

Министерство здравоохранения и социального развития РФ  
Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Новосибирский государственный медицинский университет»



**Н. О. Карабинцева, С. Ю. Клепикова**

# **БИОФАРМАЦИЯ**

**Учебно-методическое пособие**

Новосибирск  
2011

**УДК 615.014.2(072)**

**ББК 52.82**

**К21**

Рекомендовано цикловой методической комиссией НГМУ  
в качестве учебно-методического пособия

**Авторы:**

*Карабинцева Н. О.*, д-р фарм. наук, профессор;  
*Клепикова С. Ю.*, канд. фарм. наук, доцент

**Рецензенты:**

*М. А. Ханина*, д-р фарм. наук, профессор,  
зав. кафедрой фармакогнозии и ботаники НГМУ;  
*О. Р. Грек*, д-р мед. наук, профессор,  
зав. кафедрой фармакологии НГМУ

**Карабинцева, Н. О.**

К21 Биофармация: учеб.-метод. пособие / Н.О. Карабинцева,  
С.Ю. Клепикова. – Новосибирск: Сибмедиздат НГМУ,  
2011. – 164 с.

Учебно-методическое пособие предназначено для студентов фармацевтического факультета очной и заочной форм обучения, интернов, а также провизоров. В пособии приводятся информационные материалы по общим и частным вопросам биофармации, биофармацевтическим аспектам лекарственных форм, содержится описание лабораторных работ по определению фармацевтической доступности, имеются тестовые и ситуационные задания для самоподготовки студентов.

**УДК 615.014.2(072)**

**ББК 52.82**

© Карабинцева Н. О., Клепикова С. Ю., 2011  
© НГМУ, 2011

## Оглавление

Список сокращений .....	5
Предисловие .....	6
<b>I. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ .....</b>	<b>7</b>
1. РАЗВИТИЕ БИОФАРМАЦИИ .....	7
2. БИОФАРМАЦИЯ, БРЕНДЫ И ДЖЕНЕРИКИ .....	10
3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ .....	11
3.1. Физическое состояние лекарственного вещества .....	13
3.2. Простая химическая модификация .....	16
3.3. Вспомогательные вещества .....	17
3.4. Вид лекарственной формы и пути ее введения в организм.....	19
3.5. Технологический процесс .....	20
3.6. Фармацевтические факторы и фармакокинетика .....	21
4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДОСТУПНОСТЬ И ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВ.....	23
5. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВ .....	26
6. ВЛИЯНИЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ НА БИОДОСТУПНОСТЬ ЛВ .....	33
6.1. Пероральный способ введения .....	34
6.2. Ректальный путь введения .....	36
6.3. Ингаляционный путь введения .....	37
6.4. Влияние на биодоступность лекарственных веществ других факторов.....	37
7. БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ .....	39
7.1. Отбор проб крови при изучении биоэквивалентности .....	41
7.2. Оценка биоэквивалентности .....	42

8. БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДАМИ <i>IN VITRO</i> .....	43
9. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ.....	47
9.1. Методы с естественной конвекцией растворяющей среды (статические методы) .....	48
9.2. Методы с искусственной конвекцией растворяющей среды (динамические методы).....	49
9.3. Официальные методы определения фармацевтической доступности .....	51
9.4. Определение распадаемости таблеток, дражированных препаратов и капсул для внутреннего применения .....	54
9.5. Определение скорости высвобождения (растворения) вещества из таблеток и капсул .....	59
9.6. Методы определения скорости растворения при «нулевой» концентрации .....	74
9.7. Методы, обеспечивающие « <i>sink</i> -условия» .....	80
9.8. Модельные системы <i>in vitro</i> .....	81
9.9. Методы биофармацевтической оценки мягких лекарственных форм.....	89
10. БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ .....	95
10.1. Пероральные лекарственные формы .....	95
10.2. Жидкие лекарственные формы.....	95
10.3. Твердые лекарственные формы.....	104
10.4. Ректальные лекарственные формы .....	111
10.5. Лекарственные формы, наносимые на кожные покровы и слизистые оболочки .....	114
<b>II. ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ.....</b>	<b>136</b>
Терминологический словарь .....	155
Список литературы .....	158

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБД — абсолютная биодоступность  
БД — биодоступность  
ВМС — высокомолекулярное соединение  
ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения  
ГЛБ — гидрофильно-липофильный баланс  
ДМСО — диметилсульфоксид  
ЛВ — лекарственное вещество  
ЛС — лекарственное средство  
ОБД — относительная биодоступность  
ПАВ — поверхностно-активное вещество  
ПВС — поливиниловый спирт  
ПВП — поливинилпирролидон  
ПЭО — полиэтиленоксиды  
NaКМЦ — натрий-карбоксиметилцеллюлоза

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Биофармация — современная отрасль фармацевтической науки, предметом исследования которой является обширная область взаимоотношений между физико-химическими свойствами лекарственных веществ в лекарственных формах, самих лекарственных форм и терапевтическим действием, которое они оказывают. Поскольку фармакотерапевтическая эффективность препаратов определяется процессами их абсорбции (всасывания), распределения и элиминации (выведения) из макроорганизма, биофармация уделяет особое внимание изучению этих процессов, а также влиянию на них физико-химических свойств лекарственных форм.

Особенно актуальны биофармацевтические исследования в области определения эквивалентности оригинальных и генерических лекарственных препаратов.

Данное учебно-методическое пособие посвящено биофармацевтическим аспектам лекарственных форм. Данную тему студенты по специальности «Фармация» изучают последовательно при рассмотрении технологии основных лекарственных форм, а также в виде отдельных практических занятий в конце курса обучения фармацевтической технологии, резюмируя таким образом все знания и умения по биофармацевтической оценке лекарственных препаратов. Материал в пособии представлен логически: актуальность, теоретическая часть, задания для самоподготовки, описание лабораторных работ, ситуационные и тестовые задания, словарь терминов.

Пособие содержит достаточный объем материала для освоения и применения студентами очного и заочного отделений в учебном процессе для подготовки к практическим занятиям, на рубежном контроле, для выполнения курсовых и дипломных работ.

**Цель учебно-методического пособия:** сформировать у студентов, интернов, провизоров, аспирантов системные знания по актуальным вопросам биофармации, современным способам и методам определения фармацевтической и биологической доступности лекарственных препаратов в различных лекарственных формах.

# **I. ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ**

## **1. РАЗВИТИЕ БИОФАРМАЦИИ**

Несмотря на известные эмпирические наблюдения древних врачей влияния добавок меда и некоторых растительных средств на уровень действия лекарственных веществ, свое развитие биофармация получила значительно позднее. В XIX в. зарубежные и отечественные ученые экспериментально установили зависимость скорости всасывания и эффективности лекарственного вещества от пути его введения; доказали влияние поверхностно-активных веществ на процессы всасывания лекарств. Стала очевидной несостоятельность прежних методов оценки лекарственных препаратов, которые сводились в основном к их товароведческой характеристике и стандартизации по количественному содержанию действующих ингредиентов. Однако эти факты оставались незамеченными фармацией вследствие недостаточного научного обоснования.

На основании только технологического подхода к лекарственным препаратам невозможно было объяснить различие в действии лекарственных препаратов, выпускаемых различными заводами-производителями, хотя содержание в них лекарственных веществ соответствовало норме.

Последующие результаты биофармацевтических исследований оказались настолько значительными, что привели к становлению нового направления — биофармации, отражающей биологическую оценку готовых лекарственных средств и препаратов, решающей вопросы взаимосвязи лекарственных препаратов как особых физико-химических систем, так и макроорганизма как биологической системы.

Большую роль в развитии биофармации сыграли работы зарубежных ученых. При этом несравненно большая заслуга в развитии биофармацевтических исследований при создании новых лекарственных препаратов во второй половине XX в. принадлежит российским ученым И. С. Ажгихину, М. Т. Алюшину,

В. П. Георгиевскому, А. Е. Добротворскому, Л. М. Козловой, И. А. Муравьеву, И. М. Перцеву, Д. П. Сало, А. И. Тенцовой, В. П. Черных и др.

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

В настоящее время биофармации удалось успешно решить ряд задач научной фармации и медицины и оказать существенное воздействие на дальнейшее развитие теории современного лекарствоведения.

Цель биофармации как науки — теоретическое и экспериментальное обоснование создания новых лекарственных препаратов и совершенствование имеющихся с учетом повышения их терапевтического эффекта и уменьшения побочного действия на организм.

Основные направления современных биофармацевтических исследований включают:

- разработку экспериментально-теоретических основ биофармацевтического скрининга;

- изучение влияния фармацевтических и других переменных факторов на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из лекарственных форм;

- изучение фармакокинетики лекарственных препаратов для оптимизации состава вспомогательных веществ и способов введения препаратов;

- изучение механизмов биофармацевтических процессов, происходящих при взаимодействии компонентов готовой лекарственной формы с белками и липидами мембран различных клеток;

- разработку высокочувствительных и избирательных методов анализа фармакологически активных субстанций в биологических жидкостях человека и животных;

- поиск новых модуляторов биодоступности;

- создание новых лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами, которые должны обеспечивать оптимальную биодоступность (БД) действующих веществ;

- изучение биоэквивалентности лекарственных препаратов.

Биофармация становится базисом при разработке состава и технологии лекарственных форм. Особенно тщательное изучение биофармацевтических характеристик лекарств необходимо в тех



лекарственных формах, которые содержат системно действующие лекарственные вещества и в которых процессу абсорбции должен предшествовать процесс высвобождения. Это пероральные, оральные, ректальные, перкутанные (мази, кремы, пасты и др.) лекарственные формы, а также лекарства нового поколения — терапевтические транспортные системы, используемые как для местного, так и для системного лечения. Не менее важным является биофармацевтическое изучение лекарственных форм, предназначенных для локального (местного) применения (глазные, назальные, ушные, ингаляционные, вагинальные препараты). Например, поскольку слизистая оболочка носа, а также легкие способны абсорбировать лекарственные вещества, действующие системно, то с терапевтической точки зрения эти органы могут использоваться значительно шире для лечения различных заболеваний; в связи с этим появляются многочисленные данные о биофармацевтических характеристиках таких лекарственных форм.

Биофармацевтические исследования малоактуальны при разработке инъекционных лекарственных форм, так как при их введении отсутствуют процессы высвобождения и абсорбции, т. е. лекарственное вещество (ЛВ) поступает непосредственно в кровь, а с ней — к нужному органу. Исключение в данном случае составляют парентеральные лекарственные формы, обладающие пролонгированным действием и обеспечивающие равномерную или контролируемую подачу лекарственных веществ в кровоток.

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

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

Содержание приведенных направлений исследовательской работы указывает на то, что биофармацевтические и химико-технологические исследования в области создания и внедрения в медицинскую практику лекарственных препаратов крайне необходимы.

## 2. БИОФАРМАЦИЯ, БРЕНДЫ И ДЖЕНЕРИКИ

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлены две группы препаратов: оригинальные и дженерики (англ. *generic* — общий). Проблема выбора лекарственного препарата из числа оригинальных и дженериковых, в том числе на основании их эквивалентности, является важной как для пациентов, так для врачей и фармацевтических работников.

**Оригинальные препараты (инновационные лекарственные препараты)** — впервые синтезированные или выделенные из сырья растительного, животного или микробиологического происхождения, прошедшие полный цикл доклинических и клинических исследований лекарственные препараты, активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок, как правило, на период от 15 до 25 лет.

По истечении срока действия патента любая фармацевтическая компания может приобрести право на производство собственной версии оригинального лекарственного препарата, т. е. создать воспроизведенный препарат.

**Воспроизведенный лекарственный препарат** — лекарственный препарат, полученный после истечения срока патентной защиты оригинального препарата. Воспроизведенный лекарственный препарат содержит то же действующее вещество в той же дозе и лекарственной форме, как оригинальный, но произведен не разработчиком, а другим производителем и без лицензии разработчика.

**Дженерик** — воспроизведенный лекарственный препарат, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с инновационным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый другим производителем, но не разработчиком оригинального лекарственного препарата и без лицензии разработчика, как правило, после истечения срока патентной защиты и на основании оценки регистрационного досье и определения биоэквивалентности в сокращенном объеме.

Дженерик (генерический лекарственный препарат) содержит не только то же действующее вещество в той же дозе и лекарственной форме, как воспроизведенный лекарственный препарат, но и обладает таким же действием, что и оригинальный препарат. Генерические препараты выпускаются на фармацевтический рынок под международным непатентованным названием (МНН) или новым оригинальным патентованным названием. Достойную конкуренцию на рынке оригинальным лекарственным

препаратам способны составить **марочные дженерики**, например, Энап (КРКА). Учитывая, что создание и изучение дженериков существенно менее затратно по сравнению с оригинальными лекарственными препаратами, генерический препарат всегда дешевле.

Неправомерно механически переносить степень эффективности и безопасности оригинального лекарственного препарата на воспроизведенный лекарственный препарат по ряду существенных причин:

— оригинальные лекарственные препараты изучены по полной программе GXP (международная система обеспечения качества, которая включает требования к проведению доклинических, клинических и постклинических исследований и их производству);

— ведущие компании, работающие на высоком научно-методическом уровне, разрабатывают трудновоспроизводимые лекарственные препараты за счет оптимального сочетания фармацевтических факторов: особых свойств кристаллов лекарственной субстанции, специфических свойств вспомогательных веществ, использования специальных технологических приемов и инновационных технологий, что, как правило, не указывается в патентной литературе.

Таким образом, одной из задач биофармации в настоящее время является научно обоснованное сравнение эффективности и эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов.

### 3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

На терапевтическую активность ЛВ оказывают влияние физиологические, биохимические и фармацевтические факторы. К физиологическим относятся возраст, пол, состояние организма (здоровый или с патологией).

К биохимическим — состояние клеточных мембран, активность клетки, наличие эндогенных субстратов, накапливаемых при различных заболеваниях (билирубин, жирные кислоты и т. д.).

Фармацевтические факторы — факторы, оказывающие влияние на процесс высвобождения и всасывания ЛВ из лекарственной формы.

Лечебный эффект лекарственного средства (ЛС) зависит от совокупного влияния различных факторов на нахождение ЛВ в организме.

При этом на каждом этапе нахождения ЛВ в организме влияние оказывают различные факторы (табл. 1).

Таблица 1

**«Жизненный цикл» лекарства в организме**

<b>Стадии адсорбции</b>	<b>Факторы, влияющие на скорость и полноту степени всасывания (абсорбция) ЛВ</b>
1. Лекарство (ЛВ в ЛФ) в месте введения	Фармацевтические
2. Лекарство в биожидкости на месте всасывания	Физиологические и фармацевтические
3. Лекарство в биожидкости (в крови, тканях)	Биохимические и физиологические
4. Элиминация продуктов биотрансформации ЛВ (через почки, ЖКТ, легкие и др.)	Биохимические

**1-я стадия.** Непосредственный путь введения ЛВ (пероральный, ректальный, нанесение на кожу или слизистую оболочку, инъекционный и т. д.). На данной стадии ЛВ высвобождается из формы (таблетки, суппозитория, мази и др.) и диффундирует до назначенного места всасывания (адсорбция).

**2-я стадия.** Характеризуется переходом ЛВ в биологическую жидкость и всасыванием его. Особенности реакции на ЛВ при старении во многом обусловлены фармакокинетическими причинами: нарушением всасывания, распределения, метаболизма и выведения ЛВ.

**3-я стадия.** Отличается от первых двух тем, что ЛВ или его метаболиты распределяются в кровеносном русле или тканях.

**4-я стадия.** Движение характеризуется биотрансформацией ЛВ и их метаболитов и элиминацией (выведение) конечных продуктов через почки, ЖКТ, легкие, потовые железы. При этом важными являются биохимические факторы.

Активность действующего вещества (лекарственного средства), его высвобождение из лекарственной формы и всасывание находятся в тесной зависимости от фармацевтических факторов, к которым относятся:

— физическое состояние лекарственного вещества;

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

### **3.1. Физическое состояние лекарственного вещества**

Под физическим состоянием лекарственных веществ понимают:

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

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

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

Дисперсность лекарственного вещества оказывает влияние не только на сыпучесть порошкообразных материалов, сыпучую массу, однородность смешивания, точность дозирования, но и на скорость и полноту всасывания лекарственного вещества, а также его концентрацию в биологических жидкостях при любых способах его назначения в виде различных лекарственных форм.

Например, в таблетках, распавшихся в желудке, величина частиц значительно превосходит размер частиц порошка, вследствие чего и концентрация действующего вещества после приема таблетки ниже, чем после приема порошка.

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

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

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

Полиморфизм — это способность химического вещества образовывать в различных условиях кристаллы, отличающиеся друг от друга классом симметрии, или формой, физическими, а иногда и химическими свойствами.

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

Любое ЛВ в соответствующих условиях (растворитель, температура, давление и др.) кристаллизуется в определенной системе с соответствующими физико-химическими характеристиками (растворимость, температура плавления, удельная поверхность, прочность, форма и размер частиц и др.). При изменении условий вещество кристаллизуется в другой системе и обладает другими физико-химическими характеристиками, а следовательно, и другими показателями биологической доступности.

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

Полиморфные модификации одного и того же вещества характеризуются различными константами стабильности, температурой фазового перехода, растворимостью, что в конечном итоге и определяет как стабильность вещества, так и его фармакологическую активность.

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

Процесс растворения также оказывает влияние на эффективность лекарственных препаратов. Растворимость веществ зависит в большей мере от их поверхностных свойств, в том числе от степени их измельчения. Значительное различие в величине частиц лекарственного вещества может привести к неодинаковой скорости всасывания и содержания в биологических жидкостях одного и того же препарата, а следовательно, к возможной его клинической неэквивалентности.

Обычно хорошо растворимые вещества быстрее высвобождаются из лекарственных форм, быстрее всасываются, быстрее проявляют лечебное действие. В то же время для пролонгирования действия более пригодны труднорастворимые лекарственные вещества. Чтобы получить такие лекарственные вещества, иногда создают среду, в которой препарат не растворяется.

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

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

### 3.2. Простая химическая модификация

Простая химическая модификация лекарственных средств — использование лекарственного средства в разных химических соединениях (соль, основание, кислота, эфир, комплексное соединение и др.), в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества.

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

При замене иона водорода в кислоте аскорбиновой на ион натрия последняя приобретает способность изменять в большей степени электролитный баланс организма и проявлять нехарактерные для нее свойства — угнетать функцию инсулярного аппарата у больных сахарным диабетом.

Растворы этмозина, амфотерицина Б и партусистена нельзя готовить на изотоническом растворе, так как происходит явление высаливания. Применять в качестве растворителя раствор глюкозы не рекомендуется при приготовлении растворов веществ щелочного характера. Она уменьшает активность эуфиллина, гексамитилентетрамина, кофеин-бензоата натрия и других лекарственных препаратов вследствие изменения рН среды. Сердечные гликозиды не следует также разбавлять раствором глюкозы, так как они легко подвергаются гидролизу. С раствором глюкозы и натрия хлорида нельзя сочетать эссенциале для инъекций (наблюдается опалесценция раствора).

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

Биофармация уделяет серьезное внимание изучению фактора простой химической модификации, так как его влияние на фармакокинетику лекарственных веществ позволяет значительно повысить эффективность лекарственного вмешательства, уменьшить расход лекарственных препаратов, резко повысить стабильность многих лекарственных веществ и их препаратов.

На основании биофармацевтических исследований было доказано, что произвольная замена какого-либо иона в молекуле лекарственного вещества из технологических или экономических соображений недопустима.



### 3.3. Вспомогательные вещества

Биофармация впервые дала научное обоснование применению вспомогательных веществ и показала полнейшую несостоятельность эмпирического отношения к ним, унаследованного фармацией еще из далекого прошлого.

Благодаря биофармацевтическим работам было установлено, что вспомогательные вещества — это не индифферентная масса, используемая в чисто технологическом отношении. Вспомогательные вещества обладают определенными физико-химическими свойствами и в зависимости от природы субстанции могут усиливать, снижать, изменять характер действия лекарственных веществ под влиянием различных причин и сочетаний (комплексобразования и адсорбции, молекулярных реакций и т. д.), в результате чего могут резко изменяться скорость и полнота всасывания лекарственного препарата. Взаимодействие между лекарственными и вспомогательными веществами происходит как в процессе приготовления лекарственных препаратов, так и в процессе их хранения.

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

Вспомогательные вещества могут свести к минимуму терапевтическое действие лекарственного вещества, усилить его вплоть до токсического проявления или вовсе изменить.

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

Фенобарбитал в полиэтиленгликоле слабо растворяется и, как следствие, не всасывается. Комплексы теофиллинфенобарбитал и кальций тетрациклиновый — труднорастворимые соединения и практически не всасываются.

Глинистые минералы обладают адсорбционными свойствами и задерживают высвобождение алкалоидов, анестетиков,

антибиотиков и других препаратов. Магния трисиликат и магния оксид способствуют деструкции стероидных гормонов. Известные антиоксиданты натрия сульфит, бисульфит и метабисульфит, введенные в буферный раствор тиамина ( $\text{pH} = 3,5$ ), разрушают его до тиазола.

Вспомогательные вещества могут не только снижать фармакологическое действие лекарственных средств, но и образовывать соединения, которые, наоборот, характеризуются высокой степенью растворения и БД (например, ПВП с преднизолоном; поливинилпирролидон с гризеофульвином; ПВП с салициламином; сорбит с салициловой кислотой; норсульфазол с мочевиной).

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

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

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

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

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

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

Замена вазелин-ланолиновой основы на полиэтиленгликолевую в комбинированной мази «Левосин» позволила в 20–80 раз повысить ее антимикробное действие.

Таким образом, нельзя провести четкой границы между действующим и вспомогательным веществами в лекарственной

форме и поэтому современная фармацевтическая наука выдвигает требование при разработке новых лекарственных средств: установить степень влияния вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность лекарств. Необоснованное применение вспомогательного вещества может привести к снижению, усилению, изменению лечебного эффекта или полной потере лечебного действия лекарственного вещества.

### **3.4. Вид лекарственной формы и пути ее введения в организм**

Многочисленными исследованиями влияния лекарственной формы на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов установлено, что оптимальная активность лекарственного вещества достигается только при его назначении в рациональной лекарственной форме.

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

Лекарственная форма — это материальная норма проявления диалектического единства действующих и вспомогательных веществ, а также технологических операций, которые обеспечивают оптимальное терапевтическое действие лекарственного препарата.

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

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

На основании многочисленных биофармацевтических исследований и научного обоснования влияния данного фактора

можно создавать лекарственные препараты с заданными фармакокинетическими свойствами, в которых заложен определенный фармакологический эффект: синергизм, потенцирование, антагонизм, пролонгирование, дифференцированное или направленное действие, расширение антибактериального спектра и др.

Замена таблетированных форм теофиллина, эуфиллина, дипрофиллина, дигоксина на ректальные суппозитории значительно увеличивает их биологическую доступность. Применение ректальных форм этих препаратов позволяет уменьшить их дозу. Суппозиториями можно заменить введение этих препаратов в виде инъекций, так как ректальный путь введения по биодоступности приравнивается к инъекционному и позволяет не травмировать больного. Широко известный противоишемический препарат «Тринитролонг» лучше вводить в виде пластинок. Эта лекарственная форма позволяет индивидуально дозировать препараты, обеспечивая бесперебойное и максимальное терапевтическое действие. Так, взамен обычных капсул амоксициллина (БД 75 %) выпускается препарат «Флемоксина сольутаб» (БД 95 %).

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

### **3.5. Технологический процесс**

В аптеках и на заводах лекарственные препараты готовятся в точном соответствии с положениями общей технологии и оцениваются исходя из товароведческих принципов по массе, консистенции, геометрической форме, содержанию действующих веществ и др.

Открытие в условиях клиники зависимости терапевтической эффективности лекарственных препаратов от способов их приготовления означало принципиально новое понимание процессов фармацевтической технологии.

В настоящее время доказано, что способ получения лекарственного препарата во многом определяет стабильность лекарственного вещества, скорость его высвобождения из лекарственной формы, интенсивность всасывания и в конечном итоге его терапевтическую эффективность.

Например, благодаря популярности таблеток, их преимущественному применению по сравнению с другими лекарственными формами, они стали одной из основных лекарственных форм в середине XX в. и оказались наиболее изученными в фармацевтическом и биофармацевтическом отношениях. Более того, широкому исследованию подвергаются все стадии получения таблеток с целью выяснения влияния постадийных операций на их физико-механические свойства и фармакотерапевтическую эффективность. Особенно тщательному экспериментальному изучению подверглись такие операции, как грануляция, прессование, сушка и т. д. Теоретически и опытным путем уже в 60-е годы прошлого столетия была обоснована необходимость рационального селективного подхода к выбору стадий таблетирования при приготовлении таблеток.

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

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

### **3.6. Фармацевтические факторы и фармакокинетика**

Современные биофармацевтические исследования направлены на установление зависимости между фармакокинетическими характеристиками препаратов с целью выбора физико-химических параметров, лекарственной формы и пути введения, вспомогательных веществ и технологического процесса.

Степень фармакологического действия препарата зависит прежде всего от количества лекарственного вещества, всасывающегося в организм. В свою очередь на процесс всасывания влияет

такой фармацевтический фактор, как лекарственная форма и путь ее введения, правильный подбор которых создает необходимые условия для высвобождения и транспорта веществ с места введения в область фармакологического действия. При высвобождении лекарственного вещества из лекарственной формы немаловажную роль играют также его физико-химические свойства (например, степень дисперсности, растворимость, липофильность и др.), природа вспомогательных веществ и их количество, а также эндогенные факторы организма.

Процесс всасывания зависит от физико-химических свойств лекарственного вещества. Повысить всасываемость ионогенных гидрофильных лекарственных средств можно путем использования липофильных противоионов, а чтобы ускорить трансдермальную доставку лекарственных веществ, прибегают к помощи так называемых промоторов. В качестве лекарств, используемых для введения в состав трансдермальных композиций, описаны диклофенак, атропина сульфат, скополамина гидробромид и др.

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

Стереофармакокинетика. При использовании в медицинской практике хиральных препаратов, имеющих в структуре один или несколько оптически активных центров (смесь энантиомеров), существенно меняется фармакологическая активность.

На метаболизм значительное влияние оказывает простая химическая модификация. Новая функциональная группа, введенная в молекулу вещества, в результате химических реакций, протекающих в организме, изменяет характер и силу терапевти-

ческого действия как в сторону повышения его фармакологической активности (пролекарства), так и в сторону его снижения. При этом изменяется эффект первого прохождения через печень, которая является основным органом метаболизма большинства лекарственных препаратов. В результате метаболизма соединение может стать электрофильным по химической природе и взаимодействовать с биологическими макромолекулами, вызывая токсические явления, мутагенез, канцерогенез и т. п.

При выделении препаратов также необходимо учитывать фармацевтические факторы. Среди физико-химических характеристик препарата, влияющих на экскрецию, большое значение имеет относительная молекулярная масса. Так, с мочой выводятся вещества, имеющие молекулярную массу менее 300. Если молекулярная масса более 300, пропорциональная часть лекарственного препарата выделяется с желчью.

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

#### 4. БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДОСТУПНОСТЬ И ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

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

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, мерой биологической доступности является отношение (в процентах) количества всосавшегося лекарственного вещества, назначенного в исследуемой лекарственной форме (А), к количеству всосавшегося того же лекарственного вещества, назначенного в той же дозе, но в виде стандартной лекарственной формы (Б), т. е.  $БД = (А/Б) \cdot 100$ .

Чаще всего БД лекарства определяют путем сравнительного изучения изменений концентрации лекарственного вещества в плазме крови при назначении исследуемой и стандартной лекарственных форм. Если в качестве стандартной лекарственной формы используется раствор для внутривенного введения (внутривенные инъекции, инфузии), который обеспечивает 100 % БД, можно определить абсолютную БД (АБД).

Она определяется путем измерения площади под кривой изменения концентрации вещества в плазме или сыворотке крови во времени. Площадь под кривой «концентрация — время» ( $AUC$  — аббревиатура от англ. *area under curve* — площадь под кривой) — это площадь фигуры, ограниченной фармакокинетической кривой и осями координат ( $AUC = C_0/K_{el}$ , где  $C_0$  — начальная концентрация вещества в сыворотке крови;  $K_{el}$  — константа скорости элиминации). При линейности кинетики препарата в организме величина  $AUC$  пропорциональна общему количеству (дозе) препарата, попавшего в системный кровоток. Часто определяют площадь под частью кривой (от нуля до некоторого времени  $t$ ). Этот параметр обозначают как  $AUC_t$ , например от 0 до 8 часов —  $AUC_8$ . АБД равна отношению  $AUC$  после введения исследуемым методом (перорально, внутримышечно или другим) к  $AUC$  после внутривенного введения.

Важным показателем является также относительная БД (ОБД), которая характеризует относительную степень всасывания лекарственного вещества из испытуемого лекарственного препарата и препарата сравнения. ОБД определяется для различных серий лекарственных препаратов при изменении технологии производства и для препаратов, произведенных различными фирмами. Обычно ОБД устанавливают для лекарственных препаратов при одном и том же пути введения, но можно определять ОБД и при разных путях введения. Для определения ОБД используются данные об уровне содержания лекарственного вещества в крови или его экскреции с мочой после однократного или многократного введения. Достоверность полученных результатов значительно увеличивается при использовании перекрестного метода исследования, что позволяет устранить различия, связанные с влиянием физиологического и патологического состояния организма на БД лекарственного вещества.

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



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

С понятием биодоступности тесно связано понятие биоэквивалентности. Два лекарственных средства считаются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую БД лекарственного вещества после назначения в одинаковой дозе и одинаковой лекарственной форме. По регламенту ВОЗ (1994, 1996) и ЕС (1992), различия в фармакокинетических показателях для биоэквивалентных препаратов не должны превышать 20 %.

Перевод воспроизведенного препарата в категорию дженериков основывается на соответствии таких показателей, как эквивалентность, стабильность, соблюдение производителем требований GMP, соответствие современным фармакопейным требованиям исходных субстанций, готового продукта и упаковки. Доказательство взаимозаменяемости воспроизведенного и оригинального лекарственных препаратов в первую очередь должно быть основано на определении эквивалентности. Различают химическую, фармацевтическую, биологическую и терапевтическую эквивалентность.

**Химические эквиваленты** — лекарственные препараты, содержащие одни и те же лекарственные вещества (субстанции) в равных дозировках, выпускаемые в одинаковых лекарственных формах, полностью соответствующие по физико-химическим показателям требованиям нормативной документации, но изготовленные различными способами.

Мерой химической эквивалентности лекарственных препаратов являются товароведческие показатели (подлинность, количественное содержание лекарственного вещества и т. д.). Химическая эквивалентность не обязательно подразумевает биоэквивалентность лекарственных препаратов, поскольку различия во вспомогательных веществах и процессах производства могут привести к более быстрому или более медленному поступлению лекарственного вещества в кровь.

**Фармацевтические эквиваленты** — химические эквиваленты, которые обеспечивают одинаковую степень и скорость высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы. Мерой фармацевтической эквивалентности являются показатели фармацевтической доступности (распадаемость, растворение).

**Биологические эквиваленты** — химические эквиваленты, применение которых обеспечивает одинаковую степень абсорбции (всасывания) лекарственного вещества в зависимости от содержания препарата в биологических жидкостях организма. Мерой биологической эквивалентности является биологическая доступность.

**Терапевтические эквиваленты** — химические эквиваленты, которые при применении проявляют идентичную эффективность в отношении одного и того же заболевания и сопоставимую безопасность для организма.

Мера терапевтической эквивалентности — равноценное изменение симптоматики заболеваний в результате лекарственного вмешательства.

**Идеальной мерой измерения эквивалентности** лекарственных препаратов является терапевтическая эквивалентность. Однако терапевтическая эквивалентность оценивается достаточно редко, поскольку необходимо учитывать и оценивать многочисленные факторы, включая индивидуальные особенности отдельного организма, стадию развития патологического процесса, степень тяжести и наличие сопутствующих заболеваний. Кроме того, для определения терапевтической эквивалентности необходимо привлечение ряда специалистов, достаточно большого количества аппаратуры и т. д.

На практике наиболее подходящим методом доказательства эквивалентности терапевтического действия лекарственных препаратов, являющихся химическими эквивалентами, является поэтапное определение фармацевтической и биологической эквивалентности, установление которых представляет менее сложную и трудоемкую задачу. В основе данной замены лежит экспериментально установленная тесная корреляционная связь между биологической и терапевтической эквивалентностью, так как существует прямо пропорциональная связь между количеством лекарственного вещества, высвободившимся из лекарственной формы и всосавшимся в кровь, и выраженностью фармакотерапевтического действия.

## 5. ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВ

К основным показателям биодоступности ЛС (рис. 1) относятся:

— максимум (пик) концентрации лекарственного вещества в крови;

— время достижения максимальной концентрации;  
 — площадь под кривой изменения концентрации лекарственного вещества в плазме или сыворотке крови во времени.

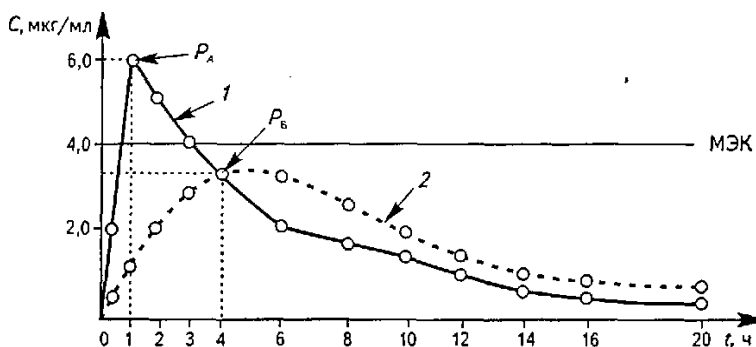


Рис. 1. Динамика концентрации ( $C$ ) лекарственного вещества после применения его в двух лекарственных формах: 1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б;  $P$  — пик концентрации лекарственного вещества; МЭК — минимальная эффективная концентрация

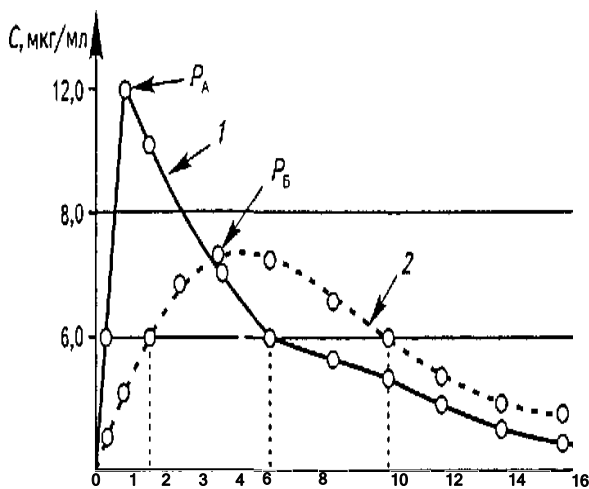


Рис. 2. Определение минимальной токсической концентрации (МТК) и минимальной эффективной концентрации (МЭК) лекарственного вещества по динамике его концентрации в крови при применении в двух лекарственных формах (А и Б): 1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б;  $P$  — пик концентрации лекарственного вещества;  $AUC_A = 34,4$  (мкг/мл)-ч,  $AUC_B = 34,2$  (мкг/мл)-ч

Кинетика концентрации в крови одного и того же вещества, содержащегося в различных лекарственных формах (А и Б) (рис. 2). Горизонтальной линией отмечена **минимальная эффективная концентрация** (МЭК), при которой данное вещество оказывает терапевтическое действие (4 мкг/мл). При этом видно, что в лекарственной форме Б ЛВ хотя и полностью всасывается, но терапевтического действия не оказывает, так как не достигает МЭК.

Вторым важным параметром является время достижения максимальной концентрации вещества в биологической жидкости  $P$ , поскольку отражает скорость всасывания вещества и скорость наступления терапевтического эффекта (см. рис. 2).

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

В то же время площади под этими кривыми одинаковы:  $AUC$  для лекарственной формы А равна 34,4 (мкг/мл)-ч; для Б — 34,2 (мкг/мл)-ч, следовательно, обе лекарственные формы обеспечивают поступление в кровь одинакового количества лекарственного вещества. Однако они отличаются по степени абсорбции и скорости достижения МЭК лекарственного вещества, что оказывает большое влияние как на количественные, так и на качественные параметры их терапевтического действия, а это значит, что их нельзя отнести к биоэквивалентным лекарственным препаратам.

Пропорциональная связь между количеством лекарственного вещества, достигшим большого круга кровообращения, и интегралом функции, описывающей временную зависимость концентрации лекарственного вещества в крови, является основой закона Доста.

Следствие этого закона гласит, что в тех случаях, когда полный анализ фармакокинетических параметров провести трудно, степень БД лекарственного средства может быть установлена по величине отношения площадей ( $AUC$ ) под фармакокинетическими кривыми, полученными при введении лекарственного средства в изучаемой —  $R$  и стандартной —  $S$  лекарственных формах. В данном случае определение степени БД проводят по следующей формуле:

$$\text{БД} = \frac{AUC_R \cdot \text{доза}_S}{AUC_S \cdot \text{доза}_R} \cdot 100 \%,$$

где БД — степень биологической доступности;

$AUC_R$  — площадь под фармакокинетической кривой исследуемой лекарственной формы;

$AUC_S$  — площадь под фармакокинетической кривой стандартной лекарственной формы;

доза<sub>R</sub> — доза лекарственного средства в исследуемой лекарственной форме;

доза<sub>S</sub> — доза лекарственного средства в стандартной лекарственной форме.

Первое слагаемое этой суммы может быть найдено планиметрически, например, методом трапеции, предусматривающим аппроксимацию отдельных участков фармакокинетической кривой отрезками прямых. Для расчета площади под фармакокинетической кривой методом трапеции строят в прямоугольной системе координат график зависимости изменения концентрации препарата в биологической жидкости от времени введения лекарственного средства. Площадь, образованную осями ординат, абсцисс и полученной кривой фармакокинетики, разбивает на  $n$ -число прямолинейных трапеций, заменив каждую дугу кривой хордой, которая соединяет конечные точки участков прямой линией (рис. 3).

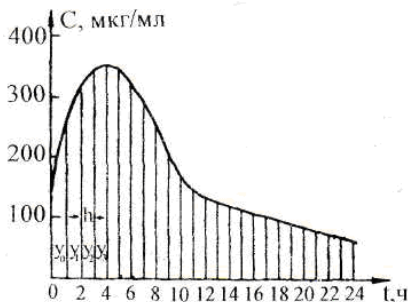


Рис. 3. Разбивка фармакокинетической кривой на трапеции

Расчет проводят по формуле:

$$AUC = h \cdot \left( \frac{Y_0 + Y_n}{2} \right) + Y_1 + Y_2 + \dots + Y_{n-1},$$

где  $AUC$  — площадь под фармакокинетической кривой для времени от 0 до  $t$ , ч;

$h$  — расстояние на оси абсцисс между сторонами отдельных трапеций;

$Y_0, Y_n, Y_{n-1}$ , — высота (по оси ординат) соответственно начальной, конечной и предпоследней сторон трапеции;  
 $Y_1, Y_2$  — высота сторон отдельной трапеции.

$$AUC^{t \rightarrow \infty} = \frac{Ct_n}{Ka \text{ или } Kcl},$$

где  $Ct_n$  — концентрация лекарственного вещества в последней пробе;  
 $Kcl$  — константа скорости элиминации;  
 $Ka$  — константа скорости всасывания.

### Определение площади под фармакокинетической кривой

Площадь под фармакокинетической кривой ( $AUC$ ) определяется по сумме площадей ( $AUC_1 + AUC_2 + \dots + AUC_n$ ), на которые ее можно разбить (рис. 4).

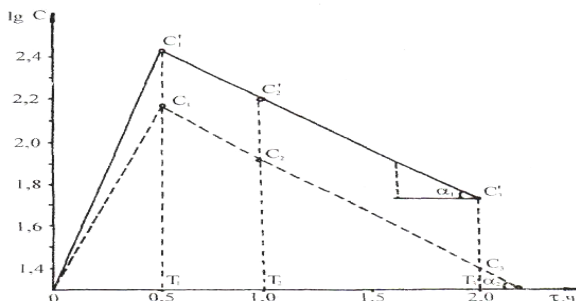


Рис. 4. Зависимость концентрации стрептоцида ( $C$ ), поступившего в кровь из различных лекарственных форм, от времени ( $t$ , ч) в полулогарифмических координатах

Площадь будет складываться из площадей прямоугольного треугольника и трапеции. Площадь прямоугольного треугольника ( $AUC_1$ ) равна полупроизведению катетов  $\frac{OT_1 \cdot T_1 C_1}{2}$ .

Площадь трапеции ( $AUC_2$ ) равна полусумме оснований трапеции, умноженной на высоту  $\frac{C_1 T_1 + C_2 T_2}{2} \cdot T_2 T_1$ . Подставляя полученные данные в приведенные формулы, получаем площадь под фармакокинетической кривой.

### Определение константы элиминации

Константа элиминации  $K_{cl}$  ( $\text{tg}\alpha$ ) определяется графически как  $\text{tg}$  угла, образующийся при пересечении оси абсцисс и фармакокинетической кривой концентрации стрептоцида в полулогарифмических координатах, или угловой  $K_{cl}$ .

Мазь на ПЭГ-геле:

$$K_{cl} = \text{tg}\alpha_1 = 21 \text{ мм} / 20 \text{ мм} = 1,05 \text{ (ч}^{-1}\text{)}.$$

Суппозитории на основе ПЭГ:

$$K_{cl} = \text{tg}\alpha_2 = 16 \text{ мм} / 20 \text{ мм} = 0,8 \text{ (ч}^{-1}\text{)}.$$

**Определение константы всасывания.** Определение константы всасывания  $K_a$  производится как произведение  $\epsilon$  на константу  $K_{cl}$  элиминации:  $K_a = \epsilon \cdot K_{cl}$ .

$\epsilon$  — находится по таблице Доста (табл. 3) по значению произведения константы элиминации и времени достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в крови.

Мазь на ПЭГ-геле:

$$\begin{aligned} K_{cl} \cdot t_{\max} &= 1,05 \cdot 0,5 = 0,525 \text{ (ч}^{-1}\text{)}, \\ K_a &= 1,05 \cdot 3,25 = 3,4125 \text{ (ч}^{-1}\text{)}, \quad \epsilon = 3,25. \end{aligned}$$

Суппозитории на основе ПЭГ:

$$\begin{aligned} K_{cl} \cdot t_{\max} &= 0,8 \cdot 0,5 = 0,4 \text{ (ч}^{-1}\text{)}, \\ K_a &= 0,8 \cdot 5,0 = 4,0 \text{ (ч}^{-1}\text{)} \quad \epsilon = 5,0. \end{aligned}$$

Таблица 3

**Определение константы всасывания по Dost F. H.**  
(Соловьев В. Н. «Стратегия современной химиотерапии  
бактериальных инфекций». М., 1973)

$\epsilon$	$K_{cl} \cdot t_{\max}$	$\epsilon$	$K_{cl} \cdot t_{\max}$	$\epsilon$	$K_{cl} \cdot t_{\max}$
0,01	4,652	4,1	0,455	9,0	0,275
0,02	3,992	4,2	0,448	9,1	0,273
0,03	3,615	4,3	0,442	9,2	0,271
0,04	3,353	4,4	0,436	9,3	0,269
0,05	3,153	4,5	0,430	9,4	0,267
0,06	2,980	4,6	0,424	9,5	0,265
0,07	2,859	4,7	0,418	9,6	0,263

$\dot{\varepsilon}$	$Kcl \cdot t_{\max}$	$\dot{\varepsilon}$	$Kcl \cdot t_{\max}$	$\dot{\varepsilon}$	$Kcl \cdot t_{\max}$
0,08	2,745	4,8	0,412	9,7	0,261
0,09	2,646	4,9	0,407	9,8	0,259
0,1	2,558	5,0	0,402	9,9	0,257
0,2	2,012	5,1	0,397	10	0,256
0,3	1,720	5,2	0,392	11	0,240
0,4	1,526	5,3	0,388	12	0,226
0,5	1,386	5,4	0,383	13	0,126
0,6	1,276	5,5	0,379	14	0,203
0,7	1,188	5,6	0,374	15	0,193
0,8	1,115	5,7	0,370	16	0,184
0,9	1,054	5,8	0,366	17	0,176
1,0	1,000	5,9	0,362	18	0,169
1,1	0,953	6,0	0,358	19	0,163
1,2	0,912	6,1	0,354	20	0,157
1,3	0,872	6,2	0,351	21	0,152
1,4	0,841	6,3	0,347	22	0,147
1,5	0,811	6,4	0,344	23	0,143
1,6	0,784	6,5	0,340	24	0,138
1,7	0,759	6,6	0,337	25	0,134
1,8	0,736	6,7	0,334	26	0,130
1,9	0,715	6,8	0,330	27	0,127
2,0	0,695	6,9	0,327	28	0,123
2,1	0,676	7,0	0,324	29	0,120
2,2	0,658	7,1	0,321	30	0,117
2,3	0,641	7,2	0,318	40	0,095
2,4	0,625	7,3	0,315	50	0,079
2,5	0,610	7,4	0,313	60	0,069
2,6	0,596	7,5	0,310	70	0,062
2,7	0,583	7,6	0,307	80	0,055
2,8	0,571	7,7	0,305	90	0,050
2,9	0,560	7,8	0,302	100	0,047
3,0	0,549	7,9	0,299	200	0,027
3,1	0,539	8,0	0,297	300	0,019
3,2	0,529	8,1	0,294	400	0,015
3,3	0,519	8,2	0,292	500	0,013
3,4	0,510	8,3	0,289	600	0,011
3,5	0,501	8,4	0,287	700	0,009
3,6	0,493	8,5	0,285	800	0,008
3,7	0,487	8,6	0,283	900	0,007
3,8	0,477	8,7	0,281	1000	0,006
3,9	0,469	8,8	0,79		0,000
4,0	0,462	8,9	0,277		



Проведенные исследования методом *in vivo* показали, что всасывание лекарственного вещества из суппозитория почти в два раза выше, чем из мази. Этот вывод подтверждается расчетом фармакокинетических параметров: площадь под фармакокинетической кривой для суппозитория почти в 1,5 раза выше, чем для мази; константа всасывания также выше для суппозитория, а константа элиминации, наоборот, меньше для суппозитория, чем для мази.

Экспериментальными исследованиями подтверждено, что за одно и то же время концентрация стрептоцида, поступившего в кровь из суппозитория, была больше, чем из мази, а, следовательно, и терапевтический эффект суппозитория будет проявляться более активно.

## 6. ВЛИЯНИЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ НА БИОДОСТУПНОСТЬ ЛВ

Путь введения оказывает значительное влияние на БД ЛВ. Основные пути введения представлены на рис. 5.

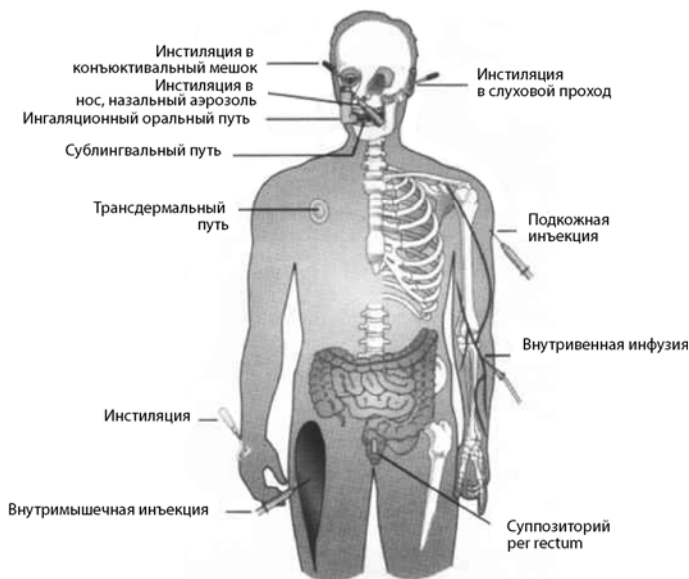


Рис. 5. Пути введения ЛВ (*Consilium provisorum*, 2002, № 1, т. 2)

## 6.1. Пероральный способ введения

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

В период приема пищи и после него кислая среда желудка достигает  $\text{pH} = 2,9\text{--}3,0$ , а тонкого кишечника —  $8,0\text{--}8,4$ , что оказывает значительное влияние на ионизацию, стабильность лекарств, скорость их прохождения по пищеварительному тракту и всасывание в кровь. Так, кислота ацетилсалициловая при рН секреторного желудка от 1 до 3 находится практически полностью в неионизированной форме и вследствие этого (за счет хорошей растворимости в липидах) практически полностью всасывается. Прием аспирина вместе с пищей увеличивает количество препарата, превращающегося в форму соли, скорость его всасывания в желудке снижается до значений, примерно совпадающих со скоростью всасывания аспирина в тонком кишечнике, а БД в целом снижается.

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

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

Состав и температура пищи также влияют на процесс всасывания лекарственного вещества. Обычная смешанная пища содержит вещества растительного, животного и минерального происхождения: белки, жиры, углеводы, аминокислоты, жирные кислоты, глицерин, дубильные вещества (в чае, хурме); кофеин (в чае, кофе); серотонин (в крапиве, арахисе, бананах, ананасах); тирамин (в сыре, бананах, фасоли, сельди, кофе, пиве, вине, пе-

чени цыплят); оксалаты (в ревене, сельдерее, щавеле, шпинате); стерины; фитостерины; ионы тяжелых металлов и другие химически и фармакологически активные вещества. Кроме того, в пищу вводятся различные пищевые добавки, которые могут активно взаимодействовать с лекарственными веществами и влиять на их биологическую доступность — в одних случаях повышать растворимость и всасывание лекарств, в других, образуя нерастворимые или труднорастворимые комплексы (например, с белками, дубильными веществами, дипептидами) с составными частями пищи, уменьшать их всасывание.

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

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

Наличие в пище большого количества углеводов (сахар, конфеты, варенье) замедляет моторику желудка, задерживает всасывание в кишечнике изониазида, кальция хлорида. Пища замедляет всасывание феноксиметилпенициллина, натриевой соли оксациллина, ампициллина, рифампицина, линкомицина гидрохлорида, кислоты ацетилсалициловой, глибенкламида, изониазида и т. д.

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

Жидкость, которая используется для запивания, также может оказывать влияние на процесс всасывания ЛВ. Часто, чтобы

замаскировать неприятный вкус и запах лекарственных веществ, используют различные фруктово-ягодные или овощные соки, тонирующие напитки, сиропы, молоко. Большинство фруктово-ягодных и овощных соков кислые и могут разрушать кислотонестойчивые соединения, например, ампициллина натриевую соль, циклосерин, эритромицин (основание), бензилпенициллина калиевую соль. Соки могут замедлить всасывание ибупрофена, фуросемида, усилить фармакологический эффект адебита, барбитуратов, диакарба, невигамона, нитрофуранов, салицилатов. Фруктовые соки и напитки содержат дубильные вещества, которые осаждают дигитоксин, кофеин-бензоат натрия.

Некоторые лекарства, обладающие раздражающим действием на слизистую ЖКТ, запивают молоком. С молоком и молочными продуктами смешивают лекарства для приема их грудными детьми. Молоко может изменять лекарственную субстанцию и уменьшать БД, например, бензилпенициллина, цефалексина.

Некоторые больные, принимая лекарство, не запивают его вовсе, что не рекомендуется делать, поскольку капсулы, таблетки, драже, прилипая к отдельным частям внутренней поверхности пищевода и ЖКТ, разрушаются, не достигая места всасывания.

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

## **6.2. Ректальный путь введения**

Ректальный путь введения лекарств (через прямую кишку) обеспечивает их быстрое всасывание (7–10 мин). Значительное влияние на БД при данном способе введения оказывают индивидуальные особенности кровоснабжения прямой кишки, состояние ее слизистой (с возрастом при систематическом употреблении слабительных и недостатке растительной клетчатки в пище функциональное состояние слизистой кишки ухудшается). Железы слизистой оболочки толстой кишки выделяют жидкий щелочной секрет (рН иногда превышает 9). Изменения рН кишечника, так же, как изменения рН желудка, существенно влияют на степень ионизации и всасывание лекарственных веществ.

На процесс кишечной абсорбции оказывают воздействие вегетативная нервная система, эндокринная система, биологически активные пептиды.

Кроме того, ряд заболеваний прямой кишки (геморрой, трещины аноректальной области, проктит) ухудшают БД лекарственных препаратов, вводимых ректально.

### **6.3. Ингаляционный путь введения**

При данном пути введения на БД препаратов могут повлиять сопутствующие заболевания бронхолегочной системы, курение (как фактор, способствующий развитию хронического бронхита с соответствующей перестройкой структуры стенки бронхов), а также состояние кровообращения в бронхопульмональной системе.

### **6.4. Влияние на биодоступность лекарственных веществ других факторов**

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

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

У детей до полутора лет БД лекарств, принятых внутрь, лишь немногим отличается от таковой у взрослых. Однако их всасывание (и активное, и пассивное) происходит очень медленно.

Значительное влияние на БД ЛВ могут оказывать *биоритмы*. В основе биологической ритмики организма лежит ритмика обмена веществ. У человека обменные (преимущественно катаболические) процессы, обеспечивающие биохимическую основу активности, ночью достигают минимума, тогда как биохимические процессы, обеспечивающие накопление субстратных и энергетических ресурсов, достигают максимума. Главным фактором,

определяющим биологическую ритмику, являются условия существования организма. Сезонные и особенно суточные ритмы выступают как бы в роли дирижеров всех колебательных процессов организма, и поэтому внимание ученых более всего сосредоточено на изучении этих ритмов.

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

В течение суток наблюдается неодинаковая чувствительность организма к оптимальным и токсическим дозам лекарств. В эксперименте установлена 10-кратная разница летальности крыс от элениума и других препаратов этой группы в 3 ч ночи по сравнению с 8 ч утра. Транквилизаторы проявляют максимальную токсичность в активную фазу суток, совпадающую с высокой двигательной активностью. Их наименьшая токсичность отмечена во время нормального сна.

Острая токсичность адреналина гидрохлорида, эфедрина гидрохлорида, мезатона и других адреномиметиков увеличивается днем и значительно уменьшается ночью. А острая токсичность атропина сульфата, платифиллина гидротартрата, метацина и других холинолитиков намного выше ночью, в неактивную фазу суток. Большая чувствительность к снотворным и наркозным средствам наблюдается в вечерние часы, а к анестетикам в стоматологии — в 14–15 ч дня (в это время и рекомендуется удалять зубы).

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

Следующим фактором, оказывающим значительное влияние на БД ЛВ, являются *патологические процессы и индивидуальные особенности организма*. Многие патологические процессы приводят к нарушению барьерной функции биологических мембран, изменению проницаемости биологических барьеров. В первую очередь это патологические процессы, способствующие свободнорадикальному (пероксидному) окислению липидов, воспалительные процессы, приводящие к активации фосфолипаз и гидролизу ими мембранных фосфолипидов, изменению электролитного гомеостаза тканей, что вызывает механическое (осмо-

тическое) растяжение мембран, обуславливает измененную реактивность клеток и тканей по отношению к лекарственным веществам (часто в комбинации с влиянием и на фармакокинетику). Например, стресс может усилить процесс возбуждения и ослабить торможение в коре головного мозга.

*Алкоголь* также оказывает влияние на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов. Объясняется это следующим механизмом:

- изменением проницаемости гистогематических барьеров вследствие нарушения текучести липидных мембран при их взаимодействии с этанолом;

- изменением структуры и функции клеточных мембран, нарушение проникновения лекарственных веществ через биомембраны;

- изменением структуры и функции ферментов ( $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ -АТФазы,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы, 5-нуклеотидазы, ацетилхолин-эстеразы, аденилатциклазы, ферментов митохондриальной электронно-транспортной цепи);

- повышением секреции желудочной слизи и снижением всасывания лекарств в желудке;

- переключением системы микросомальной неспецифической ферментативной оксидазной окисляющей системы печени на окисление этанола, в результате чего происходит снижение уровня окисления других эндогенных и экзогенных лигандов;

- индукцией микросомальных ферментов печени и как следствие изменением скорости и уровня биотрансформации лекарственных веществ.

## 7. БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

*Контингент исследуемых* при изучении биоэквивалентности должен быть максимально однородным. Чтобы снизить разброс получаемых данных, испытания препаратов проводятся на здоровых добровольцах. Могут привлекаться лица обоего пола в возрасте от 18 до 55 лет. Масса тела испытуемых не должна выходить за 20 %-е пределы возрастной физиологической нормы для данного пола. Предпочтительно, чтобы испытуемые были некурящими. Перед началом исследований необходимо провести тщательный сбор анамнеза, а также обследовать испытуемых с помощью стандартных лабораторных тестов для исключения лиц с нарушениями функции элиминирующих органов (печень, почки) и сердечно-сосудистой системы. До и в процессе испытаний можно проводить специальные медицинские обследования, необходимость которых обусловлена особенностями фармакологических свойств изучаемого препарата.

В некоторых случаях вместо здоровых добровольцев в исследуемую группу включаются пациенты с определенными заболеваниями.

Минимальное число испытуемых, необходимое для исследования биоэквивалентности, составляет 12 человек. Все добровольцы должны быть информированы о целях и процедуре проведения испытаний, что документируется в специальном «Информированном согласии».

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

Для всех испытуемых должны быть созданы стандартные условия: пищевой и водный режим (стандартная диета в течение 1-х суток до исследования и в течение всего его проведения); полное исключение приема каких-либо других лекарственных средств в течение 2-х сут до приема изучаемых препаратов и в период проведения фармако-кинетического исследования; исключение употребления алкоголя, кофеина, наркотических средств, концентрированных соков; стандартный двигательный режим и режим дня.

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

Исследования биоэквивалентности проводятся с одной дозировкой (желательно наибольшей) данного генерического пре-



парата в данной лекарственной форме, даже если для регистрации она заявлена в нескольких дозировках. В случае лекарственных форм пролонгированного типа действия биоэквивалентность следует проверять для каждой дозы отдельно.

Особенностью данных исследований биоэквивалентности является то, что каждый из испытуемых получает как изучаемый препарат, так и препарат сравнения.

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

### **7.1. Отбор проб крови при изучении биоэквивалентности**

Биоматериалом, в котором следует определять концентрацию лекарственного средства при исследованиях биоэквивалентности, являются плазма, сыворотка или цельная кровь. Схема отбора проб, как в любом фармакокинетическом исследовании, определяется формой кривой «концентрация  $C$  — время  $t$ ». Чем сложнее форма, тем чаще следует отбирать пробы. Время отбора проб должно обеспечивать получение для каждого фрагмента фармакокинетической кривой нескольких точек: не менее двух для фазы первоначального возрастания концентрации и не менее пяти — для фазы ее снижения. Общая продолжительность наблюдения за концентрацией лекарственного средства должна быть не менее чем в 4 раза больше периода полувыведения.

Для определения концентрации лекарственных средств в плазме, сыворотке или цельной крови могут быть использованы различные методы (физико-химические, иммунологические, микробиологические и др.), обеспечивающие возможность уверенного слежения за концентрацией препарата при выбранных условиях фармакокинетического исследования, в частности его длительности, и отвечающие общим требованиям избирательности, точности, воспроизводимости.

## 7.2. Оценка биоэквивалентности

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

Индивидуальные значения площади под кривыми «концентрация — время» —  $AUC$  (как в пределах длительности наблюдения за концентрацией лекарственного средства —  $AUC_j$ , так и в пределах от 0 до  $\infty$  —  $AUC_L$ ), максимальной концентрации  $C_{max}$  и времени ее достижения  $t_{max}$  следует рассчитать по данным «концентрация—время», установленным у каждого испытуемого для каждого из изученных препаратов. Значения параметров  $AUC$ ,  $C_{max}$  и  $t_{max}$  могут быть оценены как модельными методами (путем описания данных «концентрация лекарственного средства  $C_u$  — время» математической моделью), так и внемоделными методами (наибольшее из измеренных значений концентрации —  $C_{max}$  и соответствующее время наблюдаемого максимума —  $t_{max}$ ). Величину  $AUC_i$  рассчитывают с помощью метода обычных или логарифмических трапеций. Значения  $AUC_L$  определяют по формуле:  $AUC = AUC_i + C_i/K_{el}$ , где  $C_i$  и  $K_{el}$  — расчетные значения концентрации лекарственного средства в последней пробе и константы элиминации соответственно. Для вычисления  $C_i$  и  $K_{el}$  конечный (моноэкспоненциальный) участок фармакокинетической кривой описывают с помощью нелинейного регрессионного анализа или уравнением прямой линии в координатах  $\ln C — t$ , используя метод линейной регрессии.

При достаточной длительности наблюдения, когда  $AUC \gg 80\% AUC_{\infty}$ , для оценки полноты всасывания исследуемого препарата следует использовать значения  $AUC_i$ , а при условии, что  $AUC_f < 80\% AUC_{\infty}$ , — значения  $AUC_u$ .

Последующий анализ фармакокинетических данных предусматривает вычисление индивидуальных отношений  $AUC_i$  или  $AUC_f$  (соответственно  $t$  и  $f$  — оценки относительной степени всасывания) и  $C_{max}$  (") для любых лекарственных форм; отношений  $C_{max}/AUC_f$  или  $C_{max}/AUC_{\infty}$  как характеристик скорости всасывания — для обычных форм, а для форм пролонгированного действия — разностей между значениями  $C_{max}$  и минимальной концентрации  $C_{min}$ , отнесенных к интегральной средней концентрации  $C_{ss} = AUC_i/J$ , где  $t$  — длительность концентрации лекарственного вещества.

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

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

Если названный доверительный интервал в случае параметров  $AUC_f$  или  $AUC_{\infty}$  выходит за установленные пределы, препараты считаются небиоэквивалентными.

## 8. БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДАМИ *IN VITRO*

Систематический контроль биологической доступности каждой серии промышленно выпускаемых готовых лекарственных средств в опытах *in vivo* не представляется возможным, поэтому в настоящее время широко развиваются специальные методы *in vitro*, отражающие в определенной степени БД лекарственных препаратов. Для этих методов характерна точность, воспроизводимость и экономия во времени.

В методах *in vitro* проводится оценка распадаемости лекарственной формы, а также растворения или высвобождения лекарственных веществ из лекарственной формы.

Под способностью к распаду таблеток, дражированных препаратов, желатиновых капсул понимается их свойство при соприкосновении с водой (или пищеварительными соками) превращаться в частицы лекарственных и вспомогательных веществ.

Под условным названием «растворение» (*Dissolution*) подразумевают скорость растворения и перехода в растворяющую среду фармакологически активных веществ из лекарственной формы.

Доступность, которая определяется в опытах *in vitro* и описывает кинетику растворения лекарственных веществ, называют фармацевтической.

Определение фармацевтической доступности является первым этапом определения биологической доступности препаратов, так как в настоящее время общепризнано, что почти для всех групп лекарственных веществ скорость растворения (выхода, высвобождения) взаимосвязана с биологической доступностью, так как всасывание идет только в том случае, если на месте абсорбции присутствует раствор лекарственного вещества. Без распада же многих лекарственных форм невозможен или замедлен процесс высвобождения лекарственных веществ.

### **Параметры фармацевтической доступности**

Для контроля скорости и степени растворения (высвобождения) лекарственных веществ и корреляции с данными определения БД на живых объектах при определении фармацевтической доступности рассчитывают следующие параметры:

- количество лекарственного вещества, растворившееся (высвободившееся) за определенное время или его концентрация в растворе на определенный момент времени от начала эксперимента;

- время, необходимое для растворения определенного количества лекарственного вещества (25; 50; 76 %). Чаще всего используется параметр время полурастворения  $T_{1/2}$  — время, за которое высвобождается 50 % лекарственного вещества, содержащегося в лекарственной форме;

- количество суммарно высвободившегося лекарственного вещества в % от содержания его в лекарственной форме;

- константа скорости растворения является идеальным параметром для описания процесса растворения и рассчитывается с учетом законов растворения;

- эффективность растворения, которая основывается на интегрировании площади под кривой растворения от её начала до момента времени, к которому в раствор перейдет 100 % лекарственного вещества;

- среднее время растворения — это среднее арифметическое отдельных периодов времени растворения лекарственных веществ в лекарственных формах. Оно оценивается площадью под кривой растворения, деленной на количество лекарственного вещества, содержащегося в лекарственной форме, и рассчитывается методом статистических моментов.

В процессе растворения различают две стадии:

- 1) высвобождение молекул из кристаллической решетки;
- 2) диффузия высвобожденных молекул в растворитель вплоть до образования конечной концентрации в общем объеме растворителя.

Процесс растворения описывается уравнением:

$$\frac{dC}{dt} = K_v \cdot S \cdot (C_0 - C_t)^n,$$

где  $\frac{dC}{dt}$  — количество вещества, растворяющегося в единицу времени (скорость растворения), кг/с;

$K_v$  — константа скорости растворения;

$S$  — площадь поверхности растворяющегося в-ва, м<sup>2</sup>;

$C_0$  — концентрация препарата в насыщенном растворе (растворимость), кг/м<sup>3</sup>;

$C_t$  — концентрация препарата в растворителе в данный момент времени, кг/м<sup>3</sup>.

Уравнение растворения позволяет выводить и, тем самым, регулировать определенные параметры, от которых зависит скорость растворения.

1. Толщина диффузионного слоя ( $\delta$ ).

Константа скорости растворения  $K$  при постоянном объеме жидкой фазы определяется уравнением:

$$K_v = \frac{\gamma \cdot D}{D + \delta \cdot \gamma},$$

где  $\delta$  — коэффициент скорости межфазного переноса;

$D$  — коэффициент диффузии.

В большинстве случаев при растворении преобладает диффузионный тип, когда  $\gamma \gg D/\delta$  и  $K_v \rightarrow \frac{D}{\delta}$ .

С целью уменьшения толщины диффузионного слоя на поверхности лекарственной формы используют различные способы, обеспечивающие искусственную циркуляцию растворяющей среды.

2. Вязкость диффузионного слоя.

$$D = k \cdot \frac{1}{\eta},$$

где  $k$  — коэффициент распределения;

$\eta$  — вязкость диффузионного слоя.

Поскольку речь идет об обратной пропорциональной зависимости, то растворение будет тем быстрее, чем меньше вязкость диффузионного слоя.

После преобразований с введением указанных обозначений уравнение растворения приобретет вид:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D \cdot S}{\delta} \cdot (C_0 - C_t)^n = \frac{k \cdot S}{\delta \cdot \eta} \cdot (C_0 - C_t)^n.$$

### **Условия, необходимые для исследования кинетики растворения лекарственных веществ из лекарственных форм**

Для оценки растворения необходима совокупность условий (прибор, состав и объем, температура среды растворения, режим перемешивания, время отбора проб, аналитический способ определения содержания вещества в растворяющей среде), позволяющих с достаточной точностью оценить кинетику перехода действующего вещества в раствор. Правильно разработанная методика должна обеспечивать воспроизводимость или незначительную дисперсию результатов отдельных исследований. Наличие правильно подобранных методик чрезвычайно важно прежде всего для фармацевтической технологии, так как позволяет провести сравнительную оценку лекарственных форм, полученных по различным технологическим схемам и регламентам. Только в случае установления количественной корреляции между растворением *in vitro* и всасыванием *in vivo* на основе разработанной методики может быть сформулирован тест «Растворение».

*Состав среды растворения* должен быть подобран для каждого отдельного случая с учетом природы ЛВ, их минимальной ионизации в пищеварительном тракте, где должно проходить растворение.

В качестве среды растворения наиболее часто используются вода, водные растворы кислот или буферные растворы. Желательно использование деаэрированной воды, так как растворенный воздух может ухудшать воспроизводимость результатов из-за сорбции его лекарственной формой, что в свою очередь уменьшает смачивание последней.

Доказано, что присутствие ферментов практически не влияет на скорость растворения ЛВ и в то же время иногда затрудняет их количественную оценку. Исключение ферментов рекомендовано ВОЗ. Если ЛВ очень мало или практически не растворимо в воде (< 0,2%), часть водного раствора может быть замещена неводным растворителем, смешивающимся с водой, на-

пример, этанолом, метанолом или изопропанолом. Важным вопросом является правильный выбор объема среды растворения, который должен быть в 20 раз больше, чем таковой для получения насыщенного раствора вещества, содержащегося в готовой лекарственной форме. Для большинства случаев объем среды колеблется в пределах 500–1000 мл. В процессе растворения объем среды должен оставаться постоянным: по мере отбора проб он возмещается чистым растворителем. Определение растворения должно проводиться при температуре тела человека, т. е. при  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ .

*Условия перемешивания среды* должны обеспечить равномерную концентрацию ЛВ и воспроизводимость результатов. Перемешивание увеличивает диффузию, выравнивает температуру, может изменить не только скорость растворения, но и тип кинетики.

Условия перемешивания определяются конструктивными особенностями используемых приборов или приспособлений — мешалок. Интенсивность перемешивания подбирается таким образом, чтобы скорость растворения испытуемого ЛВ коррелировала с БД, определяемой в опытах *in vivo*.

*Определение активного ингредиента в среде растворения*, иногда в низких концентрациях, может вызвать известные трудности. В этом случае, по рекомендациям ВОЗ, необходимо использовать другой метод, отличающийся от того, который применялся для количественного определения активного вещества в препарате. Выбранный для этой цели метод не обязательно должен быть сопоставим с методом количественного определения ЛВ в лекарственной форме. Чаще всего для этой цели применяется спектрофотометрический метод.

Для получения достоверных показателей необходимо сопоставлять данные, получаемые на разных типах приборах и разными методами.

## 9. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ

Для исследования распадаемости и растворения лекарственных веществ из лекарственных форм предложено большое количество методов и приборов. Их разнообразие обусловлено различием в кинетике растворения разных терапевтических групп лекарственных веществ. В зависимости от влияния на определенные параметры растворения методы могут быть:

- с естественной циркуляцией растворяющей среды;
- с искусственной циркуляцией растворяющей среды;
- определение при нулевой концентрации.

### 9.1. Методы с естественной конвекцией растворяющей среды (статические методы)

Лекарственные формы (таблетки или капсулы) помещают в относительно неподвижный растворитель, перемешивание в котором осуществляется благодаря разности плотностей раствора и чистого растворителя.

В настоящее время известен ряд для определения скорости растворения с естественной конвекцией среды (рис. 6):

а) в **методе сольвометрии** лекарственную форму помещают в специальный приемник в форме лодочки, которая погружается в растворяющую среду. «Лодочка» соединяется стрелкой со специальной калибровочной шкалой. Вместе с «лодочкой» до нижней позиции погружается и стрелка, которая поднимается вверх по мере растворения ингредиента и таблетки;

б) в случае использования **метода подвешенной таблетки** лекарственная форма крепится к алюминиевой полоске, соединенной с рычагом баланса, и поддерживается так в течение всего процесса растворения. По силе, которая затрачивается на сохранение равновесия системы, делают вывод о распаде или скорости растворения таблетки;

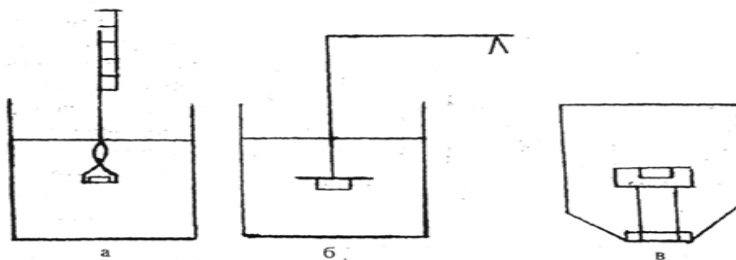


Рис. 6. Схема устройства приборов для определения скорости растворения с естественной конвекцией среды (А. И. Тенцова, 1974)

в) при использовании **метода неподвижного диска** лекарственную форму помещают в гнездо акрилового держателя, вводимого в сосуд объемом 25 мл. Сосуд наполняют 0,1 М раствором кислоты хлороводородной. Скорость растворения определя-



ют в перевернутом сосуде при постоянной температуре (37 °С) путем забора пробы растворителя для анализа через установленные интервалы времени.

## 9.2. Методы с искусственной конвекцией растворяющей среды (динамические методы)

Методы с искусственной (принудительной) конвекцией растворяющей среды (рис. 7) предусматривают постоянный контакт исследуемой лекарственной формы с новыми порциями растворителя.

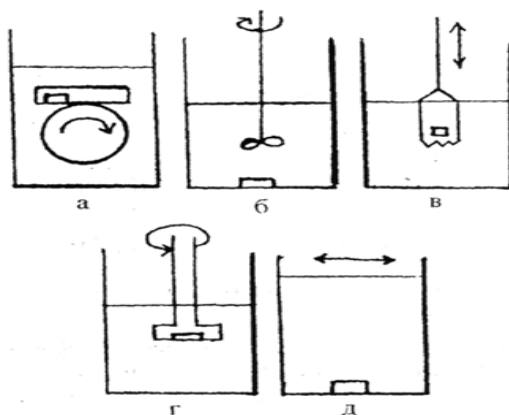


Рис. 7. Схема устройства приборов для определения скорости растворения с искусственной конвекцией среды

1. **Метод Врубле.** Твердую лекарственную форму помещают в неподвижные трубки, находящиеся в растворяющей среде. Трубки крепят к диску, вращающемуся со скоростью 6–12 об/мин. В приборе поддерживается температура 37 °С.

2. **Метод с пропеллерной мешалкой.** Прибор представляет собой сосуд емкостью 400 мл, содержащий 250 мл растворяющей среды. Исследуемую таблетку опускают на дно емкости. Перемешивание производят трехлопастной мешалкой, которая погружается на глубину 27 мм и вращается со скоростью 59 об/мин. Длина полиэтиленовых лопастей мешалки 5 см.

3. **Метод «Качающаяся корзинка».** Определение скорости растворения твердых пероральных лекарственных форм в среде 0,1 М раствора кислоты хлороводородной параллельно с определением времени распадаемости.

4. **Метод вращающегося диска** предложен для плоских таблеток. Таблетку укрепляют в специальном держателе из акрилового пластика так, чтобы действию растворяющей среды подвергалась только одна плоскость. Скорость растворения определяют в 0,1 М растворе кислоты хлороводородной, 200 мл которой наливают в 500-миллилитровую круглодонную колбу. Таблетка с держателем погружается в растворяющую среду на глубину 25 см. Перемешивание жидкой среды обеспечивается мешалкой, вращающейся со скоростью до 400 об/мин. Объем проб 5–10 мл.

5. **Метод встряхивания.** Испытуемую твердую лекарственную форму помещают в колбу Эрленмейера объемом 150 мл, куда наливают 50 мл 0,61 н раствора кислоты хлороводородной при  $37 \pm 1^\circ \text{C}$ . Частота колебаний колбы 65 кол/мин.

В исследовательской практике наиболее часто используются различные варианты метода мензурки (цилиндра). В частности, для определения скорости растворения препаратов в виде таблеток или капсул в целях исключения возможного влияния гидродинамических факторов, связанных с различным местоположением исследуемой лекарственной формы в сосуде с растворяющей средой, рекомендован прибор с магнитной корзинкой-ячейкой (рис. 8), который функционирует по «методу мензурки».

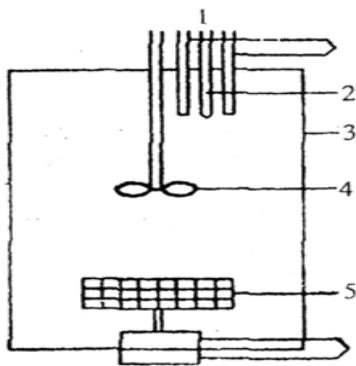


Рис. 8. Схема устройства прибора с магнитной корзинкой:  
1 — электроды;  
2 — рН-метр; 3 — термостатированный сосуд с постоянной температурой; 4 — пропеллерная мешалка, вращающаяся с постоянной скоростью;  
5 — магнитная мешалка

Прибор состоит из мензурки объемом 800 мл, корзинки с магнитом, обеспечивающую точное расположение лекарственной формы в сосуде, внешнего магнита, прикрепленного к нижней поверхности сосуда, и мешалки. Корзинка с магнитом представляет собой проволочный каркас из нержавеющей стали длиной

50 мм, с внутренним диаметром 11 мм для капсул и 15 мм для таблеток. Диаметр отверстий в корзинке 8 мм. Скорость вращения трехлопастной мешалки 60 об/мин при диаметре перемешивания 51 мм и длине лопасти 18 мм. Лопасти закреплены на вертикальной оси диаметром 7 мм, угол наклона лопастей к оси равен 45, и по отношению друг к другу — 60°. При проведении исследования в сосуд наливает 600 мл растворяющей среды, термостатируют прибор при  $37 \pm 0,5$  °С, вводят внутрь сосуда мешалку, погружая её на глубину 41 мм, и помещают в растворяющую среду магнитную корзинку с исследуемой лекарственной формой.

Во всех случаях при определении скорости растворения через определенные интервалы времени производят забор проб для анализа физико-химическими или химическими методами, а в сосуд добавляют равное пробе количество чистого растворителя.

### **9.3. Официальные методы определения фармацевтической доступности**

Тесты «Распадаемость» и «Растворение» в настоящее время включены в фармакопеи многих стран для массовой оценки качества каждой серии лекарственных препаратов.

Впервые тест «Растворение» введен в XVIII издание фармакопеи США (USP США) в 1970 г. на 7 препаратов и в XIII Национальный формуляр (NF США) на 5 препаратов. С этого времени исследования по изучению скорости растворения интенсивно развивались, и уже в фармакопеях США последующих лет число препаратов, подвергаемых испытанию по тесту «Растворение», значительно возросло: в 1975 их было 20, в 1980 — 71, в 1983 г. — 203. В фармакопеях США XXI издания (1985) и XXII издания (1989) число лекарственных препаратов, оцениваемых по этому тесту, составило более 600.

Тест «Растворение» введен в 1978 г. в европейскую фармакопею, в 1980 г. — в британскую фармакопею (BP), в 1982 г. — в японскую.

В 1985 г. в нашей стране утверждена ВФС «Растворение», которая включена в общую статью ГФ XI издания «Таблетки».

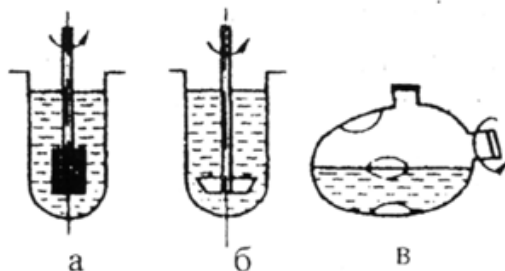


Рис. 9. Схемы устройства приборов для определения скорости растворения: а — «Вращающаяся корзинка»; б — «Вращающаяся мешалка»; в — «Вращающаяся колба»

Среди приборов и методов растворения официальными являются (рис. 9):

— *метод по Pernarowski* — прибор «Вращающаяся корзинка» (Rotating Basket) — USP XXII, ВР – 1980, ГФ СССР XI издания;

— *метод по Pool* — прибор «Вращающаяся мешалка» (Rotating paddle) — USP XXII, ВР 1980;

— *метод Koch* — прибор «Вращающаяся колба» (Rotating flask).

Тест «Растворение» является общепринятым для таких лекарственных форм, как таблетки, капсулы, спансулы, гранулы, суппозитории, т. е. для пероральных и ректальных лекарственных форм.

В XXII издании (1990) фармакопеи США наряду с приборами и методами по определению кинетики растворения впервые рекомендован метод определения кинетики высвобождения (Drug Release). Данный тест предназначен для проведения испытаний лекарственных форм, длительно высвобождающих ЛВ, пролонгированных (покрытых оболочкой) лекарственных форм и систем трансдермальной доставки лекарств. При проведении испытаний пролонгированных (покрытых оболочкой) лекарственных форм используются два метода А и В, которые включают две стадии: кислотную и буферную, и приборы, применяемые при исследовании кинетики растворения.

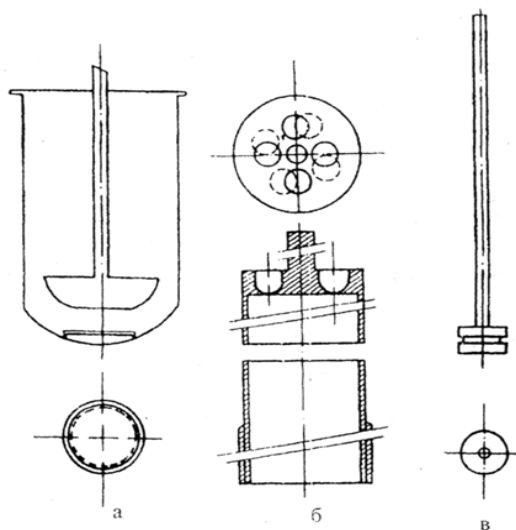


Рис. 10. Схема устройства приборов для определения скорости высвобождения:

а — мешалка над диском; б — цилиндр;  
в — обратно вращающийся диск

Для исследования высвобождения лекарственных веществ из пролонгированных лекарственных форм и систем трансдермальной доставки предложены три прибора (рис. 10).

В основу мешалки над диском положен прибор «Вращающаяся мешалка», описанный в тесте «Растворение» с дополнительной частью в виде дискового устройства из нержавеющей стали для удержания трансдермальной системы на дне сосуда. Предназначением дискового устройства является уменьшение до минимума «мертвого» пространства между ним и дном сосуда.

Цилиндр представляет собой «вращающуюся корзинку», где корзинка и ось заменены цилиндрическим элементом из нержавеющей стали, который служит для перемешивания и поддержания температуры в течение всего исследования.

Обратно вращающийся диск представляет собой установку, состоящую из системы откалиброванных по объему и тарированных резервуаров для раствора, сделанных из стекла или другого инертного материала, двигателя и устройства для вертикального покачивания и удержания системы горизонтально по отношению к различному ряду сосудов и системы дисковых держателей. Ка-

чающиеся колебания происходят с частотой около трех циклов в 1 мин с амплитудой около 1,9 см в течение определенного времени, указанного в частной статье. Как в тесте «Растворение», так и в тесте «Высвобождение» имеются свои критерии оценки качества лекарственных форм.

В настоящее время ОФС 42-0003-04 «Растворение» предусматривает проведение исследований как традиционных, так и кишечнорастворимых лекарственных форм, и препаратов с модифицированным высвобождением.

#### 9.4. Определение распадаемости таблеток, дражированных препаратов и капсул для внутреннего применения

Под распадаемостью подразумевают способность твердой дозированной лекарственной формы распадаться на мелкие частицы или полностью растворяться в сроки, установленные нормативной документацией. Тест «Распадаемость» необходим для текущего контроля качества таблеток и капсул, обеспечения однородности внутри серий, оценки стабильности лекарственных препаратов, разработки единых стандартов при получении препаратов от различных поставщиков. Определение данного показателя по ГФ X проводили в колбе, в настоящее время определение распадаемости лекарственных форм проводят по ГФ XI на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости типа «качающаяся корзинка» (рис. 11).

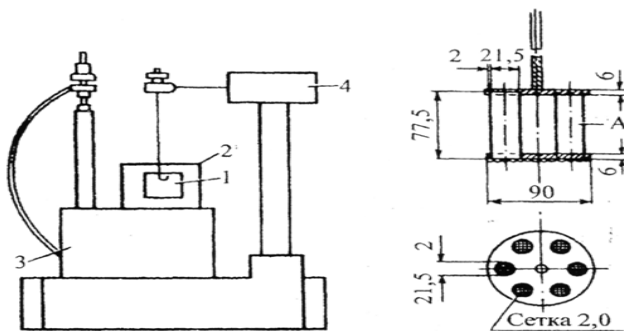


Рис. 11. Схема устройства лабораторного идентификатора процесса распадаемости: 1 — корзинка; 2 — сосуд для жидкости; 3 — термостатирующее устройство; 4 — электромеханическое устройство

Прибор состоит из сборной корзинки (1), химического стакана (2) для жидкости вместимостью 1 л, камеры термостата (3), термостатического устройства, поддерживающего температуру жидкости в пределах  $37 \pm 2$  °С и электромеханического устройства, сообщаящего корзинке возвратно-поступательное движение в вертикальной плоскости при частоте 28–32 цикла в мин, на расстоянии не менее 5 и не более 6 см.

Сборная корзинка состоит из двух пластмассовых дисков диаметром 90 мм, толщиной 6 мм с 6 concentрически расположенными отверстиями диаметром 24 мм, находящимися на равном расстоянии друг от друга и от центра диска. В отверстия дисков вставлены 6 стеклянных трубок длиной 77,5 мм, внутренним диаметром 21,5 мм и толщиной стенок 2 мм. К нижней поверхности нижнего диска прикрепляют проволочную сетку из нержавеющей стали с размером отверстий 2 мм, за исключением случаев, указанных в частной статье.

Корзина снабжена 6 направляющими пластмассовыми дисками (4), которые вставляются в стеклянные трубки. Общая масса диска 1,8–2,1 г, диаметр 20 мм, высота 10 мм. Применение дисков оговаривается в частных статьях.

Перед началом исследований камеру термостата на  $2/3$  наполняют дистиллированной водой. Химический стакан наполняют дистиллированной водой (0,1 н раствором кислоты хлороводородной или раствором натрия гидрокарбоната рН 7,5–8,0) с температурой 30 °С. Затем включают нагрев, и желаемую температуру 37 °С устанавливают и поддерживают постоянной в течение опыта контактным термометром, помещенным в термостат. При достижении температуры, установленной на контактном термометре, начинают определение распадаемости. Для проведения испытаний отбирают 18 образцов.

В каждую трубку сборной корзинки помещают одну таблетку, что позволяет проводить определение распадаемости шести таблеток одновременно. Корзинку опускают в стакан, заполненный жидкостью, размещают так, чтобы при движении она не касалась его стенок, и включают электродвигатель прибора.

За процессом распадаемости наблюдают визуально. Таблетка считается распавшейся, если все ее частицы, за исключением остатков пленочного покрытия, прошли через сетку нижнего диска корзинки. Все образцы должны полностью распадаться, о чем судят по отсутствию частиц на сетке диска. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на оставшихся 12 образцах. Не менее 16 или 18 образцов должны полностью распасться.

Контрольно-аналитические лаборатории в РФ оснащены также импортными приборами фирм «Эрвека» и Sotax. Все названные приборы имеют аналогичное устройство и оснащены корзинкой с сетчатым дном-подставкой на 6 твердых лекарственных форм (рис. 12).

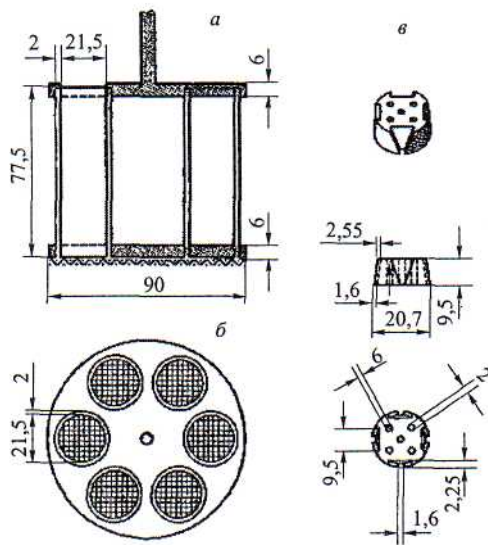


Рис. 12. Устройство и размеры корзинки и диска — составных частей прибора для определения распадаемости таблеток и капсул (размеры в мм): а — корзинка; б — сетчатое дно-подставка корзинки; в — диск (Е. Л. Ковалева, 2007)

В статье «Распадаемость таблеток и капсул» ГФ XII описан прибор для определения распадаемости, который состоит из сборной корзинки, стеклянного сосуда для жидкости вместимостью 1 л, термического устройства, поддерживающего температуру жидкости в пределах  $37 \pm 2$  °С, и электромеханического устройства, сообщающего корзинке возвратно-поступательное движение в вертикальной плоскости при частоте 28–32 цикла в 1 мин на расстоянии не менее 50 и не более 60 мм.

Основная часть прибора — жесткая корзинка с сетчатым дном-подставкой (рис. 12а, б), поддерживающая 6 цилиндрических стеклянных трубок длиной  $77,5 \pm 2,5$  мм с внутренним



диаметром  $21,85 \pm 1,15$  мм и толщиной стенки ( $1,9 \pm 0,9$ ) мм. Трубки поддерживаются в вертикальном положении сверху и снизу двумя накладными пластмассовыми пластинами диаметром  $90 \pm 2$  мм, толщиной  $6,75 \pm 1,75$  мм с шестью отверстиями, каждое диаметром  $24 \pm 2$  мм. Отверстия равноудалены от центра пластины и друг от друга. К нижней поверхности нижней пластины прикреплена сетка с квадратными ячейками размером  $2,0 \pm 0,2$  мм из нержавеющей стальной проволоки диаметром  $0,615 \pm 0,045$  мм. Пластины удерживаются жестко относительно друг друга вертикальными металлическими стержнями по окружности. Еще один металлический стержень прикреплен к центру верхней пластины, что позволяет механическому устройству поднимать и опускать корзинку. Время, требующееся для движения вверх, равно времени движения вниз, изменение направления движения происходит плавно. Корзинка движется вертикально вдоль оси. Не должно быть заметного горизонтального отклонения оси от вертикали.

Каждая стеклянная трубка снабжена диском цилиндрической формы диаметром  $20,7 \pm 0,15$  мм и высотой  $9,5 \pm 0,15$  мм (рис. 12в), изготовленным из прозрачной пластмассы с плотностью от 1,18 до 1,20. В диске просверлены 5 параллельных отверстий диаметром  $2,0 \pm 0,1$  мм; одно из них расположено в центре диска, остальные 4 — радиусом  $6,0 \pm 0,2$  мм равномерно удалены от центра диска. На боковой поверхности диска вырезаны 4 выемки трапециевидальной симметричной формы, практически перпендикулярные верхней и нижней поверхностям диска. Параллельные стороны выемки совпадают с краями диска и параллельны воображаемой линии, соединяющей два соседних отверстия, расположенных по кругу. Длина параллельной стороны трапеции на нижней поверхности диска составляет  $1,6 \pm 0,1$  мм, выемка имеет форму квадрата. Длина параллельной стороны трапеции на верхней поверхности диска составляет  $9,4 \pm 0,2$  мм и её середина находится на расстоянии  $2,6 \pm 0,1$  мм от края диска. Все поверхности диска гладкие. Применение дисков оговаривается в общих и частных фармакопейных статьях.

Корзинку помещают в стакан, высота которого составляет  $149 \pm 11$  мм, внутренний диаметр —  $106 \pm 9$  мм. Объем жидкости должен быть таким, чтобы при подъеме корзинки в крайнее верхнее положение, сетка должна находиться как минимум на 15 мм ниже поверхности жидкости, при опускании корзинки в крайнее нижнее положение — на 25 мм вы-

ше дна сосуда, а верхние открытые концы стеклянных трубок — над поверхностью жидкости.

Конструкция корзинки может изменяться в зависимости от требований для стеклянных трубок и проволоочной сетки.

*Методика определения распадаемости.* Для проведения испытания отбирают 18 образцов таблеток (или капсул), если нет других указаний в общих и частных фармакопейных статьях. В каждую из 6 трубок помещают по одному образцу и, если, предписано, диск. Опускают корзинку в сосуд с жидкостью, указанной в общих и частных фармакопейных статьях, и включают прибор. По истечении установленного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток и капсул. Все образцы должны полностью распасться. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на оставшихся 12 образцах. Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распасться (табл. 6).

Образец считается полностью распавшимся, если, кроме фрагментов нерастворимой оболочки таблетки (капсулы) на сетке или, если использовались диски, фрагментов оболочки, прилипших к нижней поверхности диска, на сетке нет никакого остатка или остаток представляет собой мягкую массу, не имеющую ощутимо твердого ядра.

Таблица 6

**Нормы распадаемости (растворимости) лекарственных форм**

Лекарственная форма (среда для определения распадаемости)	Нормы распадаемости
Прессованные таблетки (среда — вода)	Не более 15 мин
Таблетки, покрытые оболочками, растворимыми в желудке (среда — вода)	Не более 30 мин (если нет других указаний в отдельных фармакопейных статьях)
Кишечно-растворимые таблетки	Не должны распадаться в течение 1 ч в растворе кислоты хлористоводородной (0,1 моль/л) и после промывания водой должны распадаться в растворе натрия гидрокарбоната (pH от 7,5 до 8,0) в течение не более 1 ч, если нет других указаний в частной статье
Сублингвальные таблетки (среда — вода),	Не более 30 мин
Таблетки для приготовления растворов (среда — вода)	Не более 5 мин

*Продолжение таблицы 6*

Таблетки пролонгированного действия	По методикам, приведенным в отдельных фармакопейных статьях
Таблетки вагинальные — молочнокислая среда (см. отдельные фармакопейные статьи или ФСП)	Не более 10 мин
Капсулы	Не более 20 мин

### **9.5. Определение скорости высвобождения (растворения) вещества из таблеток и капсул**

Определение только распадаемости таблеток и капсул не дает информации о высвобождении лекарственных веществ из распавшейся лекарственной формы и не позволяет сделать заключение об их доступности и надлежащих условиях производственного процесса.

Дополнительным контролирующим методом является тест «Растворение». Под растворением подразумевают количество действующего вещества, которое в стандартных условиях за определенный промежуток времени должно высвобождаться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы.

Стандартные условия проведения испытания должны быть регламентированы в частной статье на конкретную дозированную лекарственную форму (используемый тип аппарата, среда растворения — состав и объем, скорость вращения мешалки или скорость потока среды растворения, время отбора проб, аналитический метод количественного определения лекарственного вещества в среде растворения, процентное содержание лекарственного вещества или лекарственных веществ, которые должны высвободиться в среду растворения за нормируемое время). Существенным недостатком теста «Растворение» является излишняя длительность. Количество времени, необходимое для выполнения определений этого типа, зависит от растворимости лекарственного вещества и от метода анализа.

Согласно ОФС 42-0003-04 «Растворение», в зависимости от скорости высвобождения лекарственных веществ все твердые дозированные лекарственные формы подразделяют на группы:

- 1 группа: таблетки, покрытые оболочкой; капсулы;
- 2 группа: таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; кишечнорастворимые капсулы и другие кишечнора-

творимые твердые лекарственные формы;

— 3 группа: таблетки и капсулы с модифицированным высвобождением.

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

### ***Аппараты для проведения теста «Растворение»***

Для определения скорости растворения используют аппараты типа «Вращающаяся корзинка» или «Лопастная мешалка», соответствующие геометрическим и техническим параметрам ОФС 42-0003-04 «Растворение». Выбор аппарата зависит от физико-химических свойств твердой лекарственной формы.

Все части аппарата, которые могут контактировать с лекарственным средством и средой растворения, должны быть химически инертными и не влиять на результаты анализа. Металлические части должны быть изготовлены из нержавеющей стали или покрыты соответствующим материалом.

Все части аппарата или условия его сборки не должны вызывать вибрацию, движение или перемещение во время работы, кроме равномерного вращения перемешивающего устройства.

Аппарат I «Вращающаяся корзинка» (рис. 13) состоит из следующих частей:

— сосуд для растворения (С) с полусферическим дном, изготовленным из боросиликатного стекла или другого подходящего прозрачного инертного материала. Номинальная вместимость сосуда для растворения составляет 1000 мл; его высота —  $168 \pm 8$  мм, внутренний диаметр —  $102 \pm 4$  мм;

— двигатель с регулятором скорости вращения корзинки в пределах  $\pm 4\%$  от скорости вращения корзинки, указанной в частной фармакопейной статье. Двигатель оснащен перемешивающим элементом, который состоит из металлической оси (А) и цилиндрической корзинки (В). Металлическая ось должна вращаться плавно, без существенных колебаний. Ось вращения не должна отклоняться от вертикальной оси сосуда более чем на 2 мм.

Корзинка состоит из двух компонентов. Основная часть присоединена к оси. Наличие 3 зажимов (клипов) или других подходящих устройств позволяет удерживать съемную часть корзинки в процессе вращения. Съемная часть корзинки сделана из сваренной прямым швом металлической проволоочной сетки размером 40 x 40 мм, в которой диаметр прута ( $0,25 \pm 0,4$  мм) образу-

ет отверстия размером  $0,40 \pm 0,04$  мм, если нет особых указаний по использованию сетки размером  $20 \times 20$  мм, где диаметр прута —  $0,40$  мм, отверстия размером  $0,90 \pm 0,09$  мм. Сетка имеет форму цилиндра и сверху и снизу ограничена металлической оправой.

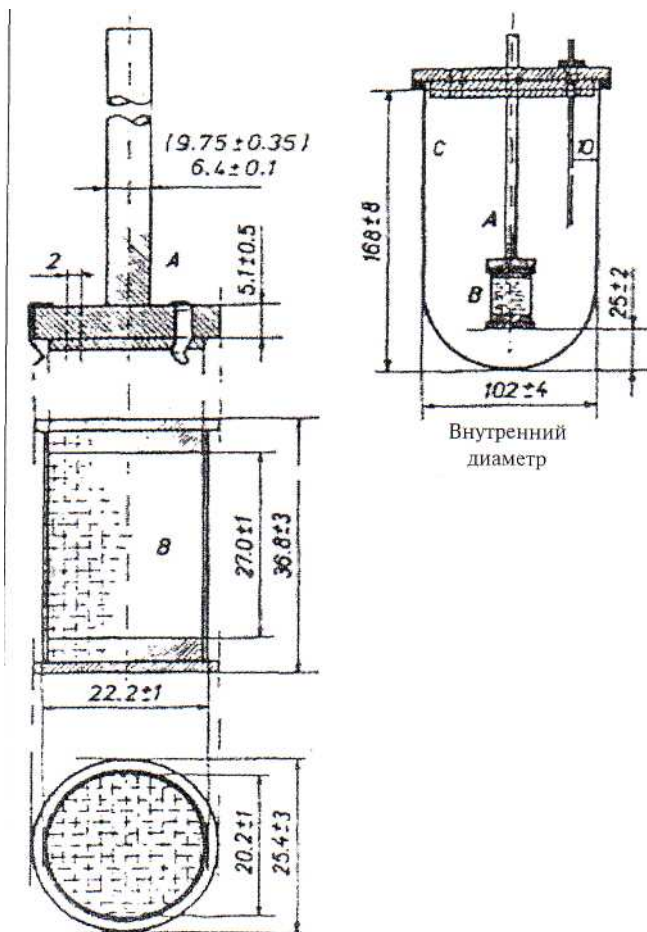


Рис. 13. Аппарат I «Вращающаяся корзинка» (ОФС 42-0003-04 «Растворение»)

При использовании агрессивных кислотных растворов может применяться корзинка, покрытая слоем золота толщиной

2,5 мкм.

Расстояние между дном сосуда для растворения и корзиной должно составлять от 23 до 27 мм.

Для предотвращения испарения среды растворения сосуда для растворения должны закрываться крышками с центральным отверстием для прохождения оси корзинки, а также с отверстиями для термометра и отбора проб.

Для поддержания температуры внутри сосуда во время испытания ( $37 \pm 0,5$  °С) аппарат должен быть оснащен водяной баней с постоянным объемом термостатируемой жидкости.

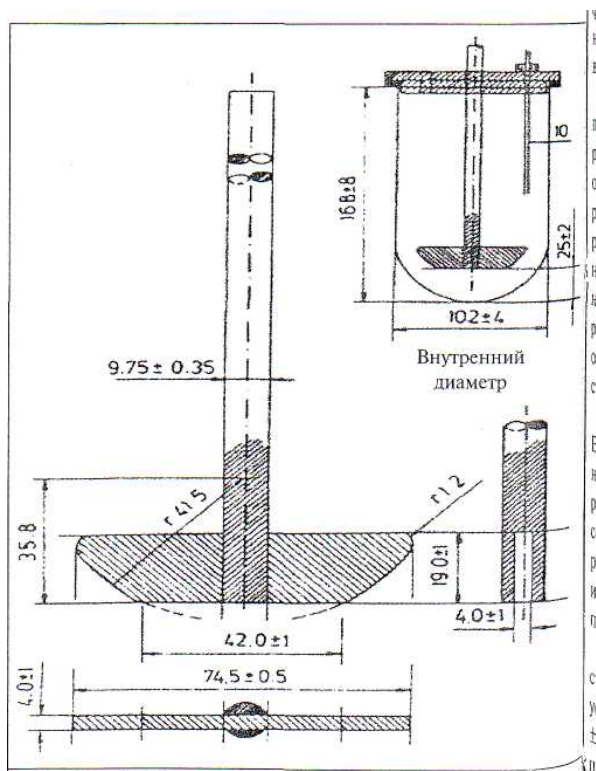


Рис. 14. Аппарат II. «Лопастная мешалка» (ОФС 42-0003-04 «Растворение»)

Аппарат II «Лопастная мешалка» (рис. 14) состоит из тех же частей, что и аппарат «Вращающаяся корзинка», отличие заключается в использовании в качестве перемешивающего элемента

лопастной мешалки.

Металлическая мешалка и металлический стержень представляют собой единый элемент. Нижний край лопасти мешалки должен находиться на расстоянии 23–27 мм от дна сосуда для растворения.

Металлическая мешалка и металлический стержень могут быть покрыты инертным материалом.

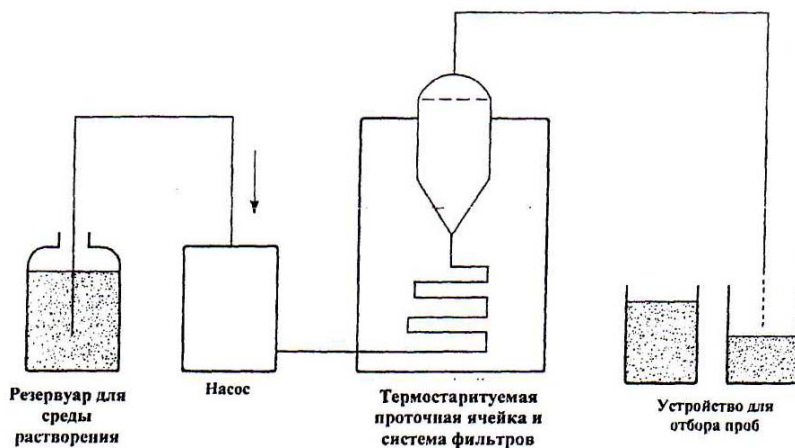


Рис. 15. Схема устройства аппарата III «Проточная ячейка»  
(ОФС 42-0003-04 «Растворение»)

Аппарат III «Проточная ячейка» (рис. 15) состоит из:

- резервуара для среды растворения;
- насоса с синусоидальным профилем скорости  $120 \pm 10$  импульсов/мин, перекачивающего среду растворения через проточную ячейку; скорость потока среды растворения не должна превышать  $\pm 5\%$ ;
- проточной ячейки из прозрачного инертного материала, установленной вертикально над фильтрующей системой, предотвращающей продвижение нерастворенных частиц к верхней части ячейки. Стандартные диаметры ячеек составляют 12,0 (рис. 16) и 22,6 мм (рис. 17). Размер ячейки, характеристики фильтрующей системы, скорость потока среды растворения должны быть указаны в частной фармакопейной статье;
- водяной бани, поддерживающей температуру среды растворения  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ .

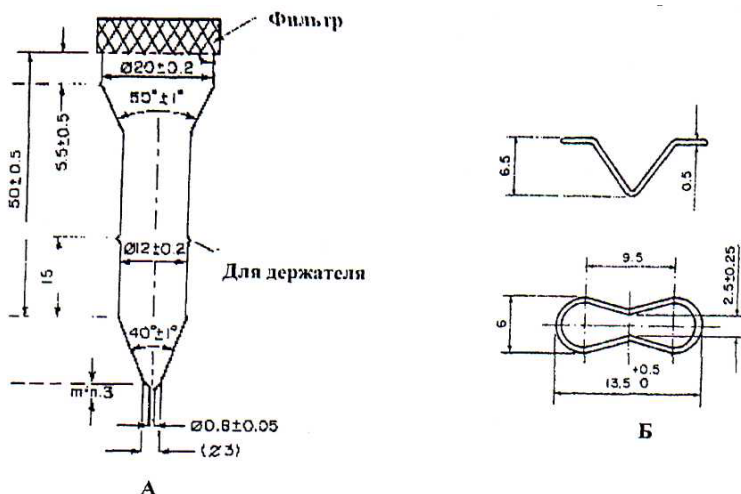


Рис. 16. Проточная ячейка размером 12 мм (А) и держатель таблеток для проточной ячейки размером 12 мм (Б) (ОФС 42-0003-04 «Растворение»)

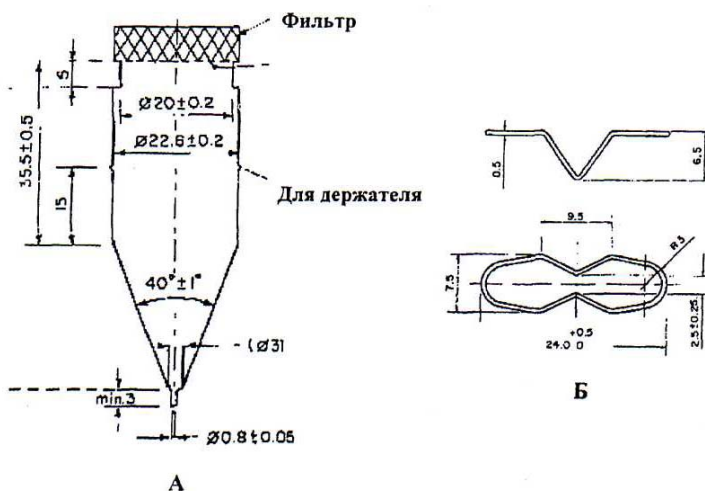


Рис. 17. Проточная ячейка размером 22,6 мм (А) и держатель таблеток для проточной ячейки размером 22,6 мм (Б) (ОФС 42-0003-04 «Растворение»)

Примечание. При проведении испытания «Растворение» могут быть использованы другие аппараты, описанные в зарубежных фармакопеях, основные характеристики которых должны быть указаны в частной фармакопейной статье.



### *Условия проведения испытаний*

В качестве растворяющей среды могут применяться: вода очищенная, 0,1 М раствор кислоты хлороводородной; буферные растворы с рН 6,8–7,6 (допустимое отклонение значений  $\text{pH} \pm 0,05$ ); другие растворы, указанные в частных фармакопейных статьях.

Если твердые или мягкие желатиновые капсулы или таблетки, покрытые оболочкой, в состав которых входит желатин, не отвечают требованиям испытания «Растворение», когда в качестве среды растворения используются вода или среды с рН менее 6,8, то испытание проводится повторно в той же среде с добавлением очищенного пепсина (активностью не более 750000 Ед на 1 л), или если в качестве среды используются вода и среды с рН более 6,8, испытание повторяется в той же среде с добавлением панкреатина (активностью не более 1750 Ед протеазной активности на 1 л). Условия проведения повторного испытания должны быть приведены в частной фармакопейной статье.

Использование водных растворов с добавлением ферментов, поверхностно-активных веществ (например, натрия додецилсульфат, твин-80 и др.) или органических растворителей должно быть обосновано на стадии разработки испытания.

Объем среды растворения, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, обычно составляет 900 мл, но не может быть менее 500 мл.

Температура среды растворения должна контролироваться на протяжении всего исследования и составлять  $37 \pm 0,5$  °С.

Перед использованием среда растворения должна быть **деаэрирована**. Для этого среду растворения нагревают до температуры около 41 °С, осторожно перемешивая, сразу же фильтруют под вакуумом через фильтр с размерами пор не более 0,45 мкм. После фильтрования продолжают воздействие вакуумом в течение 5 мин.

Для деаэрирования может использоваться любой другой валидированный метод удаления газов.

Необходимость деаэрирования среды растворения подтверждается экспериментально. Если деаэрирование не влияет на процесс высвобождения лекарственного вещества в среду растворения, то это должно быть оговорено в частной фармакопейной статье.

При отсутствии других указаний в частных статьях скорость вращения мешалки должна составлять 100 об/мин (для аппарата «Вращающаяся корзинка») или 50 об/мин (для аппарата «Лопастная мешалка»).

Допустимое отклонение скорости вращения перемешивающего устройства не должно превышать  $\pm 4\%$  от скорости вращения перемешивающего устройства, указанной в частной фармакопейной статье.

Отбор проб осуществляется из зоны сосуда для растворения, находящейся на  $1/2$  расстояния между поверхностью среды растворения и верхней частью съемного элемента корзинки или лопасти мешалки и на расстоянии не менее 1 см от стенок сосуда для растворения.

Время отбора проб должно быть указано в частных фармакопейных статьях. Время отбора проб должно соблюдаться с точностью  $\pm 2\%$ .

Для препаратов *1 группы*, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, время отбора проб — через 45 мин после начала испытания.

Для препаратов *2 группы* должны быть указаны два отдельных нормируемых временных интервала: для кислотной стадии и щелочной стадии.

Для препаратов *3 группы* должно быть указано не менее трех временных интервалов.

После каждого отбора пробы объем среды растворения должен быть возмещен тем же растворителем в количестве, равном объему отобранной аликвоты. Если предварительными исследованиями показано, что пополнение среды растворения не является обязательным, убыль среды растворения должна учитываться при расчете количества лекарственного средства, высвободившегося в среду растворения.

Аликвота раствора, отобранная из среды растворения, сразу же фильтруется через инертный фильтр, который не должен абсорбировать ЛВ из раствора и содержать вещества, способные экстрагироваться средой растворения. Размер пор фильтра должен составлять не более 0,45 мкм, если нет других указаний в частной фармакопейной статье.

Аналитический метод количественного определения лекарственного вещества в растворе должен быть описан в частной фармакопейной статье.

Аналитический метод количественного определения лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения,

должен быть валидирован в соответствии с установленными требованиями.

Если оболочка капсулы влияет на результаты анализа, то определяют фактор коррекции (поправку), для чего проводят испытание «Растворение» на капсулах, используемых при производстве данной лекарственной формы, не содержащих лекарственного вещества. Фактор коррекции учитывается при расчете содержания лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения. Фактор коррекции не должен превышать 25 % от заявленного содержания лекарственного вещества.

Когда аналитический метод определения содержания лекарственного вещества в растворе не позволяет оценивать растворение из одной единицы твердой дозированной лекарственной формы, допустимо проводить испытание с использованием нескольких единиц данной лекарственной формы («объединенный образец») на каждый сосуд для растворения.

#### *Методика проведения испытания.*

В сосуд аппарата для растворения помещают определенный объем среды растворения. Доводят температуру среды растворения до  $37 \pm 0,5$  °С.

При использовании аппарата «Вращающаяся корзинка», если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают по одной единице лекарственной формы в каждую из шести сухих корзинок аппарата. Опускают корзинки в среду растворения и включают перемешивающее устройство.

При использовании аппарата «Лопастная мешалка», если нет других указаний в частной фармакопейной статье, по одной единице лекарственной формы помещают непосредственно в каждый из шести сосудов со средой растворения до начала вращения мешалки. Для предотвращения всплывания таблеток и капсул на поверхность среды растворения комплектность прибора должна предусматривать соответствующее грузило в виде проволоки из инертного материала или стеклянной спирали, удерживающее таблетки или капсулы на дне сосуда. Необходимо соблюдать осторожность для того, чтобы избежать оседания пузырьков воздуха на поверхности таблетки или капсулы.

При использовании аппарата «Проточная ячейка» помещают 1 шарик диаметром  $5 \pm 0,5$  мм и затем стеклянные шарики подходящего размера, обычно  $1 \pm 0,1$  мм (входят в комплект аппарата), на дно конической части проточной ячейки для предотвращения проникновения жидкости в трубку. Еди-

ницу лекарственной формы, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают в ячейку или непосредственно в слой стеклянных шариков. Закрывают аппарат фильтрующей системой.

Для твердых дозированных лекарственных форм 2 группы может использоваться одна из двух альтернативных методик проведения испытания «Растворение». Ссылка на используемую методику приводится в частной фармакопейной статье.

#### *Методика 1*

Испытание проводят в две стадии:

1-я стадия (кислотная). По 750 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают в каждый из шести сосудов для растворения. Доводят температуру среды растворения до  $37 \pm 0,5$  °C. Помещают по 1 таблетке или по 1 капсуле, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, в каждый из шести сосудов для растворения, включают мотор перемешивающего устройства. Через 2 ч, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, отбирается аликвота среды растворения и сразу же анализируется по методике, описанной в частной фармакопейной статье. Результаты испытаний на 1-й стадии считаются удовлетворительными, если количество лекарственного вещества, перешедшего в среду растворения, соответствует критериям раздела «Интерпретация результатов» (табл. 8).

2-я стадия (щелочная). В каждый из шести сосудов для растворения, содержащих по 750 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, добавляют по 250 мл 0,2 М раствора натрия фосфата ( $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ), температура которого составляет  $37 \pm 0,5$  °C (перемешивающее устройство аппарата продолжает работать). Доводят pH среды растворения до  $6,8 \pm 0,05$  с помощью 2 М раствора кислоты хлороводородной или 2 М раствора натрия гидроксида. Продолжают процесс растворения в течение 45 мин, если нет других указаний в частной фармакопейной статье. После отбора пробы раствора проводят определение содержания лекарственного вещества в растворе по методике, описанной в частной фармакопейной статье. Результаты испытаний на 2-й стадии считаются удовлетворительными, если количество лекарственного вещества, перешедшего в среду растворения, соответствует критериям раздела «Интерпретация результатов» (табл. 8).

Примечание. Процедура добавления 0,2 М раствора натрия фосфата и доведения pH среды растворения до заданного значения должна проводиться в течение не более 5 мин.

## Методика 2

Испытание проводят в две стадии:

1-я стадия (кислотная). По 1000 мл 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают в каждый из шести сосудов для растворения. Доводят температуру среды растворения до  $37 \pm 0,5$  °С. Помещают по 1 таблетке или по 1 капсуле, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, в каждый из шести сосудов для растворения, включают мотор перемешивающего устройства. Через 2 ч, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, отбирают аликвоту среды растворения и сразу же анализируют по методике, описанной в частной фармакопейной статье. Результаты испытаний на 1-й стадии считаются удовлетворительными, если количество лекарственного вещества, перешедшего в среду растворения, соответствует критериям раздела «Интерпретация результатов» (табл. 8).

2-я стадия (щелочная). Из каждого из сосуда для растворения удаляют 0,1 М раствора кислоты хлороводородной и помещают по 1000 мл 0,2 М раствора натрия фосфата ( $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ), имеющего значение pH  $6,8 \pm 0,05$  и температуру  $37 \pm 0,5$  °С. Допустимо переносить испытуемые единицы твердой дотированной лекарственной формы из сосудов для растворения, содержащих 0,1 М раствора кислоты хлороводородной, в сосуды, содержащие по 1000 мл 0,2 М раствора натрия фосфата, имеющего значение pH 6,8 и температуру  $37 \pm 0,5$  °С. Процесс растворения продолжают в течение 45 мин, если нет других указаний в частной фармакопейной статье. Затем отбирают аликвоту среды растворения и сразу же анализируют по методике, описанной в частной фармакопейной статье. Результаты испытания на 2-й стадии считаются удовлетворительными, если количество лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, соответствует критериям раздела «Интерпретация результатов».

Примечание. Методика приготовления 0,2 М раствора натрия фосфата с pH  $6,8 \pm 0,05$  0,1 М раствора кислоты хлороводородной и 0,2 М раствора натрия фосфата ( $\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ) смешивают в соотношении 3:1 и, если необходимо, доводят pH полученного раствора до  $6,8 \pm 0,05$  с помощью 2 М раствора кислоты хлороводородной или 2 М раствора натрия гидроксида.

Для твердых дозированных лекарственных форм 3 группы аппарат, методика испытания и аналитический метод определения содержания лекарственного вещества в растворе должны быть описаны в частной фармакопейной статье.

Интерпретация результатов испытания твердых лекарственных форм по ОФС 42-0003-04 «Растворение».

**1 группа.** *Таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; капсулы.*

При отсутствии указаний в частной фармакопейной статье количество лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, имеющую температуру  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , в течение 45 мин при скорости вращения корзинки 100 об/мин или скорости вращения лопастной мешалки 50 об/мин, должно составлять по менее 70 % (Q) от заявленного содержания.

Испытание проводят на 6 единицах или 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Результаты испытания считаются удовлетворительными, если количество лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, соответствует критериям, приведенным в табл. 7, стадия S1.

Если при этом хотя бы один результат не соответствует норме, указанной в частной фармакопейной статье, то испытание «Растворение» повторяют еще на 6 единицах или 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно табл. 7, стадия S2.

Если при повторном испытании результаты не соответствуют установленным критериям, испытание повторяют на 12 дополнительных единицах или 12 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно таблице 7, стадия S3.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье серия бракуется, если ни на одной из стадий исследования результаты испытания не удовлетворяют установленным критериям.

Таблица 7

**Интерпретации результатов испытания «Растворение»  
для твердых дозированных лекарственных форм 1 группы  
(ОФС 42-0003-04 «Растворение»)**

Стадия	Число испытуемых	Одна единица	Объединённый образец
1	2	3	4
S1	6	Для каждой испытуемой единицы: в среду растворения должно высвободиться не менее Q + 5 % от заявленного содержания лекарственного вещества	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 6 испытуемых единиц лекарственной формы должно быть не

Продолжение таблицы 7

			менее $Q + 10\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества
$S_2$	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 12 испытуемых единиц лекарственной формы ( $S_1 + S_2$ ) должно быть не менее $Q$ , и не должно быть ни одной единицы, где в среду растворения перешло бы менее $Q - 15\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 12 испытуемых единиц лекарственной формы ( $S_1 + S_2$ ) должно быть не менее $Q + 5\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества
$S_3$	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 24 испытуемых единиц лекарственной формы ( $S_1 + S_2 + S_3$ ) должно быть не менее $Q + 5\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества	Среднее количество перешедшего в среду растворения лекарственного вещества из 24 испытуемых единиц лекарственной формы ( $S_1 + S_2 + S_3$ ) должно быть не менее $Q + 5\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества

**2 группа.** *Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; кишечнорастворимые капсулы и другие кишечнорастворимые твердые дозированные лекарственные формы.*

Испытание проводят на 6 единицах или на 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы для каждой стадии (кислотной и щелочной).

Результаты испытания на каждой стадии считаются удовлетворительными, если количество лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, соответствует критериям, приведенным в табл. 8 (этап  $S_1$ ).

Если при этом хотя бы один результат не соответствует норме, указанной в частной фармакопейной статье, то испытание «Растворение» повторяют еще на 6 единицах или 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно табл. 8, этап  $S_2$ .

Если при повторном испытании результаты не соответст-

вуют установленным критериям, испытание повторяют на 12 дополнительных единицах или 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно табл. 8, этап S3.

При отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье серия бракуется, если ни на одном из этапов исследования результаты испытания не удовлетворяют установленным критериям.

Таблица 8

**Интерпретация результатов испытания «Растворение»  
для твёрдых дозированных лекарственных форм 2 группы  
(ОФС 42-0003-04 «Растворение»)**

Этап	Число испытываемых образцов	Одна единица или объединённый образец
1	2	3
<b>1-я стадия (кислотная)</b>		
S1	6	Для каждой испытываемой единицы: в среду растворения должно высвободиться не более 10 % от заявленного содержания лекарственного вещества
S2	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 12 испытываемых единиц (S1 + S2) не должно быть более 10 % от заявленного содержания лекарственного вещества и не должно быть ни одной единицы, количество высвободившегося лекарственного вещества из которой превышает 25 % от заявленного содержания
S3	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 24 испытываемых единиц (S1 + S2 + S3) не должно быть более 10 % от заявленного содержания лекарственного вещества и не должно быть ни одной единицы, количество высвободившегося лекарственного вещества из которой превышает 25 % от заявленного содержания
<b>2-я стадия (буферная)</b>		



S1	6	Для каждой испытуемой единицы: в среду растворения должно высвободиться не менее $Q + 5\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества
1	2	3
S2	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения вещества из 12 испытуемых единиц ( $S1 + S2$ ) должно быть не менее $Q$ , и не должно быть ни одной единицы, где в среду растворения высвободилось бы менее $Q - 15\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества
S3	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 24 испытуемых единиц ( $S1 + S2 + S3$ ) должно быть не менее $Q$ , и не должно быть ни одной единицы, где в среду растворения высвободилось бы менее $Q - 15\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества

**3 группа.** *Таблетки и капсулы с модифицированным высвобождением.*

Испытание проводят на 6 единицах или на 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Результаты испытания считаются удовлетворительными, если количество лекарственного вещества, высвободившегося в среду растворения, соответствует критериям, приведенным в табл. 9, стадия S1.

Если при этом хотя бы один результат не соответствует норме, указанной в частной фармакопейной статье, то испытание «Растворение» повторяют еще на 6 единицах или 6 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно табл. 9 (стадия S2).

Если при повторном испытании результаты не соответствуют установленным критериям, испытание повторяют на 12 дополнительных единицах или 12 объединенных образцах твердой дозированной лекарственной формы. Интерпретация результатов проводится согласно табл. 9, стадия S3.

Если ни на одной из стадий исследования результаты испытания не удовлетворяют установленным критериям, серия бракуется.

Таблица 9

**Интерпретация результатов испытания «Растворение» для  
твёрдых дозированных лекарственных форм 3 группы (ОФС 42-  
0003-04 «Растворение»)**

Этап	Число испытуе- мых об- разцов	Одна единица или объединённый образец
S1	6	Не должно быть ни одной испытуемой единицы, для которой количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества
S2	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 12 испытуемых единиц (S1 + S2) должно быть не менее 10 % от заявленного для нижнего установленного значения в конечной временной точке испытания
S3	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 24 испытуемых единиц (S1 + S2 + S3) должно быть не менее установленного значения для конечного времени испытания. Если значение какой-либо из испытуемых единиц выходит за пределы каждого из установленных диапазонов, то может быть только 2 из 24 единиц со значением более 10 % от заявленного и более 10 % от заявленного для нижнего установленного значения в конечной временной точке испытания. Не должно быть ни одной единицы со значением более 20 % от заявленного для нижнего установленного значения в конечной временной точке

### 9.6. Методы определения скорости растворения при «нулевой» концентрации

При использовании всех перечисленных выше методов оценки фармацевтической доступности переход в раствор высвобождающегося вещества ингибируется ранее растворенным его количеством, что соответствует уравнению, описывающему кинетику растворения лекарственного вещества:

$$\frac{dc}{dt} = K_u S (C_o - C_t)^n,$$

где  $\frac{dc}{dt}$  — скорость растворения;

$K_u$  — константа диффузии;

$S$  — поверхность раздела фаз вещество — растворитель;

$C_o - C_t$  — градиент концентрации вещества.

Скорость растворения или высвобождение лекарственного средства из лекарственной формы прямо пропорционально градиенту концентрации, т. е. чем больше вещества перешло в раствор, тем меньше разность концентраций и, следовательно, тем меньше скорость растворения. В этом недостаток всех описанных ранее методов оценки фармацевтической доступности.

В организме процесс высвобождения лекарственного средства из пероральной лекарственной формы идет при «нулевой» концентрации, т. е. при высвобождении из лекарственной формы вещество почти моментально всасывается, и лекарственную форму омывает чистый желудочный или кишечный сок.

Ингибирующее влияние на скорость растворения вещества уже растворенного в среде можно уменьшить путем:

- 1) значительного увеличения объема растворяющей среды;
- 2) применения малых дозировок препарата;
- 3) удаления растворенной субстанции (*sink*-условия).

Наиболее распространен способ, основанный на применении приборов, в которых предусмотрено постоянное удаление из растворяющей среды перешедшего в раствор вещества. В этом случае скорость растворения может быть рассчитана из уравнения:

$$\frac{dc}{dt} = K_u S C_o^n, \text{ так как } C_t = 0.$$

Приборы подобного рода более сложны по конструкции и отличаются большим разнообразием. Наиболее известны следующие методы:

- 1) адсорбционный;
- 2) разделительный;
- 3) диализный;
- 4) обеспечивающий *sink*-условия.

*Адсорбционный метод* основан на поглощении растворяющегося вещества различными адсорбентами: активированный

уголь, оксид алюминия, бентониты и др. с последующим определением вещества в отфильтрованном адсорбенте.

Данный метод не получил широкого распространения ввиду сложности извлечения вещества с адсорбента, а также из-за высокой стоимости получения чистых адсорбентов.

*Разделительный метод* предназначен для оценки пероральных лекарственных препаратов, суппозиторий, мазей, содержащих вещества, способные растворяться в гидрофобной среде (рис. 18). В данном методе используется способность полного перехода вещества, высвободившегося в водной фазе в органический растворитель, образующий верхний слой в приборе. Гидрофильный слой может быть представлен водой, раствором хлороводородной кислоты, физиологическим раствором и т. д.

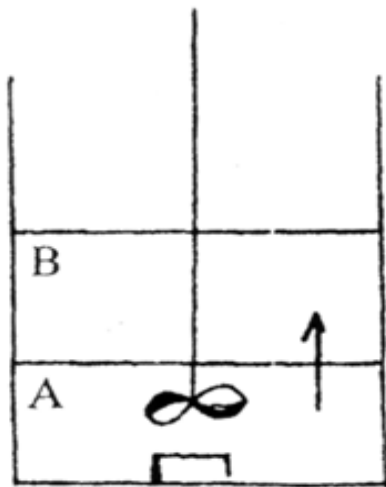


Рис. 18. Схема устройства прибора для определения скорости растворения разделительным методом: А — гидрофильная фаза; В — липофильная фаза (А. И. Тенцова, 1974)

В приборе типа «Делительная воронка» помещают две не смешивающиеся фазы (например, вода–хлороформ). Лекарственную форму помещают в водную среду. Переход вещества в гидрофобную фазу может осуществляться как естественной конвекцией, так и при периодическом взбалтывании или непрерывном перемешивании. Через заданный промежуток времени (30–120 мин) в органическом растворителе определяют содержание высвободившегося вещества.

Метод не получил широкого распространения ввиду ограниченности лекарственных средств, способных растворяться в гидрофобных средах.

*Диализный метод* является наиболее простым, широко применяемым и в аппаратурном оформлении самым разнообразным (рис. 19). Метод пригоден для любых лекарственных форм с водорастворимыми веществами. Обычно в качестве диализной мембраны используют пленки из натуральных и искусственных материалов различной природы. Из натуральных материалов применяются: яичная оболочка; кожа животных, стенка желудка или кишки. Искусственные мембраны позволяют транспортировать вещества за счет сорбции с одной стороны и десорбции с другой. Искусственные мембраны получают двумя методами:

1) высушиванием разбавленного раствора, содержащего липид и соответствующий полимерный носитель: мембрана из этилцеллюлозы, жидкого парафина и биологического элемента (лецитина или холестерина);

2) пропиткой соответствующего скелета (ткани, пленки) липидом. В качестве скелета используют: льняную ткань, натуральный шелк, полиамид, пленки из ацетилцеллюлозы, полиэтилена, поливинилхлорида. Пропитка: жидкий парафин, натуральные или синтетические фосфолипиды, растительные масла, жирные кислоты, эфиры ВЖК.

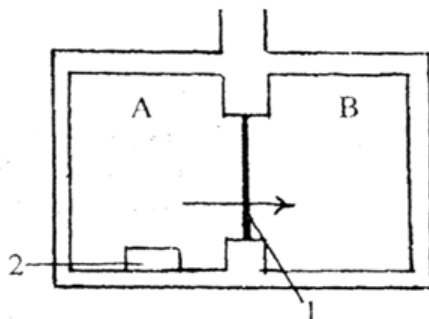
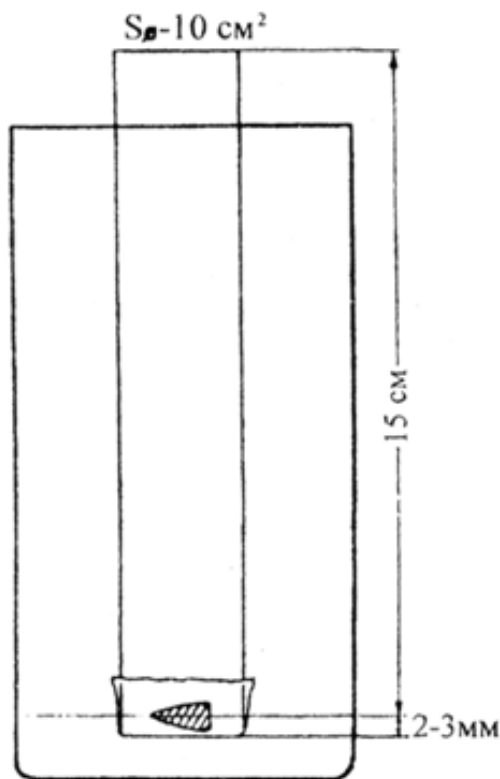


Рис. 19. Схема устройства прибора для определения скорости растворения методом диализа: 1 — диализная мембрана; 2 — лекарственная форма; А — растворяющая среда; В — диализат (А. И. Тенцова, 1974)

В качестве среды, в которую диализируют ЛВ, можно применять: воду; изотонический раствор натрия хлорида; раствор Рингера, раствор хлороводородной кислоты с добавлением пепсина и без него; щелочной раствор панкреатина; ацетатный, нит-

ратный, фосфатный буферы и т. д. Процесс обычно ведут при температуре  $37^{\circ}\text{C}$ . Диализ дерматологических лекарственных форм осуществляют при  $32 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .



*Рис. 20.* Схема устройства прибора для определения скорости высвобождения лекарственного вещества путем диализа через пленку (И. А. Муравьев, 1980)

В упрощенном варианте прибор (рис. 20) представляет собой стеклянную трубку длиной 15 см, сечением 10 см, на один конец которой крепят целлофановую мембрану. Диализную трубку с мембраной опускают на глубину 2–3 мм в термостатированный сосуд (химический стакан емкостью 250 мл), содержащий 30 мл дистиллированной воды или другой среды. После достижения температуры  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  на целлофановую мембрану опускают или равномерно наносят исследуемую лекарственную

форму. Отбор проб диализата в каждом случае проводят с помощью пипетки через равные интервалы времени с момента начала диализа с немедленным возвращением взятого количества чистого растворителя в диализатор. Объем каждой пробы равен 5 мл. Взятые пробы анализируются химическими или физико-химическими методами и строят графическую зависимость количества лекарственного вещества, перешедшего в раствор (процент от дозы в пробе) от времени.

*Метод «Экстракционная ячейка», или «Лопасть над диском»*

Фармакопея США USP27 NF22 рекомендует использовать для определения фармацевтической доступности методику Transdermal delivery system — прибор «Лопасть над диском» марки DT 6 фирмы «Эрвека» (рис. 21). В качестве диализной среды используют воду очищенную (500 мл) при температуре  $37 \pm 0,5$  °C. Навеску геля помещают в экстракционную ячейку, диаметр поверхности которой составляет 41,2 мм, на нее закрепляют полупроницаемую мембрану. Ячейку погружают в диализную среду и сверху опускают лопастную мешалку так, чтобы между ячейкой и мешалкой расстояние составляло  $25 \pm 2$  мм.



Рис. 21. Прибор «Лопасть над диском»  
(Е. И. Климова)

Отбор проб проводят с помощью пипетки через равные интервалы времени (например, каждые 30 мин) с немедленным вос-

полнением взятого количества чистого растворителя. Объем каждой пробы равен 5 мл. Взятые пробы анализируются химическими или физико-химическими методами и строят графическую зависимость количества лекарственного вещества, перешедшего в раствор (процент от дозы в пробе), от времени.

### 9.7. Методы, обеспечивающие «*sink*-условия»

В последние годы был предложен проточный метод (метод Langenbucher), который имеет принципиальное преимущество — при поступлении каждый раз свежей, свободной от действующего вещества, среды растворения, могут быть достигнуты *sink*-условия, т. е. такие условия, когда в среде растворения создается концентрация действующего вещества ниже 25 % от концентрации насыщения. Такое положение больше соответствует условиям *in vivo* с точки зрения постоянно происходящего в организме передвижения растворенного действующего вещества, чем однофазные модели. Эта модель, помимо твердых лекарственных форм, позволяет анализировать еще и мягкие: суппозитории и желатиновые капсулы.

Для выполнения условия «*sink*» (отведение растворенной субстанции) применяют проточные аппараты (рис. 22) как с замкнутой циркуляцией растворяющей среды, так и с однократным прохождением растворителя через ячейку с таблеткой. В последнем случае высвобождение постоянно происходит в свежий раствор, не содержащий ЛВ. Для имитации постепенного изменения pH среды ЖКТ предложен способ «половинного вымывания» (Half-Chang-Test). Он заключается в том, что через определенные промежутки времени половина объема растворяющей среды (первоначально — искусственный желудочный сок, 0,1 н раствор HCl) заменяется искусственным кишечным соком (фосфатный буфер pH 7,3) и pH среды принимает значения 1,3; 2,4; 6,2; 6,8; 7,1; 7,2; 7,3. В растворитель можно добавлять соответствующие пищеварительные ферменты.



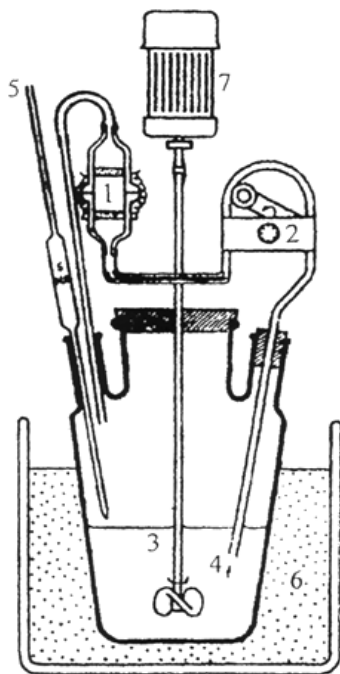


Рис. 22. Схема устройства прибора для определения скорости растворения в проточной ячейке: 1 — проточная ячейка; 2 — насос с изменяющимся сечением; 3 — всасывающий патрубок; 4 — всасывающий патрубок; 5 — пипетка для отбора проб; 6 — водяная баня; 7 — мотор (А. И. Тенцова, 1974)

## 9.8. Модельные системы *IN VITRO*

### Модели для оценки всасывания и распределения лекарственных веществ

В настоящее время в связи с развитием биофармацевтической концепции рядом зарубежных фирм разрабатываются более сложные устройства по наблюдению за растворением и абсорбцией лекарственных веществ с автоматической регистрацией показателей. Получаемые данные позволяют наблюдать процесс абсорбции конкретного лекарственного вещества из лекарственного препарата.

В приборах такого рода большое внимание уделяется имитации условий всасывания препарата, которые имеют место в организме. Поскольку определяется не только скорость и степень растворения, но и переход растворенного вещества в липофильную среду, что соответствует прохождению лекарственного вещества из водной среды пищеварительного тракта через липидный барьер (кишечную мембрану) в водную среду плазмы крови, используются распределительный и диализный методы.

В данных приборах осуществляется автоматический забор проб с последующим определением содержания лекарственных веществ физико-химическим методом, чаще всего спектрофотометрией. Абсорбционные модели делятся на две группы: многофазные модели мембранные и модели распределения (рис. 23).

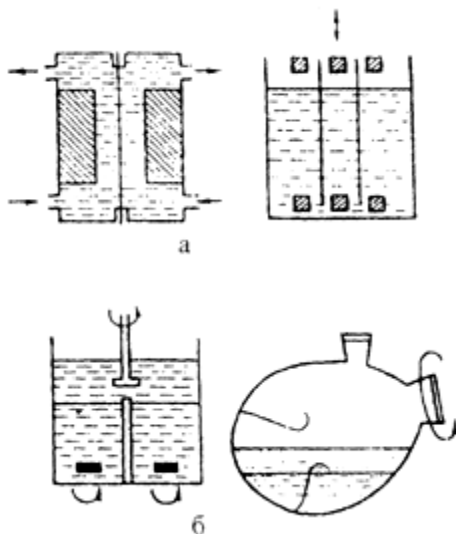


Рис. 23. Многофазные модели: а — мембранные модели; б — модели распределения (Ю. А. Кошелев, 1996)

Двух- и трехкамерные модели без твердой мембраны — модели распределения представлены на рис. 24.

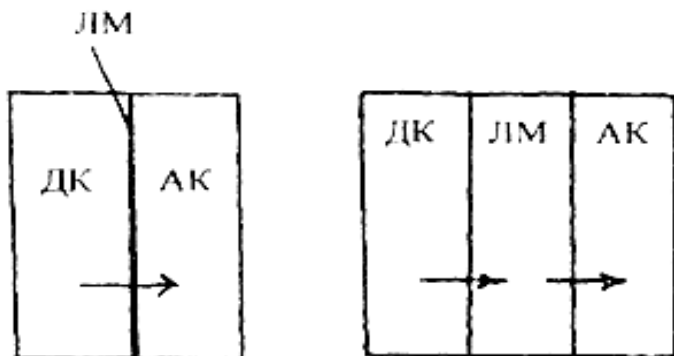


Рис. 24. Схематическое изображение вещественного транспорта в двух- и трехфазной моделях: ЛМ — липофильная фаза; ДК — донорный компонент; АК — акцепторный компонент (А. И. Тенцова, 1974)

### *Модели распределения*

Основным назначением моделей распределения является исследование перехода активного вещества через жидкий барьер между донорной и акцепторной частями, находящимися в контакте, но не смешивающимися между собой. Модели распределения, состоящие из водной и липофильной фаз используются для исследования всасывания лекарственных веществ из твердых пероральных лекарственных форм.

Двухфазная модель Resomat-I (фирма Desaga) предназначена для изучения лекарственных препаратов, имеющих хорошую растворимость в пищеварительном соке и высокий распределительный коэффициент.

Принцип работы прибора (рис. 25) для определения растворения и двухфазного распределения (Resomat-I) основан на зависимости абсорбции от растворения в пищеварительных соках и от достаточно большого распределительного коэффициента данного вещества между липофильной и водной фазами.

В приборе Resomat-I высвобождение лекарственного вещества из исследуемой лекарственной формы происходит в водной фазе при постепенно меняющемся значении pH (от 1,2 до 7,8). Высвобождающийся в раствор препарат непрерывно под влиянием давления поступает через специальный фильтрующий материал (туфовый фильтр) и вступает в контакт с хлороформом. Процессу разделения способствует быстро вращающийся пограничный слой. ЛВ в хлороформной фазе непрерывно или через выбранные интервалы определяется с помощью спектрофотометра.

В связи с постоянным переходом препарата из водной фазы в хлороформную, первая фаза (водная) сохраняет основные динамические свойства, характерные для непрерывного процесса всасывания аналогичного препарата из раствора в желудочно-кишечном тракте. Постепенная смена pH позволяет имитировать аналогичные показатели в желудочно-кишечном тракте организма при движении лекарственной формы из желудка (pH 1,5) в двенадцатиперстную кишку (pH 4,0) и далее в тонкий кишечник (pH 7,6).

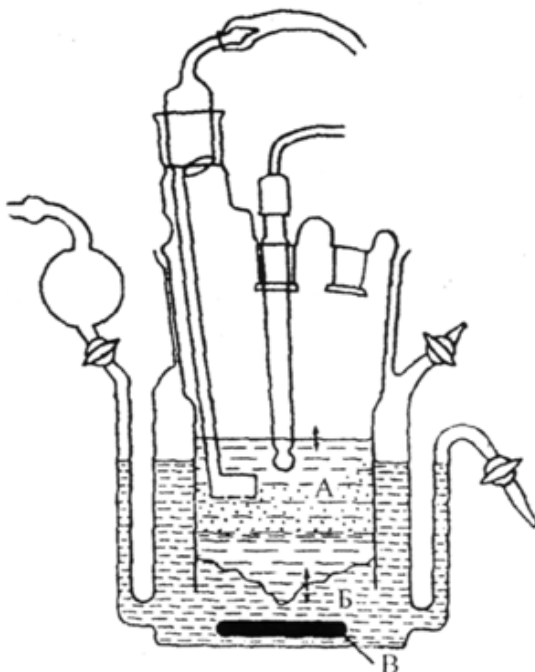


Рис. 25. Схема устройства прибора для определения двухфазного распределения Resomat-1: А — искусственный желудочный или кишечный сок; Б — липофильная фаза — хлороформ; В — магнитная мешалка (А. И. Тенцова, 1974)

В настоящее время в качестве липофильной фазы используют также  $H^n$ -октанол или смесь  $H^n$ -октанола и циклогексана.

Прибор Resomat-I функционирует по принципу принудительной конвекции растворяющей среды с постоянным удалением из нее растворенного лекарственного вещества и позволяет

наблюдать высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы и транспорт в липофильную фазу.

Resotest Kocha (рис. 26) является трехфазной моделью с относительно большой липофильной фазой и второй водной фазой для исследования твердых лекарственных форм.

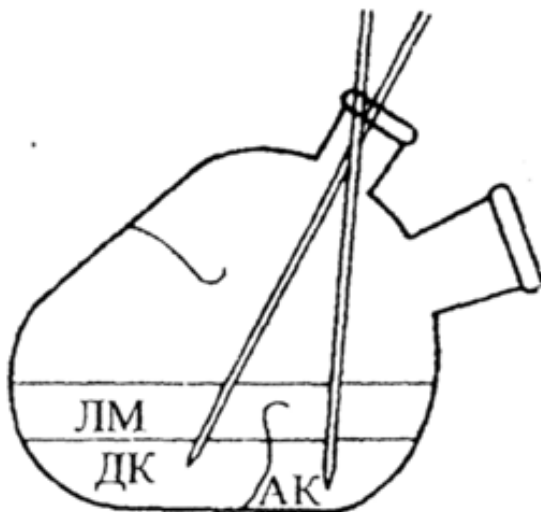


Рис. 26. Модель распределения Resotest Kocha (А. И. Тенцова, 1974)

Модели распределения не оправдали себя в процессе изучения твердых лекарственных форм, так как многие составные части лекарственной формы не могут растворяться не только в первой водной фазе, как ожидалось, но и непосредственно в липофильной фазе.

#### *Мембранные модели*

Для исследования лекарственных форм в этих моделях используют главным образом искусственные мембраны. В качестве скелета (носителя) используется льняная ткань, натуральный шелк, полиамидные пленки, пленки из этилцеллюлозы, ацетилцеллюлозы, поливинилхлорида, полиэтилена. Липид для пропитки: жидкий парафин, натуральные и синтетические фосфолипиды, растительные масла, жирные кислоты, эфиры ВЖК, лецитин.

Прибор для определения абсорбции *in vitro* с использованием липидной мембраны Resomat-II представляет собой первую мембранную модель для исследования пероральных лекарствен-

ных форм (рис. 27). Конструкция прибора аналогична Resomat-I, но вместо туфового фильтра применяется специальная липидная мембрана площадью 10 см, которая по своей проницаемости максимально приближена к мембранам ЖКТ.

В качестве мембраны наиболее пригодной оказалась полиамидная пленка, пропитанная трибутилфосфатом и лецитином. ДК и АК имеют объем 100 или 200 см<sup>3</sup>. Под действием насоса осуществляется перенос вещества в раствор буфера с pH 7,4, что имитирует плазму крови. В данной модели оценивается одновременно растворение и транспорт лекарственного вещества из лекарственной формы.

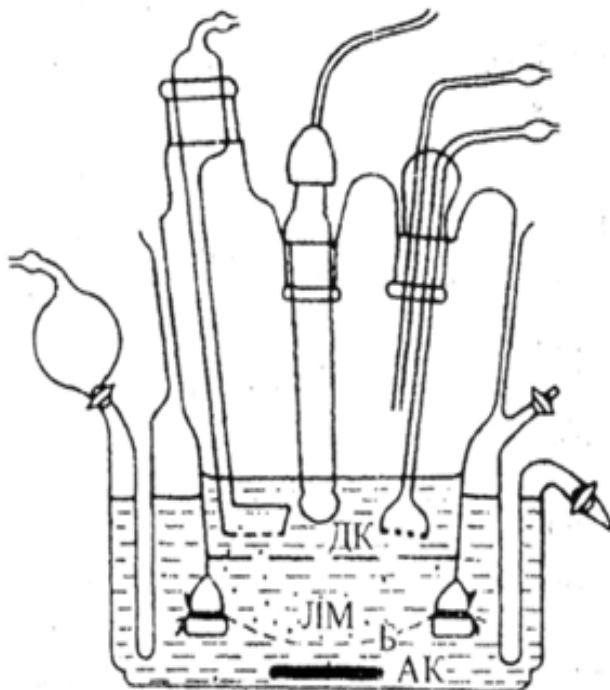


Рис. 27. Схема устройства прибора для определения абсорбции (*in vitro*) с использованием липидной мембраны Resomat-II: ДК — искусственный желудочный или кишечный сок; Б — липидная мембрана; АК — раствор буфера с pH 7,4 (имитация сыворотки крови)  
(А. И. Тенцова, 1974)

Абсорбционный стимулятор «Sartorius» (модель Stricker) в еще большей степени имитирует условия ЖКТ. Это термостати-

руемая модель всасывания, в которой процессы растворения и транспорта протекают в различных сосудах (рис. 28).

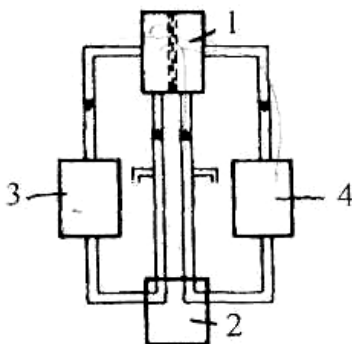


Рис. 28. Модель всасывания по Stricker фирмы «Sartorius»  
(Г. С. Киселева, 1992)

Модель всасывания фирмы «Sartorius» состоит из:

- диффузионной камеры с липидной мембраной (1);
- насоса (2);
- камеры, содержащей лекарственный препарат в искусственном желудочном или кишечном соке, который образует первую фазу — донорный компонент (3);
- камеры, содержащей искусственную плазму — акцепторный компонент.

В первой фазе идет постоянная смена pH, имитируя прохождение лекарственного препарата в ЖКТ. С помощью насоса содержимое обеих камер поступает в диффузионную камеру, где и происходит процесс перехода лекарственного вещества через липидную мембрану и распределение в плазме. Определение концентраций лекарственного вещества осуществляется постоянно в обеих фазах: как уменьшение в водной фазе, так и прирост в искусственной плазме крови.

Таким образом измеряется кинетика диффузии лекарственного вещества из одной фазы в другую. Объемы ДК и АК можно варьировать. В этой модельной системе используют мембранный фильтр из нитроцеллюлозы, пропитанный лауриловым спиртом, ламиновым маслом, каприловой кислотой или смесью этих веществ в различных соотношениях. Проникновение через эти мембраны сравнимо с результатами, полученными в опытах *in*

*vivo*, так как проницаемость мембраны сравнима с проницаемостью стенок ЖКТ. Мембрана обладает свойством избирательной проницаемости для гидроксильных и водородных ионов, что позволяет поддерживать постоянный градиент pH между фазами.

Абсорбционный стимулятор фирмы «Sartorius» нашел применение для характеристики транспорта лекарственного вещества.

Модельные системы *in vitro* для исследования распределения и всасывания, находящиеся в стадии разработки

Bhavnagri V. P. и Speiser P. предложили модельную систему, которая пригодна для изучения растворения и транспорта как пероральных, так и ректальных лекарственных форм (рис. 29). Донорный компонент имеет объем  $7,5 \text{ см}^3$ , акцепторный компонент —  $250 \text{ см}^3$ , мембрана из ацетата целлюлозы площадью  $19 \text{ см}^2$ . Движение фаз осуществляется посредством вибрации.

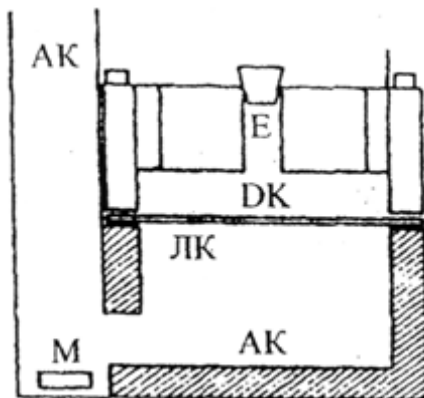


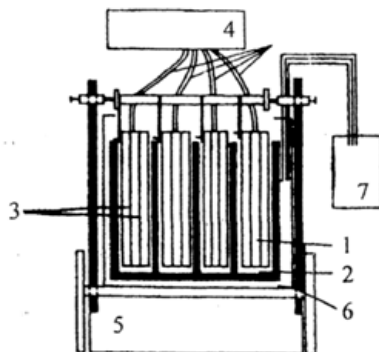
Рис. 29. Модель всасывания по Bhavnagri и Sptiser: М — магнитный вибратор; Е — впускное отверстие (Г. С. Киселева, 1992)

Рабочая группа зарубежных ученых, возглавляемая W. Furst и R. Neubert, предложила модельную систему оценки биологической доступности.

Установка (рис. 30) состоит из ДК объемом  $50 \text{ см}^3$  и АК —  $400 \text{ см}^3$ . Мембранная площадь составляет  $160 \text{ см}^2$ , донорный компонент с обеих сторон ограничивается мембранами. В качестве мембран большей частью были использованы Dodecanol – Col-



lodium-мембраны. Движение раствора осуществляется путем умеренной вибрации. При помощи модельной системы одновременно можно проводить 4 опыта. При помощи этой модельной системы уже были исследованы пероральные лекарственные формы большинства лекарственных веществ.



*Рис. 30.* Модель всасывания по Furst и Neubert: 1 — донорный компонент; 2 — акцепторный компонент; 3 — мембрана; 4 — насос-дозатор; 5 — вибратор; 6 — водяная баня; 7 — термостат (Г. С. Киселева, 1992)

## 9.9. Методы биофармацевтической оценки мягких лекарственных форм

Оценка высвобождения лекарственных веществ из мазей и суппозиториев, как правило, направлена на определение способности основы высвобождать лекарственные вещества. В данном случае применимы методы, позволяющие провести качественную и количественную оценку высвободившихся веществ, в которых среда имитирует кожу или слизистую оболочку.

Методы, применяемые для биофармацевтической оценки мягких лекарственных форм, классифицируют:

- по явлению, лежащему в основе метода (диализ, диффузия, окрашенные комплексы, микроскопия и растворение);
- по способу определения высвободившегося вещества (химический, физико-химический и микробиологический).

Специфическими методами биофармацевтической оценки мягких лекарственных форм являются методы диффузии (в жидкую среду или в гель), окрашенных комплексов, микроскопии и

метод растворения. Методика проведения диализа при биофармацевтической оценке мягких лекарственных форм не отличается от вышеприведенной.

#### Диффузия в жидкую среду

Образец мази наносят на определенную площадь, обозначенную на фильтровальной бумаге. Фильтровальную бумагу помещают в чашку Петри, в которой находится индикатор. Закрытая чашка Петри помещается в термостат при температуре 32–37 °С. Через определенные промежутки времени фиксируют радиус окрашенной зоны, который характеризует количество высвободившегося вещества. На основании сравнения результатов выбирают оптимальную основу или вариант технологии изготовления.

#### Диффузия в гель

2 % агаровый или 4–10 % желатиновый гель готовят на стандартном растворителе (натрия хлорида 8,9 г; калия хлорида — 0,3 г; кальция хлорида — 0,33 г; дистиллированной воды до 1000 мл). Приготовленный раствор в количестве 15–20 мл разливают в чашки Петри. В сформировавшемся геле через 24 ч металлическим цилиндром с диаметром примерно 8 мм вырезают диски; в образовавшиеся лунки вносят испытуемые образцы лекарственных форм. Степень высвобождения препарата из лекарственной формы фиксируется по радиусу окрашенной зоны, которая образуется при взаимодействии вещества со специально подобранным индикатором. Индикатор вводится либо в процессе приготовления геля, либо наносится разбрызгиванием на поверхность чашки через определенное время контакта геля с лекарственной формой. Можно также вырезать определенную зону геля и после растворения провести количественное определение. В случае флюоресцирующих препаратов, зону их освобождения отмечают при просмотре в УФ-свете. Возможно также использование автордиограмм и микробиологических тестов.

#### Методы окрашенных комплексов

Для выбора оптимальной основы для мазей с водо- и жирорастворимыми компонентами из числа имеющихся в распоряжении эмульсионных систем используют методы окрашенных комплексов. 100 г каждой из выбираемых основ тщательно гомогенизируют с 5–10 кап. 2% водного раствора метиленового синего или 5–10 кап. 5% масляного раствора Судана III. Затем выявляют наиболее интенсивную окраску сравнением с эталонами.

Эталонные растворы готовят методом стандартных серий (табл. 10). Исходными растворами для серии разведения служат 0,02% раствор метиленового синего в воде и 0,02% раствор Судана III в вазелиновом масле. Эталонные растворы помещают в одинаковые стеклянные сосуды с непрозрачной задней стенкой. Сравнение производят в отраженном свете.

Таблица 10

**Шкала эталонных растворов** (с — эталоны синих оттенков;  
к — эталоны красных оттенков)

Индекс эталона	Эталоны синих оттенков	Индекс эталона	Эталоны красных оттенков
	основной раствор + вода в мл		основной раствор + вазелиновое масло в мл
1 серия	0,5 + 9,5	1 к	4 + 36
2 серия	1,0 + 9,0	2 к	8 + 32
3 серия	1,5 + 8,5	3 к	12 + 28
4 серия	2,0 + 8,0	4 к	16 + 24
5 серия	2,5 + 7,5	5 к	20 + 20
6 серия	3,0 + 7,0	6 к	24 + 16
7 серия	3,5 + 6,5	7 к	28 + 12
8 серия	4,0 + 6,0	8 к	32 + 8
9 серия	4,5 + 5,5	9 к	36 + 4
10 серия	5,0 + 5,0	10 к	40 + 0

Рекомендации по выбору эмульсионных основ базируются на том, что для водорастворимых препаратов целесообразно использование основ с более высоким индексом шкалы эталонов по метиленовому синему, для жирорастворимых — по Судану III.

#### Метод микроскопии

Сложность биофармацевтической оценки мазей — суспензий на гидрофобной основе заключается в том, что методы определения, основанные на растворимости, в данном случае не применимы. Высвобождение веществ из данной лекарственной формы не фиксируется ни в гелях, ни в диализате. Однако известно, что кожные и слизистые покровы организма человека гидрофильны, что обусловлено постоянным испарением с их поверхности влаги. Исходя из этого, повышение влажности кожи или увеличение гидрофильности частиц лекарственных веществ, входящих в состав мази, будет способствовать их контакту и высвобождению лекарственных веществ. В связи с чем для биофарма-

цветической оценки мазей-суспензий с целью выбора диспергирующих сред и технологии для мазей на гидрофобных основах был предложен метод «микроскопии».

Метод позволяет сделать обоснованный выбор основообразующих и вспомогательных компонентов, а также их сочетаний. Кроме того, метод позволяет дать качественную оценку готовым мазовым системам по доступности нерастворимой фазы внешней гидрофильной среды.

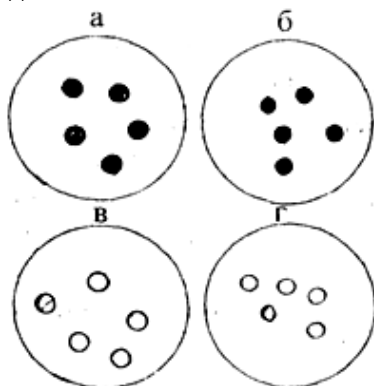


Рис. 31. Типы микроскопических полей

Пробы мазей в количестве 5–10 г готовят с содержанием твердой фазы 5 %. Первый этап приготовления проб заключается в нанесении на поверхность частиц первичного контактирующего слоя. В качестве последнего используют как сами основы, так и изучаемый ассортимент вспомогательных компонентов. Нанесение контактирующих слоев проводят при растирании навески препарата в их среде. Затем в ступку вводится рассчитанное количество расплавленной основы и смесь гомогенизируется до охлаждения. К приготовленной таким образом пробе добавляют равное количество внешней гидрофильной среды — 0,1% водного раствора метиленового синего. Проводят тщательное смешение, затем отбирают микропробы. Для достоверности отбирают 5 микропроб по 3 мг каждая. После переноса их на предметное стекло и покрытия покровным стеклом путем слабого давления, чтобы не нарушать систему, получают слои для просмотра. Просмотр ведется при увеличении 15 x 40 в 2–3 точках микропробы. Возможно образование 4-х типов микроскопических полей (рис. 31): I — частицы окрашены и имеют голубую гидрофильную оболочку (а); II — частицы окрашены, но не имеют гидро-

фильной оболочки (б); III — частицы не окрашены, но имеют гидрофильную оболочку (в); IV — частицы не имеют окраски и гидрофильной оболочки и распределены в основе (г).

Наибольшего терапевтического эффекта следует ожидать от систем I, III типов, так как образование гидрофильной оболочки увеличивает высвобождение лекарственного вещества и улучшает его контакт с поверхностью кожи.

Системы II типа занимают промежуточное положение, поскольку, несмотря на отсутствие гидрофильной оболочки, можно говорить об определенном эффекте, так как частицы лекарственного вещества окрасились гидрофильным красителем. Образование систем IV типа свидетельствует, что использованное сочетание вспомогательного и основообразующего компонентов не обеспечивает образования гидрофильной системы. В этом случае терапевтическое действие будет зависеть от степени дисперсности порошка и состояния кожного покрова.

#### Определение скорости высвобождения лекарственных веществ из суппозиториев методом растворения в цилиндрах

Суппозитории помещают в стеклянные цилиндры, содержащие по 10 мл воды очищенной,  $t = 37^\circ\text{C}$ , плотно закрывают и помещают в термостат на 10 мин. Каждые 2 мин цилиндры встряхивают 5 раз. По истечении 10 мин цилиндры вынимают из термостата, погружают в холодную воду и после застывания суппозиторной массы сливают жидкую часть: раствор, эмульсию, суспензию. В цилиндры, содержащие суппозиторную массу, вновь заливают 10 мл воды и все операции повторяют 3–4 раза. В сливе определяют количественное содержание лекарственного вещества химическим или физико-химическим методом. Метод позволяет выбрать оптимальную основу и технологию изготовления суппозиториев.

#### Комбинированный метод

Предложен прибор с проточной камерой и замкнутой системой циркуляции диализата для определения скорости высвобождения лекарственных веществ из суппозиториев (рис. 32).

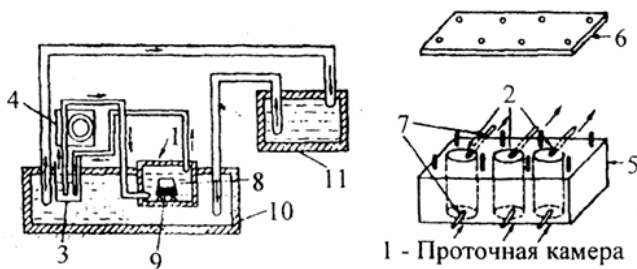


Рис. 32. Схема устройства прибора для определения скорости высвобождения лекарственных веществ из суппозитория (Б. Л. Молдавер, 1981)

Основной частью прибора является проточная камера (1) с тремя гнездами (2), каждое из которых гибкими резиновыми трубками сечением 2 мм соединено с сосудом (3), содержащим жидкость для диализа, через перистальтический насос (4), обеспечивающий циркуляцию диализата с постоянной скоростью (15 мл/мин). Проточная камера состоит из корпуса 5 с тремя цилиндрическими гнездами диаметром 5 см и высотой 4 см, крышки (6), которая герметично закрывает гнезда камеры с помощью (8) болтов с гайками. Гнезда имеют входное и выходное отверстия со штуцерами (7), на которые закрепляются гибкие резиновые трубки. Внутри гнезд помещают диализные ячейки (8), представляющие собой стеклянные конические сосуды высотой 3 см, диаметром дна 2,5 см и диаметром отверстия 3,5 см. Отверстие сосуда затягивают герметично закрепляемой полупроницаемой мембраной (9) из целлофана марки С-100, применяемого в аппарате «Искусственная почка» (ТУ 6-517-18-71). На мембрану перед её закреплением помещают равномерным слоем исследуемые суппозитории или суппозиторную основу (контроль) массой 2 г. В качестве диализной жидкости используют 100 мл воды. Температуру жидкости внутри проточной камеры и стаканчика с диализатом поддерживают с помощью термостатируемой камеры (10) и термостата (11) на уровне 37 °С. После начала диализа пробы диализата для анализа отбирают через 10, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 150, 180 мин, добавляя каждый раз после взятия пробы равное количество воды. В охлажденных пробах диализата определяют концентрацию вещества спектрофотометрическим методом, используя в качестве контроля диализат основы. Все опыты проводятся в 6-кратной повторности.

Метод позволяет выбрать рациональное сочетание основных и вспомогательных компонентов и технологию изготовления суппозитория.

## 10. БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

Биологическая доступность (БД) лекарственных форм — один из важных критериев оценки терапевтической эффективности лекарств в процессе разработки их состава и технологии.

### 10.1. Пероральные лекарственные формы

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

### 10.2. Жидкие лекарственные формы

*Растворы.* Растворы, с биофармацевтической точки зрения, наиболее физиологичны и эффективны по сравнению с другими лекарственными формами. Лекарственные вещества, принимаемые в виде растворов, обладают хорошей биологической доступностью — быстрее всасываются и скорее оказывают лечебное

действие. Залогом высокой эффективности лекарственного вещества является введение его в лекарственную форму в растворенном состоянии. Поэтому главное условие качестваготавливаемых жидких лекарственных форм — это наличие в распоряжении фармацевта параметра растворимости лекарственных веществ.

Растворимость представляет собой обобщенную характеристику химической структуры вещества и меру его взаимодействия с растворяющей системой. В технологии производства лекарств она позволяет отработать принцип введения лекарственных веществ в лекарственные формы. Помимо растворимости веществ, в растворах на абсорбцию влияют также состав растворителя, его рН, вязкость, поверхностное натяжение.

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

Растворимость и абсорбция зависят также от рН проводника, который часто в лекарственных формах регулируется с точки зрения стабильности препарата (например, кислый рН для солей алкалоидов). Вещества, повышающие вязкость, снижают абсорбцию, поскольку транспортировка растворов с большой вязкостью в ЖКТ происходит медленнее. Свойства некоторых растворителей и вспомогательных веществ представлены в табл. 11.

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

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



Таблица 11

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

<b>Вспомогательное вещество</b>	<b>Механизм действия</b>	<b>Влияние на БД</b>
1	2	3
<b>Растворители</b> Спирт этиловый Пропиленгликоль Глицерин Макрогель	Повышение растворимости	Улучшение абсорбции, повышение растворимости
<b>Солюбилизаторы и комплексообразователи</b> Твины Мочевина Бензилбензоат Спирт бензиловый ДМСО Протеины Циклодекстрины	Повышение растворимости гидрофобных веществ в воде Повышение дисперсности Образование комплексов Высокая степень растворения; способность образовывать соединения включений	Высокая дисперсность приводит к быстрому и полному всасыванию лекарственных средств и усилению их фармакологического действия. При образовании комплексов и соединений абсорбция ускоряется или замедляется. Повышают БД и стабильность труднорастворимых препаратов с малыми дозировками
<b>Буферные комплексы</b> Фосфаты Цитраты Ацетаты	Регулирование pH	Растворимость диссоциирующих веществ зависит от pH
<b>Корригенты вкуса и запаха</b> Сахароза Сорбит Глюкоза Ментол Эфирные масла и др.	Улучшение вкуса и запаха лекарственного препарата	Снижают абсорбцию антибиотиков и сульфаниламидных веществ
<b>Антиоксиданты и консерванты</b> Натрия сульфит Бутилокси толуол Этилгаллат Бензалкония хлорид Калия сорбат Тимол и др.	Предотвращение контаминации и размножения микроорганизмов в лекарствах. Повышение стабильности	При образовании комплексов снижается абсорбция

Продолжение таблицы 11

1	2	3
<b>Стабилизаторы</b> Альгинаты Бентониты Поливиниловый спирт (ПВС) ПВП и др.	Повышение ста- бильности	При образовании ком- плексов снижается аб- сорбция
<b>Красящие вещества</b> Арамант Тропеолин Индигокармин Кислотный красный Руберозум и др.	Улучшение внешнего вида лекарственного препарата	При образовании ком- плексов снижается аб- сорбция
<b>Пролонгаторы</b> Метилцеллюлоза (МЦ) Na КМЦ Аубазидан и др.	Повышение вяз- кости, пролонги- рование действия лекарственного препарата	Повышенная вязкость влечет за собой сниже- ние абсорбции

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

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

растворов, очевидно, потому что в механизме их абсорбции активный элемент преобладает над диффузионным.

Специфицировать же влияние вязкости на БД нелегко, поскольку вязкость влияет и на перистальтику ЖКТ, и, кроме того, вещества, с помощью которых достигается большая вязкость, часто изменяют pH, диэлектрические характеристики и осмотическое давление жидкой среды, образуя со многими веществами (особенно полисахаридами) комплексы и осадки.

В эмульсиях вязкость масляной среды повышается при использовании более вязкого масла; при растворении в ней высших жирных спиртов и кислот, эмульгатора Т-2, моноглицеридов; при увеличении молекулярной массы масляной среды. Вязкость водной среды повышается при включении в состав эмульсий масла/вода (м/в) гелеобразующих вспомогательных веществ: производных целлюлозы и альгиновой кислоты, различных полисахаридов. Проблема физической, химической и микробиологической стабильности эмульсий является центральной в технологии данной лекарственной формы.

Воздействие ПАВ на абсорбцию проявляется в том, что они изменяют проницаемость мембраны, улучшают смачивание поверхности, вследствие чего влияют на растворимость, а также скорость растворения.

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

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

Влияние ПАВ на абсорбцию проявляется не только в повышении смачиваемости поверхности и изменении свойств абсорбционных мембран, но и в способности солюбилизовать гидрофобные вещества. В результате перехода менее растворимого вещества в раствор повышается, с одной стороны, его БД, а с другой — вещество фиксируется в мицеллах, что затрудняет его диффузию к месту абсорбции. Это явление возникает тогда, когда концентрация ПАВ превышает критическую концентрацию мицеллообразования. При этом мицеллы образуют вторую, скапливающуюся на солюбилизованном веществе, коллоидную фа-

зу. Абсорбция замедляется, поскольку мицеллы образуют определенный вид скопления эффективного вещества, из которого при стационарных условиях оно высвобождается кинетикой псевдонулевого порядка. Это действительно, например, для кислоты салициловой, но не для этанола, который в мицеллах не задерживается.

Растворяющая способность компонентов дисперсионной среды. Для улучшения степени дисперсности в жидкие гетерогенные системы в большинстве случаев из технологических соображений добавляют этанол, сорбитол, глицерин, пропиленгликоль, димексид и т. п. Эти вещества ускоряют и увеличивают абсорбцию, во-первых, за счет растворения части суспендированного вещества, а во-вторых, благодаря своей большой липофильности облегчают переход лекарственных веществ через мембрану.

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

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

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

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

*Эмульсии* характеризуются большой поверхностью диспергированной фазы. Однако это преимущество в значительной

степени парализуется очень медленной транспортировкой лекарственного вещества (диффузия) к мембране.

Преимущество эмульсий заключается в том, что ЛВ во внутренней фазе не подвержено влиянию желудочного сока. Помимо этого, маслянистое ЛВ, ассоциированное с молекулами жира из пищи, может попасть через лимфу в системную циркуляцию. Так, например, объясняется абсорбция витамина А из жировых систем. Из систем вода/масло (в/м) была достигнута абсолютная абсорбция инсулина и высокомолекулярных соединений (ВМС).

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

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

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

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

*Суспензии.* Если в технологии растворов главный вопрос — это растворимость лекарственного вещества, то в технологии производства суспензий — *термодинамическая устойчивость*. Разработка теоретических и практических вопросов стабилизации фармацевтических суспензий связана прежде всего с изучением адсорбционных процессов различными методами, которые по-

зволяют получить целый ряд параметров, характеризующих не только величину поверхности лекарственного вещества, но и степень его фильности, удельную поверхность, наличие и величину пор и др.

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

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

При этом стабилизирующее действие добавок оценивается по конечному результату: терапевтической эффективности получаемого препарата, высвобождению лекарственного вещества, времени ресуспендирования, времени жизни системы как фактора стабилизирующего действия и времени существования ее единичного объема как критерия устойчивости.

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

Между тем высвобождение и резорбция лекарственных веществ из суспензий определяется в значительной степени концентрацией ПАВ. Причем принцип: «чем больше, тем лучше» далеко не всегда себя оправдывает. Например, доказано, что лучшее высвобождение и резорбция норсульфазола наблюдаются из суспензии с 0,001 % сахарозы монолаурата, чем из суспензии с более высокой концентрацией этого ПАВ. Поэтому представляют интерес исследования по созданию методик подбора количества ПАВ, в частности, с использованием показателя величины поверхностного натяжения, измерения коэффициента поглощения ультразвука и др.

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

Комплекс ПВС или ПВП с твином-80 позволяет получить суспензию сульфадиметоксина, создающую более высокий уровень препарата в крови, чем суспензия, приготовленная без ВМС.

Вязкость суспензий как один из факторов их устойчивости обеспечивается различными веществами: ВМС, ПАВ, аэросилом, бентонитом и многими другими. Механизм стабилизирующего действия у них различный. И поэтому обязательным элементом при разработке вопросов устойчивости суспензий являются сопоставление свойств всех компонентов системы и корректировка состава стабилизирующих добавок в зависимости от свойств вспомогательных и лекарственных веществ, регулирующих одновременно эффективное высвобождение и действие входящих в них нерастворимых лекарственных компонентов.

При применении комплексных стабилизаторов поверхностное натяжение может служить показателем структурных изменений в дисперсных системах. Из множества возможных для стабилизации ПАВ, конкретного вещества при прочих равных условиях (отсутствие химического взаимодействия, учет способа применения и т. д.) предпочтение следует отдать тому ПАВ, критическая концентрация которого наименьшая, поскольку любое вспомогательное вещество в лекарственной форме является посторонним. Количество ВМС зависит от назначения суспензий: для инъекционного введения необходимо прохождение жидкости через иглу шприца (0,018–0,020 Па\*с), а для внутреннего и наружного употребления относительная вязкость не должна превышать 5–6 ед. Оптимальной считается вязкость, которая не приводит к замедлению всасывания лекарственных веществ. Такой вязкостью обладают растворы МЦ в концентрации 0,06 %; NaКМЦ — 0,03 %; ПВС — 1 %; глицирам — 0,1 %. В суспензиях для внутреннего и наружного применения величины вязкости сильно колеблются.

Таким образом, при решении вопросов о приготовлении суспензий необходимо использовать системный подход, прогнозировать количество вспомогательных веществ в зависимости от свойств исходных лекарственных веществ (степени гидрофильности или гидрофобности). Следует знать сорбционные свойства веществ и характер их изменения в зависимости от вида ПАВ, принцип подбора растворителей, обеспечивающих гидрофилизацию порошков и погружение их в дисперсионную среду.

Стабильность эмульсий зависит от природы эмульгатора, дисперсионной среды и масляной фазы, соотношения между маслом, водой и эмульгатором, способа приготовления эмульсии, способа введения эмульгатора (ПАВ, ВМС и др.). В зависимости от поставленных задач эмульсии должны либо способствовать быстрому и полному высвобождению лекарственных веществ,

либо обеспечивать пролонгацию их действия. Все эти факторы следует учитывать при разработке оптимального состава и технологии эмульсий. Механизм влияния ПАВ и растворителей на БД лекарственных веществ в эмульсиях может быть связан как с процессами, протекающими в лекарственной форме (солюбилизация, повышение растворимости и степени дисперсности, перераспределение между фазами), так и с воздействием вспомогательных веществ на биомембраны, рецепторы лекарственных веществ в клетках и т. д.

Например, пропиленгликоль, полиэтиленоксиды (ПЭО), ДМСО, глицерин влияют на структурное состояние мембран и внутриклеточной воды. Глюкокортикоидные рецепторы являются структурами, чувствительными к ионной силе раствора, концентрации ионов кальция и магния, воздействию хелатных веществ, глицерина, т. е. добавки вспомогательных веществ могут как потенцировать, так и ингибировать всасывание и терапевтический эффект.

### **10.3. Твердые лекарственные формы**

Пероральные таблетки. БД лекарственных веществ в таблетированной форме обеспечивается распадаемостью таблетки при соприкосновении с пищеварительными соками, а именно в первой фазе оказывается воздействие на зерна гранулята и дальше на первичные частицы лекарственных и вспомогательных веществ. Они же, в свою очередь, растворяются в пищеварительных соках и в соответствии со своими свойствами абсорбируются в желудке или тонкой кишке. Поэтому распадаемость и растворение таблеток относятся к важным показателям их качества.

На растворимость таблеток оказывают влияние следующие факторы: размер частиц, вспомогательные вещества, их соотношение между собой и технологические параметры процесса таблетирования. Установлено, что на растворение в большей степени, чем на распадаемость, влияют подбор вспомогательных веществ и показатель давления прессования.

*Величина частиц.* В таблетках, так же как и в других лекарственных формах, БД зависит от размера частиц.

Порошкообразные лекарственные вещества являются полидисперсными системами, состоящими из частиц различных форм и размеров. Подавляющее их большинство имеет кри-



сталлическую, реже — аморфную структуру. В процессе получения таблеток частицы лекарственного вещества уменьшаются при измельчении в самом начале производственного процесса. Влажная грануляция способствует увеличению частиц и уменьшению удельной поверхности. Если необходимо, чтобы в таблетке сохранились первичные мелкие частицы, то должна быть использована грануляционная жидкость, в которой ЛВ нерастворимо, или же нужно избежать влажной грануляции. Если ЛВ растворимо в грануляционной жидкости, то при ее выпаривании образуются более крупные кристаллы. Увеличение частиц не так очевидно при сухой грануляции или прямом прессовании негранулированной смеси. Кроме того, при непосредственном формовании таблеток изменяется размер гранулированных зерен, поскольку при большом давлении они крошатся.

Значение размера частиц для БД удалось экспериментально доказать на большом количестве лекарственных веществ. Известный пример — кислота ацетилсалициловая, в которой после уменьшения размера частиц в 30 раз получили двойной анальгетический эффект.

При исследовании влияния размера частиц на скорость растворения некоторых лекарственных веществ (фенацетина, барбитала, кислоты ацетилсалициловой) в растворе 0,1 моль/л кислоты хлористоводородной было установлено, что скорость растворения возрастает с увеличением размера частиц. Это объясняется гидрофобным характером перечисленных веществ. Однако с добавлением смачивателя зависимость размера частиц от скорости растворения приобретает обычный характер.

*Вспомогательные вещества.* Получение таблеток практически невозможно без вспомогательных веществ. В качестве таковых используют: разбавители (наполнители); разрыхлители; связывающие (склеивающие) вещества; антифрикционные (скользящие, смазывающие); красители или окрашенные материалы; стабилизаторы; пленкообразователи; корригенты. Все эти вещества с биофармацевтических позиций значимы и в различной степени влияют на распадаемость, растворение таблеток и их БД.

Разбавители (наполнители) — вещества, которые вводятся в состав таблетлируемых смесей для достижения необходимой массы таблетлируемых препаратов с малым содержанием лекарственных веществ (от 0,001 до 0,01 г). К ним относятся свекловичный и молочный сахара, натрия хлорид, глюкоза, натрия гидрокарбонат, производные целлюлозы и др.

Роль разбавителей в производстве таблеток весьма существенна: они в значительной мере определяют стабильность лекарственных веществ, степень и скорость их усвоения, органолептические свойства таблеток.

Удобными наполнителями с точки зрения БД являются крахмалы, маннит, сорбит. Не рекомендуется использовать самостоятельно лактозу без крахмала, поскольку таблетки получаются очень твердыми и распадаются медленно. Сахар, глюкоза и сахароза более пригодны для оральных, чем пероральных таблеток. Для получения таблеток этмозина и фторазина рекомендуется использовать кальция фосфат двузамещенный, так как лактоза, сахароза, аэросил значительно уменьшают БД данных веществ.

Продлению времени распадаемости таблеток и пролонгированию терапевтического эффекта лекарственных веществ способствуют модифицированные крахмалы (например карбоксиметилкрахмал в составе таблеток кетофенил-бутазона).

Связывающие (склеивающие) вещества вводятся в состав таблеточной массы для обеспечения прочности гранул и таблеток (как правило, для увлажнения при грануляции).

К ним относятся вода, спирт этиловый, сахарный сироп, крахмальный клейстер, растворы ВМС (желатина, поливинилового спирта, метилцеллюлозы и др.).

Связывающие вещества оказывают влияние на скорость растворения. ВМС, растворимые в неполярных растворителях, увеличивают скорость растворения некоторых лекарственных веществ (например, фенобарбитала), а гидрофильные связывающие вещества уменьшают ее, хотя время распадаемости в обоих случаях одинаково. С увеличением концентрации и вязкости раствора связывающего вещества возрастает прочность таблеток и ухудшается распадаемость. Избыточное количество склеивающих веществ может стать одной из причин цементации таблеток при хранении и значительного уменьшения их биологической доступности.

Идеальное связывающее вещество позволяет получать таблетки с достаточной механической прочностью, но при этом обладающие соответствующим свойством распадаться и высвобождать лекарственные вещества. Хорошим связывающим веществом считается желатин, он способствует распаду и растворимости лекарственных веществ при гидрофилизующем действии. Например, скорость растворения фенаcetина возрастает при грануляции с желатиновым раствором и увеличивается тем больше, чем менее дисперсное ЛВ.

Крахмалы, выполняющие в таблетках множество функций, влияют также на способность распадаться и на скорость растворения. Объем крахмала до 20 % действует благоприятно, что вызвано небольшой пластичной деформацией самого крахмала, обеспечивающей соответствующую пористость в веществах, подверженных деформации.

В состав растворов связывающих веществ иногда вводят компоненты, которые поддерживают в таблетках избыточную влажность, например, глицерин, что благоприятно влияет на распадаемость и растворение.

Таким образом, связывающие вещества в небольшом количестве оказывают лишь незначительное влияние на распадаемость таблеток, особенно если используется мелкозернистый гранулят. Наиболее явно связывающие вещества воздействуют на скорость растворения таблеток. Когда гранулярные зерна имеют гидрофильную поверхность и хорошо распадаются, то ПАВ оказывают незначительное влияние на распадаемость. Когда же гранулярные зерна менее гидрофильны и распадаются не так легко, то ПАВ могут ускорить процесс растворения. Гидрофобные склеивающие вещества, например, стеараты, имеют, наоборот, тенденцию замедлять процесс растворения.

Разрыхляющие вещества способствуют быстрому механическому разрушению (распадаемости) таблетки в желудке или кишечнике при соприкосновении с пищеварительными соками. К ним относятся крахмал и его производные, агар-агар, кислота альгиновая и ее соли, смеси натрия карбоната с кислотами лимонной или виннокаменной, ПАВ-спены, твин-80 и др.

При разрушении таблетки происходит резкое увеличение суммарной поверхности частиц, что приводит к пропорциональному ускорению процесса всасывания лекарственного вещества. Отсюда следует, что для ускорения процесса резорбции лекарственного вещества и приближения момента наступления необходимого терапевтического эффекта желательно, чтобы таблетка при поступлении в желудочно-кишечный тракт распалась по мере возможности на более мелкие частички.

Антифрикционные и другие вспомогательные вещества также могут влиять на распадаемость и растворение таблеток.

На распадаемость и растворение можно влиять положительно (ускорять) и отрицательно (замедлять). В случае с обычными пероральными таблетками речь идет об ускоренном распаде и растворении; замедление принимается во внимание при

использовании кишечно-растворимых препаратов и препаратов с управляемым высвобождением лекарственных веществ.

Однако распадаемость таблеток зависит не только от присутствия веществ, способствующих данному процессу, но и от других факторов: твердость таблеток, физические и химические свойства лекарственных и вспомогательных веществ, тип и размер таблеток, способ грануляции, величина гранулярных зерен, влажность и т. д. Таблетки, содержащие нерастворимые или малорастворимые в воде вещества, распадаются быстрее, чем таблетки с легкорастворимыми лекарственными веществами. Поскольку они имеют меньшее сродство с водой и кишечными жидкостями, к ним добавляют вещества, способствующие распадаемости, которые быстро впитывают воду, набухают и разрушают структуру таблеток. Если речь идет о хорошо растворимых веществах, то применение веществ, способствующих распадаемости, менее эффективно, так как растворяющее вещество окружено концентрированным раствором, который препятствует диффузии воды в таблетки.

*Факторы, на которые влияет процесс формирования таблеток.* Среди подобных факторов на первом месте — тип таблетки и ее поверхность. Таблетки с меньшей поверхностью высвобождают ЛВ медленнее, чем таблетки с большей поверхностью.

Давление пресса должно быть подобрано таким образом, чтобы добиться соответствующей механической прочности, но одновременно и быстрой распадаемости и растворения. Известно, что с возрастанием давления возрастает твердость таблеток, а время распадаемости и растворения увеличивается. При исследовании влияния способа прессования на размер частиц было обнаружено, что малые частицы под влиянием давления агломерируются, хотя в большей степени измельчаются. При прессовании под большим давлением уменьшается также объем пор, вследствие чего время распадаемости продлевается. Эти наблюдения не распространяются на все случаи, поскольку в присутствии некоторых веществ (например, микрокристаллической целлюлозы) при увеличении давления растет твердость и продлевается время распадаемости, но скорость высвобождения лекарственного вещества не меняется.

**Оральные таблетки** (таблетки для использования в ротовой полости) — обычно это таблетки без оболочки, которые содержат лекарственные вещества локального и системного воздействия. Состав таблеток обеспечивает постепенное высвобождение и местное действие активного вещества (веществ) или высвобождение и всасывание действующего вещества (веществ) в

определенных участках полости рта. Они делятся на щечные (буккальные) и подъязычные (сублингвальные).

Щечные таблетки закладываются в пространство между десной и щекой, где свободно растворяются. Так применяются в основном стероидные гормоны. Подъязычные таблетки практически сходны с щечными, но с той разницей, что закладываются они под язык, т. е. на место, покрытое слизистой оболочкой с большим числом сосудов. Подъязычные таблетки с нитроглицерином должны очень быстро распадаться и растворяться, для остальных таблеток лучше, когда они распадаются медленно, тогда растворенное ЛВ абсорбируется лучше и вступает в действие, а не сглатывается со слюной. Абсорбция лекарственных веществ из щечных и подъязычных таблеток, происходит с помощью сосудов полости рта, богатых мукозой. Этот способ имеет огромное преимущество при введении препаратов, применяемых в малых дозах (например нитроглицерин, половые гормоны, валидол, гомеопатические лекарственные средства). При абсорбции в полости рта преобладают процессы диффузии и проникания и поэтому абсорбция зависит от известных условий — ЛВ должно быть липофильным и неионизированным.

**Капсулы.** Капсулы — твердые лекарственные средства с твердой или мягкой оболочкой разной формы и вместимости. Обычно капсула содержит одну дозу лекарственного вещества. С точки зрения абсорбции, можно отдельно говорить об оболочке и содержимом капсулы.

Основным компонентом оболочки является желатин — продукт частичного гидролиза коллагена. В зависимости от способа разложения получают кислотный (А) или щелочной (В) желатин. При их смешивании можно получить капсулы с определенными реологическими характеристиками (вязкость, прочность, рН).

В состав оболочек капсул, кроме желатина, включают пластификаторы для придания эластичности (глицерин, сорбит, ПЭГ); консерванты для предотвращения микробной контаминации (нипагин; нипазол; кислоты салициловая, сорбиновая); красители, придающие эстетический вид (титана диоксид, железа оксид, бета-каротин); гидрорегуляторы для сохранения необходимой влажности капсул (производные крахмала, полипептиды); дезинтегранты для быстрого высвобождения лекарственных веществ или введения газов в капсульную массу (аминокислоты, твины, натрия гидрокарбонат).

Оболочка капсулы после употребления либо разрывается, либо растворяется, высвобождая содержимое капсулы. Введение в желатин дезинтегрантов позволяет ускорить этот процесс. Как известно, желатин при длительном хранении склонен к «старению», и поэтому для сохранения показателя распадаемости в состав капсул вводят дезинтегранты (аминокислоты, казеин, протеины, твины, натрия гидрокарбонат). Кроме того, с этой целью возможны диспергирование в желатиновую массу кислорода, азота, углекислого газа, инертных газов или обработка желатина янтарным ангидридом.

В некоторых случаях быстрого разрушения целостности капсулы не наступает. Гастроинтестинальные жидкости проникают внутрь капсулы, растворяют ее содержимое, и образовавшийся раствор проходит через стенки капсулы в пищеварительный тракт. Разумеется, стенки капсулы постепенно смягчаются и разрушаются, а в конечной фазе содержимое полностью высвобождается.

При необходимости локализации действия лекарственных веществ в тонком кишечнике возможно применение кишечнорастворимых капсул, устойчивых к действию желудочного сока. Такие капсулы получают введением отвердителей (натрия альгината и других), обработкой формальдегидом, нанесением пленочных покрытий на заполненные капсулы (производные метилцеллюлозы, сополимеры, природные воски и др.) или изменением свойств содержимого капсул (покрытие пленкой гранул или микрокапсул).

Все большее распространение получают капсулы с пролонгированным действием — капсулы-ретард. Их содержимое представляет собой комбинацию веществ, препятствующих быстрому высвобождению лекарственных средств: акриловые полимеры, производные целлюлозы и др.

В настоящее время стало возможным создавать в виде капсул различные по локализации и времени действия лекарственные препараты.

В зависимости от состава желатиновой массы капсулы могут быть твердые и мягкие. В технологии производства мягких капсул наполнитель помещается в еще более мягкую оболочку, которая, подвергаясь определенной обработке, теряет свою эластичность. В случае же с твердыми капсулами их заполняют только после того, как они полностью сформированы.

Содержимое мягких капсул бывает жидким (масла, растворы, суспензии) или пастообразным (пасты, мази, гели). Твер-

дые капсулы можно заполнять как твердыми (порошками, гранулами, микрокапсулами), так и жидкими компонентами, запечатывая место соединения крышечки и корпуса (сваривая, запаивая или нанося пленочное покрытие).

Сравнивая БД лекарственных веществ в таблетках и капсулах, можно отметить, что зачастую между этими лекарственными формами разница незначительная, поскольку иногда ЛВ лучше абсорбируется из таблеток, иногда — из капсул. Известны случаи, когда более высокая БД лекарственных препаратов в виде капсул позволяет применять известные фармакологические средства в новом качестве. Например, таблетки тазепама 20 мг проявляют транквилизирующее действие, капсулы в той же дозе оказывают гипнотический (снотворный) эффект.

#### **10.4. Ректальные лекарственные формы**

Данные формы (свечи, суппозитории, капсулы, таблетки и др.) могут действовать локально или системно. Преимущества ректальных лекарственных форм заключаются в том, что значительная часть всосавшихся в прямой кишке лекарственных веществ, минуя печень, попадает в большой круг кровообращения. При этом высокоактивные лекарственные вещества, назначенные в минимальных дозах (соли ряда алкалоидов, сердечные гликозиды, отдельные антибиотики и другие), ректальным путем в значительно большей степени, чем при введении в желудок, успевают проявить терапевтические действие, так как не сразу инактивируются печенью.

Каждое вещество, которое абсорбируется ректально, поступает в большой круг кровообращения и на место своего воздействия в относительно неизменном состоянии, так же, как и в печень. Поэтому понятно стремление обеспечить абсорбцию ректально употребляемых веществ в нижней части ампулы прямой кишки.

Это достигается тогда, когда основа суппозитория после расплавления или растворения не распространяется по всей оболочке ампулы прямой кишки, а остается в ее нижней части. Полностью исключить прохождение через печень невозможно: когда ЛВ уже в крови, оно закономерно поступает также и в печень. Считается, что при ректальной абсорбции в первой фазе в печень поступает только 20 % абсорбированного вещества (при пероральном приеме — 100 %).

Основными особенностями действия лекарственных веществ, вводимых ректально, являются высвобождение их из лекарственной формы, всасывание через биологические мембраны и транспортировка с током крови лимфы к месту воздействия.

Высвобождение лекарственного вещества из ректальной формы — начальная и очень важная стадия обеспечения эффективности данного вида терапии.

Свойства лекарственных веществ и основы влияют на ректальную абсорбцию сообща и комплексно. На вопрос, как достичь оптимального терапевтического эффекта ректально вводимого лекарственного вещества, можно правильно ответить только тогда, когда оценивается определенное вещество (группа веществ), принятое в определенном типе основы.

В суппозиториях на процесс абсорбции влияют: растворимость лекарственного вещества, размер его молекул, связанные со способностью проникания через мембрану, размер частиц и взаимодействие лекарственных веществ с основой.

Растворимость лекарственных веществ и основы. Если основа нерастворима в воде, лимитирующим фактором ее абсорбции является диффузия лекарственного вещества из нее. Если же она растворима в воде, то абсорбция зависит от скорости растворения и, главное, от последующего проникания через слизистую оболочку кишки (мембрану). На переход из основы в ректальный глиен (жидкость) влияет растворимость лекарственного вещества в основе и распределительный коэффициент лекарственного вещества между основой и ректальной жидкостью. Растворимые в воде лекарственные вещества из жировых основ проявляют большую скорость абсорбции.

Высвобождение лекарственных веществ из гидрофильных основ осуществляется постепенно, поскольку медленно происходит их растворение в небольшом количестве ректальной жидкости. Кроме того, на абсорбцию влияет эффективность элементов в лекарственном веществе: анион или катион.

Если эффективным элементом в гидрофильных лекарственных веществах является анион (например, натриевая соль кислоты п-аминосалициловой), то они лучше абсорбируются из жировых основ, чем из макроголевых. Общее абсорбированное количество вещества составляет порядка 30 % принятой дозы, максимум концентрации достигается меньше, чем за один час.

Добавлением эмульгаторов (натрия лаурилсульфат, сорби-макрогель олеата и др.) количество абсорбированного вещества можно повысить до 45 %. Вместе с тем нецелесообразно раство-



рять гидрофильные вещества в небольшом количестве воды и эмульгировать в основе или вводить в форме раствора (как микроклизму), поскольку эти технологические процессы не увеличивают абсорбцию лекарственного вещества. Однако необходимо иметь в виду, что жировые основы различаются по химическому составу и абсорбция, например, из синтетических глицеринэфирных основ (витепсол), как правило, больше, чем из масла какао.

Если эффективным элементом в гидрофильных лекарственных веществах является катион, то они из масла какао и макроголя абсорбируются приблизительно одинаково. Самая хорошая абсорбция из синтетических глицеринэфиров, она превышает 40 %. В этой группе гидрофильных веществ с добавлением эмульгаторов абсорбция также существенно возрастает.

В ректальных лекарственных формах на абсорбцию определенное влияние оказывают неорганические катионы. Известно, что большое количество органических анионов абсорбируется лучше в форме щелочных солей, чем свободных кислот. Тот факт, что натриевая соль пенициллина абсорбируется лучше, чем кальциевая, говорит о низкой абсорбируемости кальциевого иона и поэтому при ректальном применении преимущество на стороне натриевых солей.

Гидрофобные вещества, введенные в организм в жировых основах, медленно диффундируют из основы в небольшое количество ректальной жидкости. Лекарственные вещества, малорастворимые в липидах, суспендированные в суппозиториях (концентрация больше, чем насыщенная), диффундируют в ректальную жидкость значительно быстрее.

Ректальная абсорбция протекает по законам диффузии и зависит от концентрации лекарственного вещества в ректальной жидкости. Чем выше эта концентрация, тем быстрее и эффективнее его абсорбция. Поскольку мембрана имеет липоидный характер, вещества проходят через нее в неионизированной форме. Высвобождение суспендированного лекарственного вещества из основы происходит тем быстрее, чем меньше размер частиц.

Таким образом, при разработке оптимального состава и технологии производства суппозиторий необходимо учитывать природу и количество основы, характер вспомогательных веществ (ПАВ, структурообразователи, склеивающие, красители и др.), физические свойства лекарственных и вспомогательных веществ (степень дисперсности, полиморфизм, растворимость, вязкость и другие структурно-механические характеристики), технологические операции и аппаратуру, применяемую для пригото-

ления лекарственных форм, вид ректальной лекарственной формы.

## **10.5. Лекарственные формы, наносимые на кожные покровы и слизистые оболочки**

### **10.5.1. Мягкие лекарственные формы**

Мягкие лекарственные формы (линименты, мази, кремы, гели, пасты) предназначены для наружного применения. Как правило, они состоят из вспомогательных и лекарственных веществ. Вспомогательные вещества являются простой или сложной основой для лекарственных веществ, которую можно готовить отдельно или получать в процессе приготовления мягких лекарственных форм.

На скорость абсорбции лекарственных веществ из мазей влияют:

- коэффициент диффузии лекарственного вещества в роговом слое;
- распределительный коэффициент между роговым слоем и основой;
- концентрация растворенного лекарственного вещества в основе;
- доля свободного и недиссоциированного лекарственного вещества;
- величина поврежденной поверхности.

Косвенно на скорость абсорбции влияет толщина рогового слоя.

Физико-химические свойства лекарственных веществ (растворимость, дисперсность, строение их молекул, полиморфизм, гидрофильно-липофильный баланс — ГЛБ, степень ионизации и др.) определяют их сродство к биомембранам и степень проникновения через ионные каналы.

В линиментах, мазях и кремах очень важным фактором является степень диссоциации растворенного лекарственного вещества. Через биомембраны проникают только недиссоциированные молекулы. Диссоциацию можно приостановить, например, в гидрогелях и гидрокремах регулировкой pH их основ.

Предпосылки для абсорбции есть у олеофильных лекарственных веществ с молекулами средней величины в недиссоциированном состоянии. На стационарную и псевдоста-

ционную диффузию влияют не только свойства лекарственного вещества, но и свойства системы ЛВ — основа — роговой слой.

Коэффициент диффузии лекарственного вещества зависит от величины его молекул и от среды, в которой они движутся. Зависимость от величины молекул определяется уравнением:

$$D \cdot M^{1/2} = k,$$

где  $D$  — коэффициент диффузии;  $M$  — молекулярная масса;  $k$  — константа.

Коэффициенты диффузии веществ с аналогичной структурой и в одинаковой среде приблизительно равны: в роговом слое — порядка  $10^{-12}$  см<sup>2</sup>/с; в более глубоких слоях эпидермы и дермиса — около  $10^{-7}$  см<sup>2</sup>/с; в мазевых и кремовых основах — от  $10^{-6}$  до  $10^{-8}$  см<sup>2</sup>/с (зависит, например, от вязкости основы). Минимальный коэффициент диффузии в роговом слое определяет скорость абсорбции лекарственных веществ, нанесенных на неповрежденную кожу.

Важной величиной, влияющей непосредственно на скорость абсорбции, является концентрация растворенного лекарственного вещества в мази (креме). Опытами на моделях было установлено, что высвобождение как первое действие при абсорбции коррелирует не с концентрацией растворенного вещества и не с ее распределительным коэффициентом между основой и водой, а с производным этих обеих величин. Очень хорошая растворимость лекарственного вещества в основе при несоответствующем распределительном коэффициенте «основа/вода» тормозит высвобождение. ЛВ «неохотно» высвобождается из среды, с которой имеет большее сродство, в другую среду, сродство с которой у него значительно меньше.

*Распределительный коэффициент* лекарственного вещества между роговым слоем и основой трудно рассчитать, поэтому часто при вычислении его заменяют органическим растворителем (эфир; эфир, насыщенный водой; бензин и др.). Хорошая способность абсорбироваться наблюдается у веществ с распределительным коэффициентом «масло/вода», равным 1, т. е. у веществ, которые приблизительно одинаково растворимы как в маслах, так и в воде.

Вещества, плохо растворимые и нерастворимые в воде (норсульфазол, левомецетин, тетрациклин, анестезин и др.) слабее высвобождаются из гидрофобных мазевых основ по сравнению с гидрофильными. Степень высвобождения указанных ве-

ществ нарастает с увеличением гидрофильности основы. Исключение составляет анестезин, который, обладая большим сродством с маслом, диффундирует из эмульсионной основы типа м/в несколько хуже, нежели из эмульсии типа в/м. Вещества, растворимые в воде (неомицина сульфат), высвобождаются лучше из гидрофильных основ, чем из гидрофобных и эмульсионной типа в/м. Таким образом, влияние лекарственного вещества на абсорбцию, растворимость необходимо рассматривать во взаимосвязи с характером основы.

Фармакокинетическая активность лекарственных веществ зависит от степеней их дисперсности. В суспензионных линиментах, мазях и кремах размер частиц оказывает влияние на скорость растворения лекарственного вещества в основе, а также на его способность проникать в роговой слой, размер пор в котором не превышает 100 мкм. С повышением дисперсности частиц вещества увеличивается его способность диффундировать из носителя, а значит, увеличивается его концентрация на границе мазь—кожный покров.

Кортикостероиды, сульфаниламиды, левомицетин, ароматические амины быстрее и наиболее полно высвобождаются из мазей и всасываются через кожу, будучи измельченными до микрористаллического или микронизированного состояния. С учетом данного фактора при создании новых лекарств в форме мазей появляется возможность снижения дозировки лекарственных веществ с сохранением необходимого терапевтического эффекта последних.

Как терапевтически равноценные можно рассматривать только те суспензионные мази (кремы), в которых в момент применения при одинаковой концентрации лекарственного вещества в равных количествах основы находятся частицы лекарственного вещества одинаковой величины. Изменение размера частиц во время продолжительного хранения можно предупредить или уменьшить, правильно выбрав основу.

Характер и состав основы. В мягких лекарственных формах тип основы, ее реологические свойства, наличие ПАВ и растворителей оказывают влияние на процесс всасывания. Установлено, что при накожном нанесении БД лекарственных веществ выше, если используются основы гидрофильные и эмульсионные типа м/в, а не гидрофобные, жировые или эмульсионные типа в/м.

По степени высвобождения и всасывания лекарственных веществ мазевые основы можно расположить в таком порядке: растворы и гели гидрофильных ВМС — эмульсионные основы

типа м/в — эмульсионные основы типа в/м — абсорбционные основы — гидрофобные основы. Вместе с тем следует отметить, что абсорбция лекарственных веществ не всегда коррелирует с их диффузией из мазей. Например, мази витаминов А, С, многих сульфаниламидов, резорцина, левомицетина и других антибиотиков более эффективны на основах — гелях полиэтиленоксида и других ВМС, чем на жировых. Эзерин, тестостерон лучше всасываются из мазей на эмульсионной основе типа в/м по сравнению с гелями и эмульсиями типа м/в. Кислота салициловая, никотинаты, флюокртолон более интенсивно всасываются из мазей на эмульсионных основах типа м/в, вазелине и хуже — на основе гидрогелей ПЭО. Малоэффективны мази йода, цинка оксида на гидрофильных основах по сравнению с мазями на жировой основе, а мазь синалара на основе ПЭО практически не обладает терапевтическим действием. Мазь ртути амидохлорида одинаково активна как на гидрофильной, так и на гидрофобной основах.

На высвобождение и БД лекарственных веществ в мягких лекарственных формах влияют их солиubilизация и вязкость основ. Так, некоторые вспомогательные вещества способствуют образованию полиморфных структур лекарственных веществ, что обуславливает их бионезэквивалентность. Например, в присутствии твина-80 образуется наиболее активная полиморфная форма метилпреднизолона. Стабильная и терапевтически высокоэффективная форма сульфатаиазола образуется в присутствии поливинил-пирролидона и метилцеллюлозы, а растворы желатина замедляют переход активной формы сульфатаиазола в неактивную.

Мази, приготовленные на основах, содержащих ПАВ, например, 2%-я мазь кислоты борной и 5%-е мази серы и кислоты салициловой, на консистентной эмульсионной основе вода—вазелин, проявляют такую же активность, как и соответствующие 10%-е мази на вазелине. Мазь тримекаина на основе *stearoli compositum* оказывает в 24–60 раз более продолжительное местноанестезирующее действие, чем мази на эмульсионных основах типа м/в, в/м и гидрогели. Кислота борная из мазей на основах с глицерина моностеаратом высвобождается в количествах в 50 раз больших, чем из мазей на основах с холестерином. Это влияние в каждом конкретном случае проявляется по-разному в зависимости от характера взаимодействия ПАВ с различными компонентами мази.

Таким образом, биофармацевтические свойства лекарственных препаратов зависят от добавок ПАВ, их природы и концентрации.

Увеличение степени высвобождения, биодоступности, эффективности действия отмечается при добавлении к основам гидрофильных растворителей: ДМСО, пропиленгликоля, ПЭО, спирта этилового и др.

Всасывание лекарственных веществ из мазей, как правило, значительно возрастает при наличии в их составе «активаторов» этого процесса. При введении лекарств через кожу ее роговой слой действует как липофильный барьер, ограничивающий скорость проникновения лекарственных веществ. Скорость их диффузии может быть увеличена путем изменения структуры защитного слоя (эпидермиса) кожи за счет растворения липидов или повышения растворимости (дисперсности) лекарственных веществ.

Активаторы всасывания (этиловый, цетиловый спирты; цетилпальмитат; цетилмеристат; ДМСО; диметилформамид; масло терпентиновое; ПЭО; ПАВ и др.) могут растворять липидные компоненты кожного покрова, увеличивая термодинамическую активность лекарственных субстанций в роговом слое.

Говоря о влиянии типа основы на высвобождение и БД лекарственных веществ в эмульсионных линиментах, мазях, кремах, нельзя не отметить такого фактора, как фаза их локализации. Если, например, гидрофобные или гидрофильные вещества локализованы во внутренней фазе эмульсий соответственно м/в или в/м, то для их высвобождения имеется энергетический барьер в виде дисперсионной среды, в которой вещество плохо смачивается. Для создания пролонгированных препаратов в качестве основ целесообразно использовать множественные эмульсии. ЛВ, локализованные в наиболее глубокой фазе этих эмульсий, проходят через несколько фаз, прежде чем достигнут биообъекта. На скорость высвобождения ЛВ из множественных эмульсий влияет разность осмотического давления между фазами, создаваемая при введении электролитов, ГЛБ-эмульгаторов, а также при микрокапсулировании с помощью полимеров капель эмульсий.

В случае гидрофобных веществ, локализующихся во внутренних фазах эмульсий м/в, их высвобождение будет замедляться по двум причинам: из-за низкой вращательной подвижности молекул и барьера для их переноса к биообъекту в виде водной среды. Попадая в воду, молекулы гидрофобных веществ ассоциируют, вследствие этого диффузия их к биообъекту замедляется. Очевидно, что для того, чтобы управлять высвобождением лекарственных веществ, надо научиться регулировать распределение и вращательную подвижность их молекул в основе.

Повысить высвобождение гидрофобного вещества из лекарственного препарата можно за счет введения больших (40–60 %) концентраций пропиленгликоля. При этом выбор состава растворителей и ПАВ должен обеспечивать пребывание лекарственного вещества в солюбилизированном состоянии или в виде истинного раствора.

Гидрофильные вещества могут перераспределяться в масляную фазу эмульсий при замене вазелинового масла на более полярные масла — растительные.

Уменьшение ГЛБ эмульгаторов типа м/в и в/м в дисперсных системах способствует повышению вращательной подвижности молекул гидрофильных веществ, локализованных в водной среде. Таким образом, снижение ГЛБ должно отразиться на высвобождении из основ как гидрофильных, так и гидрофобных веществ.

Вытеснение молекул лекарственных веществ в фазу растворителя может повлиять на их всасывание, которое будет зависеть от способности неводного растворителя проникать через биомембраны. Последнее связано с его молекулярной массой, увеличение которой снижает способность проникать через мембраны. Кроме того, на всасывание будет влиять концентрация гидрофильного растворителя в воде, обуславливающая как степень десорбции молекул в фазу растворителя, так и саму структуру биомембран.

Влияние эмульгаторов типа м/в на БД лекарственных веществ — явление сложное, которое трудно предсказать, а тем более управлять им во всех лекарственных формах. Сложность заключается в том, что они проявляют свое действие на различных уровнях. При низких концентрациях эмульгаторы часто способствуют абсорбции лекарственных веществ, воздействуя на проницаемость мембран, а благодаря своим свойствам смачивать — повышают растворимость малорастворимых веществ или образуют с ними немицеллярные комплексы, которые растворяются лучше, чем лекарственные вещества. При высоких концентрациях же, наоборот, они имеют тенденцию замедлять абсорбцию вследствие образования мицеллярных комплексов.

Причиной изменения проницаемости биологической системы мембран, которой является кожа, считается взаимодействие молекул эмульгаторов с компонентами мембран (фосфолипидами, протеинами и водой). Эти взаимодействия, вероятно, проявляются в изменении эпидермальной мембраны. Если (а

это общепринятая точка зрения) мембранные липиды служат барьером при диффузии воды, то впоследствии взаимодействие эмульгаторов с фосфолипидами может облегчить транспортировку воды и ионов через кожу.

Вмешательством в структуру биомембран, которая ускоряет процесс всасывания, является также гидратация рогового слоя. Вазелин, ингибируя перспирацию, гидратирует роговой слой, но несмотря на это, абсорбция лекарственных веществ из вазелина бывает очень низкой.

В значительной степени воздействует на БД лекарственного вещества его взаимодействие с основой. ЛВ может связываться с основой химически или физически. Каждая такая связь влияет уже на высвобождение, поскольку образовавшийся комплекс отличается от свободного лекарственного вещества величиной молекулы, растворимостью, коэффициентом диффузии и коэффициентом растворения. Известны взаимодействия лекарственных веществ с фенольной группой, с макроголями и их соединениями, например ПВП, карбоксиметилцеллюлозой и тому подобное, далее известны реакции катионовых лекарственных веществ с анионовыми вспомогательными веществами (эмульгаторами) и, наоборот, мицеллярные комплексы ПАВ с лекарственными веществами и т. п.

Приведенные примеры свидетельствуют о том, что фармакокинетическая активность лекарственных веществ в мазях существенно зависит от природы, свойств и количественных соотношений компонентов мазовой основы.

На эффективность мазей влияет способ их приготовления (внедрение в основу, порядок смешивания компонентов и т. д.). Так, например, количество кислоты салициловой, высвобождающейся из мази, увеличивается в случае смешивания ее с готовой консистентной эмульсионной основой, а не с каким-либо из компонентов. Кроме того, скорость высвобождения кислоты салициловой из мази выше в случае смешивания ее с основой при комнатной температуре, чем при температуре плавления основы. Высвобождение кислоты салициловой увеличивается, если она предварительно растворяется в основе, а не вводится в основу суспензионным способом.

Таким образом, существенное влияние фармацевтических и биологических факторов на фармакокинетику мягких лекарственных форм не следует рассматривать однозначно как абсолютно неоспоримый факт, поскольку они представляют собой сложные дисперсные системы, где возможно одновременное влияние



различных факторов, что может сказаться на эффективности лекарства в целом. Иногда взаимодействия компонентов лекарства (образование комплексов) используются для получения потенцирующего эффекта. Поэтому при создании новых лекарственных препаратов целесообразно изучать влияние одновременного присутствия в мягкой лекарственной форме нескольких веществ на фармакокинетическую эффективность лекарства в целом или отдельных его компонентов. Разработать оптимальный состав мягкой лекарственной формы для определенной цели и назначения можно только после комплекса всесторонних и тщательных биофармацевтических исследований.

### 10.5.2. Офтальмологические лекарственные формы

Лекарственные препараты для офтальмологии представляют собой особую группу среди лекарств, применяемых в терапии человека.

Естественной средой для вносимых в глаз лекарственных препаратов является слезная жидкость. Взаимосвязь физиологических показателей глаза и применяемых для его лечения и профилактики лекарственных препаратов оказывает значительное влияние на их биологическую доступность.

Глазные лекарственные средства — это стерильные жидкие, мягкие или твердые препараты, предназначенные для нанесения на глазное яблоко и (или) конъюнктиву или введения в конъюнктивальный мешок. Их классифицируют на глазные капли, глазные примочки, глазные спреи, глазные мягкие лекарственные средства, глазные вставки.

На пути проникания лекарственного вещества в глазные ткани имеются два барьера: кровь — водянистая влага и кровь — сетчатка. Первый барьер образуется пигментированным слоем реснитчатого эпителия и эндотелием сосудов радужки и характеризуется двумя механизмами проницаемости, определяемыми осмотическим давлением и его разностью. Второй барьер локализуется в пигментированном слое реснитчатого эпителия и эндотелии кровеносных сосудов клетчатки. Это более плотный, менее проницаемый барьер, проникание через который зависит от растворимости лекарственного вещества в липидах. Указанный барьер в значительной мере затрудняет диффузию веществ, слабо растворимых или нерастворимых в липидах.

Пористая структура сосудистой оболочки глаза и кровеносных сосудов реснитчатого тела позволяет диффундировать лекарственным веществам с молекулами достаточно большого размера, однако плотные ткани пигментированного эпителия сетчатки, а также избыточное давление передней камеры затрудняют дальнейшую миграцию молекул.

Воспалительные процессы и другие патологические повреждения барьера кровь — водянистая влага приводят к достаточно свободному прониканию в ткани глаза ряда лекарственных веществ даже в высоких концентрациях, в то время как в ткани здорового глаза они практически не поступают.

Установлено, что эпителий реснитчатого тела транспортирует органические ионы из водянистой влаги задней камеры в кровь посредством механизма, характерного для почечных канальцев.

При местном назначении в форме глазных капель и мазей вводимое ЛВ очень быстро распространяется по всему организму. Результаты исследований абсорбции ряда радиоактивных ЛВ, назначенных в форме глазных капель, показывают, что лишь незначительная часть препарата через небольшой после введения промежуток времени остается в глазу, большая же часть поступает в другие ткани. Однако несмотря на быстрое удаление лекарственных веществ из глазных сред в результате оттока при местном применении, терапевтический уровень, необходимый для реализации клинического эффекта, поддерживается довольно долго.

При местном применении лекарств следует учитывать, что вытекание части препаратов из конъюнктивного мешка, элиминация через слезоносовый проток снижают их эффективность. Более надежной является аппликация лекарственных средств на глазное яблоко, особенно эффективная при использовании импрегнированных лекарственным веществом мягких контактных линз, что обычно практикуется в случае длительного местного лечения глаукомы пилокарпина гидрохлоридом. При назначении антибиотиков и кортикостероидов эффективными считаются субконъюнктивальные и ретробульбарные инъекции с предварительным местным введением 4 %-го раствора лидокаина или другого анестетика. При этом сохранение высокой концентрации лекарственных веществ в тканях глаза отмечается в течение длительного времени.

Важным этапом в создании офтальмологических препаратов является исследование зависимости степени и скорости

проникания лекарственного вещества в ткани глаза от пути введения.

Назначение разнообразных глазных лекарственных средств в той или иной дозировке с применением различных путей введения определяется знанием проницаемости структур глаза. Так, прохождение лекарственных веществ через неповрежденную роговицу объясняется не только обычной диффузией, но и их различной способностью к растворению во внутриглазных жидкостях. Что касается собственно роговицы, через которую диффундируют внутрь глаза большинство назначаемых местно лекарственных веществ, то она выступает в качестве сложного физиологического барьера, представляющего собой попеременно чередующиеся слои липидов и воды. Химический анализ роговицы показал, что концентрация липидов в ее эпителиальном и эндотелиальном слоях в 100 раз выше, чем в строме. В результате проницаемость этих слоев для веществ липофильной природы значительно выше, чем, например для электролитов, для которых наружная и внутренняя оболочки роговицы фактически непроницаемы. Наоборот, строма сравнительно легко пропускает электролиты, но служит преградой на пути веществ липофильной природы.

Практически всем лекарственным веществам, легко проникающим в глаз после местной аппликации, присуща способность находиться в равновесном состоянии в ионизированной и неионизированной формах. Вещества, являющиеся электролитами или неэлектролитами, сквозь неповрежденную роговицу не проникают.

Эпителиальный слой конъюнктивы обладает теми же структурными и физиологическими свойствами, что и эпителий роговицы.

Способность избирательно адсорбировать лекарственные вещества в зависимости от их гидро- или липофильности характерна для всех участков роговицы, что неоднократно доказывалось с помощью различных методов исследования. Фиброзная же оболочка глазного яблока — склера, хотя и представляет собой твердый структурный элемент глаза, такой селективной проницаемостью не обладает.

Еще одним барьером в системе кровь — ткань глаза являются тонкостенные сосуды радужки.

В рассматриваемой структуре проницаемости глазных тканей особое положение занимает цилиарный эпителий. Он абсорбирует ионы одних веществ и свободно пропускает другие, что хорошо согласуется с секреторно-диффузионной теорией возник-

новения водянистой влаги, определяющей клетки цилиарного эпителия как орган, секретирующий камерную влагу.

Таким образом, глазные мембраны — сложная абсорбирующая система, обуславливающая неравномерное распределение лекарственных веществ в глазных тканях и жидкостях.

Существенное влияние на абсорбцию, распределение и эффективность действия лекарственных веществ в глазных средах оказывают химический состав и конвекция внутриглазных жидкостей. Исследование химического состава камерной влаги, проводившееся в течение ряда лет многими авторами, показало, что состав жидкостей передней камеры и стекловидного тела отличаются от состава плазмы крови не только качественно, но и количественно, причем эти изменения обусловлены различными превращениями, происходящими на капиллярной мембране.

Установлено, что содержание анионов (хлора) в камерной влаге выше, чем в сыворотке крови. В то же время содержание катионов (натрия) в сыворотке крови значительно выше. Стенки капилляров, обильно пронизывающих различные ткани глаза, выполняют роль полупроницаемой мембраны. Поэтому большая концентрация хлора и меньшая концентрация натрия в передней камере по сравнению с концентрацией этих веществ в сыворотке крови объясняются уравнением равновесия Доннана или, в случае использования твердых лекарственных веществ, «законом накопления», согласно которому диффузионный поток лекарственного вещества через мембрану зависит от значения коэффициента диффузии вещества, толщины мембраны и поверхности препарата.

Исследования показали также, что ряд веществ, например белки, ферменты и антитела, полностью отсутствуют в жидкости физиологически измененного глаза. То обстоятельство, что жидкость передней камеры почти не содержит белка, объясняет преобладание в передней камере анионов. Поскольку на одной стороне капиллярной мембраны имеется электролит с недиффундирующим ионом (коллоид), то одновременно заряженные ионы, способные к диффузии, проходят на другую сторону мембраны в большем количестве, чем разноименно заряженные. Так как в крови содержится много белков, представляющих собой отрицательно заряженные коллоидные ионы (анионы), а в жидкости передней камеры белка очень мало, в переднюю камеру переходят в большем количестве анионы, чем катионы.

Детальный анализ рассматриваемых явлений следует проводить с учетом молекулярного строения компонентов самих по-

лупроницаемых мембран, которые согласно современным представлениям состоят из двойного слоя смешанных полярных липидов. В этом слое углеводородные цепи обращены внутрь и образуют непрерывную углеводородную фазу, а гидрофильные части молекул направлены наружу; каждая из поверхностей двойного слоя липидов покрыта мономолекулярным слоем белка, полипептидные цепи которого находятся в вытянутой форме, т. е. имеют р-конфигурацию.

Сведения о чрезвычайно низком содержании белка во внутриглазных жидкостях очень важны в аспекте рассмотрения механизма распределения поступающих в эти жидкости лекарственных веществ, так как белки обладают выраженной способностью к образованию со многими лекарственными веществами плохо абсорбируемых комплексов. Таким образом, отсутствие белка предопределяет высокую активность многих глазных лекарств сразу же после их введения.

Транспорт сывороточных альбуминов через мембраны глазных капилляров практически отсутствует. Этим в значительной мере объясняется задержка мембранами и целого ряда других веществ, в особенности таких, которые находятся в сыворотке крови в комплексе с белками. Например, кальций сыворотки крови лишь на 50 % (по некоторым данным, на 75 %) переходит во влагу передней камеры, в то время как неорганический фосфор и калий легко проникают сквозь мембрану капилляров.

В то же время некоторые вещества избирательно концентрируются внутриглазными жидкостями, что указывает на их важность в обеспечении нормального функционирования органа зрения. Так, уровень кислоты аскорбиновой в камерной влаге существенно (в 20 раз) превышает ее концентрацию в крови (1247,4 и 56,7–62,37 мкмоль/л соответственно). Тот факт, что кислота аскорбиновая может концентрироваться в камерной влаге, позволяет без опасений назначать витамин С внутрь и с полным основанием рассчитывать на проникание его в ткани глаза в достаточном количестве.

Высокая скорость поступления во внутриглазные жидкости характерна также для моносахаридов, особенно для пентоз и гексоз, в то время как дисахариды проникают через капиллярную мембрану очень медленно, а полисахариды не проникают вообще.

Различные части зрительного анализатора по-разному реагируют на поступление тех или иных химических веществ. К примеру, сера проникает в стекловидное тело через всю его

пограничную поверхность, а ионы натрия, калия и хлора — только через цилиарную часть.

Изучение движения различных соединений, в том числе и лекарственных препаратов, в жидкостях глаза показывает, что оно осуществляется в основном через эндотелиальные клетки капилляров, кровь и внутриглазные жидкости. Однако функции эндотелия в этом процессе не ограничиваются лишь физико-химическими закономерностями. Эндотелий капилляров обладает также рядом важных в биологическом отношении свойств благодаря наличию сложных и тонких механизмов и систем, управляемых посредством нейрогуморальной реакции. Тот факт, что разнообразные вещества проникают в стекловидное тело, особенно в задние его слои, медленнее, чем в камерную влагу, свидетельствует о более выраженной проницаемости капилляров сетчатки, чем капилляров сосудистой оболочки.

Циркуляция внутриглазной жидкости (влаги передней камеры) осуществляется посредством простого вытекания через каналы оттока, причем в этом физиологическом акте не участвуют ни диализ, ни фильтрация. Конвекция внутриглазной жидкости зависит от разности температур радужки и роговицы, а скорость конвекции определяется вязкостью жидкости. Термическая конвекция жидкостей наблюдается не только в передней камере глаза, но и в других внутриглазных полостях, заполненных бесструктурной и не слишком густой средой. Основной же нагрев глазного яблока, определяющий конвективный перенос, происходит главным образом за счет контактного переноса тепла из глубины орбиты. Передняя часть глаза, соприкасающаяся с воздухом окружающей среды, всегда имеет наиболее низкую по сравнению с другими его частями температуру, что обеспечивает постоянное наличие градиента температур, являющегося движущей силой конвекции.

Указанные особенности конвективного переноса внутриглазных жидкостей во многом объясняют специфику фармакокинетики глазных лекарств, которая характеризуется своеобразными, присущими только глазу и иногда кажущимися аномальными механизмами всасывания, распределения, биотрансформации и выведения.

Многочисленными исследованиями установлено, что водные растворы лекарственных веществ значительно быстрее проникают в глазные среды по сравнению с масляными. Однако в этих случаях период сохранения терапевтической концентрации

лекарств короче, чем при использовании масляных растворов и особенно микрокристаллических суспензий.

Растворы высокомолекулярных соединений и полимерные основы для мазей способствуют более медленному поступлению лекарств в ткани и жидкости глаза, пролонгируя их действие.

Существенное влияние на всасывание и проявление терапевтического действия лекарственных веществ оказывают разнообразные стабилизаторы, почти всегда используемые при получении глазных лекарств в форме растворов. Они могут замедлять всасывание, искажать физиологический аспект, а иногда вызывать раздражающую и токсическую реакции. Известны также примеры нежелательного взаимодействия стабилизаторов с лекарственными веществами в лекарственных формах. Так, стабильность витамина В, являющегося составным компонентом многих глазных капель, снижается в присутствии обычных антиоксидантов — натрия сульфита, бисульфита и метасульфита, что требует при выборе стабилизаторов для глазных лекарственных средств тщательного исследования вопросов совместимости.

В офтальмологической практике, как уже отмечалось выше, иногда применяются вещества, оказывающие положительное влияние на проницаемость глазных мембран. С целью облегчения проникания сквозь них ряда лекарств. К числу таких веществ относится дикаин, назначаемый больным глаукомой при различных диагностических обследованиях и оперативном вмешательстве. Закапывание 0,25–0,5 %-го раствора дикаина в глаз приводит к повышению проницаемости роговицы в 6–10 раз, что может быть использовано для локального насыщения глаза другими лекарственными средствами после прекращения действия дикаина.

Известны также специальные соединения, способствующие распространению лекарственных веществ в глазных средах. Так, фермент гиалуронидаза расщепляет молекулу кислоты гиалуроновой, снижает ее вязкость и тем самым ускоряет проникание лекарственных веществ, введенных в глаз в виде растворов, эмульсий или суспензий. Этим свойством пользуются клиницисты, назначая препараты гиалуронидазы (лидазу и роданидазу) в комбинации с анестетиками, сульфаниламидами, противовирусными средствами. Особенно эффективно гиалуронидаза способствует прониканию в ткани глаза левомецитина и тетрациклина. Несколько меньший эффект отмечен при совместном назначении гиалуронидазы с канамицином, гризеофульвином и нистатином.

Ускорение всасываемости многих лекарственных веществ, применяемых в офтальмологии, было многократно зарегис-

трировано также при добавлении в состав лекарств для глаз (как жидких, так и мазей) ДМСО.

С целью замедления всасывания лекарственных веществ в кровяное русло рекомендуется комбинировать их с адреналином или временно сдавливать слезные каналы. Этот же эффект может быть достигнут и другим приемом — введением микрокристаллических суспензий, отличающихся пониженной скоростью абсорбции. Применение с этой целью масляных растворов, несмотря на их нежное действие на конъюнктиву и высокую устойчивость по отношению к микрофлоре, не получило широкого распространения вследствие того, что тонкий слой масла, покрывающий роговицу, существенно ухудшает зрение.

В глазных мазях значительное влияние на эффективность лекарственных средств оказывают основы. Так, наличие гидрофильных компонентов в основах способствует более быстрому прониканию лечебных препаратов (в частности, пилокарпина) через роговицу. Применение липофильных основ, наоборот, приводит к замедлению всасывания действующих веществ, однако терапевтический эффект нельзя назвать пролонгированным. Для получения отчетливого эффекта пролонгации необходимо добавление специальных веществ, замедляющих высвобождение лекарственного препарата из основы и увеличивающих период его биологического полураспада.

Наличие ПАВ в основах, как правило, улучшает всасываемость лекарственных веществ. С точки зрения биофармации, глазные капли, примочки, мази, кремы, гели для местного применения имеют низкую БД из-за быстрого предрогового выведения, абсорбции на конъюнктиве. Эффективность использования препаратов при закапывании не превышает нескольких процентов из-за лакримации (гиперсекреторное слезотечение) и нормальной слезотекучести.

По сравнению с традиционными офтальмологическими препаратами растворимые, нерастворимые и биорастворимые глазные вставки («*inserts*») обладают лучшей БД благодаря увеличению времени контакта препарата с поверхностью глаза, а также возможности обеспечения пролонгированного высвобождения лекарства.

На растворимость биополимерных пленок значительное влияние оказывают механические и температурные факторы. Так, например, скорость растворения глазных лекарственных пленок с фенольным гидрофильным препаратом прополиса увеличивается в 2 раза при использовании указанных факторов (табл. 12).



Таблица 12

**Растворимость глазных лекарственных пленок с фенольным гидрофильным препаратом прополиса (А. И. Тихонов, 1983)**

Объект	Растворение пленки, мин		
	<i>in vitro</i> , при 37 °С		<i>in vivo</i> (глаз кролика)
	в состоянии покоя	при механическом воздействии	
Биополимерная пленка без действующих веществ	60–64	20–30	65–75
Биополимерная пленка с ФГПП	60–70	30–40	60–70

Высвобождение лекарств из диффузионных *inserts* контролируется слезной жидкостью, проникающей через мембрану, и способствует достижению необходимого внутреннего давления, что позволяет управлять высвобождением лекарства из резервуара.

Скорость высвобождения лекарства из диффузионных систем характеризуется тремя периодами. Начальная скорость высвобождения обычно высокая, что соответствует достижению состояния равновесия между резервуаром и поверхностью глаза. Затем скорость уменьшается до некоторого постоянного значения, что соответствует равномерной скорости высвобождения лекарства. В третьем периоде происходит окончательное уменьшение скорости высвобождения, что соответствует снижению количества лекарства.

Высвобождение лекарственных веществ из растворимых офтальмологических *inserts* на основе синтетических и полусинтетических полимеров характеризуется двумя фазами: первая соответствует прониканию слезной жидкости в *inserts*, что обуславливает высокую скорость высвобождения лекарства благодаря диффузии и образованию слоя геля вокруг поры *inserts*. Это внешнее гелеобразование вызывает затем второй период, соответствующий уменьшению скорости высвобождения, которая продолжает контролироваться диффузией.

Примером диффузионных *inserts* с такой кинетикой высвобождения является «Ocuset»: первый период длится 1 день, второй — 7 дней; третий период не может быть полностью исследован, так как концентрация лекарства находится ниже терапевтического уровня.

Кинетика высвобождения лекарственных веществ из растворимых офтальмологических *inserts* на основе натуральных полимеров сопоставима с кинетикой высвобождения лекарственных веществ из гидрофильных контактных линз.

Таким образом, биофармацевтические исследования, тесно связанные с данными фармакокинетики, вносят большой вклад в проблему безопасности применения глазных лекарственных средств, помогают установить зависимость лечебного эффекта лекарственного препарата от его физических, химических и биологических свойств. Это производство позволяет разработать новые и усовершенствовать существующие технологии производства офтальмологических препаратов, а также повысить их эффективность.

### 10.5.3. Назальные лекарственные средства

Назальные лекарственные средства — это жидкие, мягкие или твердые лекарственные препараты, предназначенные для введения в носовую полость с целью оказания местного или системного действия. К ним относятся назальные капли и жидкие аэрозоли, назальные промывания, порошки, палочки, назальные мягкие лекарственные формы.

Носовая полость участвует в функциях дыхания, защиты, обоняния и резонанса голоса. Респираторная оболочка, которая выстилает носовую полость, покрыта однослойным многоядным мерцательным эпителием и содержит небольшое количество слизистых желез. Реснитчатые клетки являются основным структурным элементом мерцательного эпителия. Обеспечение транспортной функции мерцательного эпителия — основополагающий фактор для достижения соответствия назальных препаратов анатомо-физиологическим особенностям пути введения.

Через слизистую оболочку носа могут проникать лекарственные вещества, растворимые в воде и в жирах. При воспалении слизистой ее проницаемость возрастает. Абсорбция слизистой оболочки носа зависит от молекулярной массы вещества. Лекарственные препараты для ринологии не должны нарушать защитную функцию слизистой носа, так как на регенерацию эпителия требуется неделя, а на восстановление отмерших ресничек — три месяца. Гидрофильные назальные формы с физиологической точки зрения практически не нарушают функцию ресничек. Масляные препараты, смешиваясь со слизью, не достигают полного контакта со слизистой оболочкой носа. Масло также покрывает

слизистую оболочку, препятствует ее активности и лекарственные вещества из него плохо проникают в слизистую оболочку. Для нормального функционирования реснитчатого эпителия важное значение имеют осмолярность и pH назальных растворов. Наиболее благоприятны препараты с осмолярностью, соответствующей 0,5–4 % растворам натрия хлорида с pH = 6,5–8.

При разработке технологии производства назальных капель для растворения действующих веществ рекомендуется применять буферные растворы, которые способствуют увеличению химической стабильности, повышению терапевтической активности некоторых лекарственных компонентов, а также уменьшению чувства дискомфорта. Чаще всего применяются борно-боратный, цитратный и фосфатный буферы. Однако следует отметить, что растворы кислоты борной в концентрации выше 1 % замедляют движение ресничек мерцательного эпителия, т. е. снижают его транспортную функцию. Если применяемые буферные компоненты не обеспечивают должное осмотическое давление, в раствор добавляют изотонирующие агенты в требуемом количестве.

Учитывая кратковременность действия водных растворов, большое внимание при приготовлении назальных капель уделяют пролонгированию действия лекарственных веществ, что обеспечивает постоянную концентрацию действующих веществ. Наиболее часто с этой целью применяют желатин, ПВП, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, ПЭГ, спирт пол ивиниловый, производные кислоты полиакриловой. Однако 1–2 %-й раствор метилцеллюлозы или 0,2–1 %-е производные кислоты полиакриловой оказывают незначительное влияние на транспортную функцию реснитчатого эпителия. Разбавленные жидкий ПЭГ и пропиленгликоль применяются для пролонгации капель и растворения некоторых лекарственных ингредиентов. С биофармацевтической точки зрения существенным недостатком капель является невозможность точно дозировать лекарственные вещества при их применении, так как не поддается учету часть лекарственных веществ, которая всасывается и оказывает терапевтическое действие.

Наиболее удобно и экономично использовать в качестве основ биосовместимые полимеры, способные растворяться в биологических средах с заданной скоростью.

Назальные мягкие лекарственные средства предназначены для местного применения и должны соответствовать предъявляемым к ним требованиям.

Этот вид лекарственной формы имеет следующие преимущества:

- пролонгированное действие лекарственного вещества вследствие замедления транспортной функции реснитчатого эпителия;

- защита слизистой носа от высыхания и патогенных факторов.

Оптимальной мазевой формой для носа являются гидрогелевые мази, которые обеспечивают полное соответствие физиологическим показателям, таким как рН и изотоничность. При замедлении транспортной функции они оказывают пролонгированное местное действие с увлажняющим эффектом. В качестве основ для гелей оправдали себя производные метилцеллюлозы и кислоты полиметилакриловой.

Плохо переносимый 1%-й раствор коллоидного серебра вследствие блокировки движения ресничек эпителия, в то же время в гидрогеле с буферными растворами не оказывает нежелательного воздействия. Полимерные растворы равномерно распределяются на слизистых оболочках, образуя с их секретами гомогенные смеси, что способствует лучшему контакту лекарственных веществ с пораженным участком и продлению терапевтического эффекта. Благодаря адсорбционным свойствам производные целлюлозы способны поглощать экскреторные и секреторные продукты, что особенно важно при воспалении и образовании гноя.

Эпителий слизистой носа пронизан сетью кровеносных и лимфатических сосудов, что обеспечивает лекарственной субстанции большую сорбционную поверхность и прямой путь в системный кровоток. С учетом этого в полость носа могут вводиться препараты, применяемые не только для лечения назальных заболеваний, но и для воздействия на систему. Преимущества назальной формы дают возможность вводить интраназально известные ЛВ, ранее вводимые другими путями, а также создавать такие составы, которые при этом способе введения дают оптимальные результаты. Легкодоступный и потенциально эффективный интраназальный путь введения лекарств является одной из самых заметных альтернатив инъекционному введению из-за его большей безопасности в отношении инфицирования больного.

Многочисленные научные исследования показали, что интраназальный путь введения предпочтителен при введении тех лекарств, для которых оральное введение затруднено или может

привести к значительным вариациям в показателях концентрации вещества в плазме крови. Интраназальный путь эквивалентен внутривенному. Абсорбция в системный кровоток при этом значительно больше, чем при оральном введении. Поэтому этот путь наиболее эффективен при введении лекарственных веществ, для которых при оральном введении не достигается максимальная БД из-за нестабильности в условиях ЖКТ, недостаточной или меняющейся абсорбции. Уже известны интраназальные формы четвертичных аммониевых соединений, пептидных лекарственных средств, гетерогенных соединений и др. Назальный путь введения также используют при вакцинации.

В настоящее время интерес к исследованиям в области создания интраназальных лекарственных средств возрастает.

При создании назальных препаратов необходимо руководствоваться следующими принципами:

- лекарственные средства, наносимые на слизистую оболочку, должны способствовать нормализации основных функций носа при патологических процессах;

- лекарственные формы не должны причинять неудобства при введении и травмировать слизистую оболочку;

- для диагностики и лечения ринитов целесообразно разрабатывать препараты на гидрофильной основе, равномерно распределяющейся по слизистой оболочке и депонирующей лекарственные вещества в месте введения;

- качество создаваемых препаратов должно обеспечивать их стабильность;

- безвредность и терапевтическую эффективность назальных препаратов следует оценивать с помощью объективных методов исследования функционального состояния носа.

#### 10.5.4. Ушные лекарственные средства

Ушные лекарственные средства представляют собой жидкие, мягкие или твердые лекарственные формы, предназначенные для закапывания, распыления, вдувания или прикладывания к слуховому каналу и для промывок при его очистке. К ним относятся ушные капли и аэрозоли, промывания, мази, ушные тампоны, порошки для вдувания или сухие аэрозоли.

Как известно, ухо состоит из наружного, среднего и внутреннего. Наружное ухо состоит из ушной раковины и наружного слухового канала. Местное применение ушных препаратов охва-

тывает лишь наружный слуховой канал и только при перфорированной барабанной перепонке возможно их проникновение в полость среднего уха.

Лекарства, применяемые для лечения ушных заболеваний, имеют локальное действие. Поскольку концентрация лекарственного вещества, его количество невелики, то системное воздействие можно исключить полностью.

Эпителий наружного уха в меньшей степени, чем эпителий носа, подвержен раздражению, поэтому к ушным препаратам не предъявляется требование соответствия физиологическим показателям организма. Препараты, вводимые в среднее ухо, должны отвечать требованиям стерильности и изотоничности. Если такие препараты применяются для лечения травмированного или прооперированного уха, они также не должны содержать консервантов и должны быть помещены в одноразовую упаковку. Стерильные ушные препараты готовят, используя материалы и методы, предотвращающие внесение контаминации и роста микроорганизмов.

Ушные препараты должны оказывать необходимое терапевтическое действие, быть нетоксичными и не проявлять раздражающего эффекта. При некоторых заболеваниях гиперосмотический эффект является частью терапии. Он достигается как растворителями (спирт, глицерин, пропиленгликоль), так и другими вспомогательными веществами, которые с точки зрения биофармации оказывают существенное влияние на высвобождение и фармакокинетику лекарственных веществ. Все эти вещества должны не ухудшать фармакологическое действие препарата, обеспечивать его стабильность при хранении. Некоторые ушные препараты применяют в теплом виде, вследствие этого они должны быть термостабильными. К ушным препаратам в многократной упаковке добавляют антимикробный консервант. Если же действующие вещества сами обладают антимикробным действием, усиливающимся в некоторых случаях гиперосмотическим эффектом, то дополнительное введение консервантов нецелесообразно.

Водно-спиртовые и водно-глицеролевые (смеси из спирта, пропиленгликоля, глицерина, воды), а также спиртовые и глицеролевые растворы очень часто используют для улучшения растворимости действующих веществ. Эти растворы обладают подсушивающим эффектом, в отдельных случаях оказывая смягчающее действие. Растворители и их смеси в данных составах могут также применяться для повышения стабильности некоторых ве-

ществ. Ушные суспензии и эмульсии готовят с применением методов и оборудования, аналогичных при производстве всех суспензий и эмульсий, и к ним предъявляются те же требования: при взбалтывании суспензий и эмульсий в результате нарушения агрегативной устойчивости должно восстанавливаться равномерное распределение частиц по всему объему и обеспечиваться требуемое дозирование при применении.

Масляные растворы для отолгии малоактуальны из-за отсутствия осмотического эффекта.

Ушные мази предназначены для аппликации на наружный слуховой канал. Технология их получения не отличается от технологии производства дерматологических мазей. Для достижения желаемого осмотического эффекта, такого, как в каплях, при приготовлении мазей часто применяют современные этиленгликолевые основы.

Для интенсификации терапии и продления действия лекарств широко используют тампоны, пропитанные растворами или мазями. Менее болезненными для эпителия являются ушные порошки для вдувания или сухие аэрозоли. При вдувании они проникают достаточно глубоко, достигая барабанной перепонки, а при ее перфорировании — среднего уха. Мелко измельченное вещество хорошо прилипает и обеспечивает быстрое терапевтическое действие. Таким образом, в ушных лекарственных формах на БД лекарственных веществ оказывают влияние те же фармацевтические факторы (растворимость, вспомогательные вещества, технологический процесс и т. п.), что и в других лекарственных формах.

## II. ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Целью практической части учебно-методического пособия является освоение студентами практических навыков и умений по определению фармацевтической доступности лекарственных препаратов, выбору фармацевтических факторов, а также закрепление теоретических знаний по основным вопросам биофармации.

### 1. Вопросы для самоподготовки

1. Биофармация как научное направление. Связь биофармации с другими науками.
2. Фармацевтические факторы.
3. Понятие эквивалентности лекарственных препаратов. Бренды и дженерики.
4. Биологическая доступность как мера эквивалентности лекарственных препаратов.
5. Абсолютная и относительная биодоступность.
6. Методы оценки биодоступности на живых объектах.
7. Определение биодоступности на людях. GCP.
8. Определение биодоступности на животных. GLP.
9. Тесты «Растворение» и «Распадаемость» как первый этап определения биодоступности. Фармацевтическая доступность.
10. Статические методы определения скорости растворения лекарственных форм.
11. Динамические методы определения скорости растворения лекарственных форм.
12. Методика определения распадаемости и скорости растворения лекарственных форм согласно ГФ.
13. Методы определения скорости растворения лекарственных форм при «нулевой» концентрации.
14. Принцип определения скорости растворения, распределения и транспорта в автоматизированных модельных системах: Resomat I, Resotest, Resomat II, Sartorius.
15. Методы определения скорости и степени высвобождения лекарственных веществ из мягких лекарственных форм.



## **2. Тестовые задания**

***Выбрать один или несколько правильных ответов:***

### **1. Биофармация как наука изучает:**

- А) специфическую активность лекарственных веществ;
- Б) роль фармацевтических факторов;
- В) связь механизма действия и химического строения вещества;
- Г) биологическую доступность ЛВ.

### **2. Терапевтическая эквивалентность лекарственных веществ зависит от:**

- А) дозировки ЛВ;
- Б) предприятия-изготовителя;
- В) пути введения;
- Г) лекарственной формы;
- Д) фармацевтических факторов.

### **3. К фармацевтическим факторам относится:**

- А) вид лекарственной формы и путь введения;
- Б) вспомогательные вещества;
- В) фармацевтическая технология;
- Г) правила GMP;
- Д) потери производства.

### **4. Для моделирования всасывания лекарственных веществ из лекарственной формы используют приборы:**

- А) фриабилитатор;
- Б) «Качающаяся корзинка»;
- В) «Вращающаяся корзинка»;
- Г) Sartorius;
- Д) Resomat.

### **5. Скорость высвобождения лекарственных веществ из пероральных непролонгированных лекарственных форм определяется на аппарате:**

- А) «Вращающаяся корзинка»;
- Б) «Вращающаяся ячейка»;
- В) «Проточная ячейка»;
- Г) Sartorius;
- Д) Resomat.

**6. Скорость высвобождения лекарственных веществ из пероральных пролонгированных лекарственных форм определяется на аппарате:**

- А) «Вращающаяся корзинка»;
- Б) «Вращающаяся ячейка»;
- В) «Проточная ячейка»;
- Г) Sartorius;
- Д) Resomat.

**7. Основные направления биофармацевтических научных исследований:**

- А) механизмы действия лекарственных веществ;
- Б) терапевтический эффект лекарственного вещества в лекарственной форме;
- В) механизмы действия лекарственных веществ;
- Г) метаболизм лекарственного вещества в организме;
- Д) влияние физико-химической модификации лекарственных веществ на их БД.

**8. Процесс всасывания лекарственного вещества через мембраны пищеварительного тракта определяется рядом закономерностей:**

- А) степень наполнения кишечника пищей;
- Б) состав пищи;
- В) моторика ЖКТ;
- Г) ферментативная активность кишечника;
- Д) вид лекарственной формы;
- Е) все верно.

**9. Тест «Растворение» характеризует:**

- А) скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ из твердых лекарственных форм;
- Б) скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ из мягких лекарственных форм;
- В) скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ из жидких лекарственных форм.

**10. Биологическая доступность ЛВ зависит от:**

- А) материальных процессов производств;
- Б) физико-химических свойств лекарственных веществ;
- В) физико-химических свойств вспомогательных веществ;
- Г) технологии получения лекарственной формы.

**11. Биофармацевтические требования к основам для суппозитория:**

А) температура плавления, близкая к температуре человеческого тела;

Б) физиологически индифферентная основа;

В) основа не способствует высвобождению и терапевтическому действию ЛВ;

Г) основа химически и физически стабильна в процессе изготовления и хранения суппозитория;

Д) твердость основы, обеспечивающая сохранность суппозитория при комнатной температуре.

**12. Формула расчета биологической доступности, если БД — биологическая доступность; М — количество ЛВ, всосавшегося после назначения исследуемой лекарственной формы; S — количество лекарственного вещества, всосавшегося после назначения в стандартной лекарственной форме:**

А)  $БД = (M/S) \cdot 100 \%$ ;

Б)  $БД = (S/M) \cdot 100 \%$ ;

В)  $БД = (S - M) \cdot 100 \%$ ;

Г)  $БД = S/M$ ;

Д)  $БД = M/S$ .

**13. В качестве активатора высвобождения и всасывания лекарственных веществ из мазей применяют:**

А) кислоту сорбиновую;

Б) эсилон-5;

В) димексид;

Г) нипазол.

**14. Биологическая доступность не определяется:**

А) долей всосавшегося в кровь лекарственного вещества;

Б) скоростью появления в крови лекарственного вещества;

В) периодом полувыведения лекарственного вещества;

Г) скоростью выведения лекарственного вещества;

Д) количеством введенного препарата.

**15. Терапевтическая эквивалентность определяется как тождественность:**

А) состава;

Б) состава и биодоступности;

В) лечебного действия при одном и том же заболевании.

**16. Оригинальный препарат (бренд) — это:**

А) препарат, имеющий одинаковый состав и одинаковую БД, что и оригинальный препарат;

Б) препарат, содержащий то же действующее вещество в той же дозе и лекарственной форме и обладающий таким же действием, что и оригинальный препарат;

В) препарат, имеющий тот же химический состав, что и оригинальный препарат;

Г) новое ЛС, впервые появившееся на фармацевтическом рынке, которое зарегистрировано в законодательном порядке и охраняется патентом.

**17. Воспроизведенный препарат (дженерик) — это:**

А) препарат, имеющий одинаковый состав и одинаковую БД, что и оригинальный препарат;

Б) препарат, содержащий то же действующее вещество в той же дозе и лекарственной форме и обладающий таким же действием, что и оригинальный препарат;

В) препарат, имеющий тот же химический состав, что и оригинальный препарат;

Г) новое ЛС, впервые появившееся на фармацевтическом рынке, которое зарегистрировано в законодательном порядке и охраняется патентом.

**18. Биологическая доступность может быть:**

А) абсолютная;

Б) относительная;

В) средняя;

Г) постоянная;

Д) динамическая.

**19. С точки зрения биофармации, лекарственный препарат — это единство действующих веществ и ..... факторов:**

А) фармацевтических;

Б) фармакологических;

В) биохимических;

Г) физических.

**20. Биологические эквиваленты — это:**

А) лекарственные препараты одинакового качественного и количественного состава, выпускаемые в одинаковых лекарственных формах, обеспечивающие одинаковую БД;

Б) лекарственные препараты одинакового качественного и количественного состава, выпускаемые в одинаковых лекарственных формах;

В) лекарственные препараты одинакового качественного и количественного состава, выпускаемые в одинаковых лекарственных формах, обеспечивающие одинаковую терапию в отношении одного и того же заболевания.

***Правильные ответы:***

1 — б, г	2 — д	3 — а-в	4 — г, д	5 — а
6 — в	7 — б, д	8 — е	9 — а, б	10 — б-г
11 — а, б	12 — а	13 — в	14 — д	15 — в
16 — г	17 — б	18 — а, б	19-а	20 — а

### **3. Ситуационные задачи**

1. Назвать оригинальные препараты, соответствующие приведенным в таблице воспроизведенным лекарственным препаратам.

Оригинальный лекарственный препарат	Воспроизведенный лекарственный препарат
	Дротаверина гидрохлорид
	Пентоксифиллин-акри
	Винпоцетин
	Эналаприл
	Энап (КРКА)
	Глибенкламид
	Ципрофлоксацин
	Кларитромицин
	Пироксикам
	Цикловирал

2. Назвать воспроизведенные лекарственные препараты

Оригинальный лекарственный препарат	Воспроизведенный лекарственный препарат
Но-шпа	
Кларидин	
Ренитек	
Ламизил	
Кавинтон	
Трентал	
Клацид	
Сумамед	
Рулид	

3. Время растворения таблеток Афобазол на приборе «Вращающаяся корзинка» составило 25 мин: высвободилось 75 % лекарственного вещества. Отвечает ли исследуемая серия таблеток требованиям ГФ по тесту «Растворение»?

4. При определении распадаемости капсул Сумамед форте установлено, что 6 образцов распались через 15 мин. Отвечает ли серия капсул антибиотика требованиям ГФ?

5. После введения драже Рибофлавина, произведенного разными заводами и имеющими одинаковый состав, содержание лекарственного вещества в крови больного колебалось от 15 до 40 %. Укажите причины терапевтической неэквивалентности препаратов.

6. В аптеке имеется Ретинола ацетат в драже 3300 МЕ; таблеток, покрытых оболочкой 3300 МЕ; в масляном растворе 1 мл — 100000 МЕ и в капсулах 33000 МЕ. Сравните БД указанных лекарственных форм.

7. Характеристика всасывания Ретинола пальмитата из различных лекарственных форм (на крысах): масляный раствор, мазь № 1 (на эмульсионной основе); мазь № 2 (эмульсионная основа + ДМСО); мазь № 3 (мазь с жирорастворимыми витаминами + ретинола пальмитатом, токоферола ацетатом, эргокальциферолом):

Время	Содержание Ретинола пальмитата после применения и взятия крови			
	Масляный р-р	Мазь № 1	Мазь № 2	Мазь № 3
0	0,52	0,49	0,50	0,4
0,5	0,60	0,51	0,52	1,2
1	5,8	0,66	7,87	11,45
2	4,6	4,86	7,47	11,25
4	2,11	3,28	4,72	8,25
6	0,61	0,655	2,4	4,6
24	0,7	0,65	2,73	4,27
48	0,51	0,49	0,46	0,64

Сравните БД лекарственных форм и сделайте вывод.

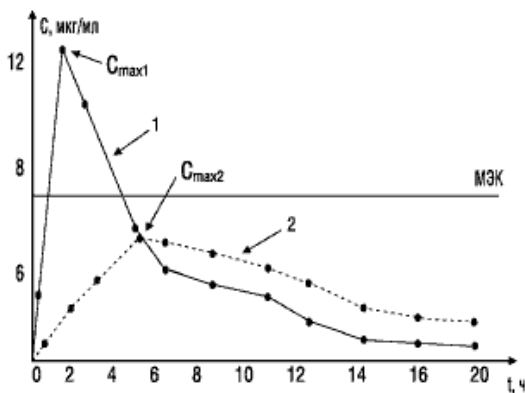
8. Сделайте вывод о биоэквивалентности оригинального препарата Glimepride и дженерика Salosa по приведенным фармакокинетическим параметрам (В. В. Полторац, В. В. Липсон, Л. Е. Никишина, 2008) (табл. 13).

Таблица 13  
Фармакокинетические параметры Glimepride (Т) и референтного препарата Salosa (R) после введения *per os* в дозе 4 мг 24

Добровольцам

Параметр	AUC <sub>(0-last)</sub> (мг×ч/мл) T/R	AUC <sub>(0-∞)</sub> (мг×ч/мл) T/R	C <sub>max</sub> (мг/мл) T/R	t <sub>max</sub> (ч) T/R	t <sub>1/2</sub> (ч) T/R
Медиана	1363,10/ 1380,20	1442,45/ 1425,87	210,74/ 241,45	2,98/2,92	4,53/4,81
Геометрическое среднее	1367,90/ 1370,44	1432,16/ 1448,05	219,66/ 234,12	2,81/2,69	4,13/4,26
Арифметическое среднее	1456,62/ 1479,93	1526,30/ 1549,98	230,20/24 4,37	2,98/2,90	4,48/4,61
Стандартное отклонение	527,07/ 562,59	556,41/ 299,54	70,60/ 71,60	1,06/0,98	1,09/0,83
Max	2755,50/ 3112,70	2824,80/ 3359,64	350,10/ 437,24	6,00/4,00	9,12/9,81
Min	672,59/507,06	693,46/ 554,34	110,34/ 105,93	1,50/1,00	0,82/1,23
Относительное стандартное отклонение, % (CV)	36,18/38,01	36,45/36,68	32,14/ 30,57	37,61/ 36,32	26,39/ 19,48

9. На основании приведенных фармакокинетических кривых двух препаратов сделайте вывод об их биодоступности.



#### 4. Лабораторные работы

**Тема: «Биофармацевтическая оценка твердых лекарственных форм»**

**Цель работы:** исследовать влияние фармацевтических факторов на высвобождение ЛВ из твердых лекарственных форм, дать сравнительную оценку степени высвобождения ЛВ из лекарственных форм.

**Задание № 1. Дать сравнительную оценку степени высвобождения веществ различной химической модификации из порошков**

1. Возьми: Кислоты салициловой 0,5  
Дай таких доз числом 5  
Обозначь: По 1 порошку 2 раза в день
2. Возьми: Анальгин 0,5  
Дай таких доз числом 5  
Обозначь: По 1 порошку 2 раза в день

##### **Задание**

1. Изготовить порошки согласно вышеуказанным прописям.
2. Провести диализ через мембрану порошка каждой прописи.
3. Произвести отбор проб через определенные промежутки времени: 5, 10, 20, 30, 45 мин.
4. Определить содержание вещества в диализате титриметрическими методами.

##### **Выполнение работы**

1. Прибор для диализа (см. рис. 35) состоит из наружного стеклянного сосуда — химического стакана вместимостью 500 мл и внутреннего сосуда без дна — диализной трубки. В качестве диализной полупроницаемой мембраны используют нелакированную целлофановую пленку общей площадью контакта 20 см<sup>2</sup>. Точную навеску порошка 0,5 г с помощью капсуляторки наносят ровным слоем на целлофановую пленку, которую затем неподвижно закрепляют на конце диализной трубки резинкой-обхваткой. Диализную трубку вносят в химический стакан с диализной средой (вода очищенная — 50 мл) и погружают на глубину не более 2 мм.



Диффузия лекарственных веществ через целлофановую мембрану происходит при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ . Пробы диализата берут через 5, 10, 20, 30, 45 мин по 5 мл пипеткой с обязательным восполнением диализной среды.

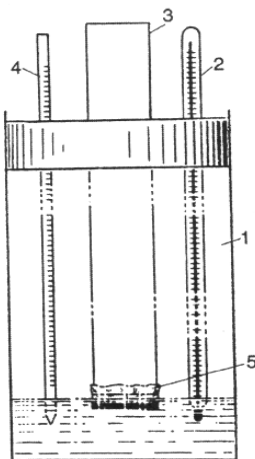


Рис. 35. Прибор для равновесного диализа: 1 — стакан; 2 — термометр; 3 — трубка для диализа; 4 — пипетка; 5 — целлофановая пленка

2. Определение содержание вещества в диализате по следующим методикам:

а) салициловая кислота — 5 мл диализата прибавляют 2–3 капли фенолфталеина и титруют 0,01 М раствором гидроксида натрия до появления розового окрашивания. 1 мл 0,01 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,001381 г кислоты салициловой;

б) анальгин — 5 мл диализата прибавляют 3 мл этанола и титруют 0,1М раствором йода до появления желтого окрашивания. 1 мл 0,1 М раствора йода соответствует 0,01757 г анальгина.

3. Количество и процент высвободившегося вещества рассчитывают по следующим формулам:

$$X = T \cdot V \cdot 50/5;$$

$$C = X \cdot 100/a,$$

где  $X$  — количество высвободившегося вещества, г;

$T$  — титр, г;

$C$  — процент высвободившегося вещества, %;  
 $V$  — объем титранта, пошедший на титрование, мл;  
 $a$  — средняя навеска порошка, г;  
50 — разведение (объем среды для диализа);  
5 — проба диализата, мл.

4. На основании полученных данных построить график зависимости количества и процента высвободившегося вещества от времени диализа для салициловой кислоты и анальгина в одной системе координат.

5. Сравнить полученные результаты. Сделать вывод о влиянии простой химической модификации на высвобождение лекарственных веществ из лекарственной формы.

## ***Задание № 2. Изучить влияние фармацевтических факторов на высвобождение лекарственных веществ из таблетированных лекарственных форм***

### **Задание**

1. Изучить высвобождение аспирина из таблеток, полученных на занятиях (тема: «Таблетки») и таблеток заводского производства на приборе «Вращающаяся корзинка».

2. Построить графики зависимости высвобождения аспирина из таблеток каждого образца от времени.

3. Рассчитать константы скорости растворения аспирина и периоды полураспада для каждого образца таблеток.

4. Сравнить полученные результаты. Сделать вывод о влиянии фармацевтических факторов (вспомогательные вещества, технология получения таблеток) на высвобождения аспирина из таблеток.

### **Выполнение работы**

1. На приборе «Вращающаяся корзинка» определить скорость и полноту растворения (высвобождения) аспирина из таблеток (описание прибора см. в информационном материале). Условия проведения эксперимента: среда — 800 мл воды очищенной при  $37 \pm 1$  °С. Скорость вращения мешалки 100 об/мин. Объем отбираемой пробы 5 мл. Рекомендуемый забор проб каждые 5 мин в течение 45 мин. Отбираемые пробы отфильтровывать через бумажный фильтр в мерные колбы.

2. К 5 мл аликвоты добавить 2–3 капли фенолфталеина, титровать 0,1 М раствором гидроксида натрия до изменения окраски из желтой в красно-фиолетовую. 1 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия эквивалентен 12,21 мг аспирина.

Количество и процент высвободившегося вещества рассчитывают по следующим формулам:

$$X = T \cdot V \cdot 50/5; C = X \cdot 100/a,$$

где  $X$  — количество высвободившегося вещества, г;

$T$  — титр, г;

$C$  — процент высвободившегося вещества, %;

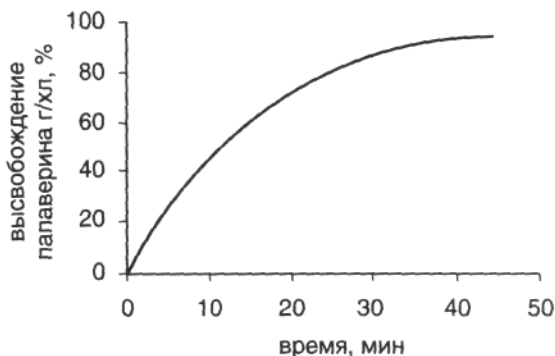
$V$  — объем титранта, пошедший на титрование, мл;

$a$  — средняя масса таблетки, г;

50 — разведение (объем среды для диализа);

5 — аликвота, мл.

3. По результатам определения высвобождения аспирина из таблеток построить кривые, откладывая на оси абсцисс время отбора проб, а на оси ординат — процент высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы за определенные интервалы времени.



4. Высвобождение (растворение) лекарственных веществ из твердых лекарственных форм подчиняется уравнению первого порядка:

$$\ln c_0 - \ln c = K \cdot t, \quad (1),$$

где  $c_0$  — исходное количество вещества в таблетке, г;  $c$  — количество вещества, оставшееся в таблетке за время растворения, г;  $K$  — константа скорости растворения,  $\text{мин}^{-1}$ ,  $\text{ч}^{-1}$ ;  $t$  — время растворения, мин.

Учитывая, что  $c = c_0 - c_t$ , где  $c_t$  — количество вещества, перешедшее в раствор за время  $t$ , то уравнение (1) можно записать следующим образом:

$$\ln c_0 - \ln(c_0 - c_t) = K \cdot t \quad (2)$$

или

$$\ln c_0 / (c_0 - c_t) = K \cdot t. \quad (3)$$

В десятичных логарифмах выражение (3) записывается следующим образом:

$$2,303 \cdot \lg c_0 / (c_0 - c_t) = K \cdot t. \quad (4)$$

Из уравнения (4) можно найти выражение константы скорости растворения  $K$ :

$$K = 2,303 / t \cdot \lg c_0 / (c_0 - c_t). \quad (5)$$

Используя формулу (5), можно рассчитать период полураспада лекарственного вещества из лекарственной формы:

$$t_{50\%} = 0,693 / K. \quad (6)$$

5. Сделать выводы по работе в соответствии с п. 4 задания.

**Задание № 3. Дать сравнительную оценку степени высвобождения лекарственного вещества из таблеток, выпущенных различными фармацевтическими предприятиями**

**Задание**

1. Определить распадаемость таблеток аспирина заводского производства по методу ГФ XI на приборе «Качающаяся корзинка».

2. Сравнить этот показатель исследуемой лекарственной формы одного наименования выпускаемой различными фарм-предприятиями.

3. Сделать вывод о влиянии фармацевтических факторов на степень высвобождения лекарственного вещества из таблеток, выпущенных различными фармацевтическими предприятиями.

**Выполнение работы**

1. На приборе «Качающаяся корзинка» определить распадаемость таблеток аспирина (описание прибора см. в информационном материале). Условия проведения эксперимента: среда — 800 мл воды очищенной при  $37 \pm 1$  °C. Объем отбираемой про-

бы 5 мл. Рекомендуемый забор проб каждые 5 мин в течение 30 мин. Отбираемые пробы отфильтровывать через бумажный фильтр в мерные колбы.

2. 5 мл аликвоты помещают в мерную колбу на 25 мл и доводят до метки исследуемой средой. Количество аспирина, перешедшего в раствор, определяют на спектрофотометре СФ — 56 в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 275 нм. В качестве раствора сравнения используют воду очищенную. ( $E_{1\text{ см}}^{1\%}$  аспирина равен 678).

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

$$C = D \cdot V \cdot A \cdot m_{\text{средн.табл}} / E_{1\text{ см}}^{1\%} \cdot l \cdot B \cdot 100 \cdot m_{\text{табл}}$$

где  $D$  — оптическая плотность раствора;

$V$  — общий объем растворителя, мл;

$A$  — объем разведения, мл;

$l$  — толщина оптического слоя, см;

$B$  — объем раствора, взятого для разведения, мл.

Полученные результаты представить в таблице.

№ образца	5 мин			10 мин			15 мин			20 мин			30 мин		
	D	C %	B %	D	C %	B %	D	C %	B %	D	C %	B %	D	C %	B %

3. Сравнить полученные результаты.

4. Сделать вывод о влиянии фармацевтических факторов на степень высвобождения лекарственного вещества из таблеток, выпущенных различными фармацевтическими предприятиями.

**Тема: «Биофармацевтическая оценка мягких лекарственных форм»**

**Цель работы:** исследовать влияние фармацевтических факторов на процесс высвобождения ЛВ из мягких лекарственных форм.

**Задание № 4. Изучить влияние фармацевтических факторов на степень и скорость высвобождения лекарственного вещества из мазей, изготовленных на различных основах, методом диффузии в агаровый гель**

**Задание**

1. Изучить влияние природы мазовой основы, концентрации лекарственного вещества (в качестве модельного вещества использовать эуфиллин) в мази на скорость и полноту перехода лекарственного вещества по методу одномерной диффузии в агаровый гель.

1) Возьми: Эуфиллина 1,0  
Вазелина до 10,0  
Смешай. Выдай. Обозначь:  
Наносить на пораженные участки кожи

2) Возьми: Эуфиллина 1,0  
Вазелина 5,5  
Эмульгатора Т-2 0,5  
Воды очищенной 3,0  
Смешай. Выдай. Обозначь:  
Наносить на пораженные участки кожи

3) Возьми: Эуфиллина 1,0  
Вазелина 9,0  
Ланолина 1,0  
Смешай. Выдай. Обозначь:  
Наносить на пораженные участки кожи

2. Результаты эксперимента для каждого образца занести в таблицу

№ образца	15 мин		30 мин		45 мин		60 мин		75 мин		95 мин	
	R	%	R	%	R	%	R	%	R	%	R	%

3. Провести сравнительный анализ полученных результатов. Сделать вывод о влиянии фармацевтических факторов (тех-

нология получения, вспомогательные вещества) на диффузию в агаровый гель эуфиллина из лекарственной формы.

### **Выполнение работы**

1. Изготовить мази по вышеуказанным прописям согласно существующим правилам.

2. Провести диффузию в агаровый гель. Методика диффузии в гель представлена в информационном материале. Степень высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы фиксируется по радиусу окрашенной зоны.

Проба мази 0,5 г, нанести на гель, индикатор меди сульфат (II). Радиус окрашенной зоны измерить через 15; 30; 45; 60; 75; 90; мин при термостатировании 37 °С.

3. Провести диффузию на фильтровальной бумаге. Методика см. п. 2.

4. Сделать вывод о влиянии характера основы на степень высвобождения эуфиллина из мазей.

### ***Задание № 5. Установить влияние суппозиторной основы на скорость и полноту высвобождения лекарственного вещества из суппозиторов***

#### **Задание**

1. Изучить влияние природы суппозиторной основы, концентрации лекарственного вещества (в качестве модельного вещества использовать новокаин) в свечах на скорость и полноту перехода лекарственного вещества методом «Растворение в цилиндре».

1) Возьми: Эуфиллина 0,25

Масла какао достаточное количество, чтобы получился суппозиторий весом 3,0

Дай таких доз числом 6

Обозначь: По 1 свече при болях

2) Возьми: Эуфиллина 0,25

Желатино-глицериновой основы достаточное количество, чтобы получился суппозиторий весом 3,0

Смешай, чтобы получился суппозиторий

Дай таких доз числом 6

Обозначь: По 1 свече при болях

3) Возьми: Эуфиллина 0,25

Бутирола достаточное количество, чтобы получился суппозиторий весом 3,0

Дай таких доз числом 6

Обозначь: По 1 свече при болях

2. Построить график зависимости количества и степени высвобождения эуфиллина от времени эксперимента для каждого вида основы в одной системе координат.

3. Сделать вывод о влиянии вида основы на высвобождение эуфиллина из суппозитория.

### **Выполнение работы**

1. Изготовить суппозитории методом выливания по вышеуказанным прописям.

2. Определить скорость и степень высвобождения лекарственного вещества из суппозитория методом «Растворение в цилиндре».

#### **Метод «Растворение в цилиндре»**

Суппозитории помещают в стеклянные цилиндры, содержащие по 10 мл воды очищенной, подогретой до 37 °С. Плотнo закрывают резиновыми пробками и оставляют в термостате на 10 мин при 37 °С. Каждые 2 мин цилиндры встряхивают 5 раз. Через 10 мин цилиндры с суппозиториями вынимают из термостата, быстро погружают в холодную воду и после застывания суппозиторной массы (через 5 мин) сливают жидкую часть. В сливе определяют содержание высвободившегося (или перешедшего в раствор) вещества. В цилиндры, содержащие суппозиторные массы, вновь добавляют по 10 мл воды очищенной, подогретой до 37 °С, помещают в термостат и операцию повторяют. Процесс высвобождения лекарственных веществ из суппозитория повторяют 3–4 раза.

3. Содержание эуфиллина в сливе определяют по методике:

— к полученному сливу прибавляют 10 мл свежeproкипяченной воды очищенной при  $18 \pm 2$  °С, 1–2 капли индикатора метиловый оранжевый и титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты до перехода окраски из оранжево-желтой в красную. 1 мл 0,1 М раствора кислоты соответствует 0,003005 г этилендиамина. К пересчету на эуфиллин составляет 6,3.

Количество и процент высвободившегося эуфиллина рассчитывают по формулам:

$$X = T \cdot V \cdot K;$$

$$C \%1 = Xn \cdot 100/a;$$

$$C \%2 = C \%1 + Xn \cdot 100/a;$$

$$C \%3 = C \%2 + Xn \cdot 100/a;$$

где  $Xn$  — кол-во лекарственного вещества, высвободившееся за время, г;



$T$  — титр;  
 $V$  — объем титранта;  
 $K$  — коэффициент перерасчета на эуфиллин;  
 $C\%$  — процент высвободившегося вещества;  
 $a$  — содержание вещества в суппозитории (в данном эксперименте 0,25).

4. Привести график зависимости количества и степени высвобождения эуфиллина от времени эксперимента для каждого вида основы в одной системе координат.

5. Сравнить полученные результаты и сделать вывод о влиянии вида основы на высвобождение эуфиллина из суппозитория.

***Задание № 6. Сравнить влияние различных «ускорителей всасывания» на скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ из линиментов***

**Задание**

1. Изучить влияние природы различных «ускорителей всасывания» на скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ из линиментов.

- 1) Возьми: Кислоты салициловой 10,0  
Вазелина 50,0  
Воды очищенной 35,0  
Дистиллированных моноглицеридов 5,0  
Смешай. Выдай. Обозначь:  
Наносить на пораженные участки кожи.

2. Построить график зависимости количества и степени высвобождения салициловой кислоты из линимента от времени диализа при использовании различных «ускорителей всасывания» в одной системе координат.

3. Сделать вывод о влиянии «ускорителей всасывания» на скорость и степень высвобождения салициловой кислоты из линимента.

**Выполнение работы**

1. Изготовить суспензионные вазелиновые линименты с использованием в качестве «ускорителей всасывания»:

- этанола;
- скипидара;
- ДМСО.

Количество «ускорителей всасывания» рассчитывают по правилу Дерягина.

2. Провести диализ через мембрану 5,0 линимента в 50 мл воды очищенной, подогретой до 37 °С (см. задание № 1). Пробы для анализа 5 мл, забор проб через каждые 15 мин в течение часа.

3. Определить содержание вещества в диализате по следующей методике: к 5 мл диализата прибавляют 3 мл эфира, 1–2 капли фенолфталеина и титруют до розового окрашивания водного слоя 0,01 М раствором гидроксида натрия.

1 мл 0,01 М раствора гидроксида натрия соответствует 0,001381 салициловой кислоты.

Количество и степень высвобождения салициловой кислоты из линимента рассчитывают по формулам:

$$X = T \cdot V \cdot 50/5;$$
$$C \% = X \cdot 100/a,$$

где  $X$  — кол-во лекарственного вещества, высвободившееся за время, г;

$T$  — титр;

$V$  — объем титранта;

$C \%$  — процент высвободившегося вещества;

$a$  — содержание вещества в линименте (в данном эксперименте 0,5).

4. На основании полученных результатов построить график зависимости количества и степени высвобождения салициловой кислоты из линимента от времени диализа при использовании различных «ускорителей всасывания» в одной системе координат.

5. Сделать вывод о влиянии «ускорителей всасывания» на скорость и степень высвобождения салициловой кислоты из линимента.

## ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЙ СЛОВАРЬ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Абсорбция* (всасывание) — процесс перехода лекарственного вещества с места приема в систему кровообращения.

*Резорбция* — синоним абсорбции.

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

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

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

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

*Дистрибуция* — процесс, во время которого распределяется или рассеивается ЛВ из крови в ткани и органы тела.

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

*Площадь под фармакокинетической кривой* — поверхность, которая в системе координат ограничена отрезком (осью  $x$  и кривой), характеризующим концентрацию лекарственного вещества в крови (сыворотке, плазме, моче).

*Экскреция (выделение)* — процесс, во время которого выводится ЛВ (препарат) из системы кровообращения через почки, желчь, слюну, кожу, молочные и потовые железы.

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

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

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

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

*Арушанян Э. Б.* Новые тенденции в хронофармакологии // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999. № 1. С. 3–5.

*Багирова В. Л., Киселева Г. С, Тенцова А. И.* Методические указания по разработке теста «Растворение» на индивидуальные препараты // Фарматека. 1997. № 1. С. 39–40.

*Базисная и клиническая фармакология:* под ред. Бертрама Г. Кат-цунга. М.; СПб.: Бином-Невский Диалект, 1998. 670 с.

*Балтикайс Я. Я., Фатеев В. А.* Взаимодействие лекарственных веществ. М.: Медицина, 1992. 304 с.

*Безуглая Е. П.* Исследование высвобождения некоторых лекарственных веществ из различных основ для мазей и суппозиторий // Фармаком. 1999. № 1. С. 26.

*Биологическая активность липосомальной формы амиксина/ Л. А. Литвинова, С. А. Ляхов, С. А. Андронати и др. // Хим.-фармац. журн. 2000. № 12. С. 35–37.*

*Биофармация:* учеб.-метод. пособие / А. И. Тенцова, Л. М. Козлова. М.: Изд-во ГММИ, 1978. 48 с.

*Биофармацевтическая оценка твердых, жидких и мягких лекарственных форм.* Барнаул, 2001. 44 с.

*Биофармацевтические основы технологии лекарств и их использование в деятельности аптечных учреждений.* Методические указания к практическим занятиям. Пятигорск, 1983. 41 с.

*Биофармация:* метод. рекомендации к лаб. занятиям: под ред. Т. П. Прищеп. Томск, 1991. 46 с.

*Бондаренко А. И.* Теоретическое обоснование и практические принципы приготовления фармацевтических растворов и суспензий: дис. ... д-ра фармац. наук. Минск, 1991. 400 с.

*Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова, И. А. Зупанец, В. Н. Хоменко:* под ред. И. М. Перцева. Х.: Мегаполис, 2001. 784 с.

*Викторов А. П., Передерий В. Г., Щербак А. Г.* Взаимодействие лекарств и пищи. Киев: Здоровье, 1991. 240 с.

*Влияние пропиленгликоля на высвобождение полифенольных соединений из гелей сабельника болотного* / Е. И. Климова, Н. Б. Демина, В. Ф. Охотникова, О. Л. Сайбель // Фармация, 2008. № 8. С. 30–31.

*Воробьева В. М.* Биофармацевтическая оценка лекарственных препаратов: учеб.-метод. пособие для студентов фарм. факультетов / В. М. Воробьева, В. Ф. Турецкова. Барнаул: АГМУ, 2009. 183 с.

*ВОЗ* вмешивается в производство дженериков / В. Щербаков // Ремедиум. 2000. № 4. С. 62–65.

*Георгиевский Г. В., Гризодуб А. И., Пиотровская А. Г.* О применении тестов «Распадаемость» и «Растворение» для контроля качества дозированных лекарственных форм // Фармаком. 1994. № 5/6. С. 28–40.

*Грицаенко И. С., Эреш И., Угри-Хунядвари Е.* Влияние вспомогательных веществ на высвобождение гризеофульвина из гидрофильных мазей // Фармация. 1985. № 6. С. 25.

*Государственная фармакопея СССР: Вып.2. Общие методы анализа* / МЗ СССР. 11-е издание, доп. М.: Медицина, 1989. 400 с.

*Дженерики — мифы и реалии* / Ю.Белоусов // Ремедиум. 2003. № 7–8. С. 4–13.

*Изучение биоэквивалентности лекарственных средств как одного из видов клинических испытаний* / В. И. Мальцев, А. П. Викторов, А. П. Коваленко, Т. К. Ефимцева, Л. И. Ковтун // Укр. мед. часопис. 1999. № 1. С. 77–80.

*Каркищенко Н. Н., Хоронько В. В., Сергеева С. А., Каркищенко В. Н.* Фармакокинетика. Ростов н/Д.: Феникс, 2001. 383 с.

*Киселева Г. С.* Биоэквивалентность и качество лекарственных средств // Провизор. 1998. № 4. С. 43–45.

*Киселева Г. С.* Биофармацевтическая оценка качества лекарств // Фармац. вестн. 1998. № 8. С. 21.

*Киселева, Г. С.* Приборы и методы по оценке фармацевтической доступности лекарственных форм / Г. С. Киселева, А. И. Тенцова. Фармация, 1992. № 4. С. 58–62.

*Киселева Г. С.* Биоэквивалентность и качество лекарственных средств / Современные проблемы фармацевтической науки и практики. Научные труды ВНИИФ. Т. XXXVIII. Москва, 1999. С. 117–121.

*Ковалева Е. Л.* Гармонизация подходов к оценке распадаемости таблеток и капсул / Е. Л. Ковалева, В. Л. Багирова // Химико-фармацевтический журнал, 2007. Т. 41. № 4. С. 52–54.

*Кошелев Ю. А.* Технология лекарственных аэрозольных форм / Ю. А. Кошелев [и др.]. Бийск, 1996. 352 с.

*Линников М. В., Новикова Г. В.* Изучение возможности использования геля полиэтиленоксида в фармации // Фармация. 1998. № 2. С. 20.

*Липосомы и другие наночастицы как средство доставки лекарственных веществ / А. П. Каплун [и др.] //* Вопр. мед. химии. 1999. № 1. С. 42–46.

*Ляпунов Н. Я.* Технологические и биофармацевтические основы создания пенных препаратов в аэрозольной упаковке антибактериального и противовоспалительного действия: дис. ... д-ра фармац. наук. Харьков, 1989. 482 с.

*Максимкина Е.* Оригинальный препарат или дженерик: анализ потребительских предпочтений. Ремедиум, 2000. № 1-2. С. 74–75.

*Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов.* М.: Минздрав РФ, 2001. 26 с.

*Мешковский А. П.* Рекомендации ВОЗ в области определения эквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов // Провизор. 1997. № 24, С. 19–21

*Молдавер Б. Л.* Влияние поверхностно-активных веществ на кинетику стрептомицина сульфата, вводимого в суппозиториях / Б. Л. Молдавер [и др.]. Фармация, 1981. № 5. С. 20–24.

*Насыбуллина Н. М.* Введение в биофармацию *consilium-medicum* 2004, том 03, № 6. <http://www.consilium-medicum.com/>

*Оболенцева Г. В., Чайка И. В., Васильченко Е. А.* Классификация лекарственных форм, их значение в медицине. Лекарственные формы нового поколения. Биофармацевтические аспекты // Технология и стандартизация лекарств. Харьков, 1996. С. 286–316.

*Оборотова Н. А.* Липосомальные лекарственные формы противоопухолевых препаратов // Хим.-фармац. журн. 2001. № 4. С. 32–38.

*Полторак В. В., Липсон В. В., Никишина Л. Е.* Критерии замены оригинальных лекарственных средств генериками // Международный эндокринологический журнал. 4(16) 2008.

*Подгорный Г. Н., Наместникова И. В., Слюсарь Н. Н.* Влияние 1-метил-4-фенил-1, 2, 3, 6-тетрагидропиридазина, липосом с L-ДОФА и «пустых» липосом на фосфолипидный состав печени мышей // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1999. № 1. С. 41–44.



*Руководство к лабораторным занятиям по заводской технологии лекарственных форм: под ред. А. И. Тенцовой. М.: Медицина, 1986. 271 с.*

*Тенцова А. И., Ажгихин И. С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств: Введение в биофармацию. М.: Медицина, 1974. 336 с.*

*Тенцова А. И., Козлова Л. М. Биофармация: учеб.-метод. пособие. М.: Изд-во I ММИ, 1978. 48 с.*

*Теория и практика производства лекарственных препаратов прополиса / А. И. Тихонов [и др.]. Харьков: Основа, 1998. 384 с.*

*Технология лекарственных форм: под ред. Л. А. Ивановой. М.: Медицина, 1991. 544 с.*

*Технология получения и применение полифункциональных магнито-управляемых суперпарамагнитных препаратов / Н. А. Брусенцов, Ф. С. Байбуртский, В. В. Тарасов и др. // Хим.-фармац. журн. 2002. № 4. С. 32–40.*

*Тихонов А. И. Разработка технологии и исследование лекарственных форм с фенольными соединениями прополиса: дис.... д-ра фармац. наук. Х., 1983. 394 с.*

*Тихонов А. И., Ярных Т. Г., Зупанец И. А. Биофармация: учебник для фармацевтических вузов и факультетов. Харьков: Золотые страницы, 2003. 240 с.*

*Хаберман Э. Взаимодействие лекарств // Провизор. 1997. № 16. С. 21–25.*

*Холодов Л. Е., Яковлев В. П. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина, 1985. 464 с.*

*Щербаков В. ВОЗ вмешивается в производство дженериков // Ремедиум, 2000. № 4. С. 62–65.*

*Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств: под ред. И. М. Перцева, И. А. Зупанца. Харьков: Издательство НФАУ, 1999. Т. 1. 464 с.*

*Alico S. F. И Biochem. Pharmacol. 1997, № 54. P. 9–13. All about hard gelatine capsules / Firm "Capsugel". Basel, Switzerland, 1994. 47 p.*

*A microinfusor device for the delivery of therapeutic levels of peptides and macromolecules / E. Meehan et al. // J. Control. Release. 1996. Vol. 46. P. 107–316.*

*Devine D. V., Marjan J. M. // Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 1997. № 14. P. 105–131.*

*FIP guidelines for dissolution Testing of solid oral Products // Final Draft. Pharmacopeial Forum. 1995. Vol. 21. № 5. S. 1371–1379.*

*Frick L.*, Adikson K., Wells-Knecht K. J. Cassete dosing: rapid in vivo assessment of pharmacokinetics // *Pharm. Sci. Tech. Today*. 1998. № 1. P. 12–18.

*Gibaldi M.* Preface In.: *Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics*. Lea and Febiger, Malvern, P. A., 1991. P. VII.

*Gundert-Remy U.* und Moller H. *Oral Controlled Release Products (Therapeutic and Biopharmaceutic Assessment)*. Stuttgart: Wiss. Ver-lagsgesellschaft mbH, 1990.

*Imai E.*, Isaka Y., Akagi Y., Kaneda Y. II *Exp. Nephrol.* 1997. № 5. P. 112–117.

*Improvement of dissolution characteristics and bioavailability of poorly water-soluble drugs by novel cogrinding method using water-soluble polymer* / M. Sugimoto et al. // *Int. J. Pharm.* 1998. Vol. 160. P. 11–19.

*Iontophoresis: electrorepulsion and electroosmosis* / R. Guy et al. // *J. Control. Release*. 2000. Vol. 64. P. 129–132.

*Jackson K.*, Young D., Pant S. Drug-excipient interactions and their affect on absorption // *Pharmaceutical science and technology today*. 2000. Vol. 3. N 10. P. 336–345.

*Lewis D.* Structural characteristics of human P-450 involved in drug metabolism: QSAR and lipophilicity profiles // *Toxicol.* 2000. Vol. 144. P. 197–203.

*Mechanism of oleic-acid induced skin penetration enhancement in vivo in humans* / A. Naik et al. // *J. Control. Release*. 1995. Vol. 37. P. 299–306.

*Metabolic approaches to enhance transdermal drug delivery. Effect of lipid synthesis inhibitors* / J. Tsai et al. // *J. Pharm. Sci.* 1996. Vol. 85. P. 643–648.

*Microfabricated microneedles; a novel approach to transdermal drug delivery* / S. Henry et al. // *J. Pharm. Sci.* 1998. Vol. 87. P. 922–925.

*Naik A.*, Kalia Y.N., Guy R. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier fuction // *Pharmaceutical science and technology today*. 2000. Vol. 3, N 9. P. 318–326.

*Panchagnula P.*, Thomas N. *Biopharmaceutics and pharmacokinetics in drug research* // *Int. J. Pharmac* 2000. P. 131–150.

*Rongen H.A.*, Bult A., van Bennekom W. P. // *J. Immunol. Methods*. 1997. № 204. P. 105–133.

*Spalding D.*, Marker A., Bayliss M. Combining high-throughput pharmacokinetic screens at the hits-to-leads stage of drug discovery // *Drug Discovery Today*. 2000. № 12 (suppl). P. 970–976.

*Tikhonov O. I., Yarnykh T. G., Dankevitsh O. S.* Biopharmaceutical investigations of propolis substances // *Sci. Pharm.* 2001. 69 (3). S. 264–265.

*Tikhonov O. I., Yarnykh T. G., Tikhonova S. O.* Technology problem of complex propolis processing // *Sci. Pharm.* 2001. 69 (3). S. 266–267.

*Wilding I., Hirst P., Connour A.* Development of new engineering-based capsule for human drug absorption studies // *Pharmaceutical, Science and Technology Today*. 2000. N 11. P. 385–392.

**Карабинцева Наталья Олеговна**  
**Клепикова Софья Юрьевна**

## **Биофармация**

*Учебно-методическое пособие*

Редактор: *В. Б. Лисицына*  
Компьютерная верстка: *О. В. Пустынникова*

Санитарно-эпидемиологическое заключение  
№54.НК.05.953.П.000153.10.03 от 30.10.2003 г.

Подписано в печать 15.07.2011. Формат 60 × 84 / 16.  
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Ризография.  
Усл. печ. л. 9,84. Тираж 100 экз. Изд. № 189к.

Оригинал-макет изготовлен издательством «Сибмедиздат» НГМУ  
630075, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4.  
Тел.: (383) 225-24-29. E-mail: sibmedizdat@yandex.ru

Отпечатано в типографии НГМУ  
г. Новосибирск, ул. Залесского, 4.  
Тел.: (383) 225-24-29