбранное давление прессования может служить причиной побочного действия. Так, таблетки ацетилсалициловой кислоты вызывают образование язв, эрозий и кишечное кровотечение. Если таблетки ацетилсалициловой кислоты назначали в течение недели, то наибольшая потеря крови для прессованных не забуференных таблеток ацетилсалициловой кислоты составляет 2,5 мл, а для тритурационных и прессованных забуференных не превышает 0,7 мл.

Целесообразнее готовить таблетки ацетилсалициловой кислоты прямым прессованием через предварительно направленную кристаллизацию, так как они обладают большей биодоступностью. Быстрое растворение ацетилсалициловой кислоты объясняется дезинтеграцией таблетки на мелкие частицы, приближающиеся к исходным размерам частиц порошка.

Для мазей очень важно правильно подобрать основу, которая будет хорошо высвобождать лекарственное вещество. При разработке **мази с пиромекаином** установлено, что 5 % мазь на коллагене обладает анестезирующим эффектом в 8 раз большим, чем требуется. Поэтому данную мазь предложено готовить 3 % концентрации. Пролонгированное действие пиромекаина наблюдается за счёт того, что пиромекаин попадает в петли молекул коллагена и образует соединения-включения типа клатратов.

Велика роль вспомогательных веществ и в **суппозиториях**, так как они составляют подавляющую часть массы. Установлено, что **ацетилсалициловая кислота** лучше всасывается из суппозитория, содержащих полиэтиленгликолевую основу, по сравнению с абсорбцией этого вещества из желатинно-глицериновой основы.

Таким образом, технологические процессы и производственные факторы должны обязательно учитываться разработчиками препаратов из-за значительного влияния фармацевтической технологии на терапевтическую активность лекарства.

Пятый фармацевтический фактор – вид лекарственной формы и путь введения препарата в организм. ГФ XI трактует лекарственную форму как удобную для приёма и транспортировки лекарственного вещества, например: «Таблетки – дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных и вспомогательных веществ и предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального, имплантационного или парентерального применения». «Гранулы – лекарственная форма для внутреннего применения в виде крупинок круглой или неправильной формы, содержащая смесь лекарственных и вспомогательных веществ». В определениях подчёркиваются технологические, товароведческие свойства и не раскрывается её внутренний смысл. На основании товароведческих показателей (внешний вид, физико-механические свойства и др.) и количественного содержания действующего вещества нельзя судить об активности препарата в лекарственной форме. С

товароведческой точки зрения нельзя объяснить, почему таблетки, капсулы, драже, гранулы спиронолактона (верошпирона) – калий сберегающего диуретика, отличаются по абсорбции? Все лекарственные формы полностью удовлетворяют требованиям фармакопеи. Но фармакопея не предусматривает, что эффект лечебного действия обусловлен кинетикой высвобождения и абсорбцией верошпирона из лекарственной формы. То есть скорость и полнота абсорбции лекарственного вещества в значительной степени определяется видом лекарственной формы. Не вызывает сомнения, что оптимальная активность лекарства достигается назначением его в рациональной лекарственной форме. Биофармация утверждает, что **лекарственная форма всей совокупностью свойств**, а не только лекарственным веществом **воздействует на патологический процесс** в организме и может считаться структурной единицей фармакотерапии. Новая трактовка лекарственной формы не допускает эмпирического выбора и произвольной замены, а требует современных методов их изготовления и оценки. С точки зрения биофармации **лекарственная форма – рациональная с фармакокинетической точки зрения, удобная для приёма и хранения форма лекарственного средства, обеспечивающая максимальный терапевтический эффект при минимальном побочном действии**. Рациональность лекарственной формы и путей ее введения оценивается по скорости высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы, его всасывания и выведения из организма. В этом смысле дисперсологическая классификация лекарственных форм, подразделяющая их на три группы: свободные всесторонне дисперсные системы, спумоиды и связно-дисперсные системы, утрачивает медицинский смысл. В самом деле, недопустимо объединять в одну группу такие лекарственные формы как таблетки и прессованные шипучие суппозитории. Эти формы могут готовиться из порошка или гранул, по агрегатному состоянию и технологии они тождественны, но таблетки и суппозитории различаются по возможной абсорбции препарата и его транспорту в организме. После введения прессованных суппозитория в *gestum* наблюдается быстрая их деструкция, и препарат поступает в большой круг кровообращения, минуя печень и другие барьеры желудочно-кишечного тракта. Через 2-5 минут после назначения лекарственное вещество обнаруживается в крови и моче.

После приёма таблетки в процессе её дезинтеграции в желудке или кишечнике происходит сложный процесс, включающий **диффузию** лекарственного вещества к месту абсорбции и **абсорбцию** лекарственного вещества, в результате которого большое количество лекарственного вещества попадает в портальную систему. С биофармацевтической и клинической точек зрения таблетки и шипучие суппозитории несравнимы друг с другом, так как по способам введения и назначения они принадлежат к разным группам. Таким образом, при назначении препарата выбирают его лекарственную форму, удовлетворяющую не только товароведческим показателям, но и биодоступности.

Дигоксин стоит на пятом месте среди всех препаратов, выписываемых врачами в США. Биодоступность таблеток дигоксина, изготовленных по разной технологии с применением различных вспомогательных веществ, отличается от 20 до 70 %. После биофармацевтических исследований многим фирмам был введён запрет на продажу таблеток дигоксина 0,00025 г, так как их биодоступность была ниже, чем у таблеток фирмы «Verous Wellcome». Биодоступность препарата этой фирмы была принята за стандарт. Влияние лекарственной формы дигоксина на его биодоступность представлено в таблице 1.

Таблетки дигоксина, выпускаемые в Российской Федерации, по биодоступности находятся на уровне лучших мировых образцов. Таблетки, выпускаемые не-

сколькими предприятиями по одинаковой технологии, одинакового состава должны быть эквивалентны по всем показателям, включая и биодоступность.

Таблица 1

Влияние лекарственных форм дигоксина на его биодоступность при приёме per os

Лекарственные формы дигоксина,	Биодоступность, %
1. Таблетки	60
2. Водный раствор	60-75
3. Капсулы (дигоксин в растворе ПЭО)	70-90
4. β -метилдигоксин (полусинтетический)	75-80

Таким образом, учитывая влияние лекарственной формы и пути её введения, можно повысить эффективность и уменьшить нежелательные эффекты препарата.

Совершенствование лекарственных форм может идти по пути создания лекарственных препаратов с регулируемой, контролируемой и направленной доставкой лекарственных веществ и пути увеличения биодоступности. Лекарственную форму и технологию производства оптимизируют, регулируя транспорт лекарственного вещества в кровь или обеспечивая местное воздействие на ткани организма. Провизор должен предвидеть возможное влияние фармацевтических факторов на кинетику высвобождения и всасывания препаратов, предупреждать нежелательные взаимодействия лекарственных веществ в биожидкостях, консультировать врача о возможном влиянии препаратов на биохимические процессы макроорганизма.

ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА БИОЛОГИЧЕСКУЮ ДОСТУПНОСТЬ

На биодоступность лекарств влияют **экзогенные и эндогенные факторы**. К экзогенным относятся фармацевтические факторы, рассмотренные выше, и факторы окружающей среды (сезоны года, температура, освещенность).

На примере инсулина очень хорошо просматривается значимость не только фармацевтических, но и других факторов, определяющих биодоступность лекарств. Инсулин используется парентерально, поскольку при приеме внутрь полностью инактивируется в ЖКТ, причем существуют лекарственные формы, обеспечивающие высокую (рапид) или менее высокую скорость проявления эффекта и разную продолжительность гипогликемического действия (продолгованные формы). Регулирование биодоступности осуществляется за счет технологических приемов выделения гормона из экстракта культуральной жидкости или желез животных. В частности, кратковременное и быстрое перемешивание буферных растворов инсулина с цинка хлоридом обеспечивает получение аморфной, при длительном и медленном – кристаллической формы суспензии инсулина, характеризующихся разной кинетикой резорбции. Кроме того, нейтральный инсулин всасывается быстрее, чем инсулин, имеющий кислую реакцию. Доза инсулина влияет на его всасывание: чем больше доза (свыше 18-20 ЕД), тем медленнее всасывание. Область введения инсулина также влияет на скорость всасывания. Быстрое всасывание наблюдается из подкожной клетчатки передней брюшной стенки, на 30 % медленнее – из области плеча, на 41 % медленнее – из области передней поверхности бедра и ещё медленнее – из подлопаточной области и ягодицы. Температура окружающей среды, сезоны года и время суток влияют на интенсивность многих ферментных систем организма, в том чис-

ле и монооксигеназных систем печени. В летние месяцы и в дневное время суток интенсивность печеночного метаболизма выше, чем в зимний период и в ночные часы. Если для лекарственных средств характерен пресистемный метаболизм, который понижает биодоступность лекарств, то последняя будет повышаться в тот сезон года и время суток, когда пресистемный метаболизм протекает менее интенсивно, т.е. зимой и в вечерне-ночное время.

К эндогенным факторам, влияющим на биодоступность лекарств, относят физиологические (функциональные состояния желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) - pH, интенсивность моторики; наличие пресистемного метаболизма, масса тела, пол, возраст, характер пищи, физическая активность, беременность, биологические ритмы), патофизиологические (патологические состояния желудочно-кишечного тракта, печени, почек, сердечно-сосудистой системы, уровень транспортных белков в крови, генетически обусловленная разница в биотрансформации лекарственных веществ с пресистемным метаболизмом), клинические (выбор схемы дозирования, путь введения, место инъекции, интеракция одновременно или последовательно вводимых лекарственных веществ).

Функциональное состояние ЖКТ. Большинство лекарств представляют собою слабые основания или кислоты, поэтому при приеме внутрь степень их всасывания и биодоступность будет сильно изменяться в зависимости от pH желудочного или кишечного сока. Кстати, изменение pH могут вызвать параллельно назначаемые лекарственные средства более высокой кислотности или основности, а также такие заболевания как язвенная болезнь, анацидный гастрит. Повышение кислотности желудочного сока и закисление щелочного содержимого кишечника повышает всасывание и биодоступность лекарств-кислот, но понижает поступление в организм лекарств-оснований. Изменения биодоступности иного рода наблюдаются при защелачивании среды желудочно-кишечного тракта. С учетом этих особенностей фармакокинетики лекарства назначаются за 1 ч, 30 мин, 15 мин до еды, во время еды, через 1-2 ч после еды, о чем больной должен быть четко осведомлен. Если проводится комбинированная терапия и оба препарата, один из которых явно изменяет pH желудочного или кишечного содержимого (антациды, ацетилсалициловая кислота, аскорбиновая кислота), принимаются внутрь, то время их приема должно быть разобщено не менее чем на 3-4 ч. В противном случае эффективность фармакотерапии резко ослабевает. Следует также обратить внимание на то, что ряд лекарственных веществ частично разрушаются под воздействием желудочного сока и их биодоступность понижается. Такие лекарства должны быть назначены внутрь в межпищеварительный период (за 1-2 ч до еды или через 2 ч после еды – эритромицин и др. макролиды) либо вообще не могут быть использованы перорально (бензилпенициллин, пивампициллин, инсулин, АКТГ, вазопрессин и др.).

Немаловажную роль в реализации полноты всасывания и биодоступности медленно всасывающихся лекарств играет моторика желудка и кишечника. Усиление моторики, а следовательно эвакуации, увеличивает полноту и скорость всасывания таких лекарств, а ее угнетение приводит к противоположным результатам. Модификация моторики миотропными спазмолитиками, холиноблокаторами, прокинетиками, слабительными, антидиарейными (лоперамид) средствами и прием внутрь на таком фоне медленно всасывающихся лекарств (тетрацилин, ампициллин, дигоксин) ведет к аналогичным результатам, поэтому необходимо учитывать подобные интеракции между лекарствами.

Рацион питания. Всасывание и биодоступность лекарственных препаратов изменяется под влиянием качественного и количественного состава пищевых продуктов (сахара, аминокислоты, жиры, жирные кислоты, глицерин, фитостерины, ионы

металлов). Состав пищи оказывает различное влияние на перистальтику и секреторную функцию пищеварительного тракта, что влияет на величину и скорость всасывания лекарств. Грубая пища с большим содержанием целлюлозы ускоряет перистальтику кишечника, поэтому уменьшается всасывание медленно резорбирующихся лекарств (тетрациклин, дигоксин, ампициллин, изониазид, кальция хлорид, изосорбида динитрат, ацетаминофен, фуросемид, фенobarбитал, цефалексин, рифампицин, каптоприл). Жиры (содержащие высшие жирные кислоты) уменьшают выделение желудочного сока, замедляют перистальтику желудка и верхних отделов кишечника, что приводит к задержке пищеварительных процессов и транспорировки пищевой массы. Под влиянием пищи, богатой жирами, значительно снижается всасываемость и терапевтическая эффективность фурадонина, салицилатов, сульфаниламидов. В то же время пища, богатая жирами, повышает всасывание жирорастворимых лекарств (антикоагулянты, метронидазол, седуксен, витамины А, Д, Е, К, гризеофульвин, дифенин, препараты лития, соли брома, сердечные гликозиды, гидрохлортиазид, карбамазепин, метопролол, спиронолактон). Сахара замедляют эвакуацию содержимого желудка и кишечника, в результате чего замедляется всасывание сульфадиметоксина, сульфаметоксипиридазина, но повышается всасывание медленно резорбирующихся тетрациклина, дигоксина, ампициллина, изониазида, кальция хлорида, изосорбида динитрата, ацетаминофена, фуросемида, фенobarбитала, цефалексина, рифампицина, каптоприла. Кроме того, при приеме медленно всасывающихся лекарственных препаратов не следует употреблять в пищу сливовое повидло, теплые мучные и десертные блюда, а также курагу, виноград, бананы и др. овощи или фрукты с выраженным послабляющим эффектом. Во всех случаях указанные продукты ускоряют перистальтику ЖКТ и понижают полноту всасывания медленно резорбирующихся лекарств.

Особое внимание следует обратить на прием лекарств и пищи, богатой белками. Если в рационе питания преобладают белки, то их количество увеличивается и в крови. Степень связывания всосавшегося лекарственного средства с альбуминами и глобулинами возрастает, что приводит к снижению их биодоступности и терапевтической эффективности. Так, белковая пища снижает фармакологический эффект дигоксина, хинидина, циметидина, кофеина, теofilлина, тетрациклина, антикоагулянтов, нестероидных противовоспалительных средств. При приеме ацетилсалициловой кислоты нежелательно употреблять пищу, богатую не только белками, но и жирами и углеводами, так как всасывание субстанции уменьшается в 2 раза, что приводит к снижению терапевтической эффективности препарата.

Некоторые лекарства (левомицетин, аспирин, тетрациклин, монофторхинолоны) с солями двухвалентных и трехвалентных металлов и металлоидов (кальций, железо, висмут, цинк, алюминий и др.), входящих в состав пищевых продуктов (яблоки и сок из них, молоко), образуют нерастворимые комплексы и всасывание лекарств понижается или вообще не происходит. Ионы кальция в виде кальция хлористого или глюконата, глицерофосфата и других солей образуют аналогичные комплексы с щавелевой, лимонной, яблочной и жирными кислотами пищевых продуктов. Образованием нерастворимых, плохо всасывающихся комплексов с танином объясняется уменьшение всасывания и биодоступности алкалоидов и других лекарств, содержащих гетероциклы, при их одновременном применении с танинсодержащими чаем, кофе, растениями.

Пресистемный метаболизм или эффект первого прохождения через печень. Некоторые лекарства (нитроглицерин, пропранолол, альдостерон, верапамил, ацетилсалициловая кислота) при быстром и достаточно полном всасывании имеют невысокую биодоступность. Известно, что любое всосавшееся в ЖКТ лекарст-

венное вещество, перед тем как попасть в системный кровоток, попадает в воротную систему печени, где начинается его биотрансформация. Для некоторых лекарств эти процессы протекают настолько интенсивно, что в системный кровоток поступает небольшие количества лекарственных веществ, и в связи с этим явлением их биодоступность невысока. Степень метаболизма лекарственных средств при первом прохождении через печень определяется метаболической ёмкостью ферментов для данного препарата, скоростью метаболических реакций и абсорбции. Если лекарственное вещество применяется перорально в небольшой дозе, а ёмкость ферментов и скорость метаболизма его значительны, то большая часть препарата биотрансформируется, за счет чего снижается его биодоступность. С увеличением дозы лекарственного средства ферментативные системы, участвующие в метаболизме первого прохождения, могут насыщаться, и биодоступность препарата значительно повысится. Это необходимо учитывать при комбинированной терапии, когда одно из лекарств является индуктором или ингибитором печеночного метаболизма. В первом случае биодоступность параллельно назначаемого средства понизится, а во втором – повысится. Лекарственных средств, имеющих эффект первого прохождения через печень, достаточно много и на это следует обращать внимание как врачу, так и провизору, правильно консультируя больного по поводу режимов дозирования.

Энтерогепатическая циркуляция. На всасывание лекарств и их биодоступность сказывается состояние кишечной флоры. Глюкуронированные метаболиты некоторых лекарств (сердечные гликозиды, оральные контрацептивы), выделяясь с желчью в кишечник, подвергаются расщеплению ферментом, вырабатываемым кишечной палочкой. Под воздействием этого фермента (β -глюкуронидаза) лекарство освобождается и вновь всасывается в системный кровоток, что вносит определенный вклад в биодоступность. Это явление носит название энтерогепатической циркуляции. Усиление энтерогепатической циркуляции увеличивает биодоступность лекарств. Наоборот, ослабление этого явления (кишечный дисбактериоз, с недостатком кишечной палочки вследствие перенесенной тяжелой инфекции ЖКТ и приема широкого спектровых антимикробных средств) сопровождается понижением биодоступности лекарства.

Масса тела. Известно, что у тучных больных с большой массой жировой или мышечной ткани биодоступность высоколипофильных лекарственных средств может быть ниже, чем у худых, за счет перераспределения лекарств в эти ткани. Например, установлено, что с увеличением массы тела на 20 кг концентрация ампициллина в синовиальной жидкости снижается в два-три раза. После приема одинаковых доз цефрадина его уровень в крови у тучных лиц также ниже, чем у худых и у первых он дольше задерживается в организме. Видимо, поэтому продолжительность гексеналового сна у животных с развитой подкожной жировой клетчаткой меньше, чем у животных, не имеющих её. Наоборот, гидрофильные лекарственные вещества, не проникая в жировую и мышечную ткань, создают высокие концентрации в биологических жидкостях (кровь, лимфа, плевральная жидкость), поэтому при диарее, кровопотерях, когда происходит обезвоживание организма, их биодоступность может резко возрасти, что приведет к повышению вероятности побочных эффектов. По этой причине для тучных и худых больных доза лекарственного вещества нередко рассчитывается на массу тела. Для гидрофильных веществ она должна быть повышена относительно расчетной у худых пациентов, но понижена у тучных (приблизительно на 25%, например, для стрептомицина).

Биоритмы. В последние годы активно развивается новое направление биофармации и фармакологии – хронофармакология. Хронофармакология изучает роль биологических ритмов организма в фармакодинамических эффектах лекарств.

Биологические ритмы – это регулярные количественные и качественные изменения в деятельности различных систем и органов, повторяющиеся через приблизительно равные промежутки времени. Биологические ритмы поддерживают гомеостаз и жизненный тонус организма на определенном уровне и, тем самым, создают возможность для наилучшей адаптации человека к различным условиям среды. В эксперименте и в клинике установлено изменение эффективности действия лекарства в зависимости от того, в какую фазу биологического ритма вводится лекарственный препарат. Фазовая модуляция эффективности лекарств чаще всего это является результатом хронестезии т.е. ритмических изменений во времени чувствительности физиологической системы к фармакологическим воздействиям, но может быть обусловлено хронокинетикой – ритмическими изменениями фармакокинетических параметров лекарств, в том числе и биодоступности. Так, в исследованиях на людях установлено, что прием большинства лекарственных средств утром и днем сопровождается более быстрым и полным всасыванием в ЖКТ по сравнению с вечерним или ночным применением. Это связано с наиболее активным функциональным состоянием желудочно-кишечного тракта в утренне-дневные часы. По этой причине фармакологические свойства препарата наилучшим образом проявляются также в утренне-дневное время. Однако такие закономерности наблюдаются у людей с утренним хронотипом («жаворонки»). У лиц с вечерним хронотипом («совы») указанные явления сдвигаются на вечерние часы суток.

Таким образом, учет фармакокинетических характеристик лекарственных средств позволяет повысить эффективность и безопасность фармакотерапии с учетом индивидуальных особенностей больных.

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ

В связи с установлением феномена терапевтической неадекватности лекарств произошли серьезные изменения во взглядах на оценку качества лекарств и методы их приготовления. Основными **требованиями, предъявляемыми к лекарствам**, являются их эффективность, безопасность и качество, которые, соответственно, обеспечиваются:

- высокой терапевтической эффективностью и удобством применения;
- максимальным устранением побочных эффектов: отсутствием общетоксического действия (острая, подострая, хроническая токсичность, раздражающее действие, цитотоксичность), отсутствие специфической токсичности (антигенность, тератогенность, мутагенность, канцерогенность, лекарственная зависимость, пирогенность);
- соответствием требований НД, включая биофармацевтические показатели.

Развитие фармацевтической технологии направлено на производство точно дозируемых лекарственных форм, позволяющих полностью и рационально использовать активное вещество организмом. В связи с этим необходимо разработать надёжные тесты, способные предсказать терапевтическую эффективность лекарств.

Разработка оптимальной лекарственной формы складывается из трех этапов:

- выбора вспомогательных веществ, влияющих на терапевтический эффект субстанции;
- разработки оптимальной технологии;
- исследования стабильности лекарственной формы.

Без контроля биодоступности на всех этапах создания препарата не может быть гарантирована его терапевтическая адекватность. Например, бисгидроксикумарин, введённый в микронизированной форме в таблетки одним из фармпредприятий США, повлек существенное увеличение концентрации препарата в организме, что привело к передозировке и отравлению некоторых пациентов с летальным исходом. Именно поэтому методы контроля качества лекарств, в том числе включённых в ГФ XI, предусматривают проверку биодоступности.

Кодекс профессиональной практики (правила GLP, GCP, GMP, GDP, GPP) регулирует все этапы жизненного цикла лекарства, включая его разработку, производство и реализацию (таблица 2).

Таблица 2.

Основные стандарты «надлежащей практики» в фармацевтическом секторе

Этап жизненного цикла лекарственного средства (ЛС)	Стандарт
Доклинические исследования по разработке новых препаратов	Правила доклинических исследований безопасности и эффективности фармакологических веществ (Good Laboratory Practice, GLP)
Клинические испытания	Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice, GCP)
Производство	Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (Good Manufacturing Practice, GMP)
Оптовая торговля	Правила оптовой торговли (распределения) лекарственными средствами (Good Distribution Practice, GDP)
Розничная торговля и работа аптек в целом	Правила фармацевтической (аптечной) практики (Good Pharmacy Practice, GPP)

Доклинические (лабораторные) исследования проводятся разработчиком лекарственных средств по правилам GLP. В Российской Федерации требования к этому этапу создания лекарственных препаратов регулируются Федеральным законом № 184 «О ТЕХНИЧЕСКОМ РЕГУЛИРОВАНИИ» от 18 декабря 2002 года, в частности Общим техническим регламентом «О безопасности лекарственных средств» (Глава 2. Требования к процессу доклинических исследований ЛС) и приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики». Этими документами определены принципы проведения доклинических исследований лекарственных средств, предусмотрена организация и порядок функционирования системы обеспечения качества доклинических исследований, регламентированы требования к помещениям, оборудованию, персоналу, тест-системам (лабораторным животным), к исследуемым и стандартным препаратам. Приказом также предусмотрены порядок планирования и проведения исследований, стандартные операционные процедуры по их выполнению, записи результатов и отчёт о проведенных исследованиях. Методической основой доклинических исследований служат утверждаемые МЗ Указания по проведению таких работ. Качество лабораторных исследований по разработке новых лекарственных средств в значительной степени определяет основные характеристики будущих препаратов.

Ошибки предрегистрационного характера опасны. Так, Артур Хейли в романе «Сильнодействующее лекарство» описал о внедрении в медицинскую практику талидомида (снотворное средство), который разработан фирмой «Хеми Грюненталь» (ФРГ) в середине 50 годов XX века. Недостаточно верно проведённые исследования привели к тому, что в Западной Германии 7000 новорождённых родились поражённых фокомелией («фок» – тюлень, «мелос» – нога, конечность (перевод с греческого)). У матерей, которые принимали талидомид во время беременности, в разных странах родилось свыше 20000 искалеченных детей без рук и ног, с отрубками, напоминающими плавники тюленей. Доклинические исследования на животных, неправильно подобранных для опытов, не обнаружили этих явлений, так как плод человека был более чувствительным к талидомиду, чем плод животного (таблица 3). Зловещий талидомид оказался совершенно безвреден для эмбрионов млекопитающих, кроме одной породы новозеландских кроликов. Фирма была признана виновной и обязана выплатить пострадавшим значительный денежный штраф. Однако утраченное здоровье в ряде случаев не восстановить.

Вместе с тем, тестирование новых препаратов только на животных может создать ложную видимость безопасности лекарств для человека. В частности эмбриотоксичность талидомида для разных видов животных и человека существенно отличается (табл. 3).

Таблица 3

Чувствительность плода человека к действию талидомида по сравнению с плодом животного

Плод животного	Повышенная чувствительность плода человека в
Мышь	60 раз
Крыса	100 раз
Собака	200 раз
Хомячок	700 раз

В таких случаях желательно проводить доклинические исследования на диплоидных клетках человека, полученных методом культуры тканей. Клетки долго сохраняются в жидком азоте, качество эксперимента повышается, время проведения опыта сокращается, растёт экономический эффект.

Клинические испытания по современным понятиям целесообразно начинать до завершения экспериментов на животных (рис. 1), то есть до окончания изучения хронической токсичности и специфических видов токсичности. До завершения лабораторных испытаний необходимо снять элемент неопределённости путём исследования на людях. В настоящее время возрастает потребность в проведении клинических исследований на детях, пожилых людях, беременных, в условиях вертикальной (от матери к новорождённому) передачи ВИЧ-инфекции. Необходимо разработать принципы **GCP** для испытания вакцин и других биологических препаратов, имеющих существенные отличия от химико-фармацевтических лекарственных средств.

В РФ порядок проведения клинических испытаний регламентируется Отраслевым стандартом ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в РФ» и Национальный стандарт «Надлежащая клиническая практика», утвержденным приказом ФА по техническому регулированию и метрологии 232-ст от 27.09.2005. Общие требования к проведению клинических испытаний изложены также в Главе 2 Общего технического регламента «О безопасности лекарственных средств» (Требования к процессу клинических исследований ЛС). Указанными доку-

ментами определены порядок выдачи разрешений на проведение клинических исследований, требования, предъявляемые к юридическому лицу, организующему клинические исследования, к комитетам по этике (являющихся гарантом защиты прав субъектов, подвергающихся биомедицинским исследованиям), к медицинской организации, проводящей клинические исследования, к исследователю. Должны соблюдаться требования по обеспечению прав безопасности и охраны здоровья участников исследований, требования к производству, расфасовке, маркировке и кодированию, учёту, хранению, использованию исследуемого лекарства, требования к проведению, организации мониторинга клинического исследования и его независимой оценки соответствия, требования к основным документам клинического исследования.

Клиническое изучение новых лекарственных веществ и лекарственных препаратов осуществляется в пять фаз (таблица 4). Объектом исследования в первых двух фазах является активная субстанция. В третьей и четвёртых фазах объект исследования – лекарственное вещество в соответствующей лекарственной форме.

В первой фазе изучают действие лекарственного вещества на организм человека. Исследования проводят **открытым или слепым методами** (смотрите Примечания к таблице 4). Определяют однократное воздействие различных доз на здоровых добровольцах, чтобы выявить дозозависимую переносимость и безопасность, а так же проводят пробные фармакокинетические исследования (всасывание, распределение лекарственных веществ).

Во второй фазе проводят клинические исследования лекарственной субстанции с участием больных. Используют **слепой, двойной или простой метод**. Изучается определённый диапазон доз лекарственного вещества, предназначенного для лечения данного заболевания, с целью проверки эффективности и переносимости. Результаты сравнивают с плацебо. В исследовании принимают участие сотни больных, время лечения невелико. Испытания проводят в течение двух лет на разных больных. Устанавливается минимально эффективная доза и режим дозирования. Изучают фармакокинетику и фармакодинамику при использовании разных доз субстанции.

Третья фаза – широко контролируемые терапевтические исследования. После определения эффективности и переносимости больным выбранной дозы (во второй фазе) изучают лекарственную форму с активным ингредиентом. Лекарственная форма должна соответствовать планируемой для промышленного производства и изучается на сотнях и тысячах пациентов сроком до полугода и более. Лекарство сравнивается с плацебо или близким уже зарегистрированным препаратом. На основании достигнутого опыта могут изменяться пропись и технологические инструкции. По результатам исследования принимается решение о регистрации лекарства. Врачи получают полное представление об эффективности лекарственной формы с активным веществом и безопасности лечения.

Четвёртая фаза – маркетинговые исследования, которые проводятся в ходе регистрации и после появления препарата на рынке. В исследовании принимают участие десятки тысяч больных, проходящих лечение в условиях стационара. Изучаются вопросы использования лекарств, накапливается опыт их применения, позиционирование на рынке. Конечной целью в третьей и четвёртой фазах может быть конкретный терапевтический эффект (устранение инфекции, снижение припадков у больных эпилепсией) и регистрация фармакодинамических реакций (понижение артериального давления, уменьшение содержания липидов и другие).

Пятая фаза – пострегистрационный надзор. Собираются и анализируются побочные действия препаратов при длительном применении. Составляются обзоры по безопасному применению.

Таблица 4

Фазы клинических испытаний лекарственных средств

Методы контроля	Простой слепой или открытый метод	Двойной или простой слепой	Двойной, слепой	Двойной, тройной слепой и другие	
	Нетерапевтические	Терапевтические			
Фаза	1 фаза Изучение действия субстанции на организм человека	2 фаза Клинические исследования с участием больных	3 фаза Широко контролируемые терапевтические исследования	4 фаза Маркетинговые исследования	5 фаза Пострегистрационный надзор
Содержание	Тестирование различных доз лекарства на здоровых добровольцах для определения дозозависимой переносимости и безопасности, а также фармакокинетическое исследование (всасывание, распределение)	Оценка лекарства в сравнении с плацебо или близким применяемым лекарством. На основании результатов принимается решение о регистрации лекарства	В ходе регистрации лекарства и после его появления на рынке. Задачи: дополнительные вопросы использования лекарства, приобретение врачами опыта его применения, позиционирование на рынке	В ходе регистрации лекарства и после его появления на рынке. Задачи: дополнительные вопросы использования лекарства, приобретение врачами опыта его применения, позиционирование на рынке	Сбор и анализ о побочных эффектах лекарства после регистрации, составление обзоров относительно профиля безопасности
Объект	Лекарственная субстанция	Лекарственная субстанция	Лекарственная форма с активным ингредиентом		
Кол-во человек	20-50 здоровых добровольцев	Сотни больных	Сотни и тысячи пациентов	Десятки тысяч	
Время	От 1 месяца	До двух лет на разных больных	До полугода и более	До полугода и более	До полугода и более

Примечания к таблице 4:

Слепой метод – испытание фармакологического средства с использованием плацебо или стандартного лекарственного средства, о свойствах принимаемого вещества больной не знает.

Простой слепой метод – лишь больной не знает, какой препарат он получает;

Двойной слепой контроль – оценивают эффективность новых лекарственных веществ или известных препаратов, когда об этом не знает ни больной, ни штат исследования;

Тройное слепое исследование – когда об этом не знает ни больной, ни штат исследователей, ни организатор испытания.

Для создания конкурентоспособного лекарственного средства требуется от 13 до 20 лет, на что затрачивается до 500 млн. долларов. Из 10 тысяч вновь синтезированных соединений только одно становится лекарственным препаратом. Коммерческая лекарственная форма должна быть эквивалентна по биодоступности и стабильности той, что использована при клинических испытаниях.

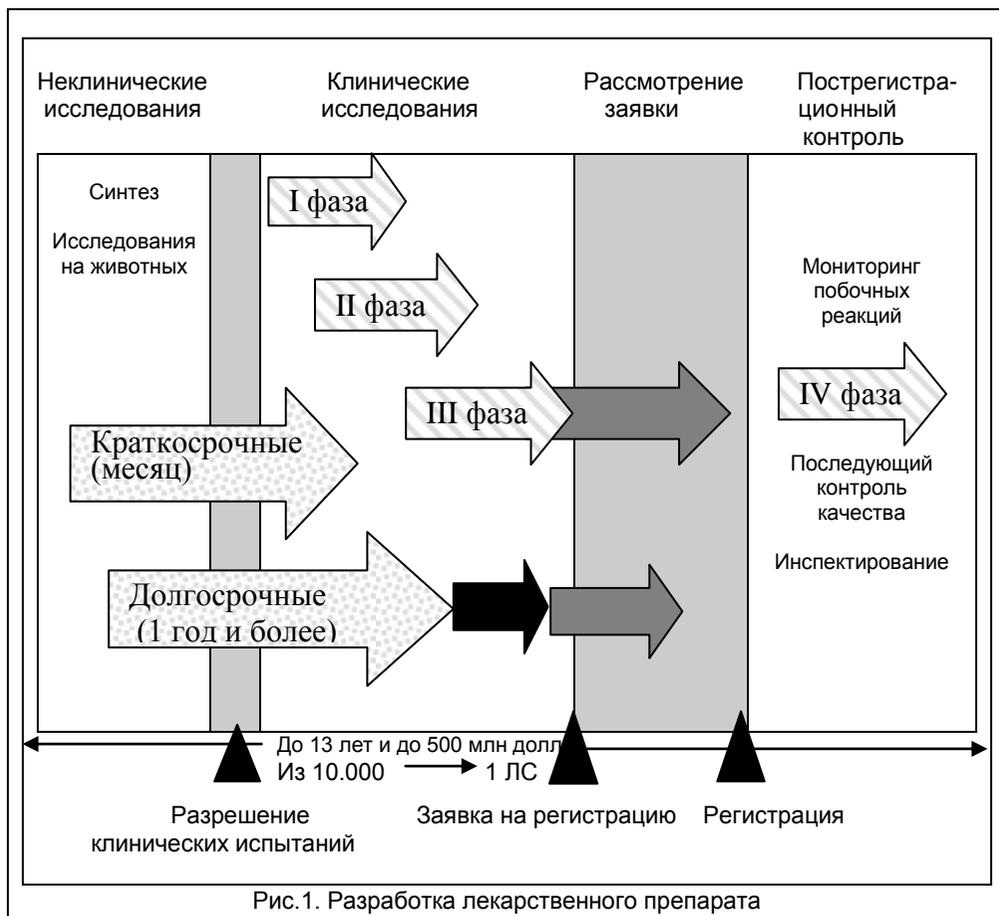


Рис.1. Разработка лекарственного препарата

Также жёстко регламентируется оценка биоэквивалентности воспроизведенных (дженерики) лекарственных средств, не отличающихся лекарственной формой и содержанием действующих веществ от соответствующих оригинальных лекарственных средств. Исследования биоэквивалентности позволяют сделать обоснованное заключение о качестве сравниваемых препаратов по относительно меньшему объёму первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении клинических исследований. С 10 августа 2004 года действуют «Методические указания по проведению качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств».

Исследования **биодоступности в нетерапевтических целях** проводятся на людях-добровольцах (волонтерах) от 18 до 45 лет. Волонтеры должны быть здоровы, не должно быть заболеваний лёгких, печени, сердца, почек. Как и при традиционных клинических испытаниях должны быть приняты все меры предосторожности для сохранения здоровья добровольцев, которые в обязательном порядке проходят медицинское освидетельствование. Исследования должны быть тщательно спланированы, приняты во внимание этические, медицинские и статистические соображения, обеспечена конфиденциальность. Должно быть оформлено письменное согласие людей на участие в опытах и приняты все меры предосторожности для сохранения их здоровья. Исследования проводят в отделении клинической фармакологии, имеющей реанимационное помещение, при наличии опытных специалистов. Должны соблюдаться рекомендации Хельсинской декларации (1964, 1975, 1989, 2000 годов). Её основные положения отражены в документах ВОЗ «Принципы клинической оценки качества лекарств». За месяц до начала эксперимента волонтерам нельзя применять лекарственные препараты, влияющие на гормональные процессы. За неделю до начала – любые лекарства, за 4-12 часов нельзя применять пищу.

Одной из главных задач биофармации является определение скорости и времени всасывания лекарственного вещества из лекарственной формы, т. е. собственно биодоступности препарата. Riegelman дал **определение биодоступности**, признанное ВОЗ: «**Биодоступность** – степень, с которой лекарственное вещество всасывается из места введения в системный кровоток и скорость, с которой этот процесс происходит». Согласно «Методическим указаниям по проведению качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств», утверждённых 10.02.2004 МЗ РФ, «**Биодоступность** отражает количество неизменённого действующего вещества, достигающего системного кровотока (степень всасывания) относительно исходной дозы лекарственного средства». Более полное определение категории **биодоступность** даёт в монографии «Фармакокинетика» Н. Н. Каркищенко с соавторами: «часть дозы препарата (%), достигшая системного кровотока в неизменённом виде после внесосудистого введения препарата».

В книге «Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии» под ред. Ю.Б. Белоусова (2002) «**Биодоступность** – часть принятой внутрь дозы лекарственного вещества, которая достигла системного кровотока в неизменённом виде и в виде активных метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания и пресистемного метаболизма».

Для определения биодоступности лекарств используются методы *in vivo* и *in vitro*. **Биодоступность *in vivo* (резорбционная доступность)** – высвобождение лекарственного вещества в месте резорбции (желудочно-кишечный тракт, вагинальная, для глазных – прекоorneальная биодоступность), определяемая с помощью фармакокинетической модели или в месте резорбции. Термин резорбция применяется в немецкой литературе, в английской – абсорбция, в русской – всасывание. **Фармакокинетический метод** измеряет зависимость между концентрацией и временем или скоростью выведения лекарственного вещества с биожидкостью тела после назначения одной или повторной доз. **Фармакодинамический метод** основан на определении выраженности фармакологического эффекта путем измерения соответствующего физиологического или биохимического показателя.

Биодоступность *in vitro* (в пробирке) – высвобождение лекарственного вещества вне биологической системы, является синонимом **фармацевтической доступности**. Исследования *in vitro* дают полезную информацию о доступности лекарств, если они коррелируют с испытаниями на людях.

Информация о биодоступности даёт ответы на вопросы: какая часть дозы всасывается в организме из лекарственной формы, как быстро наблюдается всасывание, сколько времени и в какой концентрации лекарственное вещество находится в организме? Исследования биодоступности проводят в форме сравнительных экспериментов: препарат в исследуемой лекарственной форме сравнивается с таким же лекарственным средством в стандартной лекарственной форме.

Различают **биодоступность абсолютную** и **относительную**. В первом случае в качестве стандартной формы служит внутривенная инъекция. Биодоступность соответствует 100 %. При определении относительной биодоступности в качестве стандартной формы служит водный раствор или суспензия микронизированного препарата, нерастворимого в воде, которые вводят per os или per rectum. При фармакокинетическом методе определения биодоступности последовательно забирают пробы биожидкостей в течение определённого времени из различных мест (венозная, артериальная кровь, моча) после назначения однократной или многократно повторяющихся доз.

$$БД = \frac{A_{uc.} \cdot 100\%}{A_{cm.}}, \text{ где}$$

$A_{uc.}$ – количество препарата, всосавшееся из исследуемой лекарственной формы;
 $A_{cm.}$ – количество препарата, всосавшееся из стандартной лекарственной формы.

В биожидкостях определяют содержание лекарственного вещества и на основании полученных данных строят график зависимости концентрации исследуемого препарата от времени для стандартной и исследуемой лекарственных форм (рис. 2).

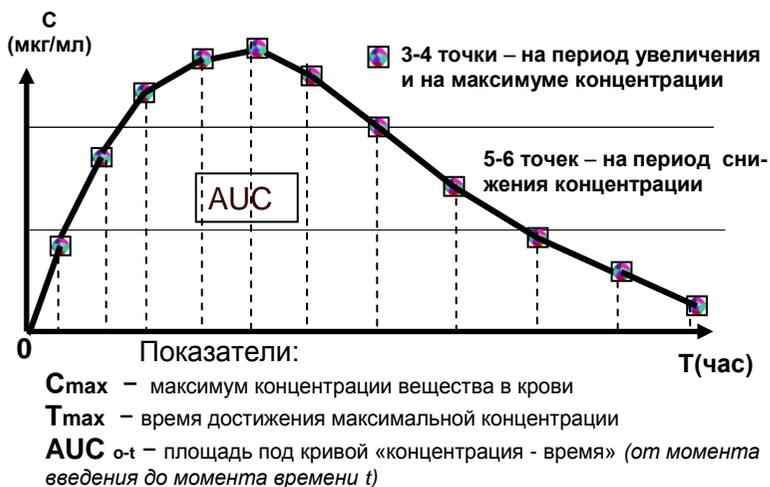


Рис. 2. Определение площади под фармакокинетической кривой

Степень всасывания препарата характеризуется:

- 1 – площадью на графике под фармакокинетической кривой, регистрирующей транспорт лекарственного препарата (исследуемого и стандартного образцов);
- 2 – максимальной концентрацией лекарственного вещества в биожидкости;
- 3 – временем достижения максимальной концентрации.

Лекарства считаются биоэквивалентными, если отличия испытуемого и стандартного препаратов находятся в пределах ± 20 %. Если технология производства препарата, выпускаемого на рынок, изменяется, то биоэквивалентность определяется *in vitro* или ставит эксперимент на животных. Помимо категории биоэквивалентности препаратов существуют группа **химических эквивалентов** – лекарств, выпускаемых в виде одной и той же лекарственной формы, содержащей одну и ту же дозу лекарственного вещества, полностью отвечающей требованиям нормативной документации, но синтезированных различными способами.

Когда клинические исследования биодоступности проводят **с применением однократной дозы**, то волонтеры меньше подвергаются воздействию лекарств. Концентрацию лекарственного вещества в организме нужно проследить в течение трёх периодов полураспада в организме или больше. Период полураспада для разных лекарственных веществ различен: для барбитала он равен 115,2 часа, для пенициллина составляет 30 минут. При внесосудистых способах введения препарата нужно установить время достижения максимальной концентрации. Для построения фармакокинетической кривой, по которой будет определена зависимость концентрации от времени, необходимо не менее 7 раз взять пробу крови, чтобы построить 3-4 точки на восходящей и нисходящей ветвях кривой. Частый забор проб крови неудобен и вызывает боль. Чтобы знать фармакокинетические характеристики лекарственного вещества, необходимо, чтобы лекарственное вещество не метаболизировало в организме, а также требуются чувствительные и специфичные аналитические методы и приборы, такие как хроматографические, хроматомасс-спектроскопические и др. Метод неприемлем, если лекарственный препарат реабсорбируется в кишечнике и печени.

Клинические исследования **с применением повторяющихся доз** проводят для правильной оценки биодоступности при длительном курсе лечения. Больной проходит лечение препаратом, эффективность которого контролируется по его содержанию в биожидкости. Некоторые вещества, например, аминазин, образует до 20 метаболитов в организме. Наличие их устанавливают методом меченых атомов с изотопным разбавлением и аутографией.

Пробы на анализ берут после достижения устойчивой концентрации препарата в крови, которая формируется после введения от пяти до десяти доз и зависит от периода полураспада препарата в организме. Пробы забирают через строго определённое время. Вначале определяют максимальную концентрацию вещества для стандартного препарата, а затем – для исследуемого. Взятие проб на анализ может быть закончено в течение первого интервала между дозами и требует меньшего забора проб крови. Биодоступность может быть рассчитана с использованием значений площади на графике под кривой (рис 2). Она измеряется в течение одного интервала между дозами, после достижения устойчивой концентрации. При назначении повторяющихся доз в крови содержится большее количество препарата, что облегчает проведение аналитических определений и повышает их точность.

Исследование биодоступности может быть определено по **количеству лекарственного вещества, выделяемого с мочой**. Для проведения этих исследований требуется полное и тщательное опорожнение мочевого пузыря при каждом заборе проб, строгое обоснование забора проб. Следует учитывать, что в ряде слу-

чаев только часть препарата может выделяться в неизменном состоянии. Время сбора мочи должно соответствовать семи - десяти периодам полураспада в организме. За этот период успевает выделиться 99,9 % введённого лекарственного вещества, частота забора проб необходима для точного определения максимальной концентрации препарата. Недостаток: добровольцы за один - два часа до начала эксперимента должны принять 1-2 литра воды и затем через каждый час по 200 мл воды (перегрузка организма), а также потеря образцов мочи и разбавление препарата мочой в мочевом пузыре.

Исследования биодоступности требуют лекарственные препараты для лечения и профилактики серьёзных заболеваний, которые характеризуются экспоненциальной зависимостью между дозой и реакцией вследствие плохой растворимости в воде и имеют **небольшой терапевтический индекс** (отношение эффективных доз к летальным в опытах на животных), а также **препараты пролонгированного действия и препараты, выпускаемые несколькими предприятиями**. Это твёрдые лекарственные формы для перорального применения: антибиотики, гипогликемические средства, кумариновые антикоагулянты, противовоспалительные и антисептические, противосудорожные средства, сердечные гликозиды, стероидные гормоны, химиотерапевтические препараты. Для исследования биодоступности нужна координация усилий многопрофильных групп специалистов: химиков, клинических фармакологов, отечественных разработчиков и производителей лекарственных препаратов, технологов и врачей-клиницистов.

В настоящее время создана новая отрасль медицинской науки и практики – фармацевтическая медицина. Первый постдипломный цикл для врачей и провизоров по фармацевтической медицине организован на базе кафедры внутренних болезней в Российском университете дружбы народов (Москва).

Исследование доступности in vitro или фармацевтической доступности

Для массовой оценки качества лекарств и их стабильности метод определения биодоступности in vivo неприемлем. Нужны простые, быстрые, точные методы in vitro.

Все методы **биодоступности in vitro** можно подразделить на две подгруппы:

1 – методы, которые дают результаты, коррелирующие с исследованиями in vivo и имеющие биологический смысл (например, таблетки дигоксина). Испытания in vitro, базирующиеся на документально подтверждённой in vivo / in vitro корреляции, могут быть положены в основу при подготовке заключения об эквивалентности лекарственного средства.

2 – методы, приводящие к результатам, которые имеют физическое значение и обеспечивают получение показателя растворения в арбитражных условиях.

Фармацевтическая доступность твёрдых лекарственных форм

По распадаемости твёрдой лекарственной формы нельзя судить о высвобождении лекарственного вещества и его всасывании. Надёжным методом контроля качества и стабильности таблеток и капсул является **тест «растворение»**, представляющий **однофазную модель** высвобождения.

Под «Растворением» подразумевают количество действующего вещества, которое в стандартных условиях за определённое время должно перейти в раствор из твёрдой дозированной лекарственной формы. Испытание по тесту «Растворение» используют как надёжный способ оценки качества твёрдых дозированных лекарств

венных форм, для обеспечения их однородности и биоэквивалентности внутри серий, для оценки стабильности и определения сроков годности, для разработки единых стандартов на лекарственные формы, выпускаемые различными производителями, для разрешения их применения и закупок за рубежом. Общие требования к определению скорости растворения впервые были введены в Фармакопею США (USP XIX) еще в 1970 г. и сохранены в последующих изданиях.

Большое значение тест «Растворение» имеет при оценке изменений в производстве: изменения в составе лекарственной формы, места, условий и увеличении объемов производства, для сравнительных исследований растворяемости дженериков (воспроизведённых лекарственных средств). Это испытание обязательно проводят на все новые лекарственные препараты, при изменении упаковочных материалов с целью объективной оценки их биодоступности. Трудно установить, какие из свойств лекарственных веществ и какие из параметров производства являются критическими, поэтому процессы испытания *in vitro* по тесту «растворение» должны проводиться как при разработке новых составов, так и при изучении качества лекарственных препаратов от серии к серии.

Испытания проводят с помощью приборов, работа которых основана на измерении скорости перехода лекарственного вещества в раствор (в ионизированное, молекулярное состояние) после дезинтеграции твердой лекарственной формы. Основными конструктивными элементами приборов являются термостатируемая ёмкость с сосудом (-ами) со средой высвобождения и устройства, обеспечивающего дезинтеграцию твердой лекарственной формы. Это идентификатор скорости растворения типа **«вращающаяся корзина»**, **PC-1**, **VK-700**, **SOTAX AT 7**, прибор фирмы **«Erweka»**, аппарат **«Лопастная мешалка»** и их аналоги.

В частности, широко используемый прибор фирмы **«Erweka»** состоит из шести литровых ёмкостей, помещённых в термостатированную баню, температура среды $36 \pm 0,5$ °С. Платформа поддерживает шесть корзинок из нержавеющей стали. Общий мотор приводит в движение корзинки, скорость вращения которых указана на циферблате (от 50 до 200 об/мин). Одновременно можно определять растворение шести образцов. Прибор фирмы Varian позволяет одновременно измерять растворение 8 образцов (рис. 3)



Рис. 3 Прибор фирмы Varian VK-700

Для расчёта норм растворения используют математические модели (уравнение кинетики I порядка, закон квадратного и кубического корня, функции распределения Вейбулля).

Растворение определяют также на **многофазных моделях, которые** могут быть **мембранные и распределительные**. К мембранным моделям принадлежат приборы «Resomat II», «Sartorius» (модели Н. Stricker), модели всасывания по V. P. Bhavnagri и P. Speiser, W. Furst и R. Neubert.

Прибор «Resomat II» (рис. 4) работает по принципу принудительной конвекции растворяющейся среды с постоянным удалением из неё растворенного вещества. С помощью этого прибора изучают растворение, распределение и перенос лекарственного вещества. Имеется две фазы: **Фаза ДК** (донорный компонент) – водная фаза с pH 1,2-7,6 (кислая среда желудка pH 1,5; среда двенадцатиперстной кишки pH 4,00; среда остального кишечника pH 7,6).

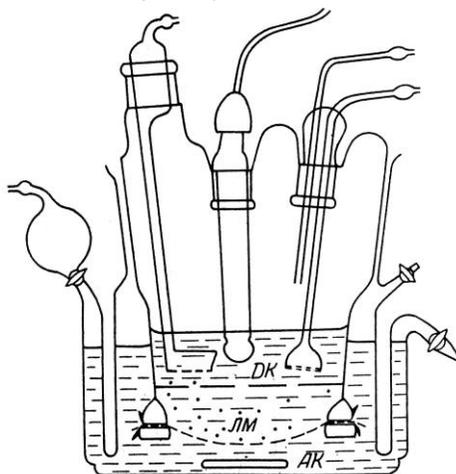


Рис. 4. Resomat II по Dibbern

Фаза АК (акцепторный компонент) – липидная фаза представлена органическими растворителями: хлороформ, н. октанол, смесь н. октанола с циклогексаном и др. Лекарственное вещество, растворяясь в водной фазе (ДК), проходит под давлением через мембрану (ЛМ) и переходит в липидную фазу (АК). Распределение лекарственного вещества ускоряется с помощью магнитной мешалки. Увеличение концентрации препарата соответствует его всасыванию в желудочно-кишечном тракте. При отборе проб взятый объём восполняется чистым растворителем.

Прибор «Sartorius» (модель всасывания по Н. Stricker - рис.5) моделирует работу желудочно-кишечного тракта и определяет скорость растворения и скорость всасывания лекарственного вещества из препарата. Прибор состоит из двух диффузионных камер. В первой камере находится 100 мл искусственного желудочного сока, который через 30 мин заменяют кишечным соком (pH 6,5). В искусственных соках испытуемое вещество растворяется. Во второй камере – 100 мл искусственной плазмы крови с pH 7,5. Между ними в диффузионной камере – липидная мембрана (ЛМ) – фильтр системы «Sartorius». Поры мембраны наполнены жидкой липидной фазой,

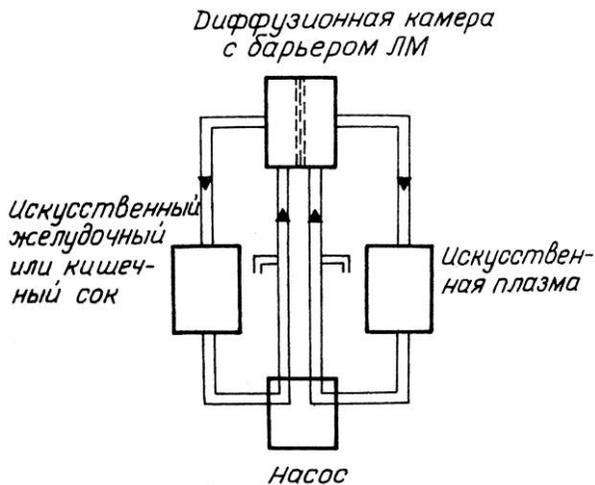


Рис. 5. Модель всасывания по Н. Stricker

, содержащей неполярные растворители: хлороформ, пентан, гексан и др. Таких мембран две: одна – для исследования всасывания из желудка, другая – из кишечника. Мембраны имитируют процесс всасывания в стенках желудочно-кишечного тракта. Липидный барьер преодолевают молекулы лекарственного вещества, обладающие сродством к липидам и не ионизирующие на ионы. По диффузии лекарственного вещества в искусственную плазму определяют константу скорости диффузии, которая прямо пропорциональна константе скорости всасывания. Для контроля качества лекарств Н. Stricker сравнивает коэффициенты скорости *in vitro* в модели транспорта и вычисленные из данных *in vivo*.

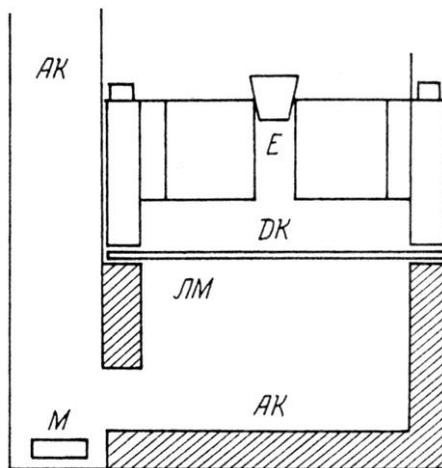


Рис. 6. Модель всасывания по Bhavnagri и Speiser

V. P. Bhavnagri и P. Speiser предложили модельную систему (рис. 6) для пероральных и ректальных лекарственных форм. ДК (водная фаза) объемом $7,5 \text{ см}^3$, АК (липидная фаза) - 250 см^3 и мембраной (ЛМ) из ацетата целлюлозы площадью $19,6 \text{ см}^2$.

Рабочая группа во главе с W. Fürst и R. Neubert для оценки биодоступности пероральных лекарственных форм рекомендует модельную систему (рис. 7). Она состоит из водной фазы (ДК) объемом 50 см^3 и липидной фазы (АК) - 400 см^3 и мембраны площадью 160 см^2 . ДК с обеих сторон ограничивается мембранами (Dodecanol-Collodium – мембраны). Движение раствора осуществляется за счёт умеренной вибрации. Одновременно можно проводить четыре опыта.

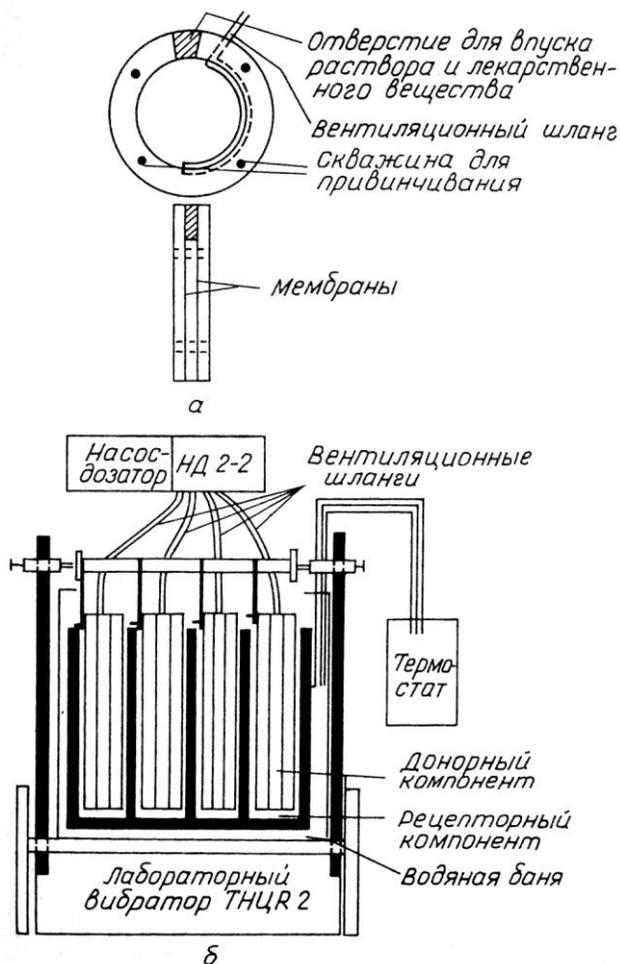


Рис. 7. Модель всасывания по Fürst и Neubert:
а – донорный компонент; б – установка для опыта

Основное назначение **моделей распределения** - исследование перехода активного вещества через жидкий барьер между донорной и акцепторной частями, находящийся в контакте с обеими, и не смешивающийся с ними. Предпочтение следует отдать модели **«вращающаяся колба»** или модели всасывания по Koch (рис. 8).

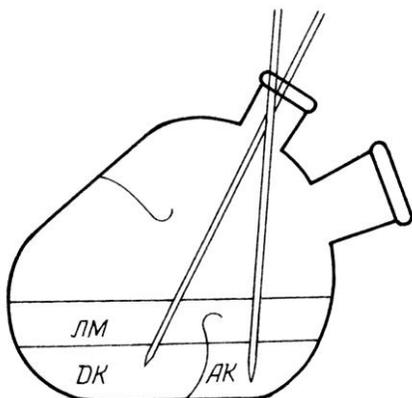


Рис. 8. Модель всасывания по Koch

Однако двух- и трёхфазные системы при изучении всасывания лекарственных веществ из твёрдых лекарственных форм не оправдались, так как составные части лекарственной формы не могут растворяться не только в водной фазе, но и в липидной фазе. Распределительные модели не были приняты, а предпочтение отдано мембранным моделям.

В Венгрии создана установка, при помощи которой прослеживается путь препарата в организме, определяются его возможные химические превращения. Установка определяет время, необходимое для вывода препарата из организма.

Изучать фармакокинетические процессы стало возможно, используя аналоговую вычислительную машину. В США с помощью аналоговой вычислительной машины изучена кинетика всасывания, метаболизм и выделение амфетамина сульфата, вводимого внутривенно и орально. Затем определяют концентрацию амфетамина в плазме крови методом газожидкостной хроматографии.

В связи с развитием биофармации и необходимости оценки биодоступности лекарств назрела необходимость подготовки клинических фармацевтов (провизоров), владеющих методами фармакокинетического анализа.

Фармацевтическая доступность мягких лекарственных форм

Диффузия в гель

Готовится 2% агаровый гель на стандартном растворителе (натрия хлорид 8,9 г, калия хлорид 0,3 г, кальция хлорид 0,33 г, воды очищенной до 1 л). К тёплому гелю добавляют 5% реактива Эрлиха (*n*-диметиламинобензальдегид + хлорово-

дородная кислота концентрированная + 95% этанол + н. бутанол). Разливают в чашки Петри. После застывания агара в чашку помещают три металлических (стеклянных) цилиндра и заливают второй слой агара. Цилиндры вынимают после застывания агара и в углубления помещают образцы мазей. Чашки Петри помещают в термостат (37 °С). Лекарственное вещество, высвобождаясь из мази в агаровый гель, образует с реактивом окрашенную зону. Через один, два, три часа штангенциркулем измеряют больший и меньший диаметры зон и определяют среднее значение диаметра окрашенной зоны. Метод агаровых пластинок является ориентировочным для выявления полноты высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм и оценки качества мази.

Метод диализа через полупроницаемую мембрану

В качестве полупроницаемой мембраны используют целлофан, яичную оболочку, слепую кишку ягнёнка, брюшину рогатого скота и т. д. Метод предназначен для определения фармацевтической доступности суппозиторий, мазей, а также пероральных лекарственных форм с водорастворимыми лекарственными веществами. В качестве сред используют воду очищенную, изотонический раствор натрия хлорида и др. Процесс ведут в термостате при температуре 37 °С. Аппаратурное оформление смотрите в лабораторных работах № 1 и 4.

Метод окрашенных комплексов

Применяют для мазей с водо- и жирорастворимыми лекарственными веществами на эмульсионных основах. 100 г основы гомогенизируют с 5 кап 2 % водного раствора метиленового синего или 5 кап 5 % масляного раствора судана III. Окраску сравнивают с эталонами.

Метод микроскопии

Предназначен для рационального выбора диспергирующих сред и основ для мазей-суспензий на гидрофобных основах. Описано в лабораторной работе № 1.

Занятие 1

Тема:

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ МАЗЕЙ

Цель занятия: Исследовать влияние некоторых фармацевтических факторов на процесс высвобождения лекарственных веществ из суспензионных мазей

Студент должен знать

1. Физико-химические свойства ингредиентов препаратов.
2. Способы изготовления различных мазей с учётом физико-химических свойств лекарственных веществ и природы мазевой основы (кафедра фармацевтической технологии).
3. Спектрофотометрические методы анализа сульфаниламидных препаратов, производных аминоароматических кислот (кафедра фармацевтической химии).

Студент должен уметь

1. Пользоваться нормативными документами и справочной литературой.
2. Готовить суспензионные мази на различных основах.
3. Проводить количественное определение сульфаниламидных препаратов, а также препаратов, производных аминоароматических кислот.
4. Определять качество суспензионных мазей методом «in vitro».
5. Использовать метод диффузии через полупроницаемую мембрану для оценки степени высвобождения лекарственных веществ из мазей.
6. Графически изображать кинетику высвобождения лекарственных веществ из суспензионных мазей.
7. Обобщать данные и делать выводы о влиянии физико-химических свойств, степени дисперсности лекарственного вещества и природы мазевой основы на процесс высвобождения активной субстанции из суспензионных мазей.
8. Статистически обрабатывать результаты эксперимента (кафедры физики и математики).

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ:

1. Особенности получения суспензионных мазей в аптечных и заводских условиях.
2. Оценка качества мазей: подлинность (внешний вид и органолептические свойства), однородность, стабильность (рН мази), содержание активных веществ, структурно-механические (реологические) свойства (предельное напряжение сдвига, пластическая вязкость, пластическая прочность), микробиологическая чистота, скорость высвобождения лекарственных веществ из мази.
3. Факторы, влияющие на стабильность мазей: физико-химические свойства лекарственных веществ и основы, их чистота, условия хранения мази (температура, свет, влажность и т.п.), тара и упаковка.
4. Методы контроля для оценки биологической и фармацевтической доступности мазей.
5. Фармацевтические факторы, оказывающие влияние на скорость высвобождения лекарственных веществ из суспензионных мазей.

6. Метод диализа.
7. Принцип метода диффузии в гель.

Л и т е р а т у р а

а) Основная

1. Ажгихин И. С. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. – М.: Медицина, 1977. – С. 327-373.
2. Ажгихин И. С. Технология лекарств. М., 1980. – С. 11-23, 99-122.
3. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. – М.: Высшая школа, 2000. – С. 99-122.
4. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Вып. 2. – М.: Медицина, 1990. – С. 145-146.
5. Методические указания к специализации по фармацевтической технологии лекарств (для студентов). Под ред. А. И. Тенцовой. – М.: 1 ММИ, 1978. – С. 31-38.
6. Методические указания к лабораторным занятиям по технологии готовых лекарственных средств для преподавателей / Авт.: Г. П. Грядунова, Н. С. Игнатьева, И. А. Девяткина и др.: Под ред. А. И. Тенцовой. – М.: 1 ММИ, 1989. – С. 105-114.
7. Муравьев И. А. Технология лекарств. В 2-х томах. – 3 изд. – М.: Медицина, 1980. – 704 с.
8. Руководство к практическим занятиям по заводской технологии лекарств // Авт.: Г. П. Грядунова, Л. М. Козлова, Т. П. Литвинова; Под ред. А. И. Тенцовой. – М.: Медицина, 1986. – С. 209-220.
9. Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. – М.: Медицина, 1974. – 336 с.
10. Тенцова А. И., Грецкий В. М. Современные аспекты исследования и производства мазей. – М.: Медицина, 1980. – 192 с.
11. Цагарейшвили Г. В. Технологические аспекты повышения биологической доступности действующих веществ из лекарственных средств. – Тбилиси: Мецниереба, 1986. – С. 128-153.

б) Дополнительная

1. Абрамова Н. В., Артамонова Е. В., Минина В. А. Совершенствование технологии мазей с тринитротолуолом // Фармация, 1988. - № 5. – С. 24-27.
2. Алексеев К. В., Бондаренко О. А., Соляник Г. И. Высвобождение фурацилина из мазей на основе редкосшитого акрилового сополимера // Фармация. 1988. - № 5. – С. 27-31.
3. Беспяткина Т. В., Иванова Л. А. Изучение коллагеновых основ для мазей // Фармация. 1988. - № 6. – С. 18-31.
4. Головкин В. А., Гладышев В. В., Кириченко В. В. Биофармацевтическое исследование и определение антимикотической активности мази с мебетизолом // Фармация. 1988. - № 2. – С. 70-71.
5. Добротворский А. Е., Александрова С. М., Алюшин М. Т., Ряпова О. И. Изучение высвобождения стрептоцида из эмульсионных основ // Фармация. -1978. - № 4. – С. 70-71.
6. Добротворский А. Е., Тенцова А. И., Алюшин М. Т. Оценка степени высвобождения стрептоцида из мазей методом «проточного диализа» // Фармация. 1977. - № 6. – С. 40-42.

7. Драник Л. И., Кирухин Ю. Н., Заславская Р. Г., Хаджай Я. И., Чайка Л.А., Либи-дина В. В. Высвобождение этония из мазей противовоспалительного и анти-микробного действия // Фармация. 1986. - № 1. – С. 48-51.
8. Иванова Л. А., Беспяткина Т. В., Баринаова О. В. Об особенностях коллагена в технологии мазей и растворов для инъекций, содержащих органические кислоты // Сб. научн. трудов «Актуальные проблемы современной фармации». – М., 1986. – С. 103-106.
9. Иванова Л. А., Панкрушина Т. А., Кондратьева Т. С., Сыченников И. А., Коноберцев О. Ф., Зидра С. А. Биофармацевтическое обоснование концентрации пиромекаина в мази на основе коллагена // Фармация. – 1982. - № 1. – С. 14-17.
10. Колпаков Ф. И. Проницаемость кожи. – М., 1968.
11. Кутузова Ф. И., Бабанова Н. К., Тенцова А. И., Николаев А. З., Мамедов Л. А. Сравнительная оценка высвобождения полиненасыщенных жирных кислот из мазей в опытах *in vitro* и *in vivo* // Фармация. – 1990. - № 1. – С. 18-22.
12. Муравьёв И. А., Кононихина Н. Ф. Роль вспомогательных веществ в механизме доступности нерастворимых лекарственных препаратов в мазях-суспензиях // Фармация. – 1980. - № 4. – С. 13-18.
13. Муравьёв И. А., Кононихина Н. Ф. Влияние химического состояния и активной реакции внешней среды на высвобождение димедрола из мазей // Фармация. – 1988. - № 6. – С. 13-14.
14. Перцев И. М. Влияние некоторых технологических факторов на терапевтическую эффективность мазей // Хим.- фарм. журнал. – 1977. - № 1. – С. 101-105.
15. Прищеп Т. П., Хныкина Л. А., Соловьёва М. И., Чернова Н. А., Павлова В. А., Лаврентьева Л. Н. Технология и оценка активности лекарственных форм стампирина // Фармация. 1983. - № 6. – С. 35-38.
16. Сёмкина О. А. Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов). Обзор // Хим.-фарм. журнал. 2005. - № 9. – С. 45-48

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Эффективность суспензионных мазей зависит от их способности высвободить лекарственное вещество, проникать в кожный покров и абсорбироваться в системный кровоток (рис. 9). Пути всасывания лекарственных веществ через кожу представлены на рисунке 10.

На фармакокинетическую активность суспензионных мазей влияют следующие фармацевтические факторы:

- физико-химические свойства лекарственных веществ и их концентрация в мази;
- степень дисперсности лекарственного вещества;
- природа и состав лекарственного вещества;
- природа и состав носителя (основы);
- выбор способа введения лекарственного вещества в носитель и др.

Выбор рационального химического состояния лекарственного вещества в мазях необходимо связывать со степенью поражения кожного покрова, характеризующегося определённым значением pH. По данным Ф.И. Колпакова (1968), эпидермис обладает кислой, а дерма – щелочной реакцией. Поверхность кожи имеет pH 3,0-5,0, роговой слой – pH 5,0-6,0, зернистый и верхняя половина ши-

пового слоя – pH 6,7-6,9, нижняя часть шипового и базальный слой – pH 7,0-7,4, дерма – pH 7,4-7,6 (рис. 9). Как правило более активно проникают через кожу низкомолекулярные гидрофобные соединения. Важное влияние на биодоступность оказывают **полиморфизм** и способность вещества образовывать гидраты или сольваты в зависимости от природы растворителя. Полиморфные формы отличаются кристаллографическими параметрами, относительной плотностью, рефракцией, ИК – спектрами и другими показателями. Так, стрептоцид способен образовывать три полиморфных модификации, из которых большей активностью обладает форма III. Полиморфные модификация возникают при измельчении, нагревании, растворении, кристаллизации лекарственных веществ и других процессах.

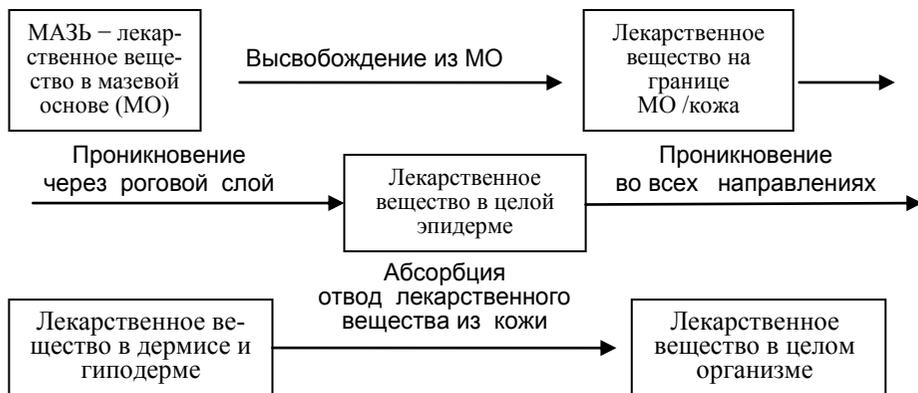


Рис. 9. Схема прохождения лекарственного вещества из мазей в кожу

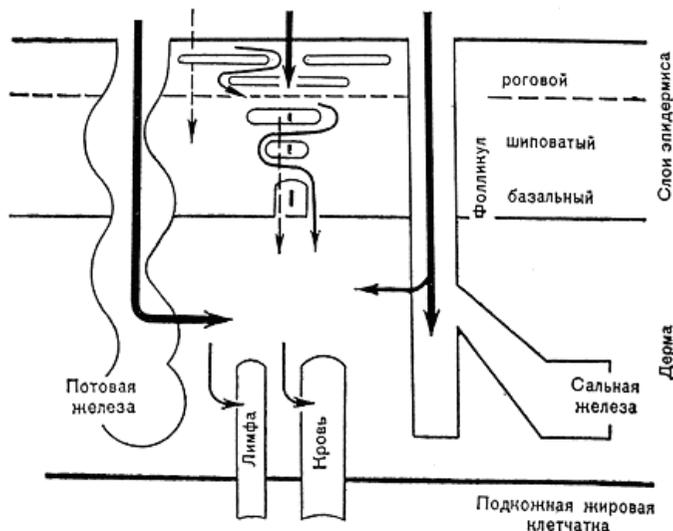


Рис. 10 Пути всасывания лекарственного вещества через кожу

От величины частиц зависит скорость растворения лекарственного вещества в мазевой основе, а также его способность проникать в роговой слой, толщина которого колеблется от 0,02-0,5 мм. Межклеточное пространство в самых поверхностных слоях рогового слоя равно 100 мкм, поэтому через него могут проходить (вплоть до нижних слоёв рогового слоя) частицы с диаметром 50 мкм, теоретически и до 100 мкм. Последующий транспорт лекарственного вещества до дермиса (собственно кожи) осуществляется пиноцитозом. Такие лекарственные вещества, как анестезин, сульфадимезин, стрептоцид при диспергировании до 5-18 мкм, всасываются из мазей через кожу кролика быстрее, чем с размером частиц 150-180 мкм. Микронизированная степень измельчения лекарственных веществ позволяет уменьшить дозу препарата в мазях при одинаковом терапевтическом эффекте.

Высвобождение лекарственных веществ из мазей в значительной степени зависит от **основы**. Наиболее эффективно высвобождают сульфадимезин и уросульфат мази на основе подсолнечного гидрогенизата, содержащего до 7,5% и 5% пентола соответственно. Если мазь стрептоцида приготовить на вазелине с добавлением димексида (ДМСО), то полнота высвобождения лекарственного вещества ускоряется в 2 раза по сравнению с выходом стрептоцида из мази на вазелиновой основе. Мази с антибиотиками (пенициллином), приготовленные на вазелине, малоэффективны ввиду их плохого всасывания. Для приготовления мазей с антибиотиками чаще используют основу, состоящую из 6 частей вазелина и 4 частей безводного ланолина.

Для рационального выбора гидрофобной основы и диспергирующей среды мазей-суспензий можно воспользоваться **методом микроскопии**. Этот метод позволяет качественно оценивать готовые мази по доступности нерастворимой фазы во внешнюю гидрофильную среду. К суспензионной мази, содержащей 5% твердой фазы, добавляют равное количество 0,1 % раствора метиленового синего, тщательно перемешивают. Шесть навесок мази по 3 мг помещают на предметное стекло и сверху на них путём слабого давления - покрывают отекло. При увеличении 15×40 в двух-трёх точках микропробы возможно образование микроскопических полей:

1 - частицы окрашены и имеют гидрофильную оболочку;

2 - частицы окрашены, не имея гидрофильной оболочки, распределяются в гидрофобной среде;

3 - частицы не окрашены, но имеют гидрофильную оболочку;

4 - частицы не имеют окраски, гидрофильной оболочки и распределены в основе.

Наибольший эффект следует ожидать от систем 1-3, в которых водная фаза имеет доступ к частицам препарата. Вследствие нерационального сочетания вспомогательных веществ и основообразующего компонента 4-ая система не обеспечивает доступности препарата.

Одним из наиболее распространённых методов оценки высвобождения лекарственного вещества из мази является **метод пассивной диффузии** в модельную среду через полупроницаемую мембрану. Мембраной может служить целлофан, диметилполисилоксан, коллаген, полиамид, этилцеллюлоза и другие плёнки, а также кожа (операционная или трупная) человека или животных. Способ даёт представление о степени средства лекарственного вещества с мазевой основой, а именно, способна ли мазевая основа высвобождать лекарственное вещество в другую среду. Высвобождение лекарственного вещества может происходить лишь после диффузии молекул или ионов на поверхность мазевой ос-

новы, соприкасающейся с местом аппликации. При этом методе лекарственное вещество из мази диффундирует в модельную среду (вода, изотонический раствор, плазма крови, раствор Рингера, раствор Рингера-Локка), которая отделена от мази диализной мембраной (полимерной или биологической). Из большого разнообразия предлагаемых методов выделяют основные группы для проведения **«равновесного» и «проточного» диализа.**

К диализным методам оценки степени высвобождения лекарственных веществ из мазей относится **прямая диффузия вещества при контакте со средой.** Исследуемую мазь наносят на фильтровальную бумагу или помещают в стеклянные цилиндрики и приводят в контакт со средой (вода, сыворотка крови и т.д.). Количество продиффундировавшего вещества в среду устанавливают инструментальными методами анализа (спектрофотометрически, колориметрически).

На скорость диализа лекарственных веществ влияют температура, исходная концентрация, pH раствора, молекулярная масса лекарственного вещества и свойства мембраны.

Для оценки антибиотических и бактерицидных свойств мазей используют **метод диффузии в 2% агаровый гель**, засеянный стандартной культурой, например *Staphylococcus pyogenes aureus*. В отверстия в агаре помещают навеску мази и оставляют на одни или двое суток для инкубации. При 37 °С лекарственное вещество, высвобождаясь из мази, диффундирует в гель. По размерам зон роста микроорганизмов после инкубирования судят о способности мази к высвобождению лекарственного вещества.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

При смешении стрептоцида (без предварительного измельчения последнего) с мазевой основой приготовлена 10 % стрептоцидная мазь. Какая допущена ошибка и как она отразится на скорости высвобождения стрептоцида?

Ответ: Для приготовления качественной мази фармацевт должен предварительно измельчить стрептоцид со смесью эфира и спирта (1:1) до размера частиц 0,1 мм, после чего тщательно диспергировать его с частью подплавленного вазелина. Нарушение этих технологических приёмов приведёт к уменьшению скорости высвобождения стрептоцида из мази.

Задача 2

Врач прописал больному мазь серную простую для лечения чесотки. Фармацевт приготовил её на вазелине. Окажет ли мазь требуемое действие?

Ответ: В соответствии с требованиями ГФ IX мазь серная простая 33 % готовится на проникающей основе (свиной жир или эмульсия консистентная вода-вазелин). Мазь, приготовленная на вазелине, не окажет требуемого терапевтического действия.

Лабораторная работа № 1

ВЛИЯНИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И МАЗЕВОЙ ОСНОВЫ НА ПРОЦЕСС ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ МАЗЕЙ

Используемые препараты

1. Мазь анестезиновая 5%
2. Мазь норсульфазоловая 5%
3. Мазь стрептоцидная 5%
4. Мазь сульфацила-натрия 5%

Лекарственные вещества

Анестезин (ГФ Х. Ст. 55) - белый кристаллический порошок, очень мало растворим в воде, трудно - в разведённой хлористоводородной кислоте.

Норсульфазол (ГФ Х. Ст. 458) - белый кристаллический порошок, очень мало растворим в воде, растворим в растворах едких щелочей.

Стрептоцид (ГФ Х. Ст. 633) - белый кристаллический порошок, мало растворим в воде, легко - в хлористоводородной разведённой кислоте.

Сульфацил-натрий - (ГФ Х. Ст. 653) - белый кристаллический порошок, легко растворим в воде.

Лекарственные вещества для приготовления мазей использованы с размером частиц 100-120 мкм (сито 0,25 мм).

Мазевые основы. Образцы суспензионных мазей изготовлены на основах, отличающихся способностью к отдаче лекарственных веществ: вазелин, вазелин-ланолин 6:4.

Влияние физико-химических свойств лекарственных веществ на процесс высвобождения изучают на образцах мазей, полученных на основе вазелин-ланолин 6:4. В качестве диализной среды для всех лекарственных веществ используют воду.

Влияние мазевой основы на процесс высвобождения лекарственного вещества изучают на образцах суспензионных мазей, полученных для сравнения на двух мазевых основах: вазелин и вазелин-ланолин 6:4. Диализная среда подбирается с учётом свойств лекарственных веществ (таблица 5).

Прибор для диализа состоит из химического стакана ёмкостью 150 мл и диализной трубки 15 см длиной. В качестве диализной полупроницаемой мембраны используют нелакированную целлофановую плёнку. Зная диаметр трубки и толщину целлофановой мембраны, необходимо рассчитать общую площадь контакта (рис. 11).

2,0 г мази (точная навеска) с помощью шпателя наносят равномерным слоем на предварительно взвешенную мембрану (т.м.), которую неподвижно укрепляют на конце диализной трубки белой ниткой. Диализную трубку вносят в стакан с диализной средой 25 мл (мерная колба) и погружают на глубину не более 2 мм. Диффузия лекарственных веществ через целлофановую мембрану протекает при температуре $37 \pm 0,5$ °С в термостате в течение 3-6 часов. Отбор проб диализата проводят через 30, 60, 90 мин по 5 мл мерной пипеткой с обязательным восполнением объёма диализной среды, нагретой до температуры опыта.

Отобранную пробу диализата помещают в мерную колбу на 25 мл и доводят до метки диализной средой. Тщательно перемешивают (раствор I). 5 мл раствора I (мерная пипетка) переносят в мерную колбу на 25 мл, за исключением анестезиновой мази – 100 мл. Доводят до метки диализной средой, перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре СФ-26 при соответствующей длине волны (таблица 5) в прямоугольных кварцевых кюветах с толщиной поглощающего слоя 10 мм. В качестве контроля используют диализную среду.

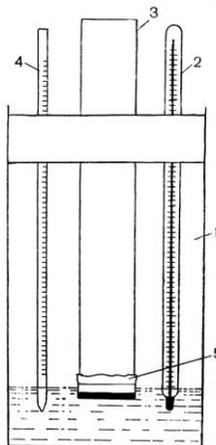


Рис. 11. Прибор для равновесного диализа
1 – химический стакан, 2 – термометр, 3 – диализная трубка, 4 – пипетка.
5 – диализная мембрана (целлофан)

Таблица 5
Показатели свойств исследуемых лекарственных веществ

Лекарственное вещество	Растворитель	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	$E_{1\text{см}}^{1\%}$
1. Анестезин	0,001 М раствор HCl	285	762,8
2. Норсульфазол	0,1 М раствор NaOH	283	172
3. Стрептоцид	0,1 М раствор HCl	261	86
4. Сульфацил-натрий	Вода очищенная	256	1080

Количество высвободившегося лекарственного вещества и обнаруженного в диализате (С%) рассчитывают по формуле (в %):

$$C\% = \frac{DAZ100}{E_{\text{cp}} VM}, \quad \text{где}$$

D - оптическая плотность пробы диализата;

A - разведение отобранной пробы диализата (объем колбы), мл;

Z - общий объем диализной среды, мл;

E_{cp} - удельный показатель поглощения;

V - объем диализата, взятый для анализа, мл;

M - количество лекарственного вещества в навеске мази, г.

Определение количества лекарственного вещества в навеске мази

0,25 г (т.м.) мази осторожно расплавляют в выпарительной чашке на водяной бане, и извлекают соответствующим растворителем в мерную колбу на 50 мл (раствор А).

1 мл раствора А помещают в колбу на 50 мл и разводят соответствующим растворителем до требуемого объёма (раствор Б).

5 мл раствора Б переносят в мерную колбу на 50 мл и измеряют оптическую плотность полученного раствора в кювете на 10 мм при оптической длине волны (таблица 5). Стандартом служит соответствующий растворитель.

Оформление результатов

Результаты работы по определению степени высвобождения лекарственных веществ из мазей в зависимости от времени диализа, растворимости лекарственного вещества и вида мазевой основы заносят в таблицу 6.

Необходимо изобразить график кинетики высвобождения лекарственного вещества из мази на различных основах в зависимости от его растворения. На оси ординат откладывают количество высвободившегося лекарственного вещества из мази, на оси абсцисс – время диализа.

По данным работы делают вывод и оформляют заключение о соответствии приготовленной лекарственной формы НД. Отчёт предоставляют преподавателю для проверки.

Таблица 6

Кинетика высвобождения лекарственного вещества из мази.....,
на различных основах в зависимости от растворимости лекарственного вещества

Время диализа, мин	Исследуемые основы					
	Вазелин		Вазелин-ланолин 6:4			
	Растворитель		Растворитель		Вода	
	Д	С %	Д	С %	Д	С %
30						
60						
90						

Занятия № 2 и 3

Тема:

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СКОРОСТИ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ТАБЛЕТОК И КАПСУЛ

Цель занятия: Научить студентов оценивать качество таблеток и капсул по ГФ, обратив особое внимание на тест «Растворение»

Студент должен знать:

1. Химическую структуру лекарственных и вспомогательных веществ, их химические и физико-химические свойства, находить их в справочной литературе (кафедры неорганической и органической химии, фармацевтической химии, фармацевтической технологии).
2. Способы приготовления таблеток, капсул с учётом физико-химических свойств лекарственных и вспомогательных веществ (кафедра фармацевтической технологии).
3. Влияние фармацевтических факторов на скорость растворения лекарственных веществ из таблеток и капсул (кафедра фармацевтической технологии).
4. Различные методы анализа сульфаниламидных препаратов, антибиотиков группы левомецетина, лекарственных препаратов производных ароматических и аминокислот (кафедра фармацевтической химии).

Студент должен уметь:

1. Рационально выбирать виды и количество вспомогательных веществ в зависимости от технологических свойств лекарственных веществ.
2. Готовить таблетки и капсулы разными методами.
3. Оценивать качество готовых таблеток и капсул по ГФ.
4. Проводить испытания по тесту «Растворение» из таблеток и капсул на приборе «Вращающаяся корзинка».
5. Обобщать данные и делать выводы о влиянии фармацевтических факторов на процесс растворения лекарственных веществ из таблеток и капсул в зависимости от скорости перемешивания растворяющей среды.
6. Проводить количественное определение в среде растворения лекарственных препаратов сульфаниламидов, антибиотиков группы левомецетина, производных ароматических и аминокислот.
6. Делать выводы о соответствии качества таблеток и капсул одного из наименований, выпускаемых разными заводами, требованиям нормативной документации.
7. Проводить статистическую обработку результатов эксперимента (кафедры физики, математики).

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1. Требования НД, предъявляемые к качеству таблеток, капсул.
2. С какой целью определяют скорость растворения лекарственных веществ в таблетках, капсулах?
3. Какие аппараты используют для определения скорости растворения твёрдых лекарственных форм?

4. Какими показателями можно охарактеризовать скорость растворения твёрдых лекарственных форм?
5. Факторы, влияющие на скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ из твёрдых лекарственных форм перорального применения и на процессы всасывания в организме.
6. Какие параметры подлежат строгому контролю при определении скорости растворения активной субстанции из таблеток, капсул?
7. Биологическая доступность лекарств. Абсолютная и относительная доступность, способы определения.
8. Формулы, используемые при расчётах биологической и фармацевтической доступности таблеток и капсул.

Л и т е р а т у р а

а) Основная

1. Ажгихин И. С. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. - М.: Медицина, 1977. - С. 323 - 373.
2. Государственная фармакопея СССР. - 11-е изд. - М.: Медицина, 1990. Выпуск 2. - С. 143 - 145, 154 - 160.
3. Ищенко В. И. Всасывание и биологическая доступность лекарственных веществ из таблеток: Учебно-методическая разработка для студентов фарм. институтов и факультетов. - М., 1985. - 38 с.
4. Маххамов С. М., Усуббаев М. У., Нуритдинова А. И. Руководство к лабораторным занятиям по технологии лекарственных форм. - Т.: Медицина, 1989. - С. 28 - 78, 219 - 230.
5. Методические указания к специализации по фармацевтической технологии лекарств для студентов // под ред. А. И. Тенцовой. - М., 1978. - 46 с.
6. Методические указания к лабораторным занятиям по технологии готовых лекарственных средств для преподавателей // под ред. А. И. Тенцовой. - М., 1989. - С. 91 - 99.
7. Муравьев И. А. Технология лекарств. - 3-е изд. - М.: Медицина, 1960. - 704 с.
8. Руководство к практическим занятиям по заводской технологии лекарств // под ред. А. И. Тенцовой. - М.: Медицина, 1986. - С. 12 - 70.
9. Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. - М.: Медицина, 1974. - 336 с.

б) Дополнительная

1. Арзамасцев А. П., Садчикова Н. П., Лутцева Т. Ю. Сравнительная оценка уровня требований к испытанию «Растворение» // Хим.- фарм. журн. - 2003. - № 1. - С. 39 - 45.
2. Арзамасцев А. П., Лутцева Т. Ю., Садчикова Н. П. и др. Изучение высвобождения in vitro таблетированных лекарственных форм протионамида // Хим.- фарм. журн. - 2004. - № 6. - С. 40 - 42.
3. Багирова В. Л., Взорова Л. Н., Граковская Л. К. и др. Об Общей фармакопейной статье «Растворение» // Хим.- фарм. журн. - 2001. - № 4. - С. 39 - 41.
4. Бардаков А. И., Тенцова А. И., Киселева Г. С. Условия высвобождения ацетилсалициловой кислоты // Фармация. - 1986. - № 4. - С. 29 - 31.

5. Великая Е. В., Кеменова В. А., Дёмина Н. Б. Определение эффективной концентрации ПАВ при проведении теста «Растворение» // Хим.- фарм. журн. – 2004. - № 5. – С. 38 - 41.
6. Дорофеев В. П., Титов И. В., Арзамасцев А. П. Использование теста «Растворение» для изучения воспроизведённых лекарственных средств на примере препаратов офлоксацина // Хим.- фарм. журн. – 2005. - № 4. – С. 35 - 41.
7. Логвин П. А., Головкин В. А., Слабодянюк Т. А. Определение параметров фармакокинетики и биологической доступности ксантиверина в форме таблеток // Фармация. - 1987. - № 5. - С. 12 - 14.
8. Нойберт Р. Модельные системы in vitro для оценки всасывания из желудочно-кишечного тракта // Фармация. - 1992.- № 2. - С. 80 - 84.
9. Ольшанская О. В., Кондратьева Т. С., Преснова Ж. Ф., Стебаева Л. Ф., Алтухова Л. Б. Биофармацевтическое исследование капсул противоопухолевого вещества спиробромина // Фармация. - 1988. - № 3. - С. 23 - 26.
10. Прокопов А. А., Берлянд А. С, Спектор С. С, Книжник А. З. Изучение биодоступности мексикара из таблеток в эксперименте in vitro // Фармация. - 1989. – № 4. - С. 57 - 58.
11. Соллогуб Л. В., Киселёва Г. С, Сагиндыкова Б. А. Исследование фармацевтической доступности зуфиллина из субстанции и таблеток // Фармация. - 1988. - № 1. - С. 27 - 30.
12. Стрельцова Р. М., Селезнев Н. Г., Белошенков В. В. и др. Биофармацевтическое исследование таблеток целанида с различными наполнителями // Фармация. - 1990. – № 1. - С. 58 - 60.
13. Таджикива А. Д., Икрамова Х. Х., Усуббаев М. У., Махкамов С. М. и др. Изучение технологии и биологической доступности таблеток оксациллина // Фармация. - 1989. - № 6. - С. 22 - 23.
14. Тенцова А. И., Алтухова Л. Б., Абу Шаабан Валид Ораби и др. Состав и технология таблеток этамзилата // Фармация. - 1984. - № 1. – С. 27 - 30.
15. Тенцова А. И., Литвин А. А., Киселева Г. С. Использование математических уравнений для описания процесса растворения лекарственного вещества из таблеток // Фармация. – 1986. - № 3. – С. 26 - 29.
16. Тиллаев М. К., Генкина Г. А., Мирзаев Ю. Д., Шакиров Т. Т. Исследования биологической доступности псоралена // Фармация. - 1986. - № 5. - С. 31 - 32.
17. Тиллаев М. К., Генкина Г. А., Шакиров Т. Т. и др. Фармацевтическая доступность таблеток псоберана // Фармация. - 1986. - № 1. – С. 46 - 48.
18. Тюкавкина Н. А., Спиридонов В. Н., Руленко И. А. и др. Оценка качества гранул фламины по скорости растворения действующих веществ // Фармация. - 1989. - № 5. - С. 30 - 32.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

На высвобождение лекарственных веществ из таблеток и капсул оказывают влияние две группы факторов:

- физико-химические свойства субстанции (её растворимость, размер частиц, кристаллическое состояние);
- факторы, зависящие от лекарственной формы (технология изготовления, вспомогательные вещества).

Биологическую доступность таблеток и капсул определяют *методами in vitro и in vivo*. Наиболее широко используемым методом *in vitro* является *тест «растворение» (фармацевтическая доступность)*.

Тест «Растворение» для готовых лекарственных форм (таблеток и капсул) в руководстве FDA базируется на биофармацевтической классификации свойств лекарственного вещества – растворимости и всасыванию в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Если вся доза действующего вещества при pH 1-8 растворяется в 250 мл буфера, то вещество «хорошо растворимо». Если из ЖКТ всасывается не менее 90% дозы субстанции, то вещество «хорошо всасывается».

В соответствии с этим выделяют **четыре группы лекарственных веществ по растворимости и всасыванию:**

1. Хорошо растворяются и хорошо всасываются. Практически бессмысленно определять тест «растворение» для этих веществ, так как действующее вещество в течение нескольких минут переходит в раствор.

2. Хорошо растворяются, но плохо всасываются.

3. Плохо растворяются, но хорошо всасываются. Для данной группы веществ обязательно определять тест «растворение», так как для них имеет значение технология производства: размер частиц субстанции, её кристаллическое состояние, вид и свойства лекарственной формы. Известно, что сложный многостадийный процесс таблетирования, включающий различные технологические операции на уровне каждой из них, способен изменить скорость и полноту растворения (высвобождения) действующих веществ.

4. Плохо растворяются, плохо всасываются. Для 4-ой группы предпочтительно использовать парентеральные способы введения.

Испытание «Растворение» не проводят для лекарственных препаратов, отвечающих трём условиям:

1. Растворимость активного ингредиента в воде при 20 °С составляет 10 % или выше.

2. Природа или предполагаемое применение делают испытания нецелесообразным (например, капсулы, содержащие раствор, диспергируемые, шипучие или растворимые таблетки).

3. Другие обоснованные случаи.

Испытание «Растворение» проводят по Общей фармакопейной статье (ОФС) 42-0003-00 с использованием прибора **«вращающаяся корзинка»**. Прибор «Вращающаяся корзинка» состоит из закрытого сосуда, изготовленного из стекла или иного прозрачного материала, (не способного сорбировать, вступать в реакцию с анализируемым образцом и влиять на результаты анализа), мотора, передающего вращение, металлического стержня и корзинки цилиндрической формы (рис. 12). Сосуд представляет собой цилиндр с дном полусферической формы, номинальный объём заполнения которого составляет 1000 мл. Корзинка состоит из двух частей: верхняя часть с ободком сваривается с металлическим стержнем и имеет на поверхности пружинные замки, обеспечивающие возможность снятия нижней части корзинки, а также прочное соединение нижней части корзинки с верхней. Нижняя часть корзинки, в которую помещается испытуемый образец, имеет цилиндрическую форму с узкими металлическими краями вокруг верхней и нижней части и изготавливается из сваренной прямым швом металлической проволоочной сетки, имеющей размер отверстий 0,4 мм. Число оборотов мешалки подбирается индивидуально, когда достигается лучшая *in vivo* и *in vitro* корреляция. Скорость перехода действующего вещества из

таблеток, капсул в раствор можно соотнести со скоростью абсорбции препарата в желудочно-кишечном тракте. При исследовании серии таблеток, капсул на тест «Растворение» для дальнейшего изучения отбирают те, из которых за 45 минут в раствор переходит не менее 70 % препарата и 75 % соответственно (ГФ XII и ГФ XI).

С помощью прибора «вращающаяся корзинка» (ГФ XI) можно проводить один анализ при температуре 37 ± 1 °С. В качестве среды растворения используют воду очищенную; раствор кислоты хлористоводородной 0,1 М; буферные с различными значениями рН и др. Для определения кинетики высвобождения лекарственных веществ из пролонгированных лекарственных форм используют в качестве среды растворения: раствор хлористоводородной кислоты, буферные растворы с различными значениями рН (фосфатный с рН = 2,8 и рН = 6,8; ацетатный буфер с рН = 4 и рН = 5)). Для не пролонгированных препаратов за 45 минут в раствор должно перейти не менее 70 % лекарственного вещества (ГФ XII), для пролонгированных: в кислой среде (за 60 минут – 10 % и в буферной среде за 45 минут – 70 % лекарственного вещества ГФ XII).

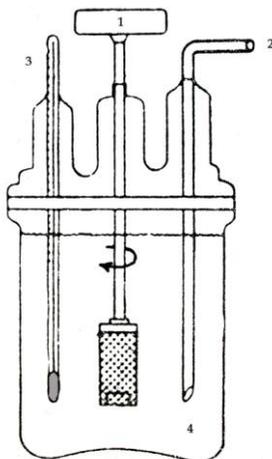


Рис. 12. Прибор «Вращающаяся корзинка»:
1 – ротор с вращающейся корзинкой; 2 – трубка забора пробы;
3 – термометр; 4 – исследуемая среда

НИИ фармации совместно с Фармакопейным государственным комитетом подготовлены методические указания «Разработка теста «растворение» на индивидуальные препараты: таблетки, таблетки, покрытые простой оболочкой.

В зависимости от скорости растворения лекарственных веществ из лекарственных форм различают следующие группы готовых лекарственных препаратов:

1. Таблетки без оболочки; таблетки, покрытые желудочно-растворимой (простой) оболочкой, капсулы. Время отбора пробы по тесту «Растворение» (ГФ XII) нормируется 45 минутами и составляет не менее 70 % лекарственного вещества от количества, указанного на этикетке.

2. Желудочно-резистентные таблетки и капсулы. Нормируется два временных интервала по тесту «Растворение»: для кислотной стадии (0,1 М раствор хлористо-

водородной кислоты) – 60 минут и буферной стадии – 45 минут. В кислую среду должно перейти не более 10 % лекарственного вещества от количества, указанного на этикетке, в буферную среду - не менее 70 % препарата от количества, указанного на этикетке.

3. Таблетки с модифицированным растворением. Для третьей группы препаратов должно быть указано не менее трёх временных интервалов, указанных в частных статьях.

Испытания проводят на 6 единицах лекарственной формы. Если один из результатов не соответствует норме, оценивают качество ещё 6 единиц (расчёт для серии ведётся как среднее из 12 определений). Аналитический метод определения лекарственного вещества должен быть указан в частной статье. В этот же раздел вводится понятие «Суммарная проба» и анализ многокомпонентных систем. Для «Суммарной пробы» используют не менее 6 таблеток и капсул. Количество лекарственного вещества, перешедшего в раствор из 6 единиц лекарственной формы, должно соответствовать нормируемому количеству в частной статье с избытком 10 %, из 12 единиц – с избытком 5 %. Если процент отклонения соответствует 15 %, то анализы повторяют ещё на 6 единицах лекарственной формы.

Наряду с аппаратом «Вращающаяся корзинка» допускается использование аппарата **«Лопастная мешалка»**, а также других аппаратов, описанных в зарубежных Фармакопеях, что должно быть указано в частных статьях. Скорость вращения корзинки может быть от 50 до 200 об/мин. Если нет других указаний в частных статьях, то скорость вращения следует устанавливать 100 об/мин («Вращающаяся корзинка») или 50 об/мин («Лопастная мешалка»). Расширен состав сред растворения: вода очищенная, растворы хлористоводородной кислоты, буферные растворы с различными значениями pH (фосфатный с pH = 2,8 и pH = 6,8; ацетатный буфер с pH = 4 и pH = 5). Для плохорастворимых веществ используют водные растворы с добавлением ПАВ в низких концентрациях. ПАВ обладает солюбилизующей способностью. Жёлчные кислоты (холат и дезоксихолат натрия – анионоактивные ПАВ) солюбилизуют плохорастворимые лекарственные вещества. Поэтому рационально использовать в качестве среды растворения растворы натрия додецилсульфата (НАДС), который диссоциирует с образованием поверхностно-активных анионов. НАДС используют в достаточно широком диапазоне концентраций (от $1,04 \times 10^{-2}$ моль/л до $1,74 \times 10^{-1}$ моль/л) в фосфатном буфере (pH = 6,8). В ГФ XII уточнён объём среды растворения (900 мл), но он не может быть менее 500 мл. Температура среды $37 \pm 0,5$ °С. Отобранные аликвоты из среды растворения фильтруют через мембранный фильтр Sartorius с размером пор 0,45 мкм или через бумажный фильтр типа «белая лента».

Наиболее полные данные о различии всасывания лекарств можно получить в опытах *in vivo*, но эти исследования не могут быть использованы для массовой оценки качества лекарственных форм. Для подобной оценки качества необходим надёжный тест, способный в опытах *in vitro* предсказать доступность лекарств. **Тест «растворения»** для капсул и таблеток труднорастворимых препаратов наиболее объективен, так как определяет количество лекарственного вещества в интервалах времени, диффундирующего из лекарственной формы в испытываемую жидкость (вода, 0,1 М растворы кислоты хлористоводородной или натрия едкого и др.). Количество растворённого вещества (С %) во времени представляет графическую кривую растворения (рис. 2).

Растворение и высвобождение лекарственных веществ из мягких желатиновых капсул происходит быстрее и полнее, чем из таблеток и твёрдых желатиновых капсул. Высокая биодоступность желатиновых капсул обусловлена желатиновой обо-

лочки. Желатин - натуральный белок, содержит большинство незаменимых для организма аминокислот, легко и быстро усваивается даже при тяжёлых нарушениях со стороны желудочно-кишечного тракта. В мягких и твёрдых желатиновых капсулах можно капсулировать препараты в неизменном виде, не подвергая их грануляции, тепловому воздействию, давлению, как при производстве таблеток.

Кинетика растворения для мягких капсул связана с началом высвобождения содержимого. По мере растворения оболочки при температуре тела человека происходит выделение жидкого содержимого капсул. Время высвобождения содержимого из мягких капсул зависит от метода получения капсул и состава желатиновой оболочки. Высвобождение лекарственных веществ быстрее всего наблюдается из капсул, полученных капельным методом, затем - методом штампования и позже - методом погружения вследствие получения равномерно толстой стенки капсул. Быстрое всасывание лекарственных веществ из мягких капсул в виде раствора позволяет применять их в меньшей дозе (теофиллин, тазепам).

Установлено, что биодоступность уменьшается в ряду эмульсия = мягкая желатиновая капсула > водный раствор > твёрдая желатиновая капсула > прессованная таблетка > покрытая оболочкой таблетка.

У твёрдых капсул оболочка быстро растворяется, но содержимое капсулы медленно растворяется в зависимости от заполненной гранулированной или порошкообразной массы. Выбор размера твёрдых капсул и плотность их набивки, зависящая от величины уплотнения масс, с учётом природы и величины частиц основного и вспомогательных веществ, существенно влияют на биодоступность капсулированных препаратов.

Метод *in vivo*. Лекарство вводится в организм перорально и в динамике времени определяется количество лекарственного вещества в биожидкостях организма (крови, моче, слюне), различных органах и тканях.

Интенсивность всасывания зависит от химической природы и свойств лекарственного вещества, растворимости в воде и липидах, строения, константы ионизации, молекулярной массы, вида лекарственной формы, состава, природы вспомогательных веществ и др. Механизм всасывания лекарственных веществ определяется строением мембран клеток эпителия, выстилающего желудочно-кишечный тракт.

Фармакокинетические параметры всасывания рассчитывают по одно-, двух- или многофазным моделям.

Для овладения методами расчета биологической и фармацевтической доступности лекарственных веществ из таблеток и капсул приведены ситуационные задачи с эталонами решений.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

1. По определению фармацевтической доступности

Задача 3

Капсулы фенобарбитала по 100 мг в приборе «Вращающаяся корзинка» растворились следующим образом: за 10 мин - 63,21 мг; за 15 мин - 77,51 мг; за 20 мин - 86,47 мг; за 25 мин - 91,73 мг. Определите константу скорости растворения графически и расчётным способом. Найдите время полурастворения капсул фенобарбитала.

Решение

Высвобождение (растворение) лекарственного вещества из капсул подчиняется уравнению первого порядка

$$\ln C_0 - \ln C = kt, \quad \text{где} \quad (1)$$

C_0 - исходное количество вещества в капсуле, мг

C - количество вещества в капсуле, оставшееся ко времени растворения, мин,

k - константа скорости растворения, мин^{-1}

t - время растворения, мин

Учитывая, что $C = C_0 - C_t$, где

C_t - количество вещества, перешедшее в раствор за время t ,

уравнение (1) можно записать следующим образом:

$$\ln C_0 - \ln(C_0 - \ln C_t) = kt \quad (2)$$

$$\text{или} \quad \ln \frac{C_0}{C_0 - C_t} = kt \quad (3)$$

В десятичных логарифмах выражение (3) записывается следующим образом:

$$2,303 \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t} = kt \quad (4)$$

Из уравнения (4) находят константу скорости растворения

$$k = \frac{2,303}{t} \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t} \quad (5)$$

Период полурасстворения капсул t_{50} рассчитывают на основании формулы (6)

$$t_{50} = \frac{2,303}{k} \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t} = \frac{2,303}{k} \lg \frac{100}{100 - 50} = \frac{0,693}{k} \quad (6)$$

$$\ln C_0 - \ln C \quad \text{или}$$

$$2,303(\lg C_0 - \lg C) \quad (7)$$

По формуле $C = C_0 - C_t$ находят количество фенобарбитала, оставшегося в капсулах ко времени

$$C_{10^1} = 100 - 63,21 = 36,79 \text{ мг}$$

$$C_{15^1} = 100 - 77,51 = 22,49 \text{ мг}$$

$$C_{20^1} = 100 - 86,47 = 13,53 \text{ мг}$$

$$C_{25^1} = 100 - 91,73 = 8,27 \text{ мг}$$

Переводят полученные цифры в выражение (7)

За 10 мин растворилось фенобарбитала $2,303(\lg 100 - \lg 36,79) = 0,99$

За 15 мин растворилось фенобарбитала $2,303(\lg 100 - \lg 22,49) = 1,5$

За 20 мин растворилось фенобарбитала $2,303(\lg 100 - \lg 13,53) = 2,00$

За 25 мин растворилось фенобарбитала $2,303(\lg 100 - \lg 8,27) = 2,51$

На графике в системе координат $\ln C_0 - \ln C$ или $2,303(\lg C_0 - \lg c) - t$ наносят точки растворения капсул, по ним проводят прямую линию, которая проходит через ось координат. Строят треугольник ABC и находят тангенс угла наклона кривой (рис. 13)

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{BC}{AC} = \frac{4}{40} = 0,1 \text{ мин}^{-1}$$

Далее рассчитывают константу скорости растворения

$$k_1 = \frac{2,303}{t_1} \times \frac{C_0}{C_0 - C_1} = \frac{2,303}{10} \times \frac{100}{100 - 63,21} = 0,100 \text{ мин}^{-1}$$

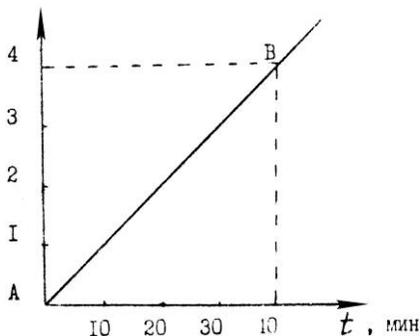


Рис. 13. Кривая скорости растворения капсул фенобарбитала

$$k_2 = \frac{2,303}{15} \times \frac{100}{100 - 77,51} = 0,099 \text{ мин}^{-1}$$

$$k_3 = \frac{2,303}{20} \times \frac{100}{100 - 86,47} = 0,100 \text{ мин}^{-1}$$

$$k_4 = \frac{2,303}{25} \times \frac{100}{100 - 91,73} = 0,100 \text{ мин}^{-1}$$

$$k_{cp} = \frac{0,100 + 0,099 + 0,100 + 0,099}{4} = 0,100 \text{ мин}^{-1}$$

Определяют время полурастворения капсул фенобарбитала

$$t_{50\%} = \frac{0,693}{k} = \frac{0,693}{0,1} = 7 \text{ мин}$$

Ответ: Время полурастворения капсул фенобарбитала составляет 7 мин.

Задача 4

Таблетки эфедрина гидрохлорида по 25 мг растворили в приборе «Лопастная мешалка» при 12 об/мин и 30 об/мин. В первом случае при 12 об/мин растворилось эфедрина за 5 мин - 6,3 мг; за 10 мин - 11,1 мг; за 20 мин - 17,5 мг.

Во втором случае при 30 об/мин растворилось эфедрина за 5 мин - 8,0 мг; за 10 мин 13,6 мг; за 20 мин - 19,7 мг. Вычислить, какое количество эфедрина растворится в течение 30 мин при вращении мешалки со скоростью 12 и 30 об/мин.

Решение

Находят средние величины констант скорости растворения таблеток эфедрина при вращении мешалки со скоростью 12 об/мин и 30 об/мин.

1. При вращении мешалки со скоростью 12 об/мин:

$$k_1 = \frac{2,303}{t_1} \times \lg \frac{C_0}{C_0 - C_1} = \frac{2,303}{5} \times \lg \frac{25}{25 - 6,3} = 0,058 \text{ мин}^{-1}$$

$$k_2 = \frac{2,303}{t_2} \times \lg \frac{C_0}{C_0 - C_2} = \frac{2,303}{10} \times \lg \frac{25}{25 - 11,1} = 0,059 \text{ мин}^{-1}$$

$$k_3 = \frac{2,303}{t_3} \times \lg \frac{C_0}{C_0 - C_3} = \frac{2,303}{20} \times \lg \frac{25}{25 - 17,5} = 0,060 \text{ мин}^{-1}$$

$$k_{cp} = \frac{0,058 + 0,059 + 0,060}{3} = 0,059 \text{ мин}^{-1}$$

2. При вращении мешалки со скоростью 30 об/мин

$$k_1 = \frac{2,303}{5} \times \lg \frac{25}{25 - 8} = 0,077 \text{ мин}^{-1}$$

$$k_2 = \frac{2,303}{10} \times \lg \frac{25}{25 - 13,6} = 0,078 \text{ мин}^{-1}$$

$$k_3 = \frac{2,303}{20} \times \lg \frac{25}{25 - 19,7} = 0,077 \text{ мин}^{-1}$$

$$k_{cp} = \frac{0,077 + 0,078 + 0,077}{3} = 0,077 \text{ мин}^{-1}$$

3. Затем, используя уравнение $2,303(\lg C_0 - \lg C) = kt$, находят C .

$$2,303 \lg C_0 - 2,303 \lg C = kt \quad (7)$$

$$2,303 \lg C = 2,303 \lg C_0 - kt \quad (8)$$

$$\lg C = \frac{2,303 \times \lg C_0 - kt}{2,303}$$

4. При вращении мешалки со скоростью 12 об/мин

$$\lg C = \frac{2,303 \lg 25 - 0,059 \times 30}{2,303} = 0,62 \quad C = 4,2 \text{ мг} \quad (9)$$

$$C_{t30} = C_0 - C = 25 - 4,2 = 20,8 \text{ мг}$$

5. При вращении мешалки со скоростью 30 об/мин

$$\lg C = \frac{2,303 \lg 25 - 0,077 \times 30}{2,303} = 0,39 \quad C = 2,5 \text{ мг}$$

$$C_t = C_0 - C = 25 - 2,5 = 22,5 \text{ мг}$$

Ответ: Таким образом, за 30 мин растворится эфедрина при вращении мешалки со скоростью 12 об/мин - 20,8 мг, при вращении со скоростью 30 об/мин - 22,5 мг.

Задача 5

Константа скорости растворения таблетки стрептоцида по 500 мг составляет 0,05. Рассчитать, сколько лекарственного вещества в процентах растворится за 30 мин.

Решение

1. В соответствии с уравнением (9) находят количество вещества, оставшееся в таблетке через 30 мин после начала растворения

$$\lg C_{30} = \frac{2,303 \lg 500 - 0,05 \times 30}{2,303} = 2,05 \quad \lg C_{30} = 2,05 \quad C = 112 \text{ мг}$$

2. Процент растворения таблеток стрептоцида за 30 мин вычисляют следующим образом

$$C_t = C_0 - C \quad C_t = 500 - 112 = 388$$

$$C\%_{30} = \frac{C_t \cdot 30 \times 100\%}{500} = 77,6\%$$

Ответ: За 30 мин растворится 77,6 % стрептоцида из таблеток стрептоцида 0,5 г.

Задача 6

За 15 мин из таблеток растворилось 30% дигитоксина. Сделайте заключение о качестве таблеток дигитоксина по тесту растворения, если в течение 45 минут дигитоксина должно раствориться 70%.

Решение

1. По формуле (4) находим константу скорости растворения

$$k = \frac{2,303}{t} \times \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t} = \frac{2,303}{15} \times \lg \frac{100}{100 - 30} = 0,025 \text{ мин}^{-1}$$

2. По формуле (9) находим $\lg C$, а затем антилогарифмированием C за 70 % растворения таблеток

$$\lg C = \frac{2,303 \lg 100 - 0,025 \times 70}{2,303} = 1,24 \quad C = 17,38\%$$

$$C_t = C_0 - C = 100 - 17,38 = 82,62\%$$

Ответ: Так как 82,62 % дигитоксина растворилось в течение 45 минут, поэтому таблетки соответствуют требованиям НД.

2. По определению биодоступности in vivo

Задача 7

Сравнить биологическую доступность таблеток кислоты ацетилсалициловой различного состава:

а) **состав обычных таблеток (I)**

кислоты ацетилсалициловой - 0,5 г
вспомогательных веществ достаточное количество

б) **состав забуференных таблеток (II)**

кислоты ацетилсалициловой - 0,5
натрия гидрокарбоната - 0,9
кислоты лимонной - 0,5
вспомогательных веществ - достаточное количество

Решение

Изучение биологической доступности таблеток кислоты ацетилсалициловой проводят на 12 добровольцах в возрасте от 21 года до 37 лет.

Концентрацию кислоты ацетилсалициловой в плазме крови определяют через каждые 5, 10, 15 минут в течение 2 часов после приёма таблеток различного состава (таблица 7).

Таблица 7

Концентрация кислоты ацетилсалициловой в плазме крови, мг/л

Время, мин	Таблетки ацетилсалициловой кислоты	
	обычные	забуференные
5	0,51	3,32
10	1,24	6,91
15	1,90	9,12
20	2,77	9,41
30	3,65	7,07
45	4,42	4,22
60	4,30	2,95
90	3,24	1,33
120	2,29	0,54

1. Вычисляют площадь под плазменно-концентрационной кривой для обычных таблеток кислоты ацетилсалициловой по правилу трапеций.

$$AUC_{0-120(1)} = \frac{5(0,51 + 1,24)}{2} + \frac{5(1,24 + 1,90)}{2} + \frac{5(1,90 + 2,77)}{2} + \frac{10(2,77 + 3,65)}{2} + \frac{15(3,65 + 4,42)}{2} + \frac{30(3,24 + 2,29)}{2} + \frac{30(4,33 + 3,24)}{2} = 379 \text{ мг / мл} \cdot \text{ч}$$

2. Далее вычисляют площадь под AUC_{0-120} для забуференных таблеток кислоты ацетилсалициловой (II)

$$AUC_{0-120(11)} = \frac{5(3,32 + 6,91)}{2} + \frac{5(6,91 + 9,12)}{2} + \frac{5(4,33 + 9,41)}{2} + \frac{10(9,41 + 7,07)}{2} +$$

$$+ \frac{15(7,07 + 4,22)}{2} + \frac{15(4,22 + 2,95)}{2} + \frac{30(2,95 + 1,33)}{2} + \frac{30(1,33 + 0,54)}{2} = 425 \text{ мг / мл} \cdot \text{ч}$$

Если степень биологической доступности обычных таблеток принять за 100 %, то степень биодоступности забуференных таблеток составит

$$\text{С.Б.Д. табл. II} = \frac{425 \times 100}{379} = 112\%$$

Вывод: Биологическая доступность забуференных таблеток кислоты ацетилсалициловой на 12 % выше, чем у обычных таблеток 1.

Задача 8

Сравнить биологическую доступность таблеток дихлотиазида по 0,025 г и суспензии дихлотиазида.

Решение

Биологическую доступность дихлотиазида в таблетках и суспензии изучают на волонтерах в дозе 25 мг на приём. Получены следующие средние данные концентрации препарата в плазме крови в нг/мл ч (табл. 8).

Таблица 8

Концентрация дихлотиазида в плазме крови в нг/мл

Время, ч	Лекарственная форма дихлотиазида	
	таблетки	суспензия
0,5	22,8	41,7
1,0	71,6	103,0
1,5	97,9	122,0
2,0	107,0	123,0
3,0	115,0	118,0
4,0	92,6	96,5
6,0	54,2	61,4
8,0	39,3	37,5
12,0	23,3	20,3
24,0	9,0	10,6
36,0	4,6	7,4

1. Вычисляют площадь под плазменно-концентрационной кривой после приёма таблеток дихлотиазида

$$AUC_T = \frac{0,5(22,8 + 71,6)}{2} + \frac{0,5(71,6 + 97,9)}{2} + \frac{0,5(97,9 + 107)}{2} + \frac{1(107 + 115)}{2} +$$

$$+ \frac{1(115 + 92,6)}{2} + \frac{2(92,6 + 54,2)}{2} + \frac{2(54,2 + 39,3)}{2} + \frac{4(39,3 + 23,3)}{2} + \frac{4(39,3 + 23,3)}{2} +$$

$$+ \frac{12(23,3 + 9,0)}{2} + \frac{12(9,0 + 4,6)}{2} = 976,5 \quad (\text{мг / мл} \cdot \text{ч})$$

2. Вычисляют также площадь под AUC после приёма суспензии дихлотиазида

$$AUC_c = \frac{0,5(41,7 + 103)}{2} + \frac{0,5(103 + 122)}{2} + \frac{0,5(122 + 123)}{2} + \frac{1(123 + 118)}{2} +$$

$$+ \frac{1(118 + 96,5)}{2} + \frac{2(96,5 + 61,4)}{2} + \frac{2(51,4 + 37,5)}{2} + \frac{4(37,5 + 20,3)}{2} + \frac{12(20,3 + 10,6)}{2} +$$

$$+ \frac{12(10,6 + 7,4)}{2} = 1027,3 \quad (\text{мг} / \text{мл} \cdot \text{ч})$$

Ответ: Так как значения площадей под кривыми составляют для таблеток дихлотиазида 976,5 нг/мл ч и 1027,3 нг/мл ч для суспензии, эти величины достаточно близки, можно считать примерно равными биологическую доступность таблеток и суспензии дихлотиазида. Время наступления максимальной концентрации дихлотиазида у суспензии на один час наступает раньше, чем у соответствующих таблеток.

Лабораторные работы № 2 и 3

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК, КАПСУЛ ПО ТРЕБОВАНИЯМ ГФ, ВКЛЮЧАЯ ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ»

Исследуемые препараты

1. Таблетки анестезина - 0,3
2. Таблетки кислоты ацетилсалициловой - 0,25 или 0,5
3. Таблетки левомецетина - 0,25 или 0,5
4. Таблетки норсульфазола - 0,25 или 0,5
5. Таблетки стрептоцида - 0,3 или 0,5
6. Таблетки синтомицина - 0,5
7. Таблетки сульфамометоксина 0,5
8. Капсулы кислоты ацетилсалициловой - 0,1 или 0,25
9. Капсулы левомецетина - 0,25

Определение качества желатиновых капсул, как и таблеток, проводят по статье ГФ – XI. Выпуск 2. - С. 143 - 145, 154-160. В отчёте следует указать наименование исследуемого образца, завод-изготовитель, № серии.

Внешний вид. Таблетки должны иметь круглую или иную форму, с плоскими или двояковыпуклыми поверхностями, цельными краями. Поверхность таблетки должна быть гладкой, однородной. **Капсулы** должны иметь гладкую поверхность без повреждений и видимых воздушных и механических включений. Твёрдые капсулы имеют форму цилиндра с полусферическими концами и состоят из корпуса и крышечки; обе части должны свободно входить одна в другую, не образуя зазоров.

Средняя масса. Определяют взвешиванием 20 таблеток, капсул с точностью до 1 мг.

Массу отдельных таблеток определяют взвешиванием порознь 20 таблеток с точностью до 1 мг. Отклонение в массе отдельных таблеток допускается в пределах:

- для таблеток массой 0,1 г и менее $\pm 10 \%$;
- массой более 0,1 г и менее 0,3 г $\pm 7,5 \%$;
- массой 0,3 г и более $\pm 5 \%$.

20 невскрытых капсул взвешивают вместе и определяют **среднюю массу капсулы**. Затем взвешивают каждую капсулу отдельно и сравнивают со средней массой капсулы. Отклонение массы каждой капсулы не должно превышать $\pm 10 \%$.

Распадаемость. Под распадаемостью понимают такое состояние таблеток, при котором они превращаются в порошок или рыхлую массу, проходящую через сетку диска. Физиологическое значение этого теста состоит в том, что лекарственное вещество, находящееся в таблетке, может наиболее полно усваиваться организмом в том случае, когда спрессованная таблетка превратится в рыхлую массу, имеющую большую поверхность, и, следовательно, больший контакт со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта. ГФ XI предлагает определять этот тест на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости. Шесть таблеток (капсул) помещают в трубки, закрепленные в диски с проволочной сеткой. Корзинка с трубками совершает возвратно-поступательное движение, опускаясь в сосуд с водой нагретой до 37 ± 2 °С. **Время распадаемости** регламентировано для **таблеток** без покрытия не более 15 мин, для таблеток покрытых оболочками - не более 30 мин. Таблетки с ацидорезистентными оболочками не должны распадаться в течение 1 ч в растворе кислоты хлористоводородной (0,1 моль/л), а после промывания водой должны распадаться в растворе натрия гидрокарбоната (рН от 7,5 до 8,0) в течение не более 1 часа (ГФ XI). Если в частных статьях нет других указаний, **капсулы** должны распадаться в течение не более 20 мин.

Прочность таблеток. Прочность определяют на устройстве для истирания таблеток. В барабан с 12-ю лопастями загружают 10 таблеток, обеспыленных и взвешенных до 1 мг, крышку привинчивают. Прибор включают на 5 мин, что соответствует 100 оборотам барабана. По истечении установленного времени таблетки обеспыливают и определяют их массу с точностью до 1 мг. Прочность таблеток на истирание в % (П) вычисляют по формуле:

$$П = 100 - \frac{(P_{нач} - P_{кон})}{P_{нач}} \times 100, \quad \text{где}$$

$P_{нач}$, $P_{кон}$. – масса таблеток до и после истирания, г.

Форма таблеток не должна изменяться в процессе испытания.

Прочность желатиновых капсул. Твёрдая капсула закрытая должна остаться целой при воздействии груза в 2 кг в течение 1-2 секунд.

При исследовании **теста «Растворение»** лекарственных веществ из твёрдых лекарственных форм важными переменными являются такие факторы как среда растворения и условия перемешивания. Состав среды растворения подбирается индивидуально, в зависимости от природы лекарственного вещества, его минимальной ионизации и участка пищеварительного тракта, где происходит растворение (табл. 9).

Таблица 9

Растворители, значения максимумов и удельных показателей поглощения исследуемых лекарственных препаратов

Лекарственный препарат	Растворитель	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	$E_{1\%}^{1\text{см}}$
1. Анестезин	0,001 М раствор HCl *	285	762,8
2. Кислота ацетилсалициловая	0,1 М раствор HCl	275	67,8
3. Левомецитин	Вода очищенная	278	297,0
4. Норсульфазол	0,1 М раствор NaOH	283	172,0
5. Стрептоцид	0,1 М раствор HCl	261	86,0
6. Синтомицин	Вода	278	297,0
7. Сульфамонетоксин	Раствор NaOH с рН 9,2-9.7**	263	923,0

* Растворитель анестезина: 10 мл 0,1 М раствора HCl разбавить до 1 л водой очищенной. Раствор годен 1 сутки.

** Растворитель сульфамонетоксина: 3 мл 0,1 М раствора NaOH разбавляют водой очищенной до 1 л, перемешивают. Раствор имеет pH = 9,2-9,7. Раствор годен 1 сутки.

Исследование проводят на приборе для определения растворения лекарственных веществ из таблеток и капсул "Вращающаяся корзинка». Заполняют химический стакан 1000 мл (мерная колба) исследуемой среды, нагретой до $37 \pm 0,5$ °С. Температура среды поддерживается с помощью контактного термометра. Таблетка или капсула (т. м.), находящаяся внутри корзинки, опускается внутрь ёмкости с исследуемой средой. Корзинка не доходит до дна ёмкости на 2,0 см и вращается со скоростью 100 об/мин. Через определённые промежутки времени (15, 30, 45 мин) отбирают мерной пипеткой 5 мл раствора, восполняя объём равным количеством исследуемой среды. Раствор фильтруют через бумажный фильтр типа «белая лента» в мерную колбу определённого объёма (табл. 10). Доводят объём колбы до метки исследуемой средой. Количество лекарственного вещества, перешедшего в раствор, определяют на спектрофотометре СФ – 26 в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны, указанной в табл. 9. В качестве контрольных растворов применяют соответствующий растворитель (0,1 М раствор HCl; 0,1 М раствор NaOH, вода очищенная и т.д.).

Таблица 10

Зависимость объёма мерной колбы от содержания лекарственного вещества в таблетках и капсулах

Наименование	Содержание лекарственного вещества, г	Объём мерной колбы, мл
1. Анестезин	0,3	250
2. Ацетилсалициловая кислота	0,10; 0,25; 0,5;	25; 50; 100
3. Левомецетин	0,25; 0,5;	100; 250;
4. Норсульфазол	0,5	100
5. Синтомицин	0,25; 0,5;	100; 250
6. Стрептоцид	0,3; 0,5	50; 100
7. Сульфамонетоксин	0,5	500

Количество лекарственного вещества, перешедшего в раствор, рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{DVA P_{cp}}{E_{1cm}^{1\%} 1B100P_1}, \text{ где}$$

D - оптическая плотность раствора (показания спектрофотометра)

V - общий объём растворителя, мл

A - объём разведения, мл (объём колбы)

$E_{1cm}^{1\%}$ - удельный показатель поглощения

1 - толщина оптического слоя (1 см)

B - объём раствора, взятого для разведения (объём пипетки), мл;

P_{cp} - средняя масса одной таблетки, г

P_1 - масса таблетки, взятой для анализа, г

Результаты полученных параметров необходимо занести в таблицу 11. Работу закончите обсуждением полученных результатов и выводами о качестве лекарственной формы. Отчёт о проделанной работе предоставьте преподавателю для проверки.

Таблица 11

Кинетика высвобождения лекарственного вещества
из промышленных и лабораторных образцов таблеток (капсул)

Показатели	Время, мин		
	15	30	45
Оптическая плотность раствора			
Исследуемая среда; $\lambda_{\text{макс}}$, нм			
Концентрация препарата, г			
Доля препарата, перешедшего в раствор, %			

Занятие № 4

Тема:

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА СУППОЗИТОРИЕВ

Цель занятия: Оценивать качество суппозитория по требованиям ГФ и скорости высвобождения лекарственных веществ из суппозитория

Студент должен знать:

1. Физико-химические свойства входящих в пропись ингредиентов. (кафедра неорганической и органической химии, фармацевтической химии, фармацевтической технологии).
2. Способы получения суппозитория с учётом физико-химических свойств лекарственных веществ и суппозиторных основ (кафедра фармацевтической технологии).
3. Спектрофотометрические методы анализа антибиотиков группы левомецетина, препаратов *p*-аминобензойной кислоты (кафедра фармацевтической химии).

Студент должен уметь:

1. Готовить суппозитории на жировых и водорастворимых основах.
2. Определять качество одноимённых суппозитория, приготовленных на заводе и в лабораторных условиях по ГФ, а также методом диффузии через полупроницаемую мембрану для оценки степени высвобождения лекарственных веществ из суппозитория.
3. Проводить количественное определение в диализате препаратов, производных *n* - аминобензойной кислоты, антибиотиков группы левомецетина.
4. Давать заключение о влиянии вида суппозиторной основы на процесс высвобождения лекарственных веществ из суппозитория.
5. Сравнить скорость высвобождения исследуемого суппозитория одного из наименований (новокаин, синтомицин) с другими сериями или продукцией, выпускаемой другими заводами.
6. Выбирать рациональную основу для приготовления суппозитория.
7. Графически изображать кинетику высвобождения лекарственных веществ из суппозитория, приготовленных на разных основах.
8. Статистически обрабатывать результаты эксперимента (кафедра физики и математики).

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1. Факторы, оказывающие влияние на биологическую и фармацевтическую доступность лекарственных веществ из суппозитория.
2. Методы определения высвобождения лекарственных веществ из суппозитория (диализ, диффузия в гель, разделительный).
3. По каким показателям можно судить о биодоступности суппозитория в опытах "in vivo"?

Л и т е р а т у р а

а) Основная

1. Ажгихин И. С. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. - М.: Медицина, 1977. - С. 327 – 373.
2. Девяткина И. А. Определение скорости и полноты высвобождения лекарственных веществ из суппозиторий. - М.: Медицина, 1977. – 11 с.
3. Методические указания по спецкурсу «Биофармация» для студентов фармацевтических институтов и факультетов // Под ред. А. И. Тихонова. - Харьков, 1986. - 92 с.
4. Муравьев И. А. Технология лекарств. - М.: Медицина, 1980. – Т. 1. – С. 283 - 298.
5. Справочник провизора-аналитика // под ред. Л. С. Волоха, Н. П. Максютинной. - К.: Здоровья, 1889. - 200 с.
6. Тенцова А. И., И. С. Ажгихин. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. – М.: Медицина, 1974. - 336 с.
7. Цагарейшвили Г. В., Головкин В. А., Грошовый Т. А. Биофармацевтические, фармакокинетические и технологические аспекты создания мягких лекарственных форм (ректальные препараты). - Тбилиси: Мецниереба, 1987. - 263 с.

б) Дополнительная

1. Бузовский А. Н., Казарян И. А. Разработка составов и технологии суппозиторных основ дифильного типа // Фармация. - 1988. - № 5. – С. 21 - 23.
2. Головкин В. А, Логвин П. Я., Линенко П. И. Оптимизация технологии и исследование ректальных лекарственных форм: Сообщ. 5. Разработка технологии и биофармацевтические исследования суппозиторий "Дифиллин" // Фармация. - 1981.- № 5. - С.44 - 47.
3. Муравьев И. А., Крохмалева Л. Л. Изучение влияния вида основ и технологии производства на интенсивность высвобождения гепарина из ректальных суппозиторий // Фармация. - 1982. - № 2. - С.19 - 23.
4. Перкова В. Г. Биофармацевтическое изучение изониазида и солюзида растворимого в ректальных лекарственных формах // Фармация. - 1983. - № 6. – С. 32 - 35.
5. Сагиндыкова Б. А., Соллогуб Л. В., Бузовский А. Н. Высвобождение теofilлина из ректальных лекарственных форм // Фармация. - 1984. - № 3. - С. 53 - 55.
6. Тенцова А. И., Казарян И. А. Биодоступность дигоксина при различных путях введения // Фармация. - 1988. - № 1. – С. 25 - 27.
7. Тенцова А. И., Акрамов У. Д. Высвобождение фенкарола из суппозиторий // Фармация. - 1983. - № 3. - С. 43 - 44.
8. Хмельевская С. С, Подрушняк Е. П., Орлова С. В Суппозитории ибупрофена для гериатрической практики // Фарм. журн. -1986. - № 1. - С. 44 - 46.

ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ

Современная фармацевтическая технология для оценки качества суппозиторий предлагает следующие тесты:

- скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы;
- скорость растворения лекарственных веществ из лекарственной формы. Первые два теста относятся к фармацевтической доступности или методу определения биодоступности «in vitro»;

- исследование всасывания лекарственных веществ "in vivo" (биологическая доступность).

Биофармацевтические методы оценки качества лекарств не исключают методов и стандартов качества суппозитория по ГФ (внешний вид, цвет, запах, форма, средняя масса, время полной деформации суппозитория, количественное содержание лекарственного вещества и др.).

Терапевтическая эффективность суппозитория зависит не только от содержания в них действующих веществ, но от биологической и фармацевтической доступности. Основными фармацевтическими факторами, влияющими на доступность суппозитория, являются:

- физико-химические свойства лекарственных веществ и их физическое состояние;
- степень дисперсности лекарственных веществ, введённых в суппозиторные основы;
- ассортимент и количество суппозиторной основы;
- тип введения лекарственных веществ в основу;
- метод получения суппозитория и др.

Изменение скорости и полноты высвобождения действующих веществ из суппозитория и, следовательно, их терапевтической активности может произойти на любой стадии технологического процесса, включающей различные технологические операции.

Фармацевтическую и биологическую доступность определяют следующими методами:

1. **«In vitro» или фармацевтическую доступность** - по скорости и полноте высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы.

2. **«In vivo»** - по количественному содержанию лекарственного вещества в биожидкостях организма через различные промежутки времени после введения суппозитория.

На кинетику стрептомицина сульфата влияют ПАВ, введённые в основу. Твин 80, введённый в масло какао, создаёт в крови терапевтические концентрации антибиотика в течение четырёх часов и обеспечивает его противотуберкулёзное действие. При ректальном способе введения часть лекарственных веществ проникает в кровяное русло, минуя печень, и не подвергается химическому воздействию ферментов, а также желудочного сока, жёлчи и сока поджелудочной железы. Сила воздействия лекарственного вещества больше, так как всасывание наблюдается через 7 минут, чем при пероральном введении (через 30 мин).

Несмотря на то, что опыты «in vivo» дают наиболее полные представления о всасывании лекарственных веществ из суппозитория, они не могут быть использованы для массовой оценки качества в виду трудоёмкости. Биодоступность характеризует терапевтическую пригодность лекарств. На концентрацию лекарственного вещества в биожидкостях могут оказывать влияние такие факторы, как масса тела, возраст больного, генетические различия в метаболизме лекарственного вещества, одновременное введение в организм других веществ (лекарственных препаратов, состав и количество пищи и т.д.). На биодоступность лекарственного вещества в суппозиториях, то есть на период его действия и степень всасывания существенное влияние оказывает характер высвобождения этого вещества из суппозитория.

Процесс высвобождения является фактором, регулирующим скорость и полноту всасывания лекарственного вещества в кровь, особенно в тех случаях, когда оно находится в лекарственной форме в твёрдом (суспендированном) состоянии.

Высвобождение лекарственного вещества из суппозитория происходит растворением, распределением активной субстанции в слизистом содержимом rectum или влажной слизистой.

Для массовой оценки качества суппозитория доступен и пригоден метод «in vitro». О скорости высвобождения лекарственных веществ из суппозитория в опытах in vitro принято судить по скорости диффузии через полупроницаемую мембрану включенных в суппозиторий лекарственных веществ с последующим определением концентрации этого вещества в диализной среде. Диализная среда подбирается экспериментально с учётом физико-химических свойств лекарственного вещества, характера суппозиторной основы, pH прямой кишки и т.д. индивидуально для каждого препарата.

Реакция прямой кишки у здоровых лиц составляет pH = 7,6-8,0. У больных с воспалением rectum реакция слизистой кислая pH = 6,3-6,5, тогда как неоплазматические изменения вызывают алкализацию среды (pH = 7,8-8,4).

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 9

В какой последовательности можно расположить лекарственные формы по скорости высвобождения из них лекарственных веществ: порошки, инъекционные растворы, истинные растворы, суспензии, суппозитории, таблетки?

Ответ: По скорости высвобождения лекарственных веществ можно расположить лекарственные формы следующим образом: инъекционные растворы, суппозитории, истинные растворы, суспензии, порошки, таблетки.

Задача 10

При каком способе введения наступает быстрый терапевтический эффект: ректальном, внутриартериальном, внутривенном, ингаляционном, оральном?

Ответ: По скорости проявления терапевтического эффекта следуют следующие способы введения: внутриартериальное, внутривенное, ингаляционное, ректальное, оральное.

Задача 11

На какой основе лучше готовить суппозитории с хлорамфениколом и почему?

Ответ: Хлорамфеникол - нерастворимое в воде и в липофильных основах лекарственное вещество, поэтому лучшее высвобождение и всасывание наблюдается из полиэтиленоксидной основы.

Лабораторная работа № 4

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СКОРОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ СУППОЗИТОРИЕВ И ВРЕМЕНИ ИХ ПОЛНОЙ ДЕФОРМАЦИИ

Исследуемые суппозитории

1. Свечи с новокаином 0,1 г
2. Свечи с синтомицином 0,25 г

В отчёте следует указать наименование исследуемого образца, завод-изготовитель, номер серии.

Время полной деформации суппозиторий (ГФ XI. Выпуск 2. – С. 151-153), характеризует его поведение в rectum. При введении суппозитория в rectum, одновременно с плавлением (или растворением) начинается деформация суппозитория; изменяется форма, поверхность контактирования суппозиторной массы с поверхностью слизистой оболочки постепенно увеличивается. За счёт этих явлений ускоряются процессы диффузии лекарственного вещества в биожидкости организма. Время полной деформации свечей определяют в приборе Л. Кривчинского. Суппозиторий помещают в трубку заострённым концом вниз. Все части прибора нагреты до 37 °С в течение 5 мин. Отмечают время погружения стержня до риски. Время полной деформации суппозитория должно быть в пределах 180 - 900 секунд.

Скорость высвобождения лекарственных веществ из суппозиторий заводского и аптечного производства определяют методом диализа по Л. Кривчинскому через полупроницаемую мембрану. Возможно сравнивать скорость высвобождения исследуемой лекарственной формы одного из наименований (новокаин, синтомицин), выпускаемой различными заводами или с другими сериями одного изготовителя.

При проведении диализа среда для каждого препарата подбирается индивидуально (табл. 12).

Таблица 12

Растворители, значения максимумов и удельных показателей поглощения исследуемых лекарственных веществ

Лекарственное вещество	Растворитель	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	$E_{1\text{см}}^{1\%}$
1. Новокаин	0,001 М раствор HCl	290	180,0
2. Синтомицин	Вода очищенная	278	297,0

Исследования проводят в приборе для диализа, предложенном Л. Кривчинским. В стакан ёмкостью 400 мл помещают 100 мл исследуемой среды (мерная колба) и трубку для диализа (внутренний диаметр 32 мм и высота 15 см). Нижний конец затягивают плотно целлофановой мембраной, на поверхности которой помещают суппозиторий. Трубку погружают в стакан с диализной средой (вода, 0,001 М раствор HCl, физиологический раствор) на глубину 2 мм. Прибор помещают в термостат при температуре 37±1 °С. Отбор проб ведут через 30, 60, 90 мин. Диализат предварительно перемешивают и отбирают по 5 мл (мерная пипетка) исследуемого раствора. Взятый объём восполняют равным количеством исследуемой среды. В диализате (5 мл) определяют количество лекарственного вещества, перешедшего в раствор (СФ-26 кювета толщиной слоя 10 мм) при длине волны, указанной в таблице 12. В качестве контроля используют диализную среду.

Концентрацию лекарственного вещества в диализате (С%) определяют по формуле:

$$C\% = \frac{DAV100}{E_{cp}Om}, \text{ где}$$

D - оптическая плотность пробы диализата;

A - разведение отобранной пробы диализата (объём колбы), мл;

V - общий объём диализной среды, мл;

E_{cp} - удельный показатель поглощения;

O - объём диализата, взятый для анализа, мл;

M - количество лекарственного вещества в свече, г.

Полученные результаты вносят в табл. 13, сравнивая с терапевтической концентрацией синтомицина в плазме крови (5-10 мкг/мл).

Таблица 13

Кинетика высвобождения лекарственного вещества из промышленных образцов суппозитория

Показатели	Время, мин		
	30	60	90
Оптическая плотность раствора			
Исследуемая среда; $\lambda_{\text{макс}}$, нм			
Концентрация препарата, г			
% перешедшего в раствор препарата			

Постройте график динамики высвобождения лекарственного вещества из суппозитория, откладывая на оси абсцисс количество высвободившегося лекарственного вещества из суппозитория (С%), на оси ординат - время диализа. По результатам работы сделайте вывод, оформите заключение о соответствии лекарственной формы НД. Отчёт предоставьте преподавателю.

Занятие № 5

Тема семинара:

БИОФАРМАЦИЯ – НАУЧНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В РАЗРАБОТКЕ И СОВЕРШЕНСТВОВАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Цель занятия: Углубить и закрепить знания по биофармацевтической оценке качества лекарственных препаратов

Студент должен знать:

1. Физико-химические свойства ингредиентов (кафедры неорганической, органической, физико-коллоидной, фармацевтической химии).
2. Методы биофармацевтической оценки качества лекарственных препаратов (кафедры фармакологии, фармакотерапии, фармацевтической технологии, биохимии, фармацевтической химии).

Студент должен уметь:

1. Работать с нормативной документацией, научной и справочной литературой с целью изучения влияния биофармации на развитие теории и практики производства лекарств.
2. Выбирать рациональный способ и технологические приёмы приготовления различных лекарственных форм, контролировать их качество и стабильность (кафедры фармацевтической технологии и фармацевтической химии).
3. Оценивать методы биофармацевтических исследований.
4. Различать факторы, влияющие на терапевтическую эффективность лекарственных форм.
5. Анализировать и обобщать материал по определению фармацевтической доступности таблеток, капсул, мазей, суппозиторияев, формулировать выводы.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ

1. Условия возникновения биофармацевтического направления в фармации, его основоположники. Терапевтическая неадекватность лекарств и причины, обуславливающие её возникновение.
2. Современные требования к оценке качества лекарств.
3. Влияние физико-химических свойств и физического состояния лекарственных веществ (полиморфизм, степень дисперсности, химическое состояние, стереоизомерия, солюбилизация) на терапевтическую эффективность лекарств.
4. Влияние вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность лекарств, их стабильность.
5. Биофармацевтическая трактовка лекарственной формы и её роль в терапевтической эффективности лекарств.
6. Влияние технологических процессов на качество лекарственных форм.
7. Всасывание лекарств в организме. Механизм проникновения лекарственных веществ через биологические мембраны. Факторы, оказывающие влияние на скорость и полноту всасывания лекарств из желудочно-кишечного тракта.

8. Особенности распределения лекарств в организме (кинетика содержания препарата в крови и тканях).
9. Биотрансформация. Факторы, оказывающие влияние на биотрансформацию лекарств.
10. Выведение лекарственных веществ из организма (почечная и внепочечная экскреция), дайте определение периода полураспада лекарств.
11. Методы определения биологической доступности лекарств. Какие препараты и лекарственные формы требуют обязательного исследования биодоступности?
12. Как определяется «абсолютная» и «относительная» биодоступность?
13. Фармацевтическая доступность лекарств, методы и приборы для её определения.
14. Как достигается моделирование условий живого организма в приборах для определения фармакокинетических свойств лекарственных препаратов?
15. Отличительная особенность прибора "Сарториус", какие свойства лекарственных веществ могут быть исследованы с помощью этого прибора?
16. Факторы, оказывающие влияние на биодоступность (экзогенные, эндогенные).
17. Проблема детских лекарств.
18. Гериатрические лекарства.
19. Понятие о клинической фармации. Обязанности клинического фармацевта (провизора).
20. Основные направления совершенствования лекарственных препаратов.

Л и т е р а т у р а

1. Ажгихин И. С. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. - М.: Медицина, 1977. - С. 227 - 273.
2. Ажгихин И. С. Технология лекарств. - М.: Медицина, 1980. - С. 99 - 114.
3. Гандель В. Г., И. С. Ажгихин, В. М. Печенников. Избранные очерки современной теории и практики производства лекарств. – Пермь, Кн. изд-во, 1975. – 287 с.
4. Гериатрия: Учеб. пособие / Д. Ф. Чеботарёв, В. В. Фролькис, О. В. Коркушко и др.; Под ред. Д. Ф. Чеботарёва. – М.: Медицина, 1990. – 240 с.
6. Завьялов А.В. Роль клинического провизора в фармакотерапии // Фармация. – 1990. – № 5. – С. 1-5.
7. Ивлева А. Я. Достижения фармацевтической медицины // Медико-фармацевтический вестник. – 1996. - № 2. – С. 5 - 10.
8. Лебедева Т. На пути к цивилизованным клиническим исследованиям лекарственных средств // Фармацевтический вестник. – 2001. - № 41. – С. 12.
9. Каркищенко Н.Н. и др. Фармакокинетика. – Ростов-на-Д: Феникс, 2001.
10. Кудрин А. Е. Проблемы фармации, связанные с изучением судьбы лекарственных веществ в организме // Фармация. - 1975. - № 4. – С. 51 - 58.
11. Кветина Я., Солих Я. Клинический фармацевт и его участие в проведении целесообразной фармакотерапии // Фармация. - 1983. - № 6. - С. 55 - 57.
12. Лильин Е. Т., Трубников В. И., Ванюков М. М. Введение в современную фармакогенетику. - М.: Медицина, 1984. – 160 с.
13. Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. М.: МЗ РФ, 2001.
14. Методические указания «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств». М.: МЗ РФ, 2004.

15. Мешковский А. П. Всеобщая декларация прав человека спустя полвека: права человека и здоровье // Фарматека. - 2001. - № 4. – С. 52-55.
16. Мешковский А. П. Надлежащая лабораторная практика (GLP): Сравнительный анализ международных и российских требований // Фарматека. - 2001. - № 7. – С. 11 - 17.
17. Мешковский А. П. Надлежащая клиническая практика (GCP): международные и отечественные стандарты // Фарматека. - 2001. - № 12. – С. 3 - 10.
18. Муравьев И. А. Технология лекарств. - М.: Медицина. 1980. - Т. 1. — С. 283 - 298.
19. Новые подходы к проведению клинических испытаний и регистрации лекарств // Фарматека. - 2001. - № 8. – С. 3 - 6.
20. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии Под ред. Ю.Б. Белоусова. – Москва:Бионика, 2002. – 368 с.
21. Обзорная информация ВНИИМИ МЗ СССР Серия: Фармакология и фармация:
 - а) Тенцова А. И., Королева М. Г., Гогова М. В. Лекарственные формы в гериатрии.- М., 1979. - 59 с.
 - б) Практическая деятельность клинических фармацевтов.- М., 1980. - № 2. - С. 26 - 44.
 - в) Клинический фармацевт - консультант врача по вопросам лекарственной терапии.- М., 1982. – № 2. - С. 37 - 51.
 - г) Возрастные лекарства. - М., - 1983. - № 1. - 65 с.
22. Обзорная информация ВНИИМИ МЗ СССР Серия: Обзоры по важнейшим проблемам медицины:
 - а) Актуальные вопросы фармакокинетики. - 1980. - № 3. - 57 с.
23. Соловьев В. Н., А. А. Фирсов, В. А. Филатов. Фармакокинетика. - М.: Медицина, 1980. - С. 226 - 259.
24. Стефанов А. В., Мальцев В. И. Биотические проблемы клинических испытаний лекарственных средств // Ежедневная аптека (Киев). - 2001. - № 38. – С. 8 - 9.
25. Стандарт отрасли ОСТ 42-511-99 «Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации». Утверждён Минздравом РФ от 29 декабря 1998 г.
26. Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика»
27. Приказ ФА по техническому регулированию и метрологии « 232-ст от 27.09.2005
28. Тенцова А. И., И. С. Ажгихин. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. - М.: Медицина, 1974. - 336 с.
29. Холодов Л. Е., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика. – М.: Медицина, 1984. – 160 с.

Тестовый контроль по теме
**«Биофармация – научное направление в разработке
и совершенствовании лекарственных препаратов»**

Выберите один или несколько правильных ответов

1. Терапевтическая неадекватность лекарств – клиническое несоответствие лекарств друг другу, изготовленных в виде:

- А – разных лекарственных форм, содержащих разные дозы лекарственного вещества
- Б – одной лекарственной формы, содержащей равную дозу лекарственного вещества, но изготовленной разными способами;
- В – разных лекарственных форм, содержащих равную дозу лекарственного вещества;
- Г – одной лекарственной формы, содержащей равную дозу лекарственного вещества, но изготовленной разными химико-фармацевтическими заводами (фирмами).

2. Возможные причины терапевтической неадекватности лекарственных препаратов, выпущенных разными заводами:

- А – технология;
- Б – доза лекарственного вещества;
- В – пол и возраст больного;
- Г – пути введения;
- Д – лекарственная форма.

3. Лекарственные формы, требующие обязательного изучения биодоступности:

- А – пролонгированного действия, выпускаемые несколькими заводами;
- Б – содержащие плохо растворимые в воде лекарственные вещества;
- В – содержащие вещества, характеризующиеся крутой кривой зависимости между дозой и реакцией;
- Г – имеющие небольшой терапевтический индекс;
- Д – таблетки и капсулы, покрытые оболочками.

4. Биофармация – наука, изучающая биологическое действие лекарств в зависимости от факторов:

- А – внутривидовых;
- Б – клинических;
- В – физиологических;
- Г – фармацевтических;
- Д – ветеринарных.

5. При изготовлении мази стрептоцида 10% фармацевт смешал без предварительного измельчения лекарственное вещество с мазевой основой, что привело к уменьшению скорости высвобождения стрептоцида. Для улучшения качества мази необходимо диспергировать стрептоцид, предварительно измельчив:

- А – с этанолом или диэтиловым эфиром;
- Б – половинным от массы лекарственного вещества количеством вазелинового масла;
- В – с половиной или частью подплавленного вазелина;
- Г – со всем вазелином;
- Д – с дихлорэтаном.

6. Перемешивание среды растворения обеспечивает:

- А – равномерную концентрацию лекарственного вещества;

- Б – воспроизводимость результатов опыта;
- В – увеличение диффузии;
- Г – возможность изменения скорости растворения и типа кинетики;
- Д – фармакологическую активность.

7. Врач прописал больному мазь серную простую для лечения чесотки. Выберите основу, обеспечивающую требуемый терапевтический эффект:

- А – вазелин;
- Б – эмульсионную консистентную основу Е.Н. Кутумовой «вода–вазелин»;
- В – ланолин;
- Г – свиной жир;
- Д – бентонитовую основу.

8. Увеличить фармацевтическую доступность таблеток, содержащих трудно-растворимое в воде лекарственное вещество, возможно:

- А – уменьшая степень дисперсности субстанции;
- Б – вводя оптимальное количество ПАВ;
- В – вводя оптимальное количество вспомогательных веществ;
- Г – используя грануляцию;
- Д – изменяя форму кристаллов.

9. С биофармацевтической точки зрения индифферентными веществами являются:

- А – сахара;
- Б – корригенты;
- В – ПАВ;
- Г – консерванты;
- Д – ничего из перечисленного выше.

10. Среда растворения для таблеток и капсул подбирается с учётом:

- А – природы лекарственного вещества;
- Б – ионизации лекарственного вещества;
- В – участка желудочно-кишечного тракта, где идёт всасывание;
- Г – времени приёма лекарственной формы;
- Д – сезонности.

11. Для расчёта норм растворения используют математические модели:

- А – уравнение I порядка;
- Б – закон квадратного корня (уравнение Хигучи);
- В – закон кубического корня;
- Г – функции распределения Вейбулля;
- Д – золотого сечения.

12. Основными путями экскреции лекарственных веществ являются выделения:

- А – с мочой;
- Б – секретом молочных желёз;
- В – фекалиями;
- Г – жёлчью;
- Д – секретом слюнных желёз.

13. Выберите наиболее часто используемые методы анализа лекарственных препаратов в биологических пробах:

- А – микробиологические;
- Б – хроматографические;
- В – хроматомасс-спектрометрический;
- Г – спектро- и фотоколориметрические;

Д – хронофармакологические.

14. Факторы, влияющие на биодоступность и определяемые биологическим объектом:

- А – видовые особенности;
- Б – возраст;
- В – пол;
- Г – масса тела;
- Д – вид пищи.

15. Укажите метод получения таблеток, обеспечивающий наиболее быстрое высвобождение лекарственного вещества:

- А – через образование твердых дисперсий;
- Б – через влажную грануляцию;
- В – прямым прессованием;
- Г – формованием;
- Д – через структурную грануляцию.

16. Основными свойствами при выборе анализа лекарственных препаратов и их метаболитов в биологических пробах являются все, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ:

- А – высокая чувствительность;
- Б – возможность работать с малыми объёмами проб;
- В – небольшая трудоёмкость;
- Г – дороговизна и трудность обслуживания аналитических приборов;
- Д – большая избирательность.

17. На всасывание лекарственных веществ в ЖКТ влияют:

- А – приём пищи и ее состав;
- Б – объём жидкости, применяемый совместно с лекарством;
- В – скорость опорожнения желудка;
- Г – ферменты желудочно-кишечного тракта;
- Д – муцин, жёлчь.

18. Для определения растворения лекарственного вещества из таблеток ГФ рекомендует приборы типа:

- А – «качающаяся корзинка»;
- Б – «Резомат»;
- В – «Сарториус»;
- Г – «вращающаяся корзинка»;
- Д – мешалка над диском.

19. В Фармакопее для определения кинетики высвобождения лекарственных веществ из пролонгированных лекарственных форм используют среды:

- А – кислотные;
- Б – щелочные;
- В – буферные;
- Г – воду очищенную;
- Д – хлороформные.

20. Укажите факторы, оказывающие влияние на высвобождение лекарственного вещества в раствор:

- А – температура;
- Б – состав и количество растворяющей среды;
- В – скорость и характер перемешивания;
- Г – время, затраченное на проведение опыта;
- Д – аппаратура.

- 21. Количество лекарственного вещества, перешедшего в среду растворения из твёрдых дозированных лекарственных форм, ГФ–ХІ регламентирует:**
- А – 15 мин – 50 %;
 - Б – 45 мин – свыше 75 %;
 - В – 45 мин – свыше 70 %;
 - Г – 60 мин – 90 %;
 - Д – 90 мин – свыше 100 %.
- 22. На биологическую доступность влияют физиологические факторы:**
- А – циркадный ритм;
 - Б – стресс;
 - В – состав и количество пищи;
 - Г – физическая нагрузка;
 - Д – артериальное давление.
- 23. К фармацевтическим факторам относится все, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ:**
- А – фармацевтической технологии;
 - Б – физико-химических свойств;
 - В – степени дисперсности и полиморфизма лекарственного вещества;
 - Г – вида лекарственной формы и способа введения;
 - Д – сыпучести.
- 24. Таблетки ацетилсалициловой кислоты, изготовленные на двух заводах, оказали разный анальгезирующий эффект в отношении одного и того же больного. Этого явление:**
- А – химической неэквивалентности
 - Б – терапевтической неадекватности;
 - В – биологической неэквивалентности.
- 25. Возможные причины терапевтической неадекватности в отношении одного и того же больного таблеток ацетилсалициловой кислоты, выпущенных разными заводами:**
- А – степень дисперсности;
 - Б – вспомогательные вещества;
 - В – использование грануляции и сушки;
 - Г – аппаратура;
 - Д – несовершенство метода контроля качества таблеток.
- 26. Оценка биодоступности лекарств, НЕ предназначенных для курсового назначения, предполагает прием препарата здоровым волонтерам:**
- А – однократно;
 - Б – трёхкратно;
 - В – многократно (не менее 5–10 раз).
- 27. Оценка биодоступности лекарств, предназначенных для курсового назначения, предполагает прием препарата больными:**
- А – однократно;
 - Б – трёхкратно;
 - В – многократно (не менее 5–10 раз).
- 28. Правильно подберите для инъекционных растворов допустимые нормы общего числа бактерий и грибов в 1 г (мл) лекарственного средства:**
- А – абсолютная чистота от микроорганизмов и продуктов их разложения;
 - Б – полное отсутствие жизнеспособных микроорганизмов;
 - В – до 1000 микроорганизмов, исключая наличие бактерий сем. Enterobacteriaceae, а также Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus;

Г – до 100 непатогенных микроорганизмов;

Д – до 10 непатогенных микроорганизмов.

29. Для определения абсолютной биодоступности используют:

А – раствор препарата для орального, ректального введения;

Б – суспензию микронизированного препарата для орального введения;

В – раствор для внутривенного введения.

30. Для определения относительной биодоступности используют:

А – раствор препарата для орального, ректального введения;

Б – суспензию микронизированного препарата для орального введения;

В – раствор для внутривенного введения.

31. Биодоступность не определяется:

А – долей всосавшегося в кровь вещества;

Б – скоростью его появления в крови;

В – периодом полувыведения;

Г – скоростью выведения лекарственного вещества;

Д – количеством введенного препарата.

32. Биодоступность лекарственных препаратов определяется методом:

А – фармакокинетическим;

Б – фотометрическим;

В – объемным;

Г – титрометрическим;

Д – фармакопейным.

33. Фармакокинетический метод определения биодоступности заключается в измерении:

А – зависимости между концентрацией и временем;

Б – скорости выделения лекарственного вещества с мочой после назначения одной или повторной доз;

В – фармакодинамических или биохимических реакций на лекарственное вещество и его активные метаболиты.

34. Образование полиморфных модификаций одного и того же лекарственного вещества происходит:

А – при замене растворителей;

Б – при введении вспомогательных веществ;

В – при сушке;

Г – при измельчении в ступке;

Д – при смене температур.

35. Вспомогательные вещества несут значительную ответственность за терапевтический эффект лекарственной формы:

А – оказывая самостоятельное воздействие на организм;

Б – поддерживая стабильность действующего вещества;

В – выполняя функцию формообразования;

Г – улучшая (ухудшая) всасывание активной субстанции;

Д – увеличивая массу лекарственной формы.

36. Основными показателями качества лекарств являются:

А – микробиологическая чистота (стерильность);

Б – стабильность;

В – высокая терапевтическая эффективность;

Г – удобство применения;

Д – отсутствие побочных явлений.

- 37. Микронное измельчение некоторых антибиотиков (пенициллин G, эритромицин) может вызвать:**
- А – инактивацию в присутствии пищеварительных соков;
 - Б – уменьшение всасывания;
 - В – снижение терапевтического эффекта;
 - Г – отсыревание;
 - Д – изменение цвета.
- 38. Распределите лекарственные формы в сторону увеличения их биодоступности:**
- А – твердые желатиновые капсулы;
 - Б – эмульсия;
 - В – таблетки, покрытые оболочками;
 - Г – водный раствор;
 - Д – прессованные таблетки.
- 39. В процессе разработки рациональной прописи таблеток в первую очередь обращают внимание:**
- А – на прессуемость таблетлируемой массы;
 - Б – доступность вспомогательных веществ;
 - В – сроки эксплуатации аппаратуры;
 - Г – оптимальную кинетику высвобождения и всасывания активной субстанции;
 - Д – внешний вид.
- 40. Последовательно расположите лекарственные формы по увеличению скорости высвобождения из них лекарственных веществ:**
- А – порошки;
 - Б – инъекционные растворы;
 - В – суспензии;
 - Г – суппозитории;
 - Д – таблетки.
- 41. Важными факторами, оказывающими влияние на высвобождение лекарственных веществ из мазей и суппозиториях, являются:**
- А – структурно–механические свойства основы;
 - Б – тип основы;
 - В – вид упаковки;
 - Г – способ хранения;
 - Д – введение активаторов всасывания.
- 42. При изготовлении экстемпоральных лекарственных форм наибольшее влияние на биодоступность оказывают:**
- А – правильный выбор вспомогательных веществ;
 - Б – физическое состояние лекарственного вещества;
 - В – фармацевтическая технология;
 - Г – условия хранения;
 - Д – материал упаковки.
- 43. Быстрый терапевтический эффект наступает при способе введения:**
- А – ректальном;
 - Б – внутриартериальном;
 - В – внутривенном;
 - Г – ингаляционном;
 - Д – оральном.

- 44. Метод диализа через полупроницаемую мембрану используют для оценки качества лекарственных форм:**
- А – мазей;
 - Б – суппозитория;
 - В – пролонгированных таблеток;
 - Г – порошков, нерастворимых в воде;
 - Д – таблеток с хорошо растворимым лекарственным веществом.
- 45. К эндогенным факторам, влияющим на биодоступность, принадлежат:**
- А – сезоны года;
 - Б – температура;
 - В – физиологические факторы;
 - Г – клинические;
 - Д – патофизиологические.
- 46. К экзогенным факторам, влияющим на биодоступность, принадлежат:**
- А – сезоны года;
 - Б – температура;
 - В – физиологические факторы;
 - Г – клинические;
 - Д – патофизиологические.
- 47. К однофазным моделям высвобождения лекарственных веществ из твёрдых дозированных лекарственных форм относятся приборы:**
- А – «Вращающаяся корзинка»;
 - Б – аппарат «Лопастная мешалка»;
 - В – Varian VK – 700;
 - Г – Резомат II;
 - Д – Сарториус.
- 48. К многофазным мембранным приборам для изучения фармацевтической доступности таблеток и капсул принадлежат приборы:**
- А – «Вращающаяся корзинка»;
 - Б – аппарат «Лопастная мешалка»;
 - В – Varian VK – 700;
 - Г – Резомат II;
 - Д – Сарториус.
- 49. Фармацевтическую доступность мазей определяют методами:**
- А – пассивной диффузии;
 - Б – диффузии в гель;
 - В – микроскопии;
 - Г – окрашенных комплексов;
 - Д – диализа через полупроницаемую мембрану.
- 50. Прибор «Вращающаяся корзинка» работает при постоянных показателях:**
- А – объёма исследуемой среды;
 - Б – скорости вращения корзинки;
 - В – объёма аликвоты;
 - Г – температуры;
 - Д – времени.

Хоружая Татьяна Григорьевна

Чучалин Владимир Сергеевич