

**Одеський національний медичний університет
Фармацевтичний факультет
Кафедра технології ліків**

Борисюк І. Ю., Фізор Н. С., Акішева А.С.

БІОФАРМАЦІЯ

**Навчально-методичний посібник для студентів
фармацевтичного факультету денної та заочної форми
навчання ОНМедУ
(для самостійної роботи
за умов дистанційного навчання)**

Одеса
ОНМедУ
2020

Рекомендовано для студентів фармацевтичного факультету ОНМедУ для самостійної роботи під час дистанційного навчання при вивченні дисципліни «Біофармація».

Даний навчально-методичний матеріал затверджено протоколом кафедри Технологія ліків № 2 від 26.10.2020 р.

Навчальний посібник затверджено на засіданні предметної циклової методичної комісії з фармації (протокол №2 від 21.12.2020).

Голова предметної циклової методичної комісії з фармації проф. Унгурян Л.М.

Автори:

І. Ю. Борисюк - доктор фармацевтичних наук, завідувач кафедрою технології ліків ОНМедУ,

Н. С. Фізор - кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри технології ліків ОНМедУ,

А.С. Акішева - асистент кафедри технології ліків ОНМедУ.

Рецензенти:

Л. М. Унгурян - доктор фармацевтичних наук, професор, зав. кафедри організації та економіки фармації ОНМедУ,

В. Б. Ларіонов – доктор біологічних наук, завідувач лабораторії фізико-хімічної фармакології Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України.

Біофармація: навчальний посібник / упоряд .: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С. Одеса, ОНМедУ, 2020.-98 с.

УДК 615.015:615.015.16:615.015.32

© Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С.

Навчальний посібник призначений для самостійної роботи студентів фармацевтичного факультету при вивченні дисципліни «Біофармація» за дистанційного навчання.

В ході курсу «Біофармація» вивчається матеріал відносно залежності терапевтичної дії лікарських засобів (ЛЗ) на організм від різних факторів (фармацевтичних, біологічних тощо), наукове обґрунтування створення нових високоєфективних ЛЗ та удосконалення існуючих з метою підвищення їх терапевтичної активності та зменшення їх негативної дії на організм.

Мета дисципліни «Біофармація» полягає в тому, щоб навчити студентів володіти основними принципами розробки, контролю якості лікарських засобів з урахуванням фармацевтичної і біологічної доступності лікарських речовин у запропонованих лікарських формах; розуміти важливість і необхідність біофармацевтичних досліджень для оцінки якості, ефективності і безпечності використання лікарського засобу, вміти при потребі визначати біологічну доступність лікарських речовин із різних лікарських засобів, пов'язувати результати вивчення біологічної доступності з фармакокінетичними параметрами лікарського засобу та давати рекомендації лікареві і хворому щодо безпечного та ефективного використання лікарських засобів.

ВСТУП

Біофармація – наука, яка вивчає залежність терапевтичної дії лікарських засобів (ЛЗ) на організм від різних факторів (фармацевтичних, біологічних тощо). Головним завданням біофармації є наукове обґрунтування створення нових високоефективних ЛЗ та удосконалення існуючих з метою підвищення їх терапевтичної активності та зменшення їх негативної дії на організм.

Біофармація - сучасна галузь фармацевтичної науки, предметом дослідження якої є велика область взаємин між фізико-хімічними властивостями лікарських речовин в лікарських формах, самих лікарських форм і терапевтичною дією, яке вони надають. Оскільки фармакотерапевтична ефективність препаратів визначається процесами їх абсорбції (всмоктування), розподілу та елімінації (виведення) з макроорганізму, біофармація приділяє особливу увагу вивченню цих процесів, а також впливу на них фізико-хімічних властивостей лікарських форм. Особливо актуальні біофармацевтичні дослідження в області визначення еквівалентності оригінальних і генеричних лікарських препаратів.

Мета дисципліни «Біофармація» полягає в тому, щоб навчити студентів володіти основними принципами розробки, контролю якості лікарських засобів з урахуванням фармацевтичної і біологічної доступності лікарських речовин у запропонованих лікарських формах; розуміти важливість і необхідність біофармацевтичних досліджень для оцінки якості, ефективності і безпечності використання лікарського засобу, вміти при потребі визначати біологічну доступність лікарських речовин із різних лікарських засобів, пов'язувати результати вивчення біологічної доступності з фармакокінетичними параметрами лікарського засобу та давати рекомендації лікареві і хворому щодо безпечного та ефективного використання лікарських засобів.

Даний навчально-методичний посібник присвячено біофармацевтичним аспектам лікарських форм.

Матеріал в посібнику представлений логічно: вступ, актуальність, теоретична частина, завдання для самопідготовки, ситуаційні та тестові завдання, словник термінів.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	4
1. Мета й завдання біофармації	7
1.1. Історія біофармації	9
1.2. Визначення біофармації, її терміни та поняття	11
2. Фармацевтичні чинники, їх значення в технології ліків.....	13
2.1. Хімічний стан речовини.....	15
2.2. Фізичний стан речовини	16
2.3. Лікарська форма.....	19
2.4. Допоміжні речовини.....	22
2.5. Технологічні процеси	23
3. Біологічна доступність	25
4. Фактори, що впливають на ефективність ліків.....	29
4.1. Вплив температури тіла, навколишнього середовища й променевої енергії .	30
4.2. Вплив магнітного поля, метеорологічних факторів, гіпо- та гіпербаричних умов	30
4.3. Вік людини, стать і дія біоритмів.....	31
4.4. Маса тіла, патологічні процеси та індивідуальна чутливість організму	34
5. Способи введення ліків в організм.....	35
5.1. Ін'єкційний спосіб введення ліків.....	35
5.1.1. Сумісність інгредієнтів у складній інфузійній системі або в одному шприці	36
5.1.2. Розчинники і розріджувачі. Сумісність із ліками	37
5.2. Пероральний спосіб введення ліків	38
5.2.1. Вплив ферментів ШКТ.....	39
5.2.2. Вплив складу і температури їжі.....	40
5.2.3. Вплив характеру рідини, що використовується для запивання ліків	41
5.2.4. Вплив харчових продуктів (дієти)	42
5.2.5. Вплив алкоголю	43
5.2.6. Негативна дія ліків на травлення	44
5.2.7. Застосування пероральних ліків	45
5.3. Ректальний і вагінальний шляхи введення ліків	47
5.4. Інгаляційний спосіб введення ліків	49

6. Взаємодія ліків - важливий чинник при оптимальній фармакотерапії	49
6.1. Взаємодія ліків	49
7. Біоеквівалентність лікарських речовин	58
7.1. Відбір проб крові при вивченні біоеквівалентності.....	59
8. Біофармацевтична оцінка лікарських препаратів методами <i>in vitro</i>	60
8.1. Параметри фармацевтичної доступності	61
8.2. Умови, необхідні для дослідження кінетики розчинення лікарських речовин з лікарських форм	62
9. Визначення фармацевтичної доступності	63
9.1. Методи з природною конвекцією розчинюючого середовища (статичні методи)	64
9.2. Методи зі штучною конвекцією розчинюючого середовища (динамічні методи)	64
9.3. Офіційні методи визначення фармацевтичної доступності.....	66
10. Біофармація - теоретична основа технології ліків	68
10.1. Пероральні лікарські форми.....	68
10.3. Тверді лікарські форми	73
10.4. Ректальні лікарські форми.....	77
ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ	81
ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ.....	82
СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ	95
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	98

1. Мета й завдання біофармації

Виникнення нового світогляду в лікознавстві - біофармацевтичного - було обумовлене прогресом природознавства, що озброїв учених високочутливою апаратурою та новими методами аналізу, які дозволили виявляти часом найтонші взаємодії складових компонентів у складних лікарських системах. Крім того, розвиток промислового виробництва з його сучасним устаткуванням і потужною науково-дослідною базою дозволив виявити явище терапевтичної нееквівалентності ліків - випадки, коли ліки, що повністю відповідають вимогам Фармакопеї та інших специфікацій, що містять рівні кількості того самого активного інгредієнта у вигляді тотожних лікарських форм, що розрізняються тільки методами приготування або видом допоміжних речовин, давали різний терапевтичний ефект.

Відкритий експериментально й підтверджений в умовах клініки феномен терапевтичної нееквівалентності ліків був настільки незвичайний і несподіваний для традиційної фармацевтичної концепції, що тривалий час не знаходив досить логічного пояснення. Це означало початок фактичної кризи існуючої фармацевтичної доктрини, що базувалася в основному на дрібносерійному виробництві ліків, товарознавчому підході до оцінки їх якості, без урахування лікувальної значимості в цілому.

Основний недолік традиційної фармацевтичної доктрини полягав у тому, що лікарська форма розглядалась як проста механічна суміш діючих і допоміжних речовин, а її приготування базувалося на основі обліку фізичних і хімічних закономірностей. Все це вимагало принципової переоцінки наявної спадщини фармації на основі досягнень науково-технічного прогресу. Промислове виробництво ліків, що одержало новий імпульс розвитку й нові теоретичні погляди на ліки як продукт складних технологічних процесів, зажадало створення власної фармацевтичної наукової бази та впровадження у практику фармацевтичного виробництва новітніх аналітичних методик, здатних реєструвати всі зміни, що протікають у процесі приготування і зберігання ліків, починаючи з одержання діючої субстанції й закінчуючи готовим лікарським препаратом. Тільки нова біофармацевтична концепція, що базується на точному науковому експерименті, змогла пояснити вплив фармацевтичних операцій і процесів на терапевтичну ефективність ліків і обґрунтувати медичну значимість фармацевтичних (технологічних) факторів.

Вплив технологічних факторів на біологічну дію ліків став предметом вивчення нової наукової дисципліни, яку Леві й Вагнер (США) назвали біофармацією.

У середині 60-х років ХХ сторіччя біофармація сформувалася як науковий напрямок, відповідальний за терапевтичну ефективність ліків на етапі їх розробки й виробництва за рахунок оптимального підбору компонентів (складу) і використання оптимальних технологічних процесів.

Науковий біофармацевтичний напрямок, що базується на експериментальних дослідженнях, у цей час сформувався в сучасну фармацевтичну теорію, що вивчає взаємовідношення ліків як особливої фізико-хімічної системи та макроорганізму як біологічної системи, з урахуванням впливу на біодоступність фармацевтичних факторів, до яких відносять "просту хімічну модифікацію" лікарських і допоміжних

речовин, фізичний стан лікарських речовин у лікарському препараті, природу й кількість допоміжних речовин, вид лікарської форми, технологічні прийоми, що використовуються у виробництві ліків.

Починаючи з 1965 року, інформація про біофармацевтичні дослідження в області лікознавства наростала лавиноподібно, що послужило доказом визнання біофармацевтичної концепції у всіх країнах світу.

Аналіз літературних публікацій з питань біофармації дозволяє сформулювати наступні завдання наукового напрямку:

1. Дослідження «впливу простої хімічної модифікації» лікарських речовин на процеси їх вивільнення з лікарського препарату, всмоктування (абсорбцію) і стабільність властивостей самого лікарського препарату.

2. Дослідження впливу фізичного стану лікарських речовин на швидкість їх вивільнення, всмоктування, стабільність і властивості лікарського препарату.

3. Дослідження виду лікарської форми на фармакокінетику лікарської речовини, включеного в її склад.

4. Дослідження впливу природи й кількості допоміжних речовин на фармакокінетику ліків, їх стабільність і властивості.

5. Дослідження виробничих процесів і способу приготування на фармакокінетику лікарських речовин і властивості лікарських препаратів.

У зв'язку з тим, що біофармацевтичні дослідження базуються на знанні процесів всмоктування і використання методик фармакокінетичного дослідження, вони також включаються у сферу даного наукового напрямку.

Таким чином, коло інтересів біофармації охоплює широкий комплекс взаємозалежних проблем, що визначають ефективність лікарської терапії, яку можна досить умовно поділити на експериментальну й клінічну біофармацію. Однак з погляду фармацевтичної технології найважливішим завданням біофармації є вивчення впливу змінних (технологічних) факторів на процеси всмоктування лікарських речовин з лікарського препарату. Визнання біологічної значимості змінних факторів дозволило розглядати ліки як складну фізико-хімічну систему, складові компоненти якої і обумовлюють прояв лікувальної дії.

Основне завдання біофармації в технології ліків полягає в максимальному підвищенні терапевтичної ефективності лікарських речовин і зниження до мінімуму можливої побічної їх дії на організм.

Виходячи з цього, у світовій фармацевтичній практиці доклінічні та клінічні дослідження при створенні нових лікарських препаратів включають в себе біофармацевтичний скринінг, пов'язаний з впливом фармацевтичних факторів на вивільнення, фармакокінетику, фармакодинаміку і токсикодинаміку лікарських речовин.



1.1. Історія біофармації

З історії фармації відомо, що ще в 1838 році професор А.А. Іовський вперше застосував в науці про виготовлення ліків поняття "технологія", маючи на увазі під цим терміном науку, покликану збагачувати виробництво ліків. Ще на початку минулого століття відзначалося велике значення технології виробничого процесу, процесу перетворення вихідних лікарських речовин в лікарську форму, покликану допомогти організму послабити, знищити або попередити захворювання.

Інтенсивний розвиток фармацевтичного виробництва, проникнення в фармацію нових ідей і методів науково-технічного прогресу змусило переглянути деякі концепції та подання в провідній галузі фармації - технології ліків.

Отримання і впровадження в практику нових лікарських речовин з сильним фармакологічним ефектом в традиційних лікарських формах призвело до теперішнього часу також до підвищення питомої ваги допоміжних речовин, а успіхи

природознавства і хімії в першу чергу, дозволили різко розширити асортимент допоміжних речовин - нових наповнювачів, барвників, що склеюють речовин, загусників, різного роду основ і формоутворювачем, в зокрема різних з'єднань з групи природних і синтетичних полімерів -амилопектин, циклодестрін і ін.

Уже до 50 р. ХХ століття удосконалення промислової технології дозволило інтенсифікувати різні стадії фармацевтичного виробництва (мікронізація, ультроемульгірування, ультразвук та ін. види стерилізації і т.д.), що також позначилося на поверхневих властивостях і утворенні метастабільних модифікацій лікарських і допоміжних речовин.

Саме введення в практику нових високоактивних лікарських речовин, допоміжних матеріалів і досконалих технологічних процесів і склало матеріальну основу того незвичайного феномена, який отримав в науковій літературі назву "Терапевтичної нееквівалентності або неадекватності ліків ". Суть такої нееквівалентності (неадекватності) полягає в тому, що однакові дози (часто високоактивних) лікарських речовин, призначені в ідентичних лікарських формах, виготовлених різними підприємствами, призводять до різної фармакотерапевтичної дії, наприклад, таблетки, що містять однакові дози хлорамфеніколу, фенілбутазону, дигоксину, тетрацикліну, преднізолону, тіроїдину та ін., вироблені одним підприємством, надають лікувальну дію, вироблені іншим - токсичну, а третім - взагалі не надають належної дії.

Хоча всі підприємства виготовили таблетки по затвердженим прописами і таблетки відповідали вимогам фармакопеї або інших нормативних документів.

Ретельне дослідження відомих випадків терапевтичної нееквівалентності ліків, показали, що активність діючої речовини, його поведінка в процесі вивільнення з лікарської форми, дифузія до місця всмоктування, та й сам процес всмоктування знаходяться в залежності від природи і кількості допоміжних речовин і технологічних операцій, що мають місце при отриманні ліків. Проведені дослідження випадків терапевтичної нееквівалентності ліків в величезній мірі сприяли затвердженню нових уявлень, біофармацевтичних, в основу яких покладено визнання біологічної (медичної) значущості всіх компонентів лікарської форми і розгляд ліків як складної фізико-хімічної системи, що складається з діалектичної єдності лікарських речовин і змінних факторів, які супроводжують приготування ліків. В кінці 50-х років і було започатковано новий напрямок в фармації - біофармацевтичний. А сам термін біофармація був сформульований Wagner W. і Levy G. в 1961 р. Біофармацію визначають як науку, що вивчає біологічну дію ліків в залежності від фізико-хімічних властивостей, виду лікарської форми, технології приготування, ін. змінних чинників. Основним в біофармації є визнання біологічного значення фармацевтичних процесів, що протікають при отриманні ліків та розгляд ліків, в Як складних фізико-хімічних систем, здатних вступити в певні взаємодії з системою живого організму. Хоча біофармація, як новітня галузь фармацевтичної науки і медицини, виникла в останні десятиліття, багато експериментальних даних цієї науки були отримані вітчизняними та зарубіжними вченими ще в минулому столітті і послужили фактично відправним пунктом для її розвитку. Так, на зорі створення технології ліків професор Московського

університету А.А.Іовській (1796-1858 рр.) в своєму керівництві "Нарис фармації" в 1838 р. писав: "Фармацевтична наука відшукує пристойні форми з метою зробити ліки безпечніше і корисніше для здоров'я". Про складну взаємодію лікарської форми, як особливої фізико-хімічної системи і макроорганізму, як біологічної системи і фактори, що обумовлюють таку взаємодію, вказували в своїх роботах вітчизняні вчені Боткін, Гороховцев (1897 р.), Манасеїн В.А. (в своїх главах "Лекції з загальної терапії" 1879 р.), Засецький Н.А. (1880 р.). В окремих підручниках по технології ліків - Шубін С.Ф. (1948 р.), Коган Г.Я. (1952 р.) зазначалося про вплив допоміжних речовин, ступеня подрібнення лікарських речовин на процеси всмоктування ліків.

Всі факти, припущення про взаємодію ліків і біологічних систем організму були узагальнені, систематизовані біофармацією як новітньої фармацевтичною дисципліною, предметом вивчення якої і є комплекс змінних, чинників, супутніх створенню ліків, що впливають на транспорт і взаємодію лікарських речовин з системами живого організму.

1.2. Визначення біофармації, її терміни та поняття

Біофармація - наука, що вивчає залежність терапевтичної дії лікарських препаратів на організм від різних факторів (фармацевтичних, біологічних та ін.).

Біофармація - це наукова дисципліна фармації, що займається дослідженням впливу фізичних та фізико-хімічних властивостей діючих та допоміжних речовин в лікарських препаратах, що виробляються в різних лікарських формах, але в однакових дозах, на їх терапевтичний ефект.

Незважаючи на те, що термін «біофармація» не зовсім точний, він використовується і у нас, і за кордоном і введений в єдину стандартну міжнародну біофармацевтичну термінологію. Сучасна біофармація має свої внутрішні терміни, що позначають основні її поняття.

Фактори - одночасно діють сили, стан або інші обставини, що впливають на кінцевий результат досліджуваних процесів, даних або параметрів.

Ефективна речовина - біологічно активна частина лікарського препарату, що несе відповідальність за терапевтичний ефект.

Ефективність - здатність лікарської речовини або лікарського препарату досягати необхідного ефекту.

Клінічні чинники - чинники, які виникають в процесі фармакотерапії в клінічних умовах (вибір схеми дозування, час прийому лікарського препарату, побічні явища, взаємодія одночасно або послідовно введених лікарських речовин, прикованість хворого до ліжка, фізична активність, серйозність захворювання, порушення функцій шлунково-кишкового тракту, печінки, нирок, серцевої діяльності і т. д.).

Еквівалентність - відповідність кількості лікарської речовини (засоба) або лікарського препарату позначеному в аналітичній нормативній документації або ідентичність ефекту досліджуваного засобу препарату порівняння.

Фармацевтичний еквівалент - це лікарський препарат, що містить однакову кількість терапевтично аналогічної речовини в певній лікарській формі і відповідає вимогам, які визначаються технологічними нормами.

Клінічний еквівалент - еквівалент лікарського препарату, який після застосування однакових доз дає однаковий терапевтичний ефект, перевірений на будь-якому симптомі або на лікуванні хвороби.

Біоеквівалентність - еквівалент лікарських препаратів, виготовлених різними виробниками або тим же підприємством, але різних серій, після введення яких в однаковій лікарській формі одним і тим же пацієнтам в однакових дозах, виявляється однаковий біологічний (терапевтичний) ефект.

Терапевтична нееквівалентність - нерівність терапевтичної дії одних і тих же лікарських препаратів в однакових дозах, приготованих різними виробниками або тим же заводом, але різних серій.

Біологічна доступність - стан, що дозволяє лікарській речовині, введеній в організм, досягти місця впливу.

Відносна біодоступність - виражена у відсотках кількість лікарської речовини, вивільненої з лікарської форми, яка після введення досягає рецептора в кількості, достатній для того, щоб викликати біологічний ефект.

Абсолютна біологічна доступність - кількість лікарської речовини, яка введена в лікарській формі внутрішньовенно або внутрішньосудинно, яка надходить до кровообігу без впливу ефекту першого проходження через печінку (ефект «first pass») або після кореляції на цей ефект, і вказує на швидкість протікання цього процесу.

Фізіологічна доступність - синонім «біологічної доступності» або «біодоступності».

Системна доступність - частина загальної абсорбованої дози лікарської речовини, яка потрапляє в систему кровообігу після орального прийому. Синонім «біологічної доступності» і «біодоступності».

Абсорбція (всмоктування) - процес переходу лікарської речовини з місця прийому в кровообіг.

Резорбція - синонім «абсорбції».

Константа швидкості вивільнення - загальна константа, що визначає швидкість проникнення лікарської речовини з місця прийому в організм через біологічну мембрану.

Біотрансформація - комплексний процес, в якому ліпоїдорозчинні молекули лікарської речовини в процесі біохімічних реакцій змінюються каталітичними ензимами (оксидация, редукция, гідроліз, синтез) на метаболіти.

Чистота - гіпотетичний об'єм ділянки тіла, який був позбавлений відповідної речовини за одиницю часу.

Чистота всього тіла - чистота гіпотетичного об'єму плазми в мілілітрах (обсяг дистрибуції), за допомогою якої організм звільняється від лікарської речовини, виділяючи його через нирки, жовч, легені, шкіру і метаболізація.

Дистрибуція - процес, під час якого розподіляється або розсіюється лікарська речовина з крові в одну або більше число частин, в тканини і органи тіла.

Константа швидкості дистрибуції - константа швидкості переходу лікарської речовини з системи кровообігу до будь-якої або до будь-яких частин тіла.

Площа під фармакокінетичною кривою - поверхня, яка в системі координат обмежена відрізком (віссю x і кривою), що характеризує концентрацію лікарської речовини в крові (сироватці, плазмі, сечі) в залежності від часу. Вона обмежена в часі або екстрапольована до нескінченності.

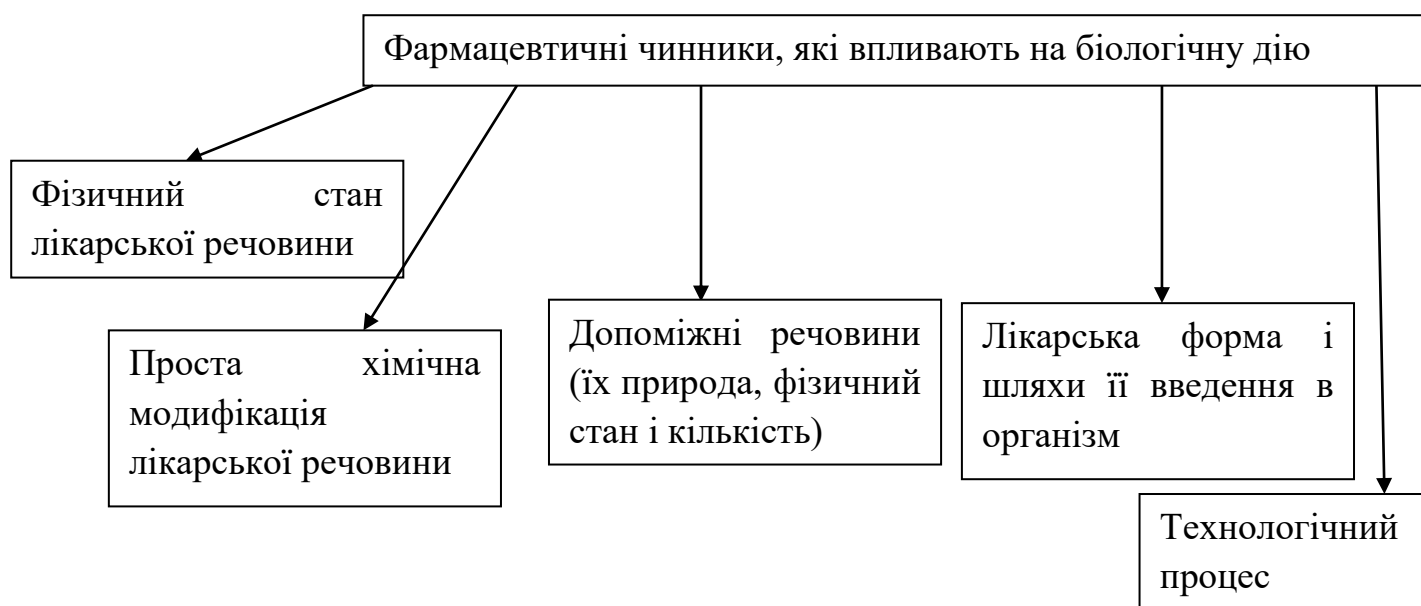
Екскреція (виділення) - процес, під час якого виводиться лікарська речовина (препарат) з системи кровообігу через нирки в сечу, через жовч і слину в кишки і кал, через шкіру, молочні та потові залози.

Константа всмоктування - загальна константа, яка визначає швидкість проникнення лікарської речовини з місця прийому через біологічну мембрану в організм.

Константа елімінації - константа швидкості процесу, під час якого ефективна речовина усувається з тіла екскрецією або біотрансформативними процесами.

Фармакокінетика - опис змін у часі концентрацій введеного лікарського засобу та його метаболітів в організмі; охоплює такі транспортні процеси діючої речовини і його метаболітів в організмі, як всмоктування, розподіл, біотрансформацію і елімінацію.

2. Фармацевтичні чинники, їх значення в технології ліків



На терапевтичну активність лікарських речовин (ЛР) впливають фізіологічні, біохімічні та фармацевтичні фактори. До фізіологічних відносяться вік, стать, стан організму (здоровий або з патологією).

До біохімічних - стан клітинних мембран, активність клітини, наявність ендогенних субстратів, що накопичуються при різних захворюваннях (білірубін, жирні кислоти і т.п.).

Фармацевтичні фактори - фактори, що впливають на процес вивільнення і всмоктування ЛР з лікарської форми.

Лікувальний ефект лікарського засобу (ЛЗ) залежить від сукупного впливу різних чинників на знаходження ЛЗ в організмі. При цьому на кожному етапі знаходження ЛЗ в організмі впливають різні фактори (табл. 1).

«Життєвий цикл ліків» в організмі

Стадії адсорбції	Фактори, які впливають на швидкість та повноту ступеня всмоктування (адсорбція) ЛР
1. Ліки (ЛР в ЛФ) в місці введення	Фармацевтичні
2. Ліки в біорідині на місці всмоктування	Фізіологічні і фармацевтичні
3. Ліки в біорідині (в крові, тканинах)	Біохімічні та фізіологічні
4. Виведення продуктів біотрансформації ЛР (через нирки, ШКТ, легені та ін.)	Біохімічні

1-а стадія. Безпосередній шлях введення ЛР (пероральний, ректальний, нанесення на шкіру або слизову оболонку, ін'єкційний та т. п.). На даній стадії ЛР вивільняється з форми (таблетки, супозиторії, мазі і ін.) і дифундує до призначеного місця всмоктування (адсорбція).

2-а стадія. Характеризується переходом ЛР в біологічну рідину і всмоктуванням її. Особливості реакції на ЛР при старінні багато в чому обумовлені фармакокінетичними причинами: порушенням всмоктування, розподілу, метаболізму та виведенням ЛР.

3-тя стадія. Відрізняється від перших двох тим, що ЛР або її метаболіти розподіляються в кровоносному руслі або тканинах.

4-а стадія. Рух - характеризується біотрансформацією ЛР і її метаболітів і елімінацією (виведенням) кінцевих продуктів через нирки, шлунково-кишковий тракт, легені, потові залози. При цьому важливими є біохімічні фактори.

Активність діючої речовини (лікарського засобу), її вивільнення з лікарської форми і всмоктування знаходяться в тісній залежності від фармацевтичних факторів, до яких відносяться:

- 1) хімічний стан речовин (проста хімічна модифікація лікарських і допоміжних речовин);
- 2) фізичний стан лікарських і допоміжних речовин;
- 3) лікарська форма;
- 4) природа, властивості допоміжних речовин;
- 5) технологічні процеси.

В основу біофармацевтичних уявлень покладено визнання біологічної (медичної) значущості всіх фармацевтичних факторів і розгляд ліків, як складної фізико-хімічної системи, діалектичної єдності лікарських речовин і фармацевтичних чинників. Достовірно встановлено, що якщо хімічна природа і доза лікарської речовини обумовлюють біологічну дію ліків, то рівень цієї дії значною мірою залежить від фармацевтичних факторів.

Лікувальна або профілактична активність будь-якої лікарської речовини обумовлена її хімічною будовою й фізико-хімічними властивостями. Однак на лікувальну активність субстанції істотно впливають і "вторинні" властивості,

набуті в результаті направленої технологічної втручання при приготуванні ліків, наприклад, зміна ступеня дисперсності (величини часток), сполучення з допоміжними речовинами, приготування оптимальної лікарської форми.

Фізичні властивості лікарської субстанції, технологічні процеси, що впливають на її властивості під час приготування ліків, і допоміжні речовини (формоутворювачі), інтегровані до складу лікарської системи, у літературі прийнято поєднувати під умовним терміном “фармацевтичні фактори”. Вивчення останніх є цілком обов’язковим з погляду біофармації через їх істотний вплив на динаміку biodоступності лікарських речовин, їх стабільність у процесі зберігання ліків і багато інших показників.

2.1. Хімічний стан речовини

Хімічний стан речовини дуже часто описується в літературі як *проста хімічна модифікація*.

Під терміном “проста хімічна модифікація” розуміють використання лікарських речовин у вигляді кислот, основ, різних солей та інших сполук, у яких повністю зберігається відповідальна за фармакологічний ефект частина молекули, наприклад, пеніциліни, альгінова кислота і її натрієва й кальцієва солі, кодеїн основа й кодеїн фосфат, новокаїн основа й новокаїн гідрохлорид і т. д. Заміна одних лікарських речовин іншими при їх використанні у фармакотерапії здійснюється шляхом перерахування на молекулярну масу або одиниці дії. З погляду офіційних стандартів така заміна правомірна й не повинна викликати заперечень, тому що речовини мають аналогічну фармакологічну дію. Однак клінічне застосування різних простих модифікацій лікарської речовини показує різні результати, обумовлені їх фармакокінетикою. Розглянемо це явище на різних прикладах.

Всі пеніциліни в основі молекул мають 6-амінопеніцилінову кислоту, що обумовлює антимікробну дію, але в клінічному відношенні окремі пеніциліни відрізняються швидкістю настання й тривалістю антибактеріальної дії, ефективністю при різних шляхах введення, здатністю накопичуватися в різних органах і тканинах, а також активністю відносно різних мікроорганізмів. Навіть бензилпеніциліну калієва сіль, що не відрізняється антибактеріальною дією, показаннями до застосування й дозами від бензилпеніциліну натрієвої солі, призначається переважно для внутрішньозового й підшкірного введення, а також місцево й не вводиться сблюмбально.

Хінін може бути використаний у медичній практиці у вигляді різних солей: хініну сульфату (розчинність 1:800), хініну хлориду (розчинність 1:34) і хініну бромиду (розчинність 1:16). При збереженні основної дії хініну його солі будуть мати різну кінетику всмоктування.

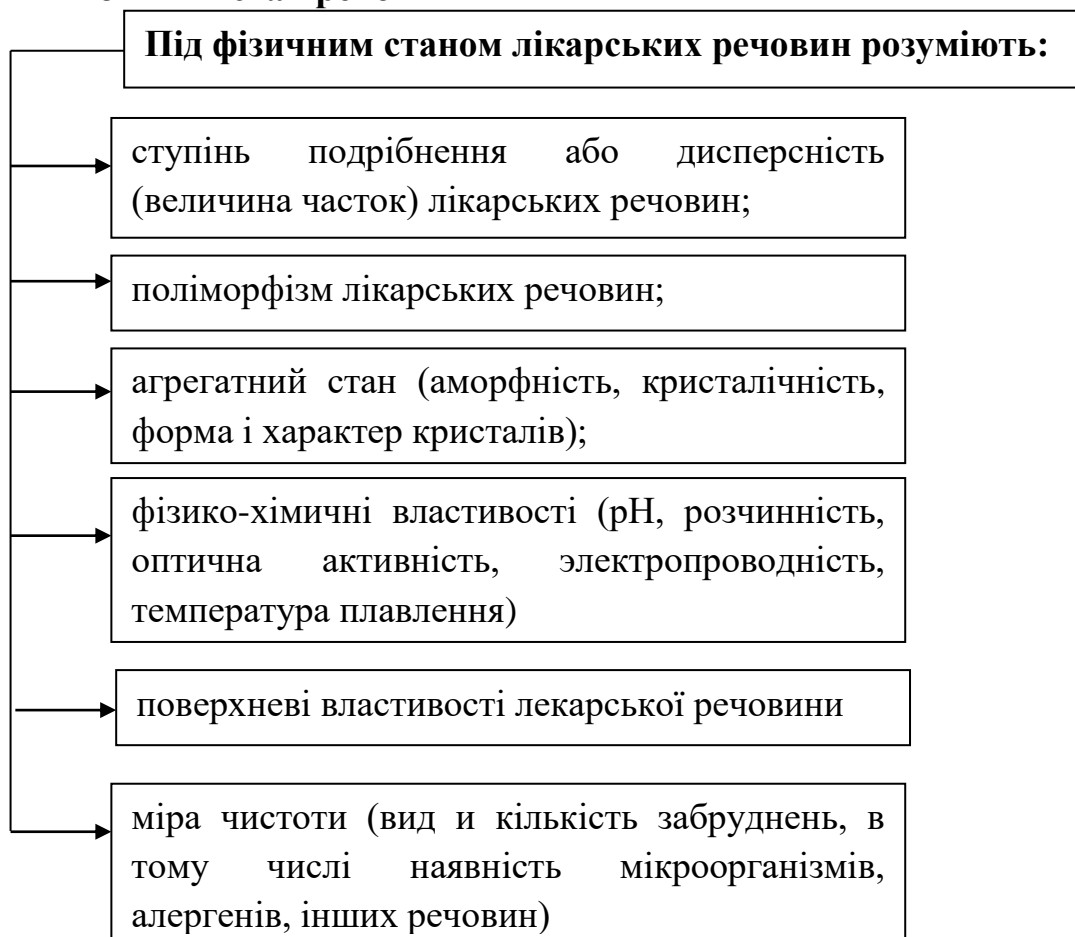
Виробництво буровської рідини ґрунтується на одержанні тільки однозаміщеного ацетату алюмінію, тому що інші солі антисептичної дії не мають.

При заміні іона водню в аскорбіновій кислоті на іон натрію препарат, зберігаючи основну функцію вітаміну С, набуває нових, не характерних для аскорбінової кислоти властивостей - здатності змінювати електролітний баланс організму більшою мірою, ніж аскорбінова кислота, пригнічувати функцію інсулярного апарату у хворих на цукровий діабет. Звідси, природно, впливає

висновок про недопустимість довільної заміни якого-небудь іона в молекулі лікарської речовини, яка іноді диктується чисто технологічними або економічними міркуваннями.

Тому біофармація приділяє вивченню фактора простої хімічної модифікації найсерйознішу увагу, тому що врахування його впливу на фармакокінетику лікарських речовин дозволяє значно підвищити ефективність лікарського втручання, зменшити витрату лікарських препаратів, різко підвищити стабільність багатьох лікарських речовин та їх препаратів.

2.2. Фізичний стан речовини



Під фізичним станом речовини з біофармацевтичної точки зору розуміють: поліморфізм; ступінь дисперсності (величину часток); агрегатний стан; форму кристалів; фізичні властивості; електрофізичні, оптичні й інші характеристики, які обумовлюють поверхневі властивості вихідних речовин і можуть стати причиною терапевтичної нееквівалентності лікарських препаратів або їх побічної дії.

Поліморфізм - це здатність речовини утворювати кілька кристалічних структур, які ідентичні в хімічному відношенні, але відрізняються за своїми фізичними властивостями. Як приклад можна привести властивості кристалічних структур вуглецю (графіт, вугілля й алмаз). Кристалічні структури можуть утворювати багато речовин органічної природи, у тому числі й лікарські. Явище поліморфізму поширене серед саліцилатів, барбітуратів, сульфаніламідів, антибіотиків, гормонів та ін. Так, ацетилсаліцилова кислота зустрічається в шести кристалічних формах, кортизонацетат - у п'яти й т. д. Для більшості модифікацій не існує спеціальних назв і їх позначають буквами: X, p, y і т. д. або цифрами I, II, III і т. д.

Одержання тієї чи іншої кристалічної модифікації обумовлюється комплексом умов, при яких протікає їх синтез або виділення з природної сировини, і більшою мірою - умовами кристалізації субстанції (температурний фактор, природа розчинника, тиск).

Поліморфні перетворення лікарських речовин можливі не тільки при їх одержанні, очищенні, сушінні, але й у процесі приготування ліків: заміні розчинників при одержанні суспензії або розчину; при подрібненні зволжених лікарських речовин; при змішуванні та розтиранні лікарських і допоміжних речовин, особливо при наявності вологи; при сушінні зволжених порошкових і гранульованих сумішей, а також при вологій грануляції та пресуванні, дражируванні, розплавленні основ та їх охолодженні, одержанні суспензій, при розчиненні в гідрофільних або емульсійних основах і т. д. Метастабільні модифікації, що виходять у цих умовах, з великою легкістю утворюють гомогенні системи, наприклад, розчини, які в процесі зберігання переходять у більш важкорозчинні стабільні модифікації, що утворюють гетерогенні системи (суспензії). Це може відноситися до мікстур, ін'єкційних розчинів, мазей і кремів. Випадання кристалів веде до браку продукції або появи нових властивостей, не передбачених прописом.

Особливо часто поліморфні перетворення спостерігаються при приготуванні ліків, де використовуються тверді жири (готування мазей, паст, супозиторіїв). Це відноситься і до поліморфізму масла какао. Масло какао являє собою тригліцерид з перевагою тригліцеридів олеїнової, стеаринової та пальмітинової кислот, для якого відомі чотири поліморфні модифікації: α , ρ , ρ^1 та γ , що відрізняються одна від другої температурою плавлення (24° , $28-31^\circ$, $34-35^\circ$ і 18° C відповідно), температурою застигання, питомою вагою і т. д. Це необхідно враховувати при приготуванні супозиторіїв методом виливання.

Поліморфні модифікації однієї речовини мають різну розчинність, температуру плавлення, стійкість до окислювання та інших деструктивних процесів, а отже, неоднакові поверхневі властивості, від яких залежать як швидкість абсорбції лікарських речовин, так і їх стабільність у лікарських препаратах.

Як правило, менш стабільні поліморфні модифікації лікарських речовин мають кращу розчинність і більшу здатність до абсорбції. Наприклад, із трьох поліморфних форм вітаміну B₂ метастабільна модифікація в кількості 1200 мг, а стабільна в кількості 60 мг і розчиняються в 1 л дистильованої води. Крім того, метастабільна модифікація забезпечує більшу біодоступність і більшу концентрацію вітаміну в крові. Аналогічне явище характерно й для ацетилсаліцилової кислоти, норсульфазолу та інших речовин.

Залежність явища поліморфізму від зовнішніх умов дозволяє фармацевтичній технології за рахунок раціонального використання технологічних прийомів у поєднанні з допоміжними речовинами викликати зміни процесу перетворення поліморфних модифікацій у потрібному напрямку з метою одержання модифікації речовин з більшою розчинністю, активністю й стабільністю. Так, використовуючи як формоутворюючі речовини полівінілпіролідон, альгірати й метилцелюлозу, можна одержати поліморфні метастабільні модифікації антибіотиків і

сульфаніламідів з вищою розчинністю, стабільністю й активністю. Початі в цьому напрямку наукові дослідження дозволяють розкривати нові закономірності у відношенні “лікарська речовина - допоміжна речовина” у складних фізико-хімічних системах, якими є ліки.

Оптичні, електрофізичні й інші властивості лікарських речовин також впливають на ступінь фармакологічної активності. Наприклад, між оптичними ізомерами немає ніякого хімічного розходження, але кожний з них обертає площину поляризаційного променя в протилежному напрямку. Тому хімічний аналіз може підтвердити 100% наявність речовини в лікарському препараті, а він не буде мати необхідної терапевтичної дії. Так, лівообертальний ізомер левоміцетину удвічі активніший від синтоміцину, що є рацематом, лівообертальний ізомер пропілнорадреналіну у 800 разів активніший його правообертального ізомеру.

При переході через ліпідний бар'єр (стінку шлунка, кишковику) велику роль грає ступінь іонізації речовини. Залежно від рН лікарські речовини можуть бути в іонізованій або неіонізованій формі. Концентрація водневих іонів впливає також на розчинність, коефіцієнт розподілу лікарських речовин, мембранний потенціал і поверхневу активність.

Лікарські речовини, що характеризуються наявністю безводних форм або кристалогідратів, також розчиняються і всмоктуються з різною швидкістю і повнотою, що, природно, позначається на їх біодоступності та терапевтичній ефективності. Так, безводні модифікації теofilіну, кофеїну, ампіциліну й ін. швидше розчиняються, швидше і повніше всмоктуються, а також забезпечують вищий вміст речовин у плазмі крові порівняно з відповідними кристалогідратами.

Дисперсність, або розмір часток лікарської речовини, має не тільки технологічне значення (впливає на сипкість порошкоподібних матеріалів, насипну масу, однорідність змішування, точність дозування і т. д.), але й істотно впливає на швидкість і повноту всмоктування при будь-яких способах призначення, крім внутрішньосудинного.

Ступінь подрібнення великою мірою визначає повноту абсорбції лікарських речовин, особливо важкорозчинних сполук, де процес всмоктування зростає в міру зменшення розміру часток. У процесі біофармацевтичних досліджень була встановлена фармакотерапевтична значимість ступеня подрібнення для антибіотиків, сульфаніламідів, саліцилатів, стероїдів, похідних фурану і т. д. Це зажадало зміни та удосконалення технологічних операцій. На сучасних фармацевтичних підприємствах було впроваджено мікронізування, яке дозволяє одержувати порошки з розміром часток речовини менше 5 мкм. Відомо, що розчинність будь-якої речовини залежить від розміру її часток та їх поверхні: чим менший розмір часток і чим більша їх сумарна поверхня, тим скоріше ця речовина перейде в розчин і буде доступною для абсорбції. Якщо подрібнити, наприклад, норгестрел (пероральний контрацептив) до розміру часток 3,7 мкм, то 1 мг речовини буде містити 135000 часточок, а разова доза (30 мг) - 4,05 млн часточок. При звичайному подрібненні (до 100 мкм) в 1 мг норгестрелу вміщується всього 7 часточок, а в разовій дозі - 210. Тому швидкість розчинення та швидкість абсорбції мікронізованих речовин різко підвищується в порівнянні з тими ж речовинами

звичайного ступеня подрібнення. Застосовуючи мікронізовані форми субстанції, можна при збереженні необхідної терапевтичної дії зменшуючи дозу гризеофульвіну, дигоксину, ацетилсаліцилової кислоти та інших.

Встановлено, що при призначенні сульфадимезину у вигляді порошків звичайного ступеня подрібнення та мікронізованого, максимальна концентрація сульфаніламідів в крові досягається на 2 год. раніше у випадку використання останнього. При цьому пікові концентрації мікронізованої речовини виявляються на 40 % вищими, а загальна кількість сульфаніламідів, що всмоктався, на 20 % більша, ніж при призначенні порошку звичайного ступеня подрібнення. Одержуючи молекулярний ступінь гризеофульвіну в полівінілпіролідоні, вдалося в 7-11 разів збільшити біологічну доступність цього антибіотику навіть у порівнянні з мікронізованою формою речовини.

Ступінь подрібнення речовини може впливати і на прояв побічного ефекту, наприклад, ацетилсаліцилова кислота може викликати кровотечу у травному тракті.

При порівняльних дослідженнях виявилось, що порошок з розміром часток близько 1680 мкм у желатинових капсулах викликає кровотечі інтенсивніші і частіші, ніж дрібний порошок з розміром часток близько 125 мкм, що пояснюється швидким розчиненням речовини у шлунку та меншому подразненні слизової оболонки.

Однак у ряді випадків мікронізація речовини може привести до зниження її терапевтичної активності та стабільності. Так, збільшення ступеня дисперсності пеніциліну і еритроміцину призводить до різкого зниження їх активності при пероральному прийманні. Це пояснюється посиленням процесів їх гідролітичної деструкції або зниженням їх стабільності в присутності травних соків, тому що при цьому різко збільшується поверхня контакту лікарської речовини з біологічними рідинами.

Це обумовило строгу регламентацію розміру часток речовини при розробці нормативно-технічної документації на окремі лікарські препарати. Зміна біологічної доступності ліків залежно від дисперсності речовин у мазях послужила причиною введення чіткішої методики визначення розміру часток дисперсної фази за допомогою мікроскопу.

2.3. Лікарська форма

Лікарська терапія за всіх часів цивілізації займала одне з провідних місць при лікуванні хвороб. Лікарі у своїй повсякденній роботі використовували різні лікарські форми: таблетки, мазі, супозиторії і т. д. Проте протягом тривалого часу при розробці ліків, їх виробництві та призначенні головна увага приділялася не лікарській формі, як структурній одиниці фармакотерапії, а лікарській субстанції та її дозі. Проблеми вибору допоміжних речовин, лікарської форми, її технології трактувалися як другорядні фактори, що не впливають на хід лікувального процесу. Лікарська форма розглядалася лише з погляду більш-менш зручного вмістилища активного фармацевтичного інгредієнту, що забезпечує його збереження і доставку до місця всмоктування. Розробкою лікарських форм, що зберігають свої характеристики протягом певного строку, а також досить зручних для хворого й прийнятних для виробництва, займалася фармацевтична технологія. Дослідженню й

перевірці піддавалися лише ті властивості й функції лікарської форми, які вважалися визначальними з погляду офіційної специфікації: стабільність лікарської субстанції в розроблюваній лікарській формі з комплексом супутніх проблем (зручність застосування, точність дозування, зовнішній вигляд, запах, смак), економічні характеристики (компактність, умови транспортування, зберігання), деструкція (здатність розпадатися, час повної деформації і т. д.). Визначальними при цьому були ідентифікація та кількісне визначення лікарських речовин у лікарському препараті.

Однак відкриття біологічної ролі фармацевтичних факторів, залежності від них фармакокінетики лікарських речовин і, нарешті, феномена терапевтичної нееквівалентності ліків привели до усвідомленої необхідності перегляду визначення й значимості виду лікарської форми як основної структурної одиниці фармакотерапії. Експериментально-клінічні дослідження показали, що вид лікарської форми істотно впливає на ефективність лікарської субстанції, визначаючи ступінь її абсорбції та концентрації в біологічних рідинах. Наприклад, концентрація спіронолактону в біорідині коливається від 0,06 до 3,75 мкг/л при призначенні його рівних доз у пероральних лікарських формах (таблетках, капсулах, драже, гранулах), незважаючи на те, що вони повністю відповідали вимогам Фармакопеї (здатність розпадатися, механічна міцність, забарвлення, зовнішній вигляд, однаковий вміст речовини і т. д.). На жаль, Фармакопея не передбачає визначення такого показника, як біоеквівалентність, яка залежить від виду лікарської форми.

Біофармацевтичні дослідження показують істотну залежність від виду лікарської форми не тільки терапевтичної ефективності лікарської субстанції, але й розвитку небажаних реакцій організму на введені ліки. Нерідкі випадки, коли лише заміною виду лікарської форми вдається досягти бажаного результату, уникнувши при цьому побічної дії ліків. Так, тривала терапія з використанням супозиторіїв з індометацином протікає без помітних ускладнень при гарному лікувальному ефекті, у той час, як застосування таблеток супроводжується побічними явищами: головним болем, запамороченням, сонливістю, нудотою, блювотою, втратою апетиту; можливі виразки та кровотечі в шлунково-кишковому тракті. Небажані прояви можна спостерігати також у випадку застосування пероральних лікарських форм із деякими серцевими глікозидами, у той час як ін'єкції і супозиторії дозволяють позбутися цих негативних реакцій організму на введені ліки.

Вплив виду лікарської форми з будь-якою лікарською субстанцією на її терапевтичну ефективність вивчається й інтерпретується сучасною біофармацією, яка, не відкидаючи інших об'єктивних характеристик ліків, дає нове тлумачення лікарській формі.

Лікарська форма - це раціональна з фармакологічної точки зору, зручна для приймання й зберігання форма лікарської речовини, що забезпечує її оптимальний терапевтичний ефект при мінімумі побічної дії.

Відповідно до цього визначення найважливішим завданням при розробці та приготуванні лікарської форми є забезпечення оптимальних умов для вивільнення і наступного всмоктування субстанції. Цим умовам підпорядковані всі інші вимоги,

яким повинна відповідати лікарська форма. Нове тлумачення лікарської форми закріплює за нею роль реалізатора фармакотерапевтичного ефекту і не допускає її емпіричного вибору або довільної заміни.

Розглядаючи лікарські форми в біофармацевтичному аспекті, необхідно застосовувати й нові критерії їх класифікацій. Із цього погляду доцільнішою є класифікація лікарських форм із урахуванням введення, оскільки спосіб призначення визначає головним чином можливий транспорт субстанції в організмі, а також порівняльне дослідження біодоступності лікарських речовин. Так, порівнюючи різні офтальмологічні лікарські форми: очні краплі, очні мазі й очні лікарські плівки, що містять одну і ту ж субстанцію, можна констатувати, що основним недоліком крапель і мазей є низька лікувальна ефективність у порівнянні з плівками (необхідна терапевтична концентрація забезпечується протягом 20 хв., 50 хв. і 24-48 год. відповідно); краплі необхідно вводити 12 разів, мазі - 6-8 разів на добу, тоді як плівки - тільки 1 раз. Можливе також передозування в перші хвилини після введення очних крапель і мазей, а потім до 80 % кількості субстанції видаляється з порожнини очей, лікарські форми мають різну характеристику за такими показниками, як курс лікування, кількість процедур, строк зберігання та ін. Незважаючи на те, що шляхи введення лікарських форм ідентичні, методи їх приготування, тобто технології, різні.

Класифікація лікарських форм за технологічними ознаками з погляду порівняння їх терапевтичної ефективності видається менш привабливою, наприклад, об'єднання в одну групу пресованих супозиторіїв і таблеток, які мають схожу технологію: готуються з гранульованого матеріалу (або порошку). Однак через різні шляхи введення лікарських препаратів вони принципово відрізняються за всмоктуванням і транспортуванням в організмі. Так, у випадку застосування пресованих супозиторіїв після їх швидкої деструкції в прямій кишці речовина надходить у велике коло кровообігу, минаючи печінку та інші бар'єри шлунково-кишкового тракту, і вже через 5 хв. може бути визначена в біорідинах організму. Таблетка, потрапляючи в організм, проходить складніший процес впливу різних чинників у травному тракті, включаючи дифузію лікарської речовини, що вивільняється через вміст шлунку або кишковика, а після всмоктування субстанція потрапляє в портальну систему печінки. При проходженні через травний тракт субстанція піддається хімічному впливу ферментів, шлункового соку, жовчі, соку підшлункової залози і т. д.

З біофармацевтичної і клінічної точки зору ми маємо справу з різними лікарськими формами, які мають різні шляхи введення, різні умови проходження лікарської субстанції в організмі, що і визначає їх різну ефективність. Із цих же причин не можна поєднувати в одну групу такі лікарські форми, як мазі, супозиторії та інші, які за зовнішніми ознаками відносяться до групи м'яких лікарських форм.

Власне кажучи, тільки зі становленням біофармації лікарська форма одержала справді наукове визначення як структурна одиниця фармакотерапії, а не товарознавства. Тільки лікарські форми, які задовольняють тест на біологічну доступність, можуть бути рекомендовані до виробництва.

2.4. Допоміжні речовини

Допоміжні речовини - це велика група матеріалів природного й синтетичного походження, які при приготуванні ліків можуть виконувати різні функції: розчинників, основ для мазей і супозиторіїв, ПАР, загущувачів, стабілізаторів, емульгаторів, консервантів, коригентів, барвників, пропілентів, покриття таблеток і драже.

Протягом всієї багатовікової історії фармації допоміжні речовини розглядалися як індиферентні у фармакологічному та хімічному відношеннях, що виконують роль формоутворювачів. Вони додавалися до лікарських речовин з метою створення відповідної форми, зручної для застосування, транспортування і зберігання. У виробництві ліків використовувалися найбільш доступні й дешеві допоміжні речовини.

Сучасна фармація відмовилася від колишнього розуміння ролі допоміжних речовин як індиферентних формоутворювачів. Допоміжні речовини, будучи своєрідними носіями (матрицею) діючих речовин, самі мають певні фізико-хімічні властивості і залежно від природи речовини здатні вступати в більш-менш складні взаємодії як з лікарськими речовинами, так і з зовнішнім середовищем (міжтканинною рідиною, вмістом шлунково-кишкового тракту, стінками тари (упаковки), повітрям і т. д.). Взаємодія між лікарськими та допоміжними речовинами може відбуватися як у процесі приготування ліків, так і в процесі їх зберігання. Залежно від складу лікарського препарату між лікарськими й допоміжними речовинами можуть відбуватися взаємодії з різними типами зв'язків, а саме: ван-дер-ваальсовими, водневими, ковалентними, з утворенням сполук-включень, комплексів і т. д. Залежно від характеру взаємодії між компонентами системи можуть змінюватися швидкість і повнота всмоктування діючої речовини, змінюватися абсорбція речовини з виникненням непередбачених ефектів і, нарешті, можливе посилення лікувальної дії. Утворені комплекси або інші сполуки можуть полегшувати вивільнення діючої речовини, підвищувати її розчинність і здатність всмоктування або викликати інгібування цих процесів, або мало відобразитися на процесах вивільнення й абсорбції лікарської речовини. Природно, що кожному випадку буде відповідати певний ступінь біодоступності субстанції, певний рівень її концентрації в біологічних рідинах, які, власне кажучи, обумовлюють терапевтичну ефективність ліків.

Отже, недопустимо поєднувати лікарські й допоміжні речовини у відповідній лікарській системі без ретельного вивчення можливих видів їх взаємодії й впливу цієї взаємодії на фармакокінетику лікарської речовини. Це одне з головних завдань біофармації. Дійсно, в експерименті доведено, що наявність допоміжних речовин міняє швидкість і повноту всмоктування багатьох лікарських речовин. Так, твін-80 прискорює абсорбцію вітамінів А, В, Е. Поліетиленоксид різко сповільнює абсорбцію фенобарбіталу, яка не змінюється у випадку використання інших барбітуратів, і збільшує всмоктування левоміцетину в десятки разів. Біодоступність ацетилсаліцилової кислоти збільшується в присутності твіну-80; сульфатіазолу - при спільному призначенні із сечовиною, а саліциламідом - з полівінілпіролідом.

Допоміжні речовини значною мірою впливають на стабільність лікарських

речовин у лікарських препаратах. Так, інактивація ізоніазиду в процесі зберігання прискорюється в присутності лактози; стеарат магнію підсилює деструкцію амфетаміну й ацетилсаліцилової кислоти в таблетках, а фосфат кальцію - вітаміну В.

Багато дослідницьких робіт присвячені вивченню впливу допоміжних речовин у таких лікарських формах, як мазі й супозиторії, де на їх частку припадає 90 % і більше. У зв'язку із введенням у фармвиробництво нових мазевих основ істотно змінилося уявлення про терапевтичну ефективність мазей як лікарської системи. Застосування емульсійних основ забезпечує легшу дифузію лікарських речовин у шкіру та розширює можливості введення лікарських речовин як в олійну, так і у водну фази. Значно ширше почали використовуватися гідрофільні основи, які краще переносяться хворими й повніше вивільняють лікарські речовини без порушення перспірації шкіри.

Серед супозиторних основ широке поширення одержали гідрогенізати жирних олій, які з добавками ПАР забезпечують необхідну швидкість вивільнення лікарських речовин і необхідні для супозиторіїв структурно-механічні властивості.

Отже, головна роль допоміжних речовин зводиться до модифікації фармакокінетики лікарських речовин, і тільки потім - до формоутворення. Такий підхід до допоміжних речовин у лікарській системі дозволяє фармакотехнологам більшою мірою забезпечувати селективність дії лікарських речовин і зменшувати або навіть повністю усувати побічні дії ліків. Інакше кажучи, науково обґрунтоване використання допоміжних речовин лежить в основі створення нових ліків будь-якого заданого типу дії та призначення: ліків для дітей, геріатричних хворих, ветеринарних цілей, для застосування в дерматології, хірургії, офтальмології, проктології і т. д., а також в основі стабілізації ліків, прогнозування їх дії, рішення інших проблем фармацевтичної технології. Тільки при науково обґрунтованому застосуванні допоміжних речовин вдається забезпечити необхідну дію лікарських субстанцій; лише біофармація змогла дати правильне тлумачення їх ролі в системі "лікарська речовина - допоміжна речовина", сприяла дослідженням їх взаємодії й впливу на терапевтичну дію ліків.

2.5. Технологічні процеси

Під технологічними, або виробничими процесами прийнято розуміти спеціальні методи приготування ліків і пов'язані з ними різноманітні, але строго визначені технологічні заходи та операції. Біофармація дала теоретичне обґрунтування технологічних процесів з погляду їх впливу на фармакокінетику лікарських речовин у лікарській складній системі. У процесі біофармацевтичних досліджень удалося встановити, що одна з причин терапевтичної нееквівалентності ліків – це розходження у способах їх приготування.

Способи приготування ліків у значній мірі впливають на швидкість вивільнення лікарських речовин, а потім - на інтенсивність і повноту всмоктування. Навіть найпростіші технологічні операції можуть істотно впливати на характер дії ліків. Це можна простежити на прикладі одержання охолоджуючих мазей (несправжні емульсії, кольдкреми). Так, змінюючи температуру олійного дисперсійного середовища та водної дисперсної фази при їх змішуванні, можна

одержати охолодну дію цих лікарських форм різної сили. Емульсії для внутрішнього споживання з бензонафтолом і фенілсаліцилатом здійснюють найповнішу антисептичну дію в кишечнику тоді, коли ці антисептики додають в емульсію не шляхом розчинення в олії (як цього вимагають загальні технологічні правила), а у вигляді тонкої суспензії до готової емульсії.

Тривалість терапевтичної дії лікарської речовини залежить від часу її перебування в біорідині (крові) або часу контакту з тканинами (при місцевому застосуванні). Таку залежність можна простежити, змінюючи в'язкість очних крапель, додаючи високомолекулярні сполуки. Так, очні краплі з пілокарпіну гідрохлоридом, гоматропіну гідробромідом та іншими лікарськими речовинами, приготовлені на дистильованій воді, вимиваються з поверхні роговиці протягом 6 хв. Аналогічні прописи, приготовлені на 1 % розчині метилцелюлози (які мають більшу в'язкість, а отже, і більшу адгезивну здатність), утримуються протягом години. Підвищити розчинність у воді важкорозчинної лікарської речовини та прискорити її абсорбцію можна, використовуючи ефект солубілізації. У присутності достатніх кількостей ПАР погано розчинні і навіть нерозчинні у воді лікарські речовини органічної природи набувають здатності колоїдно розчинятися або солубілізуватися. Відомі солубілізовані лікарські препарати, що містять вітаміни А, В, Е, С, стероїдні гормони, антибіотики, сульфаніламідни та ефірні олії, наприклад, інгаліпт, мають вищу терапевтичну активність і стабільність.

З розвитком органічної хімії та хімії високомолекулярних сполук стало можливим використання у фармацевтичній технології такого виробничого процесу, як покриття оболонками таблеток, драже, окремих кристалів (або гранул) лікарських речовин. Використання цього процесу в технології ліків дозволяє, з одного боку, уникнути подразливої дії лікарських речовин на слизову (наприклад, акрихіну), а з іншого боку - захистити речовину від деструктивного впливу шлункового соку (наприклад, еритроміцину основи).

Підбір складу оболонки дозволяє прогнозувати місце вивільнення лікарської субстанції в таблетці, наприклад, у шлунку або кишечнику, де різне значення рН середовища, і створити по можливості вищу концентрацію речовини. Це має особливе значення при застосуванні проносних і глистогінних засобів, наприклад, бісокодилу. Покриття різного складу дозволяють одержати також ліки пролонгованої дії.

Необхідно пам'ятати, що при дрібносерійному виробництві ліків (наприклад, в аптеці) вибір технологічних операцій і прийомів залежить від суб'єктивних факторів: кваліфікації та рівня знань фахівця, його виробничого досвіду, аналітичного складу мислення, ситуації і т. д., і всі ці фактори можуть впливати на якість виробленої продукції.

Отже, фармацевт, що приготує ліки, повинен бути професійно підготовлений і вміти враховувати вплив всіх об'єктивних і суб'єктивних факторів на ефективність лікарської терапії.

Таким чином, основною метою фармацевтичної технології є максимальне використання «фармацевтичних факторів» для забезпечення високої якості приготовлених ліків, що збігається зі стратегічним завданням біофармації:

максимальному підвищенні ефективності ліків і зниженні до мінімуму можливої небажаної їх дії на організм.

Біофармацевтична концепція не тільки збагатила фармацію новими теоретичними положеннями та ідеями, але й додала імпульс виняткової сили розвитку її прикладних галузей - фармацевтичної технології та фармацевтичного аналізу, поставила перед ними нові завдання, вирішення яких дозволить якісно змінити підхід до створення ефективніших ліків.

Біофармацевтичні уявлення про ліки торкнулися всіх областей лікознавства, викликавши усвідомлену необхідність переосмислення фармацевтичної спадщини, переоцінку значення технологічних процесів в аспекті їх біологічної значимості з урахуванням досягнень сучасного природознавства. Виходячи із цих позицій, біофармацію необхідно вважати теоретичною основою фармацевтичної технології та фармацевтичного аналізу, знання основних положень якої обов'язкове для фахівців, що працюють в області лікознавства.

3. Біологічна доступність

Ефективність лікарського препарату залежить від того, яка частина введеної лікарської речовини попадає в системний кровотік. Цей показник характеризує *біологічну доступність (БД)* лікарської речовини. Очевидно, що при внутрісудинному введенні БД речовини дорівнює 100 %, а при інших шляхах введення (пероральному, ректальному, внутрім'язовому і т. д.) - значно нижче і майже ніколи не досягає 100 %.

Для вивчення біодоступності ліків на різних етапах їх створення, виробництва й зберігання використовуються різні методи визначення процесів вивільнення лікарської речовини з лікарського препарату: з використанням різних лабораторних методик і приладів (*in vitro*) і з використанням живих організмів (*in vivo*).

Проведення досліджень у дослідах *in vitro* (метод дифузії в агаровий гель, розведення, діалізу через мембрану, за допомогою приладів і апаратів) диктується необхідністю знань ступеня вивільнення (розчинення, дифузії) діючої речовини з ліків. На основі отриманих результатів можна регулювати або прогнозувати оптимальніший склад ліків, включаючи підбір допоміжних речовин. Показник вивільнення лікарської речовини з ліків у багатьох випадках корелює з показником процесу всмоктування і має важливе значення в прогнозі біодоступності. Однак у дослідах *in vitro* навіть за допомогою новітніх приладів неможливо врахувати все різноманіття процесів, які протікають у найскладнішій біолабораторії живого організму і можуть впливати на процеси біологічної доступності лікарської речовини. Звідси виникає необхідність визначати БД ліків тільки на живих організмах. Чим більше розвинений організм, тим обнадійливіші результати. При цьому біодоступність ліків найчастіше визначають шляхом вимірів концентрації в плазмі крові та/або сечі, лікарської речовини у досліджуваній та стандартній (внутрішньовенні ін'єкції, інфузії) лікарських формах. У цьому випадку мова йде про абсолютну біодоступність (АБД).

У відповідності з рекомендаціями ВООЗ ООН *мірою біологічної доступності* є відношення (у відсотках) кількості лікарської речовини, що всмокталася, призначеної в досліджуваній лікарській формі (А), до кількості лікарської речовини,

що всмокталася, призначеної в тій же дозі, але у вигляді стандартної лікарської форми (Б), тобто $БД = A: B \cdot 100$. Вона визначається шляхом вимірювання площі під кривою зміни концентрації речовини в плазмі або сироватці крові в часі.

Важливим показником є також відносна біодоступність (ВБД), що визначає відносний ступінь всмоктування лікарської речовини з досліджуваного лікарського препарату та препарату порівняння. ВБД визначається для різних серій лікарських препаратів при зміні технології виробництва та для препаратів, виготовлених різними фірмами. Зазвичай ВБД установлюють для лікарських препаратів при однаковому шляху введення, використовуючи дані про рівень вмісту лікарської речовини в крові або її екскреції із сечею після одноразового чи багаторазового введення. Основні шляхи всмоктування, розподілу, біотрансформації та виведення лікарських речовин (ЛР) наведені на рис. 2.

Показник ВБД має велике практичне значення, тому що препарати, які містять ті самі речовини, але виготовлені різними фармацевтичними фірмами, можуть істотно відрізнятися як за терапевтичною ефективністю, так і за частотою виразності побічних ефектів, що необхідно враховувати в клінічній практиці. У зв'язку з цим виникло нове поняття "біоеквівалентність". *Лікарські препарати називають біоеквівалентними в тих випадках, коли вони забезпечують однакову концентрацію діючої речовини в крові й тканинах організму або відрізняються в межах 20 %.*

При вивченні біоеквівалентності лікарських препаратів найважливішими є наступні параметри: максимум концентрації речовини в крові, час досягнення цього максимуму та площа під кривою в координатах: концентрація лікарської речовини в біорідині - час.

На рис. 1 представлена кінетика лікарської речовини, що має МЕК 4 мкг/мл і мінімальну токсичну концентрацію (МТК) 8 мкг/мл при застосуванні у двох лікарських формах 1 і 2. При використанні лікарської форми 1 концентрація речовини перевищує МТК і виявляє токсичну дію. При застосуванні лікарської форми 2 лікарська речовина утримується в крові у терапевтичній концентрації, але, не досягаючи токсичної концентрації, не виявляє ушкоджуючої дії на організм.

Важливим параметром є час досягнення максимальної концентрації речовини в біорідині Р, оскільки він відображає швидкість всмоктування речовини й швидкість настання терапевтичної дії, наприклад, снодійного ефекту. Із рис. 1 виходить, що Р при використанні лікарської форми 1 досягається через 1 год., а в лікарській формі - через 4 год. Отже, снодійний ефект у першому випадку настає через 30 хв. і триває 5,5 год., а в другому випадку - через 2 год. і триває 8 год.

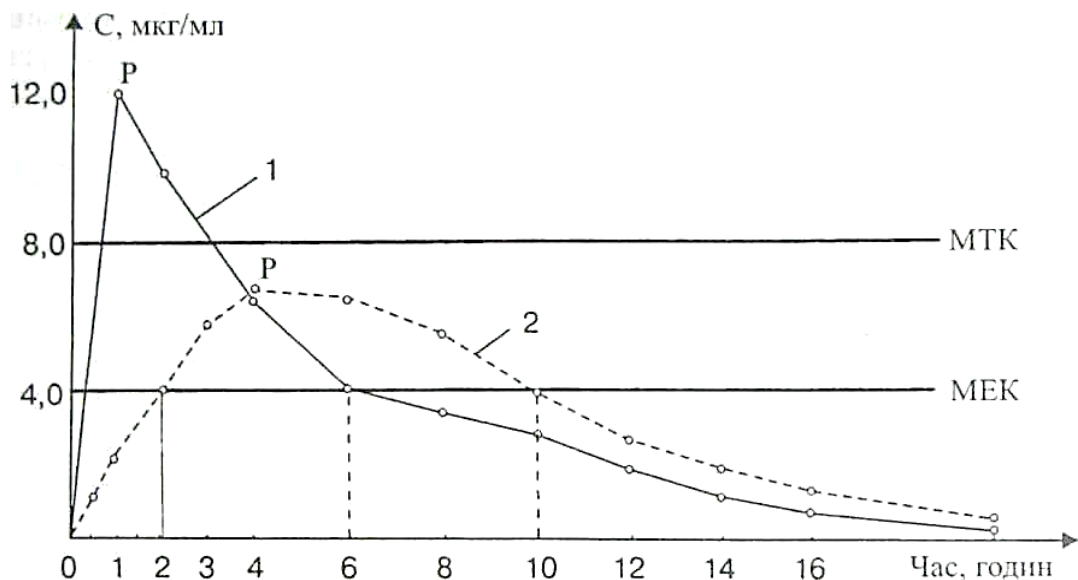


Рис. 1. Мінімальна токсична концентрація (МТК) і мінімальна ефективна концентрація (МЕК) лікарської речовини в крові при застосуванні у двох лікарських формах 1 і 2.

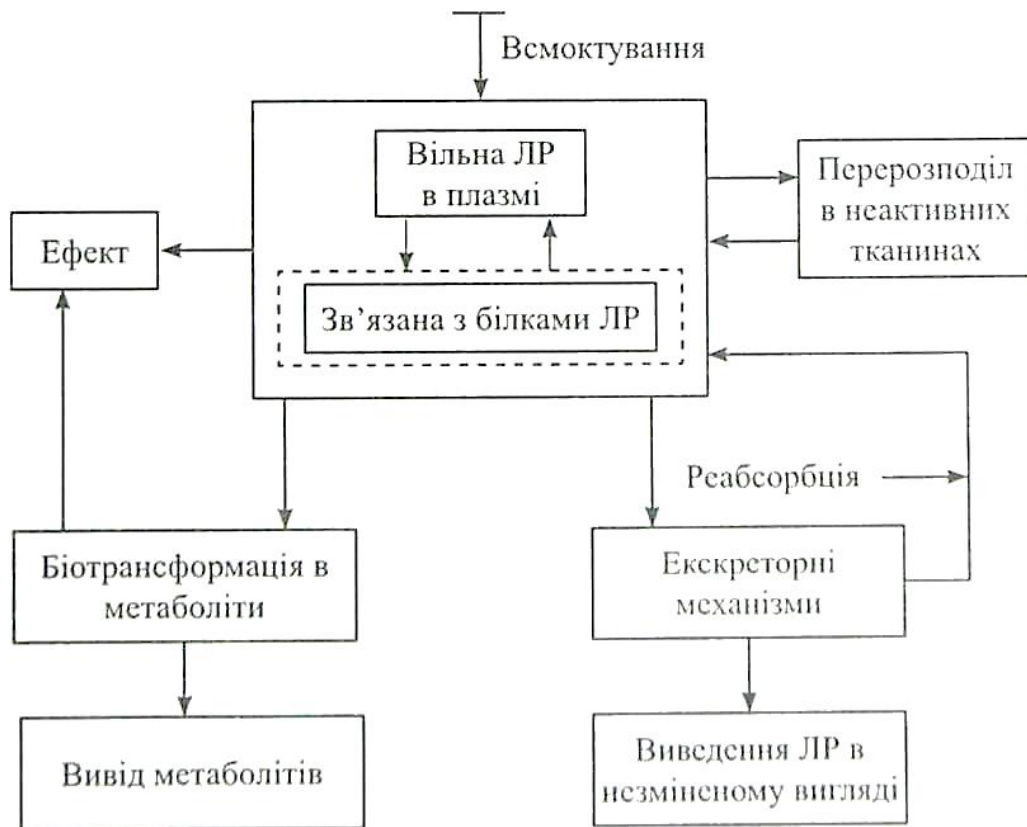


Рис. 2. Основні шляхи всмоктування, розподілу, біотрансформації та виведення лікарських речовин (ЛР).

Таким чином, з урахуванням фармакокінетики тієї самої снодійної речовини в різних лікарських формах відрізняються показання до їх застосування. Лікарську форму 1 доцільно застосовувати у випадку порушення засинання, тоді як лікарську форму 2-у випадку порушення тривалості сну.

Не менш важливим параметром є вивчення ВБД цих двох лікарських форм, що

вимірюється площею під кривою і відображає кількість лікарської речовини, яка надійшла у кров після одноразового введення лікарських препаратів 1 і 2. Із рис. 1 видно, що криві мають різну форму, різні піки й неоднаковий час досягнення МЕК, хоча препарати й забезпечують надходження в кров однакової кількості лікарської речовини (ВБД дорівнює 34,4 і 34,2 мкг/мл/год відповідно). Однак вони відрізняються за ступенем абсорбції й швидкістю досягнення Р (максимуму концентрації) лікарської речовини, що дуже впливає як на кількісні, так і на якісні параметри їх терапевтичної дії, а це означає, що їх не можна віднести до біоеквівалентних лікарських препаратів. Цю якісну характеристику варто враховувати при призначенні і використанні ліків аналогічного складу та дії, але вироблених різними фармацевтичними фірмами.

З поняттям біодоступності тісно пов'язане поняття біоеквівалентності. Два лікарських засоби вважаються біоеквівалентними, якщо вони забезпечують однакову БД лікарської речовини після призначення в однаковій дозі і однаковій лікарській формі. За регламентом ВООЗ (1994, 1996) і ЄС (1992), відмінності у фармакокінетичних показниках для біоеквівалентності препаратів не повинні перевищувати 20%.

Переклад відтвореного препарату в категорію дженериків ґрунтується на відповідності таких показників, як еквівалентність, стабільність, дотримання виробником вимог GMP, відповідність сучасним фармакопейним вимогам вихідних субстанцій, готового продукту і упаковки. Доказ взаємозамінності відтвореного і оригінального лікарських препаратів в першу чергу повинно бути засноване на визначенні еквівалентності. Розрізняють хімічну, фармацевтичну, біологічну та терапевтичну еквівалентність.

Хімічні еквіваленти - лікарські препарати, містять одні й ті ж лікарські речовини (субстанції) в рівних дозах, що випускаються в однакових лікарських формах, які повністю відповідають за фізико-хімічними показниками вимогам нормативної документації, але виготовлені різними способами.

Мірою хімічної еквівалентності лікарських препаратів є товарознавчі показники (справжність, кількісний вміст лікарської речовини і т. д.). Хімічна еквівалентність не обов'язково має на увазі біоеквівалентність лікарських препаратів, оскільки відмінності в допоміжних речовинах і процесах виробництва можуть призвести до більш швидкого або більш повільного вступу лікарської речовини в кров.

Фармацевтичні еквіваленти - хімічні еквіваленти, які забезпечують однаковий рівень і швидкість вивільнення лікарських речовин з лікарської форми.

Мірою фармацевтичної еквівалентності є показники фармацевтичної доступності (розпадаємість, розчинення).

Біологічні еквіваленти - хімічні еквіваленти, застосування яких забезпечує однаковий рівень абсорбції (всмоктування) лікарської речовини в залежності від утримання препарату в біологічних рідинах організму. Мірою біологічної еквівалентності є біологічна доступність. Терапевтичні еквіваленти - хімічні еквіваленти, які при застосуванні проявляють ідентичну ефективність у відношенні одного і того ж захворювання і яку можна порівняти з безпекою для організму.

Міра терапевтичної еквівалентності - рівноцінна симптоматиці захворювань в результаті лікарського втручання. Ідеальною мірою вимірювання еквівалентності лікарських препаратів є терапевтична еквівалентність. Однак терапевтична еквівалентність оцінюється досить рідко, оскільки необхідно враховувати і оцінювати численні фактори, включаючи індивідуальні особливості окремого організму, стадію розвитку патологічного процесу, ступінь тяжкості і наявність супутніх захворювань. Крім того, для визначення терапевтичної еквівалентності необхідно залучення ряду фахівців, досить великої кількості апаратури і т.п.

На практиці найбільш підходящим методом доказу еквівалентності терапевтичної дії лікарських препаратів, що є хімічними еквівалентами, є поетапне визначення фармацевтичної та біологічної еквівалентності, встановлення яких представляє менш складну і трудомістку задачу. В основі даної заміни лежить експериментально встановлений тісний кореляційний зв'язок між біологічною і терапевтичною еквівалентністю, так як існує прямо пропорційний зв'язок між кількістю лікарської речовини, вивільненою з лікарської форми і тою, що всмокталася в кров, і виразністю фармакотерапевтичного дії.

4. Фактори, що впливають на ефективність ліків

Відпуск ліків з аптек повинен супроводжуватися інформацією провізора (фармацевта) про умови їх приймання, дозування, режим харчування під час лікування та іншою необхідною інформацією, що стосується раціонального приймання і зберігання. Інформацію про приймання ліків хворий одержує від лікаря. Але, на жаль, бувають випадки, коли лікар обмежується короткою інформацією, не зупиняючись на особливостях приймання даних ліків, або ж хворий, будучи під враженням загальної інформації про захворювання і його лікування, не надає їй належного значення чи забуває про поради лікаря, що стосуються режиму приймання ліків. Тому фармацевт, відпускаючи ліки, зобов'язаний заповнити цей пробіл. Необхідність інформування хворого про спосіб застосування ліків обумовлена, з одного боку, бажанням підвищити ефективність їх дії, а з іншого - попередити негативні реакції під час лікування.

Нераціональний спосіб введення ліків може значно знизити фармакологічний ефект, викликати подразнення в місці застосування, підсилити їх побічну дію і токсичні ефекти. У той же час приймання лікарських препаратів з урахуванням впливу численних чинників навколишнього середовища дозволяє значно підвищити ефективність фармакотерапії.

Під чинниками навколишнього середовища розуміють комплексний вплив зовнішнього середовища (радіація, температура, атмосферний тиск, вологість, вібрація, склад повітря, води і їжі) та внутрішнього середовища - фізіологічні, біохімічні й біофізичні особливості й стани організму (маса тіла, вік, статеві розходження, вагітність, індивідуальна чутливість до певних ліків, спадковість, патологічні стани і т. д.). У більшості випадків комбінація дій чинників зовнішнього й внутрішнього середовища приводить до зміни як фармакокінетики, так і фармакодинаміки ліків, у зв'язку з чим їх ефективність може знижуватися або підвищуватися. Особливо часто це спостерігається при одночасному споживанні декількох лікарських препаратів. Розглянемо найбільш істотні чинники, здатні

впливати на ефективність лікарської терапії.

4.1. Вплив температури тіла, навколишнього середовища й променевої енергії

Температура тіла і навколишнього середовища впливає на перебіг фізіологічних та біохімічних процесів в організмі. При підвищенні температури всмоктування і транспорт лікарських речовин протікають швидше, а при зниженні вони сповільнюються. Тому локальне охолодження тканин організму застосовується, коли необхідно сповільнити всмоктування, наприклад, при місцевому введенні лікарського препарату, при укусі бджоли або змії. Вплив температурного фактора на фармакодинаміку ліків необхідно враховувати в клінічній практиці, оскільки ліки часто призначають при різних температурних режимах хворим з різко вираженою терморегуляцією. Так, у жарку погоду введення атропіну сульфату може викликати смертельний результат через пригнічення потовидільної функції організму.

На дію ліків впливає променева енергія (гамма-промені радіоактивних речовин, рентгенівські промені, промені ультрафіолетової видимої частини спектра, інфрачервона радіація). Під впливом сонячних променів змінюється склад крові, змінюється дія речовин, що впливають на мінеральний обмін. Після курсу рентгенотерапії у хворих порушується дія кофеїну. При впливі іонізуючої радіації змінюються генетичні, обмінні процеси, кінетика лікарських речовин. У зв'язку з цим фармакотерапія хворих, що піддавалися променевої терапії, повинна проводитися з великою обережністю. При прийманні аміназину та інших фенотіазинів, саліциламідів (особливо чоловіками після 50 років), еленіуму, димедролу, сульфаніламідів, тетрациклінів, невіграмону не рекомендується піддавати організм інтенсивному сонячному опроміненню.

4.2. Вплив магнітного поля, метеорологічних факторів, гіпо- та гіпербаричних умов

Магнітне поле значно впливає на вищі центри нервової й гуморальної регуляції, біоструми серця й мозку, проникність біологічних мембран. Зі зростанням енергії магнітного поля і тривалості його впливу підсилюється реакція окремих органів на медіатори адреналін і ацетилхолін. Чоловіки чутливіші до активності магнітного поля Землі, ніж жінки. Особливо чутливі до магнітних бур в атмосфері Землі хворі з порушенням нервової й серцево-судинної систем. У дні магнітних бур у них відзначається загострення хвороби, спостерігаються кризи, порушення серцевого ритму, напади стенокардії, знижується працездатність і т. д. У ці дні рекомендується збільшувати дозу використовуваних ліків (за узгодженням з лікарем), застосовувати препарати кропиви собачої, валеріани, глоду; варто полегшувати фізичне навантаження, уникати стресових ситуацій. Категорично забороняється приймати спиртні напої та палити.

Метеорологічні фактори (абсолютна вологість повітря, атмосферний тиск, напрямок і сила вітру, середньодобова температура й ін.) впливають на еластичність кровеносних судин, в'язкість і час згортання крові. Зниження атмосферного тиску на 10-12 мм рт. ст. може призвести до судинних порушень, підвищення барометричного тиску дуже впливає на суглоби. Дощова погода викликає депресію.

Особливо несприятливо на здоров'я людини впливають грози, урагани. У кубічному сантиметрі повітря зазвичай міститься від 200 до 1000 позитивних і негативних іонів, які впливають на інтенсивність роботи серця, дихання, тиск крові й на обмін речовин. Підвищена концентрація позитивних іонів викликає у людей депресію, задуху, запаморочення, зниження загального тону, втому та непритомність. А підвищена концентрація негативних іонів діє на організм благотворно: сприяє поліпшенню психічного стану й настрою. Можливо, це пов'язано з тим, що вони перешкоджають утворенню серотоніну (нейропередавача, пов'язаного з відчуттям болю). При грозі збільшується кількість негативних іонів в атмосфері.

Змінюється дія ліків у гіпо- і гіпербаричних умовах. У досліджах на тваринах встановлено, що при тривалому перебуванні у високогірній місцевості (3200 м над рівнем моря) гіпотензивна дія папаверину підсилюється, а дибазолу - послаблюється.

4.3. Вік людини, стать і дія біоритмів

Вік людини також впливає на фармакокінетику ліків. Для молодих хворих характерні вищі показники всмоктування, виведення, найменший час досягнення максимальної концентрації ліків; для людей старшого віку - вище значення періодів напіввиведення ліків. Реакція дитячого організму різко відрізняється від реакції дорослого на введені ліки, і чим молодший організм, тим ця різниця істотніша. У старечому віці ліки можуть виявляти перекручений фармакотерапевтичний ефект.

Із давніх часів помічені розходження в дії ліків, обумовлені статтю. Час перебування ліків в організмі жінок значно більший, ніж у чоловіків, відповідно і рівень концентрації лікарських речовин у крові жінок вищий. Вважається, що це пов'язано з відносно більшим вмістом у жінок «інертної» жирової тканини, яка відіграє роль депо.

Один із найпотужніших чинників, що впливають на людину та фармакотерапію - це дія біоритмів. Кожна клітина нашого організму відчуває час - чергування дня і ночі. Для людини характерне підвищення в денні години та зниження в нічні фізіологічних функцій (частоти серцевих скорочень, хвилинного обсягу крові, артеріального тиску, температури тіла, споживання кисню, вмісту цукру в крові, фізичної і розумової працездатності).

Біологічні ритми охоплюють широкий діапазон періодів: вікові, річні, сезонні, місячні, тижневі, добові. Всі вони строго координовані. Циркадний, або близькодобовий ритм у людини проявляється насамперед у зміні періодів сну й пильнування. Існує й біологічна ритміка організму з набагато меншою частотою, ніж добова, котра відображається на реактивності організму і впливає на дію ліків. Така, наприклад, гормональна ритміка (жіночий статевий цикл). Встановлені добові ритми ферментних систем печінки, що беруть участь у метаболізмі багатьох лікарських речовин, які у свою чергу пов'язані із зовнішніми регуляторами ритмів.

В основі біологічної ритміки організму лежить ритміка обміну речовин. У людини обмінні (переважно катаболічні) процеси, що забезпечують біохімічну основу активності, уночі досягають мінімуму, тоді як біохімічні процеси, що забезпечують нагромадження субстратних і енергетичних ресурсів, досягають максимуму, і головним чинником, що визначає біологічну ритміку, є умови

існування організму. Сезонні і особливо добові ритми виступають неначе в ролі диригентів всіх коливальних процесів організму, і тому увага вчених найбільше зосереджена на вивченні цих ритмів.

Урахування фізіологічних ритмів необхідна для обґрунтування організації виробничої діяльності людини в різних сферах, складання раціонального режиму праці, побуту й відпочинку як одного з об'єктивних показників здоров'я людини в діагностиці й профілактиці захворювань, при виборі часу операцій (при оперуванні хворих уночі смертність у 3 рази вища), для хронотерапії і установа оптимального часу приймання ліків.

Досвід фармакотерапії обумовив необхідність уживання лікарських речовин у визначений період часу - доби, місяця, сезону і т. д., наприклад, приймання снодійних або седативних речовин у вечірні або нічні години, тонізуючих і збуджуючих засобів - у ранкові або денні години, протиалергічних препаратів для профілактики сезонних (весняних або літніх) алергійних захворювань.

Бурхливий розвиток медицини і біології в другій половині ХХ століття дозволив встановити, пояснити і передбачити вплив чинників часу або, вірніше, тієї фази біоритму організму, під час якої використовувалися ліки, на їх ефективність, вираженість побічних дій і виявити механізми цього впливу.

Питання дії лікарських речовин на організм залежно від часу доби, сезонів року вивчає хронофармакологія, що встановлює принципи й правила раціонального застосування ліків, вишукує схеми їх застосування для лікування десинхронозів. Хронофармакологія тісно пов'язана з хронотерапією і хронобіологією. Завдання хронотерапії в загальному вигляді можна сформулювати як організацію лікувального процесу, оснований на врахуванні індивідуального біоритмологічного статусу і його корекції за допомогою всіх методів, які має у розпорядженні сучасна медицина.

При неузгодженості біоритмів організму з датчиками часу розвивається десинхроноз, що є ознакою фізіологічного дискомфорту. Він завжди виникає при переміщеннях людини із заходу на схід або зі сходу на захід, житті при незвичайних режимах праці та відпочинку (змінна робота), виключенні геофізичних і соціальних датчиків часу (полярні день і ніч, космічні польоти, глибоководні занурення), впливі стресорних чинників (холод, тепло, іонізуюче випромінювання, біологічно активні речовини, психічна й м'язова напруга, віруси, бактерії, склад їжі). Тому ритми здорової і хворої людини значно розрізняються.

Протягом доби спостерігається неоднакова чутливість організму до оптимальних і токсичних доз ліків. В експерименті встановлена 10-кратна різниця летальності пацюків від еленіуму та інших препаратів цієї групи в 3 год. ночі в порівнянні з 8 год. ранку. Транквілізатори проявляють максимальну токсичність в активну фазу доби, що співпадає з високою руховою активністю, їх найменша токсичність відзначена під час нормального сну. Гостра токсичність адреналіну гідрохлориду, ефедрину гідрохлориду, мезатону й інших адреноміметиків збільшується вдень і значно зменшується вночі. А гостра токсичність атропіну сульфату, платифіліну гідротартрату, метацину та інших холінолітиків значно вища вночі, у неактивну фазу доби. Більша чутливість до снодійних і наркозних

препаратів спостерігається у вечірні години, а до анестетиків у стоматології - в 14-15 год. дня (у цей час і рекомендується видаляти зуби).

Значним коливанням протягом доби піддається інтенсивність всмоктування, транспорту й розподілу різних лікарських речовин. Наприклад, час напіврозпаду преднізолону при введенні його хворим у ранкові години приблизно в 3 рази більший, ніж при введенні в другу половину дня. Зміна активності та токсичності препарату може бути пов'язана з періодичністю ферментних систем печінки й ниркової функції.

Істотну роль у добових змінах фармакокінетики грає інтенсивність обмінних реакцій і складні взаємодії залоз внутрішньої секреції. Важливим чинником є сприйнятливність біосистем до впливу ліків. У зв'язку з періодичністю всмоктування, перетворення, виведення ліків із організму актуальним є питання синхронності часу найбільшої активності препарату й максимальної чутливості до нього. У випадку збігу цих максимумів ефективність препарату буде значно збільшуватися.

Оскільки в період акрофази (час максимуму функції) добового, сезонного або іншого ритмів встановлені підвищена працездатність або активність систем, а також найбільша чутливість клітин і тканин до речовин, то введення лікарських препаратів перед початком або на початку акрофази дає можливість досягти терапевтичного ефекту меншими дозами й знизити їх негативну побічну дію.

Існуючі методи хронотерапії діляться на превентивні, імітаційні та «нав'язування» ритму.

В основі *превентивних* схем хронотерапії лежить ідея максимальної ефективності лікарських препаратів і мінімуму їх негативного впливу при збігу з акрофазою досліджуваної функції. Оптимізація часу введення ліків ґрунтується головним чином на розрахунку часу, необхідному для створення максимальної концентрації в крові до часу розвитку певної події (наприклад, часу максимального поділу ракових клітин або максимального підвищення артеріального тиску і т. д.). Так, при лікуванні лейкозів більшу частину цитостатика приймають о 20 год. (коли спостерігається інтенсивний поділ ракових клітин), іншу частину дози - з 14 год.

При лікуванні гіпертонічної хвороби, особливо другої стадії, коли наявні зміни в серці й кризи, для хворих важливо виявити години максимального підйому артеріального тиску і приймати ліки за 1 год. до цього. Така схема приймання препаратів дає гарне зниження артеріального тиску вже на четверту добу при 5-10 % побічних явищ. При звичайному прийманні препарату поліпшення настає лише на десятю добу й при 60 % побічних явищ.

Своєчасне призначення антигістамінних препаратів значно збільшує їх ефективність при бронхіальній астмі та інших алергійних захворюваннях. Однак при цьому необхідно враховувати індивідуальність біоритмологічних функцій хворих, оскільки у значного їх числа (до 50 %) відзначена варіабельність тривалості добових ритмів.

Імітаційний метод хронотерапії ґрунтується на вже встановлених закономірностях змін концентрацій речовин у крові і тканинах відповідно до характерного для здорової людини біоритму. Цей метод використовується в терапії

різними гормональними препаратами.

Третій напрямок хронотерапії є спробою використання лікарських і інших речовин для “нав’язування” організму хворого певних *ритмів*, що наближаються до нормальних ритмів здорових людей. Цей спосіб є також способом оптимізації введення ліків. Наприклад, вважається вдалим приймання високих доз преднізолону та інших аналогічних препаратів через день при хронічних аутоімунних захворюваннях, міастенії, множинному склерозі.

У даний час для деяких груп або окремих лікарських препаратів встановлений оптимальний час їх введення протягом доби. Наприклад, глюкокортикоїдні препарати (преднізолон, полькортолон та ін.) повинні призначатися 1 раз на день і тільки в ранковий час (8-11 год.), оскільки в ці години доза 10 мг, яку використовували замість 30 мг, давала гарний лікувальний ефект. Сульфаніламіді краще всмоктуються вранці. Застосування стимуляторів ЦНС (кофеїн, коразол, кордіамін та ін.) найбільш ефективно в активну частину доби, тобто їх дія синхронізується з нормальними фізіологічними ритмами організму. Індометацин варто застосовувати о 8 год. ранку одноразово в дозі 100 мг, оскільки введення у тій же дозі в 19 год. показувало його мінімальну кількість у крові і швидке виведення з організму. А якщо і виникає необхідність призначати його ввечері, то потрібно давати 2 дози. Кислоту ацетилсаліцилову раціонально приймати за такою схемою: 1 таблетку ранком і 2 таблетки ввечері. Нітропрепарати (сустак, нітронг та ін.) краще приймати вдень, тому що їх приймання у нічний час викликає більш різкі гемодинамічні зрушення. Гепарин хворим на інфаркт міокарда краще вводити 2 рази на день: об 11-й і 16-й год. дня. При лікуванні депресії препаратами літію (мікаліт) рекомендується така схема приймання: у 12 год. - 1/3 добової дози, у 20 год. - 2/3 дози, а вранці їх взагалі не слід приймати.

Оскільки гостра лівошлуночкова недостатність розвивається у хворих вночі, то в/в введення серцевих глікозидів і антиаритмічних препаратів варто зміщати на вечірній час, уранці їх можна не вводити. При лікуванні ішемії міокарда ліки необхідно приймати за 1-2 год. до погіршення роботи серця, що зазвичай спостерігається в 2 год. ночі, отже, обзидан, анаприлін раціональніше приймати в 24 год. - 1 год. ночі.

З метою профілактики порушення ритму серцевої діяльності препарати калію (калію хлорид, панангін, калію оротат і ін.) краще вводити у вечірній час та біля опівночі.

Отже, знання загальних принципів ритмічності фізіологічних процесів організму допоможе визначити оптимальні схеми та час застосування лікарських речовин, підвищити їх ефективність, зменшити дозування, а отже, токсичність і побічні явища. Наприклад, застосування фуросеміду у хворих із хронічною недостатністю кровообігу в 6-7 год. ранку натще в дозі 20 мг дає більший салуретичний і сечогінний ефект, ніж застосування вдень або ввечері в дозі 40 мг.

4.4. Маса тіла, патологічні процеси та індивідуальна чутливість організму

Крім зовнішніх чинників, істотне значення в реакції організму на ліки має їх вихідний стан. Насамперед варто враховувати масу тіла. Очевидно, що приймання

однієї й тієї ж дози ліків хворими з масою тіла 50 кг і 80 кг забезпечує різні концентрації його в крові і ефективність дії. При визначенні дози триптизолу (амітриптиліну) для лікування нічного енурезу у дітей необхідно, крім віку, враховувати й масу. Дозування ліків повинне проводитися з урахуванням маси тіла, особливо при лікуванні повних хворих, тому що деякі лікарські речовини, наприклад седативні, активно поглинаються клітинами повних людей.

Істотне значення має стан організму. При вагітності багато лікарських препаратів дають перекручені реакції, наприклад, відхаркувальні викликають блювоту. Під час менструації у жінок підвищується чутливість до капіляроактивних речовин (сполук ртуті, миш'яку).

Наявність патологічних процесів також обумовлює змінену реактивність клітин і тканин стосовно лікарських препаратів (часто в комбінації із впливом і на фармакокінетику). Наприклад, стрес може підсилити процес порушення й послабити гальмування в корі головного мозку. При захворюваннях нирок буває вповільнення екскреції, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту й печінки порушуються процеси всмоктування та розподілу ліків.

Індивідуальна чутливість до лікарських препаратів може коливатися у широких межах. Наприклад, до бутадієну — в 6-7 разів, до антипірину - в 3-5 разів, до дикумарину - в 10-13 разів. Розходження в чутливості до ліків пов'язане з неоднаковою інтенсивністю їх метаболізму через генетичні чинники.

Таким чином, при призначенні й застосуванні ліків необхідно враховувати дію чинників зовнішнього і внутрішнього середовища.

5. Способи введення ліків в організм

Способи застосування або приймання ліків обумовлені видом лікарської форми, фізико-хімічними властивостями їх інгредієнтів, фізіологічними та фармакодинамічними особливостями організму і характером захворювання, а також наявністю супутніх захворювань. Фізіологічні і фармакодинамічні особливості організму найчастіше проявляються при пероральному прийманні ліків.

5.1. Ін'єкційний спосіб введення ліків

Спосіб і особливості ін'єкційного способу введення ліків залежать більше від виду ін'єкцій та фізико-хімічних властивостей препарату. Залежно від місця введення розрізняють такі основні види ін'єкцій: внутрішньошкірні, підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньосудинні, спинномозкові і внутрішньочерепні. Рідше використовуються внутріочеревні, внутрішньоплевральні, внутрішньосуглобні та ін.

При *внутрішньошкірних ін'єкціях* рідина (0,2-0,5 мл) вводиться в простір між епідермісом і дермою. Їх часто застосовують для діагностики захворювань (наприклад, реакція Манту) і для місцевого знеболювання шкіри. Іноді внутрішньошкірно вводять пеніцилін. При краплинних внутрішньошкірних ін'єкціях можна ввести до 500 мл рідини протягом 30 хв.

Підшкірні ін'єкції роблять у підшкірну клітковину (1-2 мл). Для підшкірних ін'єкцій використовують водні й олійні розчини, а також емульсії і суспензії. Швидкість всмоктування ліків залежить від природи розчинника.

Внутрішньом'язові ін'єкції роблять у товщу великого м'яза (двоголового,

ліктьового, сідничного). Частіше вводять 1-2 мл, але іноді до 50 мл рідини. Внутрішньом'язово вводять водні, олійні розчини, емульсії та суспензії. Останні всмоктуються дуже повільно, виявляючи пролонговану дію.

Внутрішньосудинні ін'єкції (внутрішньовенні й внутрішньоартеріальні) робляться тільки у вигляді водних розчинів, рН яких знаходиться в межах від 3 до 10. Внутрішньовенні вливання найчастіше здійснюють у ліктьову вену, а внутрішньоартеріальні - у стегнову, плечову, сонну артерію. Наявність у крові буферних систем, що регулюють величину рН, дозволяє вводити (дуже повільно) у кров невеликі кількості розчинів різко кислої й лужної реакції (рН 2 і рН 10). Цей спосіб дозволяє вводити в кров великі кількості рідини. Наприклад, при крововтратах можна вводити до 3 л фізіологічного розчину. Внутрішньосудинно не можна вводити олійні розчини, емульсії і суспензії.

При внутрішньосудинному введенні ліків різко зростає небезпека введення несумісних із кров'ю ліків, а також закупорки судин та інфікування організму, тому при їх приготуванні і введенні особливу увагу варто приділити перевірці сумісності ліків, процесам фільтрування, дотриманню асептики, стерилізації і контролю.

При *спинномозкових* ін'єкціях вводять зовсім прозорі, тільки водні розчини із рН 5-8 в область хребтового каналу між III та IV поперековими хребцями, їх здійснюють досвідчені лікарі, оскільки поранення кінцевої нитки спинного мозку може привести до параліча нижніх кінцівок. Таким способом найчастіше вводять анестезуючі речовини і деякі антибіотики. Розчин новокаїну для спинномозкових ін'єкцій готується за особливою технологією.

Для *внутрішньочерепних ін'єкцій* використовують стерильні, зовсім прозорі істинні водні розчини (1-2 мл) нейтральної реакції і вводять у простір між I шийним хребцем і потиличною кісткою (наприклад, бензилпеніцилін при менінгіті). Дія розвивається миттєво.

При двох останніх шляхах введення ліків небезпека інфікування організму значно більша, ніж при внутрішньосудинному введенні.

5.1.1. Сумісність інгредієнтів у складній інфузійній системі або в одному шприці

У лікувальній практиці нерідко доводиться вводити лікарські речовини в одному шприці або готувати складні суміші лікарських речовин для краплинних внутрішньосудинних вливань. При цьому важливим питанням є фізико-хімічна й фармакологічна сумісність інгредієнтів між собою та з використовуваним розчинником і кров'ю хворого.

Фізико-хімічна сумісність компонентів складної інфузійної суміші залежить від кількісних співвідношень інгредієнтів, рН середовища, що визначається не тільки фізико-хімічними властивостями лікарських речовин, але й наявністю стабілізаторів, консервантів, співрозчинників, а також тривалістю введення розчину й іншими чинниками.

Фізико-хімічна взаємодія може протікати безпосередньо в розчині, а також у плазмі крові і міжтканинній рідині у вигляді реакцій гідролізу, окислення й відновлення, нейтралізації, полімеризації і поліконденсації, сполучення і обміну, коагуляції колоїдних розчинів і висолюванні ВМС. При цьому може спостерігатися

помутніння розчину або зміна його кольору, поява осаду й головне - втрата чи зміна активності препарату або утворення отруйних сполук.

Розчини, у яких відбулися зміни, не можна вводити хворому. На осаді, що утворилися в результаті взаємодії інгредієнтів, організм реагує як на сторонній предмет, тобто виникненням алергійних реакцій, наприклад, анафілактичного шоку.

Отже, в одному шприці не можна комбінувати:

- кров і плазму крові з гіпертонічними розчинами солей і концентрованих розчинів глюкози, маніту, сорбіту, кальцію хлориду, кальцію глюконату, натрію тіосульфату, натрію гідрокарбонату, натрію хлориду, гексаметилентетраміну, магнію сульфату й інших речовин, що мають дегідратуючі властивості;

- кровозамінники, що являють собою розчини ВМС, з концентрованими електролітами, спиртами, у тому числі з етанолом у концентрації вище 8 %;

- плазму крові, розчини альбуміну, білкові гідролізати, розчини амінокислот, сироватки, жирові емульсії з антибіотиками, вітамінами, концентрованими сольовими розчинами;

- окислювачі (розчини калію перманганату, перекису водню, натрію нітриту, які можуть уводитися при отруєннях) з розчинами ВМС, кров'ю, плазмою крові, препаратами, що містять елементи крові (еритроцитарна і лейкоцитарна маси).

Крім фізико-хімічних взаємодій, можливі фармакодинамічні й фармакокінетичні взаємодії, тобто вплив одних речовин на всмоктування, розподіл, метаболізм і виведення інших речовин або взаємодія ефектів лікарських речовин.

Деякі лікарські речовини мають підвищену реакційну здатність, і їх не рекомендується вводити в складну інфузійну систему або змішувати в одному шприці з іншими речовинами. До таких речовин відносяться: похідні фенотіазину, вітаміни групи В, вікасол, кислота аскорбінова, амфотерицин В, лазикс, етамзилат (децинон), ампіциліну натрієва сіль, курантил, адреноміметики, гепарин, еуфілін та ін. Механізми всіх цих взаємодій складні, а відомості про них розсіяні по численних джерелах інформації. Якщо немає відомостей про сумісність лікарських речовин, то їх не можна сполучати з іншими в одному шприці або одній інфузійній системі.

5.1.2. Розчинники і розріджувачі. Сумісність із ліками

При введенні розчинів для ін'єкцій доводиться часто розчиняти сухі ліофілізовані порошки (антибіотики та ін.) або розбавляти наявні ампульні розчини певним розчинником. Щоб уникнути несумісності, при якій може спостерігатися випадання осаду, помутніння або зміна кольору розчину, а також може відбутися невидима інактивація препарату, важливо правильно підібрати розчинник. Воду для ін'єкцій використовують для розчинення речовин, чутливих до зміни рН середовища і таких, що вводяться у невеликих кількостях (1-5 мл), оскільки введення великих кількостей водних розчинів може призвести до гемолізу еритроцитів. Уводячи великі кількості рідини в організм, лікарські препарати розчиняють в ізотонічному розчині натрію хлориду або глюкози. Не рекомендується використовувати ізотонічний розчин натрію хлориду для розведення ампульного розчину етмозину (ефект висолювання), амфотерицину В і партусистену для їх в/в введення.

Щоб уникнути зниження активності препаратів, розчин глюкози для

розведення ампульних розчинів або розчинення ліофілізованих порошків використовується в концентрації не вище 5 %. Не рекомендується використовувати розчин глюкози для розчинення речовин лужної реакції (еуфіліну, гексаметилентетраміну, кофеїн-бензоат натрію та ін.), тому що їх ін'єкційні розчини стабілізовані хлористоводневою кислотою і мають рН 3-4. Серцеві глікозиди не розбавляють розчином глюкози, оскільки вони легко піддаються кислотному гідролізу зі зменшенням активності. Не розбавляють розчином глюкози також строфантин К, натрієві й калієві солі бензилпеніциліну, еритроміцин, лінкоміцин, канаміцин і ін.

Для зменшення болючості введення ліків (аміназину, бензилпеніциліну та ін.) іноді як розчинник використовують 0,5-1 % розчини новокаїну, стабілізовані хлористоводневою кислотою, що мають рН 3,8-4,5. Натрієву і калієву солі бензилпеніциліну розчиняють у 0,5 % розчині новокаїну для в/м введення лише перед уживанням, тому що через добу до 40 % антибіотика розкладається. Тому невитрачений розчин подальшому використанню не підлягає.

Для в/в введення (струминно або крапельно) використовують тільки натрієву сіль бензилпеніциліну, яку розчиняють у 5-10 мл води для ін'єкцій або ізотонічному розчині натрію хлориду. Розчин уводять повільно протягом 3-5 хв. Калієва сіль бензилпеніциліну не використовується для внутрішньовенних ін'єкцій та ендолюмбально. Не рекомендується використовувати розчин новокаїну для лугореагуючих речовин (кофеїн-бензоат натрію та ін.).

Есенціалє дає опалесцентні суміші з розчином глюкози й ізотонічним розчином натрію хлориду. Його рекомендується вводити в/в тільки із кров'ю пацієнта. Суміші лікарських речовин для краплинних інфузій варто готувати безпосередньо перед введенням, не сполучати їх із кров'ю або плазмою крові. Тривалість інфузій не повинна перевищувати 2-3 год.

5.2. Пероральний спосіб введення ліків

Більшість лікарських речовин призначають перорально, тобто через рот. Цей шлях введення ліків (рис. 3) найбільш простий і зручний. Ліки, прийняті через рот, всмоктуються в тонкій кишці відносно повільно й опиняються в кров'яному руслі не раніше ніж через 30 хв. Швидкість всмоктування залежить від функціонального стану слизової кишки, рН середовища та її вмісту, від фізико-хімічних властивостей лікарського препарату, моторики відділів ШКТ, складу та температури їжі і т. д. При пероральному прийманні необхідно враховувати вплив тих чинників, які можуть знецінити дію лікарських речовин або видозмінити її, сповільнити або зменшити біологічну доступність, а саме: ферментів ШКТ, складу їжі, характеру рідини для запивання ліків, алкоголю, паління та ін.

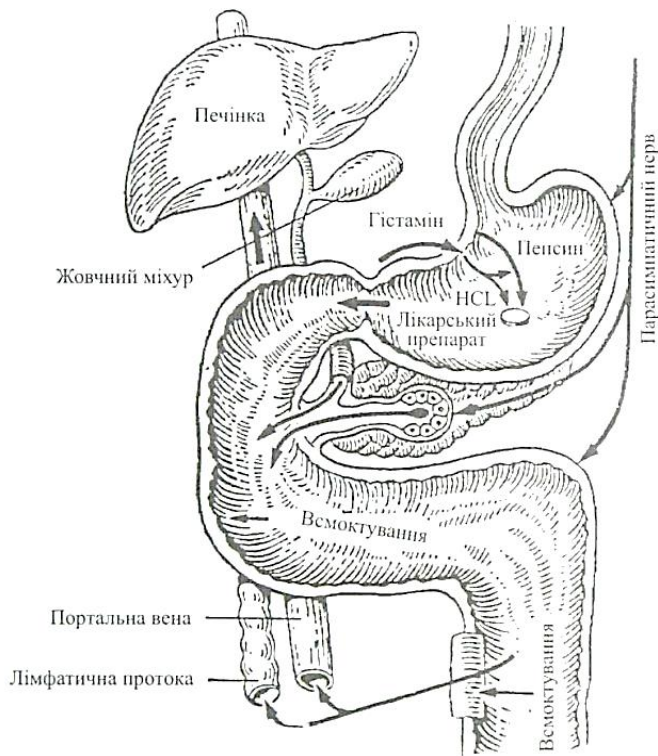


Рис.3 Пероральний шлях введення ліків
5.2.1. Вплив ферментів ШКТ

Лікарські препарати неоднаково діють на організм залежно від того, коли вони приймаються: до їжі, під час чи після їжі, що пояснюється зміною рН середовища ШКТ, наявністю в ньому різних ферментів і активних речовин, що виділяються з жовчю для забезпечення процесу травлення.

У період приймання їжі та після нього кисле середовище шлунка досягає рН 2,9-3,0, а тонкого кишечника 8,0-8,4. Це значно впливає на іонізацію, стабільність ліків, швидкість їх проходження по травному тракту і всмоктування в кров. Багато лікарських речовин, прийнятих після приймання їжі, можуть втратити або значно знизити активність, взаємодіючи з травними соками. Муцин, що виділяється після приймання їжі й вистилає тонкою, високов'язкою плівкою слизову рота, шлунка й кишечника, є серйозною перешкодою для всмоктування багатьох лікарських речовин. Атропіну сульфат, препарати беладони, скополаміну гідробромід, платифіліну гідротартрат, спазмолітин, апрофен, метацин утворюють із муцином комплекси, що погано всмоктуються.

Під дією кислого середовища та ферментів шлунка інактивуються еритроміцин, бензилпеніцилін, панкреатин, пітуїтрин, інсулін. Гексаметилентетрамін повністю розпадається на аміак і формальдегід. Препарати серцевих глікозидів (конвалії, строфанту, морської цибулі) повністю руйнуються, а в найбільш стійких із них - препаратів наперстянки - істотно знижується активність під дією ферментів ШКТ. Однак при наявності протеолітичних ферментів швидше всмоктуються тетрацикліни й ізоніазид. Шлунковий сік стимулює всмоктування та ацетилювання (перехід у неактивну форму) сульфаніламідів.

Жовч підвищує розчинність деяких жиророзчинних речовин (вітамінів) і в той же час здатна утворювати важкорозчинні комплекси, що не всмоктуються, з неоміцину сульфатом, поліміксину В сульфатом. Жовчні кислоти можуть зв'язуватися з

натрію парааміносаліцилатом, активованим вугіллям, білою глиною і т. д., а їх дефіцит призводить до порушення всмоктування інших ліків (дифеніну, рифампіцину, бутадіону й ін.).

Отже, більшість прийнятих лікарських речовин піддається значному впливу ферментів і різних високоактивних речовин ШКТ, що виділяються під час і після приймання їжі, і може знизитися їх терапевтична ефективність.

5.2.2. Вплив складу і температури їжі

На ефективність дії лікарських речовин значно впливають склад і температура їжі.

Звичайна змішана їжа містить речовини рослинного, тваринного і мінерального походження: білки, жири, вуглеводи, амінокислоти, жирні кислоти, гліцерин, дубильні речовини (у чаї, хурмі), кофеїн (у чаї, каві), серотонін (у кропиві, арахісі, бананах, ананасах), тирамін (у сирі, бананах, квасолі, оселедцях, каві, пиві, вині, печінці курчат), оксалати (у ревені, селері, щавлі, шпинаті), стерини, фітостерини, іони важких металів та інші хімічно й фармакологічно активні речовини. Крім того, у їжу вводяться різні харчові добавки: консерванти (сорбінова, оцтова, лимонна кислоти), антиоксиданти, емульгатори, барвники, підсолоджуючі речовини, які можуть активно взаємодіяти з лікарськими речовинами і впливати на їх біологічну доступність: в одних випадках підвищувати розчинність і всмоктування ліків, в інших утворювати нерозчинні або важкорозчинні комплекси зі складовими частинами їжі (наприклад, білки, дубильні речовини, дипептиди), зменшуючи їх всмоктування.

Залежно від складу їжа впливає на перистальтику і секреторну функцію травного тракту, що впливає на ступінь і швидкість всмоктування ліків.

Білкова їжа (яйця, сир, молоко, горох, квасоля) знижує фармакологічний ефект дигітоксину, хінідину, циметидину, кофеїну, теofilіну, препаратів тетрацикліну та пеніциліну, антикоагулянтів, серцевих глікозидів і сульфаніламідів.

Жири (особливо такі, що містять вищі жирні кислоти) зменшують виділення шлункового соку, сповільнюють перистальтику шлунка, що призводить до затримки травних процесів і транспортування харчової маси. Під впливом їжі, багатой жирами, значно збільшується всмоктування багатьох лікарських речовин, особливо жиророзчинних, наприклад, протиглисних, антикоагулянтів, сульфаніламідів, гризеофульвіну, анаприліну, дифеніну, жиророзчинних вітамінів А, Е, карбамазепіну, препаратів літію, седуксену, метронідазолу і т. д. Дефіцит у їжі жирів сповільнює метаболізм етилморфіну гідрохлориду. Попереднє приймання жирної їжі зменшує активність фенілпеніциліну та його комбінованих лікарських препаратів.

Наявність у їжі великої кількості *вуглеводів* (цукор, цукерки, варення) сповільнює моторику шлунка, затримує всмоктування в кишечнику ізоніазиду, кальцію хлориду. Вплив вуглеводів їжі може бути і опосередкованим - через проміжний обмін.

Їжа сповільнює всмоктування феноксиметилпеніциліну, натрієвої солі оксациліну, ампіциліну, рифампіцину, лінкоміцину гідрохлориду, кислоти ацетилсаліцилової, глібенкламіду, ізоніазиду і т. д. Лікарські речовини, що містять

сірку, при взаємодії з іонами важких металів, які постійно є у їжі, утворюють нерозчинні сполуки, що мають низьку біологічну доступність. Всмоктування лікарських речовин із травного каналу затримують і низькомолекулярні продукти гідролізу харчових речовин: глюкоза, амінокислоти, жирні кислоти, гліцерин, а також стерини, що містяться в їжі.

Багата вітамінами й мінеральними речовинами їжа впливає на метаболізм ліків, їжа, що містить аскорбінову кислоту, стимулює функцію оксидаз, прискорюючи метаболізм лікарських речовин, а іноді знижує їх токсичність; вміст фолієвої кислоти прискорює метаболізм піридоксину гідрохлориду, знижує ефективність леводопи. У хворих, що вживають у їжу продукти, багаті вітаміном К (шпінат, білокачанна капуста), помітно змінюється протромбіновий час, а також метаболізм антикоагулянтів, барбітуратів, нозепаму, фенацетину. У деяких випадках їжа підвищує біодоступність ліків, наприклад, верошпірону, дикумарину, бета-адреноблокаторів та ін.

Певним чином впливає і температура їжі. Дуже холодна (нижче 7 °С), а також надмірно гаряча (вище 70 °С) їжа та напої викликають розлади органів травлення. Від холодної їжі підвищується видільна функція і кислотність шлунка з наступним зниженням і ослабленням травної здатності шлункового соку. Уживання надмірно гарячої їжі призводить до атрофії слизової оболонки шлунка, що супроводжується різким зниженням секреції ферментів ШКТ. Ці зміни секреції ШКТ впливають на фармакокінетику й фармакодинаміку ліків.

5.2.3. Вплив характеру рідини, що використовується для запивання ліків

Певну роль у біодоступності лікарських речовин відіграє характер рідини, якою запивають ліки. Часто, щоб замаскувати неприємний смак і запах лікарських речовин, використовують різні фруктові-ягідні або овочеві соки, тонізуючі напої, сиропи, молоко. Більшість фруктові-ягідних і овочевих соків кислі і можуть руйнувати кислотонестійкі сполуки, наприклад, ампіциліну натрієву сіль, циклосерин, еритроміцин (основа), калієву сіль бензилпеніциліну. Соки можуть сповільнити всмоктування фуросеміду, підсилити фармакологічний ефект адебіту, барбітуратів, діакарбу, невіграмону, нітрофуранів, саліцилатів. Фруктові соки й напої містять дубильні речовини, які осаджують дигітоксин, кофеїн-бензоат натрію.

До складу тонізуючих напоїв “Байкал”, “Пепсі-кола”, “Кока-кола” входять іони заліза, які в ШКТ утворюють нерозчинні комплекси з лінкоміцину гідрохлоридом, олеандометацину фосфатом, тетрацикліну гідрохлоридом, натрію тіосульфатом, унітіолом, сповільнюючи їх всмоктування.

Широко використовувані для цих цілей чай і кава містять, крім кофеїну й теофіліну, дубильні речовини і можуть потенціювати фармакологічний ефект парацетамолу, кислоти ацетилсаліцилової, утворювати важкорозчинні сполуки з аміназином, атропіном сульфатом, галоперидолом, кодеїном, морфіном гідрохлоридом і папаверином гідрохлоридом. Тому не рекомендується ними запивати прийняті ліки, за винятком снодійних барбітуратів, які запивають 1/2 склянки теплою, неміцною і несолодкою чаю.

При підсолоджуванні ліків сиропами або молочним цукром різко сповільнюється всмоктування ізоніазиду, ібупрофену, кальцію хлориду,

тетрацикліну гідрохлориду, фуросеміду.

Деякі ліки, що подразливо діють на слизову ШКТ, запивають молоком. З молоком і молочними продуктами змішують ліки для приймання їх грудними дітьми. Молоко може змінювати дію лікарської субстанції, зменшувати її біодоступність, наприклад, бензилпеніциліну, цефалексину. Склянка незбираного молока знижує на 50-60 % концентрацію в крові тетрацикліну гідрохлориду, окситетрацикліну і метацикліну гідрохлориду, дещо зменшує всмоктування доксицикліну гідрохлориду. Не рекомендується запивати молоком препарати, що мають кислотостійке покриття (ентеросолнубільне), наприклад, бісакодил, панкреатин, панкурмен - через небезпеку передчасного розчинення запобіжної оболонки. З тієї ж причини недоцільно запивати зазначені препарати лужними мінеральними водами (Боржомі, Лужанська, Свалява, Смирновська). Навпаки, лужними мінеральними водами варто запивати панкреатин, ПАСК, саліцилати, цитрамон, фтазин, новоцефалгін і сульфаніламіді. Останні ацетилуються в організмі, а ацетильовані сполуки в нейтральному й кислому середовищі не розчиняються і випадають в осад у вигляді каменів. У лужному ж середовищі ацетильовані сульфаніламіді перебувають у розчиненому стані і легко виводяться з організму.

Прийом дітьми ліків у суміші з молоком може призвести до порушення точності їх дозування. Запивають молоком ті лікарські препарати, які подразнюють поверхню слизової ШКТ, не змінюють свою активність при рН молока (6,4), не взаємодіють з білками та кальцієм молока (бутадієн, індометацин, преднізолон, резерпін, трихопол, солі калію, нітрофурані, вібраміцин, етоксид, мекфенамінова кислота, препарати йоду і т. д.).

Деякі хворі, приймаючи ліки, не запивають їх зовсім, що не рекомендується робити, оскільки капсули, таблетки, драже, прилипаючи до окремих частин внутрішньої поверхні стравоходу й ШКТ, руйнуються, не досягаючи місця всмоктування. Крім того, вони викликають подразнення в місці прилипання, а відсутність достатньої кількості рідини затримує їх всмоктування.

5.2.4. Вплив харчових продуктів (дієти)

У переважній більшості випадків при призначенні ліків необхідно підбирати й відповідну дієту, щоб компоненти їжі не змінювали біодоступність препаратів і не викликали небажані побічні явища.

Нераціональне харчування в період хвороби впливає на весь хід лікування, може спричиняти захворювання окремих органів і викликати рецидиви. Наприклад, надлишок натрію хлориду в їжі сприяє підвищенню артеріального тиску, тваринних жирів - розвитку атеросклерозу, захворювань органів травлення. Нераціональна дієта може привести до інактивації препаратів, утворення важкозасвоєваних комплексів, наприклад, у випадку сполучення іонів кальцію (сир, кефір, молоко) з тетрациклінами. У той же час, вживаючи в їжу овочі й фрукти, можна регулювати функцію кишечника, поповнювати дефіцит макро- і мікроелементів, фітонцидів, ефірних олій і ароматичних речовин, що впливають на імунний статус, регулювати секрецію травних залоз, лактацію і т. д.

Дефіцит в організмі калію можна заповнити вживанням кураги, ізюму, буряків,

яблук, гарбуза, сухофруктів. Підвищити ефективність протианемічних лікарських препаратів можна вживанням продуктів з високим вмістом заліза (суниця, абрикоси, яблука, буряки, гранати) у сполученні з аскорбіновою кислотою. При лікуванні запальних захворювань нирок і сечовивідних шляхів рекомендується вживання кавунів. Використання малокалорійних овочів (капусти, моркви, ріпи, огірків, помідорів, баклажанів, кабачків і т. д.) зменшує калорійність раціону, перешкоджає всмоктуванню холестерину, підсилює його виведення з організму, сприяє випорожнюванню кишечника.

Правильне сполучення лікувального харчування при призначенні ліків (табл. 8.1) з урахуванням корекції часу їх приймання дозволяє не тільки підвищити ефективність лікарських препаратів, але й зменшити їх дозування, уникнути небажаних побічних явищ.

Таблиця 2

Прийом ліків і дієта

Лікарська речовина	Дієта
Алкалоїди	Виключити харчові продукти, що містять дубильні речовини (чай, кава, хурма та ін.)
Аміназин	Багата вітамінами. Виключити ковбаси, шинку, консерви, що містять нітрати й нітрити як консерванти, а також овочі, вирощені з використанням цих речовин як добрив
Ампіцилін	Виключити з їжі фруктові-ягідні соки, що
Анаболічні речовини (метиландростендіол та ін.)	Багата білками й харчовим кальцієм (молоко й молочні продукти)
Антигіпертензивні речовини	Виключити з їжі калину, суниця, горобину, буряки
Антидіабетичні бігуаніди	Обмежити тваринні жири й натрію хлорид. Знизити рівень лекозасвоюваних вуглеводів. Виключити м'ясні консерви, копченості.

5.2.5. Вплив алкоголю

Алкоголь негативно впливає на прояв терапевтичного ефекту багатьох ліків і призводить до появи небезпечних ускладнень.

Ефект взаємного впливу алкоголю та ліків на організм залежить від їх концентрації в крові, фармакодинамічних властивостей лікарських речовин, дози й часу введення. У невеликих кількостях (до 5 %) алкоголь збільшує виділення шлункового соку, а в концентрації понад 30 % чітко знижує його виділення та гальмує процеси травлення. Всмоктування багатьох лікарських речовин збільшується в результаті підвищення їх розчинності під впливом етанолу. Маючи ліпофільні властивості, алкоголь полегшує проникнення лікарських речовин через фосфоліпідні мембрани клітин, а у великих концентраціях, вражаючи слизову

оболонку шлунка, ще більше посилює всмоктування ліків. Будучи судинорозширювальним засобом, етанол прискорює проникнення лікарських препаратів у тканини. Пригнічення багатьох ферментів, що настає при вживанні алкоголю, підсилює дію ліків і призводить до важких інтоксикацій при прийманні звичайних лікувальних доз. Це стосується нейролептиків, анальгетиків, протизапальних, снодійних, сечогінних препаратів, антидепресантів, інсуліну, нітрогліцерину. Сполучення приймання перерахованих вище груп лікарських препаратів і алкоголю супроводжується важкими отруєннями, часто зі смертельним результатом. Смерть настає внаслідок різкого пригнічення життєво важливих центрів головного мозку - дихального й серцево-судинного.

Алкоголь потенціює дію антикоагулянтів (кислоти ацетилсаліцилової, дикумарину, неодикумарину, синкумару, феніліну й ін.). Він настільки підсилює їх дію, що може виникнути рясна кровотеча й крововилив у внутрішні органи й мозок.

Алкоголь направлено впливає на всмоктування та обмін гормональних препаратів. Зокрема, підсилюється цукрознижувальна дія інсуліну і синтетичних препаратів для лікування діабету, внаслідок чого може розвинути діабетична кома.

Особливо неприпустиме застосування алкоголю і лікарських препаратів, що впливають на функцію центральної нервової системи: заспокійливих, снодійних, протисудомних (бромідів, хлоралгідрату, дифеніну та ін.), а також транквілізаторів (хлордіазепоксиду, діазепаму, оксазепаму, мепробамату та ін.), антигістамінних препаратів і ін. Не рекомендується застосування алкоголю одночасно з нітрогліцерином, оскільки це може призвести до колапсу. Протидіабетичні сульфаміди, левоміцетин, гризеофульвін, метронідазол дають антабусний ефект (тетурам-алкогольна реакція), тому що порушується метаболізм етанолу в організмі.

Під впливом алкоголю знижується ефективність вітамінотерапії. Відбувається інактивація й зниження концентрації антибіотиків у тканинах. Алкоголь підсилює токсичність сульфаніламідів і антигельмінтних препаратів, несумісний із протисудомними препаратами.

Із наведених прикладів видно, що негативна дія алкоголю при лікуванні лікарськими препаратами різноманітна й проявляється у різному ступені. Але у всіх випадках ефективність фармакотерапії змінюється або втрачається.

На дію лікарських препаратів можуть впливати речовини, що надходять в організм при палінні. При цьому стимулюється окисний метаболізм фенацетину, антипірину, внаслідок чого знижується їх ефективність. Паління знижує терапевтичний ефект дексаметазону, фуросеміду (лазиксу), пропоксифену й пероральних контрацептивів. До складу ароматизованих сигарет входять кумарини, які можуть підсилити дію антикоагулянтів — похідних кумарину.

5.2.6. Негативна дія ліків на травлення

В організмі поряд із впливом складових частин їжі і ферментів ШКТ на ефективність лікарських речовин відбувається і зворотний процес: порушення всмоктування найважливіших поживних речовин, що містяться в їжі (водо- і жиророзчинних вітамінів, жирів, макро- і мікроелементів, амінокислот і ін.), під впливом ліків. Механізми цих порушень складні і різноманітні, а їх прояви можуть бути прямими або непрямими. Наприклад, ушкодження епітелію слизових

оболонок тонкого кишечника, зміна секреції, просвіту судин, швидкості циркуляції крові, моторної функції кишечника, вплив на розвиток сапрофітної флори, яка продукує деякі вітаміни та інші фізіологічно активні речовини, і т. д.

Порушення всмоктування і засвоєння поживних речовин перебуває в прямо пропорційній залежності від дози та тривалості приймання лікарських препаратів. Наприклад, при тривалій хіміотерапії виникає явище мальабсорбції, тобто порушення всмоктування поживних речовин у кишках: жирів, вуглеводів, протеїнів, вітамінів. Дисбактеріоз, викликаний прийманням антибіотиків, змінює мікрофлору кишок, у результаті чого зменшується активність ферментів слизової оболонки, які беруть участь у засвоєнні поживних і лікарських речовин. Проносні препарати і діуретики порушують водно-сольовий обмін в організмі й зменшують всмоктування всіх поживних речовин. Антибіотики, холіноміетики також обмежують всмоктування поживних речовин з їжі. Протипухлинні й протисудомні препарати, барбітурати і нейролептики (трифтазин, стелазин) порушують всмоктування і утилізацію фолієвої кислоти, знижують всмоктування вітаміну В₁₂ і D ксилози, при тривалому застосуванні змінюють обмін вітаміну В. Антидіабетичні бігуаніди порушують всмоктування глюкози, α -ксилази, вітаміну В₁₂, амінокислот і жирів.

Крім впливу ліків на всмоктування та засвоєння харчових продуктів, деякі лікарські речовини (наприклад, кальцію хлорид, дифенін, індометацин та ін.) подразливо діють на стінки ШКТ, що особливо небезпечно при супутніх виразкових ураженнях ШКТ. У цих випадках подразнюючі речовини запивають розчином крохмального слизу (киселем) або молоком.

5.2.7. Застосування пероральних ліків

З огляду на активну взаємодію лікарських речовин зі складовими частинами їжі, ферментами ШКТ і можливу зміну їх біодоступності, більшість ліків резорбтивної дії, раціонально призначати натще, тобто за 30-60 хв. до їжі. У цей час рН середовища шлунка слабкокисло, не виділяються ферменти ШКТ, поліпшується біодоступність препаратів. Крім того, ліки, прийняті натще, не будуть гальмувати всмоктування поживних речовин їжі. У такий спосіб варто приймати ліки, нестабільні в кислому середовищі (серцеві глікозиди, гексаметилентетрамін), а також такі, що не подразнюють слизову ШКТ.

Доцільно призначати натще також ті хіміотерапевтичні препарати, які повинні діяти на хвороботворну флору кишечника (левоміцетин, фталазол та ін.). Сульфаніламіді варто приймати натще, запиваючи лужним питвом (0,5 ч. ложки натрію гідрокарбонату на 1 склянку води або лужною мінеральною водою), однак бактрим (бісептол) приймається після їжі, тому що він подразнює слизову.

Більшість антибіотиків, наприклад ампіокс, оксацилін, рифампіцин, еритроміцин, приймають за 1-2 год. до їжі, левоміцетин - за 20-30 хв. до їжі, а тетрацикліни - після їжі. Препарати кальцію приймають до їжі. Хлористий кальцій, прийнятий після їжі, утворює нерозчинні комплекси з органічними кислотами в шлунку й жирними кислотами у тонкому кишечнику. Його подразливу дію можна зменшити шляхом розведення 1 столової ложки розчину 1/3 склянки води або крохмального слизу. У цьому випадку його приймають за 30 хв. до їжі.

Безпосередньо перед їжою приймають препарати, призначені для рефлекторної стимуляції шлункової секреції (гіркоти, вуглекислі мінеральні води і т. д.), а також препарати замісної терапії при недостатній шлунковій секреції (шлунковий сік, ацидин-пепсин, пепсидил), які приймають також під час їжи.

Після їжи призначають препарати, що подразливо діють на слизову ШКТ: аміназин, солі калію, бром, заліза (за винятком фероградумету). Негативну подразнюючу дію препаратів можна усунути розчиненням таблеток, їх подрібненням і запиванням крохмальним слизом або молоком. Після їжи приймають також речовини, добре розчинні в жирах (препарати літію, гризеофульвін) і полівітамінні препарати у профілактичних і лікувальних цілях.

Такі лікарські форми, як таблетки, драже, капсули, бажано приймати стоячи і запивати теплою кип'яченою водою в кількості не менше 1/3 склянки.

Коли необхідне швидке всмоктування препарату, а парентеральне введення його з якихось причин неможливе або ж препарат руйнується ферментами ШКТ, використовують метод введення через слизову оболонку ротової порожнини. *Сублінгвальне* (під'язикове) чи *букальне* (зашічне) приймання забезпечують як місцеву, так і загальну дію препарату. Шляхом розсмоктування під язиком застосовують серцевосудинні препарати (нітрогліцерин, валідол), гормональні, такі, що руйнуються в ШКТ (дезоксикортикостерону ацетат, дезамінокситоцин), а також препарати, призначені для лікування захворювань глотки й гортані (декамін, фарингосепт, фалімінт, ізадрин та ін.). Шляхом розсмоктування за щогою приймають булакльні таблетки леворину.

Деякі таблетки приймають розжовуючи (гастрофарм, полівітамінні жувальні таблетки з кальцієм та ін.).

Таблетки для приймання усередину ковтають, запиваючи водою. Таблетки анальгіну, аскофену, асфену, букарбану, бутаміду, вікаїру, вікаліну, дипрофену, кислоти ацетилсаліцилової, комбантрину, магнію оксиду, кислоти мефенамінової, пенталгіну, пірантелу, цикламіду й хлорпропаміду перед уживанням необхідно подрібнювати (для зменшення подразливої дії й підвищення біодоступності).

Таблетки й драже, покриті оболонкою, ковтають цілком, не розжовуючи й не ділячи на дози (фестал, панзинорм, ліобіл, кислоту глютамінову, метіонін та ін.). Як виняток, драже панангіну необхідно подрібнювати або розжовувати для поліпшення біодоступності калію і приймати після їжи. Для прискорення ефекту і поліпшення всмоктування можна розжувати таблетки клофеліну й коринфару і потримати якийсь час у роті.

Таблетки пролонгованої дії типу "ретард" (силубін ретард, метіндол ретард, диформін ретард і ін.), а також матричні (каркасні типу дурета), градумет (фероградумет, хінідин дьюрелс і ін.) та багатошарові (мексаза й ін.) приймають цілком, не ділячи на дози й не розжовуючи.

Шипучі таблетки (великі), що містять вітаміни, мікроелементи, амінокислоти, а також натрію гідрокарбонат з лимонною кислотою ("Гермес мультівіт", "Таксофіт") приймають повністю розчиненими в 100-150 мл води.

Капсуловані препарати приймають, попередньо змочивши їх у кип'яченій воді. Не рекомендується виймати вміст капсули й приймати окремо.

Більшість *мікрокапсул* приймають усередину (вітамін А, Е, мікаліт, аевіт). Мікрокапсули валідолу й нітрогліцерину приймають шляхом повного розсмоктування під язиком, не ковтаючи; для прискорення ефекту капсулу нітрогліцерину можна роздавити зубами.

Гранули (орази, флакорбіну, плантоглоциду) краще приймати, попередньо розчинивши в 1/4 склянки теплої кип'яченої води.

Порошки для внутрішнього застосування (ентеродез) приймають шляхом попереднього розчинення в гарячій кип'яченій воді.

Краплі для внутрішнього приймання (краплі Зеленіна, кардіовален, адонізид) приймають усередину, відкапавши їх піпеткою або крапельницею в 1/4 склянки теплої кип'яченої води й перемішавши. Деякі краплі (уролесан, холагол, нітрогліцерин) приймають, відкапуючи препарат на шматочок цукру й поклавши його під язик до повного розсмоктування. При цьому хворому необхідно забезпечити спокій.

Мікстури приймають усередину, дозуючи ложками (у столовій ложці міститься 15 мл рідини, у десертній - 10 мл, у чайній - 5 мл рідини). Іноді в упаковку вкладають дозувальну ложку або мірний стаканчик.

5.3. Ректальний і вагінальний шляхи введення ліків

Ректальний шлях введення ліків через пряму кишку, використовуваний з метою місцевої і загальної дії, що забезпечує швидке всмоктування (7-10 хв.).

Серед супозиторних лікарських форм найбільше поширення одержали ректальні свічки, капсули, піни для введення в пряму кишку, вагінальні (глобули, піни, таблетки, тампони) - у піхву, палички - у сечівник, свищеві ходи і т. д.

Свічки варто вводити після нормального випорожнення. У випадку закрепу необхідно зробити очисну клізму перед введенням супозиторія. Свічки, приготовлені на водорозчинній поліетиленоксидній основі, рекомендується перед введенням змочити у воді, щоб уникнути їх подразнюючої дії. Якщо після введення супозиторіїв ("Флугалін", "Цефекон" та ін.) є неприємні відчуття в прямій кишці (печіння, біль, свербіння), необхідно ввести у пряму кишку 1 столову ложку теплої соняшникової олії і побути у постелі не менше 30 хв. Ректальні гліцеринові супозиторії, застосовувані як проносні засоби, вводять 1 раз на добу через 15-20 хв. після сніданку.

Ректальні піни утворюються безпосередньо під час застосування рідкого лікарського препарату (розчин, емульсія, суспензія), що знаходиться у контейнері під тиском і має клапан і насадку натискного типу з наконечником, через який піна надходить і заповнює просвіт прямої кишки, добре контактуючи із слизовою оболонкою. Ректальні піни, що застосовуються у проктологічній практиці, найчастіше містять антисептики, кортикостероїди та нестероїдні протизапальні лікарські речовини.

До складу *вагінальних таблеток* найчастіше входять лікарські речовини з антимікробною (антибактеріальні, протигрибкові, протистацидні), протівірусною, знеболювальною, ранозагоювальною, протизапальною дією.

Вагінальні таблетки (кліон, леворин, метронідазол, "Трацептин") глибоко вводять у піхву, попередньо змочивши дистильованою або кип'яченою водою.

Таблетки леворину (у період між менструаціями) вводять у піхву після попереднього спринцювання 0,5-1 % розчином натрію гідрокарбонату й висушування марлевым тампоном. Лікування метронідазолом не припиняють і під час менструації.

Вагінальні піни застосовують при лікуванні захворювань, що передаються статевим шляхом, для місцевої терапії загальних процесів урогеніталій та як протизаплідні засоби. Піна утворюється під час застосування лікарського препарату, який міститься в контейнері (балоні) під тиском. Контейнер зазвичай обладнується спеціальним клапаном для пін і насадкою, призначеною для введення піни у піхву або нанесення на перивагінальну ділянку. Піна, збільшуючись в об'ємі під впливом температури тіла, добре контактує зі слизовою оболонкою піхви, шийки матки, уретри; забезпечує високу ефективність лікарської речовини.

Вагінальні тампони виготовляють у формі циліндричної кульки, овулі чи язичка (песарія) з волокнистого матеріалу природного чи синтетичного походження та лікарських речовин антисептичної, антимікробної та іншої дії, які стимулюють метаболічні процеси в слизовій оболонці жіночих геніталій. Тампони покривають водорозчинною захисною оболонкою (альгінати, колаген, ПВП тощо). Призначаються для введення у піхву на певний час (до 2 год). Перед застосуванням їх зволожують водою, що забезпечує комфортність уведення і сприяє швидшому вивільненню та дії лікарської субстанції.

Місцеве застосування вагінальних ліків у жінок розпочинають зразу після закінчення менструації та очищення піхви від слизу спочатку тампоном, змоченим 1% розчином натрію гідрокарбонату, а потім шляхом спринцювання тим же розчином. Потім у піхву вводять певну вагінальну лікарську форму. Нерідко одночасно приймають ліки (наприклад, таблетки) внутрішньо.

Вагінальні й уретральні мазі, креми, гелі, рідини (відвари) звичайно вводять спеціальними шприцами або за допомогою просочених тампонів.

Часто застосовують розчини і суспензії лікарських речовин у вигляді *клізм*, які використовують для очищення кишечника, харчування важкохворих, з метою в'язучої й припікаючої дії або для загального впливу на організм. Поживні клізми ставлять після очисної. Для очисної клізми використовують 800-1200 мл чистої теплої води (25-30 °С) або відварів трав. Наконечник гумової груші або кружки Есмарха змазують вазеліном або гліцерином і, спускаючи воду, випускають повітря. Хворий лягає на лівий бік на краю постелі з підігнутими до живота ногами з підкладеною під нього клейонкою. Наконечник уводиться обережно через задній прохід у пряму кишку на 6-8 см. Коли наконечник уведений, обережно пускають воду. Треба стежити, щоб вода надходила в кишечник не занадто швидко, для чого регулюють висоту положення кружки.

Іноді роблять клізми з рослинною олією (50-100 г соняшникової, льняної, конопляної або оливкової олії), яку вводять гумовою грушею зазвичай увечері й залишають до ранку; щоб олія не витікала, хворий повинен якийсь час лежати. Дітям до 5 років клізми ставлять за допомогою балона; кількість води розраховується залежно від віку дитини: до 1 міс. - 2 столові ложки, від 1 до 3 міс. - 1/3 склянки, від 3 до 6 міс. - 1/2 склянки, від 6 міс. до 2 років - 1 склянка, від 2 до 5

років - 1,5 склянки, від 5 до 9 років - 2 склянки, від 9 до 12 років - 0,5 л. Іноді для введення лікарських речовин використовують ректальні балони, що представляють собою пластмасові або гумові посудини, обладнані наконечником і заповнені розчином лікарської речовини. Після введення наконечника вміст ректального балона переводять у пряму кишку натисканням на стінки балона.

5.4. Інгаляційний спосіб введення ліків

В останні роки набув розвитку інгаляційний спосіб введення ліків в організм через дихальні шляхи. Розрізняють два типи інгаляційних ліків - інгаляції й аерозолі. Інгаляції будь-яких ліків рекомендується приймати натще або через 1,5 год. після їжи, інакше обмежена шлунком діафрагма не дозволяє зробити повноцінний вдих. Після інгаляції упродовж 0,5 год. не приймають їжу і рідини. Аерозолі ("Каметон", "Камфомен") використовуються шляхом розпилення препарату в порожнині рота, натисканням на розпилювач і вдиханням препарату протягом 1-2 с. За один сеанс проводять від 1 до 3 розпилень. Зручніше користуватися балоном із дозуючим клапаном. Не допускається використання препаратів поблизу відкритого вогню. Балон слід оберегти від ударів.

6. Взаємодія ліків - важливий чинник при оптимальній фармакотерапії

6.1. Взаємодія ліків

Взаємодія ліків як термін застосовується в ситуаціях, коли при одночасному прийомі двох або більше лікарських препаратів специфічна дія на організм мінімум одного з них істотно змінюється. Пізніше це поняття було значно розширене і відтепер використовується у випадках, коли лікарський препарат проявляє неадекватну дію при взаємодії з їжею чи за наявності у пацієнтів супутніх захворювань, чи змінює результати клінічно-лабораторних досліджень. До цього поняття можна віднести і непередбачуваність специфічної дії препарату, коли фармакокінетичні або фармакодинамічні властивості діючої речовини недостатньо вивчені.

Незважаючи на складність проблеми взаємодії ліків у цілому, комбінована фармакотерапія є загально визнаною, коли разом з основним лікарським препаратом використовують інший з метою модифікації ефектів попереднього (підсилення ефективності або послаблення побічної дії), коли при декількох супутніх захворюваннях прописують пацієнту до 5 і більше лікарських препаратів. Відомі численні випадки, коли взаємодія ліків використовується у клінічній практиці з певним призначенням, наприклад, при антидотній терапії. Непередбачуваність взаємодії ліків обумовлює проблему необхідності ретельного контролю і нагляду за комбінованою лікарською терапією з метою профілактики небезпечних випадків, які все частіше виявляються в медичній практиці.

До чинників, які викликають виникнення взаємодії ліків, можна віднести:

- здатність лікарських речовин впливати на декілька фізіологічних систем одночасно (коли при фармакотерапії враховується первинний ефект і залишається поза увагою слабший вторинний ефект, який може суттєво проявитись при одночасному прийомі двох чи більше ліків);
- призначення ліків з різними торговими назвами або одночасний прийом рецептурних га безрецептурних ліків, які мають однакові лікарські субстанції;

- одночасне використання ліків і біологічно активних добавок та інші випадки.

Взаємодія ліків може бути зумовлена також некомпетентністю або порушенням пацієнтами рекомендацій спеціалістів (лікаря, фармацевта) або неуважністю до рекомендації (інструкції) стосовно неможливості одночасного вживання декількох ліків. Виявлення та усунення багатьох випадків взаємодії ліків стає можливим, якщо пацієнт їх отримує в одній аптеці, в якій добре організована інформація та облік обслуговування пацієнтів з використанням комп'ютерних програм. У площині профілактики численних небажаних, а інколи й надзвичайно небезпечних випадків взаємодії ліків фармацевт може суттєво впливати на якість лікарської терапії.

Численні випадки взаємодії ліків при фармакотерапії обумовлюють необхідність їх класифікації. Виходячи з практичної значимості, випадки взаємодії ліків зручно поділяти на фармацевтичні та фармакологічні. Під *фармацевтичними взаємодіями* розуміють процеси, що перебігають між компонентами лікарської системи, які базуються на фізико-хімічних закономірностях і визначають її властивості під час виробництва, зберігання, транспортування та використання.

Оскільки при прийомі ліків взаємодія складових компонентів лікарської системи відбувається за участю не лише фізико-хімічних, але й біохімічних закономірностей, що відбуваються з компонентами біосистеми (безпосередньо в організмі), з групи фармацевтичних, тобто фізико-хімічних взаємодій, слід виділити *біофармацевтичні*. Це зручно з практичних позицій, оскільки фізико-хімічні взаємодії є, як правило, небажаними, тоді як продукти біофармацевтичних взаємодій є зазвичай корисними і використовуються в клінічній практиці як антидоти. *Фармакологічні взаємодії*, які реалізуються за участю різних функціональних систем організму, у свою чергу підрозділяють на *фармакокінетичні* та *фармакодинамічні*.

Для оптимального використання лікарської терапії важливо знати “долю” ліків в організмі з урахуванням процесів, що відбуваються після їх введення. Дані про фармакокінетику ліків у медичній практиці використовують з метою розробки стратегії і тактики лікування захворювань: визначення оптимального шляху введення ліків, їх дозування, режиму та тривалості застосування, а також інших параметрів (ефективності, наявності побічних явищ, необхідності корекції лікування тощо).

8.3.1. Фармакокінетична взаємодія ліків

Під фармакокінетичною взаємодією розуміють явище впливу однієї лікарської речовини на зміну концентрації в крові іншої речовини або її активних метаболітів.

Найбільш значимо це проявляється на етапах всмоктування лікарських речовин, їх розподілу в організмі, біотрансформації (утворення метаболітів), а також виведення з організму. Одночасно з цим на фармакокінетичні показники можуть впливати фізіологічні чинники: особливий стан хворого (вагітність), вік (особливо дитячий), наявність інших захворювань (особливо печінки і нирок).

Необхідною умовою процесу всмоктування будь-якої лікарської речовини є її вивільнення з лікарської форми, яке слід розглядати як початкову (але основну) складову абсорбції. Так, всмоктування діючої речовини з таблеток лімітується їх

розпаданням та ступенем розчинності діючих речовин, на які в свою чергу впливають розмір і форма кристалів субстанцій, кількість і природа допоміжних речовин, вміст вологи в таблетках, технологічні параметри їх пресування та інші показники. На швидкість і повноту всмоктування лікарських речовин впливають: час надходження таблеток в ШКТ, де вони різними шляхами проникають крізь біомембрани клітин, або клітин-мішеней, і надходять до біорідин. Крім загальних процесів всмоктування лікарських речовин (рис. 4), в організмі існує низка особливостей кінетики їх всмоктування від способу введення ліків.

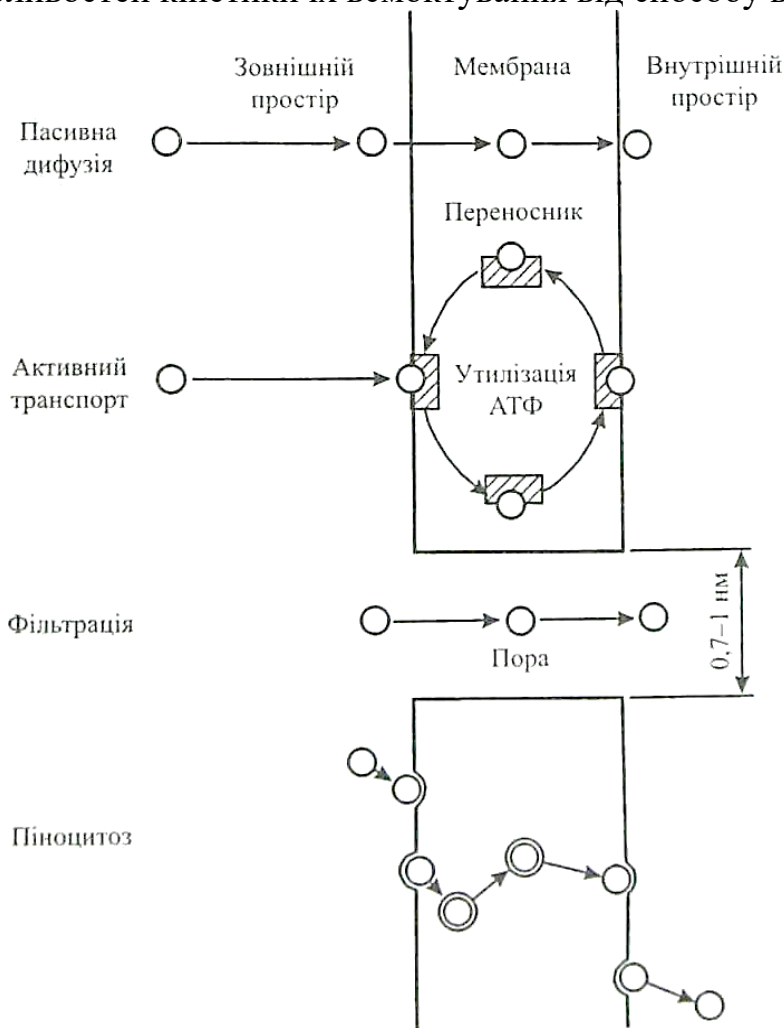


Рис. 4 Основні механізми всмоктування лікарських речовин через слизові оболонки травного тракту: О молекула речовини; -> напрямок руху молекули (схема).

Всмоктування, або абсорбція, - це сприйняття лікарської речовини кров'ю або лімфою від прикордонних поверхонь тіла після його вивільнення (ліберації) з лікарського препарату.

Для того, щоб здійснився процес всмоктування лікарської субстанції, якщо ліки вводяться в організм не внутрішньосудинно, обов'язково необхідні дві умови: 1) лікарська речовина повинна вивільнитися з лікарського препарату; 2) речовина, що вивільнилася, повинна досягти поверхні всмоктування (дифузія до місця абсорбції). Подальший транспорт лікарської речовини здійснюється пасивно (дифузія, конвекція) і активно (транспортні білки організму).

Дія лікарської речовини являє собою результат її взаємодії з клітинами

відповідних тканин того чи іншого органа і, в кінцевому підсумку, всього організму. Отже, перший етап транспорту молекул лікарської речовини з поверхні всмоктування починається з проникнення її через клітинну мембрану й може протікати шляхом пасивного транспорту. Вид переносу речовини в цьому випадку залежить від будови й властивостей клітинної мембрани.

Розрізняють чотири типи клітинних мембран: мембрана, що має пори, коли можлива конвекція (в основному) і дифузія молекул речовини відбувається через заповнені водою пори; мембрана, що не має пор, коли можлива дифузія лише ліпідорозчинних неіонізованих молекул; мембрана, що має пори й напівпроникні шари, через які можуть дифундувати молекули лікарських речовин неелектролітів з відносно великою молекулярною масою; мембрана без пор, але може забезпечувати активний транспорт за допомогою молекул специфічних речовин, що виконують функцію переносників.

Активний перенос великих і важкорозчинних молекул лікарських речовин (ферменти, гормони й ін.) усередину клітини може відбуватися за допомогою руху мембрани та утворення навколо часток ультрамікроскопічних пухирців-вакуоль. Такий механізм транспорту називається піноцитозом.

Отже, на першому етапі кінетики лікарських речовин в організмі головна роль належить клітинній мембрані.

Для того, щоб ліки виявили терапевтичний ефект, необхідно лікарську речовину доставити в ті органи й тканини, у яких здійснюється їх специфічна дія. До ураженого патологічним процесом органу лікарська речовина доставляється за допомогою транспортної системи - крові. Щоб потрапити в транспортну систему із клітин тканини, лікарська речовина повинна пройти певний шлях, довжина якого залежить від того, яким чином ліки введені в організм.

При внутрішньосудинному введенні лікарська речовина відразу і повністю попадає у кровоносне русло. При інших шляхах введення, перш ніж потрапити в кровотік, лікарська речовина повинна пройти ряд біологічних мембран клітин і тільки частково потрапляє в системний кровотік.

При внутрішньом'язовому введенні розчини лікарських речовин із м'язової тканини добре проникають у кров і вже через 5-10 хв. створюється їх достатня концентрація в крові. З підшкірної клітковини (при підшкірному введенні) лікарські речовини проникають трохи повільніше із-за меншого кровообігу в ній. При інгаляціях лікарські речовини всмоктуються в кров швидко внаслідок їх поширення на великій поверхні слизової оболонки рота, глотки та верхніх дихальних шляхів.

Всмоктування лікарських речовин із ШКТ - процес дуже складний і неоднозначний. Зв'язок цього процесу з розчинністю лікарських речовин не завжди можна передбачити. Недостатня абсорбція речовин може бути пояснена їх малою стабільністю в кислому середовищі шлунка або лужному середовищі тонкого кишечника, наявністю взаємодії з компонентами їжі, а також муцином, ензимами, протеїнами, солями жовчних кислот та іншими компонентами. Наприклад, муцин зі стрептоміцином і деякими антихолінергічними та гіпотензивними речовинами утворює погано дифундуєчі комплекси; ензими та інші активні речовини білкового характеру можуть викликати гідроліз багатьох сполук; жовчні кислоти підсилюють

процес всмоктування важкорозчинних лікарських речовин, оскільки вони мають високу солюбілізуючу здатність. Однак з неоміцином і канаміцином вони утворюють труднодіфундуючі комплекси, а інактивують ністатин і поліміксин.

При ректальному шляху введення лікарських речовин вже через 5-15 хв. у крові створюється мінімальна терапевтична концентрація. Це пояснюється хорошою всмоктуваністю лікарських речовин, розчинних як у воді, так і в жирах, через слизову оболонку прямої кишки, а також зменшенням можливості їх деструкції внаслідок надходження венозної крові від прямої кишки в загальний кровоток, минаючи печінковий бар'єр.

Лікарські речовини, що надійшли в кров будь-якими шляхами, розносяться по всьому організму та рівномірно розподіляються у всьому об'ємі крові до встановлення стану рухомої рівноваги в органах організму. Через органи з інтенсивним кровообігом (серце, легені, мозок, печінка) протікає велика кількість крові, а разом з нею переноситься й велика кількість лікарських речовин. Повільніше насичуються лікарськими речовинами м'язи, слизові оболонки, шкіра, жирова тканина, суглобний хрящ.

Для настання специфічної дії лікарської речовини необхідне досягнення її мінімальної терапевтичної концентрації в крові. Тривалість лікувального ефекту залежить від тривалості циркуляції речовини в плазмі. Зв'язування лікарських речовин з білками (альбуміном) плазми обмежує їх концентрацію в тканинах і в місці дії, тому що зв'язана лікарська речовина з білком не може проходити через мембрани і втрачає специфічну активність.

Як правило, у початковому періоді циркуляції лікарської речовини її концентрація в тканинах нижча, ніж у сироватці, потім вони вирівнюються і, нарешті, перевищують концентрацію в крові. Накопичення лікарської речовини в тканинах у більших концентраціях, ніж у крові, залежить від градієнта рН, здатності речовини зв'язуватися із внутрішньоклітинними елементами, здатності проникати крізь різні мембрани і біобар'єри, наявності патологічних станів та інших чинників.

Лікарська речовина в організмі зазнає комплексу фізико-хімічних та біохімічних перетворень (*біотрансформація, метаболізм*) з утворенням більш полярних і, отже, водорозчинних компонентів (метаболітів), які легше виводяться нирками з організму.

У більшості випадків біотрансформація лікарських речовин здійснюється в печінці, але ферменти, що приймають участь у їх метаболізмі, можуть перебувати і в крові або інших тканинах. У результаті метаболізму утворюються менш активні, переважно неактивні і дуже рідко - токсичні сполуки в порівнянні з вихідними лікарськими речовинами. Так, токсичність метилового спирту визначається тим, що його метаболітами (при окислюванні в організмі) є формальдегід і мурашина кислота.

Біотрансформація лікарських речовин в організмі характеризується кінетикою вмісту їх метаболітів у крові, сечі й тканинах.

В основі процесів метаболізму лікарських речовин лежать численні специфічні біохімічні реакції, що контролюються певними ферментами і коферментами,

функції яких полягають в переамінуванні, декарбоксилуванні, рацемізації, переносі альдегідної, ацильної та інших груп. На метаболічні процеси речовин можуть впливати інші численні чинники (табл. 3), включаючи патологічні стани організму.

Таблиця № 3

№	Чинники	Характер і результат взаємодії
1	Вік (новонароджені,	Зниження швидкості метаболізму
2	Вагітність	Підвищення швидкості метаболізму
3	Генетичні особливості організму	Різноманітні реакції
4	Захворювання печінки	Зниження швидкості виведення лікарських речовин залежно від їх кінетики, типу та стадії захворювання печінки, підвищення БД та зниження швидкості виведення
5	Захворювання ШКТ	Зміна метаболізму в епітелії ШКТ
6	Характер харчування: - при дієті з переважанням білків над вуглеводами - при тяжких порушеннях харчування	Збільшення швидкості метаболізму деяких речовин Зниження швидкості метаболізму
7	Зовнішнє середовище: - при контакті з хлорпохідними	Підвищення метаболізму
8	Алкоголь: - одноразовий прийом - часте споживання	Індукування ферментних систем Ослаблення лікувального ефекту Пригнічення ферментів, що метаболізують лікарські речовини. Підсилення їх дії
9	Паління	Підсилення метаболізму деяких лікарських речовин (наприклад, теофіліну)
10	Шлях введення ліків	Метаболізм у печінці до надходження в системну циркуляцію (ефект першого надходження) після перорального прийому ліків
11	Час введення ліків	Циркадні зміни метаболізму лікарських речовин
12	Взаємодія лікарських речовин	Стимуляція і пригнічення ферментних реакцій

Заключним етапом перебування лікарської речовини в організмі є виведення її або її метаболітів із крові.

Виведення (елімінація) лікарських речовин з організму здійснюється за рахунок ниркового й позаниркового (з калом, повітрям, потом, слиною, молоком, сльозовою рідиною) виділення (екскреції).

Для оцінки швидкості виведення лікарської речовини із сечею використовують показник ниркового кліренсу:

$$Cl_r = C_u \cdot V / C_p,$$

де C_u – концентрація речовини в сечі, мкг/мл; C_p – концентрація речовини в плазмі, мкг/мл; V – швидкість сечовиділення, мл/хв.

Велика кількість лікарських речовин виводиться із сечею шляхом клубочкової фільтрації, реабсорбції та канальцевої секреції. Кров, потрапляючи в нирки, фільтрується в клубочках. При цьому відбувається транскапілярний пасаж лікарської речовини у просвіт канальців. Причому фільтрується лише та частина речовини, що перебуває у вільному стані. Деякі лікарські речовини, наприклад, сульфаніламід, реабсорбуються, тобто піддаються зворотному всмоктуванню з ультрафільтра в ниркових канальцях, що сприяє тривалішій циркуляції речовини в організмі. Окремі ліки, зокрема, пеніциліни, активно секретуються в ниркових канальцях, що прискорює їх елімінацію.

Значення рН сечі впливає на виведення нирками деяких слабких кислот і основ. Так, слабкі кислоти швидко елімінуються при лужній реакції сечі, а слабкі основи – у кислому середовищі. Нирковий кліренс збільшується при кислій сечі для амфетаміну, іміпраміну, кодеїну, морфіну, новокаїну, хініну, а при $pH > 7$ – для амінокислот, барбітуратів, налідиксової кислоти, нітрофурантоніну, саліцилатів, сульфаніламідів. Патологічні стани організму також можуть порушувати виділення лікарських речовин через нирки, що призводить до значних змін переносимості ліків, викликає побічні ефекти, аж до отруєнь.

Позаниркове виділення лікарських речовин відіграє допоміжну роль. Однак для деяких ліків (антибіотиків) виведення їх із організму з жовчю може мати вирішальне значення в механізмах плазматичного очищення. Речовини, потрапляючи в печінку, або перетворюються на метаболіти, або в незміненому вигляді, за допомогою пасивних або активних транспортних систем, попадають у жовч. Надалі речовини або їх метаболіти виводяться з калом, але можуть під впливом ферментів чи бактеріальної мікрофлори ШКТ перетворюватися в інші сполуки і нерідко знову реабсорбуватися плазмою крові, потім доставляються в печінку, де зазнають нового циклу метаболічних перетворень. Кишково-печінковий кругообіг, що утворюється таким чином, сприяє збільшенню часу циркуляції лікарської речовини в організмі.

Деякі лікарські речовини можуть екскретуватися з молоком, сльозами, слиною, потом. Однак ці шляхи виділення лікарських речовин менш істотні для їх фармакокінетичної характеристики. Проте в ряді випадків їх також беруть до уваги.

Окремі лікарські речовини, що екскретуються з молоком, наприклад, антибактеріальні (стрептоміцин, сульфаніламід, нітрофуран, левоміцетин, тетрациклін, налідиксова кислота), анальгетики (морфін), седативні й снотворні

(барбітурати), транквілізатори (фенотіазини, діазепам), цитостатики, оральні антикоагулянти й контрацептиви, препарати лігію, проносні засоби, алкоголь, можуть становити небезпеку для дитини. При їх застосуванні годуючим матерям варто проявляти обережність. На показники виведення лікарських речовин і організму впливають патологічні стани органів, особливо нирок, ШКТ, печінки та ін. Чим більшу частку займає орган в загальному процесі виведення речовин з організму, тим більше під його впливом змінюються показники фармакокінетики. Тому фармакокінетику діючої речовини розглядають як кількісну характеристику, що впливає на якісний бік її фармакологічної реакції.

8.3.2. Фармакодинамічна взаємодія ліків

Під фармакодинамічною взаємодією розуміють таку взаємодію лікарських речовин, при якій одна з них може змінювати фармакологічний ефект іншої (як основний, так і побічний).

Фармакодинамічна взаємодія відбувається в місцях безпосередньої дії лікарських речовин. В її основі лежать також біохімічні і фізико-хімічні реакції, які відбуваються в організмі на мембранному і субклітинному рівнях, однак виникають не між речовинами, а між речовинами і функціональними системами клітин. Звідси фармакодинаміку розглядають як *розділ фармакології, який вивчає локалізацію, механізм взаємодії лікарських речовин в організмі і фармакологічні ефекти, обумовлені цим процесом.*

У більшості випадків для того, щоб лікарська речовина (ліганд) проявила свою дію, вона повинна в організмі зустріти специфічні компоненти - мішені-рецептори (молекулярні структури), які є білками, рідше нуклеїновими кислотами, ліпідними або іншими конфігураціями, розташованими всередині або на поверхні клітин, з якими вона взаємодіє, запускаючи ланцюг біохімічних та фізико-хімічних процесів, що викликає певний ефект (рис.5).

Таким чином, *терапевтичний ефект лікарських речовин в організмі опосередковується їх взаємодією з клітинними мембранами або іншими структурами, які зазвичай називають специфічними рецепторами, або зумовлений хімічною взаємодією з ендogenous сполуками (антацидами, речовинами, що утворюють комплекси-хелати).*

Фармакодинаміка лікарських речовин залежить від багатьох чинників: хімічних і фізичних властивостей самих речовин, їх дози, лікарської форми часу і умов вживання, комбінації з іншими препаратами, а також від особливостей та стану організму, на який вони діють. На фармакодинаміку лікарських речовин, як і на їх фармакокінетику, можуть впливати стать, вік, функціональні і патологічні стани та генетичні особливості організму. Фармакодинаміка тісно пов'язана з фармакокінетичними характеристиками лікарських речовин (їх розподілом, депонуванням, характером метаболізму та виведення з організму).

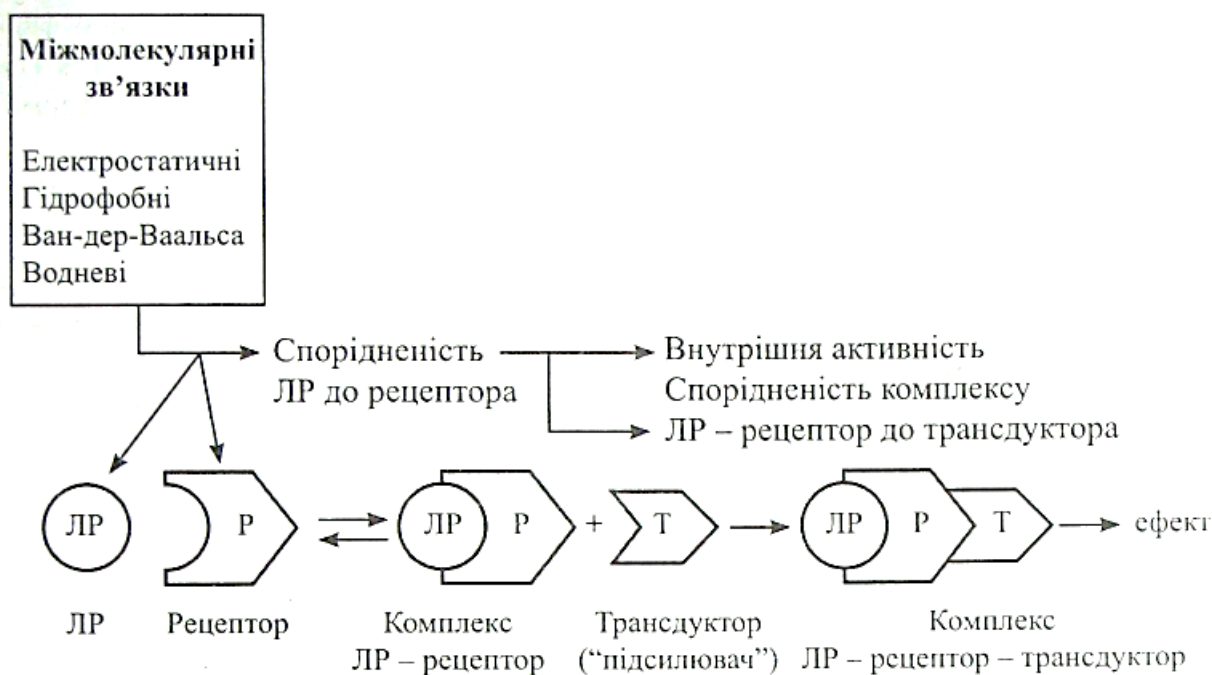


Рис.5 Схема взаємодії: лікарська речовина -рецептор - активація системи – ефект (за Ніл М. Дж., 1999).

Таким чином, важливість врахування як фармакокінетичної, так і фармакодинамічної взаємодії у практичній фармакотерапії пояснюється тим, що лікарські речовини зі схожим механізмом дії мають однаковий характер фармакодинамічної і різний характер фармакокінетичної взаємодії. Це пояснюється тим, що лікарські речовини відрізняються такими характеристиками, як: ступінь іонізації, полярності, ліпофільності, здатності до сполучення з білками крові, шляхами елімінації та іншими, що відображається на характері та інтенсивності їх взаємодії з рецепторами. Часто між двома лікарськими речовинами одночасно розвивається декілька типів взаємодій. Якщо ефекти цих взаємодій протилежні, то кінцевий їх результат не має зовнішнього прояву і практичного значення. І навпаки, якщо вони змінюють функцію організму в одному напрямку, кінцевий результат ефекту повинен обов'язково враховуватись. Наприклад, фенілбутазон підсилює гіпоглікемічну дію толбутаміду, оскільки вивільняє його із зв'язку з білками плазми, сповільнює біотрансформацію і вивільнення з сечею, внаслідок чого концентрація вільного толбутаміду в крові підвищується, що може бути причиною гіпоглікемічної коми. Якщо лікарські речовини володіють незначною широтою терапевтичної дії (антикоагулянти непрямой дії, серцеві глікозиди, адреноміметики, антиаритмічні та протиепілептичні речовини), їх взаємодія може становити велику небезпеку. При необхідності використання таких лікарських речовин за хворими слід вести ретельне спостереження, а при розвитку ускладнень - відмовитись від комбінованої терапії.

Значення фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостей взаємодії лікарських речовин дозволяє створити на перспективу науково-обґрунтовану базу оптимізації лікарської терапії, уникнути небезпечних взаємодій при комбінованій фармакотерапії, які можуть інколи призвести до летальних наслідків.

Іншими словами, для практичної фармакотерапії дуже важливо враховувати фарма-кокінетичну і фармакодинамічну взаємодію ліків.

7. Біоеквівалентність лікарських речовин

Об'єктами дослідження на біоеквівалентність є генеричні препарати, призначені для позасудинного введення (прийом всередину, під язик і інші) за умови, що дія цих препаратів опосередковано появою лікарської речовини в системному кровотоці. Як препарат порівняння слід використовувати відповідний оригінальний препарат або його аналог, який знайшов широке медичне застосування (бажано той, який виробляється за ліцензією авторів оригінального препарату). Контингент досліджуваних при вивченні біоеквівалентності повинен бути максимально однорідним. Щоб знизити розкид одержуваних даних, випробування препаратів проводяться на здорових добровольцях. Можуть залучатися особи обох статей у віці від 18 до 55 років. Маса тіла випробовуваних не повинна виходити за 20% -е межі вікової фізіологічної норми для даної статі. Переважно, щоб випробовувані були некурящими. Перед початком досліджень необхідно провести ретельний збір анамнезу, а також обстежити випробовуваних за допомогою стандартних лабораторних тестів для виключення осіб з порушеннями функції елімінувальних органів (печінка, нирки) і серцево-судинної системи. До і в процесі випробувань можна проводити спеціальні медичні обстеження, необхідність яких обумовлена особливостями фармакологічних властивостей досліджуваного препарату. У деяких випадках замість здорових добровольців в досліджувану групу включаються пацієнти з певними захворюваннями.

Мінімальна кількість випробовуваних, необхідне для дослідження біоеквівалентності, становить 12 осіб. Всі добровольці повинні бути поінформовані про цілі та процедуру проведення випробувань, що документується в спеціальному «інформованій згоді».

За 2 тижні до початку випробувань добровольці запрошуються для повторного збору анамнезу. У тому випадку, якщо в період, що передує бесіді, доброволець переніс будь-які захворювання, які можуть вплинути на результати дослідження, його не включають до групи випробовуваних. Для усіх учасників експерименту повинні бути створені стандартні умови: харчовий і водний режим (стандартна дієта протягом 1-х діб до дослідження і протягом всього його проведення); повне виключення прийому будь-яких інших лікарських засобів протягом 2-х діб до прийому препаратів, що вивчаються і в період проведення фармако-кінетичного дослідження; виключення вживання алкоголю, кофеїну, наркотичних засобів, концентрованих соків; стандартний руховий режим і режим дня. Стан здоров'я добровольців, дотримання ними режиму, організація харчування, правильність відбору зразків крові і їх обробка контролюються дослідниками-клініцистами.

Дослідження біоеквівалентності проводяться з однаковим дозуванням (бажано найбільшим) даного генеричного препарату в даній лікарській формі, навіть якщо для реєстрації вона заявлена в декількох дозуваннях. У разі лікарських форм пролонгованої типу дії біоеквівалентність слід перевіряти для кожної дози окремо. Особливістю даних досліджень біоеквівалентності є те, що кожен з випробовуваних отримує як досліджуваний препарат, так і препарат порівняння. Інтервал часу між

прийомом досліджуваного препарату і препарату порівняння залежить від тривалості циркуляції лікарського засобу в організмі і повинен становити не менше 6 періодів напіввиведення ($T_{1/2}$). Час після закінчення першого періоду дослідження до початку другого добровольці проводять удома, але слід дотримуватися встановленого режиму.

7.1. Відбір проб крові при вивченні біоеквівалентності

Біоматеріалом, в якому слід визначати концентрацію лікарського засобу при дослідженнях біоеквівалентності, є плазма, сироватка або цільна кров. Схема відбору проб, як в будь-якому фармакокінетичну дослідженні, визначається формою кривої «концентрація C - час t ». Чим складніше форма, тим частіше слід відбирати проби. Час відбору проб має забезпечувати отримання для кожного фрагменту фармакокінетичною кривої декількох точок: не менше двох для фази початкового зростання концентрації і не менше п'яти - для фази її зниження. Загальна тривалість спостереження за концентрацією лікарського засобу повинна бути не менше ніж в 4 рази більше періоду напіввиведення. Для визначення концентрації лікарських засобів в плазмі, сироватці або цільній крові можуть бути використані різні методи (фізико-хімічні, імунологічні, мікробіологічні та ін.), що забезпечують можливість впевненого спостереження за концентрацією препарату при обраних умовах фармакокінетичного дослідження, зокрема його тривалості, і відповідають загальним вимогам вибірковості, точності, відтворюваності. Оцінка біодоступності лікарського засобу або його основного біологічно активного метаболіту (якщо вивчені препарати представляють собою пролекарства) ґрунтується на порівнянні значень фармакокінетических параметрів, отриманих в результаті аналізу кривих «концентрація C - час t » для досліджуваного препарату і препарату порівняння. Індивідуальні значення площі під кривими «концентрація - час» - AUC (як в межах тривалості на-блюдення за концентрацією лікарського засобу - AUC_j , так і в межах від 0 до ∞ - AUC_L), максимальної концентрації C_{max} і часу її досягнення t_{max} слід розрахувати по даним «концентрація-час», встановленим для кожного з вивчених препаратів. Значення параметрів AUC , t , C_{max} і t_{max} можуть бути оцінені як модельними методами (шляхом опису даних «концентрація лікарського засобу C - час» математичною моделлю), так і додатковими методами (найбільше з виміряних значень концентрації - C_{max} і відповідний час, спостерігається максимум - t_{max}). Величину AUC t розраховують за допомогою методу звичайних або логарифмічних трапецій. Значення AUC_L визначають за формулою: $AUC = AUC_t + C_t / K_{el}$, де C_t і K_{el} - розрахункові значення концентрації лікарського засобу в останній пробі і константи елімінації відповідно. Для обчислення C_t і K_{el} кінцевий (моноекспоненціальний) ділянку фармакокінетичною кривої описують за допомогою нелінійного регресійного аналізу або рівнянням прямої лінії в координатах $\ln C - t$, використовуючи метод лінійної регресії. При достатній тривалості спостереження, коли $AUC >> 80\% AUC_{\infty}$, для оцінки повноти всмоктування досліджуваного препарату слід використовувати значення AUC_t , а за умови, що $AUC_f < 80\% AUC_{\infty}$, - значення AUC_u .

Подальший аналіз фармакокінетичних даних передбачає обчислення індивідуальних відносин AUC_t або AUC_f (відповідно t і f - оцінки відносної ступеня всмоктування) і C_{max} (/ ") для будь-яких лікарських форм; відносин

C_{max} / AUC_f або C_{max} / AUC_{∞} як характеристик швидкості всмоктування - для звичайних форм, а для форм пролонгованої дії - різниць між значеннями C_{max} та мінімальної концентрації C_{min} , віднесених до інтегральної середньої концентрації $C_{ss} = AUC_t / J$, де t - тривалість концентрації лікарської речовини. Оцінка біоеквівалентності проводиться за параметрами AUC_f або AUC_{∞} , а також C_{max} - для будь-яких лікарських форм; за параметрами C_{max} / AUC_f або C_{max} / AUC_{∞} - для звичайних форм і по параметру $(C_{max} - C_{min}) / C_{ss}$ - для форм пролонгованої дії. Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для геометричного середнього, обчисленого для індивідуальних відносин логарифмічно преобразованих значень кожного з перерахованих фармакокінетичних параметрів (за винятком C_{max}) для досліджуваного препарату до таких для препарату порівняння, знаходиться в межах 0,80 -Л, 25. Для C_{max} відповідні межі становлять 0,70-1,43. Межі вищезгаданого довірчого інтервалу розраховують за допомогою двох односторонніх тестів (переважно за методом Schuirmann) після логарифмічного перетворення значень фармакокінетичних параметрів. Якщо названий довірчий інтервал в разі параметрів AUC_t або AUC_{∞} виходить за встановлені межі, препарати вважаються небіоеквівалентними.

8. Біофармацевтична оцінка лікарських препаратів методами in vitro

Систематичний контроль біологічної доступності кожної серії промислово випускаються готових лікарських засобів в дослідях in vivo не представляється можливим, тому в даний час широко розвиваються спеціальні методи in vitro, що відображають певною мірою БД лікарських препаратів. Для цих методів характерна точність, відтворюваність і економія в часі. У методах in vitro проводиться оцінка розпадання лікарської форми, а також розчинення або вивільнення лікарських речовин з лікарської форми.

Під здатністю до розпаду таблеток, дражированная препаратів, желатинових капсул розуміється їх властивість при зіткненні з водою (або травними соками) перетворюватися в частки лікарських і допоміжних речовин.

Під умовною назвою «розчинення» (Dissolution) мають на увазі швидкість розчинення і переходу в розчинювальну середу фармакологічно активних речовин з лікарської форми.

Доступність, яка визначається в дослідях in vitro і описує кінетику розчинення лікарських речовин, називають фармацевтичної.

Визначення фармацевтичної доступності є першим етапом визначення біологічної доступності препаратів, так як в даний час загально визнано, що майже для всіх груп лікарських речовин швидкість розчинення (виходу, вивільнення) взаємопов'язана з біологічною доступністю, так як всмоктування йде тільки в тому випадку, якщо на місці абсорбції присутній розчин лікарської речовини. Без розпаду ж багатьох лікарських форм неможливий або уповільнений процес вивільнення лікарських речовин.

8.1. Параметри фармацевтичної доступності

Для контролю швидкості і ступеня розчинення (вивільнення) лікарських речовин і кореляції з даними визначення БД на живих об'єктах при визначенні фармацевтичної доступності розраховують наступні параметри:

- кількість лікарської речовини, розчини (вивільнені) за певний час або його концентрація в розчині на певний момент часу від початку експерименту;

- час, необхідний для розчинення певної кількості лікарської речовини (25; 50; 76%). Найчастіше використовується параметр час полурозпаду $T_{1/2}$ - час, за яке вивільняється 50% лікарської речовини, що міститься в лікарській формі;

- кількість сумарно вивільненої лікарської речовини в% від вмісту його в лікарській формі;

- константа швидкості розчинення є ідеальним параметром для опису процесу розчинення і розраховується з урахуванням законів розчинення;

- ефективність розчинення, яка ґрунтується на інтегруванні площі під кривою розчинення від її початку до часу, до якого в розчин перейде 100% лікарської речовини;

- середній час розчинення - це середнє арифметичне окремих періодів часу розчинення лікарських речовин в лікарських формах. Воно оцінюється площею під кривою розчинення, поділеної на кількість лікарської речовини, що міститься в лікарській формі, і розраховується методом статистичних моментів.

- час, необхідний для розчинення певної кількості лікарської речовини (25; 50; 76%). Найчастіше використовується параметр час полурозпаду $T_{1/2}$ - час, за яке вивільняється 50% лікарської речовини, що міститься в лікарській формі;

- кількість сумарно вивільненої лікарської речовини в% від вмісту її в лікарській формі;

- константа швидкості розчинення є ідеальним параметром для опису процесу розчинення і розраховується з урахуванням законів розчинення;

- ефективність розчинення, яка ґрунтується на інтегруванні площі під кривою розчинення від її початку до моменту часу, до якого в розчин перейде 100% лікарської речовини;

- середній час розчинення - це середнє арифметичне окремих періодів часу розчинення лікарських речовин в лікарських формах. Воно оцінюється площею під кривою розчинення, поділеної на кількість лікарської речовини, що міститься в лікарській формі, і розраховується методом статистичних моментів.

У процесі розчинення розрізняють дві стадії:

- 1) вивільнення молекул з кристалічної решітки;

- 2) дифузія вивільнених молекул в розчинник аж до утворення кінцевої концентрації в загальному обсязі розчинника.

Процес розчинення описується рівнянням:

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

де dt / dC - кількість речовини, що розчиняється в одиницю часу (швидкість розчинення), кг / с;

До K_v - константа швидкості розчинення;

S - площа поверхні розчиняється речовини, м²;

C_0 - концентрація препарату в насиченому розчині (розчинність), кг / м³;

C_t - концентрація препарату в розчиннику в даний момент часу, кг / м³.

Рівняння розчинення дозволяє виводити і, тим самим, регулювати певні параметри, від яких залежить швидкість розчинення.

1. Товщина дифузійного шару (δ)

Константа швидкості розчинення при постійному обсязі рідкої фази визначається рівнянням:

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

де δ - коефіцієнт швидкості міжфазного переносу;

D - коефіцієнт дифузії.

У більшості випадків при розчиненні переважає дифузійний тип, коли

$$\gamma \gg D / \delta \text{ и } K_v \rightarrow \frac{D}{\delta}.$$

З метою зменшення товщини дифузійного шару на поверхні лікарської форми використовують різні способи, що забезпечують штучну циркуляцію розчинюючого середовища.

2. В'язкість дифузійного шару

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

де k - коефіцієнт розподілу;

η - в'язкість дифузійного шару.

Оскільки мова йде про обернено пропорційній залежності, то розчинення буде тим швидше, чим менше в'язкість дифузійного шару.

Після перетворень з введенням зазначених позначень рівняння розчинення набуде вигляду:

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

8.2. Умови, необхідні для дослідження кінетики розчинення лікарських речовин з лікарських формах

Для оцінки розчинення необхідна сукупність умов (прилад, склад і обсяг, температура середовища розчинення, режим перемішування, час відбору проб, аналітичний спосіб визначення вмісту речовини в розчинюючій середовищі), що дозволяють з достатньою точністю оцінити кінетику переходу діючої речовини в розчин. Правильно розроблена методика повинна забезпечувати відтворюваність або незначну дисперсію результатів окремих досліджень. Наявність правильно підібраних методик надзвичайно важливо насамперед для фармацевтичної технології, так як дозволяє провести порівняльну оцінку лікарських форм, отриманих за різними технологічними схемами і регламентам. Тільки в разі встановлення кількісної кореляції між розчиненням *in vitro* і всмоктуванням *in vivo* на основі розробленої методики може бути сформульований тест «Розчинення». Склад середовища розчинення повинен бути підібраний для кожного окремого випадку з урахуванням природи ЛВ, їх мінімальної іонізації в травному тракті, де має проходити розчинення.

Як середовище розчинення найбільш часто використовуються вода, водні розчини кислот або буферні розчини. Бажано використання деаерірованої води, так як розчинений повітря може погіршувати відтворюваність результатів через сорбції його лікарською формою, що в свою чергу зменшує змочування останньої.

Доведено, що присутність ферментів практично не впливає на швидкість розчинення ЛВ і в той же час іноді ускладнює їх кількісну оцінку. Виняток ферментів рекомендовано ВООЗ. Якщо ЛВ дуже мало або практично не розчиняється у воді (<0,2%), частина водного розчину може бути заміщена неводним розчинником, що змішується з водою, наприклад, етанолом, метанолом або ізопропанолом. Важливим питанням є правильний вибір обсягу середовища розчинення, який повинен бути в 20 разів більше, ніж такий для отримання насиченого розчину речовини, що міститься в готовій лікарській формі. Для більшості випадків обсяг середовища коливається в межах 500-1000 мл. У процесі розчинення обсяг середовища повинен залишатися постійним: у міру відбору проб він заміщується чистим розчинником. Визначення розчинення має проводитися при температурі тіла людини, т. е. при 37 ± 1 о С.

Умови перемішування середовища повинні забезпечити одномірну концентрацію ЛВ і відтворюваність результатів. Перемішування збільшує дифузію, вирівнює температуру, може змінити не тільки швидкість розчинення, але і тип кінетики.

Умови перемішування визначаються конструктивними особливостями використовуваних приладів або пристосувань - мішалок. Інтенсивність перемішування підбирається таким чином, щоб швидкість розчинення випробуваного ЛВ корелювала з БД, яка визначається в дослідах *in vivo*.

Визначення активного інгредієнта в середовищі розчинення, іноді в низьких концентраціях, може викликати відомі складності.

У цьому випадку, за рекомендаціями ВООЗ, необхідно використовувати інший метод, що відрізняється від того, який застосовувався для кількісного визначення активної речовини в препараті. Обраний для цієї мети метод не обов'язково повинен бути порівнянний з методом кількісного визначення

ЛВ в лікарській формі. Найчастіше для цієї мети застосовується метод спектрофотометрії.

Для отримання достовірних показників необхідно зіставляти дані, одержувані на різних типах приладах і різними методами.

9. Визначення фармацевтичної доступності

Для дослідження розпадиння і розчинення лікарських речовин з лікарських форм запропоновано велику кількість методів і приладів. Їх різноманітність обумовлено розходженням у кінетиці розчинення різних терапевтичних груп лікарських речовин. Залежно від впливу на певні параметри розчинення методи можуть бути:

- з природною циркуляцією розчинюючого середовища;
- зі штучною циркуляцією розчинюючого середовища;
- визначення при нульовій концентрації.

9.1. Методи з природною конвекцією розчинюючого середовища (статичні методи)

Лікарські форми (таблетки або капсули) поміщають в щодо нерухомий розчинник, перемішування в якому здійснюється завдяки різниці щільності розчину і чистого розчинника.

В даний час відомий ряд методів для визначення швидкості розчинення з природною конвекцією середовища (рис. 6):

а) в методі сольвометрії лікарську форму поміщають в спеціальний приймач у формі човника, яка занурюється в розчинювальну середу. «Човник» з'єднується стрілкою зі спеціальною калібрувальною шкалою. Разом з «човником» до нижньої позиції занурюється і стрілка, яка піднімається вгору в міру розчинення інгредієнта і таблетки;

б) у разі використання методу підвішеною таблетки лікарська форма кріпиться до алюмінієвої смужки, з'єднаної з важелем балансу, і підтримується так протягом всього процесу розчинення. За силою, яка витрачається на збереження рівноваги системи, роблять висновок про розпадання або швидкість розчинення таблетки;

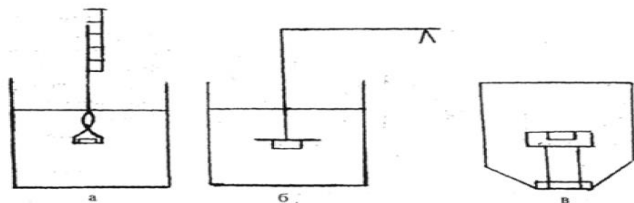


Рис. 6. Схема пристрою приладів для визначення швидкості розчинення з природною конвекцією середовища (А. І. Тенцова, 1974)

в) при використанні методу нерухомого диска лікарську форму поміщають в гніздо акрилового утримувача, що вводиться в посудину об'ємом 25 мл. Посудину наповнюють 0,1 М розчином кислоти соляної. Швидкість розчинення визначають в перевернутій посудині при постійній температурі (37 ° С) шляхом забору проби розчинника для аналізу через встановлені інтервали часу.

9.2. Методи зі штучною конвекцією розчинюючого середовища (динамічні методи)

Методи зі штучною (примусовою) конвекцією розчинюючого середовища (рис. 7) передбачають постійний контакт досліджуваної лікарської форми з новими порціями розчинника.

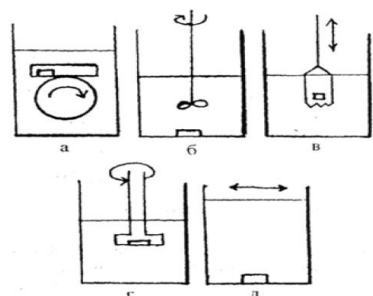


Рис. 7. Схема пристрою приладів для визначення швидкості розчинення зі штучною конвекцією середовища

1. Метод **Врублю**. Тверду лікарську форму поміщають в нерухомі трубки, що знаходяться в розчинюючому середовищі.

Трубки кріплять до диска, що обертається зі швидкістю 6-12 об / хв. У приладі підтримується температура 37 ° С.

2. Метод з **пропелерної мішалкою**. Прилад являє собою посудину ємністю 400 мл, що містить 250 мл розчинюючого середовища. Досліджувану таблетку опускають на дно ємності. Перемішування виробляють трилопатевою мішалкою, яка занурюється на глибину 27 мм і обертається зі швидкістю 59 об / хв. Довжина поліетиленових лопатей мішалки 5 см.

3. Метод **«Хитний кошик»**. Визначення швидкості розчинення твердих пероральних лікарських форм в середовищі 0,1 М розчину кислоти соляної паралельно з визначенням часу розпадиння.

4. Метод **обертового диска** запропонований для плоских таблеток. Таблетку зміцнюють в спеціальному тримачі з акрилового пластику так, щоб дії розчинюючої середовища піддавалася тільки одна площа. Швидкість розчинення визначають в 0,1 М розчині кислоти соляної, 200 мл якої наливають в 500-мілілітрові круглодонну колбу. Пігулка з власником занурюється в розчинювальну середу на глибину 25 см. Перемішування рідкого середовища забезпечується мішалкою, що обертається зі швидкістю до 400 об / хв. Обсяг проб 5-10 мл.

5. Метод **струшування**. Випробувану тверду лікарську форму поміщають в колбу Ерленмейера об'ємом 150 мл, куди наливають 50 мл 0,61 н розчину кислоти соляної при 37 ± 1 ° С. Частота коливань колби 65 кол / хв.

У дослідницькій практиці найбільш часто використовуються різні варіанти методу мензурки (циліндра). Зокрема, для визначення швидкості розчинення препаратів у вигляді таблеток або капсул з метою виключення можливого впливу гідродинамічних факторів, пов'язаних з різним місцем розташування досліджуваної лікарської форми в посудині з розчинюючим середовищем, рекомендований прилад з магнітним кошиком-осередком (рис. 8), який функціонує за «методом мензурки».

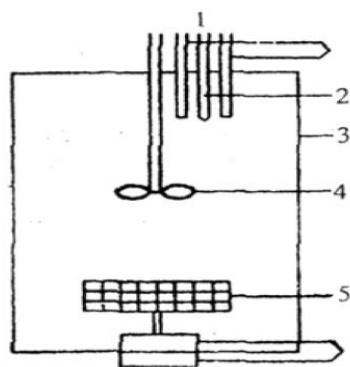


Рис. 8. Схема пристрою приладу з магнітним кошиком:

- 1- електроди;
- 2 - рН-метр;
- 3- термостіка посудина з постійною температурою;
- 4 - пропелерна мешалка, що обертається з постійною швидкістю;
- 5 - магнітна мішалка

Прилад складається з мензурки об'ємом 800 мл, кошика з магнітом, що забезпечує точне розташування лікарської форми в посудині, зовнішнього магніту, прикріпленого до нижньої поверхні судини, і мішалки. Кошик з магнітом представляє собою дротяний каркас з нержавіючої сталі довжиною 50 мм, з внутрішнім діаметром 11 мм для капсул та 15 мм для таблеток. Діаметр отворів в кошику 8 мм. Швидкість обертання трилопатевої мішалки 60 об / хв при діаметрі перемішування 51 мм і довжині лопаті 18 мм. Лопаті закріплені на вертикальній осі діаметром 7 мм, кут нахилу лопатей до осі дорівнює 45, і по відношенню один до одного - 60 °. При проведенні дослідження в посудину наливає 600 мл розчинюючої середовища, термостатують прилад при $37 \pm 0,5$ ° С, вводять всередину судини мішалку, занурюючи її на глибину 41 мм, і поміщають в розчинювальну середу магнітний кошик з досліджуваною лікарської формою.

У всіх випадках при визначенні швидкості розчинення через певні інтервали часу роблять забір проб для аналізу фізико-хімічними або хімічними методами, а в посудину додають рівну пробі кількість чистого розчинника.

9.3. Офіційні методи визначення фармацевтичної доступності

Тести «Розпадання» і «Розчинення» в даний час включені в фармакопеї багатьох країн для масової оцінки якості кожної серії лікарських препаратів.

Вперше тест «Розчинення» введений в XVIII видання фармакопеї США (USP США) в 1970 р на 7 препаратів і в XIII Національний формуляр (NF США) на 5 препаратів. З цього часу дослідження по вивченню швидкості розчинення інтенсивно розвивалися, і вже в фармакопеях США наступних років число препаратів, що піддаються випробуванню по тесту «Розчинення», значно зросло: в 1975 їх було 20, в 1980 - 71, в 1983 р - 203. У фармакопеях США XXI видання (1985) і XXII видання (1989) число лікарських препаратів, оцінюваних за цим тестом, склало більше 600.

Тест «Розчинення» введений в 1978 р в європейську фармакопеї, у 1980 році - в британську фармакопеї (BP), в 1982 р - в японську.

У 1985 р в нашій країні затверджена ТФС «Розчинення», яка включена в загальну статтю ГФ XI видання «Таблетки».

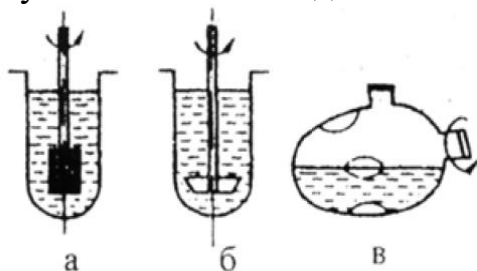


Рис. 9. Схеми пристрою приладів для визначення швидкості розчинення: а - «Обертаючий кошик»; б - «Обертаюча мішалка»; в - «Обертаюча колба»

Серед приладів і методів розчинення офіційними являються:

- метод по Pernarowski - прилад «Обертаючий кошик» (Rotating Basket) - USP XXII, BP - 1980, ГФ СРСР XI видання;

- метод по Pool - прилад «Обертаюча мішалка» (Rotating paddle) - USP XXII, BP 1980;

- метод Koch - прилад «Обертаюча колба» (Rotating flask).

Тест «Розчинення» є загальноприйнятим для таких лікарських форм, як таблетки, капсули, спансули, гранули, супозиторії, т. і. для пероральних і ректальних лікарських форм.

У XXII виданні (1990) фармакопеї США поряд з приладами і методами за визначенням кінетики розчинення вперше рекомендований метод визначення кінетики вивільнення (Drug Release). Даний тест призначений для проведення випробувань лікарських форм, які тривалий час вивільняють ЛР, пролонгованих (вкритих оболонкою) лікарських форм і систем трансдермальної доставки ліків. При проведенні випробувань пролонгованих (вкритих оболонкою) лікарських форм використовуються два методи А і В, які включають дві стадії: кислотну і буферну, і прилади, що застосовуються при дослідженні кінетики розчинення.

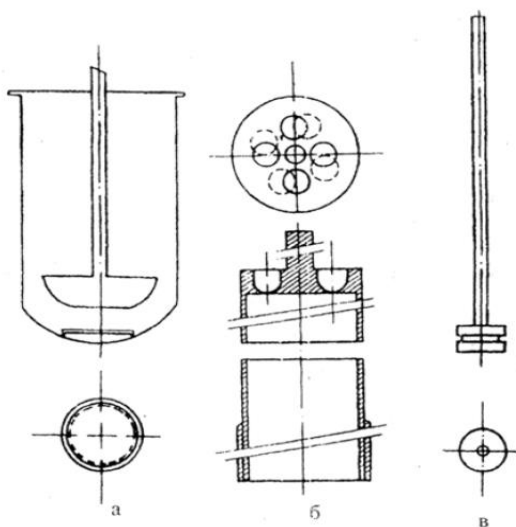


Рис. 10. Схема пристрою приладів для визначення швидкості вивільнення:

а - мішалка над диском;

б - циліндр;

в – назад обертовий диск

Для дослідження вивільнення лікарських речовин з пролонгованих лікарських форм і систем трансдермальної доставки запропоновані три прилади (рис. 10).

В основу мішалки над диском покладено прилад «Обертаюча мішалка», описаний в тесті «Розчинення» з додатковою частиною у вигляді дискового пристрою з нержавіючої сталі для утримання трансдермальної системи на дні посудини. Призначенням дискового пристрою є зменшення до мінімуму «мертвого» простору між ним і дном посудини.

Циліндр є «обертаючий кошик», де корзинка і вісь замінені циліндричним елементом з нержавіючої сталі, які служать для перемішування і підтримки температури протягом усього дослідження.

Назад обертовий диск являє собою установку, що складається з системи еталонних за обсягом і тарованих резервуарів для розчину, зроблених зі скла або іншого інертного матеріалу, двигуна і пристрої для вертикального похитування і утримання системи горизонтально по відношенню до різного ряду судин і системи дискових держателів. Хитні коливання відбуваються з частотою близько трьох циклів в 1 хв з амплітудою близько 1,9 см протягом певного часу, зазначеного в

приватній статті. Як в тесті «Розчинення», так і в тесті «Вивільнення» є свої критерії оцінки якості лікарських форм. В даний час ОФС 42-0003-04 «Розчинення» передбачає проведення досліджень як традиційних, так і кишковорозчинних лікарських форм, і препаратів з модифікованим вивільненням.

10. Біофармація - теоретична основа технології ліків

10.1. Пероральні лікарські форми

Перорально застосовують розчини, емульсії, суспензії і різні види дозованих лікарських форм (таблетки, гранули, капсули, пігулки та ін.). Лікарська речовина, що міститься в них, може бути абсорбованою в будь-якій частині шлунково-кишкового тракту (ШКТ), оскільки будова його мембрани це дозволяє. Однак основним абсорбційним органом є верхній відділ тонкої кишки. Певною мірою при розчинності речовини в кислому середовищі і оптимальному коефіцієнті розподілу проявляється також абсорбційна спроможність шлунка. Анатомічні та фізіологічні властивості цих двох частин шлунково-кишкового тракту, які особливо важливі для абсорбції перорально прийнятих лікарських речовин, викладені в курсах фізіології і фармакології.

10.2. Рідкі лікарські форми

Розчини. Розчини, з біофармацевтичної точки зору, найбільш фізіологічні та ефективні в порівнянні з іншими лікарськими формами. Лікарські речовини, що приймаються у вигляді розчинів, мають гарну біологічною доступністю, тобто швидше всмоктуються і швидше надають лікувальну дію. Запорукою високої ефективності лікарської речовини є введення його в лікарську форму в розчиненому стані. Тому головна умова якості готуються рідких лікарських форм - це наявність в розпорядженні фармацевта параметра розчинності лікарських речовин.

Вони встановлюються, як правило, одночасно з вивченням їх фармакологічної активності в різних розчинниках і в певному інтервалі використовуваних концентрацій.

Розчинність є узагальнену характеристику хімічної структури речовини і міру його взаємодії з розчинюючої системою. В технології ліків вона дозволяє відпрацювати принцип введення лікарських речовин в лікарські форми.

Крім розчинності речовин, у розчинах на абсорбцію впливають також склад розчинника, його рН, в'язкість, поверхневий натяг. Відомо, що вода очищена і інші розчинники володіють обмеженою розчинюючої здатністю. Найчастіше в розчинах як розчинник використовують воду або воду з додаванням спирту етилового, пропіленгліколю, гліцерину і т. п., які покращують розчинність багатьох лікарських речовин. Для підвищення розчинності використовують комплексообразувачі, солюбілізатори, співрозчинники (сечовину, полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, багатоосновні оксикислоти, диметилсульфоксид та ін.). Всі ці речовини безпосередньо впливають на БД лікарських речовин. Покращуючи розчинність, а тим самим і абсорбцію, вони покращують БД, але можуть її і погіршити, утворюючи комплекси з лікарськими речовинами.

Розчинність і абсорбція залежать також від рН провідника, який часто в лікарських формах регулюється з точки зору стабільності препарату (наприклад,

кислий рН для солей алкалоїдів). Речовини, що підвищують в'язкість, знижують абсорбцію, оскільки транспортування розчинів з великою в'язкістю в шлунково-кишковому тракті відбувається повільніше.

Для створення рідкої лікарської форми з оптимальним ними властивостями необхідна достатня вивченість фізико-хімічних властивостей лікарських речовин: щільності, розчинності, смачиваємості, об'ємних параметрів, а також їх органічного зв'язку з технологічними процесами в розчинах.

Найбільш важливими характеристиками лікарських речовин, що використовуються в розчинах, є коефіцієнт збільшення обсягу (КЗО).

Як аналітичну величину КЗО можна визначити різними методами, запропонованими М. Б. Ревзін, Р. І. Алашеевой і Н. А. Кудаковой, А. І. Бондаренко та ін.

В даний час експериментально встановлені й опубліковані в навчальній і науковій літературі КЗО різних лікарських речовин у водних, спиртових і масляних розчинах.

Рідкі гетерогенні дисперсні системи. Абсорбція лікарських речовин, які застосовуються у формі емульсій і суспензій, протікає в основному у верхній частині тонкої кишки, оскільки для абсорбції зі шлунка вони не володіють достатньою розчинністю в воді. Рідкий стан цих препаратів сприяє їх швидкому проникненню на місце абсорбції, впливає на підвищення секреції шлунково-кишкового тракту і збуджує перистальтику. Швидкого переходу з шлунка в кишечник перешкоджають високий вміст ліпідів в емульсіях і підвищена в'язкість емульсійних, а також суспензійних систем. Допоміжні речовини, що містяться в цих лікарських формах, вступають у взаємодію з кишковою мембраною і, як правило, покращують її проникність.

Поверхнево активні речовини. Вплив поверх-ностноактивних речовин (ПАР) на абсорбцію проявляється в тому, що вони змінюють проникність мембрани, покращують змочування поверхні, внаслідок чого впливають на розчинність, а також швидкість розчинення.

Найкраще змочування досягається невеликою кількістю ПАР, якого достатньо для прискорення розчинення багатьох гідрофобних речовин. При асоціації з поверхнево-активною молекулою ефективно речовина наближається до місця абсорбції, в результаті чого цей фактор зростає. Даний механізм підтверджується додаванням сорбімакрогеля олеата до холестеролу, фенацетину, спіронолактон та ін.

ПАР впливають на мембрану розчиненням і виділенням фосфоліпідів (лизолецитин), що змінює структуру мембрани, яка стає надзвичайно проникною.

Вплив ПАР на абсорбцію проявляється не тільки в підвищенні смачиваємості поверхні і зміні властивостей абсорбції мембран, а й у здатності солюбілізувати гідрофобні речовини. В результаті переходу менш розчинної речовини в розчин підвищується, з одного боку, його БД, а з іншого - речовина фіксується в мицеллах, що ускладнює його дифузію до місця абсорбції. Це явище виникає тоді, коли концентрація ПАР перевищує критичну концентрацію міцелоутворення (ККМ). При цьому міцели утворюють другу, що накопичується на солюбілізованих речовинах, колоїдну фазу. Абсорбція уповільнюється, оскільки міцели утворюють якийсь вид

скупчення ефективної речовини, з якої при стаціонарних умовах вона вивільняється кінетикою псевдонулевого порядку. Це дійсно, наприклад, для кислоти саліцилової, але не для етанолу, який в мицеллах не затримується.

Розчинююча здатність компонентів дисперсійного середовища. Для поліпшення ступеня дисперсності в рідкі гетерогенні системи в більшості випадків з технологічних міркувань додають етанол, сорбітол, гліцерин, пропіленгліколь, димексид і т. п. Ці речовини прискорюють і збільшують абсорбцію, по-перше, за рахунок розчинення частини суспендованої речовини, а по-друге, завдяки своїй великій ліпофільності полегшують перехід лікарських речовин через мембрану.

Величина поверхні частинок суспендованої лікарської речовини залежить від величини диспергованих частинок. Правильно складена, з точки зору швидкості абсорбції лікарських речовин, суспензія знаходиться між розчином і таблеткою, оскільки речовина в ній ще не розчинена, але фаза вивільнення (розпадиння) і змочування відсутня.

Величина поверхні частинок суспендованої лікарської речовини часто є вирішальним фактором для розчинення і абсорбції. Шляхом подрібнення частинок розчинність лікарської речовини збільшується незначно, а швидкість розчинення зростає суттєво. Прискорення розчинення сприяє більш швидкій абсорбції, хоча вона протікає за законами дифузії.

Зменшення розміру частинок має свої межі не тільки з точки зору технологічної, але і з точки зору БД. Так, наприклад, при прийомі тріметопрімсульфаметоксазола з величиною частинок 12 і 6 нм ще визначалася різниця, в той час як при величині 5 і 3 нм вона була відсутня. Причиною цього була слабка змачуваність дуже маленьких частинок лікарської речовини.

Для забезпечення високої БД не величина частинок є вирішальною, а їх ефективна поверхня, яка залежить від взаємодії між розміром частинок і поверхневим натягом дисперсійного середовища. Дане явище також пояснює, чому абсорбція з ліків, що містять більшу кількість слизових речовин, протікає повільніше, ніж з таблетки.

Емульсії характеризуються великою поверхнею диспергуючої фази.

Однак ця перевага в значній мірі паралізується дуже повільним транспортуванням лікарської речовини (дифузія) до мембрани.

Перевага емульсій полягає в тому, що ЛР у внутрішній фазі не схильна до впливу шлункового соку. Крім цього, масляниста ЛР, асоційована з молекулами жиру з їжі, може потрапити через лімфу в системну циркуляцію. Так, наприклад, пояснюється абсорбція вітаміну А з жирових систем. З систем вода / олія (в / о) була досягнута абсолютна абсорбція інсуліну і високомолекулярних сполук (ВМС).

Абсорбція, що протікає виключно лімфатичними шляхами, проявляється в явно зміщеній кривій плазматичної концентрації і можлива тільки в тих емульсіях, в яких масляна фаза складається з легко перетравлюваних жирів.

ЛР вивільняються з системи о / в в процесі дифузії, на швидкість якої максимально можна вплинути лише зміною дифузійної поверхні (величина крапель), оскільки величина молекули лікарської речовини і в'язкість внутрішньої фази можуть модифікуватися тільки мінімально. Коефіцієнт розподілу лікарської

речовини у водному і олійних фазах є також орієнтиром при розмові про ймовірну швидкість дифузії.

Абсорбція дослідження сульфадіазину, індоксолу або гризеофульвину довели, що БД емульсійних систем краще БД інших оральних лікарських форм. Для абсорбції лікарських речовин з емульсій вирішальним фактором виступає концентрація лікарської речовини у водній фазі. При обмеженій розчинності у водній фазі важливо взаємне співвідношення обсягів обох фаз.

Утворення комплексів. Як і в інших лікарських формах, в суспензіях і емульсіях можливе утворення комплексів, які погіршують БД. Взаємодії виникають з консервантами, коригентами, барвниками, а також з компонентами їжі, так само як і з іншими, одночасно прийнятими лікарськими речовинами (наприклад, з орально несистемно діючими речовинами, якими є антациди).

Суспензії. Якщо в технології розчинів головне питання - це розчинність лікарської речовини, то в технології виробництва суспензій - термодинамічна стійкість. Розробка теоретичних і практичних питань стабілізації фармацевтичних суспензій пов'язана перш за все з вивченням адсорбційних процесів різними методами, які дозволяють отримати цілий ряд параметрів, що характеризують не тільки величину поверхні лікарської речовини, а й ступінь його фільності, питому поверхню, наявність і величину пір і ін.

Особливу важливість ці питання набувають при приготуванні суспензій з гідрофобними лікарськими речовинами, для яких доцільна можливо велика гідрофілізація поверхні. Вона здійснюється за допомогою ПАР, які різко знижують абсолютну величину змочування.

Підбір допоміжних речовин - ВМС і ПАР - вважається першим етапом в стабілізації суспензій. Другим етапом є скринінг ресуспендіруемості і стійкості при використанні і зберіганні.

При цьому стабілізуючу дію добавок оцінюють за кінцевим результатом: терапевтичної ефективності одержуваного препарату, вивільненню лікарської речовини, часу ресуспендування, часу життя системи як фактора стабілізуючого дії і часу існування її одиничного обсягу як критерію стійкості.

Всі ці методи побічно характеризують стабілізуючу дію допоміжних речовин в суспензіях, але теоретично не обґрунтовують технологію підбору стабілізатора в них.

Тим часом вивільнення і резорбція лікарських речовин з суспензій визначається в значній мірі концентрацією ПАР. Причому принцип: «чим більше, тим краще» далеко не завжди себе виправдовує. Наприклад, доведено, що краще вивільнення і резорбція норсульфазола спостерігаються з суспензії з 0,001% сахарози монолаурат, ніж з суспензії з більш високою концентрацією цього ПАР. Тому становлять інтерес дослідження зі створення методик підбору кількості ПАР, зокрема, з використанням показника величини поверхневого натягу, вимірювання коефіцієнта поглинання ультразвуку та ін.

Поєднання декількох допоміжних речовин для стабілізації суспензій передбачає вирішення двох завдань: по-перше - підвищення стійкості суспензій, а

по-друге - збільшення або хоча б збереження біологічної активності лікарської речовини при оптимумі стійкості самої лікарської форми.

В'язкість суспензій як один з факторів їх стійкості забезпечується різними речовинами: ВМС, ПАР, аеросилом, бентонітом і багатьма іншими. Механізм стабілізуючої дії у них різний. І тому обов'язковим елементом при розробці питань стійкості суспензій є зіставлення властивостей всіх компонентів системи і коригування складу стабілізуючих добавок в залежності від властивостей допоміжних і лікарських речовин, що регулюють одночасно ефективне вивільнення і дію нерозчинних лікарських компонентів, які входять до них.

При застосуванні комплексних стабілізаторів поверхневий натяг може служити показником структурних змін в дисперсних системах. З безлічі можливих для стабілізації ПАР, конкретної речовини при інших рівних умовах (відсутність хімічної взаємодії, облік способу застосування і т. д.) Перевагу слід віддати тій ПАР, критична концентрація якої найменша, оскільки будь-яка допоміжна речовина в лікарській формі є сторонню. Кількість ВМС залежить від призначення суспензій: для ін'єкційного введення необхідно проходження рідини через голку шприца (0,018-0,020 Па * с), а для внутрішнього і зовнішнього вживання відносна в'язкість не повинна перевищувати 5-6 од. Оптимальною вважається в'язкість, яка не призводить до уповільнення всмоктування лікарських речовин. Такою в'язкістю володіють розчини МЦ в концентрації 0,06%; КаКМЦ - 0,03%; ПВС - 1%; глицирам - 0,1%. У суспензіях для внутрішнього і зовнішнього застосування величини в'язкості сильно коливаються.

Таким чином, при вирішенні питань про приготуванні суспензій необхідно використовувати системний підхід, прогнозувати кількість допоміжних речовин в залежності від властивостей вихідних лікарських речовин (ступеня гідрофільності або гідрофобності). Слід знати сорбційні властивості речовин і характер їх зміни в залежності від виду ПАР, принцип підбору розчинників, що забезпечують гідрофілізацію порошків і занурення їх в дисперсійне середовище.

Стабільність емульсій залежить від природи емульгатора, дисперсійного середовища і масляної фази, співвідношення між маслом, водою і емульгатором, способу приготування емульсії, способу введення емульгатора (ПАР, ВМС і ін.). Залежно від поставлених завдань емульсії повинні або сприяти швидкому і повному вивільненню лікарських речовин, або забезпечувати пролонгацію їх дії. Всі ці фактори слід враховувати при розробці оптимального складу і технології емульсій. Механізм впливу ПАР і розчинників на БД лікарських речовин в емульсіях може бути пов'язаний як з процесами, що протікають в лікарській формі (солубілізація, підвищення розчинності і ступеня дисперсності, перерозподіл між фазами), так і з впливом допоміжних речовин на біомембрани, рецептори лікарських речовин в клітинах і т.д.

Наприклад, пропіленгліколь, поліетиленоксид (ПЕО), гліцерин впливають на структурний стан мембран і внутрішньоклітинну воду. Глюкокортикоїдні рецептори є структурами, чутливими до іонної сили розчину, концентрації іонів кальцію і магнію, впливу хелатних речовин, гліцерину, т. д. Добавки допоміжних речовин можуть як підсилювати, так і пригнічувати всмоктування і терапевтичний ефект.

10.3. Тверді лікарські форми

Пероральні таблетки. БД лікарських речовин в таблетованій формі забезпечується руйнуванням таблетки при зіткненні з травними соками, а саме в першій фазі виявляється вплив на зерна грануляту і далі на первинні частинки лікарських і допоміжних речовин. Вони ж, у свою чергу, розчиняються в травних соках і у відповідності зі своїми властивостями абсорбуються в шлунку або тонкій кишці. Тому руйнування і розчинення таблеток відносяться до важливих показників їх якості.

На розчинність таблеток впливають такі чинники: розмір часток, допоміжні речовини, їх співвідношення між собою і технологічні параметри процесу таблетування. Встановлено, що на розчинення в більшому ступені, ніж на руйнування, впливають підбір допоміжних речовин і показник тиску пресування.

Величина часток. У таблетках, так само як і в інших лікарських формах, БД залежить від розміру часток.

Порошкоподібні лікарські речовини є полідисперсними системами, що складаються з частинок різних форм і розмірів. Переважна їх більшість має кристалічну, рідше - аморфну структуру. У процесі отримання таблеток частки лікарської речовини зменшуються при подрібненні на самому початку виробничого процесу. Волога грануляція сприяє збільшенню частинок і зменшенню питомої поверхні. Якщо необхідно, щоб в таблетці збереглися первинні дрібні частинки, то повинна бути використана грануляційна рідина, в якій ЛР нерозчинна, або ж потрібно уникнути вологої грануляції. Якщо ЛР розчинна в грануляційній рідині, то при її випаровуванні утворюються більші кристали. Збільшення часток не так очевидно при сухій грануляції або прямому пресуванні негранульованої суміші. Крім того, при безпосередньому формуванні таблеток змінюється розмір гранульованих зерен, оскільки при великому тиску вони кришаться.

Значення розміру часток для БД вдалося експериментально довести на великій кількості лікарських речовин. Відомий приклад - кислота ацетилсаліцилова, в якій після зменшення розміру часток в 30 разів отримали подвійний анальгетичний ефект.

При дослідженні впливу розміру часток на швидкість розчинення деяких лікарських речовин (фенацетину, барбіталу, кислоти ацетилсаліцилової) в розчині 0,1 моль / л кислоти хлористоводневої було встановлено, що швидкість розчинення зростає зі збільшенням розміру часток. Це пояснюється гідрофобним характером перерахованих речовин. Однак з додаванням змочувача залежність розміру часток від швидкості розчинення набуває звичайний характер.

Допоміжні речовини. Отримання таблеток практично неможливо без допоміжних речовин. Серед таких використовують: розчинники (наповнювачі); розпушувачі; зв'язуючі (склеюють) речовини; антифрикційні (ковзаючі, змащувальні); барвники або пофарбовані матеріали; стабілізатори; плінкоутворювачі; коригенти. Всі ці речовини з біофармацевтичних позицій значимі і в різній мірі впливають на руйнування, розчинення таблеток і їх БД.

Розріджувачі (наповнювачі) - речовини, які вводяться до складу таблетуємих сумішей для досягнення необхідної маси таблетуємих препаратів з малим вмістом

лікарських речовин (від 0,001 до 0,01 г). До них відносяться буряковий і молочний цукр, натрію хлорид, глюкоза, натрію гідрокарбонат, похідні целюлози та ін.

Роль розріджувачів у виробництві таблеток досить істотна: вони значною мірою визначають стабільність лікарських речовин, ступінь і швидкість їх засвоєння, органолептичні властивості таблеток.

Зручними наповнювачами з точки зору БД є крохмаль, маніт, сорбіт. Не рекомендується використовувати самотійно лактозу без крохмалю, оскільки таблетки виходять дуже твердими і розпадаються повільно. Цукор, глюкоза і сахароза більш придатні для оральних, ніж пероральних таблеток. Для отримання таблеток етмозіну і фторазіну рекомендується використовувати кальцію фосфат двозаміщений, так як лактоза, сахароза, аеросил значно зменшують БД даних речовин.

Продовженню часу розпадиння таблеток і пролонгації терапевтичного ефекту лікарських речовин сприяють модифіковані крохмалі (наприклад карбоксиметілкрахмаль у складі таблеток кетофенілбутазону).

Зв'язуюючи (склеюючи) речовини вводяться до складу таблетованої маси для забезпечення міцності гранул і таблеток (як правило, для зволоження при грануляції).

До них відносяться вода, спирт етиловий, цукровий сироп, крохмальний клейстер, розчини ВМС (желатину, полівінілового спирту, метилцелюлози та ін.).

Зв'язуючи речовини впливають на швидкість розчинення. ВМС, розчинні в неполярних розчинниках, збільшують швидкість розчинення деяких лікарських речовин (наприклад, фенобарбіталу), а гідрофільні зв'язуючи речовини зменшують її, хоча час розпадання в обох випадках однаковий. Зі збільшенням концентрації і в'язкості розчину зв'язуючої речовини зростає міцність таблеток і погіршується розпад. Надмірна кількість склеюючих речовин може стати однією з причин цементації таблеток при зберіганні і значного зменшення їх біологічної доступності.

Ідеальна зв'язуюча речовина дозволяє отримувати таблетки з достатньою механічною міцністю, яка при цьому володіє відповідною властивістю розпадатися і вивільняти лікарські речовини. Гарною зв'язуючою речовиною вважається желатин, він сприяє розпаду і розчинності лікарських речовин при гідрофілізуючій дії. Наприклад, швидкість розчинення фенацетину зростає при грануляції з желатиновим розчином і збільшується тим більше, чим менш дисперсна ЛР.

Крохмалі, які виконують в таблетках безліч функцій, впливають також на здатність розпадатися і на швидкість розчинення. Обсяг крохмалю до 20% діє сприятливо, що викликано невеликою пластичною деформацією самого крохмалю, що забезпечує відповідну пористість в речовинах, схильних до деформації.

До складу розчинів в'язучих речовин іноді вводять компоненти, які підтримують в таблетках надмірну вологість, наприклад, гліцерин, що сприятливо впливає на розпадаємість і розчинення.

Таким чином, речовини, що зв'язують в невеликій кількості надають лише незначний вплив на розпадаємість таблеток, особливо якщо використовується дрібнозернистий гранулят. Найбільш зв'язуючи речовини впливають на швидкість розчинення таблеток. Коли гранулярні зерна мають гідрофільну поверхню і добре

розпадаються, то ПАР мають незначний вплив на розпад. Коли ж гранулярні зерна менше гідрофільних і розпадаються не так легко, то ПАР можуть прискорити процес розчинення. Гідрофобні склеюють речовини, наприклад, стеарати, мають, навпаки, тенденцію уповільнювати процес розчинення.

Розпушуючі речовини сприяють швидкому механічному руйнуванню (розпаданню) таблетки в шлунку або кишечнику при зіткненні з травними соками. До них відносяться крохмаль і його похідні, агар-агар, кислота альгінова і її солі, суміші натрію карбонату з кислотами лимонної або виннокаменної, ПАР-Спен, твін-80 і ін.

При руйнуванні таблетки відбувається різке збільшення сумарної поверхні частинок, що призводить до пропорційного прискорення процесу всмоктування лікарської речовини. Звідси випливає, що для прискорення процесу резорбції лікарської речовини і наближення моменту настання необхідного терапевтичного ефекту бажано, щоб таблетка під час вступу до шлунково-кишкового тракту розпадалася в міру можливості на більш дрібні частинки.

Антифрикційні та інші допоміжні речовини також можуть впливати на розпадаємість і розчинення таблеток.

На розпадаємість і розчинення можна впливати позитивно (прискорювати) і негативно (сповільнювати). У випадку зі звичайними пероральними таблетками мова йде про прискорений розпад і розчинення; уповільнення береться до уваги при використанні кишково-розчинних препаратів та препаратів з керованим вивільненням лікарських речовин.

Однак розпадаємість таблеток залежить не тільки від присутності речовин, що сприяють цьому процесу, а й від інших чинників: твердість таблеток, фізичні та хімічні властивості лікарських і допоміжних речовин, тип і розмір таблеток, спосіб грануляції, величина гранулярних зерен, вологість і т. д., таблетки, що містять нерозчинні або малорозчинні у воді речовини, розпадаються швидше, ніж таблетки з легкорозчинними лікарськими речовинами. Оскільки вони мають меншу спорідненість з водою і кишковими рідинами, до них додають речовини, що сприяють розпадинню, які швидко вбирають воду, набухають і руйнують структуру таблеток. Якщо мова йде про добре розчинні речовини, то застосування речовини, що сприяє розпадинню, менш ефективно, так як розчиняє речовину оточену концентрованим розчином, який перешкоджає дифузії води в таблетки.

Фактори, на які впливає процес формування таблеток. Серед подібних факторів на першому місці - тип таблетки і її поверхня. Таблетки з меншою поверхнею вивільняють ЛР повільніше, ніж таблетки з більшою поверхнею.

Тиск пресу має бути підібрано таким чином, щоб домогтися відповідної механічної міцності, але одночасно і швидкого розпадиння і розчинення. Відомо, що зі зростанням тиску зростає твердість таблеток, а час розпаданню і розчинення збільшується. При дослідженні впливу способу пресування на розмір часток було виявлено, що малі частки під впливом тиску конгломеруються, хоча в більшій мірі подрібнюються. При пресуванні під великим тиском зменшується також обсяг пір, внаслідок чого час розпаданню продовжується. Ці спостереження не поширюються на всі випадки, оскільки в присутності деяких речовин (наприклад,

мікрокристалічна целюлоза) при збільшенні тиску зростає твердість і продовжується час розпадання, але швидкість вивільнення лікарської речовини не змінюється.

Оральні таблетки (таблетки для використання в ротовій порожнині) - зазвичай це таблетки без оболонки, які містять лікарські речовини локального і системного впливу. Склад таблеток забезпечує поступове вивільнення і місцеву дію активної речовини (речовин) або вивільнення і всмоктування діючої речовини (речовин) в певних ділянках порожнини рота. Вони діляться на защічні (буккальні) і під'язикові (сублінгвальні).

Зашчічні таблетки закладаються в простір між яснами і щогою, де вільно розчиняються. Так застосовуються в основному стероїдні гормони. Під'язикові таблетки практично схожі з защічними, але з тією різницею, що закладаються вони під язик, на місце, покрите слизовою оболонкою з великим числом судин. Під'язикові таблетки з нітрогліцерином повинні дуже швидко розпадатися і розчинитися, для інших таблеток краще, коли вони розпадаються повільно, тоді розчинене ЛР абсорбується краще і вступає в дію, а не ковтається зі слиною. Абсорбція лікарських речовин з щічних і під'язикових таблеток, відбувається за допомогою судин порожнини рота. Цей спосіб має величезну перевагу при введенні препаратів, що застосовуються в малих дозах (наприклад нітрогліцерин, статеві гормони, валідол, гомеопатичні лікарські засоби). При абсорбції в порожнині рота переважають процеси дифузії і проникнення і тому абсорбція залежить від відомих умов - ЛР має бути ліпофільною і неіонізованою.

Капсули. Капсули - тверді лікарські засоби з твердою або м'якою оболонкою різної форми і місткості. Зазвичай капсула містить одну дозу лікарської речовини. З точки зору абсорбції, можна окремо говорити про оболонки і вміст капсули.

Основним компонентом оболонки є желатин - продукт часткового гідролізу колагену. Залежно від способу розкладання отримують кислотний (А) або лужної (В) желатин. При їх змішуванні можна отримати капсули з певними реологічними характеристиками (в'язкість, міцність, рН).

До складу оболонок капсул, крім желатину, включають пластифікатори для додання еластичності (гліцерин, сорбіт, ПЕГ); консерванти для запобігання мікробної контамінації (ніпагін; ніпазол; кислоти саліцилова, сорбінова); барвники, що додають естетичний вигляд (титану діоксид, заліза оксид, бета-каротин); гідрорегулятори для збереження необхідної вологості капсул (похідні крохмалю, поліпептиди); дезінтегранти для швидкого вивільнення лікарських речовин або введення газів в капсульну масу (амінокислоти, твіни, натрію гідрокарбонат).

Оболонка капсули після вживання або розривається, або розчиняється, вивільняючи вміст капсули. Введення в желатин дезінтегрантов дозволяє прискорити цей процес. Як відомо, желатин при тривалому зберіганні схильний до «старіння», і тому для збереження показника розпадання до складу капсул вводять дезінтегранти (амінокислоти, казеїн, протеїни, твіни, натрію гідрокарбонат). Крім того, з цією метою можливі диспергування в желатинову масу кисню, азоту, вуглекислого газу, інертних газів або обробка желатину бурштиновим ангідридом.

У деяких випадках швидкого руйнування цілісності капсули не настає. Гастрорідини проникають всередину капсули, розчиняють її вміст, і утворюють

розчин, який проходить через стінки капсули в травний тракт. Зрозуміло, стінки капсули поступово пом'якшуються і руйнуються, а в кінцевій фазі, повністю вивільняються.

При необхідності локалізації дії лікарських речовин в тонкому кишковому можливе застосування кишковорозчинних капсул, стійких до дії шлункового соку. Такі капсули отримують введенням затверджувачів (натрію альгінату та інших), обробкою формальдегідом, нанесенням плівкових покриттів на заповнені капсули (похідні метилцелюлози, сополімери, природні воски та ін.) або зміною властивостей вмісту капсул (покриття плівкою гранул або мікрокапсул).

Дедалі більшого поширення набувають капсули з пролонгованою дією - капсули-ретард. Їх вміст являє собою комбінацію речовин, що перешкоджають швидкому вивільненню лікарських засобів: акрилові полімери, похідні целюлози та ін.

В даний час стало можливим створювати у вигляді капсул різні по локалізації та часу дії лікарських препаратів.

Залежно від складу желатинової маси капсули можуть бути тверді і м'які. У технології виробництва м'яких капсул наповнювач поміщається в ще більш м'яку оболонку, яка, піддаючись певній обробці, втрачають свою еластичність. У випадку ж з твердими капсулами їх заповнюють тільки після того, як вони повністю сформовані.

10.4. Ректальні лікарські форми

Дані форми (свічки, супозиторії, капсули, таблетки та ін.) Можуть діяти локально або системно. Переваги ректальних лікарських форм полягають в тому, що значна частина всосавшихся в прямій кишці лікарських речовин, минаючи печінку, потрапляють у велике коло кровообігу. При цьому високоактивні лікарські речовини, призначені в мінімальних дозах (солі ряду алкалоїдів, серцеві глікозиди, окремі антибіотики та інші), ректальним шляхом в значно більшому ступені, ніж при введенні в шлунок, встигають проявити терапевтичну дію, так як не відразу інактивуються печінкою.

Кожна речовина, яке абсорбується ректально, надходить у велике коло кровообігу і на місце свого впливу у відносно незмінному стані, так само, як і в печінку. Тому зрозуміле прагнення забезпечити абсорбцію ректально вживаних речовин в нижній частині ампули прямої кишки.

Це досягається тоді, коли основа супозиторіїв після розплавлення або розчинення не поширюється по всій оболонці ампули прямої кишки, а залишається в її нижній частині. Повністю виключити проходження через печінку неможливо: коли ЛР вже в крові, вона закономірно надходить також і в печінку. Вважається, що при ректальній абсорбції в першій фазі в печінку надходить тільки 20% абсорбованої речовини (при пероральному прийомі - 100%).

Основними особливостями дії лікарських речовин, що вводяться ректально, є вивільнення їх з лікарської форми, всмоктування через біологічні мембрани і транспортування з потоком крові лімфи до місця впливу.

Вивільнення лікарської речовини з ректальної форми - початкова і дуже важлива стадія забезпечення ефективності даного виду терапії.

Властивості лікарських речовин і основи впливають на ректальну абсорбцію спільно і комплексно. На питання, як досягти оптимального терапевтичного ефекту ректально вводимі лікарської речовини, можна правильно відповісти тільки тоді, коли оцінюється певна речовина (група речовин), прийняті в певному типі основи.

У супозиторіях на процес абсорбції впливають: розчинність лікарської речовини, розмір його молекул, пов'язані зі здатністю проникнення через мембрану, розмір часток і взаємодія лікарської речовини з основою.

Розчинність лікарських речовин і основи. Якщо основа нерозчинна в воді, лімітуючим фактором її абсорбції є дифузія лікарської речовини з неї. Якщо ж вона розчиняється у воді, то абсорбція залежить від швидкості розчинення і, головне, від подальшого проникнення через слизову оболонку кишки (мембрану). На перехід з основи в ректальну рідину впливає розчинність лікарської речовини в основі і розподільний коефіцієнт лікарської речовини між основою і ректальною рідиною. Розчинні у воді лікарські речовини з жирових основ проявляють більшу швидкість абсорбції.

Вивільнення лікарських речовин з гідрофільних основ здійснюється поступово, оскільки повільно відбувається їх розчинення в невеликій кількості ректальної рідини. Крім того, на абсорбцію впливає заряд елементів в лікарській речовині: аніон або катіон.

Якщо ефективним елементом в гідрофільних лікарських речовинах є аніон (наприклад, натрієва сіль кислоти п-аміносаліцилової), то вони краще всмоктуються з жирових основ, ніж з макроголевих. Загальна абсорбована кількість речовини становить близько 30% прийнятої дози, максимум концентрації досягається менше, ніж за одну годину.

Додаванням емульгаторів (натріюлаурилсульфат, сорбімакrogель та ін.) кількість абсорбованої речовини може досягти 45%. Разом з тим недоцільно розчиняти гідрофільні речовини в невеликій кількості води і емульгувати в основі або вводити в формі розчину (як мікроклізму), оскільки ці технологічні процеси не збільшують абсорбцію лікарської речовини. Однак необхідно мати на увазі, що жирові основи розрізняються за хімічним складом і абсорбція, наприклад, з синтетичних гліцерінефірних основ (вітепсол), як правило, більше, ніж з масла какао.

Якщо ефективним елементом в гідрофільних лікарських речовинах є катіон, то вони з масла какао і макроголя абсорбуються приблизно однаково. Найкраща абсорбція з синтетичних гліцерінефірів, вона перевищує 40%. У цій групі гідрофільних речовин з додаванням емульгаторів абсорбція також істотно зростає.

У ректальних лікарських формах на абсорбцію певний вплив мають неорганічні катіони. Відомо, що велика кількість органічних аніонів абсорбується краще в формі лужних солей, ніж вільних кислот. Той факт, що натрієва сіль пеніциліну абсорбується краще, ніж кальцієва, говорить про низьку абсорбуємість кальцієвого іону і тому при ректальному застосуванні перевага на боці натрієвих солей.

Гідрофобні речовини, введені в організм в жирових основах, повільно дифундують з основи в невеликою кількістю ректальної рідини. Лікарські речовини,

малорозчинні в ліпідах, суспендовані в супозиторіях (концентрація більше, ніж насичена), дифундують в ректальну рідину значно швидше.

Ректальна абсорбція протікає за законами дифузії і залежить від концентрації лікарської речовини в ректальній рідині. Чим вище ця концентрація, тим швидше і ефективніше його абсорбція. Оскільки мембрана має ліпоїдний характер, речовини проходять через неї в неіонізованій формі. Вивільнення суспендованої лікарської речовини з основи відбувається тим швидше, чим менше розмір часток.

Таким чином, при розробці оптимального складу і технології виробництва супозиторіїв необхідно враховувати природу і кількість основи, характер допоміжних речовин (ПАР, структуроутворюючі, що склеюють, барвники та ін.), Фізичні властивості лікарських і допоміжних речовин (ступінь дисперсності, поліморфізм, розчинність, в'язкість та інші структурно-механічні характеристики), технологічні операції і апаратура, яка застосовується для приготування лікарських форм, вид ректальної лікарської форми.

Лікарські форми, що наносяться на шкірні покриви і слизові оболонки

М'які лікарські форми

М'які лікарські форми (лініменти, мазі, креми, гелі, пасти) призначені для зовнішнього застосування. Як правило, вони складаються з допоміжних і лікарських речовин. Допоміжні речовини є простою або складною основою для лікарських речовин, які можна готувати окремо або отримувати в процесі приготування м'яких лікарських форм.

На швидкість абсорбції лікарських речовин з мазей впливають:

- коефіцієнт дифузії лікарської речовини в роговому шарі;
- розподільний коефіцієнт між роговим шаром і основою;
- концентрація розчиненої лікарської речовини в основі;
- частка вільної і недиссоційованої лікарської речовини;
- величина пошкодженої поверхні.

Побічно на швидкість абсорбції впливає товщина рогового шару.

Фізико-хімічні властивості лікарських речовин (розчинність, дисперсність, будова їх молекул, поліморфізм, гідрофільно-ліпофільний баланс - ГЛБ, ступінь іонізації і ін.) Визначають їх спорідненість до біомембрані і ступінь проникнення через іонні канали.

У лініментів, мазей і кремів дуже важливим фактором є ступінь дисоціації розчиненої лікарської речовини. Через біомембрани проникають тільки недисоційовані молекули. Дисоціацію можна призупинити, наприклад, в гідрогелі і гідрокремах регулюванням рН їх основ.

Фармакокінетична активність лікарських речовин залежить від ступеня їх дисперсності. У суспензійному лініменті, мазі і кремі розмір часток впливає на швидкість розчинення лікарської речовини в основі, а також на його здатність проникати в роговий шар, розмір пір в якому не перевищує 100 мкм. З підвищенням дисперсності частинок речовини збільшується його здатність дифундувати з носія, а значить, збільшується його концентрація на кордоні мазь-шкірний покрив.

Кортикостероїди, сульфаніламід, левоміцетин, ароматичні аміни швидше і найбільш повно вивільняються з мазей і всмоктуються через шкіру, будучи

подрібненими до мікрокристалічного або мікроіонізованого стану. З урахуванням цього фактора при створенні нових ліків у формі мазей з'являється можливість зниження дозування лікарських речовин із збереженням необхідного терапевтичного ефекту останніх.

Як терапевтично рівноцінні можна розглядати тільки ті суспензійні мазі (креми), в яких в момент застосування при однаковій концентрації лікарської речовини в рівних кількостях основи знаходяться частки лікарської речовини однакової величини. Зміну розміру часток під час тривалого зберігання можна попередити або зменшити, правильно вибравши основу.

Характер і склад основи. У м'яких лікарських формах тип основи, її реологічні властивості, наявність ПАР і розчинників впливають на процес всмоктування. Встановлено, що при нашкірному нанесенні БД лікарських речовин вище, якщо використовуються основи гідрофільні і емульсійні типу о / в, а не гідрофобні, жирові або емульсійні типу в / о.

За ступенем вивільнення і всмоктування лікарських речовин мазеві основи можна розташувати в такому порядку: розчини і гелі гідрофільних ВМС - емульсійні основи типу о / в - емульсійні основи типу в / о - абсорбційні основи - гідрофобні основи. Разом з тим слід зазначити, що абсорбція лікарських речовин не завжди корелює з їх дифузією з мазей. Наприклад, мазі вітамінів А, С, багатьох сульфаніламідів, резорцину, левоміцетину та інших антибіотиків ефективніші на засадах - гелях поліетиленоксиду та інших ВМС, ніж на жирових. Езерін, тестостерон краще всмоктується з мазей на емульсійній основі типу в / о в порівнянні з гелями і емульсіями типу о / в. Кислота саліцилова, нікотин, флюкортолон більш інтенсивно всмоктуються з мазей на емульсійних основах типу о / в, вазеліні і гірше - на основі гідрогелів ПЕО. Малоефективні мазі йоду, цинку оксиду на гідрофільних основах у порівнянні з мазями на жировій основі, а мазь синалар на основі ПЕО практично не володіє терапевтичною дією. Мазь меркурію амідохлориду однаково активна як на гідрофільній, так і на гідрофобній засадах.

ПИТАННЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЮ

1. Біофармація – новий теоретичний напрямок технології ліків.
2. Мета і завдання біофармації.
3. Напрямки розвитку біофармації.
4. Історія виникнення біофармації.
5. Біофармацевтична класифікація лікарських засобів.
6. Характеристика лікарських форм з модифікованим і немодифікованим вивільненням.
7. Фармацевтичні чинники, їх значення в технології ліків.
8. Вплив фізико-хімічного стану лікарської речовини на її біологічну доступність.
9. Хімічна модифікація препарату і її вплив на терапевтичну ефективність ліків.
10. Вплив виду допоміжних речовин і їх кількості на терапевтичну активність лікарських засобів.
11. Залежність терапевтичної ефективності ліків від фармацевтичної технології.
12. Залежність біотрансформації від виду лікарської форми і шляхів її введення.
13. Фармацевтична доступність. Методи визначення.
14. Фармако-технологічні випробування твердих лікарських форм за ДФ України.
15. Апаратура для проведення тесту “розчинення” для твердих дозованих лікарських форм (за ДФ України).
16. Умови проведення тесту “розчинення” для твердих дозованих лікарських форм.
17. Номенклатура розчинів-акцепторів, які застосовуються при вивченні вивільнення лікарських речовин.
18. Біологічна доступність, види біологічної доступності.
19. Методи визначення біологічної доступності.
20. Умови визначення біологічної доступності.
21. Фармакокінетичні методи визначення біологічної доступності.
22. Методи визначення швидкості розчинення лікарських форм.
23. Критерії оцінки якості лікарських засобів.
24. Поняття про хімічну, біологічну, терапевтичну еквівалентність ліків.
25. Терапевтична нееквівалентність ліків.
26. Місце біофармації в комплексі фармацевтичних дисциплін.
27. Зміна виду лікарської форми, яка призводить до принципових змін шляху введення лікарського засобу.
28. Зміна виду і властивостей лікарських форм без принципової зміни шляху введення лікарського засобу.
54. Класифікація трансдермальних терапевтичних систем.
55. Біофармацевтична оцінка очних терапевтичних систем.
56. Біофармацевтична оцінка імплантаційних та інфузійних терапевтичних систем.
57. Системи з направленою доставкою лікарських речовин. Характеристика.
58. Біофармацевтична оцінка магнітокерованих систем.
59. Класифікація магнітокерованих систем.
60. Прогнозування розвитку лікарських форм.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

(*позначено вірну відповідь)

1. В яких роках ХХ століття в науковій літературі вживано термін „біофармація”?
 - A. 50-х
 - *B. 60-х
 - C. 80-х
 - D. 90-х
 - E. 40-х
2. Вкажіть відомий факт, який лежить в основі виникнення біофармації?
 - A. встановлення фармакологічної несумісності ліків
 - B. виявлення технологічної несумісності ліків
 - *C. виявлення терапевтичної нееквівалентності ліків
 - D. виявлення синергізму дії
 - E. виявлення антагонізму дії
3. Вкажіть назву лікарських препаратів, що випускаються по ліцензії
 - *A. бренди
 - B. дженерики
 - C. генерики
 - D. копії
 - E. фальсифікати
4. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Біологічно активна частина лікарського препарату, що несе відповідальність за терапевтичний ефект”.
 - *A. ефективна речовина
 - B. ефективність
 - C. дистрибуція
 - D. біотрансформація
 - E. системна доступність
5. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Біологічно активна частина лікарського препарату, що несе відповідальність за терапевтичний ефект”.
 - *A. ефективна речовина
 - B. ефективність
 - C. дистрибуція
 - D. біотрансформація
 - E. системна доступність
6. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Здатність лікарської речовини або лікарського препарату досягати необхідного ефекту”.
 - A. ефективна речовина
 - B. біодоступність
 - *C. ефективність
 - D. біотрансформація
 - E. клінічний еквівалент
7. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Стан, що дозволяє лікарській речовині, введеній в організм, досягти місця впливу”.

- А. терапевтична нееквівалентність
 В. еквівалентність
 С. фармацевтична нееквівалентність
 *D. біодоступність
 Е. фармацевтичний еквівалент
8. Вкажіть які процеси відносяться до безпосереднього вивчення біофармацією?
 А. виведення, ефект
 *В. вивільнення субстанції із лікарської форми, всмоктування
 С. метаболізм, виведення
 D. всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення
 Е. деструкція
9. Вкажіть які процеси відносяться до безпосереднього вивчення біофармацією?
 А. виведення, ефект
 *В. вивільнення субстанції із лікарської форми, всмоктування
 С. метаболізм, виведення
 D. всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення
 Е. LADMER
10. Тверді желатинові капсули призначені для дозування сипких порошкоподібних, гранульованих і мікрокапсульованих речовин. Вони мають форму циліндра і складаються із двох частин. Назвіть їх:
 А. стебло і капіляр
 В. корпус і капіляр
 *С. корпус і кришечка
 D. корпус і тіло
 Е. пульпа і кришечка
11. В якому році були відкриті поліморфні модифікації вуглецю?
 А. 1756 р
 В. 1801 р
 *С. 1809 р
 D. 1811 р
 Е. 1821 р
12. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Це властивість хімічної речовини утворювати в різних умовах кристалізації кристали, що відрізняються один від другого класом симетрії або формою, фізичними, а іноді і хімічними властивостями”.
 А. оптична активність
 *В. поліморфізм
 С. ступінь чистоти
 D. кристалічність
 Е. аморфність
13. Фармацевт готує мазь суспензійного типу. Яка речовина добре розчинна у воді, але в склад дерматологічних мазей вводиться по типу суспензії:
 А. Новокаїн
 В. Срібла нітрат

- *С. Резорцин
 - D. Калію йодид
 - E. Натрію бензоат
14. Фармацевт готує мазь суспензійного типу. Яка речовина добре розчинна у воді, але в склад дерматологічних мазей вводиться по типу суспензії:
- *A. Цинку сульфат
 - B. Калію йодид
 - C. Фурацилін
 - D. Кофеїн бензоатнатрію
 - E. Магнію сульфат
15. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Це процес мимовільного переходу в стійкий розчин за допомогою ПАР нерозчинних або важкорозчинних у даному розчиннику”.
- A. гідротопія
 - *B. солюбілізація
 - C. перекристалізація
 - D. гідратація
 - E. гідроліз
16. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: «Це такий фактор, коли одна і та ж сама речовина може бути використана в якості лікарського засобу в різних хімічних сполуках (сіль, основа, кислота, ефір та ін.), у яких повністю зберігається частина молекули лікарського засобу, що відповідає за фармакологічний ефект».
- A. поліморфізм
 - *B. проста хімічна модифікація
 - C. ступінь іонізації речовини
 - D. солюбілізація
 - E. гідротопія
17. Пацієнтові потрібно приготувати захисний крем. Яка речовина найбільш оберігає шкіру від дії шкідливих чинників довкілля?
- *A. Цинку оксид.
 - B. Калію бромід.
 - C. Магнію сульфат.
 - D. Кальцію хлорид.
 - E. Натрію хлорид.
18. Пацієнтові потрібно приготувати мазь. Вкажіть речовину, яку необхідно ввести в мазеву основу у вигляді водного розчину:
- A. Вазелін
 - B. Спермацет
 - C. Ментолову олію
 - *D. калій хлор
 - E. Сірка
19. Пацієнтові потрібно приготувати мазь. Вкажіть речовину, яку необхідно ввести в мазеву основу у вигляді водного розчину:

- A. Вазелін
 - B. Спермацет
 - C. Ментолову олію
 - *D. Анальгін
 - E. Сірка
20. Пацієнтові потрібно приготувати мазь. Вкажіть речовину, яку необхідно ввести в мазеву основу у вигляді водного розчину:
- A. Вазелін
 - B. Спермацет
 - C. Ментолову олію
 - *D. Новокаїн
 - E. Сірка
21. В рецепті виписана очна мазь із норсульфазолом-натрію. Вкажіть оптимальну мазеву основу?
- *A. Сплав вазеліну із ланоліном (9:1)
 - B. Емульсійна основа типу о/в
 - C. Сплав вазеліну із парафіном (6:4)
 - D. Сплав вазеліну із ланоліном (6:4)
 - E. Сплав вазеліну із парафіном (8:2)
22. Важливими чинниками, що впливають на вивільнення лікарських речовин з мазей і супозиторіїв, є:
- A. структурно-механічні властивості основи;
 - *B. тип основи;
 - C. вид упаковки;
 - D. спосіб зберігання;
 - E. введення активаторів всмоктування.
23. Для супозиторіїв, виготовлених на ліпофільній основі, визначають температуру плавлення, яка не повинна перевищувати
- A. 60 С
 - B. 120 С
 - C. 25 С
 - D. 50 С
 - *E. 37 С
24. Фармацевт готує мазь на гідрофобній основі. Яку речовину він використає для підвищення температури плавлення і в'язкості основи?
- A. Ланолін безводний
 - B. Вазелін
 - *C. Парафін
 - D. Нафта нафталанська
 - E. Жир свинячий
25. Для супозиторій, виготовлених на гідрофільній основі, визначають час розчинення. За ДФУ супозиторій повинні розчинятися:
- A. на протязі 10хв
 - B. не менше 60 хв

- *С. не більше 60хв
 - D. на протязі 25хв
 - E. 40хв
26. Фармацевт готує мазь на гідрофобній основі. Яку речовину він використає для зниження температури плавлення основи?
- A. Гліцерин
 - *B. Олія вазелінова
 - C. ПЕГ-400
 - D. Димексид
 - E. Етанол
27. Хворому необхідно приготувати мазь з ефедрину гідрохлоридом (до 5 %) на емульсійній основі. Як вводять цю речовину в дерматологічну мазь:
- *A. Розчиненням в невеликій кількості води
 - B. У вигляді тонкого порошку по типу суспензії
 - C. Розчиненням в підтопленій основі
 - D. Розчиненням в підходящій до основи рідині
 - E. Сплавленням з основою
28. До аптеки звернувся пацієнт, якому потрібно приготувати мазь на гідрофільній основі. Яку основу повинен використати провізор для приготування такої мазі:
- *A. Поліетиленоксидну основу
 - B. Жир гусячий
 - C. Вазелін-ланолінову основу
 - D. Вазелін
 - E. Парафін
29. Який із перерахованих факторів відноситься до фармацевтичних?
- A. супутні патології
 - B. стать хворого
 - *C. проста хімічна модифікація
 - D. час прийому лікарського препарату
 - E. вік хворого
30. Який із перерахованих факторів відноситься до фармацевтичних?
- *A. допоміжні речовини
 - B. стать хворого
 - C. супутні патології
 - D. час прийому лікарського препарату
 - E. вік хворого
31. До аптеки звернувся пацієнт, якому потрібно приготувати цинкову пасту. Яка особливість введення цинку оксиду?
- A. Подрібнюють з крохмалем і гліцерином
 - B. Подрібнюють з ефіром.
 - C. Подрібнюють зі спиртом.
 - *D. Подрібнюють з частиною розтопленої основи.
 - E. Подрібнюють з крохмалем і розтопленою основою.

32. Фармацевт готує мазь поверхневої дії. Яку основу він повинен використати?
- A. Поліетиленоксидна основа
 - B. Мильно-гліцеринова основа
 - *C. Вазелін
 - D. Основа Кутумової
 - E. Желатино-гліцеринова основа
33. Фармацевт приготував дерматологічну мазь з резорцином (до 5 %) на гідрофобній основі. Як вводять цю речовину в дерматологічну мазь:
- A. Розчиненням в невеликій кількості води
 - *B. У вигляді тонкого порошку по типу суспензії
 - C. Розчиненням в підтопленій основі
 - D. Розчиненням в підходящій до основи рідині
 - E. Сплавленням з основою
34. В якому порядку потрібно розташувати пероральні лікарські форми по степеню всмоктування
- A. розчини-порошки-суспензії-емульсії-гранули-таблетки
 - B. емульсії-суспензії-розчини-порошки-гранули-таблетки
 - C. суспензії-емульсії-гранули розчини-порошки-таблетки
 - *D. розчини-емульсії-суспензії-порошки-гранули-таблетки
 - E. суспензії-емульсії-гранули-таблетки-розчини-порошки
35. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Процес переходу лікарської речовини з місця прийому до кровообігу”.
- A. біолоступність
 - B. еквівалентність
 - C. системна доступність
 - D. біотрансформація
 - *E. абсорбція
36. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Процес, під час якого виводиться лікарська речовина (препарат) із системи кровообігу через нирки, у сечу, через жовч і слину в кишки і кал, через шкіру, молочні залози і потові залози.
- *A. виділення
 - B. резорбція
 - C. біотрансформація
 - D. дистрибуція
 - E. не має правильної відповіді
37. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Процес, під час якого розподіляється або розсіюється лікарська речовина з крові в одну або більше число частин, у тканини й органи тіла”.
- *A. дистрибуція
 - B. чистота
 - C. чистота всього тіла
 - D. резорбція
 - E. біотрансформація

38. Вкажіть які процеси відносяться до безпосереднього вивчення фармакодинамікою?
- *А. виведення, ефект
 - В. вивільнення субстанції із лікарської форми, всмоктування
 - С. метаболізм, виведення
 - Д. всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення
 - Е. LADMER
39. Вкажіть які процеси відносяться до безпосереднього вивчення фармакокінетикою?
- А. виведення, ефект
 - В. вивільнення субстанції із лікарської форми, всмоктування
 - С. метаболізм, виведення
 - *Д. всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення
 - Е. LADMER
40. Гранично допустиме співвідношення при змішуванні порошків
- А. 1:1
 - В. 1:5
 - *С. 1:20
 - Д. 1:2
 - Е. 1:7
41. Деякі види капсул мають самостійні назви. Виберіть визначення, яке відповідає медулам:
- А. м'які желатинові капсули з видовженою шийкою
 - *В. тверда желатинова капсула з мікрокапсулами з плівковою оболонкою
 - С. тверді желатинові капсули з мікродраже з жировою оболонкою
 - Д. окремі частинки ЛР з тонкою оболонкою, розмір яких становить 1 – 5000мкм.;
 - Е. м'яка еластична капсула
42. Деякі види капсул мають самостійні назви. Виберіть визначення, яке відповідає нанокапсулам:
- А. м'які желатинові капсули з видовженою шийкою
 - *В. окремі частинки ЛР з тонкою оболонкою, розмір яких становить менше 1 мкм
 - С. тверді желатинові капсули з мікродраже з жировою оболонкою
 - Д. тверда желатинова капсула з мікрокапсулами з плівковою оболонкою
 - Е. м'яка та еластична капсула різноманітної форми
43. Деякі види капсул мають самостійні назви. Виберіть визначення, яке відповідає мікрокапсулам:
- А. м'які желатинові капсули з видовженою шийкою
 - *В. окремі частинки ЛР з тонкою оболонкою, розмір яких становить 1 – 5000мкм
 - С. окремі частинки ЛР з тонкою оболонкою, розмір яких становить менше 1 мкм
 - Д. тверда желатинова капсула з мікрокапсулами з плівковою оболонкою

- Е. м'яка та еластична капсула різноманітної форми
44. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Частина загальної абсорбованої дози лікарської речовини, що попадає в систему кровообігу після орального прийому”.
- А. терапевтична нееквівалентність
 - В. еквівалентність
 - С. фармацевтична нееквівалентність
 - Д. відносна біодоступність
 - *Е. системна доступність
45. Найбільш швидкий фармакологічний ефект розвивається при введенні лікарських речовин:
- А. Підшкірно
 - В. Ректально
 - С. Перорально
 - *Д. Внутрішньовенно
 - Е. Внутрішньом'язово
46. У хворого П., 45 років тривалий час спостерігаються стенокардитичні болі. Прийом нітратів не завжди регулярний внаслідок характеру праці. Лікар порадив нітрат продовженої дії, який не потребує контролю прийому протягом дня. Яка форма ЛЗ дозволяє це виконати?
- А. Гранула.
 - В. Таблетка.
 - *С. Пластир.
 - Д. Капсула
 - Е. Розчин
47. Хто вперше відкрив явище поліморфізму?
- А. Буше
 - В. Халабала
 - *С. Деві
 - Д. Сало
 - Е. Хаджай
48. Час розчинення для супозиторіїв на гідрофільній основі повинен складати не більш:
- А. 20 хв
 - В. 30 хв.
 - С. 45 хв
 - *Д. 1 годину
 - Е. 2 години
49. Чи допустима довільна заміна якого-небудь іона в молекулі лікарської речовини, виходячи з чисто технологічних або економічних міркувань:
- *А. недопустима
 - В. допустима
 - С. допустима лише з технологічних міркувань
 - Д. допустима лише з економічних міркувань

- Е. допустима лише з дозволу керівника підприємства
50. Що розуміють при використанні терміну агрегатний стан лікарських речовин?
- А. електропровідність
 - В. розчинність
 - *С. аморфність
 - Д. поліморфізм
 - Е. рН
51. Що розуміють при використанні терміну агрегатний стан лікарських речовин?
- А. електропровідність
 - В. розчинність
 - *С. кристалічність
 - Д. поліморфізм
 - Е. рН
52. Що розуміють при використанні терміну фізико-хімічні властивості лікарських речовин?
- А. рН
 - В. поліморфізм
 - С. фізико-хімічні властивості
 - Д. ступінь чистоти
 - *Е. всі відповіді правильні
53. Яка із перерахованих сполук не відноситься до поліморфних модифікацій вуглецю?
- А. вугілля
 - В. алмаз
 - С. графіт
 - Д. граніт
 - *Е. Гравій
54. В рецепті виписана присипка, до складу якої входить глюкоза, кислота борна і анальгін в рівних кількостях. Вкажіть інгредієнт, який подрібнюють в першу чергу:
- А. Кислота борна
 - В. Анальгін
 - С. Суміш кислоти борної і глюкози
 - Д. Суміш анальгіну і кислоти борної
 - *Е. Глюкоза
55. Викладач на лабораторному занятті звернувся до студентів із запитанням: “Які речовини із наведеного переліку відносяться до барвних?” Вкажіть правильну відповідь:
- А. Етакредину лактат, протаргол, фурацилін;
 - В. Фурацилін, протаргол, сірка, міді сульфат;
 - С. Сірка, міді сульфат, протаргол, коларгол;
 - Д. Рибофлавін, протаргол, сірка, міді сульфат;
 - *Е. Фурацилін, етакредину лактат, акрихін
56. Викладач попросив студентів перерахувати основні вимоги, які ставляться до порошків. Із перелічених властивостей вкажіть неправильну відповідь:

- A. Однорідність змішування
 - B. Оптимальна дисперсність
 - C. Сипучість
 - *D. Оптимальна розчинність
 - E. Стабільність
57. Вкажіть метод одержання таблеток, що забезпечує найбільш швидке вивільнення лікарської речовини:
- A. через освіту твердих дисперсій;
 - B. через вологу грануляцію;
 - *C. прямим пресуванням;
 - D. формуванням;
 - E. через структурну грануляцію.
58. Вкажіть основні вимоги, які ставляться до порошків:
- *A. Сипучість, однорідність змішування, точність дозування, стабільність, оптимальна дисперсність
 - B. Сипучість, точність дозування, оптимальна розчинність, рівномірний розподіл речовини по всій масі порошку
 - C. Сипучість, однорідність змішування, стабільність, оптимальна розчинність
 - D. Однорідність змішування, сипучість, оптимальна розчинність, стабільність
 - E. Стабільність, стерильність, оптимальна розчинність.
59. Для введення лікарських речовин в основу при гомогенізації мазей в заводському виробництві використовують:
- A. магнітострикційні випромінювач;
 - B. паровий змішувач;
 - *C. реактор з РПА;
 - D. жорнові млини;
 - E. ультразвукова установка
60. Для відпустки ін'єкційних розчинів застосовують флакони:
- A. Лужного скла
 - *B. Нейтрального скла марки НС-1, НС-2
 - C. Парфумерні флакони
 - D. Кисле скло
 - E. Борне скло
61. Для інтенсифікації процесів, що відбуваються при виготовленні емульсійних, суспензійних і комбінованих мазей, використовують
- *A. РПА
 - B. дискова мазетерка
 - C. дисмембратор
 - D. змішувач „Юнітрон”,
 - E. нутч-фільтр.
62. Для приготування мазі фармацевт додатково використав парафін. Вказати яку роль виконує парафін у технології ?
- *A. ущільнювач
 - B. основа

- C. консервант
 - D. для диспергування порошків
 - E. емульгатор
63. Для приготування очної примочки з етакридину лактатом провізор-технолог використав в якості допоміжної речовини для створення ізотонічної концентрації натрію хлорид. Оцініть дії провізора.
- A. Для ізотонування потрібно використати натрію сульфат
 - *B. Для ізотонування потрібно використати кислоту борну
 - C. Для ізотонування потрібно використати розчин глюкози
 - D. Для ізотонування потрібно використати натрію нітрат
 - E. Очні примочки з етакридину лактатом не ізотонують
64. Вибрати найбільш часто використовувані методи аналізу лікарських препаратів у біологічних пробах:
- A. мікробіологічні;
 - B. хроматографічні;
 - C. хроматомас-спектроскопічний;
 - *D. спектро-і фотоколориметричні;
 - E. хронофармакологіческіе.
65. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Гіпотетичний обсяг ділянки тіла, що був позбавлений від відповідної речовини за одиницю часу”.
- A. дистрибуція
 - *B. чистота
 - C. чистота всього тіла
 - D. резорбція
 - E. біотрансформація
66. Для визначення розчинення лікарської речовини з таблеток ДФ рекомендує прилади типу:
- A. «хитна корзина»;
 - B. «Резомат»;
 - C. «Сарторіус»;
 - *D. «обертовий кошик»;
 - E. мішалка над диском.
67. Для диспергування лікарської речовини і гомогенізації мазей використовується:
- A. дезінтегратор;
 - *B. РПА;
 - C. ексельсіор.
 - D. дисмембратори;
 - E. кульовий млин
68. Фармацевтичну доступність мазей визначають методами:
- A. пасивної дифузії;
 - B. дифузії в гель;
 - C. мікроскопії;
 - D. забарвлених комплексів;

- *Е. діалізу через напівпроникну мембрану.
69. Для проведення фармакопейного тесту визначення «розчинення» нам необхідно використати такий прилад:
- *А. прилад з лопаттю
 - В. РПА
 - С. гомогенізатор
 - Д. реактор
 - Е. фріабілятор
70. Для стандартизації супозиторій, які виготовляють на ліпофільній основі, проводять визначення:
- А. органолептично
 - В. часу розчинення
 - *С. температури плавлення
 - Д. зміни рН
 - Е. в'язкість
71. До однофазним моделям вивільнення лікарських речовин з твердих дозованих ЛФ відносяться прилад:
- *А. «Обертвий кошик»;
 - В. апарат «Сімакс»;
 - С. Varian VK - 700;
 - Д. Резомат II;
 - Е. Сарторіус.
72. З якою метою лабораторні зразки поміщаються в термостат?
- А. для активації реактиву
 - *В. для кращого вивільнення діючої речовини
 - С. для проходження процесу поліморфізму
 - Д. для зміни консистенції мазі
 - Е. для зміни консистенції агару
73. З якою метою лабораторні зразки поміщаються в термостат?
- А. для активації реактиву ферум (III) хлориду
 - *В. для кращого вивільнення прополісу
 - С. для проходження процесу поліморфізму
 - Д. для зміни консистенції мазі
 - Е. для зміни консистенції агару
74. Вибірку з яких препаратів потрібно робити для визначення біоеквівалентності?
- А. препаратів різних заводів виробників
 - В. препаратів різних країн виробників
 - С. препаратів які виготовлені одним заводом, але різних серій
 - Д. препаратів які виготовлені одним заводом, але однієї серії
 - *Е. препаратів різних заводів виробників; препаратів які виготовлені одним заводом, але різних серій.
75. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: “Стан, що дозволяє лікарській речовині при введеній в організм, досягти місця впливу.”

- A. відносна біодоступність
- *B. біологічна доступність
- C. абсолютна біологічна доступність
- D. терапевтична нееквівалентність
- E. біоеквівалентність

76. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Відповідність кількості лікарської речовини (засобу) або лікарського препарату аналітичної нормативної документації або ідентичність ефекту досліджуваного засобу препаратів порівняння”.

- A. біодоступність
- *B. еквівалентність
- C. системна доступність
- D. біотрансформація
- E. резорбція

77. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Еквівалент лікарського препарату, що після застосування однакових доз дає однаковий терапевтичний ефект, перевірений на якому-небудь симптомі або на лікуванні хвороби”.

- *A. клінічний еквівалент
- B. еквівалентність
- C. біоеквівалентність
- D. біодоступність
- E. фармацевтичний еквівалент

78. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Загальна константа, що визначає швидкість проникнення лікарської речовини з місця введення в організм через біологічну мембрану”.

- A. біотрансформація
- B. константа елімінації
- *C. константа швидкості вивільнення
- D. еквівалентність
- E. LADMER

79. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Нерівність терапевтичної дії тих самих лікарських препаратів в однакових дозах, приготовлених різними виробниками або тим же заводом, але різних серій”.

- A. клінічний еквівалент
- B. еквівалентність
- *C. біоеквівалентність
- D. біодоступність
- E. фармацевтичний еквівалент

80. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Нерівність терапевтичної дії тих самих лікарських препаратів в однакових дозах, приготовлених різними виробниками або тим же заводом, але різних серій”.

- *A. терапевтична нееквівалентність
- B. еквівалентність

- C. фармацевтична нееквівалентність
- D. біодоступність
- E. фармацевтичний еквівалент

81. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Це лікарський препарат, що містить однакову кількість терапевтично аналогічної речовини у визначеній лікарській формі який відповідає вимогам, що визначаються технологічними нормами”.

- A. клінічний еквівалент
- B. еквівалентність
- C. біоеквівалентність
- D. біодоступність
- *E. фармацевтичний еквівалент

82. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Чистота гіпотетичного обсягу плазми в мол (обсяг дистрибуції), за допомогою якої організм звільняється від лікарської речовини, виділяючи його через нирки, жовч, легені, шкіру і т.д.

- A. дистрибуція
- B. чистота
- *C. чистота всього тіла
- D. резорбція
- E. біотрансформація

83. З біофармацевтичної точки зору індиферентними речовинами являють:

- A. цукру;
- B. коригенти;
- C. ПАР;
- D. консерванти;
- *E. нічого з перерахованого вище

СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ

№ 1

Завдання 1. Визначити константу швидкості розчинення K_r і час напіврозчинення таблеток анальгін у по 0,5 г речовини, якщо в приладі „обертаюча корзинка” через 10 хвилин розчинення встановлено 0,35 г, а через 15 – 0,45 г вивільненої з таблеток речовини.

Завдання 2. Таблетки диклофенаку натрію містять 0,50 г діючої речовини, за 20 хвилин вивільнилось 20% діючої речовини. Зробити висновок про якість таблеток диклофенаку натрію за тестом „розчинення”, якщо відповідно вимогам за 45 хвилин з таблеток повинно вивільнитись 75% діючої речовини.

№ 2

Завдання 1. Визначити константу швидкості розчинення K_r і час напіврозчинення таблеток стрептоциду по 0,5 г речовини, якщо в приладі „обертаюча корзинка” через 5 хвилин розчинення встановлено 0,30 г, а через 15 – 0,40 г вивільненої з таблеток речовини.

Завдання 2. Таблетки неоміцину сульфату містять 0,25 г діючої речовини, за 10 хвилин вивільнилось 35% діючої речовини. Зробити висновок про якість таблеток за тестом „розчинення”, якщо відповідно вимогам за 45 хвилин з таблеток повинно вивільнитись 75% діючої речовини.

№ 3

Завдання 1. Визначити константу швидкості розчинення K_p і час напіврозчинення таблеток калію оротату по 0,1 г речовини, якщо в приладі „обертаюча корзинка” через 10 хвилин розчинення встановлено 0,035 г, а через 25 – 0,055 г вивільненої з таблеток речовини.

Завдання 2. Таблетки диклофенаку натрію містять 0,50 г діючої речовини, за 10 хвилин вивільнилось 10% діючої речовини. Зробити висновок про якість таблеток диклофенаку натрію за тестом „розчинення”, якщо відповідно вимогам за 45 хвилин з таблеток повинно вивільнитись 75% діючої речовини.

№ 4

Завдання 1. Визначити константу швидкості розчинення K_p і час напіврозчинення таблеток фітину по 0,25 г речовини, якщо в приладі „обертаюча корзинка” через 10 хвилин розчинення встановлено 0,05 г, а через 25 – 0,15 г вивільненої з таблеток речовини.

Завдання 2. Таблетки амідопіріну містять 0,50 г діючої речовини, за 20 хвилин вивільнилось 35% діючої речовини. Зробити висновок про якість таблеток за тестом „розчинення”, якщо відповідно вимогам за 45 хвилин з таблеток повинно вивільнитись 75% діючої речовини.

№ 5

Завдання 1. Визначити константу швидкості розчинення K_p і час напіврозчинення таблеток левоміцетину стеарату по 0,25 г речовини, якщо в приладі „обертаюча корзинка” через 5 хвилин розчинення встановлено 0,05 г, а через 25 – 0,13 г вивільненої з таблеток речовини. 26

Завдання 2. Таблетки сульфадимезину містять 0,50 г діючої речовини, за 10 хвилин вивільнилось 25% діючої речовини. Зробити висновок про якість таблеток за тестом „розчинення”, якщо відповідно вимогам за 45 хвилин з таблеток повинно вивільнитись 75% діючої речовини.

№ 6

Завдання 1. Визначити константу швидкості розчинення K_p і час напіврозчинення таблеток анальгіну по 0,5 г речовини, якщо в приладі „обертаюча корзинка” через 10 хвилин розчинення встановлено 0,30 г, а через 15 – 0,42 г вивільненої з таблеток речовини.

Завдання 2. Таблетки диклофенаку натрію містять 0,50 г діючої речовини, за 15 хвилин вивільнилось 20% діючої речовини. Зробити висновок про якість таблеток диклофенаку натрію за тестом „розчинення”, якщо відповідно вимогам за 45 хвилин з таблеток повинно вивільнитись 75% діючої речовини.

№ 7

Завдання 1. Визначити константу швидкості розчинення K_r і час напіврозчинення таблеток стрептоциду по 0,5 г речовини, якщо в приладі „обертаюча корзинка” через 10 хвилин розчинення встановлено 0,35 г, а через 15 – 0,40 г вивільненої з таблеток речовини.

Завдання 2. Таблетки неоміцину сульфату містять 0,25 г діючої речовини, за 10 хвилин вивільнилось 39% діючої речовини. Зробити висновок про якість таблеток за тестом „ розчинення”, якщо відповідно вимогам за 45 хвилин з таблеток повинно вивільнитись 75% діючої речовини.

№ 8

Завдання 1. Визначити константу швидкості розчинення K_r і час напіврозчинення таблеток калію оротату по 0,1 г речовини, якщо в приладі „обертаюча корзинка” через 10 хвилин розчинення встановлено 0,025 г, а через 25 – 0,065 г вивільненої з таблеток речовини.

Завдання 2. Таблетки диклофенаку натрію містять 0,50 г діючої речовини, за 5 хвилин вивільнилось 14% діючої речовини. Зробити висновок про якість таблеток диклофенаку натрію за тестом „ розчинення”, якщо відповідно вимогам за 45 хвилин з таблеток повинно вивільнитись 75% діючої речовини.

№ 9

Завдання 1. Визначити константу швидкості розчинення K_r і час напіврозчинення таблеток фітину по 0,25 г речовини, якщо в приладі „обертаюча корзинка” через 15 хвилин розчинення встановлено 0,15 г, а через 30 – 0,20 г вивільненої з таблеток речовини.

Завдання 2. Таблетки амідопіріну містять 0,50 г діючої речовини, за 20 хвилин вивільнилось 45% діючої речовини. Зробити висновок про якість таблеток за тестом „ розчинення”, якщо відповідно вимогам за 45 хвилин з таблеток повинно вивільнитись 75% діючої речовини.

№ 10

Завдання 1. Визначити константу швидкості розчинення K_r і час напіврозчинення таблеток левоміцетину стеарату по 0,25 г речовини, якщо в приладі „обертаюча корзинка” через 10 хвилин розчинення встановлено 0,10 г, а через 25 – 0,15 г вивільненої з таблеток речовини.

Завдання 2. Таблетки сульфадимезину містять 0,50 г діючої речовини, за 10 хвилин вивільнилось 45% діючої речовини. Зробити висновок про якість таблеток за тестом „ розчинення”, якщо відповідно вимогам за 45 хвилин з таблеток повинно вивільнитись 75% діючої речовини.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Основна література:

1. Біофармація: Підруч. для студ. фармац. вузів і фак. / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, О.І.Зупанець, О.С.Данкевич, О.С.Богуцька, під ред. А.І. Тихонова. –Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2010.-240с.: 18 рис.
2. Біофармація: навч. для студ. вищих фармац. навч. закл. / В.В. Гладишев, Л.Л. Давтян, А.Л. Дроздов та ін .; під. ред. В.В. Гладишева - М.: Вид-во Дніпро ЧМП «Економіка», 2018-250с.
3. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / І.М. Перцов, О.Х. Пімінов, М.М. Слободинюк; під ред. І.М.Перцева. Видання друге, перероблене та доповнене. - Вид-во Вінниця: НОВА КНИГА, 2007. – 728с.

Додаткова література:

1. Допоміжні речовини в технології ліків: Вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтично ефективність: навч. посібник для студ. вищ. фармац. навч. закладів / І. М. Перцев, Д. І. Дмитрієвській, В. Д. Рибачук, В. М. Хоменко, О. П. Гудзенко, О. М. Котенко, Ю. С. Маслій. - Х.: Золоті сторінки, 2010. - 600 с.
2. Тихонов, О. І. Аптечна технологія ліків. Біофармацевтичні аспекти геріатричних препаратів: лекція для аспірантів спец. "Технологія ліків та Організація фармацевтичної справи" / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, О. Є. Богуцька. - Х.: Вид-во НФаУ, 2009. - 20 с.
3. Тихонов, А. І. Вплив біологічних факторів і факторів зовнішнього середовища на біологічну доступність лікарських препаратів: лекція для позааудитор. роботи студ. спец. «Фармація» / А. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, Е. Е. Богуцька. - Х.: Вид-во НФаУ, 2009. - 36 с.