

БАЙЗОЛДАНОВ Т.,  
КОЖАНОВА К.К.

# БИОШАРМАЦИЯ



■ учебное пособие\* ■



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИКИ КАЗАХСТАН  
НАО КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМ. С. Д. АСФЕНДИЯРОВА

Т. Байзолданов, К.К. Кожанова

# **БИОФАРМАЦИЯ**

*Учебное пособие*

Караганда, 2020

УДК 615  
ББК 52.82  
Б18

**Рецензенты:**

*Е.Т. Тегисбаев* - профессор Российско-Казахстанского медицинского университета;

*С.К. Жетерова* - доцент НАО КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

Байзолданов Т., Кожанова К.К.

**Биофармация:** учебное пособие. Караганда: ТОО «Medet Group», 2020.- 190 стр.

**ISBN 978-601-7620-80-6**

Данное учебное пособие предназначено для студентов фармацевтического факультета по специальности «Фармация» и «Технология фармацевтического производства». Учебное пособие охватывает материалы по биофармации включающее все ступени поиска создания новых лекарственных форм, обладающих высокой терапевтической активностью и минимальным побочным действием.

УДК 615  
ББК 52.82

**ISBN 978-601-7620-80-6**

© Байзолданов Т., Кожанова К.К., 2020  
© ТОО «Medet Group», 2020

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Киофармация - современное направление фармацевтической науки	6
Общие сведения о развитии биофармации	14
Изучение биодоступности/биоэквивалентности лекарственных средств	19
Требования к биоэквивалентности препаратов-генериков	21
Требования к добровольцам при определении биоэквивалентности	23
Фармакокинетические параметры, определяемые для оценки биодоступности и биоэквивалентности	25
Фармацевтические факторы и их содержание	30
Влияние степени измельчения лекарственных средств на скорость их высвобождения из лекарственных форм	31
Другие способы повышения биодоступности лекарственных веществ	34
Примеры определения	37
Влияние степени измельчения лекарственных средств на скорость их высвобождения из лекарственных форм	37
Приготовление геля и агаровых пластинок	38
Приготовление мазей	38
Определение скорости высвобождения лекарственных веществ из мази	39
Роль вспомогательных веществ в обеспечении фармацевтических и терапевтических свойств лекарственных препаратов	42
Терапевтические аспекты применения вспомогательных веществ	45
Влияние твердых дисперсий на растворимость антибиотиков	47
Технология приготовления твердых дисперсий	48
Манодисперсные магнитные материалы в медицине и фармации	54
Влияние полиморфизма лекарственных веществ на процесс их высвобождения из лекарственной формы	62
Примеры лабораторных исследований	65
Определение глюкозы в крови	67
Простая химическая модификация	70
Влияние природы вспомогательных веществ на процесс высвобождения лекарственных средств из лекарственных форм	75
Вспомогательные и упаковочные материалы, применяемые в фармацевтической практике и требования, предъявляемые к ним	75
Контрольные вопросы	97
Рекомендации к выполнению задания	97
Приготовление мазей №2	98
Количественное определение стрептоцида	100

Определение стрептоцида в крови

**Влияние вида лекарственной формы на процесс всасывания лекарственных веществ в кровь**

Приготовление суппозиторий

Методические Рекомендации к выполнению задания

Определение площади под фармакокинетической кривой

Определение константы элиминации

Определение константы всасывания

**Влияние путей введения лекарственных веществ на процесс всасывания лекарственных веществ в опытах «in vivo»**

**Вид лекарственной формы и пути ее введения в организм**

**Контрольные вопросы**

Методические рекомендации к выполнению задания

**Технологический процесс**

**Фармацевтические факторы и фармакокинетика**

**Биологическая доступность лекарств**

Основные показатели биологической доступности лекарств

Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарств

**Влияние пути введения на биодоступность.**

Пероральный способ введения лекарств

Влияние биоритмов

Влияние возраста и пола человека

Влияние магнитного поля и метеорологических факторов

Ректальный путь введения лекарств

Ингаляционный путь введения лекарств

Влияние температуры тела и окружающей среды

**Влияние патологических процессов и индивидуальных особенностей организма**

Влияние алкоголя

Влияние курения

**Влияние взаимодействия лекарственных средств на биодоступность**

Фармацевтическое взаимодействие

**Физико-химические свойства и биологическое действие лекарственного вещества**

**Влияние оптических изомеров на фармакокинетику лекарственных средств**

**Синтез анионных производных мио-инозита и других полиолов и исследование их антивирусной активности**

**Литература**

## ВВЕДЕНИЕ

*Биофармация* - это наука, изучающая биологическое действие лекарств в зависимости от их физико-химических свойств, вида лекарственной формы, способов приготовления и применения.

В современном определении: Биофармация - это наука, изучающая зависимость терапевтического действия лекарственных препаратов на организм от различных факторов (фармацевтических, биологических и др.).

Основной задачей технологии лекарственных форм на современном этапе является поиск новых рациональных технологических приемов, обеспечивающих получение лекарств более высокого качества с оптимальной терапевтической эффективностью при минимальном побочном действии основанных на биофармацевтические исследования.

Как показали многочисленные экспериментальные исследования и клинические наблюдения, одинаковые дозы препаратов в лекарственных формах, приготовленных на различных заводах, а иногда одним и тем же заводом (**цеха, серии**), не всегда обеспечивают эквивалентное лечебное действие. Причиной этого является не отличие в химическом составе действующих веществ, а использование субстанции определенной кристаллической формы, дисперсности, различных вспомогательных веществ и технологических приемов. Стало очевидным, что качественного и количественного определения действующих веществ недостаточно при контроле лекарственных форм согласно требованиям ГФ и других НД. Фармацевтическая наука на современном этапе дополнила существующие методы стандартизации лекарств новым тестом оценки их качества, который характеризует терапевтическую активность, безопасность применения и называется биологической доступностью (БД), входящей в понятие «Биофармация».

Изучение биологической доступности и влияния фармацевтических факторов необходимо при разработке новых лекарственных средств, контроле их стабильности в процессе хранения, а также для сравнительной оценки качества нескольких лекарственных форм одного и того же препарата, различающихся способами введения субстанции, применяемыми вспомогательными веществами, технологией производства и т.д.

## БИОФАРМАЦИЯ - СОВРЕМЕННОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ

---

Биофармация является одним из наиболее важных и перспективных направлений современной фармацевтической науки. Она сложилась в самостоятельное научное течение в конце 1950-х годов. Однако возникновение биофармации было подготовлено всем ходом поступательного развития фармации, фармакологии, практической медицины, химии и других наук.

В результате исследований различных аспектов применения лекарств, проводимых в последние годы во многих странах, установлено, что терапевтическое действие лекарственных веществ, а также характер и ряда осложнений зависит не только от фармакологической принадлежности и химической структуры препаратов, но и от, казалось бы, таких индифферентных по отношению к действию препаратов факторов, как например: физическое состояние лекарственного вещества (кристаллическая или аморфная форма и т. п.); химическая природа (кислота, основание, соли, комплексообразующие и т. п.); природа и физико-химические свойства и количество формообразователей (вспомогательные вещества); вид лекарственной формы (инъекционные растворы, таблетки, мази и т. п.) и технология ее изготовления; пути введения лекарства в организм и т. д.

Мониторинг действия лекарственных препаратов одного наименования, но разных производителей показал, что они различаются по своим фармакологическим свойствам, так как условия производства, а иногда и состав вспомогательных веществ различаются. В некоторых случаях, даже различие в степени дисперсности активной субстанции является фактором усиливающий или снижающий фармакологический эффект препарата. Также известно, что полиморфизм лекарственного вещества может быть причиной повышенной или резко ослабленной активности или обусловить его полную неэффективность. Явление полиморфизма характерны для кристаллических препаратов из групп: производных барбитуровой кислоты, сульфаниламидов, кортикостероидов и др. Это же самое относится к оптически активным изомерам одного и того же соединения. Например, левовращающие изомеры камфоры или атропина активны, по сравнению с их рацематами. Также левомецетин и

синтомицин. Условия осуществления технологического процесса производства лекарств также не являются безразличными для их I терапевтического эффекта. Это можно проследить на примере бисгидроксикумарина, специфически действующего на процессы свертывания крови. Препараты не отличались по содержанию, в то же время действие препаратов разных производителей отличались в 2 раза. Этот феномен терапевтической неадекватности лекарств наблюдался и для таблеток левомецетина, хлортетрациклина, эритромицина, преднизолон и ряда других препаратов. Это и другие аналогичные случаи в медицинской практике послужили основанием пересмотра взгляда, что действие лекарственного препарата определяется исключительно фармакологической активностью лекарственного вещества, обусловленной его химической структурой и дозировкой.

Пришлось пересмотреть взгляд и на лекарственную форму, т.к. фармация до последнего времени рассматривал лекарственную форму только в аспекте его товароведческой характеристики - как продукт, обладающий определенной массой, цветом, внешней формой и т.д. и количественным содержанием активного вещества, который оказался не в состоянии объяснить феномен терапевтической неэквивалентности лекарств. Объяснение ему, как и многих других проблем современного лекарствоведения и дала возникшая на рубеже 50-60-х годов прошлого столетия новая отрасль бифармации, медицины, химии, биологии, которая получила название биофармации.

Биофармацию можно определить, как науку, изучающую биологическое действие лекарств в зависимости от их физико-химических свойств, лекарственной формы, технологии приготовления лекарственных форм и путей его введения.

Впервые основные положения биофармации были сформулированы в работах J. Wagner и G. Levy в конце 50-х годов, которые предложили термин «биофармация», используемый в большинстве европейских стран как эквивалент английского термина «biopharmaceutics» - «галеновая фармация».

«Biopharmaceutics» и образованное от него прилагательное «biopharmaceutical» дословно переводятся как «биогаленика» и «биогаленовый».

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



Под термином «биофармация», в настоящем подразумевают комплекс зависимостей, существующих между лекарственным веществом и лечебным эффектом приготовленного лекарственного препарата.

Сам термин «биофармация» впервые появился в научной фармации США в 60-х годах XX столетия и вскоре получил всеобщее международное признание и введен в единую стандартную международную биофармацевтическую терминологию. Современная биофармация имеет свои внутренние термины, обозначающие основные ее понятия.

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

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

*Эффективность* - способность лекарственного вещества или лекарственного препарата достигать требуемого эффекта.

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

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

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

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

*Биоэквивалентность* - эквивалент лекарственных препаратов, приготовленных разными производителями или тем же способом, но разных серий, после введения которых в одинаковой лекарственной форме

одним и тем же пациентам в одинаковых дозах, проявляется одинаковый биологический (терапевтический) эффект.

*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 течении болезни.

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

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

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

*Резорбция* - синоним «абсорбции».

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Учитывая, что терапевтическая эффективность лекарственных препаратов определяется процессами их абсорбции (всасывания), распределения и элиминации (выведения) из макроорганизма,

биофармация уделяет особое внимание изучению этих процессов, равно как и влиянию на них физико-химических свойств лекарственных веществ.

**Научные исследования биофармации** развиваются в следующих направлениях:

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

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

При построении теоретических основ биофармация исходит из необходимости познания и изучения биологических реакций, происходящих в живом организме, как при введении лекарственных препаратов, так и при образовании их метаболитов.

Основным положением биофармации является признание биологического значения фармацевтических процессов, протекающих при получении лекарственной формы, и рассмотрение лекарств в качестве сложных физико-химических систем, способных вступать в определенные взаимодействия с биологическими системами.

Следует отметить, что, хотя биофармация возникла сравнительно недавно, многие экспериментальные данные были получены значительно раньше и послужили фактически отправным пунктом для ее развития. В частности, намного раньше о появлении биофармации клиницистами была экспериментально установлена зависимость скорости всасывания и эффективности лекарственного вещества от пути его введения.

Уже много лет известно влияние некоторых вспомогательных веществ (поверхностно-активных) на процесс всасывания лекарств.

Однако все обнаруженные в эксперименте факты проходили незамеченными фармацией, в которой безраздельно господствовали чисто товароведческие и аналитическое направление. Даже установление в 40-х годах факта влияния степени измельчения сульфаниламидных препаратов на их концентрацию в крови (чисто фармацевтический фактор) осталось почти без внимания.

Фармация прошлого с ее чисто товароведческим подходом к лекарству, как уже указывалось выше, не могло дать научное обоснование этим фактам.

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

1. Физическое состояние лекарственного вещества (формы кристаллов, размеры частиц, наличие или отсутствие электрического заряда на поверхности частиц и т. д.

2. Химическая природа лекарственного вещества (соль, кислота, основание количество гетероциклов, эфирные связи, комплексное соединение и т. д.).

3. Вспомогательное вещество, их природа, физико-химические свойства, количество;

4. Вид лекарственной формы и пути ее введения;

5. Фармацевтическая технология.

Следует указать на то, что биофармация не подменяет фармакологию. Она как бы принимает от фармакологии лекарственные препараты с установленным спектром действия.

Но биофармация призвана создавать особый продукт - лекарство, в котором одни стороны его действия биофармация может усилить, а другие - наоборот, ослабить с помощью специфических средств.

Чтобы этот продукт был полноценным, соотв. своему назначению, биофармация подвергает его физическим и

физико-химическим превращениям, сочетая его с различными, строго известными добавками, превращая его в различные формы. При этом тщательно исследуются все выгодные изменения не только в пробирке, в технологической или аналитической лаборатории, но в условиях, в которых этот действующий ингредиент будет в будущем применяться.

Из 5 групп факторов, изучаемых биофармацией, химическая природа лекарственных веществ имеет определяющее отношение к фармакологии. Однако в отличие от фармакологии биофармация не изучает механизма действия и точки приложения лекарственного (или вспомогательного) вещества.

Биофармация исследует исключительно условия осуществления всасывания лекарственного вещества и влияние собственно природы его на процесс резорбции. Биофармацевтические работы в этой области уже оказали значительное воздействие на все стороны прикладной и теоретической фармации. В частности, исследования влияния этой группы факторов на процессы всасывания показали, что кинетика всасывания во многом обусловлена характером лекарственного вещества. Например, наличие комплекса лекарственных веществ может значительно замедлить его всасывание в пищеварительном тракте или в месте инъекции.

Так, назначение хинидина с полигалактуроновой кислотой в несколько раз замедляет скорость всасывания препарата. Аналогично ведет себя и комплекс дигитоксина с карбоксиметилцеллюлозой. Это явление было использовано для создания соответствующих препаратов пролонгированного действия.

Таким образом, биофармация - это теоретическая основа всех разделов фармации, особенно фармацевтической технологии.

#### **Задачи биофармации как учебной дисциплины:**

— обучение студентов деятельности провизора как технолога-исследователя;

— изучение теоретических основ, приобретение профессиональных умений и навыков в выборе структуры исследований при разработке составов и технологии новых лекарственных препаратов;

— прогнозирование фармакокинетических процессов биологически активных веществ в процессе применения лекарственных препаратов в различных лекарственных формах;

— использование основ биофармации в обосновании оптимальной технологии экстенпоральных лекарственных форм.

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О РАЗВИТИИ БИОФАРМАЦИИ

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Усилиями ученых Государственного научного центра лекарственных средств (ГНЦЛС, г. Харьков) и Национального фармацевтического университета (НФаУ, г. Харьков) создана школа по биофармации, которая заложила научный фундамент, необходимый для разработки эффективных



и безвредных лекарственных средств в различных лекарственных формах с учетом фармацевтических факторов.

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

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

К существенным научным достижениям в области биофармации можно отнести следующие:

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

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

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

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

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

В области скрининга, связанного с синтезом новых субстанций и их фармакологическим исследованием, выдающийся вклад в биофармацию

внесли такие ученые, как профессора В.П. Черных, П.А. Петюнин, А.И. Березнякова, Л.В. Яковлева и др.

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

К существенным научным достижениям в области биофармации можно отнести следующие:

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

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

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

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

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

6. Изучено влияние химической модификации лекарственных веществ с помощью аминокислот на их биодоступность и эффективность действия. Например, ацелизин (отечественный растворимый аспирин) и его лекарственные формы внедрены в производство и медицинскую практику.

7. Определено влияние твердых дисперсий (ТД) на растворимость антибиотиков. Получение ТД с полиэтиленгликолем - 1500, поливинилпирролидином - 10 000, I3-циклодекстрином повышает растворимость рифампицина, амоксициллина тригидрата в 2-2,2 раза.

8. Установлена взаимозависимость между структурой слизистой ткани и свойствами гидрофильных полимеров, которая позволило получить препаратов с удлиненным временем удерживания лекарственной формы на слизистой ткани, что ведет к постепенному высвобождению действующего вещества и лучшей переносимости со стороны пациента.

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

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

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

Следует отметить четвертый центральный Европейский симпозиум по фармацевтической технологии и биофармации, состоявшийся в 2001 году в Австрии. Проведение симпозиума было организовано Институтом фармацевтической технологии и биофармации (г. Вена) вместе с Европейскими ассоциациями фармацевтических технологов. Главная цель симпозиума заключалась в том, чтобы промотивировать тесное сращивание фармацевтической технологии, индустриальной аптеки

(производства) и биофармации, образующих систему фармацевтических наук. Участники симпозиума подчеркнули, что в современных условиях все больше увеличивается значение научного сотрудничества академических, промышленных и регулирующих учреждений фармацевтической отрасли.

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

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

### **Изучение биодоступности/биоэквивалентности лекарственных средств**

Процесс высвобождения лекарственного вещества часто является фактором, лимитирующим скорость всасывания в тех случаях, когда препарат назначают в твердой лекарственной форме. Высвобождение лекарственного вещества из таблетки охватывает как процесс распада, так и процесс растворения. На скорость растворения влияют определенные характеристики свойства лекарственной формы. Если скорость высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы значительно снижена, то оно будет всасываться неполностью.

Главная цель изучения **биологической доступности** лекарственных средств заключается в определении степени всасывания определенного лекарства в организме пациента, которому оно необходимо для предупреждения или лечения болезни. Целью подобных исследований является разработка стандартов, которые по возможности должны обеспечивать такое положение, чтобы предположительно эквивалентные лекарственные препараты, выпускаемые различными фирмами, и произведенные серии одного и того же лекарственного препарата характеризовались одинаковой биологической доступностью.

В настоящее время исследование биодоступности/биоэквивалентности лекарственных средств считается основным видом медико-биологического контроля качества препаратов, особенно это касается препаратов-генериков.

Требование эффективности и безопасности генерических лекарственных препаратов, производимых различными фирмами, привело к введению понятия биологической эквивалентности (биоэквивалентности), которому сегодня отводится важное место как показателю качества лекарственных форм и терапевтической эффективности.

Изучение **биоэквивалентности** лекарственных средств является одним из видов клинических испытаний, цель - сравнительная оценка эффективности и безопасности двух лекарственных средств при одинаковых условиях, в одинаковых **молярных дозах** лекарственного средства.

**Биоэквивалентность-лечебная** равноценность испытуемого и контрольного препаратов.

Термином **биологическая неэквивалентность** лекарственных препаратов обозначается несоответствие одних и тех же препаратов, выпускаемых в одинаковых лекарственных формах различными производителями. Это понятие получило широкое распространение в 70-е годы прошлого века в связи с клиническим подтверждением наличия существенного различия терапевтического эффекта и содержания в биологических жидкостях ряда препаратов (дигоксина, преднизолона, ацетилсалициловой кислоты, теофиллина и др.), назначаемым пациентам в одинаковых дозах в виде таблеток, выпускаемых разными фирмами.

Биоэквивалентность рассматривается тогда, когда изменяется эффективность или безопасность лекарственного препарата. Обычно биоэквивалентность лекарственного препарата устанавливается клинически, когда он заменяет другой лекарственный препарат, содержащий то же активное вещество. Изменение реакции организма на лечение может определяться по снижению эффективности (неэффективности) лечения, повышению его эффективности или появлению побочных реакций (токсичности).

Лечебная и профилактическая активность любого лекарственного вещества обусловлена его химическим строением и физико-химическими свойствами. Однако на лечебную активность субстанции существенное влияние оказывают и "вторичные" свойства, которые могут возникнуть в результате изменения технологического процесса при приготовлении лекарственного препарата.

Проблема биоэквивалентности лекарственных препаратов имеет большое клиническое, фармацевтическое и экономическое значение, так как одно и то же лекарственное средство выпускается многими (иногда

десятками) фирмами с применением различных вспомогательных веществ в различных количествах и по различным технологиям. Эта же проблема иногда возникает при сравнении различных серий лекарственного препарата одного и того же производителя, а также и при анализе однородности лекарственной формы по биодоступности внутри одной и той же серии, особенно для плохо всасывающихся, труднорастворимых и сильнодействующих веществ.

### **Требования к биоэквивалентности препаратов-генериков**

Широкое применение препаратов-генериков во всех странах связано с существенной разницей в стоимости между оригинальными и генерическими лекарственными препаратами. При условии биоэквивалентности генерического препарата оригинальному, применение генериков в медицинской практике позволяет существенно снизить расходы на лечение больных и одновременно сохраняет высокий уровень и качество предоставляемого лечения. Этим вызван быстрый рост производства генерических препаратов.

Генерическое лекарственное средство содержит активное лекарственное вещество (активную субстанцию) идентичное активному веществу оригинального (патентованного) препарата, но отличается от него вспомогательными веществами (неактивными ингредиентами, наполнителями, консервантами, красителями и др.). Кроме того, различия наблюдаются и в самом процессе производства препаратов-генериков.

Генерический лекарственный препарат может рассматриваться как взаимозаменяемый по отношению к оригинальному препарату только в том случае, если он отвечает следующим общепринятым требованиям:

- содержит то же активное вещество (или вещества), которое содержит оригинальный лекарственный препарат;
- идентичен оригинальному лекарственному препарату по силе действия;
- имеет ту же лекарственную форму и тот же путь введения, что и оригинальный лекарственный препарат;
- имеет те же показания к применению;
- на этикетке указаны те же меры предосторожности и другие инструкции, которые указаны на этикетке оригинального лекарственного препарата;

- имеет ту же биоэквивалентность (т.е. после перорального приема или аппликации трансдермального пластыря, то же количество лекарственного средства должно иметь *такую* же статистически достоверную скорость системного всасывания, что и оригинальный препарат);

- при производстве - соблюдение требований надлежащей производственной практики (СМР);

- для регистрации - проведение исследований по биоэквивалентности;

**Биоэквивалентность.** Два лекарственных препарата считаются биоэквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны, и их биодоступность (скорость и степень абсорбции активного вещества) после назначения в одинаковой дозе являются сходными, обеспечивая должную эффективность и безопасность (ВОЗ, 1994, 1996).

Биоэквивалентность, основанная на одинаковой биодоступности генери-ческого и эталонного (оригинального) лекарственного препарата для табле-тированных лекарственных форм, предназначенных для приема внутрь или трансдермального всасывания, может быть установлена только при помощи проведения контролируемых перекрестных клинических исследований.

Необходимо подчеркнуть, что изучение биоэквивалентности - это клинические испытания, где субъектом исследования является человек. Поэтому к таким исследованиям предъявляются все те же официальные требования и положения, что и ко всем другим клиническим испытаниям.

Изучение биоэквивалентности должно проводиться в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (ОСР ICH) с целью гарантии качества представляемых данных и защиты прав, здоровья и благополучия исследуемых. В связи с этим при проведении исследований на биоэквивалентность необходимо очень тщательно подходить к подбору лиц, принимающих участие в клиническом испытании, с учетом того, что на фармакотерапевтическое действие препарата оказывают влияние многие факторы:

- наличие сопутствующих заболеваний у пациента;
- нарушение всасывания препарата;
- заболевание печени и почек;
- нарушение связывания лекарственных веществ с белками;
- генетически обусловленные особенности метаболизма препаратов.

В подобных ситуациях концентрация препарата может оказаться слишком низкой или слишком высокой. В первом случае снижается эффективность лечения, во втором - повышается риск появления побочных реакций.

### **Требования к добровольцам при определении биоэквивалентности**

Контингент исследуемых для изучения биоэквивалентности должен быть как можно более однородным, поэтому исследование должно проводиться в основном с участием здоровых добровольцев, чтобы снизить разброс получаемых данных. Желательно, чтобы в исследование включались мужчины и женщины (однако для женщин оценка риска должна определяться индивидуально). Возраст исследуемых - 18-55 лет.

Исследования - не выходящий за пределы возрастной нормы для данного пола.

Предпочтительно, чтобы испытуемые были некурящими. В противном случае они должны быть идентифицированы как таковые.

Особое внимание должно уделяться соблюдению этических требований в соответствии с Хельсинкской декларацией (2000). Желательно, чтобы при лечебном учреждении, где проводятся подобные исследования, имелась Комиссия по вопросам этики, которая подтверждала бы соответствие протокола этих клинических испытаний этическим требованиям в отношении возможности научных исследований на человеке. Испытуемые, будучи полностью осведомленными о ходе данного испытания и необходимости принятия всех мер для обеспечения их безопасности, и благополучия, должны добровольно дать свое согласие на участие в исследовании.

Необходимо обратить внимание на особые случаи, когда исследование здоровых добровольцев невозможно. Такая ситуация может возникнуть, если исследуемое лекарственное средство обладает известными побочными действиями, и здоровью добровольцев может быть нанесен серьезный ущерб (например, при изучении лекарственных препаратов, используемых в онкологической практике, для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов). Создание комплекса условий, которые уменьшают внутригрупповые вариации, позволит избежать большого разброса результатов исследования.



Минимальное количество испытуемых, вовлекаемых в исследования биоэквивалентности, составляет 12 человек (обычно 12-24).

В странах Европейского Союза и США имеются Протоколы клинических испытаний (1991, 1996, 2001), где условия испытания стандартизованы.

Необходимо, чтобы испытуемые, по меньшей мере в течение ночи (8-12 часов) перед исследованием и назначением препарата воздержались от приема пищи.

- соблюдение пищевого и водного режима (стандартная диета);
- полное исключение или ограничение приема других лекарственных средств до и в период проведения исследования;
- двигательный режим;
- режим дня во время проведения исследований;
- исключение алкоголя, кофеина, наркотических средств, концентрированных соков;
- время пребывания в исследовательском центре;
- время окончания исследования.

Особенностью дизайна таких исследований является то, что каждый из испытуемых получает как стандартный препарат, так и тестируемый поочередно. Важными методологическими подходами к изучению биодоступности являются:

- исследование биодоступности при введении однократной дозы исследуемого препарата;
- исследование биодоступности при достижении стабильного состояния (стабильной концентрации препарата в крови).

## Фармакокинетические параметры, определяемые для оценки биодоступности и биоэквивалентности

При изучении биодоступности лекарственных препаратов наиболее важными являются следующие Фармакокинетические параметры (рис 1):

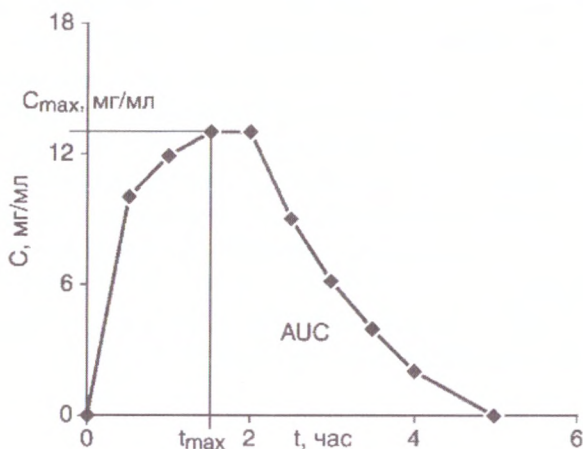


Рисунок 1.  $C_{max}$  — максимум или пик концентрации лекарственного вещества в крови;  $T_{max}$  - время достижения максимальной концентрации вещества;  $AUC$  — площадь под фармакокинетической кривой (изменение концентрации активного вещества в плазме и/или сыворотке крови во времени)

**Исучаемые фармакокинетические параметры.** При изучении биодоступности методом введения однократной дозы площадь под кривой "концентрация-время" определяется после однократного введения лекарственного препарата. При изучении биодоступности методом достижения стабильного состояния (стабильной концентрации) дозирование лекарственного препарата продолжают до тех пор, пока не будет достигнуто такое состояние, при котором поступление препарата в организм не станет равным скорости его выведения. После достижения стабильного состояния при введении исследуемого лекарственного препарата площадь под кривой "концентрация-время" измеряют в течение всего дозового интервала (например, при дозировании 3 раза в сутки - в течение 8 часов, при дозировании 2 раза в сутки - в течение 12 часов и

т.д.) и затем сравнивают с соответствующей площадью под кривой "концентрация-время" эталонного препарата.

Время взятия проб крови у испытуемых необходимо планировать так, чтобы обеспечить адекватную оценку фармакокинетических показателей и охватить достаточно большой участок кривой времени плазменной концентрации с целью надежной оценки степени абсорбции. Это достигается, главным образом, если AUC, полученная путем измерений, составляет по меньшей мере 80 % от AUC экстраполяции к бесконечности. Для сравнения концентраций обоих активных веществ в сыворотке крови используют статистические методы. При этом определяют, являются ли различия между кривыми результатом случайных отклонений или они статистически достоверны.

Методы, которые используются при определении биодоступности и биоэквивалентности препаратов, должны быть точными, надежными и воспроизводимыми.

Значение показателя максимальной концентрации вещества можно объяснить с помощью следующего примера.

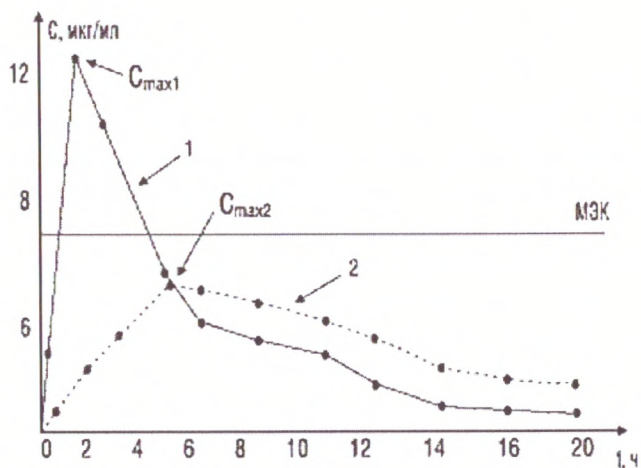


Рисунок 2. Фармакокинетические кривые двух лекарственных препаратов

На рис. 2 представлены фармакокинетические кривые двух лекарственных препаратов. Кривая 1 характеризует концентрацию в крови стандартного препарата, а кривая 2 - тестируемого. Горизонтальной

линией отмечена минимальная эффективная концентрация, при которой данное вещество оказывает терапевтическое действие. При этом видно, что при применении тестируемого препарата (кривая 2), его С<sub>т</sub> не достигает уровня минимально эффективной концентрации и, следовательно, не оказывает терапевтического действия.

Второй важный параметр — время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества. Этот показатель отражает скорость его всасывания и скорость наступления терапевтического эффекта.

Показано, что максимальная концентрация стандартного препарата (кривая 1) достигается через 1 час, а тестируемого препарата (2) — через 4 часа. Такое различие во времени достижения максимальной концентрации препарата в крови может приводить к изменению клинических показаний для применения изучаемого препарата.

Третьим важным параметром биоэквивалентности является площадь под кривой "концентрация - время", которая отражает количество вещества, поступившего в кровь после однократного введения препарата. (Рис. 3).

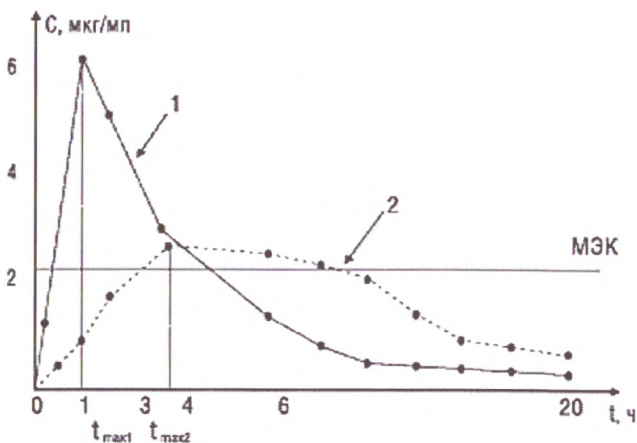


Рисунок 3

На этом же рисунке показано, что две кривые имеют разную форму, разные пики и неодинаковое время достижения максимальной концентрации; но площади под этими кривыми близки по величине и,

следовательно, оба препарата обеспечивают поступление в кровь одинакового количества лекарственного вещества.

На рис. 4 представлен другой пример соотношения кривых, отражающие кинетику двух сравниваемых препаратов. Площадь под кривой 1 практически в два раза больше, чем под кривой 2. Обращает на себя внимание, что максимальная концентрация и время ее достижения схожи у стандартного и тестируемого препаратов. Однако площадь под фармакокинетической кривой у тестируемого препарата в 2 раза меньше за счет более быстрого выведения этого препарата из крови. В данном случае можно ожидать уменьшения длительности действия лекарственного препарата и снижения его терапевтического эффекта.

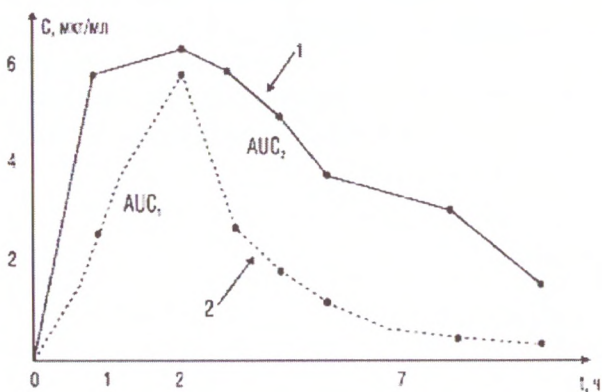


Рисунок 4

Таким образом, два препарата считаются биоэквивалентными, если они имеют схожие фармакокинетические показатели. По регламенту ВОЗ (1994, 1996) и ЕС (1992) их различие не должно превышать 20 %.

Биоэквивалентность и биодоступность являются чрезвычайно важными характеристиками качества генерических лекарственных препаратов. Если биоэквивалентность препаратов доказана, то не требуется проведения дополнительных клинических испытаний генерического препарата, поскольку уже сам факт наличия биоэквивалентности указывает, что все положительные и отрицательные эффекты, специфичные для активного вещества исследуемого препарата, являются сравнимыми.

Генерический лекарственный препарат может иметь более высокую биодоступность по сравнению с эталонным препаратом за счет усовершенствования состава лекарственной формы.

Более подробно эти вопросы рассматриваются в курсах медико-биологических дисциплин.

В РК проведение клинических и доклинических исследований регламентированы нормативными документами, обеспечивающие безопасность и здоровье людей **(Об утверждении Правил проведения медико - биологических экспериментов, доклинических (неклинических) и клинических исследований, а также требований к доклиническим и клиническим базам Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 2 апреля 2018 года № 142.)**.

А также имеются список официально утвержденных клинических баз для проведения соответствующих исследований.

Все *фармацевтические факторы*, которые оказывают влияние на биологическое действие лекарственных препаратов, как указывалось выше, разделяют на пять групп:

1. *физическое состояние лекарственного вещества;*
2. *простая химическая модификация лекарственного вещества;*
3. *вспомогательные вещества (их природа, физическое состояние и количество);*
4. *лекарственная форма и пути ее введения в организм;*
5. *технологический процесс.*

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

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

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

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

*Гомогенные* - однофазные ионно - или молекулярно-дисперсные системы. Это истинные растворы с размером частиц ДФ для низкомолекулярных соединений до 1 нм, для высокомолекулярных - от 1 до 100 нм (0,001-0,1 мкм). В особую группу выделяются коллоидные системы и растворы высокомолекулярных соединений (ВМС) с размером частиц до 100 нм, которые сохраняют гомогенность только в

определенных условиях с учетом температуры, давления, растворителя, рН среды и других факторов.

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

С точки зрения биофармации и фармакокинетики лекарственный препарат будет обладать необходимой биологической доступностью только в том случае, если лекарственное вещество будет представлено в наиболее выгодном состоянии для резорбтивного процесса (в ионно - или молекулярно-дисперсном виде). Поэтому наиболее приемлемыми являются гомогенные дисперсные системы (растворы, аэрозоли и др.).

Если лекарственное вещество находится в грубодисперсном состоянии, то необходимо создать условия в лекарственной форме или в момент применения в организме больного для перевода из грубодисперсного состояния в ионно- или молекулярно-дисперсное.

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

### **Влияние степени измельчения лекарственных средств на скорость их высвобождения из лекарственных форм**

Согласно биофармацевтическим представлениям процесс и (мельчения лекарственных веществ может существенным образом влиять на фармацевтическую эффективность лекарств. Измельчение лекарственных веществ — наиболее простая и в то же время одна из наиболее важных технологических операций, выполняемых фармацевтом при приготовлении лекарств. Дисперсность частиц лекарственного вещества имеет не только технологическое значение (влияние на сыпучесть порошка, однородность смешения, точность дозирования и т. д.), но и терапевтическое, так как от размера частиц в большей степени зависят скорость и полнота всасывания лекарственного вещества при любых способах назначения, исключая внутрисосудистый, а также его концентрация в биологических жидкостях, главным образом, в крови.

Поэтому рассматриваемый вопрос - влияние физического состояния лекарственного вещества на его терапевтическую активность является важной для будущей практической деятельности провизора — технолога.



Убедительным примером может служить ацетилсалициловая кислота: уменьшение размера частиц препарата в 30 раз по сравнению с обычно используемыми в аптечной практике повышает в 2 раза его терапевтическое действие. Далее, если получить частички гризеофульвина размером менее 5 мкм, его эффективность возрастает в 2 и даже в 4 раза. Это же оказалось справедливым и для сульфаниламидных препаратов, левомецитина, тетрациклина, производных кумарина и др. Насколько фактор измельчения препарата влияет на его содержание в биологических жидкостях организма, а, следовательно, может определить его эффективность, можно судить по случаю с альдактоном. Альдактон, известное мочегонное средство, подвергнутое 2 степеням измельчения — с величиной частиц 30-50 мкм и 3-5 мкм назначили двум группам добровольцев по 100 мг каждого, в крови которых в течение 24 часов определялось содержание альдактона. Было установлено, что через 3 часа после назначения порошка альдактона со степенью измельчения 30-50 мкм в крови определялось его в 2 раза меньше, чем после приема микронизированного порошка.

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

в микстурах-суспензиях, эмульсиях и линиментах является одной из главных характеристик этих лекарственных форм.

Влияние величины частиц на терапевтическую активность впервые было доказано для сульфаниламидных, а затем стероидных препаратов, а также производных фурана, кислоты салициловой, антибиотиков и в настоящее время - для противосудорожных, обезболивающих, мочегонных, противотуберкулезных, антидиабетических и кардиотонических средств.

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

Например, А.И. Тенцова установила, что высвобождение сульфаниламидов, преднизолон, гидрокортизон, салициловой кислоты из мазей и их всасывание через кожу находятся в прямой зависимости от размеров частиц. В.М. Грецкий доказал, что стрептоцид, норсульфазол, анестезин, измельченные до 5-18 мкм, всасываются из мазей через кожу

кроликов в значительно больших количествах по сравнению с веществами, измельченными до 150-180 мкм.

Однако *выбор степени измельчения лекарственного вещества*, должен быть научно обоснован. Нельзя считать оправданным стремление получить в каждом случае микронизированный порошок, поскольку в ряде ситуаций резкое уменьшение размеров частиц лекарственного вещества может вызвать инактивацию вещества, быстрое выведение его из организма или может проявиться нежелательное (токсическое) действие на организм, а также снижение стабильности препарата. В частности, с резким увеличением степени дисперсности пенициллина и эритромицина снижается их противомикробная активность при мероральном приеме. Это объясняется усилением процессов их I гидролитической деструкции или снижением их стабильности в присутствии пищеварительных соков, а также увеличением поверхности контакта лекарственного вещества с биологическими жидкостями.

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

Таким образом, лекарственное вещество в лекарственном препарате должно иметь оптимальную степень измельчения, от которой зависит его биодоступность. Кроме этого, структурно-механические параметры мазей оказывает заметное влияние на процесс высвобождения лекарственного вещества и на потребительские свойства самих мазей (намазываемость, фасуемость, способность выдавливаться из туб и т.д.). Это обстоятельство доказаны в работе Мойсеева А.Е. с соавторами (2001 г) при создании новой лекарственной формы - мази офлоксацина.

Естественно, для получения надлежащей дисперсности кристаллов должны быть использованы соответствующие аппаратуры. Например, при изучении сравнительной характеристики дисперсности салициловых мазей установлены, надлежащая или близкая к надлежащей дисперсности мази салициловой кислоты (почти 88,12 % кристаллов имеют размеры менее 20 мкм) были получены при использовании роторно-иульсационного аппарата, а применение мельницы СО-223 не позволяет и отавливать мазь высокой дисперсности. (Фузев К.С., 1999)

С.З. Пискуновым с соавторами (1995) разработан новый •кономичный ультразвуковой диспергатор, позволяющий получать а ірозоли заданной температуры с размером частиц 5-50 мкм и подавать их іт полость носа с регулируемой скоростью.

## Другие способы повышения биодоступности лекарственных веществ

С целью повышения биологической доступности плохо растворимых лекарственных веществ и преодоления трудностей, связанных с использованием препаратов сверхтонкого измельчения, все большее значение приобретает способ введения таких лекарственных веществ в твердые композиции в форме твердых дисперсных систем с водорастворимым веществом-носителем. В качестве последних предлагались как относительно простые вещества (мочевина, маннитол, и др.), так и полимерные материалы (полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон и др.).

Одним из соединений, используемых в современной фармацевтической технологии для улучшения свойств различных биологически активных соединений, является производное линейного полиспирта (D-сорбита), а именно: 1-дезоксид-1-(19-метиламино)-D-глюцитол [N-метилглюкамин, меглумин, МГА]. МГА представляет собой химически стабильное гигроскопическое кристаллическое вещество белого цвета, хорошо растворимое в воде и большинстве полярных органических растворителей. Кристаллы МГА имеют орторомбическую форму, гидрхлорида МГА - монопризматическую (Kraudelt H. и др. 1998) МГА - сильное органическое основание с  $pK_b = 9,6$ , его водные и водно-спиртовые растворы имеют щелочную реакцию. (Avdeev A., 1993) Для идентификации и количественного анализа МГА используют ВЭЖХ.

$H_3C-NH-CH_2-(CHOH)_4-CH_2OH$  - формула метилглюкамина (МГА)

Благодаря наличию в молекуле пяти гидроксильных групп и вторичной аминной группировки МГА легко образует хорошо растворимые в воде четвертичные аммониевые соли и устойчивые комплексы с гетероароматическими соединениями и ионами металлов. Это свойство позволяет использовать МГА для создания новых растворимых форм или стабилизации лекарственных препаратов, для улучшения их биологической доступности. В мировой фармацевтической практике МГА наиболее широко применяется в качестве солеобразователя в инъекционных растворах.

В качестве вспомогательного вещества для создания лекарственных препаратов МГА зарегистрирован в России (*Государственный реестр лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению и*

промышленному выпуску. — М. Медицина, 1993. — Ч. 1 -736 с. 4.11 — вЦн с.,  
включен в Британскую и другие фармакопеи (Martindale. The Extra  
Pharmacopeia, 30th. Ed. - London, 1993. - P. 385)

МГА входит в состав различных препаратов зарегистрированных в  
России и Казахстана, а именно: диагностических средств (триомбаст 60  
% и 76 % для инъекций, йодамид-300 65 % раствор для инъекци<sup>а</sup>,  
йодамид-380 80% раствор для инъекций, билигност 50 % раствор <sup>д</sup> для  
инъекций, магневист раствор с содержанием в 1 мл 469 мг препара<sup>ата</sup>,  
таблеток противогрибкового антибиотика амфоглюкамци<sup>н</sup>,  
сульфаниламидного препарата сульфален-меглюмин (раствор <sup>д</sup> для  
инъекций); противовирусного средства глюкантим (30% раствор <sup>д</sup> для  
инъекций и др.

Установлено, что в ряде случаев МГА усиливает терапевтический  
эффект лекарственных средств, например, некоторых болеутоляющ<sup>их</sup>,  
успокаивающих, спазмолитических препаратов и мышечных релаксантов  
(Гадеевская Е.Н, 1982).

Исследованиями показано, что МГА оказывает антиагрегантное  
действие, обусловленное, очевидно, нормализацией кальциевого обмена в  
тромбоцитах.

Улучшение реологических свойств крови и гемодинамики, а также  
ослабление осмотического шока на клетку обусловлено, по все<sup>м</sup>  
вероятности, образованием стабильных комплексов МГА с альбуминами  
крови и мембранными белками за счет сильных водородных связей.

Пероральное применение высокоосновного МГА устраняет  
гиперкислотность в желудке, а при парэнтеральном введении его вод<sup>ных</sup>  
растворов ликвидируется метаболический ацидоз в организме человека  
Мембраностабилизирующее действие МГА используют для снижения  
воздействия токсичных агентов на эритроциты и очистки эритроцитарной  
массы методом замораживания крови.

Важной особенностью МГА является способность образовывать  
устойчивые и хорошо растворимые в воде комплексы с желчными  
кислотами, что позволяет использовать его для выведения холестерина и  
лечения желчнокаменной болезни.

Взаимодействие МГА с другими ионами имеет сложный характер.  
Водные растворы МГА при внутривенном введении влияют на силу  
сердечной мышцы, сократимость крупных артерий, что, очевидно, связа<sup>но</sup>  
с изменением внутриклеточных концентрации ионов калия, натрия и  
кальция под действием МГА.

МГА вступает в конкурентное взаимодействие с другими анионами, ослабляя их воздействие на клеточную мембрану и уменьшая скорость проникновения в клетку.

Установлено, что ноотропное действие МГА при исследовании на моделях отравления морфином обусловлено воздействием на специфические рецепторы.

Стимулирование диуреза, как предполагается, осуществляется путем воздействия МГА на специфические рецепторы ангиотензин-рениновой системы.

Исследования метаболизма и фармакокинетики МГА (Ruan A.J. и др., 1976) показали, что после внутривенного введения 93 % препарата выводится почками в течение 24 часов в неизменном виде. После перорального применения в суточной моче обнаружено приблизительно 15 % введенной дозы, около 40 % - в фекалиях и 20 % в двуокиси углерода выдыхаемого воздуха. Хорошая растворимость в воде, комплексообразующие, солюбилизующие и дозозависимые антиоксидантные свойства позволяет использовать МГА для создания стабильных буферных растворов для биохимических исследований, гелей для офтальмологической и дерматологической практики, для стабилизации парентеральных водных эмульсий жирорастворимых лекарственных веществ и микрокапсулирования водорастворимых лекарственных веществ (Hisamogi T. и др., 1990).

Изучен процесс комплексообразования омепразола с МГА и доказана стабильность полученного соединения, синтезированы меглюминовые соли аминосалициловой кислоты, нистатина, полифунгина, ряда сульфаниламидов. Разработаны условия солюбилизации рутин с применением МГА, доказана стабильность и нетоксичность нового соединения. Получены ректальные суппозитории метилглюкаминовой соли теофиллина на основе масла какао и показана высокая биодоступность.

Установлено, что МГА положительно влияет на свойства глазных капель индометацина. Изучение биологической доступности индометацина в виде таблеток, покрытых оболочкой, показало, что соединение индометацина с МГА имеет более высокие фармакокинетические показатели и более стабильно, чем натриевая соль индометацина и индометацин.

Известны положительные фармакологические свойства метилглюкаминаоратата (МГАО) — первого растворимого соединения

оротовой кислоты. Исследования показали, что при внутривенном и пероральном введении МГАО вызывает дозозависимое снижение психомоторной активности, усиление коронарного кровотока. Препарат является малотоксичным и понижает острую токсичность верапамила, фенилбутазона, стрихнина, папаверина, морфина, натрия нитрита, бария хлорида, при эквимолярном дозировании (Коваленко А.Л. и др., 2000).

Таким образом, МГА является перспективным нетоксичным солеобразующим, солюбилизирующим и стабилизирующим агентом и с успехом может использоваться для получения новых лекарственных препаратов с улучшенными фармакологическими и фармакокинетическими свойствами.

Представляется интересным применение в качестве веществ-солюбилизаторов хорошо растворимые лекарственные вещества, характеризующиеся общей невысокой физиологической активностью. В этой связи заслуживает внимание пираретам, биологическая активность которого проявляется после его длительного применения и в значительных количествах, поэтому можно рассчитывать, что в композиции с анестезином он будет играть роль практически индифферентной составляющей. Результаты исследования Жнякина Л.Е. и др. (2001 г) показали, что система анестезин-пираретам относится к типичному (механическая смесь или сплав) типу. Полученные данные о растворимости и скорости послужили основой для составления рационального его сочетания в твердой дисперсии с пираретамом. Использование, которого в фармацевтической практике позволило повысить терапевтическую ценность твердой дозированной формы анестезина.

### *Примеры определения*

#### **Влияние степени измельчения лекарственных средств на скорость их высвобождения из лекарственных форм**

Изучение влияния степени измельчения вещества на процесс всасывания возможно с использованием мазей или суппозиторий приготовленных на одной и той же основе, и с использованием фракций лекарственного вещества, величина частиц которых заметно отличается.

Для получения фракций различной степени дисперсности 50,0 товарного стрептоцида просеивают через набор сит, отделяя фракцию с частицами размером 0,38 мкм. Стрептоцид с частицами менее 0,38 мкм дополнительно измельчают в ступке с 96% спиртом в течение 10 мин и просеивают через сита, отбирая фракцию с размером частиц 0,1 мкм.

### **Приготовление геля и агаровых пластинок**

Агаровый гель готовится 2 % концентрации в предварительно тарированном стеклянном или эмалированном сосуде, плотно закрытом крышкой. Изрезанный агар (ГОСТ 6470-53) заливается дистиллированной водой и оставляется на 30 мин для набухания.

Набухший агар нагревается до кипения, доводится до необходимой массы и к теплomu гелю добавляется 5 % реактива Эрлиха состава: п-диметиламинобензальдегида 0,5г, кислоты хлористоводородной концентрированной и этанола 95 % по 15 мл и н-бутанола - 90 мл.

Приготовленный таким образом агаровый гель разливается в чашки Петри с горизонтальной поверхностью дна (диаметр 98-100 мм, высота 20 мм), которые расставляются на столе, предварительно выверенном по горизонтальному уровню с помощью ватерпаса. Агар разливается в чашки двумя порциями по 10 и 15 мл. После застывания агара (первой порции) на ее поверхность в каждую чашку помещается три металлических цилиндра (из нержавеющей стали или стекла с наружным диаметром 8 мм и высотой до 10 мм) и заливается второй слой агара. После застывания агара цилиндрики осторожно вынимаются и в образовавшиеся углубления (колодцы) помещаются исследуемые образцы мазей.

### **Приготовление мазей**

Мази готовят 10 % концентрации с использованием любой имеющейся в наличии мазевой основы, например, вазелина, часть которой предварительно подплавляется и смешивается с определенной фракцией стрептоцида или норсульфазола. Чтобы избежать нежелательного дальнейшего измельчения частиц дисперсной фазы в процессе приготовления мази, мазевую основу подплавляют и смешивают с веществом, используя пропеллерную мешалку (1500 об/мин).

Мази с сульфаниламидными и местно анестезирующими препаратами готовятся с соблюдением общих правил, приведенных в статье "Мази" ГФ РК.

Объектом исследования служит стрептоцидовая мазь с различной степенью измельчения стрептоцида:

Мазь №1 - диаметр частиц стрептоцида ( $d_a$ ) = 0,1 мкм;

Мазь №2 - диаметр частиц стрептоцида ( $d_b$ ) = 0,38 мкм.

### **Определение скорости высвобождения лекарственных веществ из мази**

Мази, содержащие лекарственное вещество с различной степенью дисперсности, помещают в лунки двух чашек с агаром. Чашки нумеруют или указывают степень измельчения. Мазь в лунки переносят с помощью стеклянной палочки, осуществляя контроль за тем, чтобы был хороший контакт с агаром. Мази с плотной или вязкой консистенцией перед использованием следует тщательно растереть или выдержать 30 минут при температуре 25-30 °С. Чашки помещают в термостат с температурой 17 °С.

Лекарственное вещество, высвобождаясь из мази, диффундирует в агаровый гель, образуя с реактивом окрашенную зону. Через 1, 2 и 3 часа с помощью линейки (лучше штангенциркуля) измеряют диаметр окрашенной зоны. В случае необходимости (при образовании эллипса) измеряют больший и меньший диаметр и определяют среднее значение диаметра окрашенной зоны. Полученные результаты записывают в таблицу и подвергают математико-статистической обработке и формулируют выводы.

Выводы (пример): 1. С помощью метода диффузии в агар установлено, что полнота высвобождения стрептоцида с меньшей степенью дисперсности ( $d_a = 0,1$  мкм) из основы выше, чем с большей ( $d_b = 0,18$  мкм).

2. Метод "агаровых пластинок" является ориентировочным при выявлении полноты высвобождения лекарственных веществ из лекарственных форм и оценки качества мази.

Пример № 2. Установить влияние степени дисперсности (и измельчения) лекарственных веществ на процесс их высвобождения из мази с помощью метода диализа через полупроницаемую мембрану.



## Методические рекомендации к выполнению задания

Для оценки степени высвобождения лекарственных веществ из мазей можно использовать метод прямой диффузии, при котором лекарственное вещество из мазовой основы диффундирует в среду, отделенную от мази полупроницаемой мембраной. В качестве мембраны используют различные материалы: целлофан, яичную оболочку, слепую кишку ягненка, брюшину рогатого скота и др. В качестве среды применяют дистиллированную воду, физиологический раствор, лошадиную сыворотку и др.

### Определение степени высвобождения стрептоцида из мазей

Для эксперимента используется камера для диализа с двумя ячейками, состоящая из двух половин. Камера предварительно проверяется на герметичность.

В донорные ячейки камеры для диализа помещают по 10 г 10 % стрептоцидовой мази. Ячейки нумеруют. В 1-ю донорную ячейку помещают стрептоцидовую мазь с диаметром частиц 0,1 мкм, во 2-ю - с диаметром частиц 0,38 мкм. Ячейки должны быть заполнены доверху. На поверхность накладывают целлофан толщиной 45 мкм и собирают камеру (соединяют половины камер, тщательно свинчивают, проверяют на герметичность).

В рецепторные ячейки камеры для диализа через наружные отверстия с помощью пипетки с тонким концом или шприца с иглой вносят по 15 мл дистиллированной воды. Камеру помещают в термостат с температурой 37°C.

Отбор проб диализата из рецепторных ячеек производят через 1, 2 и 3 часа от начала диализа, восполняя водой отобранное количество раствора. Пробы диализата анализируются на содержание стрептоцида по официальной или отработанным, экспериментатором методике.

Например, 5мл отобранного диализата помещают в коническую колбу на 50 мл, добавляют 5 мл разведенной соляной кислоты. К раствору прибавляют 30 мл воды, 0,5 г калия бромид и при постоянном перемешивании титруют 0,1 М раствором натрия нитрита в присутствии 2 капель раствора тропеолина 00 и I капли раствора метиленового синего до изменения окраски от красно-фиолетовой к голубой.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,01732г стрептоцида.

Титрование проводится при температуре не выше 18-20 °С.

Параллельно проводят контрольный опыт с использованием вместо S мл диализата равного объема дистиллированной воды.

Количество стрептоцида рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{T \cdot V \cdot X \cdot КП}{V_1} \quad (1)$$

где: X- количество высвободившегося лекарственного вещества, г;

T - титр 0,1 М раствора натрия нитрита;

V - количество 0,1 М раствора натрия нитрита, пошедшего на титрование стрептоцида, мл;

V<sub>1</sub> - количество диализата, отобранного для пробы, мл (5 мл);

X - содержание стрептоцида в ранее отобранном диализате, г;

КП - поправочный коэффициент, равный 1.

Полученные результаты записывают в таблицу, подвергают математико-статистической обработке и формулируют выводы.

Выводы: На основании проведенных исследований по изучению влияния степени дисперсности на полноту высвобождения стрептоцида из основы (вазелина) установлено, что с уменьшением степени дисперсности происходит более полное высвобождение действующих веществ из мажевой основы и, следовательно, достигается более высокий терапевтический эффект (или наоборот).

Полученные данные подтверждают необходимость строгого соблюдения технологии приготовления мази, обуславливающей оптимальную терапевтическую активность лекарственной формы.

## РОЛЬ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ОБЕСПЕЧЕНИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

---

Вспомогательными фармацевтическими веществами принято называть компоненты лекарственных средств, не оказывающие терапевтического эффекта. Использование фармацевтически неактивных или вспомогательных веществ предоставляет широкие возможности в разработке лекарственных средств, обеспечивая оптимальную доставку, абсорбцию, высвобождение и в последующем терапевтический эффект активных веществ.

Регуляторные органы ведут мониторинг и имеют списки одобренных для использования в фармацевтической индустрии вспомогательных веществ, что дает возможность исследовательским центрам фармацевтических производств осуществить их выбор при разработке новых лекарственных препаратов. В соответствии с Кодексом Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения» лекарственные средства - вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологии. В связи с тем, что вспомогательные вещества, используемые в производстве лекарственных средств, не обладают фармакологической активностью, они не могут быть отнесены к лекарственным средствам и следовательно, не подлежат государственной регистрации. В то же время отмечено, что требования к качеству вспомогательных веществ не должны быть ниже фармакопейных.

В настоящее время в мире при производстве лекарственных препаратов используется более 500 наименований вспомогательных веществ и еще больше их смесей. Большая часть из них включена в национальные и межнациональные фармакопеи (Eur. Ph., Br. Ph., USP, JP) или национальные справочники (Physician's Desk Reference, Vidal, Rote Liste, Fiedler Encyclopedia of Excipients, Japanese Pharmaceutical Excipients, Flandbook of Pharmaceutical Excipients, Inactive Ingredients Guide's of the

Г Г »Л и др.). Так, в двадцать восьмом издании американской фармакопеи перечислены более 400 неактивных фармацевтических ингредиентов.

Перечисленные монографии включают как сведения о физико-химических свойствах вспомогательных веществ, так и аспекты безопасности их применения. Несмотря на то что изучение безопасности вспомогательных веществ не предполагает применения всего арсенала преclinical исследований лекарственных средств, существуют альтернативные алгоритмы подтверждения их безопасности. В США для новых вспомогательных веществ рекомендуется проведение исследований острой и подострой токсичности на 2 видах лабораторных животных; острой токсичности и специфической токсичности. Обычно исследования проводятся при проведении разработки лекарственного средства в составе, которого используется новый неактивный ингредиент. В связи с возрастающими требованиями к допуску новых вспомогательных средств чаще всего используются, возможно, не самые удобные, но уже давно рекомендовавшие себя вспомогательные вещества.

В настоящее время вспомогательным веществам предъявляются следующие требования:

- 1) отсутствие токсического действия на организм;
- 2) химическая индифферентность;
- 3) доступность и дешевизна и др.

Ответственными в этом отношении являются практически все процессы, реализация которых сопровождается изменением агрегатного состояния лекарственных и вспомогательных веществ, интенсификацией и ростом числа контактов компонентов лекарственной формы, изменением в сторону повышения температуры, влажности, т.е. поверхностных свойств лекарственных и вспомогательных веществ. Характер взаимодействия лекарственного вещества с переменными факторами лекарственной формы, несомненно, усложняется с возрастанием числа этих переменных факторов и вида лекарственной формы, что усложняет процесс разработки. Возможное негативное влияние на продукт можно нивелировать использованием комбинированных вспомогательных веществ. Так, смесь лактозы моногидрата, поливинилпирролидона и натрия кроскармеллозы более приемлема по показателям сыпучести, прессуемости по сравнению с использованием только лактозы моногидрата. Однако основным требованием будет подтвержденное отсутствие химических взаимодействий в данных смесях.

Для изучения физического взаимодействия используются такие методики, как ВЭЖХ, изотермальная калориметрия, ТСХ и др. Основной целью использования данных методик является выявление отсутствия химических изменений со стороны молекул, как следствие физических взаимодействий. Примером негативного влияния может служить уменьшение количественного содержания активного вещества вследствие физического взаимодействия субстанции с микрокристаллической целлюлозой.

Основным фактором наличия химического взаимодействия, наблюдаемого при применении вспомогательных веществ, является выявление продуктов деградации. Примером может служить взаимодействие декстрозы и хлорфенирамина, приводящее к образованию компонентов, деградации с сильным желто-коричневым, окрашиванием. Некоторые субстанции особо чувствительны к присутствию оксидов металлов, например, аторвастатин, ловастатин. Вышеприведенные примеры служат подтверждением тому, что вспомогательные вещества могут выступать в роли участников химического взаимодействия и катализаторов. Однако, в инициации большинства, из химических реакций участвует присутствие свободной влаги, в связи с чем, ключевым сдерживающим и предохраняющим фактором служит производство готовой лекарственной формы, фасовка и упаковка в помещениях с контролируемой влажностью.

Таким образом, изучение взаимодействия активной фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ является одной из важных задач фармацевтической разработки. Полученные в ходе исследований результаты не всегда просто интерпретировать и полагаться необходимо на имеющиеся в литературе данные и предыдущий опыт использования выбранных неактивных фармацевтических веществ. Дополнительные аргументы могут появиться вследствие изучения нескольких составов с использованием различных вспомогательных веществ. Как упоминалось выше, необходимо провести изучение влияния влаги на выбранные составы, что особенно актуально при производстве с помощью влажной грануляции, либо если предполагаются продажи препарата в странах по определению ИСН 3-4 климатических зон. Акцентирование внимания на самом раннем этапе на данном вопросе позволит предусмотреть использование соответствующих упаковочных материалов при фасовке препарата.

## Терапевтические аспекты применения вспомогательных веществ

В настоящее время разработка лекарственных препаратов осуществляется с учетом биофармацевтической системы классификации, в основе которой изучение 2 важных свойств действующего вещества — растворимость (биофармацевтическая) и степень проникновения через физиологические мембраны. Согласно современной концепции все действующие вещества разделены на 4 класса.

Степень высвобождения лекарственного вещества из оральных твердых готовых лекарственных средств определяется скоростью растворения препарата, что является функцией растворимости в воде и размера частиц. Препараты класса II и IV обладают слабой растворимостью и соответственно полностью не растворяются и, следовательно, при прохождении через ЖКТ в организм попадает не вся высвободившаяся часть дозы принятого препарата. Вспомогательные вещества, можно использовать для манипулирования растворимостью лекарственного препарата с помощью различных механизмов, — от изменения рД в среде, окружающей, лекарственные частицы, до воздействия на физическое состояние молекул лекарственного вещества соединенных друг с другом с целью содействия увлажнению интестинальной жидкостью и увеличения растворимости с помощью эмульгирующего эффекта. Одним из путей решения является использование поверхностно активных веществ (ПАВ), например, твина-80, желчных кислот, которые называются *солюбилизаторами*. Солюбилизация — процесс самопроизвольного перехода не растворимого в воде вещества в водный раствор ПАВ. Применение солюбилизаторов позволяет производить лекарственные формы с нерастворимыми лекарственными веществами.

С целью увеличения растворимости трудно растворимых или нерастворимых лекарственных веществ применяются также системы доставки препаратов на основе липидов. С этой целью проводится изучение физико-химических свойств новых фармацевтических разработок в физиологических условиях желудочно-кишечного тракта. Повышение биодоступности липофильных препаратов с низкой растворимостью при использовании основанных на липидах системах доставки реализуется главным образом за счет значительного увеличения абсорбции. Слабая проницаемость лекарственного вещества может быть обусловлена наличием заряженных функциональных групп и высокой молекулярной массой. Увеличения проницаемости можно достичь с

помощью вспомогательных веществ, образующих комплекс с лекарственным веществом. Данные комплексы способны более эффективно индуцировать эндоцитоз.

Отдельно хотелось бы сделать акцент на параметре высвобождения активного вещества. Существуют несколько руководств, в которых подробно описаны *in vitro* и *in vivo* корреляции для форм как немедленного, так и пролонгированного высвобождения, с подробным описанием профиля высвобождения эталонного препарата. Вне зависимости от качественного и количественного состава вспомогательных веществ в препарате решающим является именно показатель высвобождения активного фармацевтического ингредиента. Именно по нему определяется успешность разработки препарата. В настоящий момент среди препаратов можно выделить "биовейверы" (англ. biowaiver), анализ показателей кинетики растворения которых позволяет не проводить для регистрации дорогостоящего и длительного исследования биоэквивалентности.

Один из инновационных путей воздействия на фармакокинетические процессы всасывания, распределения и выведения - это путь влияния на транспортеры лекарственных средств. В настоящий момент наиболее известным транспортером является гликопротеин-P - продукт гена MDR1 - АТФ-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных ксенобиотиков, в том числе и лекарственных средств. В литературе описаны вещества — альфа-токоферол и PEG 1000 сукцинат, способные ингибировать гликопротеин-P и проявлять биофармацевтическое действие, выражающееся в подавлении обратного выброса препаратов-субстратов в просвет кишечника.

Таким образом, обсуждаемые аспекты позволяют сформулировать вывод о необходимости комплексного подхода к оценке роли вспомогательных веществ:

- применение вспомогательных веществ в составе лекарственных средств должно быть функционально обоснованным;
- необходим строгий индивидуальный подбор вспомогательных веществ для отдельных групп активных субстанций и контроль качества при фармацевтической разработке»
- вспомогательные вещества могут оказывать влияние на терапевтическую эффективность и безопасность лекарственного препарата и делают вопросы их дальнейшего изучения одними из наиболее актуальных в современной биофармации.

## ВЛИЯНИЕ ТВЕРДЫХ ДИСПЕРСИЙ НА РАСТВОРИМОСТЬ АНТИБИОТИКОВ

Для практически нерастворимых в воде лекарственных веществ (МП), скорость абсорбции часто определяется скоростью их растворения. Теоретически скорость растворения ЛВ может быть повышена уменьшением размера его частиц. Однако это не всегда ведет к увеличению скорости растворения и абсорбции ЛВ и может быть объяснено наличием процессов агломерации и агрегации, что связано с их увеличением удельной поверхности частиц.

С целью повышения биологической доступности практически нерастворимых в воде ЛВ и преодоления вышеперечисленных трудностей, связанных с использованием веществ сверхтонкого измельчения, целесообразно введение их в твердые дисперсии (ТД).

ТД - это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ЛВ и носителя, представляющие высокодиспергированную твердую фазу Дв или молекулярно-дисперсные твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя, в качестве носителя могут быть использованы различные полимеры.

Разработка ТД может быть связана с совершенствованием технологии лекарственных форм и получением лекарственных препаратов с оптимальной терапевтической активностью путем оптимизации высвобождения ЛВ за счет повышения растворимости и скорости растворения ЛВ (и как следствие снижения доз ЛВ и их побочных эффектов на организм).

Одной из трудностей, возникающих при разработке лекарственных препаратов с антибиотиками, является их малая растворимость в воде.

Результаты экспериментальных исследований свидетельствуют о возможности повышения эффективности лечения путем введения в лекарственные формы антибиотиков в виде ТД с полимерными носителями.

Целью работы является изучение влияния состава и технологии изготовления ТД на растворимость антибиотиков.

Основная проблема эксперимента заключается в невозможности использования теста "растворение" согласно методике ОФС 42-0003-04 и связана с получением насыщенных растворов действующего вещества



Полученные ТД могут представлять собой порошки или вязкие, липкие массы мягкой, воскообразной консистенции. Для изучения их растворимости и скорости растворения условия, описанные в ОФС 42-0003-04, не всегда приемлемы, и потому необходимо усовершенствование методических условий. Исследования динамики растворения, проведенные согласно ОФС 42-0003-04, показали, что предварительное изучение биодоступности ТД антибиотиков требует принципиальной модификации методики. В связи с этим была разработана модифицированная методика, и целью работы было изучение влияния ТД на растворимость и скорость растворения антибиотиков по модифицированной методике.

Для достижения поставленной цели ранее были проведены исследования по растворению на приборе типа "Вращающаяся корзинка". Было проведено сравнительное изучение кривых растворения немикронизированных и микронизированных левомецитина, анестезина, стрептоцида, сульфадиметоксина, ацикловира, фурацилина и их ТД с ПЭГ и ПВП. Полученные результаты не противоречат результатам, полученным согласно модифицированной методике.

На основании литературных данных и предварительно проведенных исследований было установлено оптимальное соотношение ЛВ - полимер (по массе). Для ТД рифампицина с ПЭГ - 1:5, с ПВП - 1:2, с р-ЦД - 1:2. Для ТД амоксициллина тригидрата с ПЭГ — 1:3, с ПВП - 1:2, ср-ЦД - 1:2. В работе были изучены следующие антибиотики: рифампицин, Polfa, Tarchominskie Zaklady Farmaceutyczne SA (Польша) и амоксициллина тригидрат, Asopharma (Египет), отвечающие требованиям НД. В качестве полимеров-носителей для изготовления ТД использовали полиэтиленгликоль (ПЭГ) с молекулярной массой 1500, MERCK (Германия), поливинилпирролидон (ПВП) с молекулярной массой 10000, SIGMA-ALDRICH, (США) и Р-циклодекстрин (Р-ЦД), SIGMA-ALDRICH (США).

### **Технология приготовления твердых дисперсий**

Технология изготовления ТД основана на физико-химических свойствах составляющих их ЛВ и полимеров-носителей. Т.к. изучаемые антибиотики, ПВП и Р-ЦД - термолabile, при измельчении ПЭГ и ПВП плавятся, меняют свою консистенцию, вследствие чего обрабатываемая масса становится трудно измельчаемой, образцы ТД с

Г) и ПВП готовили методом удаления растворителя, а ТД с Р-ЦД методом совместного измельчения на аналитической мельнице (Анал уцс j mill) ИКА А 11 basic при скорости помола 25000 оборотов в мин. Вре[<sub>v</sub>]я и измельчения образцов — 1 мин.

С учетом растворимости изучаемых ЛВ и полимеров в качестве общего растворителя при приготовлении ТД (рифампицин — ПЭГ) (рифампицин - ПВП) использовался хлороформ. Для амоксициллина тригидрата аналогичные ТД готовились с использованием метанола. Рассчитанные количества ЛВ и полимера растворяли в хлороформе (и метаноле), затем растворитель выпаривали под вакуумом на водяной бане при температуре не более 40 °С.

Согласно разработанной модифицированной методике изучения растворимости и скорости растворения ЛВ и их ТД проводили с помощью "магнитной мешалки с подогревом", оборудованной приспособлением для термостабилизации.

Спектрофотометрические исследования в УФ-области проводили на УФ-спектрофотометре Unico (Single Beam Scanning UV/Visible Spectrophotometer) модель 2800. Использовали кварцевые кюветы толщиной слоя 10,0 мм.

Для фильтрации отобранных проб использовали шприцевые насадки Minisart.

Полученные ТД с ПЭГ внешне представляют собой вязкие, липкие массы мягкой воскообразной консистенции, непрозрачные, белого цвета в случае амоксициллина, и красно-коричневого - в случае рифампицина. Для ПВП, липкие массы консистенции парафина, прозрачные, неокрашенные при амоксициллина, и прозрачные, красно-коричневого цвета - рифампицина. ТД с Р-ЦД - тонкодисперсные порошки белого цвета в случае амоксициллина, и розового - в случае рифампицина.

Изучение растворимости ЛВ проводили на кафедре общей химии Юматологического факультета ГОУ ВПО ММА им. И. М. Сеченовского.

Образцы ЛВ и ТД растворяли в 150 мл воды очищенной при перемешивании (скорость оборотов мешалки 200 об/мин), исследования динамики растворения через определенные интервалы времени (5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 мин) отбирали по 5 мл раствора. После пробывания проводилось восполнение среды водой очищенной до пробывания, при необходимости разводили водой очищенной до получения раствора необходимой концентрации, и измеряли

оптическую плотность раствора в максимумах поглощения исследуемых веществ (рифампицин -  $256 \pm 2$  нм, амоксициллина тригидрат -  $229 \pm 2$  нм). В качестве раствора сравнения использовали воду очищенную (в случае субстанций ЛВ) или раствор носителя (ПЭГ, ПВП, р-ЦД) в соответствующей для данного момента времени концентрации (в случае ТД), с учетом разведения измеряемого образца.

Результаты эксперимента представлены в табл. 1. Относительная погрешность средних значений концентрации ЛВ, приведенных в таблице, колеблется в диапазоне от 4,33 до 5,92 %. На рис. 1 и 5 показано изменение во времени концентрации растворов рифампицина (рис. 1), амоксициллина (рис. 5) и их твердых дисперсий.

Установлено, что получение ТД почти во всех случаях повышает растворимость и скорость растворения ЛВ (в сравнении с ЛВ-субстанцией).

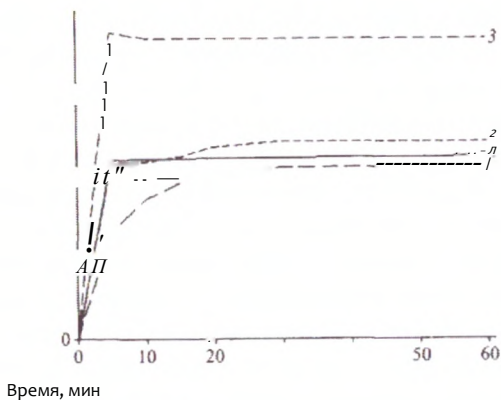


Рисунок 5. Изменение концентрации растворов амоксициллина тригидрата и его ТД во времени: 1 - Амоксициллина тригидрат; 2- ТД (Амоксициллина тригидрат: ПЭГ); 3 - ТД (Амоксициллина тригидрат: ПВП); 4 - ТД (Амоксициллина тригидрат: бета-ЦД)

Повышение растворимости определялось как отношение концентрации насыщенного раствора, полученного при растворении ТД, \* концентрации насыщенного раствора, полученного при растворении субстанции ЛВ через 60 мин от начала растворения.

Таблица 1. — Изменение концентрации растворов ЛВ-субстанций и ТД во времени

Образец	Масса образца лв-полимер, г	Среднее значение концентрации ЛВ в растворе образца (ш 10 "5 от начала растворения (мин), число измерений равно 5, г/мл							
		5 мин	10 мин	15 мин	20 мин	30 мин	40 мин	50 мин	60 мин
Рифампицин	0,1	9,07	15,25	19,22	22,09	24,44	28,65	29,64	30,05
ТД (Рифампицин: ПЭГ)	0,2:1,0	47,5	64,07	73,85	76,89	76,83	76,06	75,44	74,82
ТД (Рифампицин: ПВП)	0.2:0,4	80,75	80,59	80,59	80,59	80,59	80,59	80,59	80,59
ТД (Рифампицин: Р-ЦД)	02:0,4	30,68	41,91	51,01	51,95	57,24	61,93	62,14	63,43
Амоксициллин тригидрат	0.5	219,06	220,53	220,53	221,27	222,01	222,78	223,52	224,25
ТД (Амоксициллин: ПЭГ)	0.5:1.5	132,15	172,24	191,33	201,26	210,81	210,81	210,81	210,81
ТД (Амоксициллин: ПВП)	1,0:2,0	373,3	366,2	366,2	366,2	366,2	366,2	366,2	366,2
ТД (Амоксициллин: Р-ЦД)	0,5:1,0	212,4	217,6	222,8	235,2	242,1	242,1	242,1	242,1

Из данных таблицы 1 видно, что растворимость ЛВ из ТД возросла в среднем от 1,5 до 2,7 раза.

Наиболее повышение этого показателя выражено у ТД рифампицина. Растворимость рифампицина из ТД с ПЭГ увеличилась в 2,5 раза, из ТД с ПВП - в 2,7 раза, из ТДсР-ЦД - в 2,1 раза.

Менее выраженное влияние ТД оказывают на растворимость амоксициллина тригидрата. Его растворимость из ТД с ПВП увеличивается на 63,3 %, а растворимость из ТД с Р-ЦД почти не изменилась (повышается в 1,08 раз). ТД с ПЭГ не повышают растворимость амоксициллина тригидрата. Предположительно в данном случае лучше ПЭГ оказывает на антибиотик высаливающее действие.

Концентрация насыщенного раствора ТД (амоксициллина тригидрат - ПЭГ) к моменту времени 60 мин не превышает  $210,81 \cdot 10^{-7}$  г/мл (в аналогичном случае для субстанции ЛВ концентрация -  $224,25 \cdot 10^{-5}$  г/мл).

Более значительное влияние получение ТД (ЛВ - полимер) оказывает на повышение скорости растворения ЛВ в воде.

При этом растворы ТД с ПВП и ПЭГ вышеописанных ЛВ в течение первых 5 мин оставались почти прозрачными (у субстанций в течение всего времени эксперимента — мутные с кристаллическим осадком).

Повышение скорости растворения обуславливает скачкообразный подъем концентрации ЛВ в первые 10-15 мин на кривых растворения ТД (рис. 4, 5).

Растворы твердых дисперсий рифампицина с ПВП, ПЭГ и Р-ЦД к моменту времени 10 мин имеют концентрации соответственно:  $80,59 \cdot 10^{-7}$ ,  $64,07 \cdot 10^{-7}$  и  $41,91 \cdot 10^{-7}$  г/мл, в то время как раствор субстанции рифампицина -  $15,25 \cdot 10^{-7}$  г/мл, т.е. примерно в 3 раза меньше.

Концентрация раствора ТД амоксициллина тригидрата с ПВП, в первые 5 мин достигает величины  $373,3 \cdot 10^{-7}$  г/мл и превышает аналогичную по времени концентрацию раствора субстанции в 1,7 раза ( $219,06 \cdot 10^{-5}$  г/мл).

При этом отмечена незначительная рекристаллизация ЛВ из пересыщенных растворов ТД с ПВП. Дальнейший выход концентрации на "плато" связан с кристаллизацией ЛВ, визуальной наблюдаемой как помутнение растворов и выпадение мелкокристаллического осадка.

Для раствора ТД рифампицина с ПВП концентрация, возросшая за первые 5-10 мин до  $80,75 \cdot 10^{-7}$ , позднее составила  $80,59 \cdot 10^{-5}$  г/мл (60 мин).

Для исследования ТД используют ряд физико-химических методов. Ранее изучалась возможность взаимодействия ЛВ с полимером в ТД. Проведенный комплекс физико-химических методов исследования для аналогичных ТД пармидина, ортофена, бензонала, левомецетина, анестезина, стрептоцида, сульфадиметоксина, ацикловира, фурацилина, оксазепам и бензобарбитала позволяет предположить, что улучшение высвобождения ЛВ из ТД происходит за счет снижения кристалличности и повышения аморфизации ЛВ, фиксированного взаимодействия с полимером по типу водородной связи с образованием межмолекулярных комплексов.

Таким образом, полученные в работе результаты свидетельствуют об увеличении растворимости и скорости растворения в воде рифампицина и амоксициллина тригидрата из ТД с ПЭГ, ПВП и Р-ЦД. Для ТД с ПВП установлено образование пересыщенных растворов с последующей кристаллизацией ЛВ через 10-15 мин от начала растворения. Полученные данные могут быть использованы при разработке новых и совершенствовании имеющихся лекарственных форм с антибиотиками с применением их ТД в качестве эквивалента субстанций с улучшенными (> и «фармацевтическими свойствами).

## НАНОДИСПЕРСНЫЕ МАГНИТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ В МЕДИЦИНЕ И ФАРМАЦИИ

---

Использование наноразмерных магнитных (ферро-, ферри-, суперпарамагнитных) материалов в медицине и фармации базируется на 2 ключевых моментах. Во-первых, наноразмерные магнитные частицы (НМЧ) могут проявлять биологическую активность. Во-вторых, поскольку все ткани и клетки организма состоят из диамагнитных и реже парамагнитных компонентов, т.е. являются слабо магнитными, а упомянутые НМЧ проявляют высокую магнитную восприимчивость (в миллионы раз большую, чем диамагнитные компоненты биологических структур), то комбинированное и сочетанное действие магнитных полей и НМЧ открывает возможности их использования с целью диагностики и лечения. Работы по применению НМЧ в медицине ведутся более 30 лет. В 1978 г. была разработана Программа министерства здравоохранения СССР «Применение ферромагнетиков в медицине». В начале 80-х годов появляются первые сообщения. Уникальные возможности НМЧ стали абсолютно очевидны после пересадки норвежским профессором больной лейкемией клеток ее собственного костного мозга, очищенных от злокачественных клеток с помощью магнитных сорбентов. Это направление исследований не утратило своей актуальности и по сей день. Более того, в последние годы возможности применения НМЧ в различных областях значительно расширились. Об этом свидетельствуют, в частности материалы V (Лион, Франция, 2004) и VI (Крем, Австрия, 2006) интернациональных конференций по-научному и клиническому применению магнитных носителей. В материалах этих конференций отражены последние достижения ученых Канады, США, Норвегии, Японии, Германии, Испании, Румынии, Италии, Индии, Китая, России, Израиля и других стран.

**Целесообразность использования НМЧ в медицине определяется совокупностью их физико-химических и биологических свойств. Каждый вариант применения их определяет конкретные требования к НМЧ.**

К числу нанодисперсных оксидов железа следует отнести магнетит (Fe<sub>3</sub>C<sub>2</sub>) и маггемит (γ-Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>). В настоящее время коллоиды магнетита для медицинских целей выпускаются рядом зарубежных корпораций,

например, «Ferrofluids corporation» (США). В России промышленное производство нанодисперсных частиц (НЧ) оксидов железа еще не налажено. В лабораторных условиях существует несколько способов получения НЧ магнетита. Чаще всего используют метод Эльмора (метод химической конденсации) или его модификации. Метод основан на осаждении магнетита из смеси растворов железа (II) и железа (III) в щелочной среде. Модифицированные методики отличаются исходными солями железа, концентрацией растворов солей железа, температурным режимом, природой и избытком осадителя. В качестве последнего применяют, как правило, гидроксиды натрия и аммония. Использование аммиака способствует образованию  $\text{Fe}_3\text{C}_4$  с улучшенными магнитными свойствами. В последние годы опубликованы работы ученых Пятигорской и Харьковской фармацевтических школ по получению НЧ магнетита для медицинских целей. По их данным, размер частиц магнетита составляет  $10-15$  нм. Частички такого размера агрегированы в кластеры, средний размер которых составляет  $50-150$  нм. Намагниченность насыщения ( $I_s$ ) нанодисперсного магнетита достигает  $340$  кА/м. В работе пятигорских ученых средний размер полученных частиц магнетита варьировал от  $20$  до  $40$  нм и определялся методикой получения. Разработаны и сформулированы основные показатели контроля качества нанодисперсного магнетита [2, 5], определены методы контроля предложенных показателей. Полученные данные соответствуют результатам более ранних работ, согласно которым при хранении НЧ магнетита частично окисляются. Образуется твердый раствор  $\gamma\text{-Fe}_3\text{O}_4$  в  $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$  магнетите. При этом заметного изменения намагниченности насыщения шпигуемого образца не наблюдается. Полученный вывод подтверждают результаты работ, где обоснован выбор методов количественного определения магнетита (в одном случае - гравиметрический вариант определения, в другом — титриметрический) по железу общему после окисления железа (II) до железа (III). На мелкодисперсный синтетический магнетит для использования в фармации и медицине разработан проект исторических условий. Составлен проект фармакопейной статьи на магнетит как вспомогательное вещество, используемое в фармации.

Американскими авторами для медицинских целей предложена нанодисперсная ( $20-35$  нм) спипельно-структурная смесь ( $\gamma\text{-Fe}_3\text{O}_4/\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ). Испанские исследователи методами термического анализа, инфракрасной (ИК) спектроскопии идентифицировали активные центры на поверхности наночастиц оксидов железа ( $\gamma\text{-Fe}_3\text{O}_4$  и  $\text{Fe}_3\text{C}_4$ ) и



предложили возможную схему взаимодействия поверхности указанных оксидов с органическими молекулами. В совместной работе норвежских и шведских ученых с использованием методов мёссбауэровской спектроскопии и магнитных измерений показано, что частицы  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$  (~8 нм) имеют намагниченность насыщения ( $I_s=340\text{KA/M}$ ), близкую к таковой магнетиту, что соответствует выводам отечественных исследователей.

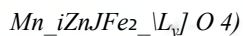
Есть публикации о достаточно большом числе различных высокодисперсных порошков металлов, металлосодержащих композитов для медицинских целей и способах их получения. Большинство публикаций посвящено НЧ металлического железа и железо-углеродным композитам.

Описаны нанопорошки кобальта, кобальт-углеродных композитов, имеются сведения о Н МЧ кобальта, покрытых золотом, ферросиликатных магнитных порошках, а также НМЧ состава  $\text{Co}_{0.8}\text{Zn}_{0.2}\text{Fe}_2\text{O}_3$ .

Среди наиболее перспективных методов получения НЧ металлов и металлосодержащих композитов можно отметить плазмохимический метод, метод термокаталитического диспропорционирования оксида углерода (II), метод высокотемпературной конденсации. В 1-м из упомянутых методов используют дуговые плазмотроны. В них при температуре  $6000^\circ\text{C}$  происходит испарение микронных (10-20 мкм) частиц исходного материала. Затем с потоком несущего газа (аргона) пары попадают в камеру конденсации. За счет встречных потоков газа в камере конденсации происходит резкое снижение температуры. Это обеспечивает формирование НЧ (8-17 нм). Такая технология особенно привлекательна при получении широкого спектра железо-углеродных сорбентов для медицины. Методом высокотемпературной конденсации получают нанопорошки железа (50-100 нм). Метод термокаталитического диспропорционирования оксида углерода (II) использован для получения кобальт-углеродных НЧ.

Индийскими авторами сообщается о синтезе НЧ марганец-цинковых ферритов состава  $\text{Mn}_x\text{Zn}_{1-x}\text{Fe}_2\text{O}_4$  ( $0 < x < 0,8$ ) методом микроволнового разложения с целью дальнейшего их использования при приготовлении магнитных липосом.

Большое число работ российских исследователей посвящено получению и исследованию замещенных марганец-цинковых ферритов. Состав таких частиц выражается формулой:



где,  $L = Cd^{+3}; La^{+3}; Ce^{+3}; Eu^{+3}; Dy^{+3}; Er^{+3}; Yb^{+3}$  и ( $x < 1; y < 2$ ). Особый интерес к ним обусловлен простотой получения НЧ (~9 нм) методом химического соосаждения и разнообразием магнитных свойств. Полагают, что с использованием НЧ такого типа можно решить проблему контроля и регулирования нагрева опухолевой ткани в переменном электромагнитном поле на низких радиочастотах, проблемы магнитогидродинамической термохимиотерапии (раннее обнаружение опухолей и метастазов; своевременное удаление некротического шлама; блокада распространения метастазов), проблемы магнит-норезонансной ангиографии.

Интерес к манганитам лантана обусловлен их низкой температурой Гюмори (Тс «43-45°C), позволяющей использовать такие частицы в локальной гипертермии. Описаны синтезы НЧ манганита состава  $La_{1-x}Mn_{1-y}O_{1.5}Mn_{0.5}$  по разным методикам (синтез из расплава нитратов, метод пиролиза аэрозолей, синтез в нанореакторах, «бумажный» синтез). Показано, что образец  $La_{0.9}Mn_{0.9}O_{1.5}$ , полученный пиролизом аэрозоля, выходит на постоянную температуру 43 °С в течение 40 с и способен поддерживать постоянство температуры в переменном магнитном поле (H - 0,1 кГл; частота поля - 100 кГц).

Варианты использования НМЧ с целью диагностики и лечения с каждым годом становятся все разнообразнее. Некоторые из них прошли или проходят стадию клинических исследований. Работы по созданию НЧ с полостей производства и применения НМЧ для лечения заболеваний, в частности онкологических, поддержаны Правительством Москвы.

Для уменьшения токсической нагрузки на организм при лечении противоопухолевыми антибиотиками (карминомицин, доксорубин) использованы наноразмерные магнитные железо-углеродные сорбенты, обогащенные за счет сорбции на углеводе указанными антибиотиками.

Для селективной доставки лекарственных веществ в опухоль вводят в опухоль магнитные частицы с лекарственными веществами вводят в опухоль с помощью катетера под ангиографическим контролем и накладывают наружное магнитное поле. Под действием магнитного поля за счет диполь-дипольных взаимодействий происходит взаимное притяжение магнитных частиц, их агрегация и фиксация в микрососудах и капиллярах. Эксперименты на животных показали высокую окислительную и высокую противораковую активность таких композиций. В 1990 г. было получено разрешение Фармакологического комитета СССР «провести клинические испытания на пациентах с III и IV стадией онкологических заболеваний (протокол №13 от 04.06.90), которые проводились в клиниках Москвы, С. Петербурга и Нижнего Новгорода.

Проведено лечение более 100 больных с различной локализацией опухолей. Большинство из них излечились или их состояние значительно улучшилось.

Гипертермию считают одним из самых эффективных и щадящих методов в онкологии. Однако локальный нагрев глубокорасположенных опухолей до строго заданной температуры и сохранение заданного температурного режима в течение всей процедуры с точностью  $\pm 0,5$  °C - задача весьма непростая. Максимальный безопасный разогрев тканей человека ограничен 42 °C, а раковые клетки погибают при 42,5°C и выше. В методе локальной магнитной гипертермии локальный перегрев (на клеточном уровне) достигается за счет разогрева радиочастотным переменным магнитным полем введенных непосредственно в опухоль НМЧ при заданной температуре Кюри - 42-45°C (температура магнитного перехода,  $T_c$ ). При достижении заданной температуры НМЧ теряют ферромагнитные свойства и перестают поглощать магнитную энергию. Работы по локальной радиочастотной гипертермии с использованием магнитных частиц проводятся в США, Германии, Японии, Италии, России. По данным литературы, в Германии они уже нашли клиническое применение.

Введенные в организм имплантаты (протезы сосудов, суставов, сердечных клапанов) со временем подвергаются различным повреждениям (кальцинирование, микробное заражение, разрушение ферментами и т.д.). Для защиты имплантатов использован вариант магнитной локализации лекарств. В протез сосуда, например, вводилась спираль из магнитомягкого материала (пермендюр), которая во время процедуры намагничивалась наружным магнитным полем. В экспериментах на собаках доказана возможность накопления и удержания на протезе в артериальном кровотоке частиц железо-углеродного сорбента — носителя гентамишеульфата, кефадима, цефамизина.

Для очистки крови от токсичных соединений применяют гемосорбцию, гравитационную хирургию крови, атакмофорез, гемодиализ. Гемосорбция - наиболее универсальный и шалющийся метод - позволяет удалять не только токсичные молекулы всех размеров (малые, средние, большие, но также вирусы и клетки. Метод экстракорпоральной магнитной гемосорбции заключается во введении в поток крови суспензии НЧ магнитных сорбентов. После сорбции токсинов магнитный сорбент удаляется из крови специальным магнитным сепаратором. Очищенная кровь вновь поступает в организм. В настоящее время разработан

большой арсенал магнитных сорбентов. Созданы магнитные сорбенты, максимально удаляющие токсины и минимально разрушающие форменные элементы крови.

В последнее десятилетие благодаря созданию простых, надежных и /ининовых криогенных аппаратов отмечается бурное развитие криохирургии. Преимущества криогенного лечения: практически по (болезненное воздействие, локальность воздействия, неинвазивность, (нч-к ровность, отсутствие общего отрицательного влияния на организм- I При замораживании бугристых поверхностей (меланомы, ангиомы, оиухолевые очаги небных миндалин) возникает проблема создания плотного механического и теплового контакта между поверхностью «индикатора, внутри которого циркулирует жидкий азот, И ымораживаемой тканью. В качестве мягкой прокладки между поверхностью аппликатора и бугристой поверхностью небных миндалин **могут** быть использованы магнитные композиции с НЧ магнетита, металлического железа и железо-углеродного композита (-50% Fe и -50% ( ) в форме мазей и гелей. Ценность такого рода композиций для криологии заключается в их высокой теплопроводности, возрастающей в мш нитном поле, и способности заполнять открытые с поверхности Полости и каналы в глубине ткани под действием наружного магнитного поля. В результате создаются теплопроводящие каналы в глубине мл I ологического очага, что позволяет проводить магнитокриодеструкцию не юлько с поверхности, а по всему объему замораживаемой ткани.

Российскими учеными разработана тест-система «Микросорб» для Аысрого и высокочувствительного выявления возбудителя туберкулеза в образцах мокроты. Основной компонент тест-системы - иммуно- **Мминитный** сорбент для связывания микобактерий, их концентрирования посредством осаждения в магнитном поле с последующим выявлением Омсрий люминесцентной микроскопией. Иммуномагнитный сорбент ю» юит из НМЧ (20-50 нм), полученных плазмохимическим методом, и **«иммел к** микробактериям туберкулеза (штамм НзТЯv) - Антитела **Получены** из сыворотки иммунизированных кроликов. Прочная фиксация ли КО мг иммуноглобулинов на 1 мг носителя достигается за счет «минирования поверхности НМЧ солями хлорида титана. Тест-система **успешно** апробирована в клинических условиях и используется для нымнления микобактерий туберкулеза методами люминесцентной микроскопии и полимеразной цепной реакции. Новая современная (синология повышает результативность диагностических исследований,

что существенно важно при контроле за эффективностью специфического лечения туберкулеза.

Проводилось лечение больных с длительно незаживающими язвами нижних конечностей различной этиологии НЧ магнетита (7-15 нм) в виде 10% коллоидного раствора, стабилизированного биологически совместимыми поверхностно-активными веществами. Лечение пациентов было начато после безрезультатной длительной терапии лекарственными средствами с применением физиотерапевтических процедур. К положительным признакам заживления язв при лечении НЧ магнетита следует отнести: отсутствие случаев генерализации инфекции и образование мягких, слабосморщенных рубцов, незначительно выделяющихся на фоне окружающих тканей.

Серия работ российских ученых посвящена НЧ железа. Установлены основные особенности влияния этих частиц на организм, что явилось предпосылкой для разработки ранозаживляющих мягких лекарственных форм в виде мазей и гелей. В опытах на животных доказано сохранение биологической активности НЧ железа в 1% мази на основе метилцеллюлозы.

Приведенные сведения позволяют уверенно говорить о расширении областей применения НМЧ в медицине и фармации в последние годы. Нарастающий интерес к НМЧ прослеживается в работах ученых Германии, США, России, Китая, Италии, Канады и других стран. Как показывают данные исследований, невозможно создать магнитную систему, способную фокусировать мелкодисперсные магнитные частицы внутри организма человека, т.е. реализовать мечту магнитоуправляемого транспорта лекарств в заданную (глубоко расположенную) мишень. Однако накопленный опыт послужил основой для реализации принципа магнитной локализации.

На локальном введении НМЧ в заданную область и их депонировании в ней посредством магнитных полей основаны магнитная эмболизация сосудов опухоли, защита имплантатов, физический метод деструкции опухолей — локальная магнитная гипертермия. Создание наноразмерных магнитных материалов с низкой точкой Кюри (42-45 °С) открывает возможности гипертермического разрушения опухолевых клеток при сфокусированном радиочастотном нагреве. Локальное введение наноразмерных магнитных носителей, наполненных противоопухолевыми антибиотиками, в зону опухоли и фиксация в ней посредством наружного магнитного поля воплощает мечту не

и наемном, а о местном воздействии сильнодействующими препаратами на патологический очаг, что позволяет уменьшить токсическую нагрузку на организм. Использование НМЧ при магнито-криодеструкции основано на локальном их введении в патологический очаг и повышении теплопроводности по всему объему замораживаемой ткани за счет теплопроводящих каналов в виде цепочечных агрегатов магнитных частиц. В методе экстракорпоральной магнитной гемосорбции и новой магнитной сорбционной системе «Микросорб», предназначенной для диагностики и лечения туберкулеза, реализуются принципы магнитного концентрирования и магнитной сепарации.

Таким образом, НМЧ, размер которых близок к размеру домена (-25 нм), можно рассматривать как инструмент для создания новых эффективных медицинских технологий профилактики, диагностики и лечения.

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПРОЦЕСС ИХ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

---

Многие лекарственные вещества образуют полиморфные модификации, обладающие различными физическими свойствами. Явление полиморфизма лекарственных веществ иногда может быть чрезвычайно полезным, так как позволяет регулировать скорость высвобождения субстанции из лекарственной формы, а в некоторых случаях приводит к понижению терапевтической активности препарата. Поэтому изучение влияния полиморфизма на качество лекарственных форм является важным вопросом для провизора-технолога.

**Полиморфизм** (от греч. *poli* - много, *morphe* - форма), это явление существование одного и того же вещества в нескольких разных кристаллических формах.

Твердые вещества долгое время подразделяли на кристаллические и аморфные. Однако рентгеноструктурным анализом установлено, что большинству так называемых аморфных веществ присутствует кристаллическая решетка.

Кристаллом называют твердое тело, частицы которого (атомы, ионы) расположены в определенном, периодически повторяющемся порядке, образуя кристаллическую решетку.

Кристаллическая решетка - это правильное периодическое расположение атомов или других частиц в кристалле. Наименьший возможный объем пространственной решетки кристалла, отражающий все особенности ее структуры, называется элементарной ячейкой. Во всех кристаллах частицы располагаются симметричными, правильными рядами, плоскими сетками, пространственными решетками.

Чаще всего кристаллы встречаются в виде многогранников, обладающих симметрией. По степени симметрии различают 32 класса кристаллов, которые принадлежат к 7 кристаллическим системам, или сингониям.

Сингония (система) группа видов симметрии, к которой относятся кристаллы, имеющие сходные геометрические константы. Известны следующие сингонии: моноклинная, триклинная, ромбическая,

I г I рагональная (квадратная), тригональная, гексагональная (шестиугольная) и кубическая.

Различают идеальные и реальные кристаллы.

Идеальными называются кристаллы, в которых все пространство Представляет собой единую решетку, элементарные ячейки их юждественны, грани по внешнему виду и величине одинаковы и т.д.

Реальные кристаллы отличаются от идеальных наличием ряда дефектов (нарушений периодической структуры кристаллической решетки).

Явление полиморфизма открыто в 1822 г. Э. Митчерlichem. (ушность полиморфизма состоит в том, что некоторые вещества в рп спичных условиях могут образовывать разные по симметрии и по форме кристаллы. Каждая из форм кристаллов, которая образуется в результате полиморфизма, называется полиморфной модификацией. Полиморф<sub>ные</sub> модификации вещества имеют свойственную им геометрическую форму кристаллов. Явление полиморфизма характерное для кристаллов чрезвычайно распространено, в т. ч. и для кристаллических лекарственных нсществ. Почти все вещества при известных условиях могут быть получены в различных полиморфных модификациях. Для обозначения их используют греческие буквы  $\alpha$ , ( $\beta$  и т. д. или цифрами I, II, III и т. д.

Полиморфизм простых веществ (углерода, серы, фосфора, олова и ip) называют аллотропией.

Полиморфизм обусловлен изменением температуры (а в род случаев изменением температуры и давления) в процессе кристаллизации. Полиморфные модификации соответствующие температурные интервалы I: моею существования. Нитрат аммония имеет 4 полиморф<sub>ные</sub> модификации. В пределах температуры от 18 до 32°C образуется ромбическая модификация нитрата аммония, от 32 до 84°C - ромбическая, от 84 до 125°C - тригональная, выше 125°C - кубическая.

Можно привести примеры полиморфизма и других веществ.

II шестно, что кристаллы хлорида аммония могут существовать в виде и их полиморфных состояниях. Описаны полиморфные модификации нмида кремния, карбоната кальция и др. Гадамер приводит описание полиморфных модификации большинства барбитуратов и ряда других мсществ, применяемых в медицине.

Гак, встречаются две полиморфные модификации кислоты шісі илсалициловой, одна из которых биологически активной другой в 1,5 рлш. У левомицетина четыре полиморфные формы, из них 100 %-ной



активностью обладает одна, у фенобарбитала — одиннадцать, у тестостерона - шесть и т. д. Аморфная модификация также отличается по своим свойствам от кристаллической. Например, новобицин существует в кристаллической и аморфной модификациях. Аморфная форма растворяется в 10 раз быстрее кристаллической.

Одни полиморфные модификации с изменением температуры легко превращаются в другие. Вот, почему нужно строго контролировать температурный режим при производстве лекарственных средств и при хранении лекарственных форм. Однако для некоторой полиморфной модификации такие переходы осуществляются довольно трудно.

При полиморфных превращениях в той или иной степени изменяется тип химической связи в кристалле, резко изменяется углы кристаллов и их физико-химические свойства и вместе с тем и фармакологические свойства.

Особенно сильно меняется форма кристаллов под влиянием примесей, находящихся в маточном растворе. Примеси либо адсорбируются на поверхности (окклюзия), либо попадают внутрь кристалла (инклюзия). В обоих случаях при наличии примесей может изменяться форма кристаллов.

В обычных условиях хлорид натрия кристаллизуется в форме кубов, а в присутствии мочевины - в форме октаэдров (восьмигранников). Квасцы из водных растворов кристаллизуется в форме октаэдров, а из водных растворов, содержащих мочевины, - в форме кубов. Сульфат бария из водных растворов выпадает в виде кристаллического осадка, а из водных растворов, содержащих 30-60 % спирта, - в виде аморфного осадка.

Обобщая всего сказанного надо помнить, что кристаллом называют твердое тело, частицы которого (атомы, ионы) расположены в определенном, периодически повторяющемся порядке, образуя кристаллическую решетку.

Таким образом, форма кристаллов зависит от условий их роста и природы вещества. На рост и форму кристаллов влияют температура, при которой происходит кристаллизация, наличие примесей в растворах, растворители из которых кристаллизуется вещество, положение кристалла во время роста и др.

Надо отличать от полиморфизма явления изоморфизма, также впервые изученный Э. Митчерлихом в 1819 г. Изоморфизм (дословный перевод с греческого - равноформенность) это свойство химически или геометрически подобных атомов, ионов и их сочетаний замещать друг

друга в кристаллической решетке с образованием кристаллов переменного состава. Химически близкими считают атомы с одинаковой валентностью, типом связи, поляризацией. Геометрически близкими являются атомы с равными или близкими (с отклонением не более 5-7 %) радиусами или объемами. Таким образом, изоморфными веществами называют твердые вещества, имеющие близкий химический состав и подобные по форме кристаллы. Среди лекарственных препаратов также встречаются полиморфные превращения. Например, кислота ацетилсалициловая встречается в шести, а кортизон ацетат в пяти кристаллических формах. Нее они различаются по степени растворимости, температурой плавления, способностью окисляться и поверхностными свойствами, которые определяют разность скорости всасывания лекарственных веществ, следовательно, биодоступность и их влияние на стабильность лекарственной формы.

Так, кислота ацетилсалициловая (полиморфная модификация Ц) обладает на 50% лучшей растворимостью по сравнению с формой 1 и в 1,5 раза большей активностью и биологической доступностью. Аморфный цинк-инсулин легко всасывается и оказывает быстрое гипогликемическое действие, а кристаллический цинк-инсулин всасывается медленно и обеспечивает пролонгированное действие препарата. Скорости растворения безводного кофеина и теofilлина превосходят скорость растворения их сольватированных форм.

Изучения влияние полиморфизма лекарственных веществ на процесс их высвобождения из лекарственной формы могут быть выполнены на лабораторных занятиях студентами самостоятельно.

### **Примеры лабораторных исследований**

1. Объектами исследования являются два препарата инсулина: цинк-инсулин аморфный и кристаллический, широко используемые в медицинской практике при сахарном диабете. Проводят эксперимент в учебных целях, в виде исключения можно использовать трех животных (белые крысы) одинаковой массы после 18-часового голодания.

Животных разделяют на три группы и определяют у них исходную концентрацию глюкозы в крови. После этого двум животным подкожно вводят соответственно препараты цинк-инсулин аморфный и цинк-инсулин кристаллический в дозе 1,0 ЕД/кг. Третье животное является контрольным.

Таблица 2. — Оптическая плотность заданных концентраций стандартного раствора глюкозы в ммоль/л

D	ммоль/л	D	ммоль/л	D	ммоль/л
1	2	1	2	/	2
0,025	1,8	0,032	2,31	0,039	3,15
0,026	1,87	0,033	2,37	0,040	3,21
0,027	1,92	0,034	2,47	0,041	3,26
0,028	1,97	0,035	2,55	0,042	3,37
0,029	2,07	0,036	2,57	0,043	3,41
0,030	2,24	0,037	2,67	0,044	3,47
0,031	2,25	0,038	2,74	0,045	3,53
0,046	3,58	0,074	5,77	0,102	7,87
0,047	3,70	0,075	5,83	0,103	8,02
0,048	3,81	0,076	5,87	0,104	8,17
0,049	3,86	0,077	5,97	0,105	8,21
0,050	3,92	0,078	6,13	0,106	8,27
0,051	3,97	0,079	6,20	0,107	8,37
0,052	4,17	0,080	6,31	0,108	8,43
0,053	4,23	0,081	6,39	0,109	8,47
0,054	4,27	0,082	6,43	0,110	8,60
0,055	4,35	0,083	6,53	0,111	8,67
0,056	4,42	0,084	6,59	0,112	8,73
0,057	4,53	0,085	6,63	0,113	8,79
0,058	4,57	0,086	6,69	0,114	8,87
0,059	4,63	0,087	6,81	0,115	8,93
0,060	4,67	0,088	6,86	0,116	8,97
0,061	4,73	0,089	6,91	0,117	9,13
0,062	4,83	0,090	6,97	0,118	9,25
0,063	4,90	0,091	7,17	0,119	9,31
0,064	4,97	0,092	7,23	0,120	9,37
0,065	5,17	0,093	7,27	0,121	9,41
0,066	5,23	0,094	7,33	0,122	9,53
0,067	5,27	0,095	7,47	0,123	9,57
0,068	5,33	0,096	7,51	0,124	9,63
0,069	5,43	0,097	7,57	0,125	9,67
0,070	5,47	0,098	7,63	0,126	9,80
0,071	5,55	0,099	7,73	0,127	9,87
0,072	5,62	0,100	7,79	0,128	9,93
0,073	5,67	0,101	7,83	0,129	9,97
0,130	10,17	0,140	10,83	0,150	11,57
0,131	10,23	0,141	10,87	0,151	11,67
0,132	10,27	0,142	10,97	0,152	11,70
0,133	10,29	0,143	11,15	0,153	11,77
0,134	10,45	0,144	11,20	0,154	11,83
0,135	10,50	0,145	11,31	0,155	11,93
0,136	10,57	0,146	11,37	0,156	11,97
0,137	10,67	0,147	11,43	0,157	12,13
0,138	10,73	0,148	11,47	0,158	12,17
0,139	10,77	0,149	11,53	0,159	12,23
				0,160	12,35

Определение концентрации глюкозы в крови жиноміч прижимі мере 1, 2 и 3 часа от начала опыта.

### Определение глюкозы в крови

1} центрифужную пробирку помещают 1,5 мл 3 "« рпстнори ірнхлоруксусной кислоты и вносят на внутреннюю стенку этой пробирки 0.1 мл крови, взятой из хвостовой вены белой крысы. Смесь взбалтывают и центрифугируют в течение 10 минут при 3000 об./мин. Затем в обычную химическую пробирку помещают 1 мл центрифугата и добавляют 1,5 мл ириотолуидинового реактива. Пробирку со смесью встряхивают и помещают на 10 минут в кипящую водяную баню, после чего охлаждают иол струей холодной воды. Оптическую плотность раствора измеряют с помощью фотоэлектроколориметра ФЭК-56 ПМ при красном светофильтре №8 (длина волны 600-650 нм) в кювете с толщиной слоя жидкости 5 мм. В качестве раствора сравнения используют ор готолуидиновый реактив.

Концентрацию глюкозы в крови (моль/л) определяют по калибровочной кривой, построенной с использованием стандартного раствора глюкозы или по данным, приведенным в табл. 4.

#### Построение калибровочного графика

Для построения калибровочного графика используют стандартный раствор глюкозы с концентрацией 55,50 моль/л. В мерные колбы на 100 мл помещают 8, 10, 20, 30, 40 мл стандартного раствора глюкозы и доводят до метки 0,2 % раствором бензойной кислоты. Полученные рабочие стандартные растворы содержат соответственно 4,44; 5,55; 11,10; 16,65; 22,20 ммоль/л глюкозы. Далее, поступают как указано выше.

Полученные экспериментальные данные заносят в таблицу и на их основании строят кривые динамики уменьшения концентрации глюкозы в крови подопытных животных.

Ниже приведенные графики построены с экспериментальными данными, полученных студентами на лабораторных занятиях.

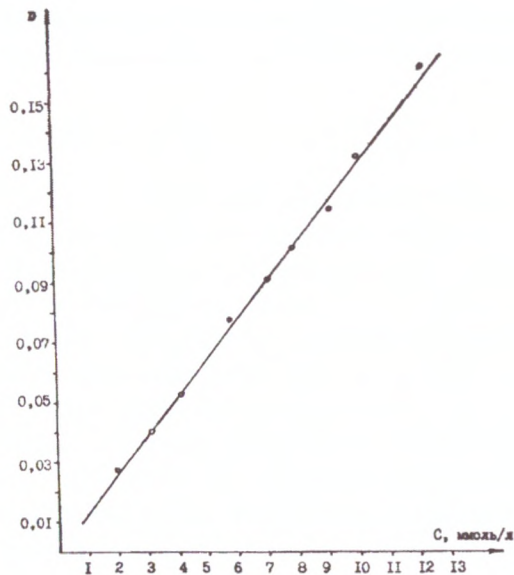


Рисунок 6. Калибровочный график для количественного определения глюкозы в крови

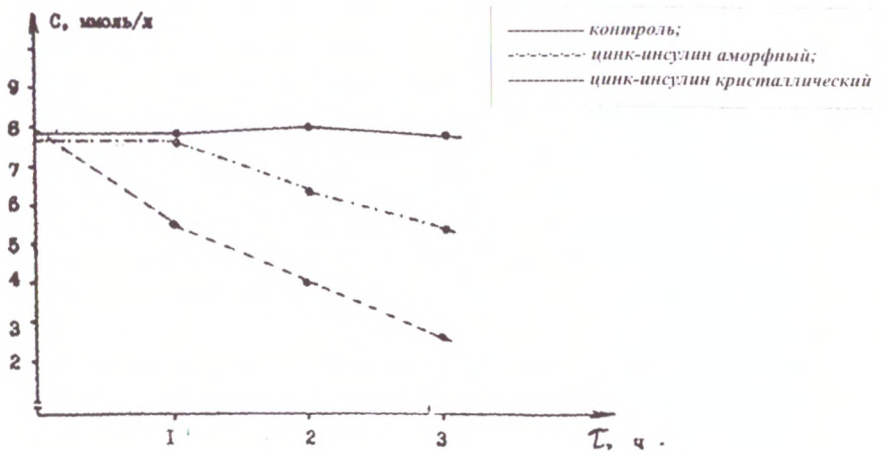


Рисунок 7. Динамика уменьшения концентрации глюкозы в крови животных под влиянием препаратов инсулина

Выводы: В эксперименте «in vivo» установлено, что при введении препаратов инсулина наблюдается снижение концентрации глюкозы в крови животных, причем гипогликемический эффект проявляется в большей мере под влиянием цинка-инсулина аморфного, чем цинка-инсулина кристаллического.

Показано, что скорость высвобождения инсулина из препаратов зависит от их физических свойств, в данном случае обусловленных полиморфизмом цинк-инсулина.

## ПРОСТАЯ ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ

---

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

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

С точки зрения официальных стандартов замена одних веществ другими правомочна и не должна вызывать возражений и влиять на терапевтическую эффективность, так как вещества имеют аналогичное фармакологическое действие. Однако при клиническом применении простых модификаций лекарственного вещества получают различные результаты, обусловленные их фармакокинетикой. Так, алкалоид хинин - основание может быть использован в медицинской практике в виде различных солей: хинина сульфата (растворимость 1:800), хинина хлорида (растворимость 1:34), хинина бромида (растворимость 1:16). Эти вещества имеют разную фармакокинетику, сохраняя основное действие. При замене иона водорода в кислоте аскорбиновой на ион натрия последняя приобретает способность изменять в большей степени электролитный баланс организма и проявлять нехарактерные для нее свойства - угнетать функцию инсулярного аппарата у больных сахарным диабетом. Растворы этмозина, амфотерицина 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 так далее) чаще имеет место в заводском производстве.

Биофармация уделяет серьезное внимание изучению фактора простой химической модификации, ибо учет его влияния 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 доказано: произвольная замена какого-либо иона в молекуле лекарственного вещества, исходя из чисто технологических или экономических соображений, недопустима.

Пример: Установить влияние простой химической модификации фуросемида на скорость наступления и величину диуреза при внутривенном введении у крыс.

#### Методические указания к выполнению задания

Фуросемид или лазикс (4-хлор - Н-(2-фурияметил) - 5-сульфоил-антредиловая кислота) выпускается в виде таблеток для орального применения и ампулированного раствора для парентеральных введений

Состав:	<u>таблеток</u>	<u>ампулированного раствора</u>	
Фуросемида	0,04	фуросемида	0,02
Молочного сахара	6,02	и р-ра едкого натра	0,064
Пшеничного крахмала	0,036	Натрия хлорида	0,015
Талька	0,003	Воды (насыщенной СОг)	до 2 мл
Стеарата магния	0,001		

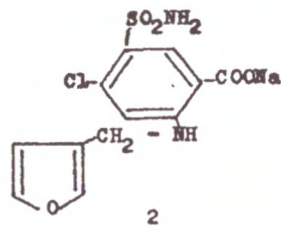
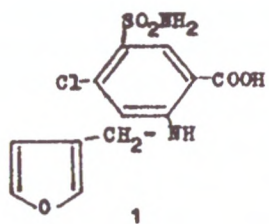
I таблетка 0,100

I ампула 2 мл

Натриевая соль фуросемида легко растворима в воде, кислотная форма не растворима, поэтому они вводятся животным в виде водного раствора и суспензии соответственно.

Для упрощения эксперимента (только в учебных целях) можно ограничиться одним животным на каждое определение.





*В таблетках фуросемид содержится в кислотной форме (1), а в ампулах - в виде натриевой соли (2)*

Опыт проводят на трех белых крысах примерно одинаковой массы и возраста. Животных предварительно взвешивают и данные заносят в таблицу. За 0,5 часа до введения препарата животным «рег ос» при помощи канюли вводят по 1 мл дистиллированной воды. Отвешивают 0,05 порошка измельченных таблеток фуросемида (содержание препарата 0,02) и диспергируют в ступке с 2 мл дистиллированной воды.

Первой белой крысе вводят внутривнутрибрюшинно полученную суспензию. Второму животному вводят внутривнутрибрюшинно 2 мл лазикса (2 мл содержат 0,02 натриевой соли фуросемида).

Примечание: При отсутствии ампулы ванного раствора 0,05 г порошка измельченных таблеток растворяют в 2 мл 0,06 М раствора едкого натра.

Третьему, контрольному животному, вводят внутривнутрибрюшинно 2 мл дистиллированной воды.

В таблицу заносят время введения и форму препарата.

Подопытных животных помещают в пластмассовые воронки и покрывают сверху марлевыми салфетками. Под воронки подставляют мерные цилиндры емкостью 10 мл.

Отмечают начало диуреза и объем выделившейся мочи через каждые 30 минут. Данные заносят в табл. 3. На основании полученных результатов строят графики зависимости объема выделившейся мочи от времени.

При построении дифференциального графика для нахождения величин  $\Delta v / \Delta t$  объем мочи, выделившейся за последние 0,5 часа, умножают на 2. Например, за вторые полчаса (1 час):

$$\Delta v / \Delta t = 2,3 \times 2 = 4,6 \text{ (кислотная форма);}$$

$$\Delta v / \Delta t = 2,2 \times 2 = 4,4 \text{ (натриевая соль);}$$

$$\Delta v / \Delta t = 0 \times 2 = 0 \text{ (контроль).}$$

Таблица 3. - Скорость наступления и величина диуретического эффекта натриевой и кислотной форм фуросемида при внутривнутрибрюшинном введении у крыс

№ п/п	Масса животного, г	Доза фуросемида, мг	Химическая форма фуросемида	Время введения	Время / первого / диуреза /  / Время от / введения, / мин	Общий объем выделившейся мочи, мл			
						Через 0,5 часа	Через 1,0 час	Через 1,5 часа	Через 2,0 часа
1.	160	"	-	1150	1320/90	0/0	0/0	1,0/1,0	1,0/0
2.	160	20	Кислотная	1150	1110/20	0,8/0,8	3,1/2,3	6,1/2,3	7,7/1,6
3.	160	20	Натриевая соль	1150	1203/13	3,4/3,4	5,6/2,2	6,8/1,2	7,5/0,7

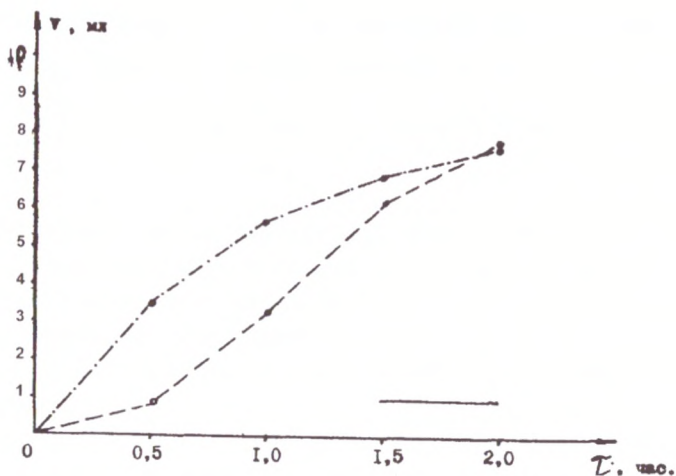


Рисунок 8. График зависимости объема выделившейся мочи от времени

Примечания: по окончании эксперимента животным нужно ввести «рег ос» при помощи канюли 0,5-1,0 мл воды.

Выводы: Внутривентрикулярное введение раствора натриевой соли фуросемида оказывает более быстрое действие по сравнению с введением суспензии кислотной формы. Это обусловлено образованием внутривентрикулярного депо препарата при введении суспензии.

При введении раствора фуросемида максимальный диурез отмечается в первые полчаса. Введение суспензии кислотной формы фуросемида обеспечивает более плавное нарастание диуреза с максимумом на 1,5 часах.

Величина диуреза в обоих случаях примерно одинакова.

Таким образом, в опытах «in vivo» показано влияние простой химической модификации лекарственных веществ и вида лекарственной формы на быстроту наступления терапевтического эффекта и степень биологической доступности препаратов.

## ВЛИЯНИЕ ПРИРОДЫ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПРОЦЕСС ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

---

В настоящее время биофармация ставит одним из обязательных требований при разработке технологии лекарственных препаратов изучение влияния природы вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность лекарственных форм. Необоснованное применение вспомогательных веществ может привести к снижению, извращению или полной потере лечебного действия лекарственного препарата. Поэтому выбор вспомогательных веществ должен проводиться на научной основе, где предусматривается их функциональное назначение, обеспечение биодоступности, технологические характеристики, экономичность и др. Изучение данного вопроса обусловлено практической необходимостью при подготовке провизора-технолога.

## ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ И УПАКОВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К НИМ

---

В настоящее время в здравоохранении большая роль отводится готовым лекарственным средствам — (ГЛС), доля которых в лекарственной продукции превышает 90%, из них больше 70 % - в виде таблеток. Ежегодный рост лекарственных средств в мире составляет до 10 %, что связан с ростом народонаселения и повышения культурного уровня народа.

При разработке рационального состава и технологии производства таблеток внедряются элементы биофармацевтического направления в науке. Согласно этому направлению, индифферентных вспомогательных веществ (ВВ) не существует, они, в зависимости от условий могут усиливать или замедлять терапевтическую эффективность лекарств,

поэтому проблема рационального применения вспомогательных веществ, представляет большой интерес. В большинстве случаев вспомогательные вещества составляют основную часть дозированной формы по массе и по объему, а при изготовлении высокоактивных препаратов почти вся лекарственная форма состоит из наполнителей. Этим определяется роль вспомогательных веществ в изготовлении эффективных и безопасных готовых лекарственных форм высокого качества.

В практике фармацевтической промышленности СНГ эта роль впервые была продемонстрирована в начале 70-х годов при изучении микробной обсемененности лекарственных форм. Изготовленные на ряде предприятий экспериментальные партии таблетированных препаратов с использованием импортных наполнителей (крахмала, закупленного во Франции, и в Венгрии и т.п.) оказались значительно чище обычной продукции.

За рубежом из числа зарегистрированных случаев массового отравления некачественными препаратами наиболее тяжелые, в частности, повлекшие гибель детей, были связаны с использованием вспомогательных веществ нестандартного качества и чистоты. Последний такой случай, ставший предметом международного разбирательства, произошел в Гаити в 1996 г., когда погибли десятки детей в результате отравления препаратом, содержащим этиленгликоль (составная часть антифриза) в качестве примеси к глицерину.

В связи с этим, в настоящее время во многих странах принимаются значительные меры по обеспечению качества вспомогательных веществ, в частности по линии ужесточения фармакопейных стандартов. Активно совершенствуются методы анализа, повышаются требования в отношении следов органических растворителей, тяжелых металлов, посторонних примесей и т.д. Однако в практическом плане наиболее опасным является случайное загрязнение, который часто не выявляется методами фармакопейного анализа. По этой причине применительно к вспомогательным веществам, также, как и в отношении готовых форм и лекарственных субстанций, внедрение новых аналитических методов контроля должно сопровождаться совершенствованием мер по обеспечению качества в процессе производства.

До последнего времени отсутствовали правила GMP для вспомогательных веществ, используемых в изготовлении готовых фармацевтических продуктов (дозированных лекарственных форм). В настоящее время этот пробел заполнен документом, разработанным в

рамках ВОЗ совместно заинтересованными производителями. Речь идет о правилах GMP для вспомогательных веществ, опубликованных в 1999 г. (Надлежащая производственная практика: Дополнительное руководство для производства фармацевтических вспомогательных материалов /Good Manufacturing Practice: Supplementary Guidelines for the Manufacturing of Pharmaceutical Excipients. WHO 7.52 Technical Report Series. No 885, 1999).

Следует отметить, что в настоящее время правила GMP ВОЗ являются единственным официальным документом в отношении порядка производства вспомогательных веществ, поскольку аналогичные требования еще не сформулированы на национальном или межгосударственном уровне, например, в рамках системы документации ЕС, Конвенции по фармацевтическим инспекциям, Администрации по пищевым и лекарственным продуктам США и т. п. В качестве неофициального документа существуют рекомендации неправительственной (общественной) организации - Международного Совета по фармацевтическим вспомогательным веществам (ИРЕС), по форме представляющие собой комбинацию руководства по обеспечению качества и по инспектированию в производствах соответствующего профиля.

Внедрение правил GMP в производство вспомогательных веществ по ряду причин значительно сложнее, нежели в производство готовых лекарственных препаратов и фармацевтических субстанции. Прежде всего, отсутствуют юридические основания для применения таких правил при лицензировании или обследовании соответствующих предприятий государственными инспекторами. Отсюда эти правила могут использоваться только в качестве методических пособий самими производителями вспомогательных веществ — для повышения качества продукции и заказчиками, производителями готовых препаратов — для оценки и выбора своих поставщиков вспомогательных материалов. Как известно, оценка поставщика является существенным элементом системы обеспечения качества продукции на производстве любого профиля.

В связи с отсутствием государственных или региональных стандартов GMP для вспомогательных веществ подавляющее большинство предприятий данного профиля к настоящему времени плохо знакомы с правилами GMP. Исходя из этого, документация по GMP для таких предприятий должна быть более подробной, содержать больше сведений, в том числе и элементарных, чем это необходимо на предприятиях фармацевтической промышленности.

С другой стороны, многие зарубежные производители вспомогательных веществ знакомы с международными стандартами в отношении систем качества, в первую очередь со стандартами ИСО серии 9000, и достаточно широко их используют. Получила распространение практика добровольной сертификации таких производств в рамках стандарта ИСО 9002. Внедрение систем обеспечения качества преследует ту же цель, что и применение правил GMP (хотя в фармацевтическом производстве последние значительно более эффективны).

Вспомогательные вещества в большинстве случаев используются в других отраслях, причем в количествах, значительно превышающих объем использования в производстве лекарственных препаратов. При этом требования к качеству для использования в других отраслях не столь жесткие как в индустрии лекарств. В связи с этим производители вспомогательных веществ слабо заинтересованы во внедрении дополнительных стандартов качества, особенно если они стандартизованы ИСО.

Технологии изготовления многих вспомогательных веществ ближе к химическому производству, чем к производству лекарственных форм (использование высоких температур, агрессивных растворителей, закрытых систем и т.п.), в связи с чем отдельные требования GMP, в особенности в ранних этапах производственного цикла, могут быть менее жесткими, например, в отношении внутренней отделки помещений.

Существенным отличием вспомогательных веществ от собственно фармацевтической продукции является то, что на них, как правило, не распространяются такие формы государственного контроля, как регистрация, лицензирование, инспектирование, последующий контроль качества и т.п. По этой причине для данной группы товаров существует реальная опасность изменения свойств в результате совершенствования технологии или изменений условий производства. При этом изменения условий производства могут быть как преднамеренными (например, увеличение или, реже, уменьшение объема серий или партий), так и непреднамеренными (в частности, связанными с нарушением технологической дисциплины, износом оборудования, раскалибровкой КИП и т.п.). В связи с этим к производству вспомогательных веществ также предъявляется требование контроля за изменениями.

В настоящее время насчитывается свыше 200 вспомогательных веществ. За последние годы на территории СНГ созданы и внедрены в производство ряд эффективных полимерных вспомогательных веществ;

производные целлюлозы, твин-80, ПЭО-400, ПВО-2000, аэросил, цветные сахара-рубозум, церулезум и др.

За рубежом, производством вспомогательных веществ занимаются ряд крупных фирм. Так, в Западной Европе и Северной Америке 457 фирм выпускают 2,5 тысяч наименований вспомогательных веществ, в том числе 186 фирм США -1040 наименований.

Химико-фармацевтическая промышленность СНГ, как правило, для медицинских нужд, вспомогательные вещества не производит, а получает от химических, пищевых, горнорудных и других ведомств. Это объясняется низким удельным весом потребляемых количеств ВВ. Так, потребность сахара, крахмала, талька, желатина и др. составляет всего 0,03-0,06% от общего объема их производства в стране, что значительно затрудняет обеспечение их чистоты.

Установлено, что в производстве ГЛС затраты на сырье и материалы составляет от 60 до 90%, затраты на вспомогательные вещества до — 30%, при этом в связи с дополнительной обработкой (просеивание, сушка и др.) ВВ для нужд медицины они значительно теряются. Это составляет до 75 т. сахара, более 3 т. талька, 3 т. крахмала и др. Поэтому крайне необходимо повышать качества исходного сырья непосредственно предприятиями-изготовителями на местах. Ниже приводим некоторые ВВ, часто применяемые для изготовления лекарств.

1. Крахмал пшеничный
2. Крахмал кукурузный
3. Крахмал картофельный
4. Крахмал и его производные:
5. Крахмала натрия гликолят
6. Крахмала карбоксиметилнатрий
7. Крахмал желатинизированный
8. Целлюлоза порошок
9. Целлюлоза микрокристаллическая
10. Целлюлоза карбоксиметил натрий
11. Целлюлоза ацетилфталил
12. Целлюлоза метил
13. Целлюлоза этил
14. Целлюлоза гидрокси пропил
15. Целлюлоза оксипропилметил
16. Целлюлоза полиоксиэтил
17. Тальк очищенный



18. Аэросил
19. Воск пчелиный белый
20. Воск гликолевый
21. Воск эмульгирующий
22. Вода очищенная
23. Гексаметилентетрамин
24. Гидромеллоза
25. Глицерин и его производные
26. Глицина гидрохлорид
27. Диизопропиламин
28. Желатин
29. Железа (III) оксид красный E 172
30. Жир твердый
31. Кальция пропионат
32. Кальция стеарат
33. Карбомер
34. Кислота аскорбиновая
35. Кислота акриловая, метакриловая и их сополимеры сложных эфиров
36. Кислота стеариновая
37. Кислоты жирные высокомолекулярные
38. Крезол О
39. Кремний коллоидный безводный
40. Кремния диоксид
41. Кроскармелоза натрий
42. Кросповидон
43. Лактоза моногидрат
44. Лаурил сульфат натрий
45. Магния карбонат основной
46. Магния стеарат
47. Макроголь 6 ООО
48. Мед натуральный
49. Натрия гидроксид
50. Натрия карбонат
51. Парабен метил натрия
52. Парабен пропил натрия
54. Парафин белый мягкий
53. Парафин твердый

55. Повидон
56. Поливинилпирролидон (Поливидон К 30)
57. Покрытие лаковое
58. Полиэтиленгликоль
59. Примогель
60. Эфирное масло мяты
61. Эфирное масло эвкалипта
62. ЭДТА -натрия

ВНИИХТЛС (б) проводит большую работу по синтезу новых наполнителей на основе известного и широко применяемого крахмала и сахара. Так получены сахаропроизводные соединения синего, красного и желтого цвета, производные крахмала красного цвета, которые уже внедрены в производство. Цветные наполнители важны для покрытия таблеток защитной оболочкой, а также для получения других лекарственных форм, особенными свойствами.

Представляют интерес также и работы по модификации картофельного крахмала, в результате которого получен карбоксиметилированный крахмал, который в отличие от исходного способен стабилизировать различные системы, в т.ч. включающие в состав воду, жир и белок.

Модифицированный ацетатный картофельный крахмал обладает хорошей пленкообразования благодаря малой вязкости в растворе, что дает возможность использовать его относительно большой концентрации без особого затруднения.

На основе кукурузного крахмала получены ряд модификаций, образующие растворы малой вязкости (окисленный кукурузный крахмал, ацетатный кукурузный крахмал) и повышенной вязкости (фосфатная форма, амилопектиновая форма), а также хорошей студнеобразующей способностью - гидролизованный кукурузный крахмал.

Альгиновая кислота - практически безвредна, мировое производство ее составляет 20 тыс. тонн в год, свыше 40 зарубежных фирм выпускает 200 наименований ГЛС на основе альгиновой кислоты; - альгинат натрия - практический безвреден, с успехом может быть использован в производстве лекарств.

Модифицированный аэросил - метилаэросил — 40, бутасил - 58 и бутасил - 82 улучшает сыпучесть таблетлируемых масс. Указанные аэросилы имеют высокие сыпучие свойств и малую насыпную массу.

Фосфолипиды - для создания лекарств целенаправленного действия. Липидная биомолекулярная пленка предохраняет лекарственное вещество от разрушения барьерными функциями организма. Дело в том, что терапевтическая активность ряда препаратов не может быть полностью использована на практике в виду их токсичности. Значительное снижение ее за счет включения лекарственного вещества в липидную часть позволит значительно расширить номенклатуру эффективных ЛС. Еще лучше при создании липосомальной формы лекарств использование полусинтетических липидов с направленной структурой и физическими свойствами.

Агароид - практический безвредный. Получают на Одесском агаровом заводе из Черноморской водоросли филлофоры, и широко используются в кондитерской промышленности.

Полисахаридный комплекс - из оболочки семян горчицы как вспомогательное вещество для изготовления лекарств.

Водорастворимые полисахариды - яблочный, свекловичный и цитрусовый пектины - для изготовления ряда лек. форм.

Полисахарид аубазидин - микробного происхождения с молекулярной массой 6-9 миллионов, разветвленной структуры и значительной вязкости водных растворов. Обеспечивает лучшую всасываемость, пролонгирует действие лекарств и стабильность суспензий.

Маннан -Д - 26 М и родэкман - получены путем микробиологического синтеза с помощью различных дрожжевых организмов - для получения разных устойчивых лекх форм.

Требование к вспомогательным веществам - кроме общепринятых известных требований ныне предъявляют еще очень важное требование в отношении их чистоты от микробного загрязнения, особенно пищевые ВВ. Очистка ВВ от микробного загрязнения возможна ионизирующим излучением, УФ светом, механическим воздействием и др.

До настоящего времени (2003-2004 гг.) в СНГ и большинстве зарубежных стран мира, нормы микробной обсемененности сырья и вспомогательных материалов не установлены (кроме некоторых ВВ, приведенных во 2-ом доп. к фармакопее США, 1981 г). Современная тенденция в выборе и создании новых ВВ имеет следующие три направления:

- проводники биоактивных веществ (БАВ) в организме и способствующие всасыванию веществ - диметилсульфоксид (ПАВ),

который способствует повышению проницаемости клеточных мембран и др.;

\* ~~продолжающие действие лекарств - и обеспечивающие высвобождения заданной скоростью лекарств (клатратообразующие):~~

• ~~Создающие комплексные и клатратные соединения БАВ с ВВ (липосомы и др.).~~

Вспомогательные вещества в таблетках по своему назначению бывают:

Разбавителями, связывающими, разрыхляющими или улучшающими растворимость, антифрикционными (скользящими или против прилипания) и красителями.

Часто одни и те же вспомогательные вещества служат и связывающими, и скользящими, и разрыхляющими, а также типичными разбавителями, придающими определенную массу таблеткам.

Например, сахар в виде порошка может применяться в качестве разбавителя, а в виде раствора - связывающего. Крахмал в порошке является разрыхлителем и скользящим, а в растворе — связывающим средством и т.д.

Существенным недостатком в подборе разбавителя является отсутствие теоретически обоснованного количества последнего для таблеток. Это вопрос подробно освещен В.Г Ганделем (1968). Согласно его исследованиям, оптимальное количество разбавителей выводится на основе измерения индекса прочности таблеток к их весу. Например, для таблеток димедрола по 0,005 г с разбавителем кальция гидрофосфатом, масса таблеток должна быть 0,2 г. Как показывают данные табл. 4, только при этом отмечается оптимальная прочность таблеток.

Таблица 4 - Индекс прочности (Кп)

Масса табл., г	0,1	0,15	0,2	0,25	0,3	0,35	0,4	0,5
Прочность, кг	3,0	5,0	7,5	7,5	8,0	9,0	9,5	12,5
Кп	30,0	33,3	37,5	30,0	26,6	25,7	23,7	25,0

Однако считать универсальной эту систему нельзя. Некоторые выпускаемые промышленностью таблетки все еще содержат необоснованно завышенные количества ВВ. Это объясняется эмпирическим подходом к технологии таблеток без достаточной

дифференциации и учета ряда технологических и других свойств прессуемых лекарственных порошков. Индивидуальный подход к технологии таблеток может привести к значительному уменьшению количества вспомогательных веществ без ущерба для качества готовой продукции.

За счет уменьшения количества ВВ улучшаются показатели качества таблеток, достигается определенный экономический эффект как за счет снижения количества ВВ, так и за счет рационального использования тары и транспортных услуг.

**РАЗБАВИТЕЛИ.** Положительные технологические характеристики кальция карбоната (ГОСТ 4530-48), большая насыпная плотность, малая степень уплотнения, относительно плохая сцепляемость частиц, бесцветность, отсутствие запаха и вкуса позволяет использовать его в качестве разбавителя для таблеток вообще, и в частности, для приготовления таблеток из лекарственных веществ, применяемых в малых дозировках. В данном случае наиболее приемлемым связывающим веществом является крахмальный клейстер 5-10%-ной концентрации, при котором отмечаются оптимальные показатели качества таблеток, особенно хорошая растворимость в широком диапазоне давления прессования, что не всегда удается с применением сахара и исключается стадия опудривания... Применение желатина хотя и обеспечивает достаточную прочность и легкую распадаемость таблеток, но не придает должной прочности краям таблеток в сравнении крахмальным клейстером. Худшие результаты получены в случае применения натрий-КМЦ, при которой таблетки получают с очень плохой распадаемостью, но имеют самую низкую и почти неизменную силу выталкивания, независимо от ее концентрации.

Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) - безопасный, нерастворимый в воде, спирте и хлороформе порошок. Он безвреден, совместим со многими лекарственными веществами. В зависимости от сырья и способа получения МКЦ различают по внешнему виду, текучести, уплотняемости и фракционным составом. Перспективен в технологии.

**СВЯЗЫВАЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА.** Частицы большинства Л В имеют небольшую силу сцепления между собой и при их таблетировании требуется приложить высокое давление. Последнее часто является причиной раннего износа машин и получения некачественных таблеток.

Для достижения необходимой силы сцепления между, при сравнительно небольших давлениях, к таблетлируемым препаратам

прибавляют связывающие вещества, которые, заполняя межчастичное пространство, увеличивают контактируемую поверхность частиц. Особое значение имеют связывающие вещества при прессовании сложных порошков, которые в результате работы машины могут расслаиваться, что приводит к получению таблеток с разным содержанием входящих ингредиентов. Рациональность применения связывающих веществ и их количества зависят от физико-химических свойств прессуемых веществ.

Существует сухие и жидкие связывающие вещества. Сухие связывающие вещества стали применяться сравнительно недавно. Так описано применение сухого полиэтиленоксида «таблетола» (смесь крахмала, декстрина и амилопектингликолята натрия), амилазы, микрокристаллической целлюлозы.

Применение сухих связывающих веществ открывает большие возможности и упрощения производства таблеток и представляет практический интерес. К сожалению, таких веществ очень мало, их не применяют для сложного состава, поэтому в производстве таблеток пользуются жидкими связывающими веществами: водой, спиртом разной крепости, раствором сахара и различными коллоидными растворами.

Обычно для легкорастворимых препаратов применяют воду, для гигроскопических и некоторых нестойких препаратов - спирт разной крепости.

Для связывания частиц малорастворимых и нерастворимых препаратов ввиду недостаточной смачиваемости их контактируемой поверхности вода не может выполнять роль мостика между частицами и даже способна препятствовать проявлению сил сцепления. В таких случаях требуется применение других веществ, обладающих более высокой силой сцепления в данных условиях. Эти вещества, покрывая поверхности частиц тонким слоем, придают им способность сцепления между собой. К ним относятся крахмальный клейстер, растворы желатина, сахара, камеди и др., которых иногда называют склеивающими. От связывающей эффективности указанных веществ и зависит способность сцепления частиц между собой.

В литературе описано применение большого количества различных связывающих веществ. ГФХI в качестве таковых рекомендует применять воду, спирт, сахарный сироп, крахмальный клейстер, метил, ацетил целлюлозу, натрий-КМЦ и раствор желатина. Примерно такие же связывающие вещества рекомендуются в фармакопеех других стран. Наиболее широко распространенными связывающими веществами

являются крахмальный клейстер, сахарный сироп, раствор желатина или их сочетания. Такие связывающие вещества, как камедь трагаканта, агар, казеин, пектин, патока, агароид, также имевшие довольно широкое применение, в настоящее время применяются редко. Изучались ультраамилопектин, разные марки глины, альгиновая кислота и ее соли, полиэтиленгликоли, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, производные целлюлозы. Наиболее перспективным является применение производных целлюлозы.

По данным Е.Е. Борзунова и др. (1970) связывающие вещества по эффективности располагаются в следующий ряд: метилцеллюлоза (МЦ) - оксипропил-МЦ (ОПМЦ) - натрийкарбокси-МЦ - поливиниловый спирт (ЛВС) - поливинилпирролидон (ПВП) - желатин (Ж) - крахмальный клейстер (КК) - ультраамилопектин (УАП) - Н-карбоксиМЦ (Н-КМЦ).

Установлено, что эффективность действия связывающих веществ объясняется не их вязкостью, а величиной молекулярной массы. Поэтому даже концентрированный крахмальный клейстер из-за малой аутогезии (прилипанию внедрение в межчастички), объясняемой малой молекулярной массой и нелинейной структуры, недостаточно эффективен.

Вещества с макромолекулярной массой, имеющие достаточную длину линейной структуры с разветвленными функциональными группами, обеспечивают лучший связывающий эффект. Обычно размеры их молекул должны быть в пределах не ниже 3-12 А°, на которые действуют Ван-дер-Вальсовы силы взаимодействия. Этим свойством обладают вещества с молекулярной массой 500 и выше.

Желатин - представитель полимеров животного происхождения и состоит в основном из глобулярных форм молекул. В зависимости от содержания в составе желатина фибриллярных (волокнистых) форм молекул образцы желатина могут быть плохо растворимыми и нерастворимыми. Спирально-образное расположение макромолекулы желатина также не позволяет получать эластичную, ровную пленку. Последняя прочная, но хрупкая, поэтому таблетки, полученные с применением желатина, хотя и получаются прочными, но очень хрупкие, края легко деформируются.

Поливинилпирролидон (ПВП) — с молекулярной массой от 38000 до 85000, хотя и обладает линейной структурой, но из-за большой молекулярной массы его растворимость и эластичные свойства значительно ниже и особенно — ПВП-85000.

*Разрыхляющие вещества.* При прессовании лекарственных порошков резко уменьшается пористость. Это приводит к значительному замедлению растворимости при распадаемости таблеток. Следовательно, не обеспечивается требуемая скорость высвобождения лекарственных веществ из таблеток. Для улучшения распадаемости таблеток прибавляют в состав прессуемой массы так называемые разрыхляющие и улучшающие растворимость вещества.

По механизму действия разрыхляющие вещества делятся на следующие группы:

1) Адсорбирующие и набухающие. Сюда следует отнести вещества, которые при смачивании жидкостью имеют способность адсорбировать значительное количество жидкости, набухать и увеличиваться в объеме. Благодаря этому спрессованные частицы разъединяются, открывая возможность проникновения жидкости внутрь таблеток. С этой целью раньше широкое применение имели пектины, агар-агар, карраген, трагакант, желатин и др. Однако указанные разрыхляющие вещества почти вышли из употребления в силу малой эффективности.

Общепринятым разрыхлителем является крахмал. Его действие обусловлено капиллярообразующим свойством. Степень активности крахмала зависит от сортности и влагосодержания. При всех одинаковых условиях форма крахмала имеет определенное значение в его разрыхляющей эффективности. Сферическая форма картофельного крахмала создает в таблетках широкую систему микропор, чем зерна других видов крахмала, имеющих округлые, овальные и другие формы. При этом оптимальной величиной микропор в таблетках читают 800-100 мкм. При которой отмечается достаточная прочность и легкая распадаемость.

И все же крахмал нельзя признать универсальным разрыхлителем, ибо его действие зависит от растворимости и щелочности прессуемых веществ. В этих условиях крахмал оказывает обратное действие - ухудшает распадаемость таблеток. Такие явления описаны в литературе с таблетками натриевой соли ПАСК, натрия салицилата, натрия бензоата, кофеина-бензоата натрия, анальгина, бромидов, йодидов натрия и калия и др. В подобных случаях механизм замедляющего распада таблеток объясняется гелеобразованием зерен крахмала на поверхности таблеток, затрудняющей проникновение жидкости во внутрь.

2) Г азообразующие Действие этой группы разрыхлителей основано на выделении газ в результате взаимодействия карбонатов с кислотой желудочного сока или в результате взаимодействия с винной кислотой



(смесь гидрокарбоната с винной кислотой). Но технология при применении этих разрыхлителей имеет большие недостатки:

- Нельзя вводить разрыхляющие вещества до гранулирования;
- Вследствие большого количества порошка при опудривании готовых гранул таблеточная масса расслаивается в процессе прессования и прилипает к пуансонам;
- Требуется значительное количество, что приводит к увеличению массы таблеток;
- Добавка кислых и щелочных веществ может привести к химическому взаимодействию с ингредиентами состава таблеток.

Исходя из вышеизложенного, эта группа разрыхлителей применяется сравнительно редко и в основном в смеси с крахмалом находит применение для получения вагинальных и шипучих таблеток.

*Улучшающие растворимость таблеток.* К этой группе можно отнести сахар, частицы которого при контакте с жидкостью легко растворяясь, поставляют как бы каркас таблеток, который затем или разрушается, или растворяется. Поэтому сахар следует считать не разрыхлителем, а солиubilизатором. А так как скорость растворения этих таблеток строго зависят от усилия прессования, поэтому трудно получать таблетки, удовлетворяющие современные требования.

К сожалению, большинство лекарственных порошков прессуется на основе сахара, что не только затрудняет получение легко распадающихся таблеток, но значительно осложняет процесс прессования - наблюдается прилипание к пресс-инструменту и быстрый износ. Поэтому представляют большой интерес исследования. Направленные на замену сахара легко прессующимися ВВ.

То же следует отнести к хлориду натрия, применяемого одновременно как в качестве разбавителя, так и улучшающего растворимость таблеток (таблетки асалина).

Гидрофилизирующие вещества. К этой группе следует отнести различные поверхностно-активные вещества (ПАВ):

Действие ПАВ основано на улучшении смачиваемости, благодаря снижению поверхностного натяжения на границе таблеток и жидкости и проникновению жидкости вглубь таблеток.

Эффективность действия этих веществ обусловлена их адсорбционными слоями на поверхности частиц веществ и стенках капиллярной системы. Суммарная величина последней зависит от усилия прессования.

Во многих случаях применение только одних ПАВ не обеспечивает распадаемость таблеток. Особенно это сказывается в случаях прессования гидрофобных веществ. Поэтому для достижения удовлетворительной распадаемости таблеток необходимо вводить и такие ВВ, которые создают определенную капиллярность и набухаемость. Так для получения таблеток из гидрофильных лекарственных веществ целесообразно сочетать капиллярообразующие с набухающими и смачивающими веществами. Применением последней композиции получен хороший результат при получении таблеток этоксида.

Обычно разрыхляющие вещества прибавляют к гранулам, но иногда их вводят в таблетлируемую массу до увлажнения. С точки зрения равномерного распределения разрыхлителя, более целесообразным является введение их до гранулирования. Однако при увлажнении и сушки гранулята возможно частичное уменьшение эффективности разрыхлителя. Поэтому способы введения разрыхлителей находятся в зависимости от конкретных условий.

В зависимости от особенностей химического строения и электрохимического поведения ПАВы разделяют на ионогенные, амфотерные и неионогенные. Ионогенные соединения в свою очередь делят на анионоактивные и катионоактивные в зависимости от того, где находится активная часть молекулы в анионе или в катионе.

К *анионоактивным* веществам относятся щелочные и аммониевые соли жирных и сульфоновых кислот, натриевые соли сульфозэфиров нормальных первичных алифатических спиртов (алкилсульфаты), которые вошли в американскую (натрий лаурил сульфат) и немецкую (натрий стеарилсульфат) фармакопеи, а также натриевые соли эфиров сульфоянтарной кислоты (натрий диоктилсульфосукцинат).

Благодаря высоким смачивающим и эмульгирующим свойствам анионные ПАВ используются для получения стойких лекарственных форм с неполярными или анионными лекарственными веществами.

К Катионным — относят соли четвертичных аммониевых оснований (инвертные мыла) и четвертичные фосфониевые основы. Однако, отличаясь высокой поверхностной активностью, эта группа соединений находит ограниченное применение в фармацевтической практике из-за возможного химического взаимодействия с лекарственным веществом и наличия раздражающего действия на кожу. Они имеют бактерицидное действие и могут применяться как консерванты и дезинфицирующие средства.

Молекулы **амфотерных ПАВ** (белки, лецитин и др.) имеют как анионные, так и катионные полярные группы, связанные с углеводородными группами. Поверхностная активность этих веществ зависит от pH среды: в кислой среде они выступают как катиониты, а в щелочной - как аниониты. Их применение в практике ограничивается вследствие легкого повреждения микроорганизмами.

К **неионогенным ПАВ** относят оксипропилированные производные большого ряда органических соединений (глицериды высокомолекулярных жирных кислот, моноэфиры сахарозы, неполные эфиры высокомолекулярных жирных кислот с многоатомными спиртами и др.). Неионогенные вещества химически индифферентны, малочувствительны к изменению pH среды, стойкие, смешиваются с большим количеством лекарственных веществ, характеризуются широким диапазоном растворимости. В сравнении с остальными ПАВ они наиболее индифферентны по отношению к организму.

**Скользкие и смазывающие (антифрикционные) вещества.** Вещества, входящие в эту группу, объединяемые общим названием «антифрикционные» ВВ, обладают различным действием и применяются для преодоления внутреннего и внешнего трения.

Для уменьшения внутреннего трения применяют крахмал, тальк, обезжиренный молочный порошок, ликоподий, каолины, талькумин (силикат алюминия), бентонит, борную кислоту, аэросил и различные виды крахмала. Но среди них наиболее активным является картофельный крахмал. Оказывая положительное влияние на преодоление внутреннего трения, некоторые из них, при длительном применении лекарств, могут вредно действовать на организм больного. Так, тальк, каолин и бентонит и др. силикаты раздражают слизистую оболочку ЖКТ., что может привести к образованию гранулем, могут снизить действие алкалоидов за счет адсорбции и др.

Учитывая это обстоятельство, многие исследователи предлагали заменить частично или полностью тальк обезжиренным молочным порошком, политетрафторэтиленом (Alрег и др.), крахмалом или крахмальной пудрой, аэросилом, ПЭО.

Аэросил имеет сферическую или почти сферическую форму, а такие вещества обладают свойством снижать внутреннее трение, поэтому аэросил, как и картофельный крахмал, увеличивает текучесть порошка. Количество аэросила должно составлять примерно столько, сколько необходимо для обеспечения мономолекулярной пленки на поверхности

гранул, а это соответствует по расчетам Таваша (1963) 0,1-0,5% к массе гранул. Эффективность действия скользящих оценивается по измерению текучести гранул через специальную воронку или по углу естественного откоса свободно насыпанного порошка.

Установлено, что при равных условиях эффективность скользящих зависит от их количества. Оптимальный скользящий эффект наблюдается при определенном его содержании. Изменение этого количества резко ухудшает скользящие свойства таблетуемого материала. Способы введения скользящих в таблетуемую массу зависят от свойств прессуемых масс, но обычно их добавляют к готовым гранулам и этот способ является наиболее эффективным.

*Смазывающие* для улучшения выталкивания таблеток из пресс формы и предотвращения прилипания, а также для обеспечения долговечности штампующих деталей применяют смазывающие вещества. К таким относят парафин, стеарин, масло какао, стеараты кальция и магния и др. Кроме того, предлагали силиконовую жидкость, поливинилпирролидон, полиэтиленоксиды, синтетические воски, глайтол. Эти вещества не только снижают трение на контактных участках, но значительно облегчают деформацию частиц, вследствие адсорбционного понижения их прочности. Механизм такого действия объясняется проникновением смазок в микрощели частиц, что благоприятно отражается на развитии процесса деформации, обеспечивая при этом равномерное распределение давления прессования.

Эффективность смазывающих веществ оценивается по уменьшению выталкивающей силы нижнего пуансона и может выражаться коэффициентом эффективности, представляющем отношение выталкивающей силы нижнего пуансона к давлению прессования верхнего пуансона. Чем меньше значение этих соотношений, тем эффективнее применяемые смазывающие вещества.

По эффективности, применяемые смазывающие располагают в следующий ряд последовательности: кальция стеарат - стеариновая кислота - вазелиновое масло — тальк - твин-80 - полиэтиленоксид 4000. Считают, что тальк обладает скользящим и смазывающим действием. При сочетании вазелинового масла с тальком частицы последнего сглаживают неровную металлическую поверхность. Нерастворимые скользящие и смазывающие более эффективнее, чем растворимые. Но они ухудшают скорость распадаемости таблеток и значительно повышают или уменьшают прочность. Сочетание смазывающих (вазелиновое масло) с

твином-80 (99,8-0,2) создает благоприятные условия связывающего эффект и смачиваемой активности.

Эффективность действия антифрикционных ВВ зависит от их дисперсности. Чем выше их дисперсность, тем больше вероятность распределения и обволакивания ими гранул.

*Тальк* Применяемый тальк имеет величину частиц от 0,3 до ЮОмкм и дисперсный - 0,3-5 мкм. Высокодисперсный тальк является объемистым липким, с большими адгезивными свойствами. Насыпная плотность высокодисперсного талька на 35% меньше обычного (исходный 530 кг/м<sup>3</sup> высокодисперсный 340 кг/м<sup>3</sup>)-<sup>2</sup>.

*Кальция стеарат* - имеет величину частиц 8-10 мкм. Наряду с этим испытывался дисперсный кальция стеарат с величиной частиц 2-5 мкм. Последний более липкий, но насыпная плотность практически не отличается и в обоих случаях равна 170 кг/м<sup>3</sup>. Применение высокодисперсных ВВ для улучшения сыпучести таблетлируемых масс представляет определенный интерес.

Высокодисперсный крахмал и тальк являются более эффективными скользящими средствами. По активности действия 1% высокодисперсного талька (0,3-5 мкм) примерно был равноценен 3% талька дисперсностью 0, 3-100 мкм (экономия составят 300%). Аналогичная картина наблюдается на примере применения крахмала.

С увеличением количества скользящих веществ увеличивается и сыпучесть порошка. В случае применения высокодисперсного крахмала в количестве 2 и 3 %, разница в сыпучести порошка почти не отмечается.

Вспомогательные вещества в фармации применяется не только для формирования эксплуатационной формы, но и для достижения основной проблемы создания лекарственных средств: улучшение биофармацевтических свойств. При ряде заболеваний особенно важно поддержание строго определенной концентрации действующего вещества в крови на определенном уровне в течение длительного времени. Для большинства лекарственных веществ, являющихся низкомолекулярными соединениями, фармакологический эффект однократно принятого препарата, по данным Р.И. Мустафина (1995) сохраняется в среднем в течение 3-6 часов. Продление терапевтического эффекта препарата достигается увеличением дозы лекарственного вещества или кратности его введения, что, естественно, повышает вероятность развития побочных эффектов (С.Н. Голиков, Г.А. Гурьянов, В.К. Козлов. 1989), вызванных колебаниями концентрации действующего вещества в крови. Одним из

наиболее рациональных путей повышения терапевтической эффективности лекарственных препаратов является применение их в пролонгированных формах, имеющих ряд преимуществ перед обычными препаратами. Применение их приводит к достижению терапевтического эффекта при снижении кратности приемов, позволяет избежать колебания концентрации действующего вещества в крови, уменьшает токсичность и вероятность возникновения побочных реакций. Кроме того, сокращение частоты приема препаратов улучшает выполнение больными режима лечения (Главатских С.А., 1993; Кириш Ю.Э., 1985).

В настоящее время в зависимости от принципов воздействия на фармакокинетику, биодоступность и метаболизм лекарственных средств принято выделять три основных подхода к созданию пролонгированных лекарственных препаратов: физиологический, химический и технологический. Во всех случаях пролонгирования действия лекарственного вещества определенная роль принадлежит к вспомогательным веществам. Так, при созданиях матричных таблеток, получивших свое название в связи с тем, что лекарственное вещество равномерно распределено в непрерывной сетчатой структуре (матрице), образованной вспомогательными веществами (Тенцова А.И., Добротворский А.Е., Егорова С.Н., 1985). При этом компоненты матрицы могут быть растворимы или нерастворимы в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). В последнем случае матрица выводится из организма неизменной виде пористой губки. В обоих случаях матрица является барьером, ограничивающим контакт ЛВ с внутренней средой ЖКТ и контролирующим высвобождения активного компонента. Однако если в первом случае высвобождения осуществляется за счет медленного растворения, как ЛВ, так и компонентов матрицы, то во втором случае — за счет диффузии через поры матрицы. Пористость матрицы, зависящая от величины давления прессования, измельченности компонентов матрицы и наличия или отсутствия вспомогательных легкорастворимых веществ (порообразователей), оказывает значительное влияние на скорость высвобождения ЛВ.

По физико-химическим свойствам матрицы можно классифицировать на гидрофильные, гидрофобные и инертные. Для получения гидрофильных матриц используют набухающие полимеры: производные целлюлозы (гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу), альгиновую кислоту и ее натриевую соль, хитозан, агар-агар, полимеры акриловой кислоты

(карбопол), винилпирролидон и др. (Беляев Е.Ю. 2000; Метелица В.И., Давыдов А.Б. 1989). Гидрофобные матрицы получают из натуральных восков, синтетических моно-, - ди и триглицеридов, гидрированных растительных масел, жирных спиртов (Кирш Ю.Э., Соколова Л.В. 1983; Селезнев Е.Ф., Коробков Е.С. 1978). Поливинилхлорид, полиэтилен, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, сополимеры винилацетата, винилхлорида и др. (Тенцова А. И., Добротворский А.Е., Егорова С.Н., 1985) образуют инертные матрицы, нерастворимые в ЖКТ. Помимо высокомолекулярных органических соединений при создании инертных матриц могут быть использованы также неорганические нетоксичные вещества, такие как двузамещенный фосфат кальция, сульфат кальция, аэросил, сульфат бария. Для регулирования времени высвобождения лекарственного вещества из таблеток, как правило, в матрицу включают смеси растворимых и нерастворимых полимеров. Так, Денисов А.А. (2000) при разработке пролонгированных таблеток Дифетура было показано, что независимо от технологии производства (грануляция в псевдокипящем слое или прямое прессование), матрица, содержащая микрокристаллическую целлюлозу и Метоцель К100М (аналог гидроксипропилметилцеллюлозы) в определенном соотношении, обеспечивает постепенное высвобождение действующего вещества в течение более 8 часов.

Широкое распространение зарубежом в качестве основ для матриц получили сополимеры метакриловой и акриловой кислот. Среди них особое место занимает «Эудрагит» производства фирмы «Rohm Pharma», Германия. Эудрагит выпускается в различных модификациях, имеющих различные назначения. Так, на основе анионных сополимеров (эудрагита S и L) разработан способ получения пролонгированных таблеток, содержащих два вида гранулятов. Один из гранулятов, условно названный «удерживающим», состоит из вышеуказанных сополимеров, а другой, названный «основной» представляет собой физическую смесь карбопола и полиэтиленгликоля. Отдельным исследованиям (Патент США 4708874, 1987) показано, при изменении соотношения «удерживающей» и «основной» фаз изменяется скорость высвобождения действующего вещества. Важной характеристикой эудрагида S и L является их способность оставаться нерастворимыми в кислой и медленно растворяться в нейтральной и слабощелочной средах, что позволяет использовать их также при создании кишечнорастворимых покрытий. Для пероральных форм с замедленным по времени и зависимым от pH

высвобождением активных веществ применяются также эудрагид RS и RL, представляющие собой катионные сополимеры сложных эфиров акриловой и метакриловой кислот с небольшим содержанием аммониевых групп. Данные сополимеры могут быть смешаны в любых соотношениях, что широко используется для достижения равномерного высвобождения лекарственного вещества при прохождении таблетки по ЖКТ.

Среди полимеров, используемых в качестве матрицеобразующих компонентов, особый интерес представляют интерполимерные комплексы (ИПК), являющиеся продуктами взаимодействия химически комплиментарных макромолекул - полианионов и поликатионов или доноров и акцепторов протонов. В настоящее время на основе композиционного полимерного носителя (КПН), представляющего собой интерполимерный комплекс полиметакриловой кислоты и полиэтиленгликоля, разработаны матричные таблетки пролонгированного действия шротивоастматические препараты «Теопэк» и «Комбипэк», противовоспалительный препарат «Ортопэк», антиаритмический препарат «Хинипэк» и др. Были опубликованы работы, подтверждающие возможность использования ИПК в качестве полимерных покрытий на кишечнорастворимые таблетки (Катаева Н.Н. 2000).

Еще одним из широко используемых подходов при получении пролонгированных лекарственных форм для перорального применения является микрокапсулирование и микрогранулирование. Помимо обеспечения пролонгирования, данный процесс используется для маскировки вкуса и запаха лекарственных веществ, предохранения их от воздействия внешних факторов, увеличивая тем самым сроки хранения нестабильных веществ, предотвращения несовместимости и раздражающего действия на ЖКТ и др. В качестве оболочек используют натуральные и синтетические полимеры: желатин, гуммиарабик, крахмал, ПВП, КМЦ, спирт поливиниловый, силиконы, этилцеллюлозу, ацетилцеллюлозу, полиэтилен, полипропилен, полиметакрилат, полиамид, парафин, спермацет и др. Микрокапсулы могут быть дозированы в твердые желатиновые капсулы или спрессованы в таблетки.

Присутствие вспомогательных веществ может оказывать влияние на биодоступность лекарственных веществ. Например, известно, что введение больших количеств сахарозы в отдельных случаях приводит к снижению всасываемости некоторых действующих веществ. Были изучены влияние вспомогательных веществ — сахарозы, сорбитола и фруктозы на относительную биодоступность бензоата натрия из растворов



при пероральном введении. Оказалось, что биологическая доступность бензоата натрия (AUC) из растворов, содержащих сахарозу и сорбитол, мало отличалась от таковой из водного раствора; фруктоза и ее смесь с сорбитолом приблизительно в 1,5 раза снижали биодоступность бензоата натрия.

Полисорб - медицинский сорбент нового поколения на основе высокодисперсного кремнезема. Препарат разработан украинскими учеными и выпускается ЗАО «Полисорб» (Челябинск) в виде порошка в полиэтиленовых пакетах и стеклянных флаконах. Свойства полисорба связывать воду, белки и микроорганизмы обуславливает ранозаживляющее и противовоспалительное действие препарата. Это позволяет использовать его в хирургии, дерматологии гинекологии и в других областях медицины. Однако при применении порошка полисорба возникают неудобства, связанные с его легкой распыляемостью и малой насыпной массой. Это неудобство было устранено с помощью преобразования полисорба в гель. Гель содержащий 10 % полисорба при добавлении пропиленгликоля, полиэтиленоксидов ПЭО-400 и ПЭО-1500 повышает адсорбционную активность полисорба по сравнению с контролем -порошком полисорба. Установлено, что гель данного состава обладает выраженной адсорбционной активностью, равной 228,6 мг/г (119,6 %) и продолжительным дегидратирующим эффектом - 162 % за 8 - 10 часов, что позволило рекомендовать его для лечения ран и ожогов в I -й фазе раневого процесса. Для придания гелю обезболивающего и антимикробного действия в его состав вводили анестетики (тримекаин и анилокаин) и антисептики (хлоргексидина биглюконат и фурациллин). В присутствии тримекаина или хлоргексидина биглюконата адсорбционная активность гелей повысилась, соответственно на 126,8 и 19,3 %.

Биофармацевтическая оценка геля по кинетике высвобождения тримекаина была проведена методом равновесного диализа по Кривчинскому. Исследования показали, что высвобождения тримекаина из геля начинается сразу же, в начале эксперимента, через 30 мин высвобождается до 36 % тримекаина, через 2 ч его содержание в диализате составляет уже 70 %. Через 1 сут тримекаин высвобождается полностью, что подтверждает отсутствие его сорбции на полисорбе. Таким образом, высвобождения тримекаина носит пролонгированный характер, что благоприятно при использовании геля в I-ой фазе раневого процесса.

## Контрольные вопросы

1. Роль вспомогательных веществ при приготовлении лекарственных форм. Влияние природы вспомогательных веществ на скорость всасывания лекарственных средств и эффективность действия различных лекарственных форм.
2. Значение технологических процессов при приготовлении лекарственных форм и их влияние на терапевтическую активность лекарственных веществ.
3. Влияние вспомогательных веществ и технологических операций на стабильность лекарственных форм.
4. Понятие о терапевтической неэквивалентности лекарственных форм.
5. Определение абсолютной и относительной биологической доступности лекарств.
6. Можно ли скорость высвобождения лекарственного вещества рассматривать как фактор биологической доступности лекарства?

## Рекомендации к выполнению задания

Влияние вспомогательных веществ (химической природы мажоранты основы) на высвобождение из мази лекарственных препаратов (аминоацетилсалицилатов, местных анестетиков и др.), которые образуют продукты с реактивами, удобно определять методом прямой и в агаровый гель, который известен под названием метода "пластинок".

Приготовление геля и агаровых пластинок приведено на примере

## Приготовление мазей №2

Мази со стрептоцидом готовят 10 % концентрации с использованием основ различной природы.

Степень дисперсности стрептоцида в обеих мазях 0,1 мкм, способствующая более полному высвобождению его из лекарственной формы, как это было установлено 2 методами в опытах «in vitro»

Для лучшей наглядности результатов эксперимента используют мазевые основы с хорошими и слабо выраженными диффузионными свойствами, например, гель метилцеллюлозы и вазелин или эмульсионная основа по прописи Е.Н. Кутумовой и вазелин.

Водорастворимые основы, содержащие метилцеллюлозу или натрий-карбоксиметилцеллюлозу готовят в два этапа: сначала получают гель, для чего порошок ВМС заливают дистиллированной водой (половинным количеством согласно прописи), нагретой до температуры 70 °С, а затем через 30-40 минут к образовавшемуся гелю добавляется остальное количество воды и глицерина. Смесь все время тщательно перемешивается с помощью механической мешалки.

Эмульсионная основа вода, - вазелин по прописи Е.Н. Кутумовой, состоящая из 10 % эмульгатора Т-2, 30 % воды и 60 % вазелина, готовится следующим образом: в фарфоровой чашке на водяной бане расплавляется эмульгатор Т-2, затем сплавляется с вазелином. Сплав переносится в химический стакан, в который тонкой струей при постоянном перемешивании добавляется дистиллированная вода, подогретая до 60-70 °С. При эмульгировании смесь охлаждают, помещая стакан с мазью в пластмассовую емкость микроизмельчителя тканей РТ-2, в которой находится холодная вода (17-18 °С). Перемешивание производится со скоростью 3000 об./мин до охлаждения эмульсии и получения однородной сметанообразной массы.

При приготовлении мази часть основы, примерно равная массе вещества, подплавляется в фарфоровой чашке на водяной бане и тщательно смешивается в ступке со стрептоцидом, предварительно измельченным со спиртом до размера частиц 0,1 мкм. Затем добавляется остальная основа (по частям) и готовая масса перемешивается до охлаждения.

*Определение скорости высвобождения стрептоцида из мазей методом "агаровых пластинок"* проводят согласно методике.

Результаты измерений подвергают математико-статистической обработке.

*Таблица 5 - Диффузия стрептоцида из мазей, приготовленных на различных мажевых основах*

Мажевая основа	Диаметр окрашенной зоны, мм		
	1 час	2 часа	3 часа
Эмульсионная	18,5 ± 0,29	24,0 ± 0,29	28,3 ± 0,38
Вазелин	16,17 ± 0,19	19,5 ± 0,58	21,7 ± 0,38

**Выводы:** С помощью метода диффузии в агар установлено, что скорость высвобождения стрептоцида из мази на эмульсионной основе выше, чем из мази на вазелине при одной и той же степени дисперсности частиц лекарственного вещества.

Таким образом, данный метод может служить ориентиром для правильного подбора мажевых основ в технологии мазей.

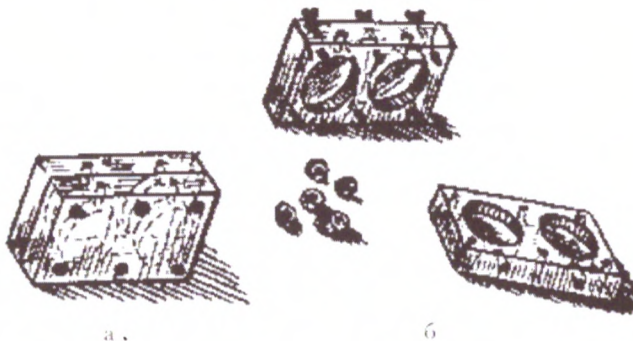
**Пример №2:** Установление влияние химической природы вспомогательных веществ на процесс высвобождения лекарственных препаратов из мазей методом диализа через полупроницаемую мембрану.

### **Методические рекомендации к выполнению задания**

Для оценки степени высвобождения лекарственных веществ из мазей в зависимости от природы применяемой мажевой основы пригоден метод диализа (прямой диффузии через мембрану) с последующим определением диффундированного в раствор вещества различными физико-химическими методами (фотометрическим, спектрофотометрическим). Метод диализа позволяет стандартизовать условия проведения исследований и приблизить их максимально к биологическим условиям.

Определение степени высвобождения стрептоцида из мазей, приготовленных с использованием в качестве основ вазелина и эмульсионной основы Кутумовой методом диализа через целлофановую мембрану проводят через 0,5; 1,5; 2,5 часа от начала диализа аналогично описанному в задании № 2 (занятие №1).

Отбор проб из рецепторных ячеек производят через 0,5; 1,5; 2,5 часа от начала диализа, восполняя водой отобранный раствор. Пробы диализата анализируют на содержание стрептоцида.



*Диализатор в собранном виде (а) и разобранном (б)*

### **Количественное определение стрептоцида**

В мерную колбу емкостью 50 мл вносят 1 мл анализируемого диализата и доводят физиологическим раствором (0,9 % раствор натрия хлорида) до метки.

Оптическую плотность растворов измеряют на спектрофотометре СФ-26 или другой марки в кювете с толщиной слоя 10 мм при длине волны 250 нм и температуре 20°C. В качестве раствора сравнения используют диализат, полученный при пропускании физиологического раствора через мазовые основы, не содержащие лекарственные вещества. Количество стрептоцида (мкг/мл) определяют с помощью калибровочного графика по найденной величине оптической плотности.

#### Построение калибровочного графика

Для построения калибровочного графика 0,1 г (точная навеска) стрептоцида помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, добавляют 20 мл физиологического раствора и 1 мл насыщенного раствора натрия карбоната. После растворения вещества объем доводят физиологическим раствором до метки. В 1 мл полученного раствора (А) содержится 1 мг (100 мкг) стрептоцида. 1 мл раствора А разбавляют физиологическим раствором в мерной колбе до 50 мл (раствор Б). Затем готовят рабочие

стандартные растворы: 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 мл раствора Б помещают в пикнометр емкостью 10 мл и доводят физиологическим раствором до метки. Получают серию растворов с содержанием стрептоцида 1, 2, 3, 4, 5, 6 мкг/мл.

Далее поступают, как указано ниже (рис.9).

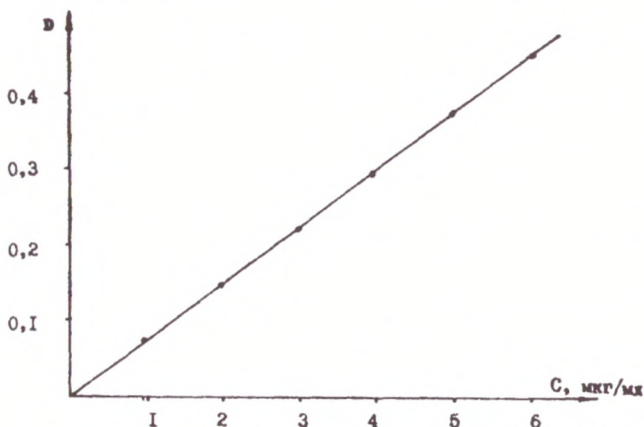


Рисунок 9. Калибровочный график для количественного определения стрептоцида

Расчет количества стрептоцида ( $X$ , мг %>), высвободившегося из мази за определенный промежуток времени, производят по формуле:

$$* = \frac{C \text{ и } 100}{10^4 \cdot v_i} + Y \quad (1)$$

где,  $C$  — содержание стрептоцида в мкг/мл, найденное по калибровочному графику;

$V$  - объем испытуемого раствора, мл (50 мл);

$V_1$  - объем диализата, отобранного для анализа, мл (1 мл);

$X$  — количества стрептоцида, содержащееся в ранее отобранном диализате, мкг/мл.

**Примечание:** при расчете содержания стрептоцида, высвободившегося за первые 0,5 часа,  $X=0$ .

Таблица 6 - Диффузия стрептоцида из мазей, приготовленных на различных мазевых основах

Мазевая основа	Количество высвободившегося стрептоцида, мг %		
	0,5 часа	1,5 часа	2,5 часа
Эмульсионная	3,75	10,50	15,60
Вазелин	2,00	4,40	7,05

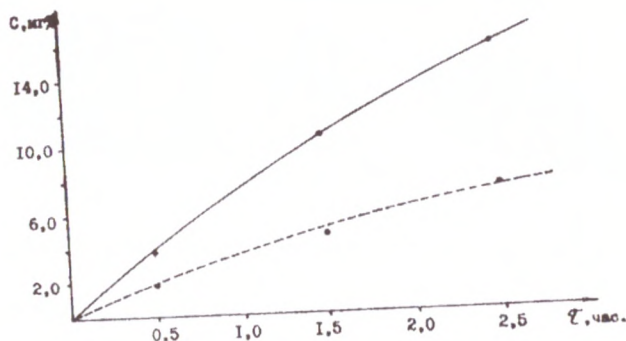


Рисунок 10. Степень высвобождения стрептоцида из мазей в зависимости от природы мазевой основы

\_\_\_\_\_ мазь на эмульсионной основе;  
 - мазь на вазелине.

**Выводы:** На основании проведенных исследований по изучении влияния природы мазевой основы из степени высвобождения стрептоцида из мазей методом диализа установлено, что степень высвобождения стрептоцида из мази на эмульсионной основе значительно выше, чем из мази на вазелине. Результаты по методу диализа подтверждают результаты, полученные методом "агаровых пластинок".

Полученные данные свидетельствуют о необходимости учета данного фармацевтического фактора - природы мазевой основы в технологии мазей для получения максимального терапевтического эффекта.

**Пример №3:** Установление влияние химической природы мазевой основы на скорость всасывания лекарственных веществ из мазей в кровь животных методом «in vivo».

## Методические рекомендации к выполнению задания

Влияние вспомогательных веществ (природы мазевой основы) на процесс высвобождения и кинетику всасывания лекарственных веществ также легко установить и в модельных опытах на животных, как и влияние других фармацевтических факторов.

Объектом исследования служат 10 %-е стрептоцидовые мази, приготовленные с использованием в качестве основ вазелина и эмульсионной основы по прописи Е.Н. Кутумовой.

Приготовление мазей проводят аналогично описанному в задании

№1.

Степень дисперсности стрептоцида в обеих мазях 0,1 мкм, которая способствует более полному высвобождению действующего вещества из лекарственной формы, как это было установлено в опытах «in vitro» на лабораторном занятии № 1.

Выбор в качестве объекта сульфаниламидного препарата объясняется легкостью его определения в крови экспериментальных животных (мыши, крысы, кролики, собаки). В связи с тем, что цель исследования - изучение влияния вспомогательных веществ на кинетику всасывания препарата, рекомендуется в опыте использовать кроликов (2-3 кролика на каждый эксперимент). Для упрощения эксперимента (только в учебных целях) можно ограничиться одним кроликом для каждого образца лекарственной формы.

Опыт проводят на 2-х кроликах породы Шиншилла примерно одинаковой массы и возраста. Животных предварительно взвешивают и данные записывают в дневник.

Животным на освобожденный от шерсти участок кожи размером 5x5 см (в нижней части спины) наносят мазь из расчета 0,5 г/кг. Мазь втирают стеклянной лопаточкой или пластмассовым шпателем. Забор крови производят после нанесения мази через 0,5; 1,0 и 2,0 часа.

Количественное определение сульфаниламидов в крови проводят колориметрическим методом. Метод основан на получении окрашенного соединения в результате сочетания диазотированного сульфаниламида с ацетилированной Н-кислотой (1,8 - аминооксинафталил - 3, 6 - дисульфокислота). В случае отсутствия Н-кислоты она может быть заменена резорцином (Пономарев В.Д. и соавт., 1971).



## Определение стрептоцида в крови

В сухие специальные пробирки (для центрифуги) наливают 3,8 мл дистиллированной воды, из микропипетки добавляют 0,2 мл крови, взятой из ушной вены кролика, перемешивают, ополаскивая микропипетку содержанием пробирки 2-3 раза и оставляет на несколько минут до полного гемолиза. Для осаждения белков добавляют 1 мл 15 % раствора трихлоруксусной кислоты, тщательно взбалтывают и центрифугируют в течение 10 минут при 6000 об/мин. В пробирки наливают 2,5 мл центрифугата, 0,1 мл 0,5 % раствора натрия нитрита и тщательно перемешивают. По истечении 10 минут прибавляют 0,1 мл 40 % раствора мочевины и вновь перемешивают.

Через 10 минут к пробам прибавляют по 1,5 мл насыщенного раствора натрия ацетата и 0,25 мл 0,5 % раствора резорцина и оставляют на 15 минут (при добавлении очередного реактива содержимое тщательно перемешивается с помощью стеклянной палочки или взбалтыванием). Оптическую плотность раствора измеряет с помощью прибора ФЭК-56 ПК (синий светофильтр № 4, кюветы с поглощающим слоем 10 мм) или другого аналогичного. Параллельно проводят фотоколориметрирование контрольной, пробы, не содержащей стрептоцида, обработанной аналогично опытным образцам, т.е. к 4 мл воды прибавляется 1 мл 15 % раствора трихлоруксусной кислоты, 0,2 мл 0,5 % раствора натрия нитрита, 0,2 мл 40 % раствора мочевины, 3 мл насыщенного раствора натрия ацетата и 0,5 мл 0,5 % раствора резорцина. Контрольная проба готовится параллельно опытной с соблюдением всех этапов работы.

### Построение калибровочного графика

Для построения калибровочной кривой 0,01 г (точная навеска) препарата, взятого на аналитических весах, количественно переносят в сухую мерную колбу на 2000 мл, растворяют в части дистиллированной воды и доводят до метки дистиллированной водой при тщательном перемешивании. В 1 мл такого раствора (А) содержится 50 мкг стрептоцида. Из исходного раствора А готовят рабочий раствор В. Для этого 10 мл раствора А вносят в мерную колбу на 100 мл и приливают дистиллированную воду до метки при постоянном перемешивании. В 1 мл такого раствора В содержится 5 мкг стрептоцида. Для построения калибровочного графика в ряд пробирок вносят 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0 мл раствора В и, прибавляя дистиллированную воду (3,0; 2,5; 2,0; 1,5; 1,0 мл

соответственно), доводят растворы до общего объема 4 мл. Содержимое обеих пробирок перемешивают и добавляют по 1 мл 15 % раствора трихлоруксусной кислоты. Из каждой пробирки отбирают 2,5 мл раствора, переносят в чистые сухие пронумерованные пробирки, к каждой пробе прибавляют при энергичном встряхивании 0,1 мл 0,5 % раствора натрия нитрита и через 10 минут 0,1 мл 40-56 раствора мочевины. Все дальнейшие операции проводят аналогично описанным выше.

Измерив плотность растворов, строят калибровочный график. По оси абсцисс откладывают известные концентрации стрептоцида в растворе (мкг/мл), а по оси ординат - соответствующие им показания оптической плотности раствора.

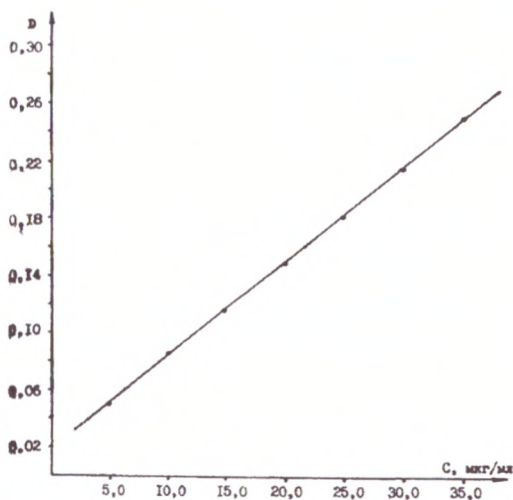


Рисунок 11. Калибровочный график для количественного определения стрептоцида в крови

Количество стрептоцида ( $X$ , мкг/мл), высвободившегося из мази, определяют по формуле:

$$x = \frac{C \times V \times X \times K}{V_j \times X_a} \quad (2)$$

где:  $X$  — количество стрептоцида в крови, мкг/мл

C - количество вещества, определенное по калибровочному графику, мкг/мл;

V - общий объем центрифугата, мл (5 мл);

V<sub>1</sub> - количество центрифугата, взятое для определения стрептоцида, мл (2,5 мл);

a - количество крови, взятое в опыте, мл (0,2 мл);

K - количество мл крови, на которое производится расчет, обычно на I или 100 мл (в нашем опыте на I мл).

Пример расчета:

Оптическая плотность (среднее из трех измерений) в определяемой пробе равна 0,06, что соответствует по калибровочному графику 7,0 мкг/мл стрептоцида. Подставляя данные опыта в формулу, получаем:

$$X = \frac{7,0 \times 5 \times 1}{2,5 \times 0,2} = 70 \text{ мкг/мл} \quad (3)$$

Полученные результаты (среднее значение) записывают в табл. 7.

*Таблица 7 - Влияние вспомогательных веществ на всасывание стрептоцида в кровь из мазей*

Мазевая основа	Концентрация веществ в крови, мкг/мл		
	0,5 часа	1,5 часа	2,5 часа
Эмульсионная	70	102	55
Вазелин	29	46	36

Используя данные, приведенные в табл. 6, вычерчивают кривые кинетики всасывания стрептоцида в кровь в зависимости от природы используемой основы в координатах: концентрация вещества (мкг/мл) по оси абсцисс, а по оси ординат — время (ч) и делают соответствующие теоретические выводы о влиянии природы вспомогательных веществ на процесс всасывания стрептоцида.

Примечание. Для определения влияния вспомогательных веществ на процесс всасывания стрептоцида могут быть использованы различные виды лекарственных форм: мази, суппозитории, таблетки и т.д.

По принципу описанной методики можно применять лекарственные формы, содержащие другие сульфаниламидные препараты.

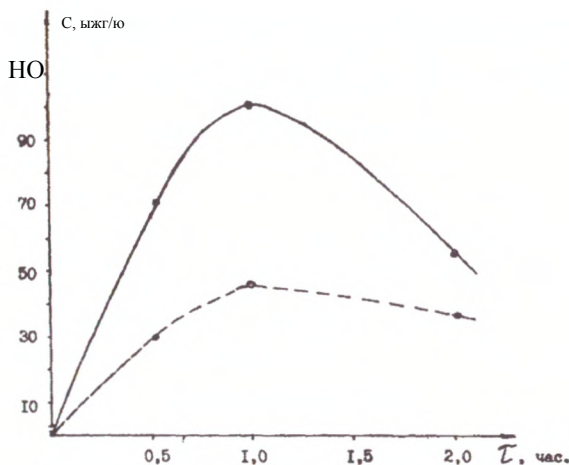


Рисунок 12. Динамика всасывания стрептоцида в кровь из мазей в зависимости от природы мазевой основы

-----мазь на эмульсионной основе;  
 ..... мазь на вазелине.

**Выводы.** На основании проведенных исследований методом «in vivo» по изучению влияния природы вспомогательных веществ (мазевой основы) на скорость всасывания стрептоцида в кровь кроликов установлено, что всасывание стрептоцида из мази на эмульсионной основе происходит значительно быстрее, чем из мази на вазелине.

Полученные результаты подтверждают выводы, сделанные ранее по эксперименту методами «in vitro» о необходимости учета химической природы мазевой основы в технологии мазей с заданными терапевтическими свойствами.

## **ВЛИЯНИЕ ВИДА ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ НА ПРОЦЕСС ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В КРОВЬ**

---

*Актуальность темы.* Вопрос о влиянии вида лекарственной формы на лечебное действие лекарственного препарата является одним из центральных в биофармацевтических исследованиях, так как если терапевтическую эффективность обуславливает лекарственное вещество, то сила биологической активности в большей степени зависит от лекарственной формы.

Назначение лекарственного средства в виде наиболее рациональной лекарственной формы позволяет обеспечить оптимальное терапевтическое действие лекарственного препарата и избежать многих побочных явлений. При необходимости быстрого лечебного эффекта врач может назначить препарат в виде инъекционного раствора. Однако в последние десятилетия значительно возросло назначение суппозиторных лекарств, ввиду явного преимущества этой лекарственной формы перед пероральными и парентеральными лекарствами, особенно в детской и гериатрической практике. Если же требуется пролонгированное действие лекарственных средств, тогда назначают их в виде других лекарственных форм (мазей, пилюль и др.). Поэтому изучение данного вопроса является весьма актуальным для формирования у провизора-технолога научно обоснованного представления о возможности замены, в случае крайней необходимости, данной лекарственной формы другой.

Пример № 1. Установление влияния вида лекарственной формы на скорость всасывания лекарственных веществ в кровь животных методом «in vivo».

### **Методические рекомендации к выполнению задания**

Лекарственная форма, представляя собой материальную форму проявления диалектического единства действующих в вспомогательных веществах и соответствующих технологических операций, оказывает существенное влияние на процессы всасывания заключенных в ней лекарственных препаратов и проявления ими нежелательного побочного

ііііствія. Учытваюа эа, біофармація тубауа прауеденія ттшателыных ісслелуауаній пра ісаааніа нууых і сауершенстванаіа суаествуауаіх іекарственнух фора с аелью таауа подбора действуауаіх і аспомогаельнух вешаств, а тааеа аехнолааіческнх операаіа, аоруаы аы абеспечнвалн опаміальнае аерапелувічесае действне леаарства.

Влнана віаа леаарственнаа фора моауа прослелднть, апраделая урууенъ конаантрааіа стрептоааа ілі норсульфааола в аровн кролаіау і харакера іа асааыванія іа мааей і суапоаіаоруев, праагоууеленнух на аднотнпнух по хнмнчесаауа прауре носнтелях (напрамер, поліэаіленаіаколях) і нанесеннух в іаанакоруах доаах.

### Праагоууеленне мааей

Мааі са стрептоаааду аоуааь 10 % конаантрааіа на основах разлнчнн, прауре (вазелнн, эмульсіонаа, ПЭА-аель і др.). В аааесае ПЭА-аеля прамернааь сплав, саааауааіа іа 80 % ПЭА-400 і 20 % ПЭА-1500. В сааае іспользуванія поліэаіленаіаколеваа основа, еа расаплауааь в фарфороваа ааша на аоааннн баае і расауоруааь в сплаве стрептоаааа пра помешнваннн стекляннн аалочаау. Аааеа мааууа переносаь в аупау і перемаешнвалуа до оаааааеннн.

### **Праагоууеленне суапоаіаоруев**

Суапоаіаоруаа аоуааь мааоуу до 2,0 (1,6 - 1,9) — аеаоуу аылауаннн. В аааесае суапоаіаоруаауа основа іспользуау: маалу аааоа, АХМ-5А, ПЭА-1500, ланоль, буаіролу і др. Аааааа свеча долааа сааерааь 0,15 вешааа. Пра іспользуваннн ПЭА-1500 расаааннае аолнчесауа стрептоаааа с діамелруа ааааау 0,1 мкм расауоруааь в расаплауеленнн основа і аылауааь в форау. Форау праауарнаельно не смазывауаь. "Аоэффнааена аааещенннн в сааае основа маалу аааоа ілі буаірола сааауаааь 1,36, поліэаіленаіаколя 1500 - 1,26 і ланолнна - 1,63.

Объеауу ісслелуааннн алуааь 10 % стрептоааааауа мааь і суапоаіаоруааа са стрептоаааауу на поліэаіленаіаколеваа основа.

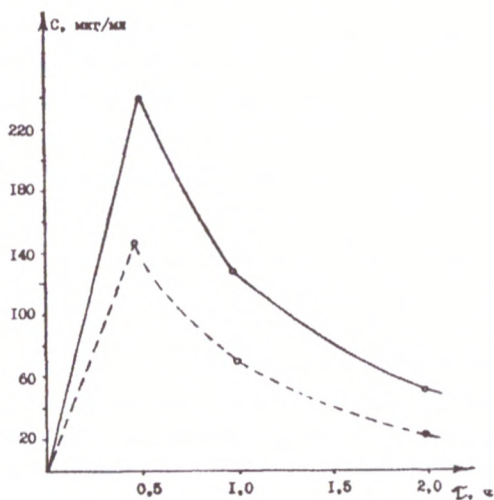
Опыа прауоааь на 2-х кролааах, аоруах праауарнаельно азывешнвалуаь і маауу аааысауааь в ааевнннк. Одноруу кролаауу аылауаь свечу, а ааоруу на освобоааенннн от шерста ааааау сааеруа 5x5 см (в ннааей ааааі спнна) нааосаь мааь іа расааа 0,5 г/ау. Мааь аыаоруааь стеклянннн лопатаау ілі плаааамааоуу шпааелем.

Забор крови производят через 0,5; 1,0 и 2 часа после нанесения мази и введения суппозитория.

Количественное определение стрептоцида в крови животных проводится по методике, приведенной в задании № 3 (занятие № 3). Полученные результаты (средние значения) записывают в табл. 8.

*Таблица 8 - Влияние вида лекарственной формы на кинетику всасывания стрептоцида в кровь*

Лекарственная форма	Концентрация стрептоцида в крови, мкг/мл		
	0,5 часа	1 час	2 часа
Мазь на ПЭГ-геле	145,0	70,0	25,0
Суппозитории (ПЭГ)	240,0	130,0	52,2



*Рисунок 13. Зависимость всасывания стрептоцида в кровь от вида лекарственной формы*

\_\_\_\_\_ суппозитории;  
 ----- мазь

Данные табл. 8. используют для составления кривых кинетики всасывания стрептоцида в кровь кроликов в координатах: концентрация

вещества в крови (мкг/мл) - время (час.) и делаем счисление площади под кривой, что позволяет оценить влияние вида лекарственной формы на фармакокинетику.

**Пример № 2:** Вычислить площадь под фармакокинетической кривой, константу элиминации и константу скорости всасывания препарата в крови из различных лекарственных форм.

### Методические Рекомендации к выполнению задания

В тех случаях, когда полный анализ фармакокинетических данных провести невозможно, степень биодоступности лекарственного вещества в крови может быть установлена по величине отношения площадей под фармакокинетическими кривыми, полученными при введении лекарственного вещества в исследуемых формах.

Определение биодоступности осуществляется линейным методом трапеций, предусматривавшим аппроксимацию отдельных участков фармакокинетической кривой отрезками прямых. При этом площадь под фармакокинетической кривой выражается суммой площадей треугольников и трапеций.

Простейшим способом оценки константы всасывания является метод Доста (F.H.Dost), базирующийся на методе последовательного логарифмирования, в соответствии с которым для определения константы всасывания достаточно знать величину константы элиминации и время достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в крови. Для этого экспериментальные данные линеаризируются в полулогарифмических координатах и угловой коэффициент ( $\text{tg } X$ ) будет константой элиминации ( $K_e$ ).

С помощью таблицы Доста по произведению константы элиминации и времени достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в крови находится значение  $\bar{q}$ , а затем рассчитывается величина константы всасывания.

Пример расчета:

#### 1. Определение площади под фармакокинетической кривой

Площадь под фармакокинетической кривой определяется по сумме площадей ( $S_1 + S_2 + \dots + S_n$ ), на которые ее можно разбить.

Площадь будет складываться из площадей прямоугольного треугольника и трапеций. Площадь прямоугольного треугольника ( $S_1$ )



равна полупроизведению катетов  $\sigma_i \times T_i C_i$ . Площадь трапеции ( $S_2$ ) равна полусумме оснований трапеции, умноженной на высоту

$$S_2 = \frac{C_1 + T_2 T_2}{2} \times T_2 T_2 \quad (4)$$

Подставляя полученные данные в приведенные формулы, получаем площадь под фармакокинетической кривой.

Мазь на ПЭГ-геле:

$$\frac{0,5 \times 145 \times 145 \times 70 \times 70 \times 25 \text{ мкг/час}}{2}$$

$$S_{OCi} C_2 C_3 T_1 T_2 T_3 = 2 + 2 \times 0,5 + 2 \times 0,5 = 116,25 \text{ мл}$$

Суппозитории (ПЭГ):

$$\frac{0,5 \times 240 \times 240 \times 130 \times 130 \times 52,5 \text{ мкг/час}}{2}$$

$$S_{OCi} C_2 C_3 T_1 T_2 T_3 = 2 + 2 \times 0,5 + 2 \times 0,5 = 116,25 \text{ мл}$$

## 2. Определение константы элиминации

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

Мазь на ПЭГ-геле:

$$\frac{21 \text{ мм}}{20 \text{ мм}}$$

$$K_{ei} = tg A_i = 20 \text{ мм} = 1,05 \text{ (час}^{-1}\text{)}$$

Суппозитории (ПЭГ):

$$\frac{16 \text{ мм}}{20 \text{ мм}}$$

$$K_{ei} = tg A_3 = 20 \text{ мм} = 0,8 \text{ (час}^{-1}\text{)}$$

## 3. Определение константы всасывания

Определение константы всасывания  $K_{oi}$  производится как произведение  $f_2$  на константу  $K_{ei}$  элиминации:  $K_{oi} = f_2 \times K_{ei}$

$f_2$  находится по таблице Доста по значению произведения константы элиминация и времени достижения максимальной концентрации лекарственного вещества в крови.

Мазь на ПЭГ-геле:

$$K_{oi} \times t_{max} = 1,05 \times 0,5 = 0,525 \text{ (час}^{-1}\text{)}$$

$$f_2 = 3,25$$

$$K_{0i} = 0,05 \times 3,25 = 3,4125 \text{ (час}^{-1}\text{)}$$

Суппозитории (ПЭГ):

$$K_{ei} \times t_{ma} = 0,8 \times 0,5 = 0,4 \text{ (час}^{-1}\text{)}$$

$$\lambda = 5,0$$

$$K_{0i} = 0,8 \times 5,0 = 4,0 \text{ (час}^{-1}\text{)}$$

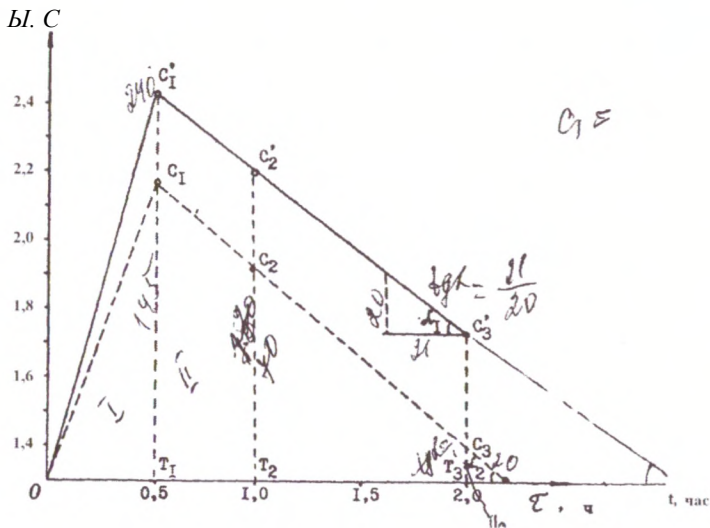


Рисунок 14. Зависимость концентрации стрептомида, поступившего в кровь из различных лекарственных форм, от времени в полулогарифмических координатах

Таблица 9-Данные да определения фармакокинетических параметров всасывания стрептоцида из различных лекарственных форм

Лекарственная форма	Время, ч								
	0,5 часа			/ час			2 часа		
	Оптическая плотность D	Концентрация вещества в крови C, мкг/мл	tg c	Оптическая плотность D	Концентрация вещества в крови C, мкг/мл	tg c	Оптическая плотность D	Концентрация вещества в крови C, мкг/мл	tg c
Суппозитории (ПЭГ)	0.16	240,0	2,38	0.10	130.0	2,11	0,05	52,5	1,72
Мазь на ПЭГ-геле	0.105	145,0	2,16	0.06	70,0	1,85	0,04	25,0	1,397

	1	ξ	
	2	$C_{max}$	
	1	ξ	
	2	$C_{max}$	
	1	ξ	
	2	$C_{max}$	

Таблица 10 - Определение константы всасывания по Dost F.H. (по кн. Ж.Соловьев В.Н. Стратегия современной химиотерапии бактериальных инфекций. - М., 1973)

К)

$\xi$	$A'_{el} / X t_{max}$	$\xi$	$A'_{el} / X t_{max}$	$\xi$	$Kel X t_{max}$
1	2	1	2	1	2
7,5	0,310	13	0,216	500	0,013
7,6	0,307	14	0,203	600	0,011
7,7	0,305	15	0,193	700	0,009
7,8	0,302	16	0,184	800	0,008
7,9	0,299	17	0,176	900	0,007
8,0	0,297	18	0,169	1000	0,006
8,1	0,294	19	0,163		0,000
8,2	0,292	20	0,157		
8,3	0,289	21	0,152		
8,4	0,287	22	0,147		
8,6	0,285	23	0,143		
8,6	0,283	24	0,138		
8,7	0,281	25	0,134		
8,8	0,279	26	0,130		
8,9	0,277	27	0,127		
9,0	0,275	28	0,123		
9,1	0,273	29	0,120		
		72			

**Выводы:** На основании проведенных исследований методом «in vivo» с целью научения влияния вида лекарственной формы (мази и суппозитория) на всасывание стрептоцида в кровь кроликов было установлено, что всасывание лекарственного вещества из суппозитория почти в 2 раза выше, чем из мази. Этот вывод подтверждается расчетом фармакокинетических параметров: площадь под фармакокинетической кривой для суппозитория почти в 1,5 раза выше, чем из 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.

# **ВЛИЯНИЕ ПУТЕЙ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПРОЦЕСС ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОПЫТАХ «IN VIVO»**

---

*Актуальность темы.* Биофармацевтические исследования убедительно показали влияние ряд фармацевтических факторов на терапевтический эффект лекарственных форм. К таким факторам относятся, в частности, путь введения лекарственной формы и простая химическая модификация лекарственных веществ. Доказано, что незначительное изменение состава лекарственного вещества (к примеру, замена одной соли другой, соли - основанием) или изменение пути введения может существенно повлиять на характер терапевтического действия лекарственного препарата. Провизор должен четко представлять себе происходящие процессы, уметь объяснить их врачу и помочь ему в обоснованном выборе пути введения лекарственных веществ, замене препаратов-аналогов. Этим объясняется теоретическая и практическая необходимость научения данной темы.

## **ВИД ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ И ПУТИ ЕЕ ВВЕДЕНИЯ В ОРГАНИЗМ**

---

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

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

По современным представлениям, лекарственная форма - это материальная норма проявления диалектического единства действующих и вспомогательных веществ, а так терапевтическое действие лекарственного препарата.

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

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

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

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

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

С учетом этого промышленность налаживает выпуск лекарственных форм, с улучшенной биодоступностью. Так, взамен обычных капсул амоксициллина (биодоступность 75 %) выпускается препарат «Флемоксина солютаб» (биодоступность 95 %).

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

введения имеет свои преимущества, но не каждый из них эффективен. В силу тех или иных причин иногда даже внутривенное введение препарата не обеспечивает биодоступность. Например, при терапии хориогонином в виде инъекций наблюдались изменения эмоционального состояния больного, аллергические реакции, а введение препарата в виде суппозиториев не оказало побочных явлений. При явлениях сердечной декомпенсации рациональными лекарственными формами препаратов сердечных гликозидов следует считать инъекции и ректальные формы, так как пероральный прием вызывает раздражение кишечника (изъязвление, кровотечение, боли), что связано с нарушением всасывающей способности слизистых оболочек у таких больных. Длительная терапия метиндолом в суппозиториях протекает без осложнений при хорошем лечебном эффекте, тогда как применение препарата в таблетках сопровождается диспептическими явлениями, расстройствами центральной нервной системы и другими осложнениями. Таким образом, лекарственная форма *должна быть удобной для применения, выгодной и рациональной не только с экономической, эстетической сторон, но прежде всего с точки зрения фармакодинамики препарата и обеспечения современных требований фармакотерапии.*

## Контрольные вопросы

1. Влияние вида лекарственной формы на стабильность и скорость всасывания лекарственного вещества и его концентрации в плазме крови.
2. Фармакодинамика - одно из главных направлений биофармации.
3. Фармакодинамика лекарственных средств в функциональных системах организма (дыхание, кровь, сердечно-сосудистая система, ЦНС и др.).
4. Фармакодинамические различия в реактивности отдельных органов различных видов животных на биологически активные вещества.
5. Возможна ли коррекция методов «in vitro» и «in vivo» при определении биологической доступности лекарств?

Пример № 1: Установление влияние пути введения раствора барбитала на скорость наступления сна и глубину снотворного действия у крыс.

### Методические рекомендации к выполнению задания

Выбор барбитала в качестве объекта исследования обусловлен простотой контроля терапевтического действия препарата. Для упрощения эксперимента (только в учебных целях) можно ограничиться только одним животным на каждый путь введения.

Опыт проводится на двух белых крысах примерно одинаковой массы и возраста. Животных предварительно взвешивают и данные заносят в таблицу.

Одной белой крысе вводят «рег ос» при помощи канюли 1 % раствор барбитала в дозе 8 мг/100 г веса. Другому животному вводят аналогичную дозу барбитала внутривенно. Заносят в таблицу время и путь введения препарата.

Исследуемых животных помещают под стеклянные колпаки, следя за тем, чтобы был доступ воздуха. В течение 10-15 минут наблюдают за поведением животных, фиксируя время наступления "бокового положения" и начала сна.

В дальнейшем периодически (через каждые 30 минут) наблюдают за поведением белых крыс, отмечая их активность, наступление



миорелаксации задних конечностей, нарушения координации движений, дремотного состояния. Полученные данные записывают в табл. 11.

**Выводы:** В опытах на белых крысах установлено, что при внутривенном введении барбитала снотворный эффект наблюдается значительно быстрее, чем при оральном применении аналогичной дозы препарата.

При инъекционном введении отмечается глубокий сон животного в течение 3 часов; в случае же орального применения аналогичной дозы барбитала наступления глубокого сна не наблюдается, что обусловлено прохождением препарата через биологические барьеры при энтеральном введении.

Таким образом, экспериментально в опытах «in vivo» показано, что инъекционный путь введения в сравнении с оральным обеспечивает сравнительно более быстрый эффект и более высокую степень биологической доступности лекарственных веществ.

**Пример № 2:** Установить влияние простой химической модификации фуросемида на скорость наступления и величину диуреза при внутривенном введении у крыс.

*Методические указания к выполнению задания:*

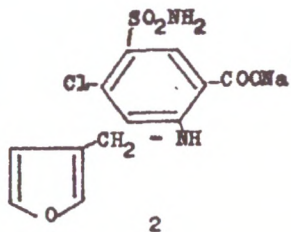
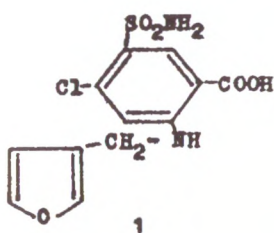
Фуросемид или лазикс (4-хлор- Н-(2-фурияметил) -5-сульфоимидоил-антредиловая кислота) выпускается в виде таблеток для орального применения и ампулированного раствора для парентеральных введений.

Состав:	<u>таблеток</u>	<u>ампулированного раствора</u>	
Фуросемида	0,04	фуросемида	0,02
Молочного сахара	6,02	и р-ра едкого натра	0,064
Пшеничного крахмала	0,036	Натрия хлорида	0,015
Талька	0,003	Воды (насыщенной СОг)	до 2 мл
Стеарата магния	0,001		
	<hr/>	<hr/>	
	I таблетка 0,100	I ампула 2 мл	

В таблетках фуросемид содержится в кислотной форме (I), а в ампулах - в виде натриевой соли (2).

Таблица 11 – Время наступления и глубина действия миона при различных путях введения

№ животного, г	Доза барамила, мг	Путь введения	Время введения	Время наступления	Поведение животных			
					Время с момента введения, мин.	Через 0,5 часа	Через 1,0 час	Через 1,5 часа
1.	15	Per os	1120	сон «бокОВОТО - положения»	Через 0,5 часа	Через 1,0 час	Через 1,5 часа	Через 2,0 часа
2.	15	В/б	1120	1135/20 1140/20	Миорелаксация задних конечностей	Дремота без движений	Начало движений	Полная активность



Натриевая соль фуросемида легко растворима в воде, кислотная форма не растворима, поэтому они вводятся животным в виде водного раствора и суспензии соответственно.

Для упрощения эксперимента (только в учебных целях) можно ограничиться одним животным на каждое определение.

Опыт проводят на трех белых крысах примерно одинаковой массы и возраста. Животных предварительно взвешивают и данные заносят в таблицу. За 0,5 часа до введения препарата животным «рег ос» при помощи канюли вводят по 1 мл дистиллированной воды.

122 Овешивают 0,05 порошка измельченных таблеток фуросемида (содержание препарата 0,02) и диспергируют в ступке с 2 мл дистиллированной воды.

Первой белой крысе вводят внутривентриально полученную суспензию. Второму животному вводят внутривентриально 2 мл лазикса (2 мл содержат 0,02 натриевой соли фуросемида).

Примечание: при отсутствии ампулы ванного раствора 0,05 г порошка измельченных таблеток растворяют в 2 мл 0,06 м раствора натрия едкого.

Третьему, контрольному животному, вводят внутривентриально 2 мл дистиллированной воды.

В таблицу заносят время введения и форму препарата.

Подопытных животных помещают в пластмассовые воронки и покрывают сверху марлевыми салфетками. Под воронки подставляют мерные цилиндры емкостью 10 мл.

Отмечают начало диуреза и объем выделившейся мочи через каждые 30 минут. Данные заносят в табл. 12. На основании полученных результатов строят графики зависимости объема выделившейся мочи от времени.

Таблица 12 – Скорость наступления и величина диуретического эффекта натриевой и кислотной форм фуросемида при внутривенном введении у крыс

№ п/п	Масса животного, г	Доза фуросемида, мг	Химическая форма фуросемида	Время введения	Время первого диуреза	Общий объем выделившейся мочи, мл			
						Через 0,5 часа	Через 1,0 часа	Через 1,5 часа	Через 2,0 часа
1.	160	-	-	1150	1320/90	0/0	0/0	1,0/1,0	1,0/0
2.	160	20	Кислотная	1150	1110/20	0,8/0,8	3,1/2,3	6,1/2,3	7,7/1,6
3.	160	20	Натриевая соль	1150	1203/13	3,4/3,4	5,6/2,2	6,8/1,2	7,5/0,7

Время наступления и величина диуретического эффекта натриевой и кислотной форм фуросемида при внутривенном введении у крыс

Время наступления и величина диуретического эффекта натриевой и кислотной форм фуросемида при внутривенном введении у крыс

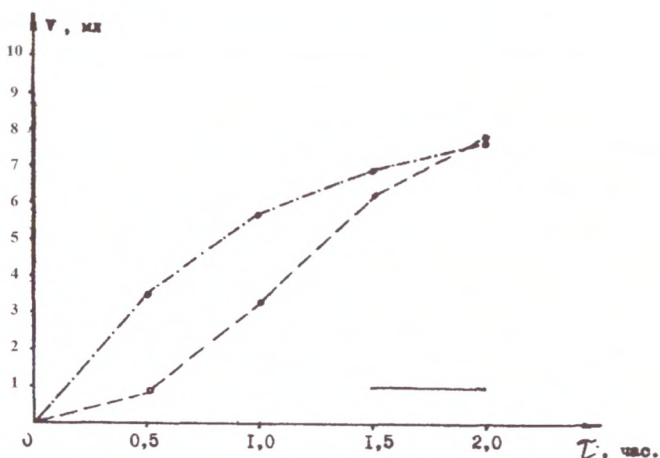


Рисунок 15. График зависимости объема выделенной мочи от времени

Примечания: по окончании эксперимента животным нужно ввести «рег ос» при помощи канюли 0,5-1,0 мл воды.

Выводы: Внутривентрикулярное введение раствора натриевой соли фуросемида оказывает более быстрое действие по сравнению с введением суспензии кислотной формы. Это обусловлено образованием внутривентрикулярного депо препарата при введении суспензии.

При введении раствора фуросемида максимальный диурез отмечается в первые полчаса. Введение суспензии кислотной формы фуросемида обеспечивает более плавное нарастание диуреза с максимумом на 1,5 часах.

Величина диуреза в обоих случаях примерно одинакова.

Таким образом, в опытах «in vivo» показано влияние простой химической модификации лекарственных веществ и вида лекарственной формы на быстроту наступления терапевтического эффекта и степень биологической доступности препаратов.

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

До 60-х годов XX столетия способу приготовления лекарственных препаратов как фактору, который влияет на эффективность препарата, не придавали существенного значения. Это в большой степени способствовало отчуждению науки о методах приготовления лекарственных средств от клинических дисциплин, превращению ее в одну из отраслей общей технологии - общего товароведения.

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

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

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

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

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

Имельчение, сушку, просеивание, смешивание, грануляцию, опудривание и гранулята, прессование, покрытие таблеток оболочками.

Среди разнообразия технологических операций производственного процесса приготовления лекарственных форм далеко не все операции равнозначны как в отношении физико-механических свойств лекарственных веществ, так и в аспекте их влияния на фармакокинетику препаратов. Неравнозначны и важность лекарственных форм в фармакотерапии, и их распространенность, и степень изученности их производственных процессов.

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

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

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

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

пиролиза, фотолиза, радиолиза, механолиза, вызывающие механические превращения в веществе, которые ответственны за инактивацию действующих веществ или за токсичность полученных соединений.

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

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

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

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

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

## **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ФАРМАКОКИНЕТИКА**

---

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

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



лекарственных препаратов для оптимизации состава вспомогательных веществ и способа введения препарата.

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

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

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

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

Для того чтобы лекарственный препарат оказал терапевтический эффект, необходимо лекарственное вещество доставить в те органы и ткани, в которых осуществляется его фармакологическое действие. К пораженному патологическим процессом органу лекарственное вещество доставляется посредством транспортной системы - крови. Чтобы попасть

в транспортную систему из клетки ткани, лекарственное вещество должно пройти определенный путь, который зависит от способа введения лекарственного препарата в организм.

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

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

- > имеющие поры — конвекция и диффузия молекул веществ происходит через заполненные водой поры;

- > имеющие поры и полупроницаемые слои - может осуществляться диффузия молекул неэлектролитов с относительно большой молекулярной массой;

- > не имеющие пор — могут диффундировать только жирорастворимые неионизированные молекулы;

- > без пор – активный транспорт может происходить с помощью молекул специфических веществ-переносчиков, образующих обратимую связь с веществом.

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

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

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

- структура и физико-химические свойства лекарственного препарата;

- среда, ее растворяющая способность, диссоциация;

— тип биологической мембраны;  
— клеточная и тканевая проницаемость (диффузия, активный транспорт, цитоз).

Для анализа фармакокинетических параметров наиболее проблематичным является определение концентрации препарата в месте нахождения в организме. Ошибка, возникающая на этом этапе, сводит на нет дальнейшие исследования. Высокая точность фармакокинетических исследований достигается с помощью внедрения новых технологий подготовки образцов и экспериментального оборудования (современные хроматографические приборы и др.).

Процесс всасывания зависит от физико-химических свойств лекарственного вещества. Учитывая, что у биологических мембран трехслойная структура (белок-липид - белок), необходимо, чтобы для проникновения лекарственных веществ последние имели двойную растворимость, то есть этот процесс происходил как в водной, так и в липидной фазах. 13 фармации это свойство соединений носит название липофильность. Повысить всасываемость ионогенных гидрофильных лекарственных средств можно путем использования липофильных противоионов (J. Ivan, Ё. Min-ker, W. Suss, E. Femander Sanchez и др.), а чтобы ускорить трансдермальную доставку лекарственных веществ, прибегают к помощи так называемых промоторов (Н. Loth, 1990). В качестве лекарств, используемых для введения в состав трансдермальных композиций, описаны диклофенак, атропина сульфат, скополамина гидробромид и др.

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

- количество групп-доноров протонов больше 5;
- количество групп-акцепторов протонов больше 10;
- $c \log P^A$  50; Коэффициент распределения вещества при его растворении (P), который выражается в логарифмической шкале ( $\log P$ ).
- молекулярная масса (*М. м.*) больше 500.

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

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

Попадая в кровотока, 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 носителях (везикулы на основе неионогенных ПЛВ, в частности полиоксэтиленалкильных эфиров), которые рассматриваются как интересная и перспективная лекарственная форма для оптимизации введения лекарственных средств через кожу и слизистые оболочки.

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

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

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

н взаимодействовать с биологическими макромолекулами, вызывая юксические явления, мутагенез, канцерогенез и т. п.

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

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

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

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

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

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

Биологическая трансформация лекарственных препаратов, как правило, способствует повышению их гидрофильности, что приводит к снижению реабсорбции эпителием почечных канальцев и выведению из организма. Такие соединения могут выделяться также с желчью или через

эпителий кишечника. Со слюной и через легкие выделяются летучие вещества. Это необходимо учитывать при введении препаратов в аэрозольной форме.

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

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

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

Однако данные методы не подходят для массового скрининга метаболизма веществ. Основная проблема в метаболитической трансформации соединений - прогнозирование биохимической стабильности молекулы. Для ее решения необходимы знания в области ферментологии (активные центры энзимов) и химии (структура веществ и их физико-химические свойства).

В настоящее время нет теории или модели, на основе которых можно разработать алгоритм, включающий в себя описание всех участков молекулы. По мнению ряда ученых (М. Я. Головенко и др.), при создании лекарств в случае модификации трансферного участка необходимо не разрушить эффектофорную часть молекулы.

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

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

---

В клинической практике уже давно известно, что препараты, имеющие одни и те же активные вещества, лекарственные формы и дозировки, но выпускаемые различными фирмами - производителями, так называемы препараты генерики, могут различаться как по терапевтической эффективности, так и по частоте возникновения и выраженности побочных эффектов.

Одной из важных причин таких различий является **биологическая доступность** лекарственного вещества из применяемой лекарственной формы, т.е. период его действия и степень всасывания. На действие препарата и степень его поступления в организм человека может в значительной степени влиять характер высвобождения активного вещества, содержащегося в лекарственном средстве.

**Биодоступность** - это скорость и степень, с которой активная субстанция накапливается в месте ее предполагаемого действия. Для определения биодоступности определяют концентрацию активного вещества в цельной крови, сыворотке или плазме крови.

Различия во всасываемости ингредиентов имеющихся в продаже препаратов различных фирм и различных производственных серий, может привести к тому, что в организм пациента поступит слишком большое или слишком малое количество лекарственного вещества, а это, в свою очередь может привести к терапевтической неудаче в лечении пациентов, серьезным нежелательным последствиям или побочным реакциям.

Основную роль в метаболизме лекарственного средства играют два последовательных процесса:

- высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы в раствор;
- прохождение растворенного лекарственного вещества через биологические мембраны и печень.

В последние годы в Украине значительно возросло число как зарубежных, так и отечественных лекарственных препаратов, предлагаемых для регистрации. Большинство из них (до 80 %) составляют препараты генерики — лекарственные средства, производимые различными фармацевтическими фирмами после прекращения срока действия патента на оригинальный препарат. Генерические препараты содержат то же активное вещество, в той же дозе и в той же

лекарственной форме, что и соответствующее оригинальное средство. В то же время клиническая практика показала, что препараты, имеющие одни и те же активные вещества в одинаковой дозе, но выпускаемые различными производителями, существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими побочных эффектов.

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

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

В соответствии с рекомендациями ВОЗ ООН мерой биологической доступности является отношение (в процентах) количества всосавшегося лекарственного вещества, назначенного в исследуемой лекарственной форме (Л), к количеству всосавшегося того же лекарственного вещества, назначенного в той же дозе, но в виде стандартной лекарственной формы (Б), то есть  $БД = (Л: Б) \cdot 100$ . Чаще всего биодоступность лекарства определяют путем сравнительного изучения изменений концентрации лекарственного вещества в плазме крови при назначении исследуемой и стандартной лекарственных форм. Если в качестве стандартной лекарственной формы используется раствор для внутривенного введения (внутривенные инъекции, инфузии), который обеспечивает 100-ую % биодоступность, можно определить абсолютную биодоступность (АБД). Она определяется путем измерения площади под кривые 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 ( $AUC = C_0/K_e$ , где  $C_0$  - начальная концентрация вещества в сыворотке крови,  $K_e$  - константа скорости элиминации). При линейности кинетики препарата в



организме величина AUC пропорциональна общему количеству (дозе) препарата, попавшего в системной кровотока. Часто определяют площадь под частью кривой (от нуля до некоторого времени t). Этот параметр обозначают как AUC<sub>t</sub>, например, от 0 до 8 часов — AUC<sub>8</sub>. Абсолютная биодоступность равна отношению AUC после введения исследуемым методом (перорально, внутримышечно или другим) к AUC после внутривенного введения.

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

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

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

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

Для неврологии важным является факт изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при комбинированном применении лекарственных препаратов. Так, кофеин и эуфиллин повышают

проникновение в спинномозговую жидкость пенициллинов при менингококковом менингите. Аналогичный эффект наблюдается при сочетанном использовании пробенецида с амоксициллином. Существенное влияние на проникновение лекарств через ГЭБ оказывает спирт этиловый.

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

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

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

### **Основные показатели биологической доступности лекарств**

При изучении биодоступности лекарственных препаратов наиболее важными являются следующие параметры:

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

Основные параметры фармакокинетики, которые используются при изучении биодоступности лекарственных препаратов, представлены на рис. 16.

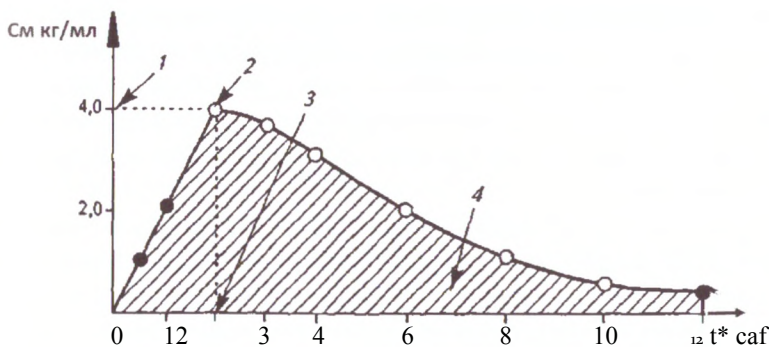


Рисунок 16. Основные параметры фармакокинетики, которые используются при изучении биодоступности лекарственных препаратов:  
 1 - максимальная концентрация (C); 2 - пик; 3 - время (t) достижения максимальной концентрации; 4 - площадь под кривой «концентрация - время»

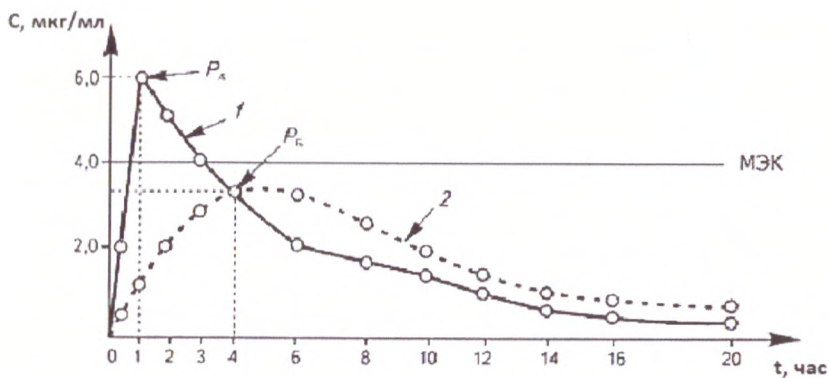


Рисунок 17. Динамика концентрации (C) лекарственного вещества после применения его в двух лекарственных формах:  
 1 — лекарственная форма А; 2 — лекарственная форма Б; P — пик концентрации лекарственного вещества; МЭК - минимальная эффективная концентрация

Практическое значение показателя пика концентрации хорошо иллюстрирует рис. 17, на котором две кривые изображают кинетику концентрации в крови одного и того же вещества, содержащегося в

различных лекарственных формах (А и Б). 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 лекарственное вещество хотя и полностью всасывается, но терапевтического действия не оказывает, так как не достигает МЭК.

На рис. 18 представлена кинетика лекарственного вещества, имеющего МЭК 6 мкг/мл и минимальную токсическую концентрацию (МТК) 8 мкг/мл, при применении в двух лекарственных формах А и Б. При использовании лекарственной формы А концентрация вещества превышает МТК, и, следовательно, оно оказывает токсическое действие; При применении лекарственной формы Б лекарственное вещество содержится в крови в терапевтической концентрации, но не достигает токсической концентрации и не оказывает повреждающего действия на организм.

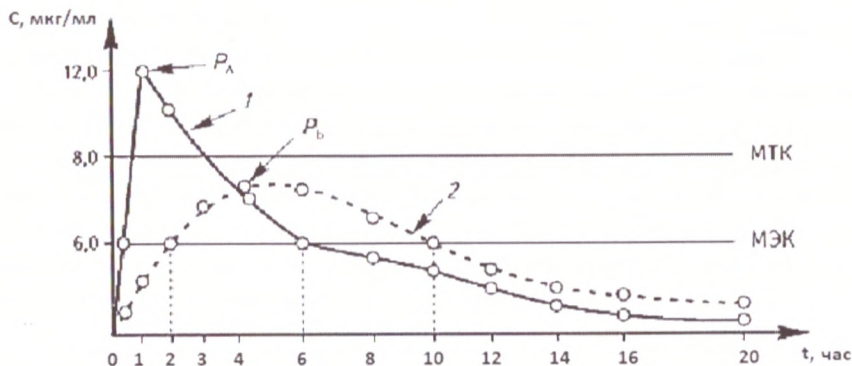


Рисунок 18. Определение минимальной токсической концентрации (МТК) и минимальной эффективной концентрации (МЭК) лекарственного вещества по динамике его концентрации в крови при применении в двух лекарственных формах (А и Б): 1 - лекарственная форма А; 2 - лекарственная форма Б; P- пик концентрации лекарственного вещества;  $AUC_A = 34,4$  (мкг/мл)\*ч,  $AUC_B = 34,2$  (мкг/мл)\*ч

Вторым важным параметром является время достижения максимальной концентрации вещества в биологической жидкости P, поскольку отражает скорость всасывания вещества и скорость

наступления терапевтического эффекта. Из рис. 18 следует, что  $P$  при использовании лекарственной формы А достигается через 1 ч, а в лекарственной форме Б - через 4 ч. Предположим, что в данном случае лекарственное вещество является снотворным средством. Оно достигает минимальной терапевтической концентрации и оказывает снотворный эффект в первом случае через 30 мин, а во втором случае - только через 2 ч. Вместе с тем действие снотворного вещества в первом случае (при использовании лекарственной формы А) продолжается 5,5 ч, во втором случае (при использовании лекарственной формы Б) длится 8 ч.

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

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

На рис. 18 представлены кривые, характеризующие показатели биодоступности двух различных лекарственных форм одного и того же вещества. Данные кривые имеют разную форму, разные пики и неодинаковое время достижения МЭК. В то же время площади под этими кривыми одинаковы [AUC для лекарственной формы А равна 34,4 (мкг/мл) · ч, для Б - 34,2 (мкг/мл) · ч], следовательно, обе лекарственные формы обеспечивают поступление в кровь одинакового количества лекарственного вещества. Однако они отличаются по степени абсорбции и скорости достижения МЭК лекарственного вещества, что оказывает большое влияние, как на количественные, так и на качественные параметры их терапевтического действия, а это значит, что их нельзя отнести к биоэквивалентным лекарственным препаратам. Эту качественную характеристику следует учитывать при назначении и использовании лекарств аналогичного состава и действия, но произведенных различными фармацевтическими фирмами.

На рис. 19 представлены кривые, отражающие кинетику одного и того же вещества при использовании его в трех различных лекарственных формах - А, Б и В.

Площадь под кривой, характеризующей лекарственную форму А, больше, чем под кривой Б и значительно больше, чем под кривой В. Из этого следует, что лекарственная форма А обеспечивает всасывание в кровь лекарственного вещества гораздо лучше, чем лекарственные формы Б и В.

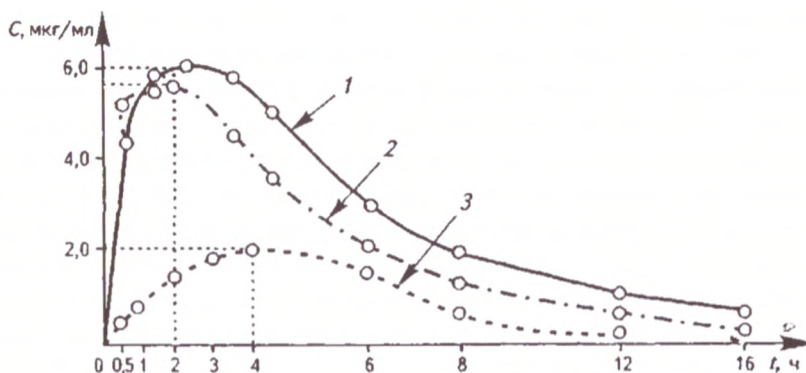


Рисунок 19. Относительная биодоступность лекарственного вещества при применении его в трех лекарственных формах: 1 лекарственная форма А; 2 лекарственная форма Б; 3 лекарственная форма В:  $AUC_i = 39,9$  (мкг/мл·ч),  $AUC_{ii} = 32,2$  (мкг/мл) -ч,  $AUC_{iii} = 14,0$  (мкг/мл) -ч

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

### Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарств

Лекарственный препарат сразу попадает в системный кровоток только при внутрисосудистом введении. При всех других способах введения этому предшествует целый ряд разнообразных процессов. Прежде всего, лекарственное вещество должно высвободиться из

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

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

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

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

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

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



### Пероральный способ введения лекарств

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

Влияние ферментов желудочно-кишечного тракта. Лекарственные препараты воздействуют на организм неодинаково, в зависимости от того, когда они принимаются: до еды, вовремя 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 рН = 2,9...3,0, а тонкого кишечника» - 8,0...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 секретирующего желудка от 1 до 3 находится практически полностью в неионизированной форме и вследствие этого (за счет хорошей растворимости в липидах) практически полностью всасывается. Прием аспирина вместе с пищей увеличивает количество препарата, превращающегося в форму соли, скорость его всасывания в желудке снижается до значений, примерно совпадающих со скоростью всасывания аспирина в тонком кишечнике, а биодоступность в целом снижается.

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

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

тетрациклины и изониазид. Желудочный сок стимулирует всасывание и ацетилирование (переход в неактивную форму) сульфаниламидных препаратов.

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

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

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

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

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

(например, с белками, дубильными веществами, дипептидами) с составными частями пищи, уменьшать их всасывание.

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

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

Жиры (особенно содержащие высшие жирные кислоты) уменьшают выделение желудочного сока, замедляют перистальтику желудка, что приводит к задержке пищеварительных процессов и транспортировки пищевой массы. Под влиянием пищи, богатой жирами, значительно увеличивается всасывание многих лекарственных веществ, особенно жирорастворимых, например, противоглистных, антикоагулянтов, сульфаниламидов, гризофульвина, анаприлина, дифенина, жирорастворимых витаминов А, D, E, K, карбамазепина, препаратов лития, седуксена, метронидазола и т. д. Дефицит в пище жиров замедляет метаболизм этилморфина гидрохлорида. Предварительный прием жирной пищи уменьшает активность салолы и бесалолы.

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

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

Богатая витаминами и минеральными веществами пища оказывает выраженное влияние на метаболизм лекарств. Пища, содержащая кислоту аскорбиновую, стимулирует функцию оксидаз, ускоряя метаболизм лекарственных веществ, а иногда снижает их токсичность; пища,

содержащая кислоту фолиевую, ускоряет метаболизм пиридоксина гидрохлорида, снижает эффективность леводопы. У больных, употребляющих в пищу продукты, богатые витамином К (шпинат, белокочанная капуста), заметно изменяется про-тромбиновое время, а также метаболизм антикоагулянтов, барбитуратов, нозепама, фенацетина. В некоторых случаях пища повышает биодоступность лекарств, например, верошпирона, дикумарина, бета-адреноблокаторов и др.

Определенное влияние оказывает и температура пищи. Очень холодная (ниже 7 °С), а также чрезмерно горячая (выше 70 °С) пища и напитки вызывают расстройство органов пищеварения. От холодной пищи усиливается выделительная функция и повышается кислотность содержимого желудка с последующим снижением и ослаблением переваривающей способности желудочного сока. Употребление чрезмерно горячей пищи приводит к атрофии слизистой желудка, что сопровождается резким снижением секреции ферментов ЖКТ. Эти изменения секреции ЖКТ в свою очередь влияют на биодоступность лекарств.

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

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

Широко используемые для этих целей чай и кофе содержат, помимо кофеина и теофиллина, танин и различные дубильные вещества и могут

потенцировать фармакологический эффект парацетамола, кислоты ацетилсалициловой, образовывать труднорастворимые соединения с аминазином, атропина сульфатом, галоперидолом, кодеином, морфина гидрохлоридом и папаверина гидрохлоридом. Поэтому не рекомендуется запивать ими принимаемые лекарства, за исключением снотворных барбитуратов, которые запивают 1/2 стакана теплого, некрепкого и несладкого чая.

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

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

Прием детьми лекарств в смеси с молоком может привести к нарушению точности их дозирования. Запивают молоком те лекарственные средства, которые раздражают поверхность слизистой ЖКТ, не изменяют свою активность при рН молока (6.4), не связываются с белками и кальцием молока (бутадион, индометацин, преднизолон, резерпин, трихопол, соли калия, нитрофураны, вибрамицин, этоксид, кислота мекфенаминовая, препараты йода и т. д.).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Правильный подбор лечебного питания при назначении лекарств позволяет существенно повысить их биодоступность, а, следовательно,*

*уменьшить их дозировку, избежать и устранить их побочные явления при сохранении должной эффективности.*

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

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

В основе биологической ритмики организма лежит ритмика обмена веществ. У человека обменные (преимущественно катаболические) процессы, обеспечивающие биохимическую основу активности, ночью достигают минимума, тогда как биохимические процессы,

обеспечивающие накопление субстратных и энергетических ресурсов, достигают максимума. Главным фактором, определяющим биологическую ритмику, являются условия существования организма. Сезонные и особенно суточные ритмы выступают как бы в роли дирижеров всех колебательных процессов организма, и поэтому внимание ученых более всего сосредоточено на изучении этих ритмов.

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

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

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

Вопросы действия лекарственных веществ на организм в зависимости от времени суток, сезонов года изучает хронофармакология, которая устанавливает принципы и правила рационального приема лекарств, ищет схемы их применения для лечения десинхронозов. Хронофармакология тесно связана с хронотерапией и хронобиологией. Задачи хронотерапии в общем виде можно сформулировать как организацию лечебного процесса, основанного на учете индивидуального биоритмологического статуса и его коррекции с помощью всех методов, имеющихся в распоряжении современной медицины.

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

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



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

### **Влияние биоритмов**

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

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

Метеорологические факторы (абсолютная влажность воздуха, атмосферное давление, направление и сила ветра, среднесуточная температура и другие) влияют на эластичность кровеносных сосудов, вязкость и время свертывания крови. Понижение атмосферного давления на 1,3-1,6 кПа (10-12 мм рт. ст.) может привести к сосудистым нарушениям, дождливая погода вызывает депрессию. Особенно неблагоприятное воздействие на здоровье человека оказывают грозы, ураганы. В кубическом сантиметре воздуха обычно содержится от 200 до 1000 положительных и отрицательных ионов. Они влияют на интенсивность работы сердца, дыхание, давление крови и на обмен веществ. Большая концентрация положительных ионов вызывает у людей депрессию, удушье, головокружение, понижение общего тонуса,

усталость и обмороки. А повышенная концентрация отрицательных ионов действует на организм благотворно: способствует улучшению психического состояния и настроения. Очевидно, это связано с тем, что они препятствуют образованию серотонина (нейропередатчика, связанного с ощущением боли). При грозе увеличивается количество отрицательных ионов в атмосфере. Состояние центральной нервной системы, общего тонуса организма регулируют интенсивность кровообращения в различных органах и тканях и в определенной мере интенсивность биотрансформации лекарственных веществ в метаболиты. Это находит отражение в изменении абсолютной и общей биодоступности лекарств.

### **Влияние возраста и пола человека**

Возраст человека также влияет на биодоступность лекарств. Для молодых больных характерны более высокие показатели всасывания, выведения, наименьшее время достижения максимальной концентрации лекарств; для старых - более высокое значение периодов полувыведения лекарств. При назначении лекарств детям необходимо помнить, *что у детей до полутора лет биодоступность лекарств, принятых внутрь, лишь немногим отличается от таковой у взрослых. Однако их всасывание* (и активное, и пассивное) *происходит очень медленно.* В результате в плазме крови создаются небольшие концентрации, часто недостаточные для достижения терапевтического эффекта.

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

При повышении температуры всасывание, метаболизм и транспорт лекарственных веществ протекают быстрее, а при понижении замедляются. Локальное охлаждение тканей организма приводит к спазму

сосудов, в результате резко замедляется всасывание, о чем следует помнить при местном введении лекарственного препарата.

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

### **Влияние магнитного поля и метеорологических факторов**

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

### **Ректальный путь введения лекарств**

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

*При ректальном пути введения на биодоступность могут оказать влияние индивидуальные особенности кровоснабжения прямой кишки, Я состояние ее слизистой (с возрастом при систематическом употреблении слабительных и систематическом недостатке растительной клетчатки в пище функциональное состояние слизистой кишки ухудшается). Железы слизистой оболочки толстой кишки выделяют жидкий щелочной секрет (рН иногда превышает 9). Изменения рН кишечника, так же, как изменения рН желудка, существенно влияют на степень ионизации и всасывание лекарственных веществ.*

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

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

### **Ингаляционный путь введения лекарств**

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

### **Влияние температуры тела и окружающей среды**

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

В условиях повышения температуры и влажности воздуха отдача тепла из организма в окружающую среду затрудняется и может

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

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

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

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

## **ВЛИЯНИЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ И ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОРГАНИЗМА**

---

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

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

Многие патологические процессы приводят к нарушению барьерной функции биологических мембран, изменению проницаемости биологических барьеров. В первую очередь это патологические процессы, способствующие свободнорадикальному (пероксидному) окислению липидов, воспалительные процессы, приводящие к активации фосфолипаз и гидролизу ими мембранных фосфолипидов. Важное значение имеют также процессы, сопровождающиеся изменением электролитного гомеостаза тканей, что вызывает механическое (осмотическое) растяжение мембран. Общая стрессорная реакция организма также приводит к обязательному изменению свойств всех биологических барьеров, что не может не оказать влияния на биодоступность лекарств и эффективность лекарственной терапии у больных такой категории.

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

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

## Влияние алкоголя

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

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

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

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

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

- > повышение секреции желудочной слизи и снижение всасывания лекарств в желудке;

- > переключение системы микросомальной неспецифической ферментативной оксидантной окисляющей системы печени (МЭОС - микросомальной этанолокис-ляющей системы) на окисление этанола, в результате чего происходит снижение уровня окисления других эндогенных и экзогенных лигандов;

- > индукция микросомальных ферментов печени и как следствие изменение скорости и уровня биотрансформации лекарственных веществ.

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

Эффект взаимного воздействия алкоголя и лекарственных средств на организм зависит от их концентрации в крови, фармакодинамических свойств лекарственных веществ, дозы и времени введения. В небольших количествах (до 5 %) алкоголь увеличивает выделение желудочного сока, а в концентрации свыше 30 % отчетливо снижает его выделение и тормозит процессы пищеварения. Всасывание многих лекарственных веществ увеличивается в результате повышения их растворимости под влиянием этанола. Обладая липофильными свойствами, алкоголь облегчает проникновение лекарственных веществ через фосфолипидные мембраны клеток, а в больших концентрациях, поражая слизистую

оболочку желудка, еще более увеличивает всасывание лекарств. Являясь сосудорасширяющим средством, этанол ускоряет проникновение лекарственных препаратов в ткани. Угнетение многих ферментов, которое наступает при употреблении алкоголя, усиливает действие лекарств и приводит к тяжелым интоксикациям при приеме обычных лечебных доз. Это касается нейролептиков, анальгетиков, противовоспалительных, снотворных, мочегонных средств, а также антидепрессантов, инсулина, нитроглицерина. Сочетание приема вышеперечисленных групп лекарственных препаратов и алкоголя сопровождается тяжелыми отравлениями, часто со смертельным исходом. Смерть наступает вследствие резкого угнетения жизненно важных центров головного мозга - дыхательного и сердечно-сосудистого.

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

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

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

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



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

### **Влияние курения**

На действие лекарственных препаратов могут влиять вещества, поступающие в организм при курении. Никотин как Н-холиномиметик приводит к активации симпатических и парасимпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников, нарушению функции ЦНС. Стимуляция мозгового слоя надпочечников ведет к сужению периферических сосудов, что нарушает кровоснабжение многих органов и тканей. Активация парасимпатических ганглиев повышает секрецию кислого желудочного сока, что играет роль при всасывании лекарств. Никотин, бензпирен и их производные изменяют активность ферментов метаболизма. Курение стимулирует окислительный метаболизм фенаcetина, пропранолола, теofilлина, ноксирона, аминазина, диазепам, вследствие чего их эффективность снижается. При курении снижается терапевтический эффект дексаметазона, фуросемида (лазикса), пропоксифена и пероральных контрацептивов. В состав ароматизированных сигарет входят кумарины, которые могут усилить действие антикоагулянтов - производных кумарина.

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

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

## ВЛИЯНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА БИОДОСТУПНОСТЬ

---

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

С практической точки зрения важно помнить, что даже фармакологически индифферентные составные части лекарственного средства могут вступать во взаимодействие с другим веществом, влияя на его биодоступность. Лекарственное средство также способно вступать в своеобразное взаимодействие с самим собой. При повторном приеме оно может индуцировать микросомальное окисление чужеродного вещества и тем самым ускорять свой собственный метаболизм (классический пример — барбитураты). Лекарство может также ухудшать свое собственное влияние на органы (примером может служить возникновение опиатной толерантности). В клинической практике явление взаимодействия лекарств необходимо постоянно учитывать по следующим причинам:

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

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

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

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

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

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

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

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

Активация парасимпатических ганглиев повышает секрецию кислого желудочного сока, что играет роль при всасывании лекарств. I Никотин, бензпирен и их производные изменяют активность ферментов метаболизма. Курение стимулирует окислительный метаболизм фенаcetина, пропранолола, теофиллина, ноксирона, аминазина, диазепама, вследствие чего их эффективность снижается. При курении снижается терапевтический эффект дексаметазона, фуросемида (лазикса), пропoxифена и пероральных контрацептивов. В состав ароматизированных сигарет входят кумарины, которые могут усилить действие антикоагулянтов - производных кумарина.

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

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

Взаимодействие между лекарствами может происходить и без взаимного участия в обмене веществ. Так, хлорамфеникол тормозит смешанную функциональную оксидацию других средств, хотя он не является субстратом для цитохрома P-450. Антагонист H<sub>1</sub>-рецепторов циметидин, в отличие от ранитидина, угнетает смешанную функциональную оксидацию многочисленных лекарственных веществ, например, пероральных антикоагулянтов, противоэпилептических средств, теофиллина. Поэтому именно ранитидин, а не циметидин должен быть препаратом выбора в тех случаях, когда необходимы лекарства с ограниченной широтой терапевтического действия. Другой пример такого взаимодействия, имеющий клиническое значение, - эритромицин и вальпроевая кислота.

Для понимания взаимодействия лекарственных средств в процессе их биотрансформации большую роль играет и другое свойство системы смешанной функциональной оксидации - индукция микросомальных

ферментов. Результат этого явления — необходимость регулярного увеличения дозы лекарства для получения первоначального эффекта.

Многие лекарственные препараты способны ускорять синтез и увеличивать активность ферментов, катализирующих превращения других лекарственных веществ. Механизм их действия связан со способностью связываться с соответствующим ферментом (например, цитохромом Р-450). В результате индукции ферментов уменьшается период полувыведения препарата. Стимуляция метаболизма является обратимой. После отмены индуктора период полувыведения возрастает, и уровень лекарственного вещества в крови достигает исходного или даже превышает его. Хорошо изучено индуцирующее действие фенобарбитала, рифампицина и фенитоина (дифенина), применение которых может сопровождаться снижением фармакологической активности других препаратов. Так, фенобарбитал снижает антикоагулянтное действие варфарина, что заставляет увеличивать дозу последнего. При отмене фенобарбитала метаболизм варфарина возвращается к исходному уровню; при этом антикоагулянт, который больной продолжает принимать в увеличенной дозе, может, вызвать кровотечение. Индукция ферментов под влиянием других препаратов служит причиной кровотечений при приеме антикоагулянтов в 14 % случаев. К настоящему времени установлено, что индукцию ферментов могут вызывать барбитураты, глотетимид, дихлоралфеназон, гризеофульвин, фенитоин, клофибрат.

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

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

Ослабление эффекта - только первое звено в цепи факторов риска, так как оно приводит к увеличению дозы лекарственного вещества, принимаемого на фоне индуктора. Когда прием индуцирующего препарата прекращается, происходит передозировка другого препарата, доза которого была увеличена. Именно поэтому следует предусматривать

возможность возникновения кровотечений при совместном назначении снотворных и антикоагулянтов, возможность уменьшения надежности действия гормональных контрацептивов при одновременном приеме с ними противоэпилептических средств или рифампицина.

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

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

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

Большинство лекарственных препаратов представляют собой слабые кислоты или щелочи. Вначале они фильтруются почечными клубочками, затем происходит их обратная реабсорбция в канальцах, в большинстве

случаев путем пассивной диффузии. В соответствии с физико-химической характеристикой клеточных мембран для диффузии предпочтительны недиссоциированные формы лекарственного вещества. Как известно, растворимость слабых электролитов зависит от степени ионизации. Поскольку на степень ионизации вещества большое влияние оказывает кислотность раствора, то изменения рН, вызываемые другими препаратами, могут существенно изменить выведение лекарственных веществ с мочой. Показатель рН мочи повышается при применении натрия бикарбоната и снижается при лечении кислотой аскорбиновой. Назначая средства, вызывающие ощелачивание мочи, можно повысить выведение барбитуратов и салицилатов. Этот эффект используется на практике при лечении отравлений этими препаратами. Наоборот, слабые щелочи (амфетамин, хинидин, триметоприм) при ощелачивании мочи хорошо реабсорбируются. Это явление иногда используется в большом спорте для маскировки амфетаминовых допингов. При назначении натрия гидрокарбоната амфетамин значительно лучше реабсорбируется, его действие пролонгируется, а концентрация в моче (в которой определяется концентрация допингов) существенно снижается.

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

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

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

### **Фармацевтическое взаимодействие**

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

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

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

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

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

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

Если больной одновременно принимает два препарата с высоким сродством к одним и тем же белкам, то может произойти вытеснение одного препарата из комплекса с белком и увеличение его содержания в крови в свободной<sup>4</sup>, фармакологически активной форме. В результате повысится не только его терапевтическая эффективность, но и токсичность. Уменьшение связывания с белками препарата с 98 до 96 % ведет к двукратному увеличению концентрации в крови его свободной формы. Способность вещества вытеснять другие препараты из комплексов с белком увеличивается по мере возрастания его концентрации и сродства к альбуминам. Подобное действие оказывают клофибрат, салицилаты, фенилбутазон, индометацин, которые вытесняют из комплекса с белком варфарин и фенитоин. Сульфаниламиды, дикумарол и салицилаты потенцируют действие толбурамида и метотрексата.

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

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

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

- > вытесняемое лекарственное вещество А по терапевтической эффективности более активно (больше 95 %) в связанном с белком состоянии;
- > вытесняющее лекарственное вещество Б проявляет более сильное сродство к белку и достигает в плазме крови достаточной концентрации;



> эффективность вытесняемого лекарственного вещества А четко взаимосвязана с дозой.

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

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

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

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

---

По результатам множественных биофармацевтических исследований были получены данные о значительном влиянии физического состояния и физико-химических свойств лекарственного вещества на его биологическое действие.

Фармацевтическая наука всегда уделяла серьезное внимание степени дисперсности лекарственных веществ, исходя из общеизвестного положения об ускорении всасывания веществ с уменьшением их размера частиц ингредиентов. Однако существовали лишь рассуждения общего характера. В результате многочисленных биофармацевтических исследований было выяснено. Что скорость и полнота всасывания лекарственного вещества, его концентрация и время пребывания в организме в значительной степени зависит от размера частиц. Убедительным примером может служить ацетилсалициловая кислота: уменьшение размера частиц препарата в 30 раз по сравнению с обычно используемыми в аптечной практике повышает в 2 раза его терапевтическое действие. Далее, если получить частички гризеофульвина размером менее 5 мкм, его эффективность возрастает в 2 и даже в 4 раза. Это же оказалось справедливым и для сульфаниламидных препаратов, левомецетина, тетрациклина, производных кумарина и др. Насколько фактор измельчения препарата влияет на его содержание в биологических жидкостях организма, а, следовательно, может определить его эффективность, можно судить по случаю с альдактоном. Лдактон, известное мочегонное средство, подвергнутое 2 степеням измельчения - с величиной частиц 30-50 мкм и 3-5 мкм назначили двум группам добровольцев по 100 мг каждого, в крови которых в течение 24 часов определялось содержание альдактона. Было установлено, что через 3 часа после назначения порошка альдактона со степенью измельчения 30-50 мкм в крови определялось его в 2 раза меньше, чем после приема микронизированного порошка.

Однако микронизация не всегда ведет к увеличению скорости растворения и абсорбции лекарственных веществ, особенно применяемых в виде таблеток или микрокапсул. Это может быть объяснено наличием процессов агломерации и агрегации. При микронизации происходит

резкое увеличение удельной поверхности частиц и вместе с тем усиления притяжение Вандер Ваальса между неполярными молекулами, что и способствует процессам агломерации и агрегации (Алесковский В.Б., 1978).

С целью повышения биологической доступности практически нерастворимых в воде лекарственных веществ и преодоления вышеперечисленных трудностей, связанных с использованием препаратов сверхтонкого измельчения, в 1961 г. японские ученые Sekiguchi K., Obi N. впервые предложили новый метод введения Л В в твердые дисперсии (Sekiguchi K., Obi N., 1961).

В качестве носителей твердых дисперсных систем (ТДС) широко использованы полиэтиленгликоли с различной молекулярной массой, поливинилпирролидон и другие полимеры.

С использованием высказанной тактики создания эффективных лекарственных форм из практически не растворимым в воде ЛВ служит нифедипин - широко применяемый гипотензивный препарат.

В работе использованы: нифедипин (фенигидин), растворимость которого в воде составляет около 10 мг/л и полиэтиленгликоль (ПЭГ) с молекулярной массой 1500.

Образцы препаратов готовили следующим образом: Рассчитанное количество ПЭГ расплавляли в выпарительной чашке на водяной бане при температуре не выше 80°C, затем добавляли НФ и перемешивали до полного его растворения. Затем массу охлаждали и измельчали. Физические смеси были приготовлены простым смешением порошкообразных компонентов в течение 2 мин в той же пропорции, что и ТДС. Полученные результаты приведены в табл. 12.

Таблица 12 - Высвобождения нифедипина (НФ) из исследуемых образцов

Образец	Содержание НФ, масс. %	Высвобождения НФ, %			
		5 мин	15 мин	30 мин	45 мин
ТДС 5:1	52,4 ± 1,6	5,1 ± 3,4	13,2 ± 2,4	23,2 ± 2,9	25,1 ± 3,1
ТДС 1:1	19,8 ± 1,3	8,6 ± 3,5	20,7 ± 2,3	68,3 ± 1,5	75,2 ± 1,1
ТДС 1:2	10,9 ± 0,8	30,1 ± 1,2	82,3 ± 0,9	92,1 ± 0,9	93,7 ± 1,0
ТДС 1:5	4,6 ± 0,4	53,4 ± 1,5	90,0 ± 1,1	99,4 ± 0,9	100,0 ± 0,01
ФС 1:2	10,0 ± 0,5	15,4 ± 2,4	40,1 ± 0,4	40,1 ± 0,4	40,1 ± 0,4
НФ	100,0	5,4 ± 1,6	14,3 ± 1,9	19,8 ± 1,0	22,1 ± 0,1

Таким образом, можно предположить, что улучшение высвобождения НФ из полученных ГДС происходит за счет отсутствия кристаллической решетки, аморфного состояния НФ, фиксированного взаимодействием с полимером. Увеличение растворимости НФ с возрастанием количества ПЭГ происходит, вероятно, вследствие солюбилизирующего действия полимера. (Пожарицкая О.Н. и др., 1999)

Получение твердых дисперсных систем стали широко применяться для создания лекарственных форм (Тенцова А.И. и др. 1986, Ford J.L. 1986).

Так, при изучении ГДС с метронидазолом установлено, что при определенных соотношениях метронидазол образует твердые растворы с метилцеллюлозой, поливиниловым спиртом, поливинилпирролидоном и их композициями. ГДС метронидазола на основе метилцеллюлозы и поливинилпирролидона (пленки В) имеют высокую БД в условиях *in vitro* (Михайлова А.В. с соавт. 1999).

При изучении сравнительной характеристики дисперсности салициловых мазей установлены, надлежащая или близкая к надлежащей дисперсности мази салициловой кислоты (почти 88,12 % кристаллов имеют размеры менее 20 мкм) были получены при использовании роторно-пульсационного аппарата, а применение мельницы СО-223 не позволяет изготавливать мазь высокой дисперсности (Гузев К.С., 1999).

Лечение воспалительного процесса носовой полости требует создания и поддержания постоянной концентрации лекарственных веществ в полости носа и сведения к минимуму распространения его по всему организму. В связи с этим актуальной проблемой ринологии и фармации является разработка лекарственных форм пролонгированного действия для местного применения. С этой целью в состав куаиель перспективно введение поливинилового спирта (ЛВС) и водорастворимых производных целлюлозы: метилцеллюлозы (МЦ), оксипропилметилцеллюлозы (ОПМЦ) и натрий-карбоксиметилцеллюлозы (NaКМЦ). Полимеры нетоксичны, физиологически инертны, при эндоназальном применении не влияют на иммунологическую реактивность, равномерно распределяются на слизистых оболочках, что способствует лучшему контакту ЛВ с пораженным участком.

По данным авторов Ерофеева Л.Н. и др. (2000 г) разработаны составы и технология изготовления капель для лечения ринитов, содержащих левомецетин (0,25%), эфедрина гидрохлорид (1%), димедрол (0,5%) или диазолин (0,5%) на основе 1 % ОПМЦ, 1% МЦ и 2% ПВС,

которые оказались терапевтически эффективными, хорошо переносились и срок лечения сократился на 2,4 дня. Установлена стабильность основных показателей качества капель, изготовленных в асептических условиях с последующей стерилизацией и хранившихся во флаконах из нейтрального стекла в течение 3 мес при  $4\pm 2^{\circ}\text{C}$ .

## ВЛИЯНИЕ ОПТИЧЕСКИХ ИЗОМЕРОВ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Многие синтетические лекарственные препараты существуют в виде смеси двух, а часто и большего числа пространственных изомеров, отличающихся своим биологическим действием. Это может проявляться на разных стадиях: при связывании с ферментами и рецепторами, при транспорте через мембраны, в процессах поглощения в клетках и распределения между тканями. Различное фармакологическое воздействие форм изомеров, а также различная степень их действия и наличие побочных эффектов нужно учитывать при изучении метаболических процессов, проходящих в организме с участием лекарственного средства (ЛС). При невозможности создать препарат на основе одного изомера для того, чтобы точно подобрать лечебную дозировку препарата необходимо знать, какая из форм быстрее метаболизируется, и какая концентрация наблюдается в плазме крови.

Выявление фармакокинетических и фармакодинамических особенностей отдельных изомеров открывает перспективные направления совершенствования известных ЛС.

Существуют ЛС, у которых выборочно замедлены процессы метаболизма у одного из изомеров, что может приводить к возникновению побочных эффектов и изменению мощности воздействия фармакологического препарата. Отмечены факты применения ЛС, в составе которых один из хиральных изомеров оказывал мощное токсическое действие на организм: трагически известный L-изомер **тал и дом и да** обладает транквилизирующим действием, помогает беременным справиться с тошнотой, а его «правый» коварный двойник несет угрозу мутаций, уродств их младенцам. То же самое можно сказать и о **морфине**. Это вещество, добытое из природного сырья, является «левым» изомером и оказывает, как известно, сильнейшее обезболивающее действие. Когда же был получен синтетический морфин, оказавшийся «правым», то ученые столкнулись с тем, что он не имеет вообще такого свойства. Правило «левой руки» оказалось верным и для вещества **допамин**, применяемого при лечении болезни Паркинсона. **Допамин** должен поступать в организм только с «левыми» молекулами (препарат L-Дора). Производителям гормональных противозачаточных

средств приходилось включать в свои препараты большие дозы гормонов. И причина та же - в них содержались обе формы хиральных изомеров, а функцию выполнял только один.

Разное фармакологическое действие изомеров одного и того же вещества встречается и в различных лекарственных средствах растительного происхождения. Например, алкалоид коры хинного дерева (*Cinchona succimbra* Pav., *Cinchona ledgeriana* Moens.) сем. мареновых (*Rubiaceae*) **хинин**, обладающий противомаларийным действием, и его правовращающий изомер **хинидин**, проявляющий антиаритмические свойства.

Одним из препаратов класса ингибиторов протонной помпы (ИПП), обладающий максимальным антисекреторным эффектом при практическом отсутствии побочных эффектов, является **эзомепразол (нексиум)**. Он представляет собой S-изомер (левовращающий) омепразола – рацемической смеси S- и R-оптических изомеров. Так как эзомепразол содержит только S-изомеры, это позволяет ему в меньшей степени зависеть от цитохрома P-450 и преодолевать основной недостаток других ИПП - вариабельность метаболизма - и более предсказуемо и стабильно ингибировать секрецию НС: в желудке. По сравнению с омепразолом у эзомепразола более быстрый, выраженный и продолжительный гипосекреторный эффект. Фармакологические свойства препарата позволяют использовать и сверхнизкие дозировки (по 20 мг 2 раза в неделю). Последнее, очень важно при длительной поддерживающей и противорецидивной терапии больных хроническим дуоденитом. Помимо малой эффективности, подобные препараты могли оказывать серьезное побочное действие на печень, вынужденную справляться с обеими формами изомера, а также на другие органы. Серьезность проблемы заключалась еще и в том, что до определенного момента было неизвестно влияние «двойников» на гены человека.

Вместе с тем существуют лекарственные препараты, которые имеют в своем составе изомеры, дополняющие эффект каждого из них. Примером может служить препарат «Соталол», объединяющий свойства антиаритмических препаратов (ААП) II и III классов. Он представляет собой смесь право- и левовращающего стереоизомеров. На 60% **соталол** состоит из левовращающего изомера (L-соталол), который в равной степени является  $\beta$ -адреноблокатором, а также увеличивает продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов. Оставшиеся 40% **соталолола** - это правовращающий изомер (D-соталол), полностью

обладающий свойствами А АП 111 класса. Таким образом, смесь двух изомеров (D, L - соталол) — соталол — на 30% обладает р-адреноблокирующей активностью (II класс ААП), а на 70% увеличивает продолжительность потенциала действия кардиомиоцитов (III класс анти-аритмиков).

Синтетический опиоидный анальгетик **трамадол** оказывает выраженное анальгезирующее действие, обусловленное агонистическим влиянием на опиоидные рецепторы центральной нервной системы. Он представляет собой рацемат S - и L-изомеров, которые различным способом участвуют в анальгезирующем действии. S-изомер является чистым агонистом опиоидных рецепторов, L-изомер угнетает нейрональный захват норадреналина, активирует центральную нисходящую норадренергическую систему, что нарушает передачу болевых импульсов в желатиновую субстанцию спинного мозга, оба изомера действуют синергически, вызывая седативный эффект.

Клиническое значение избирательного метаболизма энантиомеров зависит от различий в силе их действия и токсичности. Подтверждают это наблюдения за стереоизбирательным метаболизмом **верапамила**, применяемого при сердечных заболеваниях, во время его первого прохождения через печень. L-изомер, который фармакологически в 8-10 раз активнее D-изомера, быстрее метаболизируется в печени. Значительные расхождения в биотрансформации энантиомеров приводят к их различным концентрациям в плазме крови. Отношение изомеров D/L в плазме равно 5 при пероральном приеме верапамила и только 2 - при внутривенном введении, когда препарат попадает в кровоток ..... печень. Этот факт в значительной степени объясняет большую между оптимальными пероральными (50-160 мг) и внутривенными (20-40 мг) дозами верапамила.

Таким образом, изменения пространственного расположения одних и тех же групп в молекуле биологически активных веществ могут иметь столь же значительные последствия, как и изменения химической природы этих групп. Знание влияния стереохимических особенностей на физиологическую активность молекулы позволяет с помощью стереоспецифичных методик синтеза получать лекарственные препараты, обладающие наибольшей эффективностью и (или) наименьшей токсичностью. На стадии разработки ЛС необходим сравнительный анализ терапевтической активности, токсичности, метаболизма, фармакодинамики и фармакокинетики индивидуальных стереоизомеров.



Известно, что оптические изомеры имеют близкие химические свойства, а, следовательно, разделять и выделять их обычными физическими методами очень сложно. При этом следует учитывать особенности этих соединений, а именно:

- химические свойства оптических изомеров идентичны, за исключением их реакции с другими оптически активными соединениями при образовании стереоизомеров;

- диэлектрические постоянные могут быть различными (при определенной температуре);

- наблюдаются различия в упругости паров летучих изомеров, что также можно использовать для их разделения;

- различное отношение к плоско-поляризуемому свету, если одна из изомерных форм вращает плоскость поляризованного света вправо, то другая форма энантиомера поляризуемый свет вращает влево, причем величина вращения плоскости поляризации одинакова для обеих форм;

- растворимость, как правило, для изомеров различна, что иногда и используется для их разделения;

- проявляются значительные различия, а иногда и противоположные фармакологические и токсикологические свойства при введении изомеров в организм.

Для идентификации и определения относительных концентраций диастереомеров можно использовать различные способы.

*ЯМР-спектроскопия.* По определенным химическим сдвигам протонов в поле ЯМР можно получить информацию об окружении ядра другими элементами (ядрами) в молекуле энантиомера. При этом сдвиг будет зависеть от индивидуального эффекта электроотрицательности атомов, содержания связей функциональных групп. Часто спектроскопия ЯМР используется для определения в образце соотношений энантиомеров (например, А и В в %), что позволяет рассчитать энантиомерный избыток (ЭП) в исследуемом образце по формуле:

$$\text{ЭФ} = \frac{\text{энантиомерА} - \text{энантиомерВ}}{\text{энантиомерА} + \text{энантиомерВ}} \cdot 100\%$$

Зная соотношение двух энантиомеров (например, 70:30) можно рассчитать избыток другого энантиомера.

*ГХ или ВЭЖХ.* Для разделения энантиомеров на аналитическом уровне методами ГХ или ВЭЖХ имеются колонки с хиральными фазами. Два энантиомера реагируют с хиральной стационарной фазой с

образованием переходных диастереомерных молекулярных комплексов различной устойчивости. Хиральная стационарная фаза удерживает энантиомеры, в различной степени растворенные в элюенте. Более прочно связанный энантиомер элюируется медленнее. Обычно такие хиральные колонки содержат модифицированные углеводы, например, циклодекстрины — относительно дешевые вещества, получаемые в промышленности. Производные циклодекстринов в качестве хиральных стационарных фаз позволяют разделить энантиомеры многих ациклических, моноциклических и бициклических соединений. В редких случаях нерацемические смеси двух энантиомеров можно разделить на колонке с ахиральным носителем. В таком случае элюент, содержащий неравные количества двух энантиомеров, создает хиральное окружение, и один из них, благодаря более благоприятным взаимодействиям с преобладающим энантиомером, остается в растворе и элюируется быстрее. Если достигнуто полное разделение диастереомеров, то энантиомеры после выделения должны иметь равные, но противоположные по знаку значения удельную вращения, измеренные с помощью поляриметра. Разделение рацемата на энантиомеры может иметь большое значение как одна из стадий в промышленном асимметричном синтезе.

*Рентгеноструктурный анализ* основан на колебании двух чистых энантиомеров. R- и S-изомеры дают различные дифракционные картины в волнах рентгеновского излучения (только продукты в форме кристаллов).

*С помощью эффекта Коттона* осуществляется аномальный ход кривой дисперсии оптического вращения в области полосы поглощения.

*Поляриметрия* позволяет определять и сравнивать описанное и измеренное оптическое вращение, (для надежности сравнения вращение должно быть измерено в том же растворителе, при той же концентрации и температуре. Знак вращения (правовращающий и левовращающий) связан с абсолютной конфигурацией соединения. Величина вращения дает представление об оптической чистоте. Так, если измеренное вращение равно +50, а согласно литературе для того же, соединения указана величина +100, то вновь полученное соединение имеет оптическую чистоту 50% поглощать свет, поляризованный по правому и левому кругу. Спектры КД позволяют устанавливать конформацию и конфигурацию соединений, их электронное состояние, определять термодинамические и кинетические параметры поведения оптически активных веществ и их молекулярных образований с хиральными и ахиральными соединениями, а также решать аналитические задачи.

# СИНТЕЗ АНИОННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ МИО-ИНОЗИТА И ДРУГИХ ПОЛИОЛОВ И ИССЛЕДОВАНИЕ ИХ АНТИВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ

---

В последнее время в качестве потенциальной молекулярной мишени для разработки новых стратегий антивирусной терапии и соответствующих терапевтических агентов изучаются белки и другие факторы, ответственные за процесс проникновения вируса в клетку. Значительный прогресс в изучении адсорбции вируса на клеточной поверхности и последующего их слияния открыл новые возможности поиска эффективных ингибиторов этой стадии репликации вируса. В качестве таких ингибиторов проникновения вируса в клетку широко исследуются различные по структуре полианионсодержащие соединения (сульфаты полисахаридов, синтетических полимеров, полианионные производные белковой природы, низкомолекулярных веществ и др.). Данный класс соединений обладает рядом достоинств, позволяющим рассматривать его как перспективный в разработке новых стратегий антивирусной терапии. Являясь высокоэффективными ингибиторами проникновения вируса в клетку в опытах *in vitro*, различные полианионные производные характеризуются важными и во многом уникальными свойствами:

- низкой цитотоксичностью;
- широким спектром антивирусной активности (HIV, вирусы герпеса, цитомегаловирус, орто- и парамиксовирусы [вирус гриппа А, респираторно-синцитиальный вирус (RSV)] и др.);
- способностью ингибировать важный в процессе репликации вирусов этап, связанный с образованием синцитий между инфицированными и нормальными клетками (процесс их образования является фактором, многократно усиливающим передачу вирусной инфекции);
- низкой степенью формирования резистентных к этим соединениям штаммов вирусов.

В основе ингибиторного эффекта анионсодержащих веществ лежит их способность препятствовать взаимодействию вируса с клеткой в процессе ее инфицирования путем экранирования либо образования устойчивых комплексов со структурными фрагментами вируса и/или

рецепторными участками на клеточной поверхности, необходимых для связывания вируса с клеткой. При этом происходит специфическое и неспецифическое нарушение взаимодействия между заряженными участками на вирусной поверхности и мембранными фосфолипидами, снижается также гидрофобное взаимодействие вирионов с клеткой. За счет этих процессов ингибируется направленное связывание вируса с корецепторами на поверхности мишени и слияние мембран вируса и клетки.

Поэтому актуальными задачами являются конструирование и синтез новых анионсодержащих соединений, имеющих в своей структуре определенное соотношение гидрофобно-гидрофильных фрагментов, позволяющих им за счет более эффективного и специфического связывания с определенными рецепторными участками клетки и/или их лигандами проявлять высокую ингибиторную активность на стадии лианионных веществ, модифицированных липофильными фрагментами, демонстрируют зависимость ингибиторных свойств полученных веществ не только от характера, количества анионных групп, их распределения, т.е. плотности заряда в таких соединениях, но и от строения (длина цепочки, разветвленность, объемность заместителей) гидрофобного фрагмента.

В развитие данной задачи был осуществлен синтез различных полианионных соединений на основе полигидроксильных, в том числе инозитсодержащих, матричных структур: 2,3,4,5-тетра-0-бензил-Е), L-идита, 1,12-додекандиола и димерного аналога инозитсодержащих фосфолипидов, состоящего из двух циклитных колец лшоинозита, связанных спейсером. Перечисленные вещества позволяют получать производные с различными ионогенными группами, а также изменять в ту или иную сторону гидрофобность синтезируемых соединений путем изменения длины углеводородной цепочки, введения различных заместителей в исходные производные идита и лшоинозита. На основе инозитсодержащего димера имеется также возможность введения разного количества анионных групп при определенной функционализации циклического кольца липоинозита блокирующими 2,3,4,5-Тетра-О-бензил-0,Б-идит, синтезированный по описанному ранее методу, был использован в качестве спейсерного звена для получения димерного аналога инозитсодержащих фосфолипидов. Такие производные могут обладать сродством к поверхности клеток и специфически вмешиваться во многие процессы клеточного цикла. С целью образования

фосфодиэфирной связи между спейсерной цепочкой и частично замещенным производным мио-инозита, был использован Н-фосфонатный метод фосфорилирования. Легкость экспериментальной методики и высокий выход фосфодиэфирных соединений, возможность выделения интермедиатов, устойчивых к кислотному гидролизу, делают Н-фосфонатный метод одним из лучших как для фосфолипидного синтеза, так и для синтеза фосфорсодержащих углеводов.

Для получения димерного производного лшо-инозита VI сначала диН-фосфонат I, полученный по известному методу [28], осушали переупариванием с пиридином и конденсировали в том же растворителе с гидроксильным компонентом, пентазамещенным производным лшо-инозита II в присутствии конденсирующего агента - пивалоилхлорида (Piv-Cl) (схема 1). Когда ТСХ-анализ показал полную конверсию I в соответствующий бисфосфонатдиэфир (около 30 мин), его без выделения окисляли раствором йода в водном пиридине. Соединение III выделяли колоночной хроматографией на силикагеле с выходом 58,5 %. Так как ТСХ-анализ на различных стадиях синтеза показывал значительную конверсию субстратов в продукты, более низкий по сравнению с ожидаемым выход фосфолипида III можно отнести к потерям вещества больше за счет колоночной хроматографии, чем по причине незавершенных конденсации, окисления или образования побочных продуктов. Данные <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии соединения III подтвердили ожидаемую структуру: в спектре наблюдались сигналы протонов всех структурных фрагментов.

Далее было получено дигидроксильное производное IV удалением бензоилпропионильных защитных групп соединения III гидразинолизом в смеси пиридин - уксусная кислота. После обработки реакционной смеси ее очищали колоночной хроматографией на силикагеле, в результате выход соединения IV составил 84,5 %. Структура соединения IV была подтверждена данными <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии: в спектре исчезали сигналы протонов бензоилпропионильных групп: два триплета, соответствующих метиленовым протонам (2,75 и 3,31 м.д.) и мультиплет фенильных групп в области 7,56 - 8,02 м.д.

Синтез дисульфата инозитсодержащего димера V осуществляли по ранее описанному методу. Сульфатирование проводили в пиридине с помощью комплекса серная кислота - уксусный ангидрид, полученного непосредственно перед реакцией, при этом достигался 67,5 % выход

дисульфата V. Вещество охарактеризовано с помощью <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии.

Завершающей стадией синтеза дисульфата инозитсодержащего димера VI стало удаление изопропили-деновых защитных групп в полностью замещенном производном V кислотным гидролизом. Кипячение соединения V в 50 % уксусной кислоте, обработка реакционной массы и ее разделение методом ВЭЖХ приводили к получению целевого дисульфата VI с выходом 51,5 %. Структуру полученного производного VI подтверждали данными масс-спектрометрии.

Синтез дисульфатов VIII и XI (схема 2) осуществляли аналогично синтезу соединения V с выходами 64,0 и 62,5 % соответственно. В <sup>1</sup>H ЯМР-спектрах дисульфатов VIII и XI наблюдали смещение сигналов метиленовых протонов, ближайших к сульфатным группам, в область слабого поля (3,65 - 3,71 м.д. для соединения VIII и 3,92 - 4,09 м.д. для XI). В качестве дополнительного продукта сульфатирования додекандиола получали моносульфат IX с выходом 31,7 %.

Следует отметить, что использование данного метода сульфатирования оказалось весьма эффективным для получения соответствующих производных различных диольных соединений, в том числе имеющих вторичные пространственно затрудненные гидроксильные группы инозитсодержащего димера IV. В ходе синтеза не затрагиваются функциональные связи и защитные группы исходных спиртов. Достаточно высокие выходы целевых сульфатов, несложное разделение реакционных смесей и очистка продуктов реакции делают этот метод перспективным для получения различных сульфатных производных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беликов В.Г., Курегян А.Г. Получение подуктов взаимодействия магнетита с лекарственными веществами. // Хим.-фарм. журн. - 2004. - Т. 38, №3,-С. 35-38.
2. Перцев И.М. Сало Д.П., Деоенко В.Ф. Влияние фармацевтических факторов на биологическую доступность лекарств: Учебно-методические рекомендаций для студентов по технологии лекарств. Харьков. 1978. -27 с. (МЗ УССР., Харьковский фармацевтический институт).
3. Тенцова А.П., Савельева В.Ф., Вузовский А.Н. и др. Биологическая доступность эуфиллина, вводимого в аэрозолях и суппозиториях при бронхиальной астме у детей. - Фармация, 1976, № 4 г.с. 28-32.
4. Хиелевская С.С., Подрушняк Б.П., Орлова Е.В. Суппозитория ибупрофена для гериатрической практики. - Фармац. журн., 1966, № 1. -С. 44-46.
5. Государственная Фармакопея СССР. -10-е изд. -М.: Медицина, 1968,- 1080 с.
6. A. Katdare and M. V. Chaubal, Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology and Drug Delivery Systems, In-forma Healthcare USA (2006).
7. Avdeev A/ pH-metric Log P // Anal. Chem/ - 1993. - vol. 65, Nol. - P. 42-49.
8. Bykov A.V., Nikolaev V.I., Reguera Ruiz E. et al. Mossbauer research of magnetic particles in medicinal ointments // Hyperfme Interactions. - 1991; 67.-P. 603-606.
9. D. C. Washington, Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Society of Great Britain (1986).
10. Drug and Biological Development from Molecule to Product and Beyond, R. P. Evens (ed.), Springer Science -f Business Media, LLC (2007).
- 1 I. Elmore W.C. Ferromagnetic colloid for studying Magnetic Structures // J. Phys. Rev. - 1938. - Vol. 54, № 4. - P. 309-310.
12. Ford J.L. // Pharm. Acta Helv. - 1986/ - Vol. 61, No 3.- P. 69-88.
13. G. Pifferi, P. Restani, Farmaco, 58, 541 - 550 (2003).
14. G. Vansavage and C. T. Rhodes, Drug Dev Ind. Pharm., 21, 93-118 (1995).

15. Hisamori T., Nishimura M. Sustained-release microcapsule for water-soluble drug // Pat.Japan/ - Chem.Abstr. - 1990. - Vol. 113, No 6. - P. 46296.
16. Kraudelt H., Schilde U., Uhlemann E. //New Crystal. Structures. - 1998/-vol. 213, No4-OP. 177-179.
17. L.D. Edwards, A.J. Fletcher, A.W. Fox, P.D. Stonier, Principles and practice of pharmaceutical medicine, John Wiley & Sons Ltd. (eds.), The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex P019 8SQ, England (2007).
18. L. Ochoa, M. Igartua, R. Ma, et al, J. Pharm. Pharm. Sci., 8 (2), 132-140(2005).
19. M. E. Johnsson and M. Nicklasson, J. Pharm. Pharmacol, 54, 38 - 54 (1986).
20. M. Erickson, Am. Pharm. Rev., 88 - 94 (2005).
21. N. Tsuchiya, S. Matsushima, N. Takasu, et al., Tox. Path., 32,408-412(2004).
22. P.I. Crowley, E.G. Martini, in: J. Swarbrick, J. C. Boylan (eds.), Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Marcel Dekker, Inc., New York (2002).
23. Proceedings of the Fifth International Conference of Scientific and Clinical Applications of Magnetic Carriers. 20-22 May, 2004, Lye France// Journal of magnetism and magnetic materials. - 2005. -Vol. 293, №1.
24. R.E. Osterberg, N.A. See, Int. J. Tox., 22, 377 (2003).
25. Ruan A.J., Wweitzel P. F., Bennes G.T. //Life Sci.-1976. -Vol. 19, No 12.-P. 1925-1927
26. S.S. Rowlands, Drug Info .1., 35, 993 - 1001 (2001).
27. Sekiguchi K., Obi N. //Chem. Pharm. Bull. - 1961. - Vol. 9. -P 866-872.
28. T. Allen and P. Cullis, Science, 303,1818-1822 (2004).
29. T. Sam, Drug Info .1., 34, 875 - 894 (2000).
30. The US Pharmacopeia, 28л rev., NT 23. USP Convention, Rockville, MD (2005).
31. US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Nonclinical Studies for the Safety Evaluation of Pharmaceutical Excipients. Food and Drug Administration (2005).
32. US Department of Health and Human Services. Guidance for Industry: Nonclinical Studies for Development of Pharmaceutical Excipients. Food and Drug Administration (2005).



33. US Department of Health and Human Services. Inactive Ingredient Guide. Food and Drug Administration (2005).
34. Webster's, Vew College Dictionary, Houghton Mifflin Company, Boston, Massachusetts (1995), p. 39.
35. X Юбилейная международная плесская конференция по магнитным жидкостям / Сборник научных трудов. — Россия: Плес, 2002.
36. XII Международная плесская конференция по магнитным жидкостям / Сборник научных трудов. - Россия: Плес, 2006.
37. А.В. Титова, А.П. Арзамасцев, А.И. Лутцева, Н.В. Триус, Тез. докл. XII Рос. нац. конгр. "Человек и лекарство", Москва (2005), с. 36-37.
38. А.В. Титова, Автореф. дис. докт. фарм. наук, Москва (2006).
39. Ажгихин И.О. Технология лекарств. - М.: Медицина, 1980. -С. II-23, 99-112.
40. Ажгихин И.О., Гендель В.Г., Бобылев Р.В. Некоторые проблемы биофармации и фармакокинетики. - М.: Медицина, 1973. -С. 5-8.
41. Ажгихин И.О. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. - М.: Медицина, 1977,-С. 327-341.
42. Алексеев В.В, Оптическая изометрия и фармакологическая активность лекарственных препаратов. - СПб.: Военно-медицинская академия, Соровский образовательный журнал. -1998, - №1.
43. Алесковский В.Б. Химия твердых веществ. - М.: Химия, 1978
44. Ананьева И.А., Шаповалова Е.Н., Шпигун О.А. Даванков В.А., Армстронг Д.В. Изучение разделения энантиомеров аминокислот и их производных на макроциклических антибиотиках / Материалы VIII Всероссийского симпозиума по молекулярной хроматографии и капиллярному электрофорезу. - М., 2001 - С. 13.
45. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П. Лутцева Т.Ю. Количественная оценка результатов испытания «Растворение» //Фармации. -2003. - №1. -С. 7-10.
46. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.П. Лутцева Т.Ю. Оценка высвобождения лекарственных веществ из твердых дозированных лекарственных форм в испытаниях *in vitro* //Фармация. - 2004. - № 3. — С.6-9.
47. Бакстон Ш., Роберте С. Введение в стереохимию органических соединений. Перевод с англ. -М.: Мир, 2005. -311 с.
48. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. - М.: Высшая школа, 1985.-768 с.

49. Блатун А.А. Возможности современных мазей в лечении гнойных ран, пролежней, трофических язв //Фармацевтический вестник. - 2002. -№3,- С. 18.
50. В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, И.И. Краснюк (мл.) и др., Фармация, № 3, 39 - 42 (2005).
51. В.А. Попков, В.Ю. Решетняк, Ю.В. Сковпень и др., Фармация, № 1,17-21 (2004).
52. В.И. Чуешов, М.Ю. Чернов, Л.М. Хохлова, Промышленная технология лекарств, в 2 т., Т. 2, МТК-книга, (1999).
53. В.Н. Большаков, Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм, Ленинград (1991).
54. Ведерникова И.А. Синтез, свойства и биологическая активность магнетита и магнитоуправляемой жидкости. Дис. канд. фарм. наук. - Харьков, 2006. -133 с.
55. Вечер Н.С. Изучения влияния вспомогательных веществ сиропов на биодоступность бензоата натрия. //Фармация. -М., 2001. № 4. С. 19-20
56. Вольтер Е.Р. Биофизико-химические аспекты получения и применения коллоидов магнетита: автореф. дис. канд. биол. наук. -М., 2005. -27 с.
57. Всероссийская научная конференция «Физико-химические и прикладные проблемы магнитных дисперсных наносистем» / Сборник научных трудов. - Ставрополь, 2007.
58. Гайсенко В.А., Саржевский А.М. Анизотропия поглощения и люминесценции многоатомных молекул. - Минск, 1986.
59. Голованенко А.Л. Исследование по разработке состава, технологии и стандартизации стоматологических пленок анестезирующего действия. Дисс. канд. фарм. наук. - Пермь. 200. -137 с.
60. Головкин В.А., Андреева А.П., Ветра Я.А. и др. Исследование по фармакокинетике и технология лекарственных форм. - Фармация, 1977, 5. -С.80.
61. Головкин В.А., Логвин П.Я., Линенко И.И. Оптимизация технологии и исследование ректальных лекарственных форм. Сообщение 5.
62. Государственная фармакопея СССР. - 10-е изд. - М.: Медицина, 1968. - 1080 с. 2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия. - П.: Высшая школа, 1985. - 768 с.

105. Тенцова А.И., Литвинов А.А., Киселева Г.С. // Фармация. -1986. - Т. 35,-С. 65-69.
106. Тенцова А.И., Савельева Ф.В., Вузовский А.Н. и др. биологическая доступность эуфиллина, вводимого в аэрозолях и суппозиториях при бронхиальной астме у детей. - Фармация, 1976. -С, 28-12.
107. Кодекс Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения».
108. Черкасова О.Г., Гонием А.А., Захарова В.Ф., Харитонов Ю.Я. Гитриметрическое определение железа в магнетитовых магнитных жидкостях и пастах концентратах на масляной основе // Фармация. - 1989. - № 3. - С. 26-29.
109. Черкасова О.Г., Харитонов Ю.Я., Гукасян СЕ., Нестеров В.И., Гонием А. А., Жиганов А. А., Фадеева В.И. Физико-химическое исследование магнитной фазы магнетитовых паст-концентратов на углеводородной основе // Изв. АН СССР. Серия Неорганические материалы. -1991. - Т. 27, № 4. - С. 766-770.
110. Черкасова О.Г., Харитонов Ю.Я., Колочевская М.Н. Определение железа (II) и железа (III) при их совместном присутствии в магнитных жидкостях и магнитных пастах - концентратах // Зав. лаб. — 1989.-Т. 55, № 12.-С. 7-9.
- 1 I ГШубик Ю.В., Чирейкин Л.В. В помощь практикующему врачу / Соталол в лечении аритмий. — СПб.: Институт кардиологической техники, ж-л №10,1998. -С. 80-83.
112. К). А. Егошина, Л. А. Поцелуева, Т.Н. Галиуллина, Вспомогательные вещества в таблеточном производстве, КГМУ, Казань (2003).
- I 13. Ю.В. Сковпень, Автореф. дис. канд. фарм. наук, Москва (2002).

91. Перцев И.М., Сало Д.П., Десенхо В.4. Влияния фармацевтических факторов на биологическую доступность лекарств: Учебно-методи ческиё рекомендации для студентов по технологии лекарств. Харьков, 1978. -27 с. (МЗ УССР, Харьковский фармацевтический институт).
92. Пожарицкая О.Н., Вайнштейн В.А., Стрелкова Л.Ф., Калинина Н.А. Изучение механизма высвобождения нифедипина из твердых дисперсных систем на основе этиленгликоля 1500. //Фармация. - М., 1999. №2, С. 18-20.
93. Применение биомагнитных носителей в медицине. Сборник докладов I Симпозиума. - М., 2002.
94. Разработка технологии и биофармацевтическое исследование суппозиторий "Дифиллин". - Фармация, 1981, № 5,-С. 44-47.
95. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. - М.; Медицина, 1980. - 423 с.
96. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. -М.: АстраФармСервис, 2006. - 1632 с.
97. Тенцова А.П., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и действие лекарственного вещества. - Фармация, .1970, 9 З.-С. 80-66.
98. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и тералевтичео 'хая эффективность лекарств. - М.: Медицина, 1974, -С. 29-41.
99. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая активность лекарств. - М.: Медицина, 1974. - 336 с.
100. Тенцова А.И., Акрамов У.Д. Высвобождение фенкарولا из суппозиторий. - Фармация, 1983. -С. 43-44.
- 101.Тенцова А.И., Андерсон А.А., Гладких С.П., Лебеденке В.Я., Либерман С.Ф. Влияние основных фармацевтических факторов на биологическую доступность лекарственных веществ из суппозиторий. - фармация, 1977, № 4,-С. 5-8.
102. Тенцова А.И., Вузовский А.И. Детские суппозитории спазмолитического и анестезирующего действия. - В кн.: Аптечное дело за рубежом. Вып. 4, М., 1970. -С. 71-80.
103. Тенцова А.П., Киселева Г.С., Вузовский А.Н., Соллогуб Л.В. Биофармацевтическая оценка детских лекарственных форм. - Фармация, 1978, №4,-С. 8-И.
- 104.Тенцова А.П., Козлова Л.М. Биофармация. П.: Медицина, 1978. -47 с.

77. Коваленко А.Л., Шигарова Л.В., Алексеева Л.Е. Физико-химические и фармакологические свойства N-метилглюкамина и его применение в фармацевтической технологии. Фармацияб 2000. № 1. С. 45-47.

78. Красильников А.П. Справочник по антисептике. - Минск. — Вышэйшая школа. 1995.-С. 128-129.

79. Курегян А.Г. Получение и исследование носителей для создания магнитных лекарственных средств. Дис. канд. фарм. наук. - Пятигорск, 2001.- 131 с.

80. Кушанова О.Д., Ивченко Т.Н. Руководство к лабораторным занятиям по биологической химии. - М.: Медицина, 1983. - С. 132-134.

81. Липатникова И.А., Решетников В.И. Исследования по составу геля полисорба. //Фармация. 2004. № 3. С.43-35;

82. Магнитные жидкости в машиностроении / Под ред. Д.В. Орлова, В.В. Подгоркова. - М.: Машиностроение, 1993. - 268 с.

83. Михайлова А.В., Пожарицкая О.Н., Вайнштейн А.В. Изучение биофармацевтических свойств твердых дисперсных систем, содержащих метронидазол. //Фармация. - М., 1999. № 2, С. 20-22.

84. Мойсеева А.Е., Софронова Н.А., Донцова Л.П., Эвич Н.И., Коростелева Л.К. Созданий новой лекарственной формы - мази офлоксацина. Фармация. - М., 2001. № 4, С. 14-16.

85. Муравьев И.А. Технология лекарств. - М.: Медицина, 1980, Т.1. -С. 387-390.

86. Муравьев И.А. Технология лекарств. В 2-х т. — 3-е изд. - И.: Медицина, 1960. 704 с.

87. Муравьев И.А., Крохмалева Л.Л. Изучение влияния вида основ и технологии производства на интенсивность высвобождения гепарина из ректальных суппозиториях. - Фармация, 1982, V 2. -С.19-23.

88. Падейская Е.Н., Полухина Л.М. Першин Г. Н. и др. //Хим.-фарм. журн.-1982 -№ 10.-С. 114-117.

89. Пахомов В.П. Стереохимия, разделение и оценка свойств оптически активных лекарственных препаратов. — М.: Институт клинической фармакологии, 2007.

90. Перцев И.М. Влияние некоторых технологических факторов на терапевтическую эффективность мазей Хим.-фарм. журн.,1977, № 1. - С.101-105.

63. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П. Секретолитическая терапия кислотозависимых заболеваний органов пищеварения с позиций клинициста. - СПб.: Военно-медицинская академия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2003. - №6.
64. Гузев К.С. Сравнительная характеристика дисперсности салициловых мазей // Фармация, 1999, № 3, С. 20-22.
65. Джерасси К. Дисперсия оптического вращения. Перевод с англ.- М., 1992.
66. E.R. Montgomery and W. Manu-Tawiah, Am. Pharm. Rev., 34-39(2004).
67. Ерофеева Л.Н., Баркалая Е.В. Ховрина М.П., Пискунов С.З., Халина И.С. Создание и исследование капель для лечения ринитов. // Фармация 2000. -№5-6. С. 17-19.
68. Жнякина Л.Е., Ткаченко М.Л., Космынин А.С., Трунин А.С., Мощенский Ю.В. Влияние парацетама на растворимость и скорость растворения анестезина. //Фармация. М., 2001, № 4. С. 28-29.
69. Жук С.Н., Постовитенко Е.К., Каминский В.В., Голуда Е.Н. Местное применение полисорба в акушерско-гинекологической практике //Материалы научно-практической конференции «Новый сорбент широкого диапазона действия «Полисорб и его медицинское применение». - Пермь. 1994. - с. 19-20.
70. Западник И.П., Западнюк В.П., Закария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. - 3-е изд. - К.: Вища школа, 1983. - 381 с.
71. Заривчацкий М.Ф., Антонов Д.В., Мугаторов И.Н., Механошина Л.П. Использование полисорба в хирургической практике. (// Материалы региональной научно-практической конференции! «Применение полисорба в медицине» Пермь. -1997. -С. 8-12.
72. И. А. Муравьев, Технология лекарств, Медицина, Москва (1980), Т. 1-2
73. И. И. Краснюк (мл.), В. А. Попков, В. Ю. Решетняк и др., Рос. мед. журн., № 6, 34 - 37 (2005).
74. И. И. Краснюк, Автореф. дис. канд. фарм. наук, Москва (2003). j
75. Итоги науки и техники. Фармакология. Химиотерапевтические средства. - Проблемы фармакокинетики. М., 1984, т. 14. — 228 с.
76. Кизель В. А., Бурков В.И. Гиротропия кристаллов. - М., 1980.

*Т. Байзолданов, К.К. Кожанова*

## **БИОФАРМАЦИЯ**

*Учебное пособие*

Формат 60x80/16. Печать офсетная.

Печ. листов 11.88. Объем 190 стр.

Тираж 300 экз.

ТОО «Medet Group»

РК, г. Караганда, ул. Мустафина 5/1