

Лекция № 1

БИОФАРМАЦИЯ. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

План

1. **Биофармация как научное направление.
Предпосылки возникновения биофармации.**
2. **Основные задачи биофармации.**
3. **Фармацевтические факторы.**
4. **Фармацевтические факторы и фармакокинетика.**
5. **Понятие биодоступности, ее виды и показатели.**
6. **Биоэквивалентность лекарств и ее определение.**
7. **Фармацевтическая биодоступность и способы ее определения.**

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

Несмотря на известные эмпирические наблюдения древних врачей о влиянии добавок меда и некоторых растительных средств на уровень действия лекарственных веществ, свое развитие биофармация получила значительно позднее. В XIX веке учеными экспериментально была установлена зависимость скорости всасывания и эффективности лекарственного вещества от пути его введения. Стала очевидной несостоятельность прежних методов оценки лекарственных препаратов, которые сводились в основном к их товароведческой характеристике и стандартизации по количественному содержанию действующих ингредиентов. Позднее было установлено, что действие таблеток лекарственных препаратов, содержащих одинаковое лекарственное вещество в одинаковых дозах, но различных фармацевтических фирм, различается по активности. Химическим анализом не обнаружено никаких отклонений в содержании лекарственного вещества в таблетках обеих фирм. Подобное явление позднее обнаружено у многих антибиотиков (тетрациклинов, левомицетина, эритромицина), стероидных гормонов, сульфаниламидов и др.

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

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

Основные направления современных биофармацевтических исследований включают:

- ▶ разработка экспериментально-теоретических основ биофармацевтического скрининга;
- ▶ изучение влияния фармацевтических и других переменных факторов на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из лекарственных форм;

- ▶ изучение фармакокинетики лекарственных препаратов для оптимизации состава вспомогательных веществ и способов введения препаратов;
- ▶ изучение механизмов биофармацевтических процессов, происходящих при взаимодействии компонентов готовой лекарственной формы с белками и липидами мембран различных клеток;
- ▶ разработка высокочувствительных и избирательных методов анализа фармакологически активных субстанций в биологических жидкостях человека и животных;
- ▶ поиск новых модуляторов биодоступности;
- ▶ создание новых лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами, которые должны обеспечивать оптимальную биодоступность (БД) действующих веществ;
- ▶ изучение биоэквивалентности лекарственных препаратов.

Биофармация становится базисом при разработке состава и технологии лекарственных форм. Особенно тщательное изучение биофармацевтических характеристик лекарств необходимо в тех лекарственных формах, которые содержат системно действующие лекарственные вещества и в которых процессу абсорбции должен предшествовать процесс высвобождения.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

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

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

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

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

При этом на каждом этапе нахождения ЛВ в организме влияние оказывают различные факторы.

ТАБЛИЦА 1. «ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ» ЛЕКАРСТВА В ОРГАНИЗМЕ

Стадии адсорбции	Факторы, влияющие на скорость и полноту степени всасывания (абсорбция) ЛВ
1-я Лекарство (ЛВ в ЛФ) в месте введения	Фармацевтические
2-я Лекарство в биожидкости на месте всасывания	Физиологические и фармацевтические

Стадии адсорбции	Факторы, влияющие на скорость и полноту степени всасывания (абсорбция) ЛВ
3-я Лекарство в биожидкости (в крови, тканях)	Биохимические и физиологические
4-я Элиминация продуктов биотрансформации ЛВ(через почки, ЖКТ, легкие и др.)	Биохимические

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

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

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

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

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

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

ФИЗИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА

Под физическим состоянием лекарственных веществ понимают:

- ▶ степень измельчения или дисперсность лекарственных веществ;
- ▶ полиморфизм лекарственных веществ;
- ▶ агрегатное состояние (аморфность, кристалличность, форма и характер кристаллов);
- ▶ физико-химические свойства (рН, растворимость, оптическая активность, электропроводимость, температура плавления);
- ▶ поверхностные свойства лекарственного вещества (поверхностное натяжение и т.д.);

- степень чистоты (вид и количество загрязнений, в том числе наличие микроорганизмов, аллергенов, вяжущих веществ и др.).

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

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

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

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

Полиморфные модификации одного и того же вещества характеризуются различными константами стабильности, температурой фазового перехода, растворимостью, что в конечном итоге и определяет как стабильность вещества, так и его фармакологическую активность. Особое значение имеет растворимость различных полиморфных модификаций, так как от нее зависит абсорбция (всасывание) лекарственных веществ.

ПРОСТАЯ ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ

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

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

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.

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

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

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

Вспомогательные вещества — это не индифферентная масса, используемая в чисто технологическом отношении. Они обладают определенными физико-химическими свойствами и в зависимости от природы субстанции могут усиливать, снижать, изменять характер действия лекарственных веществ.

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

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

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

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

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

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

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

Таким образом, нельзя провести четкой границы между действующим веществом и вспомогательным веществом в лекарственной форме, и поэтому современная фармацевтическая наука выдвигает требование при разработке новых

лекарственных средств: установить степень влияния вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность лекарств.

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.

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.

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.

Замена таблетированных форм теофиллина, эуфиллина, дипрофиллина, дигоксина на ректальные суппозитории значительно увеличивает их биологическую доступность. Применение ректальных форм этих препаратов позволяет уменьшить их дозу. Суппозиториями можно заменить введение этих препаратов в виде инъекций, так как ректальный путь введения по биодоступности приравнивается к инъекционному и позволяет не травмировать больного.

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.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

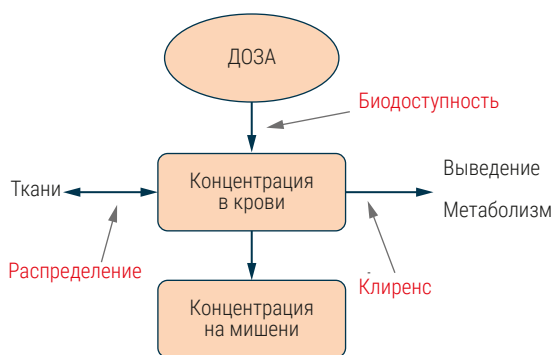
В аптеках и на заводах лекарственные препараты готовятся в точном соответствии с положениями общей технологии и оцениваются исходя из товароведческих принципов по массе, консистенции, геометрической форме, содержанию действующих веществ и др.

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.

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 вещества, которые ответственны за инактивацию действующих веществ или за токсичность полученных соединений.

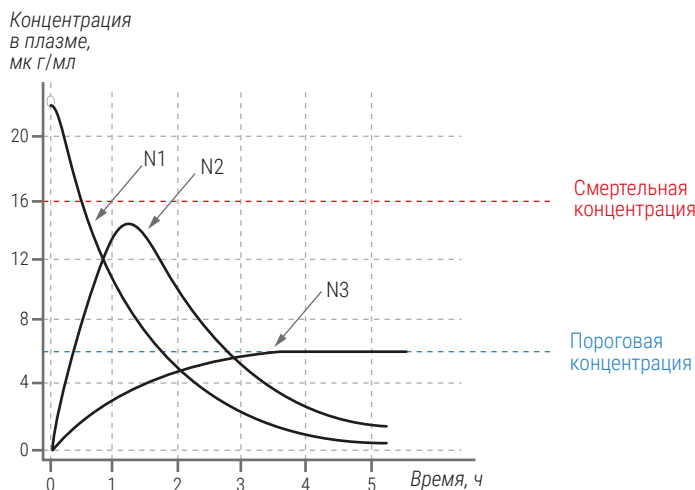
Для объективной оценки степени влияния каждого фармацевтического фактора на активность лекарственного препарата биофармация использует ряд современных научных методов, среди которых наиболее широко практикуется непосредственное определение лекарственного вещества (или его метаболитов) в биологической жидкости.

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 мерой биологической доступности является отношение (в процентах) количества всосавшегося лекарственного вещества, назначенного в исследуемой лекарственной форме (А), к количеству всосавшегося того же лекарственного вещества, назначенного в той же дозе, но в виде стандартной лекарственной формы (Б), то есть

$$\text{БД} = (A/B) \cdot 100$$



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

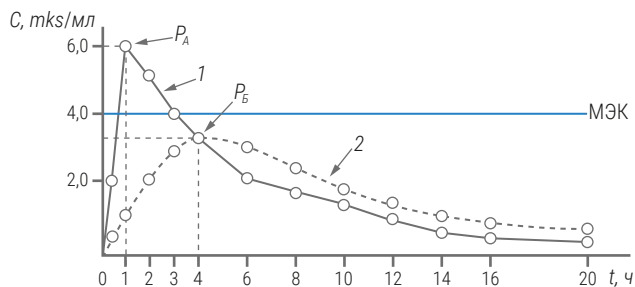
Важным показателем является также относительная БД (ОБД), которая характеризует относительную степень всасывания лекарственного вещества из испытуемого лекарственного препарата и препарата сравнения. Обычно ОБД устанавливают для лекарственных препаратов при одном и том же пути введения, но можно определять ОБД и при разных путях введения.

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

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

К основным показателям биодоступности ЛС относятся (рис.):

- ▶ максимум (пик) концентрации лекарственного вещества в крови;
- ▶ время достижения максимальной концентрации;



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

- ▶ площадь под кривой изменения концентрации лекарственного вещества в плазме или сыворотке крови во времени.

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке представлены две группы препаратов: оригинальные и воспроизведенные (дженерики от англ. generic — общий). **Оригинальные препараты (инновационные лекарственные препараты)** — впервые синтезированные или выделенные из сырья растительного, животного или микробиологического происхождения, прошедшие полный цикл доклинических и клинических исследований лекарственные препараты, активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок, как правило, на период от 15 до 25 лет.

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

Воспроизведенный лекарственный препарат — лекарственный препарат, полученный после истечения срока патентной защиты оригинального препарата. Воспроизведенный лекарственный препарат содержит то же действующее вещество в той же дозе и лекарственной форме как оригинальный, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с инновационным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый другим производителем, но не разработчиком оригинального лекарственного препарата и без лицензии разработчика, как правило, после истечения срока патентной защиты и на основании оценки регистрационного досье и определения биоэквивалентности в сокращенном объеме.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЭНАЛАПРИЛА

Оригинальный препарат	Воспроизведенный препарат
Ренитек (Эналаприла Малеат, MSD)	Багоприл
	Берлиприл
	Вазопрен
	Веро-Эналаприл
	Инворил
	Кальпирен
	Миниприл
	Миоприл
	Нормапресс
	Рениприл
	Эднит
	Эназил
	Эналакор
	Эналаприл
	Эналаприл ICN
	Эналаприл-Аджио
	Эналаприл-Акос
	

Доказательство взаимозаменяемости воспроизведенного и оригинального лекарственных препаратов в первую очередь должно быть основано на определении эквивалентности. Различают химическую, фармацевтическую, биологическую и терапевтическую эквивалентность.

Химические эквиваленты — лекарственные препараты, содержащие одни и те же лекарственные вещества (субстанции) в равных дозировках, выпускаемые в

одинаковых лекарственных формах, полностью соответствующие по физико-химическим показателям требованиям нормативной документации, но изготовленные различными способами.

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

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

Биологические эквиваленты — химические эквиваленты, применение которых обеспечивает одинаковую степень абсорбции (всасывания) лекарственного вещества, которая определяется по содержанию препарата в биологических жидкостях организма. Мерой биологической эквивалентности является биологическая доступность.

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

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

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

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДАМИ IN VITRO

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

ПАРАМЕТРЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ

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

- ▶ количество лекарственного вещества, растворившееся (высвободившееся) за определенное время или его концентрация в растворе на определенный момент времени от начала эксперимента;
- ▶ время, необходимое для растворения определенного количества лекарственного вещества (25, 50, 76%). Чаще всего используется параметр — время полурасстворения $T_{1/2}$ — время, за которое высвобождается 50% лекарственного вещества, содержащегося в лекарственной форме;
- ▶ количество суммарно высвободившегося лекарственного вещества в % от содержания его в лекарственной форме.

УСЛОВИЯ, НЕОБХОДИМЫЕ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Для оценки растворения необходима совокупность условий (прибор, состав и объем, температура среды растворения, режим перемешивания, время отбора проб, аналитический способ определения содержания вещества в растворяющей среде), позволяющих с достаточной точностью оценить кинетику перехода действующего вещества в раствор. Правильно разработанная методика должна обеспечивать воспроизводимость результатов или незначительную дисперсию результатов отдельных определений. Только в случае установления количественной корреляции между растворением *in vitro* и всасыванием *in vivo* на основе разработанной методики может быть сформулирован тест «Растворение».

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

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

Доказано, что присутствие ферментов практически не влияет на скорость растворения ЛВ и в то же время иногда затрудняет их количественную оценку. Исключение ферментов рекомендовано ВОЗ.

Важным вопросом является правильный выбор объема. Для большинства случаев объем среды колеблется в пределах 500–1000 мл. Определение растворения должно проводиться при температуре тела человека, т.е. при $37 \pm 1^\circ\text{C}$.

Условия перемешивания среды должны обеспечить в каждом месте равномерную концентрацию ЛВ и воспроизводимость результатов. Перемешивание увеличивает диффузию, выравнивает температуру, может изменить не только скорость растворения, но и тип кинетики. Интенсивность перемешивания подбирается таким образом, чтобы скорость растворения испытуемого ЛВ коррелировала с БД, определяемой в опытах *in vivo*.

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ

Для исследования распадаемости и растворения лекарственных веществ из лекарственных форм предложено большое количество методов и приборов. Их разнообразие обусловлено различием в кинетике растворения разных терапевтических групп лекарственных веществ. В зависимости от влияния на определенные параметры растворения методы могут быть: с естественной циркуляцией растворяющей среды, с искусственной циркуляцией растворяющей среды, определение при нулевой концентрации.

ОФИЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ

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

Под **«Распадаемостью»** подразумевают способность твердой дозированной лекарственной формы распадаться на мелкие частицы или полностью растворяться в сроки, установленные нормативной документацией. Тест «Распадаемость» необходим для текущего контроля качества таблеток и капсул, обеспечения однородности внутри серий, оценки стабильности лекарственных препаратов, разработки единых стандартов при получении препаратов от различных поставщиков.

Определение распадаемости лекарственных форм по Государственной Фармакопее проводят на лабораторном идентификаторе процесса распадаемости типа «качающаяся корзина» (рис.).

Прибор состоит из сборной корзины (1), химического стакана (2) для жидкости вместимостью 1 л, камеры термостата (3), термостатического устройства, поддерживающего температуру жидкости в пределах $37 \pm 2^\circ\text{C}$ и электромеханического устройства), сообщающего корзине возвратно-поступательное движение

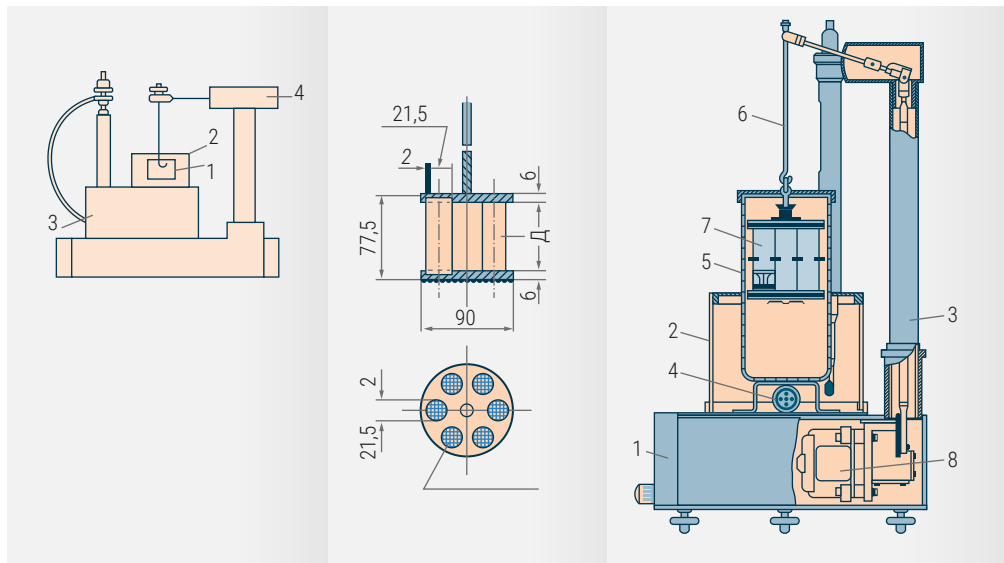


Схема лабораторного идентификатора процесса распадаемости

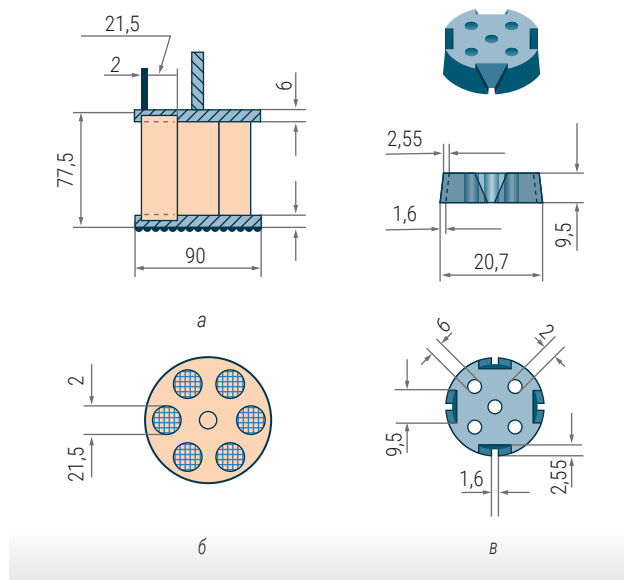
(1 – корзина, 2 – сосуд для жидкости, 3 – термостатирующее устройство, 4 – электромеханическое устройство, А – стеклянная трубка)

в вертикальной плоскости при частоте 28–32 цикла в минуту, на расстоянии не менее 5 и не более 6 см.

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

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

Методика. Для проведения испытания отбирают 18 образцов таблеток (или капсул), если нет других указаний в общих и частных фармакопейных статьях. В каждую из шести трубок помещают по одному образцу и, если, предписано, диск. Опускают корзину в сосуд с жидкостью, указанной в общих и частных фармакопейных статьях, и включают прибор. По истечении установленного времени кор-



Устройство и размеры корзинки и диска — составных частей прибора для определения распадаемости таблеток и капсул (размеры в мм):
 а — корзинка,
 б — сетчатое дно-подставка корзинки,
 в — диск

зинку вынимают и исследуют состояние таблеток и капсул. Все образцы должны полностью распасться. Если 1 или 2 образца не распались, повторяют испытание на оставшихся 12 образцах. Не менее 16 из 18 образцов должны полностью распасться.

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

ТАБЛИЦА 1. НОРМЫ РАСПАДАЕМОСТИ (РАСТВОРИМОСТИ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

№ п/п	Лекарственная форма (среда для определения распадаемости)	Нормы распадаемости
1.	Прессованные таблетки (среда вода)	Не более 15 мин.
2.	Таблетки, покрытые оболочками, растворимыми в желудке — (среда вода)	Не более 30 мин. (если нет других указаний в отдельных фармакопейных статьях)

№ п\п	Лекарственная форма (среда для определения распадаемости)	Нормы распадаемости
3.	Кишечно-растворимые таблетки	не должны распадаться в течение 1 ч в растворе кислоты хлористоводородной (0,1 моль/л) и после промывания водой должны распадаться в растворе натрия гидрокарбоната (рН от 7,5 до 8,0) в течение не более 1 ч, если нет других указаний в частной статье
4.	Сублингвальные таблетки – (среда вода)	Не более 30 мин.
5.	Таблетки для приготовления растворов – (среда вода)	Не более 5 мин.
6.	Таблетки пролонгированного действия	По методикам, приведенным в отдельных фармакопейных статьях
7.	Таблетки вагинальные – молочнокислая среда (см. отдельные фармакопейные статьи или ФСП),	Не более 10 мин.
8.	Капсулы	Не более 20 мин.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СКОРОСТИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ (РАСТВОРЕНИЯ) ВЕЩЕСТВА ИЗ ТАБЛЕТОК И КАПСУЛ

Определение только распадаемости таблеток и капсул не дает информации о высвобождении лекарственных веществ из распавшейся лекарственной формы. Дополнительным контролирующим методом является тест «Растворение». Под «Растворением» подразумевают количество действующего вещества, которое в стандартных условиях за определенный промежуток времени должно высвобождаться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы.

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

- ▶ **1 группа:** таблетки, таблетки покрытые оболочкой; капсулы;
- ▶ **2 группа:** таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой; кишечнорастворимые капсулы и другие кишечнорастворимые твердые лекарственные формы;
- ▶ **3 группа:** таблетки и капсулы с модифицированным высвобождением.

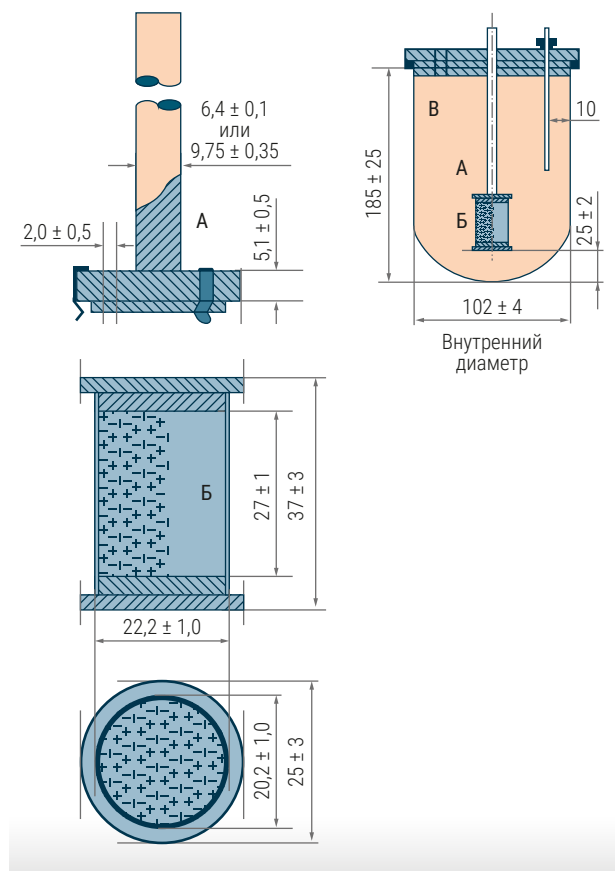
Испытание «Растворение» для многокомпонентных твердых дозированных лекарственных форм допускается проводить по наименее растворимому лекарственному веществу.

АППАРАТЫ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕСТА «РАСТВОРЕНИЕ»

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

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

- ▶ сосуда для растворения с полусферическим дном, изготовленного из боросиликатного стекла или другого подходящего прозрачного инертного материала, вместимостью 1000 мл;



Аппарат I. «Вращающаяся корзинка» (размерность в миллиметрах). [ОФС 42-0003-04 «Растворение»]

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

Для поддержания температуры внутри сосуда во время испытания ($37^{\circ}\text{C} + 0,5^{\circ}\text{C}$), аппарат должен быть оснащен водяной баней с постоянным объемом термостатируемой жидкости.

Аппарат II. «Лопастная мешалка» (рис.) состоит из тех же частей, что и аппарат I. Его отличие заключается в использовании в качестве перемешивающего элемента лопастной мешалки вместо вращающейся корзинки.

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

- ▶ резервуара для среды растворения;
- ▶ насоса, перекачивающего среду растворения через проточную ячейку; скорость потока среды растворения не должна превышать $\pm 5\%$;
- ▶ проточной ячейки (рис. 18, 19) из прозрачного инертного материала, установленной вертикально над фильтрующей системой, предотвращающей продвижение нерастворенных частиц к верхней части ячейки. Размер ячейки, характеристики фильтрующей системы, скорость потока среды растворения должны быть указаны в частной фармакопейной статье;
- ▶ водяной бани, поддерживающей температуру среды растворения в диапазоне значений $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

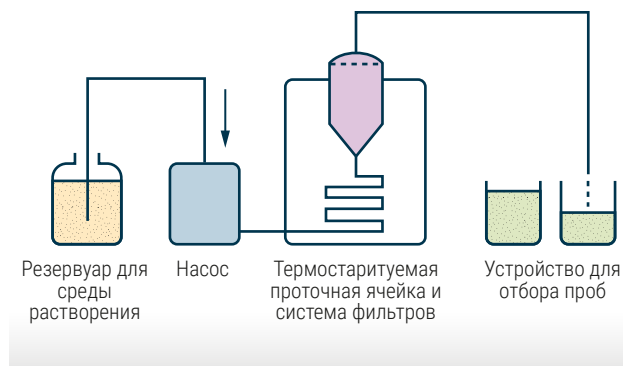


Схема аппарата III. «Проточная ячейка»
[ОФС 42-0003-04 «Растворение»]

Методика проведения испытания. В сосуд аппарата для растворения помещают определенный объем среды растворения. Доводят температуру среды растворения до $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0,5\text{ }^{\circ}\text{C}$.

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

При использовании аппарата «Лопастная мешалка», если нет других указаний в частной фармакопейной статье, по одной единице лекарственной формы помещают непосредственно в каждый из шести сосудов со средой растворения до начала вращения мешалки. Для предотвращения всплывания таблеток и капсул на поверхность среды растворения комплектность прибора должна предусматривать соответствующее грузило.

При использовании аппарата «Проточная ячейка» помещают 1 шарик диаметром $5 \pm 0,5$ мм и затем стеклянные шарики подходящего размера, обычно $1 \pm 0,1$ мм (входят в комплект аппарата) на дно конической части проточной ячейки для предотвращения прохождения жидкости в трубку. Единицу лекарственной формы, если нет других указаний в частной фармакопейной статье, помещают в ячейку или непосредственно в слой стеклянных шариков. Закрывают аппарат фильтрующей системой.

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

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПЫТАНИЯ ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ПО ОФС 42-0003-04 «РАСТВОРЕНИЕ» НА ПРИМЕРЕ ПРЕПАРАТОВ I ГРУППЫ. ТАБЛЕТКИ; ТАБЛЕТКИ, ПОКРЫТЫЕ ОБОЛОЧКОЙ; КАПСУЛЫ.

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

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

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

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

ТАБЛИЦА 2. ИНТЕРПРЕТАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИСПЫТАНИЯ «РАСТВОРЕНИЕ» ДЛЯ ТВЕРДЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ I ГРУППЫ

[таблица 1 ОФС 42-0003-04 «Растворение»]

Стадия	Число испытываемых образцов	Одна единица	Объединённый образец
1	2	3	4
S1	6	Для каждой испытываемой единицы: в среду растворения должно высвободиться не менее $Q + 5\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества.	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 6 испытываемых единиц лекарственной формы должно быть не менее $Q + 10\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества
S2	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 12 испытываемых единиц лекарственной формы (S1 + S2) должно быть не менее Q и не должно быть ни одной единицы, где в среду растворения перешло бы менее $Q - 15\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 12 испытываемых единиц лекарственной формы (S1 + S2) должно быть не менее $Q + 5\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества
S3	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения лекарственного вещества из 24 испытываемых единиц лекарственной формы (S1 + S2 + S3) должно быть не менее $Q + 5\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества	Среднее количество перешедшего в среду растворения лекарственного вещества из 24 испытываемых единиц лекарственной формы (S1 + S2 + S3) должно быть не менее $Q + 5\%$ от заявленного содержания лекарственного вещества