

# ***БИОФАРМАЦИЯ***

учебник для студентов  
высших учебных заведений

Днепро, 2018

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
ГВУУ «ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМ. И.Я. ГОРБАЧЕВСКОГО МЗ УКРАИНЫ»  
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ ИМ. П.Л. ЩУПИКА  
ГУ «ДНЕПРОПЕТРОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ МЗ УКРАИНЫ»

УДК 615.015.4(075.8)

ББК 52.81я73

Б 63

*Утверждено Министерством образования и науки Украины  
как учебник для высших учебных заведений  
(письмо №1/11-11346.1 от 14.12.2010 г.)*

**Рецензенты:**

К.Л. КОСЯЧЕНКО, доктор фарм. наук, заслуженный работник фармации Украины, зав. кафедрой аптечной и промышленной технологии лекарств Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца

Г.П. ПЕТЮНИН, доктор фарм. наук, профессор, зав. кафедрой клинической биохимии, судебно-медицинской токсикологии и фармации Харьковской медицинской академии последипломного образования

**Авторы:**

**Гладышев В.В., Давтян Л.Л., Дроздов А.Л., Бирюк И.А., Кечин И.Л.**

Биофармация. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. 2-е изд.

Под редакцией В.В. Гладышева. Днепро:

ЧМП «Экономика». 2018.- 250 с.

**ISBN**

В соответствии с программой по технологии лекарств рассмотрены теоретические и практические аспекты современного направления в лекарствоведении – биофармации, а также достижения фармацевтической технологии, основанные на биофармацевтической концепции о биологической значимости переменных (фармацевтических) факторов. При изложении материала уделено внимание стандартизации лекарственных средств, в соответствии с существующими региональными и международными требованиями к качеству и эффективности продукции фармацевтической отрасли.

Учебник предназначен для студентов фармацевтических вузов и факультетов, провизоров-интернов и курсантов факультетов последипломного образования.

## **ОГЛАВЛЕНИЕ**

<b>Глава 1.</b> Введение в биофармацию. Цель и задачи дисциплины .....	4
<b>Глава 2.</b> Фармацевтические факторы. Их определение, роль и значение .....	13
<b>Глава 3.</b> Параметры фармацевтической доступности. Методы и устройства для ее определения .....	35 48
<b>Глава 4.</b> Транспорт лекарственных веществ в организме .....	69
<b>Глава 5.</b> Понятие биологической доступности лекарств. Методы ее исследования .....	103
<b>Глава 6.</b> Общие сведения о фармакокинетике. Всасывание лекарственных веществ и факторы, влияющие на этот процесс .....	118
<b>Глава 7.</b> Взаимодействие ингредиентов лекарственных препаратов и биологическая доступность .....	
<b>Глава 8.</b> Достижения фармацевтической технологии по созданию лекарственных препаратов с регулируемым высвобождением ингредиентов и направленным фармакотерапевтическим действием. Твердые терапевтические системы .....	130 143
<b>Глава 9.</b> Макромолекулярные терапевтические системы с регулируемым высвобождением лекарственных веществ. Терапевтические системы .....	162 193 206
<b>Глава 10.</b> Солюбилизация. Терапевтические системы направленного транспорта лекарственных веществ в организме .....	240
<b>Глава 11.</b> Магнитоуправляемые терапевтические системы .....	
<b>Глава 12.</b> Проблемы повышения стабильности готовых лекарственных препаратов .....	
<b>Глава 13.</b> Современные методы определения стабильности готовых лекарственных препаратов .....	

## **ГЛАВА 1**

### **ВВЕДЕНИЕ В БИОФАРМАЦИЮ. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ДИСЦИПЛИНЫ**

Из истории фармации известно, что еще в 1838 году профессор А.А. Иовский впервые применил в науке об изготовлении лекарств понятие "технология", подразумевая под этим термином науку, призванную обогащать производство лекарств. Еще в начале прошлого столетия отмечалось большое значение технологии производственного процесса, процесса превращения исходных лекарственных веществ в лекарственную форму, призванную помочь организму ослабить, уничтожить или предупредить заболевание.

Интенсивное развитие фармацевтического производства, проникновение в фармацию новых идей и методов научно-технического прогресса заставило пересмотреть некоторые концепции и представления в ведущей отрасли фармации - технологии лекарств.

Получение и внедрение в практику новых лекарственных веществ с сильным фармакологическим эффектом в традиционных лекарственных формах привело к настоящему времени также к повышению удельного веса вспомогательных веществ, а успехи естествознания и химии в первую очередь, позволили резко расширить ассортимент вспомогательных веществ - новых наполнителей, красителей, склеивающих веществ, загустителей, различного рода основ и формообразователей, в частности различных соединений из группы

природных и синтетических полимеров - МЦ, NaKMЦ, ПВП, ПЭГ, амилопектин, циклодестрин и др.

Уже к 50 г. XX столетия усовершенствование промышленной технологии позволило интенсифицировать различные стадии фармацевтического производства (микронизация, ультраэмульгирование, ультразвуковая и др. виды стерилизации и т.д.), что также сказалось на поверхностных свойствах и образовании метастабильных модификаций лекарственных и вспомогательных веществ.

Именно введение в практику новых высокоактивных лекарственных веществ, вспомогательных материалов и совершенных технологических процессов и составило материальную основу того необычного феномена, который получил в научной литературе название "терапевтической неэквивалентности или неадекватности лекарств". Сущность такой неэквивалентности (неадекватности) состоит в том, что одинаковые дозы (часто высокоактивных) лекарственных веществ, назначенные в идентичных лекарственных формах, приготовленных различными предприятиями, оказывают различное фармакотерапевтическое действие. Например, таблетки, содержащие равные дозы хлорамфеникола, фенил бутазона, дигоксина, тетрациклина, преднизолона, тироидина и др., произведенные одним заводом, оказывают лечебное действие, произведенные другим заводом - токсическое, а третьим – вообще не оказывают должного действия. Хотя все заводы готовили таблетки по утвержденным

прописям и таблетки соответствовали требованиям фармакопеи или других нормирующих документов.

Тщательное исследование известных случаев терапевтической неэквивалентности лекарств, показали, что активность действующего вещества, его поведение в процессе высвобождения из лекарственной формы, диффузия к месту всасывания, да и сам процесс всасывания находятся в теснейшей зависимости от природы и количества вспомогательных веществ и технологических операций, имеющих место при получении лекарств.

Проведенные исследования случаев терапевтической неэквивалентности лекарств в огромной степени способствовали утверждению новых представлений, биофармацевтических, в основу которых положено признание биологической (медицинской) значимости всех компонентов лекарственной формы и рассмотрение лекарства как сложной физико-химической системы, состоящей из диалектического единства лекарственных веществ и переменных факторов, сопровождающих приготовление лекарства.

В конце 50-х годов и утвердилось новое направление в фармации - биофармацевтическое. А сам термин биофармация был сформулирован Wagner W. и Levy G. в 1961 г.

Биофармацию определяют как науку, изучающую биологическое действие лекарств в зависимости от физико-химических свойств, вида лекарственной формы, технологии приготовления, др. переменных факторов. Основным в биофармации является признание биологического значения

фармацевтических процессов, протекающих при получении лекарств и рассмотрение лекарств, в качестве сложных физико-химических систем, способных вступить в определенные взаимодействия с системой живого организма.

Хотя биофармация, как новейшая ветвь фармацевтической науки и медицины, возникла в последние десятилетия, многие экспериментальные данные этой науки были получены отечественными и зарубежными учеными еще в прошлом столетии и послужили фактически отправным пунктом для ее развития.

Так, на заре создания технологии лекарств профессор Московского университета А.А.Иовский (1796-1858 гг.) в своем руководстве "Начертание фармации" в 1838 г. писал: "Фармацевтическая наука отыскивает приличные формы с целью сделать лекарство безопаснее и полезнее для здоровья".

О сложном взаимодействии лекарственной формы, как особой физико-химической системы и макроорганизма, как биологической системы и факторах, обуславливающих такое взаимодействие, указывали в своих работах отечественные ученые Боткин, Гороховцев (1897 г.), Манассеин В.А. (в своих Глава "Лекции по общей терапии" 1879 г.), Засецкий Н.А. (1880 г.). В отдельных учебниках по технологии лекарств - Шубин С.Ф. (1948 г.), Коган Г.Я. (1952 г.) отмечалось влияние вспомогательных веществ, степени измельчения лекарственных веществ на процессы всасывания лекарств.

Все факты, предположения о взаимодействии лекарства и биологических систем организма были

обобщены, систематизированы биофармацией как новейшей фармацевтической дисциплиной, предметом изучения которой и является комплекс переменных, факторов, сопутствующих созданию лекарств, влияющих на транспорт и взаимодействие лекарственных веществ с системами живого организма.

## НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО БИОФАРМАЦИИ

1. Исследование влияния простой химической модификации на процессы высвобождения веществ из лекарственной формы, их фармакокинетику, а также стабильность самой лекарственной формы.

2. Исследование влияния физического состояния лекарственных веществ на скорость высвобождения и всасывания лекарственных веществ, на стабильность, свойства лекарственной формы.

3. Исследование влияния природы и количества вспомогательных веществ на высвобождение и фармакокинетику лекарственных веществ, а также на стабильность лекарственной формы в процессе их хранения и применения.

4. Исследование влияния производственных процессов - методов приготовления лекарств - на выделение из лекарственной формы и кинетику в организме лекарственных веществ, а также стабильность лекарственной формы.

5. Исследование влияния вида лекарственной формы на высвобождение и фармакокинетику.



Таким образом, круг исследований охватывает широкий комплекс взаимосвязанных проблем, определяющих в конечном итоге эффективность лекарственного вмешательства.

За период своего существования биофармация обогатилась новыми открытиями и заняла прочное место в системе современного лекарствоведения.

## ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Изучение фармацевтических факторов
2. Изучение биологической доступности препаратов
3. Создание методов и приборов для определения препаратов в биологических жидкостях
4. Изучение условий всасывания, транспорта и выведения препаратов в связи с переменными факторами внутренней и внешней среды.

В биофармацевтические исследования включают также изучение влияния возраста, биологических ритмов, взаимодействия медикаментов, применяемых одновременно, состава пищи на процессы всасывания и метаболизма лекарств.

Представляем выдающихся отечественных ученых, внесших вклад в развитие биофармации:

**И.С. Ажгихин** - профессор, зав. отделом Института моря и океана АН РФ, впервые (совместно с проф. А.И.Тенцовой) издавший в 1975 г. монографию по биофармацевтическим исследованиям "Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств".

**А.И.Тенцова** - проф. кафедры заводской технологии лекарств I Московской медицинской академии, создатель отечественной школы ученых по проблемам биофармации.

**И.А. Муравьев** - профессор кафедры технологии лекарств Пятигорской фармацевтической академии, создатель школы отечественных технологов фитохимиков; им и его школой разрабатываются проблемы по установлению значения различных переменных (фармацевтических) факторов в повышении качества и эффективности экстракционных препаратов.

Плодотворно в области биофармации в разное время работали профессора: **Перцев И.И.**(мази), **Борзунов Е.Е.** (таблетки), **Башура Г.С.** (аэрозоли), **Кондратьева Т.С.** (глазные лекарства), **Корытнюк Р.С.** (инфузионные растворы), **Тихонов А.И.** (лекарственные формы на основе апикомпонентов), **Чуешов В.И.** (мягкие лекарственные формы), **Степанова Э.Ф.** (лекарственные формы для наружного применения) и др.

## СПЕЦИФИЧЕСКИЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ТЕРМИНЫ

1. Переменные факторы - фармацевтические факторы - иногда их называют биофармацевтическими факторами - это наиболее существенные процессы, сопровождающие изготовление лекарства и отдельные компоненты лекарства, характеризующиеся определенными свойствами. Например, физическое состояние лекарственных веществ - дисперсность,

растворимость, характер кристаллической структуры, природа и количество вспомогательных веществ; методика приготовления лекарственной формы и применяемая при этом аппаратура и т.д.

2. Фармацевтическая доступность (ФД) - определяют степень и скорость высвобождения (выделения, растворения) лекарственных веществ из лекарственной формы, препарата.

Устанавливают ФД различными методиками *in vitro* (в склянке), основанными на определении концентрации высвободившегося вещества различными физико-химическими методами.

3. Биологическая доступность (БД) - определяет степень и скорость поступления (всасывания) лекарственных веществ в живой организм.

Устанавливают БД различными методиками *in vivo* (в живом), основанными на определении концентрации поступившего в живой организм лекарственного вещества или образовавшегося из него метаболита в биологической жидкости - крови, лимфе, моче, слюне, межклеточной жидкости.

Для определения БД лекарственных веществ в определенной форме или препарате иногда устанавливают также уровни (величины) фармакодинамических реакций организма в ответ на введенное вещество - частоту пульса, повышение или снижение температуры тела, мышечный тонус и др.

4. Фармакокинетические показатели (ФКП) - величины, характеризующие перемещение лекарственного вещества в живом организме от всасывания и поступления в биологическую жидкость,

биотрансформации и метаболизма, до выведения известными путями (с мочой, слезой, потом и др.).

Устанавливаются методами, принятыми в фармакокинетике – области науки (лекарствоведения), изучающей движение лекарственных веществ в организме.

К наиболее существенным ФКП относятся –  $AUC^{0-\infty}$  (или  $S^{0-\infty}$ ) – площадь под кривыми изменения концентрации лекарственного вещества в биологической жидкости в зависимости от времени.

$K_{вс}$  (всасывания) – константа скорости всасывания, характеризующая интенсивность поступления лекарственного вещества в организм за единицу времени. Размерность:  $ч^{-1}$ ;  $мин^{-1}$ ,  $сек^{-1}$

$K_{элим}$  (константа выделения [элиминация]), характеризующая интенсивность высвобождения организма от лекарственного вещества. Размерность:  $ч^{-1}$ ;  $мин^{-1}$ ,  $сек^{-1}$ .

Период полусуществования –  $T_{1/2}$  или  $T_{50\%}$  лекарственного вещества в организме характеризуется временем, в течение которого концентрация вещества

в крови снижается на половину:  $T_{1/2} = \frac{0,693}{K_{элим}}$ ; а

также ряд других величин, определение которых проводят с использованием методов формализации результатов кинетических исследований.

Биофармация использует для установления качества лекарств известные физико-химические методики, и кроме того, методы фармакокинетики, специфические биофармацевтические методики (in vitro и in vivo).

## **ГЛАВА 2**

### **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЕ, РОЛЬ И ЗНАЧЕНИЕ.**

Предметом специального исследования биофармации являются фармацевтические факторы.

Условным термином "фармацевтические факторы" определяют наиболее существенные процессы, имеющие место при изготовлении лекарств, и компоненты лекарств, характеризующиеся теми или иными физико-химическими свойствами.

К фармацевтическим факторам относят:

- 1) простую химическую модификацию лекарственных и вспомогательных веществ;
- 2) физическое состояние лекарственных и вспомогательных веществ;
- 3) технологические процессы получения лекарств;
- 4) природа, свойства вспомогательных веществ;
- 5) вид лекарственной формы.

В основу биофармацевтических представлений положено признание биологической (медицинской) значимости всех фармацевтических факторов и рассмотрение лекарства как сложной физико-химической системы, диалектического единства лекарственных веществ и фармацевтических факторов.

Достоверно установлено, что если химическая природа и доза лекарственного вещества обуславливает биологическое действие лекарства, то уровень этого действия в значительной мере зависит от фармацевтических факторов.

Поэтому лекарства, содержащие равные дозы одних и тех же веществ, но различающиеся примененными при их изготовлении фармацевтическими факторами (видом вспомогательных веществ, способом приготовления, физическим состоянием или простой химической модификацией и др.) могут оказывать разный (неадекватный) терапевтический эффект.

Под термином "терапевтически неадекватные лекарства" подразумевают лекарства (лекарственные формы), содержащие одни и те же дозы одних и тех же действующих веществ, часто даже в одинаковой лекарственной форме, но оказывающие различный по силе, уровню терапевтический эффект.

Объяснить появление терапевтически неадекватных лекарств и найти пути устранения этого явления смогла биофармация, потребовавшая научно-обоснованного изучения и выбора фармацевтических факторов в процессе создания лекарств, тщательного учета влияния каждого из них не только на стабильность лекарств, но главным образом, прежде всего на процессы поступления (всасывания) лекарств в организм, их распределения и выделения.

Рассмотрим отдельные примеры значимости фармацевтических факторов для качества и эффективности лекарств.

Под "простой химической модификацией" лекарственных веществ понимают использование последних в виде различных солей, кислот, оснований, в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества. Так, например, в случае антибиотика

бензилпенициллина рассчитывают, что 1 мг натриевой соли вещества содержит 1670 ЕД бензилпенициллина; 1 мг калиевой соли - соответственно эквивалентны также 1600 ЕД бензилпенициллина; 1 мг новокаина бензилпенициллина соответствует 1011 ЕД бензилпенициллина.

При получении таблеток, инъекций, капсул, суппозиторий и др. лекарственных форм бензилпенициллина может иметь место замена любого из трех веществ бензилпенициллина эквивалентным по активности в ЕД количеством соответствующего вещества.

Однако клиническое применение трех названных простых модификаций препарата бензилпенициллина - натриевой соли, калиевой соли и новокаинбензилпенициллина покажет различные результаты, проистекающие из резкой разницы во всасывании каждого вещества. Так, в случае замены натриевой соли эквивалентным по активности количеством калиевой соли бензилпенициллина концентрация антибиотика в плазме крови будет на 40-50% больше; а в случае использования эквивалентных по активности количеств бензилпенициллин-новокаина — в 1,5 раза меньшей, чем при применении калиевой соли антибиотика.

Аналогичные результаты имеют место при назначении эквивалентных количеств калиевой, кальциевой соли и антибиотика феноксиметилпенициллина в кислотной форме.

На рис. 2.1 приведены кинетические кривые изменения концентрации хлорамфеникола в плазме крови добровольцев после перорального назначения

различных химических модификаций этого антибиотика. Очевидно, что модификация А обеспечивает значительно (почти в 2 раза) более высокий уровень вещества в биологической жидкости и, следовательно, может назначаться для достижения терапевтического эффекта в значительно меньших дозах сравнительно с модификациями Г, В или Б.

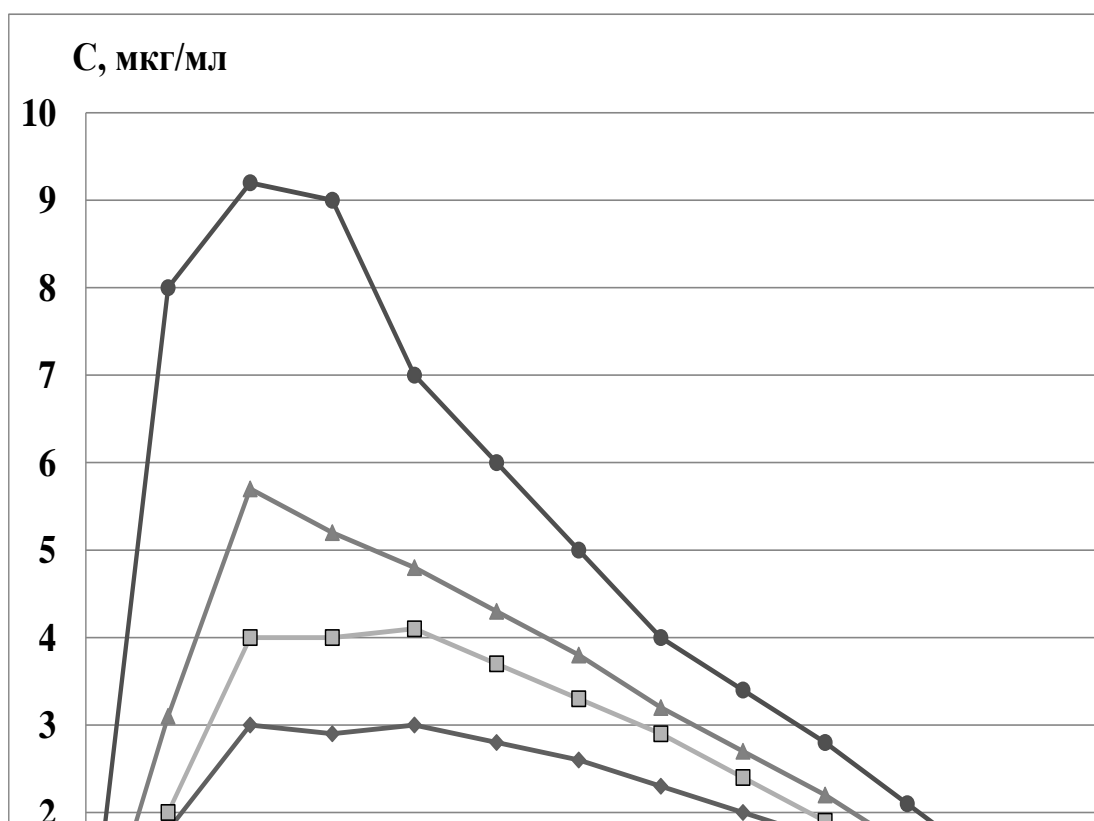
Применение равных (в пересчете на основание) количеств эритромицина и его эфира (пропионат эритромицина) одной и той же группе больных обеспечивает далеко не совпадающие уровни этого антибиотика в плазме крови. Так, если принять условно за 100 концентрацию антибиотика в плазме крови после назначения эритромицина основания, то в крови людей, получавших эритромицина-пропионат его концентрация, будет равна 200-400.

Данная закономерность (вообще) характерна для лекарственных веществ, являющихся слабыми кислотами и их солями и в равной степени для слабоосновных соединений и их солей (фенобарбитал-натриевая соль фенобарбитала; сульфатиазол - натриевая соль сульфатиазола; ацетилсалициловая кислота - натриевая соль ацетилсалициловой кислоты и т.д.).

Различие в скорости и полноте наступления терапевтического эффекта объясняется различным влиянием на всасывание веществ атомных группировок, рН в месте введения, различной растворимостью в липидах клеточных оболочек или физиологических жидкостях, секретах желудка и кишечника, различным значением их  $pK_a$ , различным коэффициентом межфазного распределения и т.д.



Биофармация уделяет изучению фактора ("Простой химической модификации") самое серьезное внимание, ибо учет его влияния на фармакокинетику препаратов позволяет значительно повысить эффективность лекарственного вмешательства, уменьшить расход препаратов, резко повысить стабильность многих лекарственных веществ и их смесей.



**Рис. 2.1.** Концентрация в плазме добровольцев хлорамфеникола после перорального назначения 4 образцов антибиотика (АБВГ) по 0,5.

2. Под физическим состоянием лекарственного вещества как фармацевтического фактора подразумевают степень измельчения вещества, аморфность или кристалличность его, огранку кристаллов, характер кристаллов и кристаллогидратов, растворимость в воде и липидах, электропроводность, температуру плавления и т.д. - иными словами - поверхностные свойства лекарственного вещества.

При всей кажущейся простоте слагаемых данного фармацевтического фактора влияние его на фармакотерапевтическую эффективность препаратов, стабильность их в процессе хранения и многие другие показатели являются весьма ощутимыми, а для многих препаратов решающим. Так, степень измельчения лекарственного вещества обеспечивает не только однородность смешения ингредиентов, но во многом определяет стабильность вещества, его реакционную способность и интенсивность всасывания.

Особенно существенно значение степени измельчения в процессах всасывания трудно растворимых соединений, всасывание которых возрастает по мере уменьшения размера частиц (сульфаниламидные препараты, тетрациклин и др. антибиотики этого ряда, производные кумарина, бутадион, ацетилсалициловая кислота и др.). Растворимость любого из этих веществ зависит от размера его частиц и его поверхности: чем меньше размер частицы и чем больше суммарная поверхность частиц, тем скорее вещество перейдет в раствор и будет доступным для всасывания. Так, если измельчить такое вещество, как ацетилсалициловую кислоту в 5-10 раз по сравнению с фармакопейным

веществом, то резко увеличивается растворимость этого соединения и его всасывание, и в 2 раза повышается его терапевтическая эффективность. Уменьшение частиц гризеофульвина с размера 10 мкм до 2,6 мкм позволяет уменьшить общую дозу вещества, в 2 раза: с 0,5 г до 0,25г, обеспечивая равное содержание его в крови.

В настоящее время для большой группы веществ установлено, что как скорость всасывания, так и терапевтическая активность их варьируют в значительной степени в зависимости от степени измельчения. Так, при назначении одинаковых доз сульфадимезина микронизированного и обычной степени измельчения найдено, что в крови людей максимальное содержание вещества в случае применения микронизата, с размерами частиц < 5 мкм, на 40% выше, чем в случае обычной. При этом и максимум концентрации сдвинулся по времени на 2 часа раньше.

Антикоагуляционное действие фениндиона в значительной степени также определяется размерами частиц: оптимальным считается размер частиц вещества от 10 до 30 мкм. Если таблетированию подвергнуть частицы размером более 30 мкм, то для достижения такого же лечебного эффекта приходится применять большие (двойные) дозы этого антикоагулянта.

Для кальциферола установлено, что всасывание его в организм и лечебное действие наступает только в случае измельчения веществ до частиц менее 10 мкм.

Однако, способствуя растворению и всасыванию лекарственных веществ, микронизирование может

ускорить процессы их выведения из организма (эритромицин, левомицетин) или усиливать побочные нежелательные эффекты препаратов (дифенилгидантоин). Так, резорцин в мазях для кожного нанесения вводится в виде суспензии, а не раствора (молекулярного состояния), т.к. иначе проявятся его токсические свойства.

С увеличением дисперсности резко снижается активность, пенициллина и эритромицина. А при назначении нитрофурантиона, в виде микронизата вещество быстро всасывается, создавая высокие концентрации в крови, при этом наблюдаются общие и местные токсические реакции, в т.ч. значительное раздражение слизистых пищеварительного тракта; назначением той же дозы нитрофурантиона в виде крупных кристаллов удается предотвратить указанные побочные реакции.

Поэтому, выбор степени измельчения лекарственных веществ должен осуществляться в обязательном порядке с учетом влияния данного фактора на их фармакокинетику.

Из других поверхностных свойств лекарственных веществ особого внимания с точки зрения влияния на фармакотерапевтическую эффективность заслуживает полиморфизм. Как известно, многие вещества обладают способностью образовывать несколько кристаллических модификаций, различающихся показателями кристаллической структуры и, как следствие этого, характеризующиеся различными физическими свойствами.

Это явление носит название полиморфизм. Более 1/3 всех органических веществ существует в 2-х и более кристаллических модификациях.

Распространенность явлений полиморфизма среди лекарственных веществ несомненна и весьма значительна. К ним следует отнести в первую очередь салицилаты, сульфаниламиды, препараты барбитуратов, антибиотиков, стероидов и многих других.

Способность вещества, склонного к полиморфизму, образовывать различные кристаллические модификации зависит от многих условий: способов получения, характера очистки и перекристаллизации, методов сушки и измельчения, наличия тех или иных сопутствующих веществ; хорошими условиями для аналогичных полиморфных превращений являются также: влажная грануляция и прессование при таблетировании, дражирование, получение пилюльной массы, расплавление основ и их охлаждение, суспендирование или растворение лекарственных веществ в гидрофильных или эмульсионных основах и т.д.

Обычно менее стабильные кристаллические модификации веществ характеризуются большей растворимостью и лучшей всасываемостью, а поэтому всегда являются наиболее эффективными в терапевтическом отношении. Так,  $\beta$ -форма преднизолона растворяется в 14 раз быстрее  $\alpha$  (стабильной)-формы этого вещества и обеспечивает в 1,7 раза более быстрое поступление в кровь стероидов.

А, взвесь микрокристаллической модификации инсулина действует почти в 2 раза дольше, чем аморфная его модификация.

Хлорамфеникол (левомицетин) существует в 3-х кристаллических (А,В,С) и одном аморфном состояниях, из которых только форма В отличается высокой активностью.

Метастабильная форма рибофлавина растворяется в концентрации 1200 мг/л (0,12%), а стабильная - только 60 мг/л (0,006 %).

С биофармацевтической точки зрения изучение явления полиморфизма лекарственных и вспомогательных веществ, начатое сравнительно недавно в фармацевтическом аспекте, является обязательным и представляет собой исключительно плодотворную область современного лекарствоведения. Исследование полиморфизма лекарственных веществ и использование его с целью повышения эффективности лекарственной терапии является важнейшим разделом биофармации.

## ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА.

Биофармация впервые дала научное обоснование применению вспомогательных веществ в производстве лекарств.

В биофармацевтическом эксперименте установлено многообразное взаимодействие лекарственных и вспомогательных веществ. Обычно все типы связей между активными субстанциями и вспомогательными веществами классифицируют на следующие: водородные связи, соединения

включения, силы Ван-дер-Ваальса, ковалентные связи. В лекарственных формах, в каждом конкретном случае наличия тех или иных лекарственных и вспомогательных веществ, обычно наблюдается или доминируют различные типы связей, характеризующие тот или иной вид взаимодействий

В зависимости от характера взаимодействия вспомогательных и лекарственных веществ можно ожидать следующих явлений:

а) взаимодействие вспомогательных и лекарственных веществ практически не влияют на скорость и полноту всасывания лекарственных веществ;

б) изменяется качество всосавшегося вещества: одновременно образующиеся продукты деструкции лекарственных веществ могут обусловить, особенно при систематическом назначении, возникновение не характерных для основного вещества эффектов. Уровень лечебного действия препарата будет соответствовать ожидаемому;

в) образующиеся комплексы, нестехиометрические соединения и так далее, как результат взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ могут облегчить высвобождение вещества из лекарственной формы, повысить его растворимость, способствовать всасыванию или наоборот - вызовут ингибирование вышеназванных процессов: замедлят высвобождение и всасывание лекарственных веществ.

Поэтому недопустимо применение какого бы то ни было вспомогательного вещества вместе с лекарственным веществом в виде определенной лекарственной формы без специального исследования

ВОЗМОЖНЫХ ВИДОВ ИХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ВЛИЯНИЯ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО И ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО ВЕЩЕСТВА НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ВЕЩЕСТВА В КОНКРЕТНОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ.

Это - одна из главных задач биофармации, важность и масштабность которой позволяет иногда называть биофармацию учением о фармакокинетической функции вспомогательных веществ. И действительно, доказано, что в присутствии вспомогательных веществ очень часто меняется скорость и полнота всасывания многих лекарственных веществ.

***Примеры:***

Так, фенобарбитал в присутствии (суппозитории, таблетки) ПЭГ-400 образует прочный нерастворимый комплекс и поэтому не всасывается и не оказывает терапевтического действия (другие барбитураты не взаимодействуют с ПЭО).

В присутствии поливинилпирролидона (ПВП) резко уменьшается антимикробная активность левомицетина. В то же время ПВП повышает скорость всасывания и эффективность слициламида, преднизолона, гризеофульвина.



**Таблица 2.1. Определение влияния вида основы на высвобождение пироксикама**

ВИД ОСНОВЫ	номер опыта			Средне е
	1	2	3	
$\alpha$ -1 Заводская жировая основа	2,11	1,96	1,9	1,99
$\alpha$ -2 Твердый жир	1,26	1,22	1,30	1,26
$\alpha$ -3 ПЭО (1500+400)	4,48	4,56	4,51	4,52
$\alpha$ -4 Витепсол	2,06	2,36	2,53	2,32
$\alpha$ -5 Масло какао	3,05	2,68	2,96	2,90

В таблице 2.1 приведены результаты определения природы основы на высвобождение пироксикама из суппозиторий. Гидрофильная (полиэтиленоксидная) основа обеспечивает более чем в 2 раза интенсивное высвобождение вещества сравнительно с традиционной промышленной (заводской) основой. Гидрофильная основа оказалась преимущественней масла какао (в 1,5 раза) и основы витепсол (в 1,9 раза).

Вообще, необоснованное использование вспомогательных веществ является весьма частой причиной инактивации вещества в процессе получения лекарственной формы. Так, стабильность препаратов стероидов легко нарушается в присутствии MgO в таблетках; стабильность витаминов В<sub>1</sub> - в присутствии обычных антиоксидантов - сульфита, метабисульфита натрия; стабильность витамина Д легко нарушается при сочетании его с тальком,

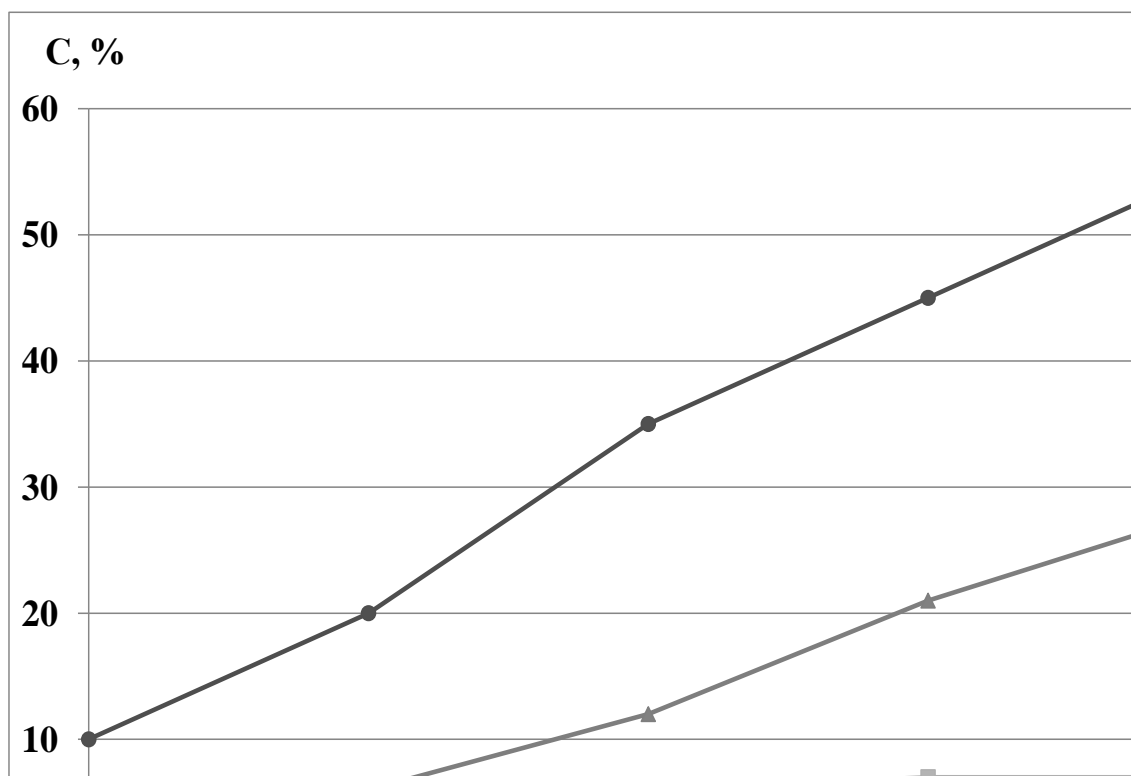
фосфатом кальция, лимонной кислотой (в драже), а ацетилсалициловая кислота даже в присутствии следов стеариновой кислоты, карбоната кальция, воды разлагается с образованием салициловой кислоты.

Скорость всасывания теофиллина из желудочно-кишечного тракта удается повысить добавлением этанола, скорость всасывания преднизолона, гидрохлортиазона, окситетрациклина замедлить, если назначить их совместно с карбонатом кальция, каолином, двузамещенным фосфатом кальция, стеариновой кислотой.

При замене двуводного сульфата кальция в таблетках с дифенилгидантоином натрия (противосудорожное вещество) на лактозу, концентрация вещества в крови пациентов, принимающих это противосудорожное средство, возрастает в несколько раз, что послужило в свое время причиной отравления этим препаратом, имевшее место в США и в Австралии.

В присутствии лактозы растет скорость всасывания тестостерона, снижается пентобарбитала, инактивируется изониазид.

Соли магния, используемые в качестве вспомогательных веществ в таблетках и капсулах бисгидроксикумарина, способствуют более быстрому и полному всасыванию вещества из ЖКТ.



*Рис. 2.2. Динамика высвобождения мекфенамина натриевой соли (МФНС) и мебетизола (МБТ) из суппозиториев на ПЭО-основе (I) и заводской жировой основе (II).*

На рис.2.2 приведены результаты, иллюстрирующие влияние природы основы на высвобождение мекфенамина натриевой соли и мебетизола из суппозиториев в зависимости от вида основы. Установлено, что гидрофильная ПЭО основа обеспечивает интенсивное высвобождение МФНС, значительно (в 1,8-2 раза) превосходящее результаты для гидрофобной основы. Из суппозиториев на ПЭО основе через 60-70 минут высвобождается 50% включенной МФНС, из липофильной основы только

23-25% этого вещества. Динамика высвобождения мебефизола из суппозиториев не характеризуется столь резким расхождением. Однако ПЭО основа обеспечивает в 1,8-2,1 раза более интенсивное высвобождение мебефизола в сравнении с липофильной основой.

Вспомогательные вещества, способны вступать в различные взаимоотношения с действующими веществами, влияют, прежде всего, на скорость высвобождения вещества из лекарственной формы. А замедление или ускорение растворения лекарственного вещества, несомненно, влияет на его дальнейшее всасывание.

К сожалению, существующие спецификации (ГФУ, МКК, ТУ У и др.), носящие для изготовителей лекарств (предприятий) законодательный характер, до сих пор придерживаются практики групповой рекомендации вспомогательных веществ в пределах изготовления идентичных лекарственных форм.

В качестве иллюстрации можно привести общие и частные статьи ГФУ I изд., относящиеся к известным лекарственным формам: мазям, суппозиториям, инъекциям, таблеткам, драже и т.д.

Рациональное (научное обоснование) применения вспомогательных веществ является одной из базисных задач биофармации, лежит в основе создания лекарств заданного типа действия. Везде роль вспомогательных веществ как активных компонентов лекарств несомненна и весьма существенна.

Таким образом, только при научно-обоснованном применении вспомогательных веществ удастся

обеспечить ожидаемое, необходимое лечебное действие лекарств.

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ (ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ) ПРОЦЕССЫ.

Под этим фактором понимают специальные методы изготовления лекарственных форм и связанные с ними разнообразные технологические операции и стадии.

При изготовлении лекарств обычными технологическими операциями и процессами является нагревание, плавление, сушка, измельчение, смешивание, извлечение, просеивание, грануляция, процеживание, фильтрация, испарение, прессование, покрытие оболочками и т.д.

Осуществление любого из этих процессов может быть выполнено самыми различными методами, с применением разнообразной аппаратуры, с использованием, в зависимости от условий и возможностей предприятия, различного по стандартным показателям друг от друга сырья и т.д., что может вызвать значительные различия в свойствах лекарственных форм.

В самом деле, например, в зависимости от способа сушки, времени и характера контакта высушиваемого материала с сушильным агентом, температуры, процесса и т.д. могут меняться самым существенным образом поверхностные свойства высушиваемого материала, что в конечном итоге сказывается на растворимости вещества, его стабильности, способности к всасыванию.

Так, широко применяемый при изготовлении таблеток метод влажной грануляции, как правило, для ряда лекарственных веществ снижает не только их стабильность, но и скорость, поступления в организм (ацетилсалициловая кислота, парацетамол, некоторые антибиотики, витамины и др.).

Рибофлавин в форме драже, изготовленный по различающейся технологии, вызвал у больных, после приема лекарственной формы, различный уровень концентрации вещества в плазме крови - от 100% до 88% и даже 52%, а колебания вещества в моче после приема больными 28 видов различных драже (различные для драже способы приготовления) с одинаковой дозировкой рибофлавина колебались от 14% до 81%.

Установлена также терапевтическая неадекватность одинаковых лекарственных форм эритромицина, преднизолона, тетрациклина, спиронолактона, выпускаемых различными предприятиями.

В табл.2.2 приведены результаты изучения (В.А. Головкин) влияния технологических процессов производства суппозиторий мекендовой кислоты на уровень концентрации этого нестероидного противовоспалительного средства в плазме крови кроликов. Метод прессования суппозиторий обеспечивает некоторое преимущество на первоначальном периоде всасывания - через 30 и 45 мин. уровень концентрации вещества в крови после применения "прессованных" суппозиторий выше, чем после назначения "литых" суппозиторий этого же вещества.

Биофармация подтверждает необходимость строго научного обоснования технологического процесса приготовления лекарства (будь то в аптеке или промышленном производстве) с целью обеспечения его максимального терапевтического эффекта при минимальном побочном действии.

**Таблица 2.2. Изменение уровня концентрации мекфенамовой кислоты в плазме крови лабораторных животных (кошек) в зависимости от способа изготовления суппозитория и вида лекарственной формы (Головкин В.А.,1980)**

Способ изготовления суппозитория	Концентрация препарата (мкг/мл) через мин							
	15	30	45	60	120	180	240	360
прессование	15,4	77,7	88,8	112,6	120,1	119,4	98,4	69,4
выливание в формы	16,6	54,3	86,3	126,3	128,2	124,6	98,0	72,8

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ПУТИ ВВЕДЕНИЯ.

Само определение лекарственной формы в биофармации отражает новейшие достижения

современного лекарствоведения в общей и фармацевтической технологии в частности.

Согласно биофармацевтическим представлениям, лекарственная форма - это рациональная, с совместимыми компонентами, стабильная, удобная для приема и хранения форма, придаваемая лекарственным веществам или лекарственному сырью, обеспечивающая максимальный терапевтический эффект, при минимуме побочного действия.

Накоплен значительный экспериментальный материал, подтверждающий зависимость действия лекарственного вещества от вида лекарственной формы и путей ее введения.

Большую научную ценность имеют исследования эффективности стероидных гормонов, антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, гликозидов, алкалоидов и др. в различных лекарственных формах.

Новая трактовка лекарственной формы не допускает эмпирического выбора ее, произвольной замены лекарственных форм, требует новых, адекватных современному научному уровню технологий способов ее приготовления и оценки.

В настоящее время не подлежит никакому сомнению, что оптимальная активность лекарственного вещества достигается только при назначении его в рациональной лекарственной форме.

Многих побочных реакций в ответ на введение лекарственных веществ в организм можно избежать, если применять более рациональные лекарственные формы.

В условиях клиники получены данные, подтверждающие, например роль лекарственной



формы на всасывание трифтазина. При назначении вещества в суппозиториях восьми больным препарат уже через 15 мин обнаружен в крови, через 30 мин достиг максимальной концентрации. При назначении той же дозы вещества в форме таблеток вещество обнаруживается в крови через 30 мин. и затем концентрация его практически не возрастает.

**Таблица 2.3. Фармакокинетика аскорбиновой кислоты в организме человека в зависимости от вида лекарственной формы и пути введения**

Лекарственная форма и доза	Содержание в крови после введения через				
	0 мин	30 мин	60 мин	90 мин	120мин
Суппозитории 500мг	0,96 ± 0,2	1,81 ± 0,3	4,47 ± 0,7	4,5 ± 0,2	0,84 ± 0,2
Таблетки 500мг	0,96 ± 0,2	1,65 ± 0,2	2,70 ± 0,2	2,85 ± 0,5	1,35 ± 0,3

Исследовано влияние лекарственной формы витамина С на уровень концентрации в крови:

**ИНЪЕКЦИИ.** Парентеральное введение аскорбиновой кислоты в дозе 100 мг/кг здоровым добровольцам способствует эффекту пролонгации действия этого вещества на протяжении 45-50 мин.

**ПОРОШОК.** При назначении аскорбиновой кислоты в виде кристаллического порошка per os, вещество всасывается очень медленно и уровень концентрации его в крови почти в 2,5 раза ниже, чем после парентерального введения раствора.

**МИКРОКАПСУЛЫ.** Пероральное введение аскорбиновой кислоты в форме микрокапсул практически не дает эффекта в связи с тем, что пленка этилцеллюлозы, нерастворимая в жидкостях желудка и кишечника, препятствует высвобождению витамина С из микрокапсул.

**СУППОЗИТОРИИ.** При введении аскорбиновой кислоты в форме суппозиторий концентрация вещества в крови приближается к значениям, полученным при введении инъекционного раствора. Однако при ректальном введении концентрация аскорбиновой кислоты в крови нарастает и снижается медленнее, чем при парентеральном введении.

В табл.2.4 представлены данные, иллюстрирующие существенное влияние вида лекарственной формы (желатино- ректальные капсулы - ЖРК, суппозитории, таблетки) мефенамовой кислоты на фармакокинетику этого вещества в крови лабораторных животных (Головкин В.К. 1981). Как следует из результатов исследования ЖРК обеспечивает через 2 часа наиболее высокий уровень концентрации мефенамовой кислоты в биологической жидкости, в 2,6 раза превышающий таковой после перорального назначения таблеток. После назначения ЖРК высокий уровень противовоспалительного средства поддерживается в крови на протяжении 6 часов.

Иногда вид лекарственной формы предопределяет только скорость всасывания, не влияя существенно на концентрацию в биожидкостях и динамику выведения из организма. Так, в случае назначения эфедрина гидрохлорида в виде суппозиторий (доза 15 мг) вещество обнаруживается в моче у больных уже с 5-й минуты, а после назначения в порошке - на 20-й мин после введения.

**Таблица 2.4. Влияние вида лекарственной формы и природы вспомогательного вещества на фармакокинетику мефенамовой кислоты (Головкин В.А.,1981)**

Вид лекарственной формы	Концентрация вещества в крови (мкг/мл) через мин.						
	15	30	45	60	120	240	360
ЖРК (заполнение 25% суспензией мефенамовой кислоты)	21,0	32,6	42,0	68,9	103,6	97,4	76,0
Суппозитории мефенамовой кислоты с эмульгатором №1	23,0	30,0	41,0	52,0	91,60	69,0	51,0
Суппозитории мефенамовой кислоты без	17,0	21,3	25,0	35,9	43,30	29,0	27,6

эмульгатора							
Таблетки мефенамовой кислоты	9,10	15,0	19,1	32,5	39,6 0	31,3	28,2

Бутадион (доза 100 мг) после ректального введения в форме суппозиториев обнаруживается в моче на 5-й мин, и только в интервале между 20 и 30 мин после назначения его в форме порошка.

Полученные результаты биофармацевтических исследований имеют большое практическое значение: при необходимости быстрого воздействия эффедрина гидрохлорида или бутадиона эти вещества следует назначать в виде суппозиториев, а не в форме порошка, таблеток или драже.

Изучение роли лекарственной формы в фармакотерапии хронического алкоголизма в условиях клиники позволило уточнить тактику врачей. Так, для иллюстрации представляем результаты исследований, описанного в книге Ажгихина-Тенцовой (М., 1984): под наблюдением находились три группы больных хроническим алкоголизмом - по 10 человек в каждой группе.

Больным 1 группы тетурам назначали в виде порошка, второй - в виде суппозиториев, третьей - в виде инъекций. После однократного приема тетурама в виде порошка вещество обнаруживается в крови через 2-4 часа, при введении его в виде суппозиториев - через 1-3 часа, в виде инъекций через 1/2- 2 часа. При

этом в указанные интервалы времени концентрация тетурама в крови различалась незначительно. Таким образом наиболее интенсивное всасывание тетурама имеет место в случае в/м инъекции, затем следуют суппозитории и затем порошки.

Интерес представляют результаты исследований влияния видов лекарственной формы тетурама в условиях курсового лечения хронического алкоголизма в клинике. При введении тетурама в форме суппозиториев обычно наступала более резко выраженная (по сравнению с группой больных, получавших тетурам в форме порошка) вегетативная реакция, с затруднением дыхания, гиперемией кожных покровов, чувством давления в области лба, учащением пульса, снижением кровяного давления. Отмечается полное отсутствие в группе больных, получавших тетурам в форме суппозиториев, каких-либо симптомов непереносимости.

При введении тетурама в виде инъекций, спустя 10-16 часов у больных наступала вегетативная реакция, сердцебиение, длившееся 3-5 часов. Таким образом, результаты экспериментальных биофармацевтических экспериментов подтверждают определенное влияние вида лекарственной формы не только на быстроту, но и на уровень наступления эффекта лекарственного вещества.

## ГЛАВА 3

### **ПАРАМЕТРЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ. МЕТОДЫ И УСТРОЙСТВА ДЛЯ ЕЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ.**

Биофармация как наука, не исключая существующих методов оценки качества лекарств (физико-химические показатели, в т.ч. идентификация и количественное определение действующих веществ, органолептические свойства) предлагает свои, специфические методы, позволяющие уже на первых этапах исследования исключить возможность выпуска терапевтически неадекватных лекарств. Важнейшим показателем, предлагаемым биофармацией, является **фармацевтическая доступность** (или тест растворимости, согласно старой терминологии), выражающая в количественных величинах (параметрах) степень, в которой действующее вещество высвобождается (растворяется) из лекарственного препарата и скорость, с которой этот процесс происходит.

Фармацевтическая доступность (ФД) - (тест растворимости) логически и закономерно связана с биологической (физиологической) доступностью, выражающей степень, в которой вещество всасывается (поступает) из места введения в системный кровоток, и скорость, с которой, этот процесс происходит, так как процессы высвобождения (растворения) предшествуют процессам всасывания.

Процесс высвобождения вещества - переход его в растворенном виде из лекарственного препарата в

растворяющую среду - с некоторым приближением описывается известным уравнением диффузии:

$$\frac{dC}{dt} = K(C_0 - C), \text{ где:}$$

$\frac{dC}{dt}$  - скорость растворения (высвобождения);

$K$  - константа скорости растворения (высвобождения),  $\text{мин}^{-1}$ ,  $\text{час}^{-1}$ ;

$C_0$  - исходное содержание вещества в лек. препарате;

$C$  - содержание вещества в препарате через время  $t$ .

Проинтегрируем, прологарифмируем и преобразуем это уравнение, получаем:

$$Kt = \ln C_0 - \ln C, \text{ а учитывая, что } C = C_0 - C_t, \text{ где:}$$

$C_t$  - количество вещества, переходящее в раствор за время  $t$

Уравнение записывается следующим образом:

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

В десятичных логарифмах это уравнение принимает вид:

$$Kt = 2,303 \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t}$$

Отсюда константа скорости высвобождения  $K$ :

$$K_{\text{высв}} = \frac{2,303}{t} \cdot \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t}$$

Исходя из полученного уравнения рассчитывают еще один параметр фармацевтической доступности - период полувыведения ( $t_{50\%}$ ):

$$t_{50\%} = \frac{0,693}{K_{\text{высв}}}, \text{ он выводится:}$$

$$t_{50\%} = \frac{2,303}{K} \cdot \lg \frac{C_0}{C_0 - C_t} = \frac{2,303}{K} \cdot \lg \frac{100}{100 - 50} = \frac{0,693}{K}$$

Для оценки еще одной величины фармацевтической доступности – **степени высвобождения**, предложено использовать соотношение площадей под кривыми кинетики высвобождения. Последние строятся в системе координат, как

$$C_t = f(t).$$

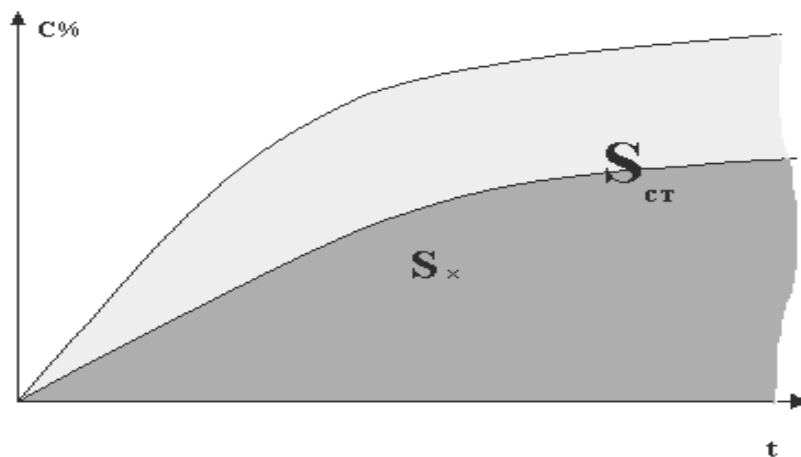
Планиметрическим способом вычисляется площадь под кривой кинетики высвобождения (растворения) вещества из исследуемого лекарства  $S_x$  к площади под кинетической кривой для стандартного (сравниваемого) лекарства  $S_{ст}$  выраженное в процентах носит название **фармацевтической доступности** (СФД):

В биофармацевтическом эксперименте убедительно доказано, что отношение площадей под кривыми кинетики высвобождения является степенью полноты высвобождения.

В качестве стандартной лекарственной формы используют истинные (водные) растворы, если же вещество не растворимо в воде - его микрористаллическую суспензию с хорошо



охарактеризованными размерами частиц, агрегативной устойчивостью, степенью и скоростью высвобождения вещества.



*Рис. 3.1. Кривые высвобождения (растворения) биологически активного вещества из стандартной ( $S_{ст.}$ ) и исследуемой ( $S_x$ ) лекарственных форм.*

$$CFD = \frac{S_x}{S_{ст}} \cdot 100\%$$

На высвобождение вещества из лекарственных препаратов в раствор влияют различные переменные — температура, состав и количество растворителя, интенсивность перемешивания, устройство аппаратуры и др., которые четко стандартизуются для получения воспроизводимых результатов.

Базируется высвобождение лекарственного вещества в основном на процессе диффузии. Для всех твердых, мягких формированных лекарственных форм в основе методов определения высвобождаемости лежит принцип дезинтеграции (механического

разрушения, размягчения, плавления и т.д.) с последующей диффузией включенного в них лекарственного вещества в растворяющую среду. В качестве последней используется вода, физиологический раствор, искусственный кишечный или желудочный сок и т.д.



*Рис. 3.2. Схемы приборов для определения скорости растворения для методов.*

**Обозначения:**

- |                       |                                |
|-----------------------|--------------------------------|
| а) прибор Wruble      | 1) прибор Wrsten and           |
| б) прибор мешалкой    | с Poll                         |
| пропеллерной          | 2) прибор с                    |
| в) прибор с мембраной | разделительной                 |
| качающейся            | 3) прибор-                     |
| корзинкой             | диализатор с                   |
| г) качающийся сосуд   | вращающейся ячейкой (склянкой) |
| д) прибор Sauder      | 4) прибор Krogerus             |

and Ellenbogen  
е) прибор Edmund-  
son and Lees

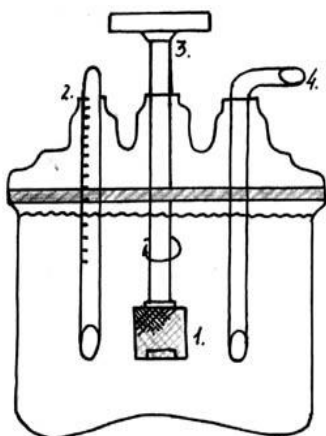
Чаще определение кинетики высвобождения проводится в обычной аппаратуре для распадаемости лекарственных форм, при этом анализируют количество лекарственного вещества в интервалах времени диффундирующего из целых или распавшихся лекарственных форм в определенный объем жидкости (среда растворения). Количество растворенного лекарственного вещества в % во времени представляет графически как „кривую растворения" — кривую высвобождения.

В ряде конструкций приборов (рисунок 3.2) растворяющая среда не удаляется из емкости прибора на протяжении всего времени определения. Приборы, представляющие собой термостатируемые при 37°C емкости с различными мешалками и заполненные растворяющей средой - приборы с пропеллерной, трехлопастной и другими видами мешалок, с качающейся корзинкой, с пробирками, закрепленными на вращающемся диске, со встряхиваемой с частотой 65 колебаний в секунду колбе и др.

К таким приборам относится широко применяемое в настоящее время (выпускается отечественной промышленностью) устройство с качающейся корзинкой (прибор АК-1).

Для оценки растворения используют прибор "вращающаяся корзинка". Основной частью прибора является цилиндрической формы сетчатая корзинка с отверстиями диаметром 0,25 мм в которую помещают испытуемый образец. Корзинка вращается в среде

растворения (объем до 1л) со скоростью 50 -200 об/мин. С помощью термостата поддерживается температура  $37^{\circ}\text{C}\pm 1^{\circ}\text{C}$ .



*Рис. 3.3. Прибор для определения скорости растворения.*

**Обозначения:**

- 1) проволочная корзинка с таблеткой;
- 2) термометр;
- 3) мотор;
- 4) трубка для забора проб.

Среда растворения - вода, растворы кислоты хлороводородной, буферные среды с различными значениями рН и др. Испытуемый образец (таблетку или капсулу) помещают в сухую корзинку, которую опускают в среду растворения, так, чтобы расстояние до дна сосуда было  $20 \pm 2$  мм. Сосуд накрывают крышкой, затем приводят во вращение, режим

которого обусловлен в частной статье или составляет 100 об/мин.

Через время, указанное в частных статьях, или через 45 мин отбирают пробу раствора, которую фильтруют через фильтр "Владипор" или "Миллипор" с диаметром пор 0,45 мкм. В фильтрате проводят количественное определение действующего вещества.

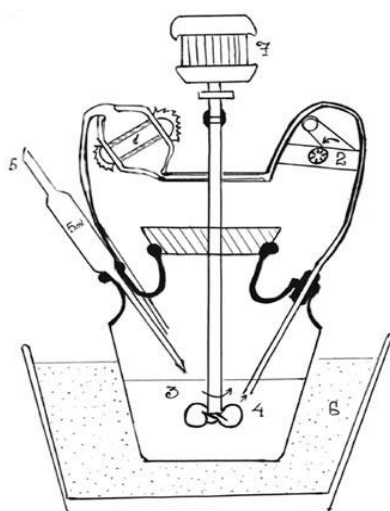
Для каждой серии лекарственной формы рассчитывают количество вещества, перешедшего в раствор (в % от содержания в таблетке или капсуле, которое принимают за 100%), как среднее для 5 таблеток или капсул.

Серия считается удовлетворительной если при растворении в воду перешло за 45 мин (при режиме перемешивания 100 об/мин) в среднем не менее 75% действующего вещества от содержания в лекарственной форме.

Существенным недостатком метода определения растворимости является его длительность. Время, необходимое для выполнения определений этого типа, конечно, зависит от растворимости вещества и от метода анализа, используемого для количественного определения вещества в растворе. В идеальных условиях на определение теста растворимости одной таблетки требуется не более одного часа. Но редко испытания проводятся только для одной таблетки, или другой моделированной лекарственной формы.

Так, фармакопея USP устанавливает, что характеристики растворения 6 таблеток или капсул должны быть определены индивидуально. Если все 6 величин растворения соответствуют требованиям, то партия принимается. Если 1 или 2 из 6 образцов не

удовлетворяет требованиям, то еще 6 таблеток дополнительно должны быть проверены на растворимость. Из 12 полученных величин 10 должны удовлетворять требованиям растворимости.



*Рис. 3.4. Прибор для определения скорости растворения в проточной ячейке.*

**Обозначения:**

- 1) проточная ячейка
- 2) насос
- 3) трехлопастная мешалка
- 4) всасывающий патрубок
- 5) пипетка для отбора проб
- 6) водяная баня
- 7) мотор

Германская фирма "Эрвека" выпускает прибор, позволяющий одновременно определять растворимость 6 образцов. Он состоит из 6 колб

вместимостью 100 мл, помещенных в общую водяную баню. Платформа поддерживает 6 корзинок и их моторчики. Общий мотор приводит в движение корзинки (постоянная скорость их вращения обеспечивается тахометрическим генератором), скорость вращения указывается на циферблате в об/мин.

Было предложено также проводить автоматический отбор проб. Впервые прибор с автоматическим отбором проб для анализа описан в 1962 г. (Schroeter L.C.). Он был основан на приборе, предложенном Гершбергом и Штоллем ("качающаяся корзинка") для определения распадаемости таблеток. В определенные интервалы времени пробы среды растворения отбирались на анализ при использовании фильтрующего устройства и насоса, пропускались через проточную кювету спектрофотометра, где автоматически анализировались и затем возвращались в сосуд растворения. При этом профиль растворения воспроизводился на самописце, соединенном со спектрофотометром.

У других автоматизированных моделей аппаратов среда растворения при помощи насоса переносится в проточную кювету спектрофотометра, где автоматически определяется и регистрируется количество высвободившегося лекарственного вещества. Общий вид устройства дан на рис 3.4

К недостаткам указанных методов при их простоте конструкции и удобстве использования относится ингибирующее (замедляющее) влияние на высвобождение (растворение) вещества уже растворенного в среде первоначального его

количества. Ингибирующее влияние на скорость растворения уже растворенного вещества можно устранить в приборах, в которых предусмотрено постоянное удаление из растворяющей среды вещества, переведшего в раствор.

В приборах этого типа используются:

- а) адсорбционные;
- б) разделительные;
- в) диализные методы.

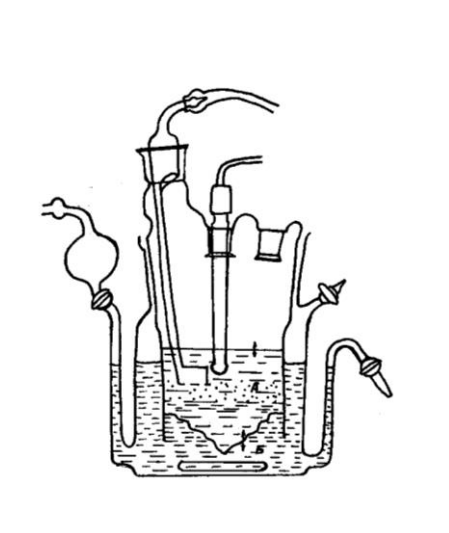
**АДСОРБЦИОННЫЙ МЕТОД** основан на поглощении высвободившегося вещества каким-либо адсорбентом (активированный уголь, бентонит, силикогель и др.) с последующим количественным определением вещества в таковом. В настоящее время не подучил широкого распространения.

В **РАЗДЕЛИТЕЛЬНОМ МЕТОДЕ** используется способность вещества, высвободившегося в водную фазу, переходить в липофильную фазу, в качестве которой чаще применяется органический растворитель, несмешивающийся с водой (например, хлороформ).

Примером является прибор Resomat I (рис. 3.5), где высвобождение лекарственного вещества из исследуемой лекарственной формы проходит в водную фазу при постоянно меняющемся значении ее рН (от 1,2 до 7,8). Этим пытаются имитировать среду желудочно-кишечного канала. Водная фаза находится в гидростатическом равновесии с липофильным растворителем (хлороформ). Слой разделения вода/хлороформ представляет при этом модель липидной мембраны. Высвобождающееся в воду вещество непрерывно, под действием давления

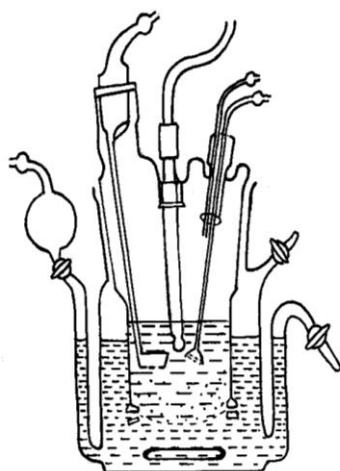


проникает через специальный фильтрующий материал (туфовый фильтр) и вступают в контакт с хлороформом. Распределение лекарственного вещества ускоряет быстро вращающийся пограничный слой, что достигается с помощью магнитной мешалки. В связи с постоянным переходом растворенного вещества из водной фазы в хлороформную, водная фаза сохраняет основные динамические свойства, характерные для непрерывного процесса всасывания аналогичного вещества из раствора в желудочно-кишечном тракте. Увеличение концентрации вещества в липофильной фазе соответствует приблизительно прогрессирующему всасыванию. Непрерывно или через выбранные интервалы времени спектрофотометрически определяется концентрация веществ в хлороформе. При отборе проб хлороформный раствор постоянно пополняется чистым растворителем.



*Рис. 3.5. Прибор Resomat I.*

Среди трехфазных методов наиболее интересны липидмембранные аппараты. В аппаратах этого типа лекарственное вещество диффундирует из искусственного желудочного (рН 1,5) или кишечного сока (рН 7,6) через искусственную липидную мембрану (липидный барьер) в искусственную плазму, сыворотку крови с рН 7,4 (прибор Resomat-II).



*Рис. 3.6. Прибор Resomat-II.*

В связи с тем, что перенос лекарственных веществ через масляный слой (липиды) происходит медленно, в качестве моделей липидного барьера используют некоторые неполярные жидкости (хлороформ, пентан, гексан, толуол, бензол и др.)

В аппарате Resomat-II (рис.3.6) (с жидкой липидной мембраной) таким образом две водные фазы (искусственный сок и сыворотка крови) разделяются друг от друга через органическую жидкость. При этом интенсивность переноса вещества определяется коэффициентом распределения вещества в системе

липид-раствор лекарственного вещества в искусственном желудочном или кишечном соке.

Фирма "САРТОРИУС" выпускает установку, включающую две модели, которые позволяют изучать скорость растворения и скорость всасывания лекарственных веществ и устанавливать зависимость скорости всасывания от свойств растворимости твердого лекарственного вещества в желудочно-кишечном тракте.

Моделью этой установки по определению растворимости (или камера растворения) обеспечивает проведение исследований в условиях, которые близко моделируют условия желудочно-кишечного тракта. Чтобы смоделировать прохождение вещества из желудка в кишечник, искусственный желудочный сок (рН 1,2), находящийся в камере растворения, через 30 мин превращают в искусственный кишечный сок (рН 6,5).

Соответствующим образом рН искусственного кишечного сока в камере можно непрерывно изменять в течение эксперимента. Во время испытания камера растворения (ее емкость 100 мл) вращается вокруг горизонтальной оси, имитируя, таким образом, перистальтическое движение кишечника и желудка. По мере растворения лекарственного вещества определенный объем содержимого камеры (1-2 мл) через промежутки времени автоматически подается на фильтр. Идентичный объем соответствующего буфера (искусственного желудочного или кишечного соков) вытекает из камеры наполнения в камеру растворения, где объем

жидкости во время испытания остается постоянным (100 мл).

Вторая модель всасывания установки "САРТОРИУС" состоит из диффузионной камеры с двумя отсеками, разделенными посредством особого липидного барьера. В один из отсеков помещается искусственный желудочный сок или кишечный, в которых растворено испытуемое вещество, а в другой 100 мл искусственной плазмы (рН 7,4). Как в Resomat II, барьер липида состоит из инертной основы (мембранный фильтр "САРТОРИУС), поры которой наполнены жидкой липидной фазой.

Важной чертой прибора "САРТОРИУС" является то, что барьер липида проницаем к "пассивно" передаваемым лекарственным веществам (аналогично проницаемости желудочных и кишечных стенок). В ходе диффузии лекарственного вещества в искусственную плазму определяют константу скорости диффузии, которая является пропорциональной соответствующей константе скорости всасывания.

Полуавтоматический принцип действия прибора "САРТОРИУС" позволяет использовать его для контроля качества лекарств. Он может быть полезным при разработке технологии твердых лекарственных форм (таблетки, гранулы, порошки, суспензии), так как обеспечивает информацией о том, как изменяется скорость высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы в зависимости от фармацевтических факторов и как это влияет на скорость всасывания.

Интересны динамические методы с циркулирующей жидкостью, которые являются принципиально новыми. При динамических методах липид проходит в виде мелких капель через водную фазу, представляющую искусственную желудочную среду, затем через нейтральную водную фазу, соответствующую сыворотке крови, жидкостные фазы (липид-водные фазы) при этом соприкасаются на большой поверхности и поэтому при этих методах наблюдается очень быстрый транспорт веществ из одной системы (водной) в другую (липид).

Наиболее простым и широко распространенным методом при определении интенсивности высвобождения (растворения) является диализный метод. В качестве диализной мембраны используют пленку из полимерных материалов различной природы - этилцеллюлозы, силиконового каучука, полиамидных смол, полидиметилсилоксана и др.

Аппаратурное оформление метода представлено прибором, предложенным Muhlemann и Neuenschwander и несколько модифицированным Krowczynski. Описание прибора приведено в учебнике И.А. Муравьева, 1980, ч.1, с 296.

Прибор состоит из стеклянной трубки длиной 15 см, сечением  $10\text{см}^2$ , на одном конце которой закреплена целлофановая мембрана. Трубка с мембраной погружена (на глубину 2-3 мм) в термостатируемый сосуд, содержащий 20-30 мл растворяющей среды. На целлофановую мембрану помещают лекарственную форму (суппозиторий, мазь) равномерным слоем. Через определенные промежутки времени, с момента начала диализа, проводят отбор

проб с помощью пипетки, в которых (пробах) анализируют количество высвободившегося вещества.

В качестве диализной мембраны используют также изолированный отрезок толстого кишечника крыс. Инкубированные отрезки толстого кишечника крыс сохраняют жизнеспособность, резорбционные и ферментативные свойства в течение двух часов. Изолированный отрезок с помещенной лекарственной формой погружают в раствор Рингер-Локка или др. физиологический раствор, в котором и проводят анализ выделившегося (всосавшегося) вещества.

Высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы зависит от природы и количества вспомогательных веществ, степени дисперсности вещества, от его растворимости, рН среды и др. факторов. Скорость и полнота высвобождения лекарственного вещества определяется величиной  $K_{\text{высв}}$ . Именно эта константа, предшествуя процессу всасывания, часто лимитирует его, особенно если лекарство находится в форме таблетки, капсулы, драже, спансулы, суспензии, порошка, суппозитория и др. С увеличением  $K_{\text{высв}}$ , то есть с увеличением количества высвободившегося вещества из лекарственной формы в раствор, полнее будет проходить и дальнейший процесс всасывания.

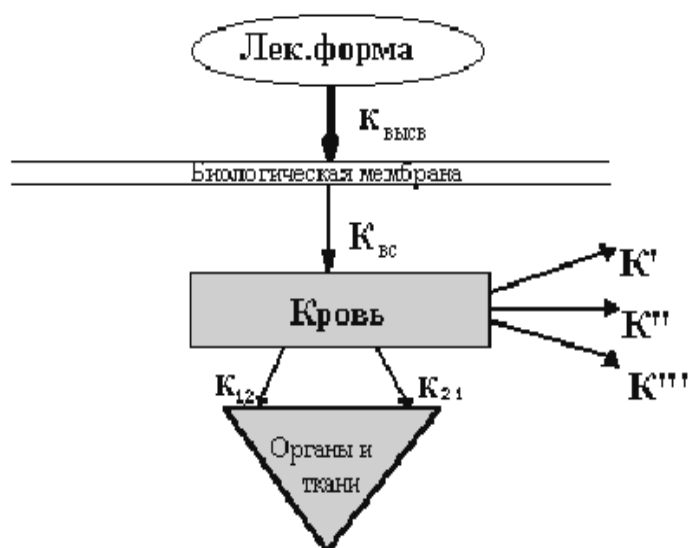
Ингибирующее влияние на скорость растворения уже растворенного вещества можно устранить в приборах, в которых предусмотрено постоянное удаление из растворяющей среды вещества, перешедшего в раствор.

## ГЛАВА 4.

### ТРАНСПОРТ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ

Путь лекарственного вещества в живой организм состоит из ряда взаимосвязанных друг с другом динамических процессов, а именно:

- высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы;
- диффузия к месту всасывания;
- проникновение лекарственного вещества через биологические мембраны и поступление в кровь или лимфу. На схеме I приведено изображение такого пути лекарственного вещества.



#### Схема транспорта лекарственного вещества

Где:  $K_{\text{высв}}$  - константа высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы;

Мб - биологическая мембрана;

$K_{вс}$  - константа скорости всасывания в центральную камеру (кровь);

$K_{12}$ ,  $K_{21}$  - константы скорости перераспределения вещества из центральной камеры в органы и ткани (ОТ) и обратно;

$K'$ ,  $K''$ ,  $K'''$  - константы скорости метаболизма и выделения.

Высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы зависит от природы и количества вспомогательных веществ, степени дисперсности вещества, от его растворимости, рН среды и др. факторов.

Скорость и полнота высвобождения лекарственного вещества определяется величиной константы  $K_{высв}$ . Именно эта константа, предшествуя процессу всасывания, часто лимитируют его, особенно если лекарство находится в форме таблетки, капсулы, драже, спансулы, суспензии, порошка, суппозитория и др. С увеличением  $K_{высв}$ , т.е. с увеличением количества высвободившегося вещества из лекарственной формы в раствор, полнее будет проходить и дальнейший процесс всасывания.

## ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ВСАСЫВАНИИ

При энтеральном приеме лекарств (порошков, таблеток, растворов, эмульсий, суспензий и др.) всасывание является необходимым условием достижения рецепторов и действия лекарственных веществ.



Интенсивность всасывания определяется химической природой и свойствами лекарственного вещества, его растворимостью в воде и липидах, строением и константой ионизации, молекулярной массой, а также видом лекарственной формы, составом, природой вспомогательных веществ и др. Механизм всасывания лекарственных веществ определяется строением мембран. Мембраны клеток подразделяются на поверхностные (плазматические) и внутренние (базальные).

Поверхностные мембраны клеток регулируют поступление в клетку молекул или ионов. В них находятся различные ферменты и рецепторы, природа которых зависит от особенностей данных клеток. На различных участках ЖКТ (поверхностные) плазматические мембраны имеют различный химический состав.

Мембраны состоят из двух слоев глобулярных белков, способных сокращаться, между которыми располагается двойной слой фосфолипидов - цефалинов, лецитина, кардиолипина, сфингомиэлина, цереброзида и холестерина.

Внешняя поверхность биологических мембран покрыта мукополисахаридным слоем. Мембраны делятся на 4 типа:

1. Цельная мембрана, без пор
2. Мембрана с носителями для транспорта определенных веществ
3. Мембрана со специфическими носителями для осуществления активного транспорта против градиента концентрации с затратой энергии.

4. Мембраны, имеющие поры, через которые могут проникать молекулы воды, не электролиты и мелкие ионы.

Всасывание лекарственного вещества представляет собой прохождение его через поверхностную мембрану, затем базальную мембрану, далее в пластины соединительной ткани и оттуда, наконец, в капилляры. Из капилляров лекарственное вещество переносится током крови и лимфы. Главным этапом всего этого многоступенчатого процесса является проникновение лекарственных веществ через поверхностную мембрану.

Всасывание осуществляется по следующим механизмам: пассивная диффузия, конвективная диффузия, активный транспорт, эндоцитоз (фагоцитоз и пиноцитоз).

**Пассивная диффузия.** Большинство лекарственных веществ всасывается путем пассивной диффузии, растворяясь в липидах мембраны и передвигаясь через нее. Скорость прохождения органических неэлектролитов зависит от коэффициента распределения липоид-вода. Чем выше липофильность тем легче лекарственное вещество проникает через клеточную мембрану. Всасывание слабых электролитов зависит от рН среды и степени ионизации и достигает максимума, когда молекула не несет электрического заряда.

**Конвективная диффузия (фильтрация).** Этим механизмом всасываются небольшие молекулы с радиусом от 5 - 6 Å и до 150 Å через поры мембраны, наполненные водой. Вещества с молекулярной массой до 150 легко проникают через поры. Допустимым

пределом для конвективного всасывания являются соединения с молекулярной массой до 400. Эффективность конвективного всасывания (фильтрация) зависит от осмотического давления, вязкости жидкости, площади пор, их количества и толщины мембраны.

**Активный транспорт.** Носитель мембраны образует комплекс с лекарственным веществом на наружной стороне мембраны и отдает лекарственное вещество в жидкую фазу внутренней среды. Затем свободный носитель возвращается к наружной стороне мембраны для дальнейшей транспортировки молекул новых веществ.

Активный транспорт характеризуется достаточно высокой специфичностью, однако возможна конкуренция за один и тот же транспортный механизм между различными веществами. Активный транспорт может действовать против градиента концентрации с затратой энергии, но, как правило, имеет ограниченную мощность, проявляя тенденцию к насыщению.

Активным транспортом всасываются: аминокислоты, триглицериды, гаммаглобулин, производные пиримидина (урацил), ионы железа, водорода, сердечные гликозиды, 5-флюоурацил, эстрадиол, тестостерон и др.

**Эндоцитоз** (фагоцитоз и пиноцитоз). И.И. Мечников в 1878 г. обнаружил, что лейкоциты могут заглатывать целую бактерию.

**Эндоцитоз** - процесс транспорта твердых и жидких материалов из внеклеточного пространства внутрь клетки. Он подразделяется на фагоцитоз, когда

клетки "заглатывают" твердые тела и на пиноцитоз, когда поглощаются капли жидких веществ.

Итак, эндоцитоз - специальная транспортная система, при которой клетки обволакивают маленькие твердые или жидкие частицы и поглощают их в форме вакуоли, имеющей сечение  $750 \text{ \AA}$ , которая отделяется от мембраны клетки и оттуда попадает в ток крови или лимфы.

Всасывание за счет эндоцитоза обнаружено для жирных кислот, глицерина, аминокислот, крахмала, поливинилхлорида, ликоподия, яиц паразитов, цветочной пыли, у молодых животных - ферроцитина и инсулина и др.

Лекарственные вещества могут также одновременно всасываться различными путями, например, пассивной и конвективной диффузией и др. В этом случае говорят о комбинированной модели всасывания.

## О ВСАСЫВАНИИ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВСАСЫВАНИЕ.

Различные отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (желудок, тонкая и толстая кишки) отличаются друг от друга величиной рН содержимого (соков), типом ферментов и в результате - способностью абсорбировать, различные лекарственные вещества. Так, желудочный сок в норме имеет рН 1-3, содержимое 12-перстной кишки - рН 4-6, а содержимое тонкого кишечника и толстой кишки - рН 6,5 - 7,8. Так как через мембраны эпителия пищеварительного тракта проникают только не

поляризованные молекулы, то, следовательно, лекарственного вещества кислого характера будут лучше всасываться в желудке, а всасывание веществ основного (щелочного) характера начнется только в кишечнике, где относительно нейтральное рН; всасывание лекарственных веществ, представляющих собой слабые кислоты или основания, будет зависеть от величины их рКа (обратный логарифм константы ионизации Ка), растворимости в воде или их степени измельчения для нерастворимых в воде. Большая поверхность эпителия проксимальной части тонкой кишки обеспечивает хорошее всасывание многих лекарственных веществ, отсюда целесообразность создания кишечнорастворимых покрытий. Всасывание из толстой кишки менее эффективно выражено, главным образом, по причине относительно малой площади поверхности эпителия в сравнении с тонкой кишкой.

Лекарственные вещества в пищеварительном тракте подвергаются, также, химическому разрушению - например, бензилпенициллин легко разрушается в кислой среде желудка, а его простая химическая модификация – феноксиметилпенициллин более стабилен и всасывается поэтому при приеме внутрь. Эритромицин также разрушается в кислой среде желудка, однако некоторые его химические модификации, а также энтеросолюбильные покрытия его лекарственных форм (фармацевтический фактор) обеспечивает его всасывание в терапевтических концентрациях.

**ВСАСЫВАНИЕ В ПРЯМОЙ КИШКЕ** происходит со значительной скоростью для многих лекарственных веществ и не уступает по интенсивности в/м всасыванию, а в некоторых случаях (сердечные гликозиды, некоторые алкалоиды и др.) приближается к внутривенному. Существенное влияние на всасывание лекарственных веществ в прямой кишке оказывают фармацевтические факторы, особенно применяемые вспомогательные вещества - ПАВ, загустители, диспергирующие и др. - влияющие на проницаемость стенки прямой кишки не защищенной, как это имеет место в желудочно-кишечном тракте, слоем мукополисахаридов.

**ВСАСЫВАНИЕ В МЫШЦАХ.** При введении в мышцу водных растворов лекарственных веществ наблюдается их быстрое всасывание в кровь. Из масляных растворов липофильные вещества всасываются медленно, образуя депо. Всасывание здесь зависит от физического состояния вводимых лекарственных веществ и вида лекарственной формы: раствор > эмульсия > суспензия аморфных частиц > микрокристаллическая суспензия и природы вспомогательных веществ: вода > неполярные растворители (жирные масла, синтетические заменители жирных масел - этилолеат, например).

**ВСАСЫВАНИЕ ЧЕРЕЗ КОЖУ:** через эпидермис хорошо проникают только липидорастворимые соединения, а ионы и нерастворимые в липидах вещества проникают в дерму медленно, минуя липидный барьер эпидермиса, через волосяные

луковицы и сальные железы. Дерма проницаема для липидорастворимых и для полярных водорастворимых соединений.

На всасывание веществ через кожу существенное влияние могут оказывать такие фармацевтические факторы как вид лекарственной формы (раствор > эмульсия > суспензия), природа вспомогательных веществ (природа основы, ПАВ, физическое состояние лекарственного вещества).

Всасывание через кожу используется не только для местного воздействия, но и для оказания общего (системного эффекта). Так, разработана мазь нитроглицерина, трансдермальный пластырь с нитроглицерином для купирования и предупреждения приступов ишемической болезни сердца. Скорость всасывания лекарственного вещества из такого пластыря ("Трансидерм") регулируется полимерной мембраной.

**ВСАСЫВАНИЕ В ЛЕГКИХ** лучше всего происходит для газообразных и летучих веществ и лекарственных веществ, находящихся в молекулярном, ионном, а также микрокристаллическом состоянии с величиной частиц до 50 мкм. Вещества в форме аэрозолей всасываются в бронхах и альвеолах посредством простой диффузии.

Таким образом, на скорость и полноту всасывания лекарственных веществ оказывают влияние целый ряд фармацевтических факторов: простая химическая модификация лекарственного вещества (соль, эфир, основание и т.д.); изменение физического состояния (аморфность, кристаллическая структура, сольватация,

дисперсность, полиморфизм); отсутствие или использование вспомогательных веществ, их природа, количество; лекарственная форма; характер производственных процессов и др.

Кроме этого, на скорость и степень всасывания лекарств могут оказать влияние все те переменные факторы, которые изменяют либо рН, а, следовательно, и степень диссоциации веществ, либо время контакта лекарственного вещества со слизистой оболочкой (время, за которое происходит эвакуация из желудка и время прохождения через кишечник). Например, на всасывание лекарств могут оказать влияние прием пищи (ее состав, объем, температура), и одновременное введение других лекарств (о чем мы будем говорить на 5 лекции). То же самое справедливо и в отношении таких экзогенных факторов как тревога, стресс, количество выпитой воды (которая влияет на моторику желудочно-кишечного тракта).

На скорость поступления лекарственных веществ в кровь, а также на ответную реакцию организма могут оказать влияние индивидуальные особенности субъекта: масса тела, возраст, пол, режим дня, наличие заболеваний желудочно-кишечного тракта, печени; характер патологических состояний и др.

### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ.

Лекарственные вещества, преодолев сопротивление одной или нескольких полупроницаемых биологических мембран, попадают в общий кровоток и по магистралям сосудистой системы разносятся по всему организму. В кровеносных капиллярах лекарственное вещество



приходит в соприкосновение с клетками тканей и поступает постепенно в органы со скоростью  $K_{1,2}$  до тех пор, пока не установится определенное равновесие между концентрацией вещества в тканях и жидкостях организма ( $K_{1,2}$ ;  $K_{2,1}$ ). Лекарственное вещество, содержащееся в крови, находится в диффузионном равновесии с лекарственным веществом в других органах и тканях. Вследствие этого изменение концентрации вещества в крови ведет к изменению его концентрации в органах и тканях организма. Каждое лекарственное вещество распределяется в жидкостях и тканях организма согласно определенной модели, которая в свою очередь зависит от времени и дозы. Проявление фармакологического действия наступает лишь после того когда лекарственное вещество проникает через последнюю мембрану, окружающую рецептор, и вступает с ним во взаимодействие. Для реакции с рецептором требуется минимальная концентрация, которая обозначается как минимальная эффективная концентрация. Поэтому уровень концентрации вещества в крови, который устанавливается в результате всасывания и распределения, должен быть определенным (достаточным) для осуществления терапевтического действия. Длительность действия зависит от того как долго сохраняется, так называемая МЭК - минимальная эффективная концентрация в крови.

### БИОТРАНСФОРМАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Большинство лекарственных веществ в организме претерпевают биотрансформацию – подвергаются метаболизму. Из одного и того же вещества могут

образовываться не один, а несколько метаболитов, иногда десятки, как это показано, например, для аминазина. Осуществляется биотрансформация лекарственных веществ, как правило, под контролем ферментов (хотя возможно и неферментное их превращение, например химическое - путем гидролиза). В основном метаболизирующие ферменты локализованы в печени, хотя немаловажную роль в метаболизме лекарственных веществ могут играть и ферменты легких, кишечника, почек, плаценты и др. тканей. Регулируя такие фармацевтические факторы как вид лекарственной формы (суппозитории вместо таблеток, в/в инъекция вместо пероральных лекарственных форм) можно в значительной степени избежать на первых порах прохождения вещества через печень и, следовательно, регулировать биотрансформацию.

Образование токсических метаболитов можно, также, значительно уменьшить регуляцией фармацевтических факторов. Например, при метаболизме амидопирин в печени, образуется канцерогенное вещество, диметилнитрозамин. После ректального введения соответствующих лекарственных форм этого вещества отмечается интенсивное всасывание, превосходящее в 1,5 - 2,5 по интенсивности таковое при пероральном приеме, что позволяет снизить дозировку вещества при сохранении терапевтического эффекта и снижении уровня токсичного метаболита.

Биотрансформация обычно приводит к снижению или исчезновению биологической активности, к инаktivации лекарств. Однако с учетом

фармацевтического фактора - простая химическая модификация, в ряде случаев можно достигать образования более активных или менее токсичных метаболитов. Так, противоопухолевый препарат фторафур в организме отщепляет гликозидный остаток, высвобождая активный противоопухолевый антимабиолит - фторурацил. Сложный эфир левомецетина и стеариновой кислоты безвкусен в отличие от горького левомецетина. В желудочно-кишечном тракте происходит ферментативный гидролиз неактивного эфира, а высвободившийся левомецетин всасывается в кровь. Плохо растворимый в воде левомецетин переводом в сложный эфир с янтарной кислотой (сукцинат) превращается в хорошо растворимую соль - новая химическая модификация, используемую уже и для в/м и в/в введения. В организме в результате гидролиза этого эфира, достаточно быстро отделяется сам левомецетин.

Для снижения токсичности и улучшения переносимости синтезирована простая химическая модификация изониазида - фтивазид (гидразон изониазида и ванилина). Постепенное высвобождение вследствие биотрансформации противотуберкулезной активной части молекулы фтивазида - изониазида уменьшает частоту и выраженность побочных эффектов, характерных при приеме чистого изониазида. То же характерно и для салюзиды (гидразон изониазида, полученный конденсацией его с 2-карбоксит-3, 4- диметил бензальдегидом), который в отличие от изониазида можно вводить парентерально.

## ЭКСКРЕЦИЯ (ВЫВЕДЕНИЕ) ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ

Основными путями экскреции лекарственных веществ и их метаболитов является выделения с мочой и калом, наряду с этим вещества могут выводиться из организма с выдыхаемым воздухом, с секретом молочных, потовых, слюнных и др. желез.

Регулируя соответствующим образом фармацевтические факторы для ряда лекарственных веществ можно регулировать и процессы экскреции. Так, увеличивая рН мочи (одновременным введением с лекарственными веществами - слабыми кислотами - щелочнореагирующих компонентов, таких, как натрия гидрокарбонат и др. соответствующих вспомогательных веществ можно существенно повысить выделение (экскрецию) почками ацетилсалициловой кислоты, фенобарбитала, пробеницида. Для лекарственных веществ - слабых оснований (новокаин, амфетамин, кодеин, хинин, морфин и др.) имеет место обратная картина - слабые органические основания лучше ионизируются при низких значениях рН (кислой моче), при этом они в ионизированном состоянии плохо реабсорбируются канальцевым эпителием и быстро выделяются с мочой. Введение их вместе со вспомогательными веществами, понижающими рН мочи, (алюминия хлорид, например) способствует быстрому выделению их из организма.

Многие лекарственные вещества проникают из крови в паренхиматозные клетки печени. К этой группе веществ относится левомецетин, эритромицин,

олеандомицин, сульфаниламиды, ряд противотуберкулезных веществ и др.

В клетках печени лекарственные вещества частично подвергаются биотрансформации и в неизменном виде или в виде метаболитов (в том числе и конъюгатов) выводятся с желчью или возвращается в кровь. Экскреция лекарственных веществ желчью зависит от ряда факторов, таких как молекулярная масса, совместное применение веществ усиливающих экскрецию желчи - сульфат магния, питуитрин, или секреторную функцию печени - салицилаты, рибофлавин.

Другие пути выведения лекарственных веществ - с потом, слезами, молоком и др. менее существенны для всего процесса выделения.

Исследования всасывания, распределения, биотрансформации и выведения многих лекарственных веществ показали, что способность лекарственного вещества оказывать лечебное действие является лишь его потенциальным свойством, которое может значительно изменяться в зависимости от фармацевтических факторов.

Применяя различное исходное сырье, различные вспомогательные вещества, технологические операции и оборудование, можно менять не только скорость высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы, но и скорость и полноту его всасывания, особенности биотрансформации и выделения, а в конечном итоге его терапевтическую эффективность

Таким образом, на все отдельные звенья транспорта лекарственных веществ в организме оказывают

влияние различные фармацевтические факторы. А так как терапевтическая эффективность и побочные эффекты лекарств зависят от концентрации всосавшегося лекарственного вещества в крови, органах и тканях, от длительности пребывания вещества там, от особенностей его биотрансформации и выделения, то тщательное изучение влияния фармацевтических факторов на эти процессы, профессиональное, научное регулирование этих факторов на всех стадиях создания и исследования лекарств будет способствовать оптимизации фармакотерапии – повышению ее эффективности и безвредности.

## **ГЛАВА 5**

### **ПОНЯТИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ ЛЕКАРСТВ. МЕТОДИКИ ЕЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.**

Биофармация наряду с тестом фармацевтической доступности предлагает устанавливать специфический критерий для оценки влияния фармацевтических факторов на всасываемость лекарственного средства - биологическую доступность - степень, в которой лекарственное вещество всасывается из места введения в системный кровоток и скорость, с которой этот процесс происходит.

Первоначально критерием степени всасывания лекарственного вещества был взят относительный уровень в крови, создающийся при введении вещества в изучаемой и стандартной форме. Сравнивали, как правило, максимальные концентрации лекарственного вещества. Однако такой подход к оценке всасывания веществ неадекватен по целому ряду причин.

Во-первых, потому что выраженность биологического действия многих лекарственных веществ обусловлена не только их максимальным уровнем, но и временем, в течение которого концентрация вещества превышает минимальный уровень, необходимый для реализации фармакологического эффекта. Во-вторых, эмпирическая оценка момента максимума концентрации вещества в крови может оказаться неверной. В-третьих, эта оценка может быть не точной из-за ошибок определения. Все это побудило

исследователей характеризовать степень всасывания не отдельными точками, а фармакокинетической кривой

$$C = f(t) \text{ в целом.}$$

А так как интегральное представление о кривой проще получить, измеряя площадь, ограниченную этой кривой с осью абсцисс, то и было предложено характеризовать степень всасывания лекарственного вещества величиной площади под соответствующей фармакокинетической кривой.

Отношение площадей под кривыми, полученными при введении лекарственного вещества в изучаемой и стандартной формах получило название степени биологической доступности:

$$\text{СБД} = \frac{S_x \cdot D_c}{S_c \cdot D_x} \cdot 100\% , \text{ где:}$$

$S_x$  - площадь под ФК-кривой для исследуемого вещества в изучаемой лекарственной форме;

$S_c$  - площадь под ФК-кривой для этого же вещества в стандартной лекарственной форме;

$D_c$  и  $D_x$  – соответственно дозы вещества в испытуемой и стандартной лек. формах.

Исследования биологической доступности проводятся в виде сравнительных экспериментов “in vivo”, в которых лекарство сравнивается со стандартной (наиболее доступной) лекарственной формой этого же лекарственного вещества.

Различают абсолютную и относительную биологическую доступность. В качестве стандартной лекарственной формы, при определении

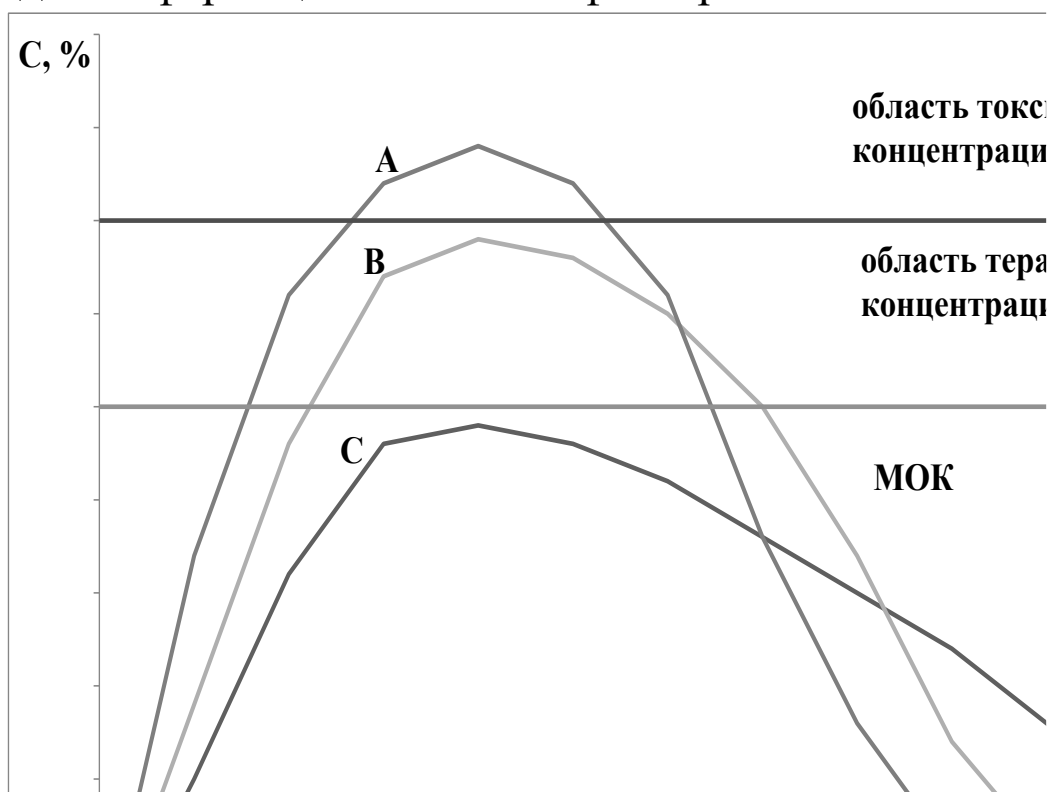


«абсолютной» биологической доступности применяется раствор для внутривенного введения. Внутривенная инъекция дает наиболее четкие результаты, так как доза поступает в большой круг кровообращения и биологическая доступность препарата в этом случае является наиболее полной - практически стопроцентной.

Однако, более распространено и, возможно, более целесообразно определение относительной биологической доступности. При этом стандартной лекарственной формой, как правило, служит раствор для внутреннего употребления и лишь в случаях, когда вещество нерастворимо или неустойчиво в водном растворе может использоваться другая лекарственная форма для приема внутрь, которая хорошо охарактеризована и хорошо всасывается, например, суспензия микронизированного вещества или микронизованный препарат, заключенный в желатиновую капсулу.

Опыт биофармации показал, что характеристика всасывания лекарственного вещества степенью, в которой оно всасывается, недостаточна. Дело в том, что даже при полном всасывании лекарственного вещества его концентрация в крови может не достигать минимального эффективного уровня, если скорость всасывания невелика по сравнению со скоростью выделения (элиминации) этого вещества из организма. На рис. (рис 5.1.) представлены некоторые из возможных ситуаций, возникающих при введении препаратов А, В, С, содержащих одинаковую дозу одного и того же лекарственного вещества,

различающихся примененными в процессе их создания фармацевтическими факторами.



*Рис. 5.1. Изменение концентрации лекарственного вещества в биологической жидкости после введения лекарственных форм, различающиеся фармацевтическими факторами.*

При введении препарата А и В концентрация лекарственного вещества в крови превышает минимальную эффективную концентрацию (МЭК) в первом случае больше, чем во втором, а при введении препарата С концентрация лекарственного вещества так и не достигает минимальной эффективной концентрации, хотя величины площадей под ФК-кривыми во всех 3-х случаях одинаковы. Таким образом, видимые различия в фармакокинетике лекарственного вещества после его введения в формах

А, В, С обусловлены неодинаковой, скоростью всасывания. Вот почему при определении биологической доступности с 1972 г. (Riegelman L.) введено обязательное установление и скорости всасывания, т.е. скорости, с которой вещество поступает из места введения в системный кровоток.

Таким образом, в определении биологической доступности нашли свое отражение интегральный (степень всасывания) и кинетический (скорость всасывания) аспекты оценки процесса всасывания.

При определении биологической доступности производят последовательный забор проб необходимых жидкостей (крови, мочи, слюны, лимфы и др.) в течение строго обусловленного периода времени и определяют в них концентрацию вещества (см. учебник Муравьева И.А., 1960 г., ч.1, стр.295, I и 2 абзацы - определение БД на здоровых добровольцах).

Пробы для определения биологической доступности берут из различных мест в зависимости от терапевтического применения лекарственных веществ. Обычно для этого используют венозную и артериальную кровь или мочу. Имеются, однако, лекарства, биологическую доступность которых целесообразнее определять на месте фактического воздействия лекарственного вещества. Например, лекарства, которые действуют в желудочно-кишечном тракте или лекарственные формы для нанесения на кожные покровы.

Полученные данные содержания веществ (или их метаболитов) в биожидкостях вносят в таблицы, на основании которых строят графики зависимости концентрации лекарственного вещества в

биожидах от времени ее обнаружения - (ФК-кривые)  $C = f(t)$ .

Таким образом, любая разница в биологической доступности сравниваемых лекарств отражена в кривой концентрации веществ в крови или в схеме его выделения с мочой. При этом надо учитывать, что на концентрацию лекарственного вещества в крови влияют и другие переменные факторы: физиологические, патологические (эндогенные) и экзогенные.

Поэтому, чтобы повысить точность исследований необходимо учитывать все переменные величины. Влияние таких факторов как возраст, пол, генетические различия в метаболизме лекарственных веществ, а также наличие патологических состояний, можно в значительной степени контролировать с помощью метода «перекрестного эксперимента».

Влияние факторов, которые непосредственно могут быть проконтролированы исследователем (прием пищи, одновременное введение или прием других лекарств, количество выпитой воды, рН мочи, физическая активность и др.) доводят до минимума путем строгой стандартизации условий эксперимента.

## МЕТОДЫ ОЦЕНКИ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ДОСТУПНОСТИ. ОЦЕНКА СТЕПЕНИ ВСАСЫВАНИЯ. ИССЛЕДОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ОДНОКРАТНОЙ ДОЗЫ.

Степень всасывания чаще определяется по результатам исследования содержания вещества в крови после однократного его назначения.

Преимущества этого метода в том, что при применении однократных доз здоровые люди в меньшей степени подвергаются воздействию лекарства.

Однако концентрацию лекарственного вещества нужно проследить минимально в течение трех полупериодов его нахождения в организме (или дольше). При внесосудистных способах введения препарата необходимо установление времени ( $t_{\max}$ ) достижения максимальной концентрации –  $C_{\max}$ .

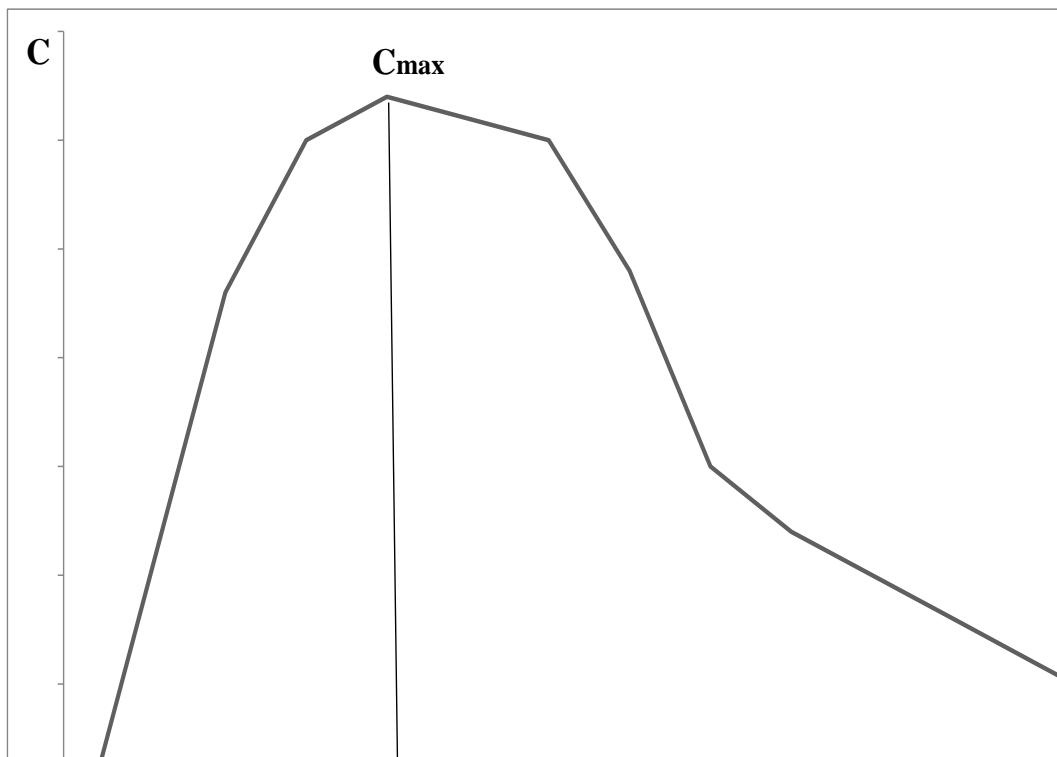
Для построения кривой  $C = f(t)$  зависимости концентрации веществ в крови от времени необходимо получить, по крайней мере, три точки на восходящей и столько же на нисходящей ветвях кривой. Поэтому требуется большое количество проб крови, что является определенным неудобством для лиц, участвующих в опыте.

Расчет степени биологической доступности ведут по формуле:

$$\text{СБД} = \frac{S_x \cdot D_c}{S_c \cdot D_x} \cdot 100\%, \text{ где:}$$

$S_x$  и  $D_x$  - площадь под кривой и доза исследуемого вещества в испытываемой лекарственной форме;

$S_c$  и  $D_c$  - площадь под кривой и доза этого же вещества в стандартной лекарственной форме.



*Рис. 5.2. Зависимость концентрации веществ в крови от времени.*

В исследованиях степени биологической доступности с применением однократной дозы совершенно необходимы специфические и высокочувствительные аналитические методы.

К числу таких методов относятся (для, в первую очередь, летучих веществ) газовая хроматография и (для большинства растворимых фармакопрепаратов) высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) со спектрофотометрической и/или масс-спектрометрической детекцией. На данном этапе указанные методы имеют превалирующее значение как при определении качества лекарств, так и при изучении их фармакокинетических свойств.

Особое значение подобные исследования приобретают при определении эффективного использования, например, противосудорожных, антимагнийных средств или антибиотиков в условиях лечения тяжелых гнойно-септических заболеваний. В последнем случае зачастую для достижения устойчивого антибактериального эффекта требуется использование наиболее радикальных путей введения. Ранее подчеркивалось, что к числу наиболее распространённых способов применения относится внутривенное использование лекарственных средств. Однако, при необходимости создать ещё более высокие концентрации, например, антибиотиков в очаге воспаления внутриартериальное применение является более целесообразным. Сопоставление сдвигов концентрации амоксиклава (антибиотика входящего в состав аугментина) в крови оттекающей от очага хронического остеомиелита нижней челюсти при внутривенном (традиционном) и внутриартериальном путях введения показало наличие между ними существенных отличий.

Полученное методом наименьших квадратов уравнение тренда выглядит, для **внутривенного пути введения**, следующим образом:

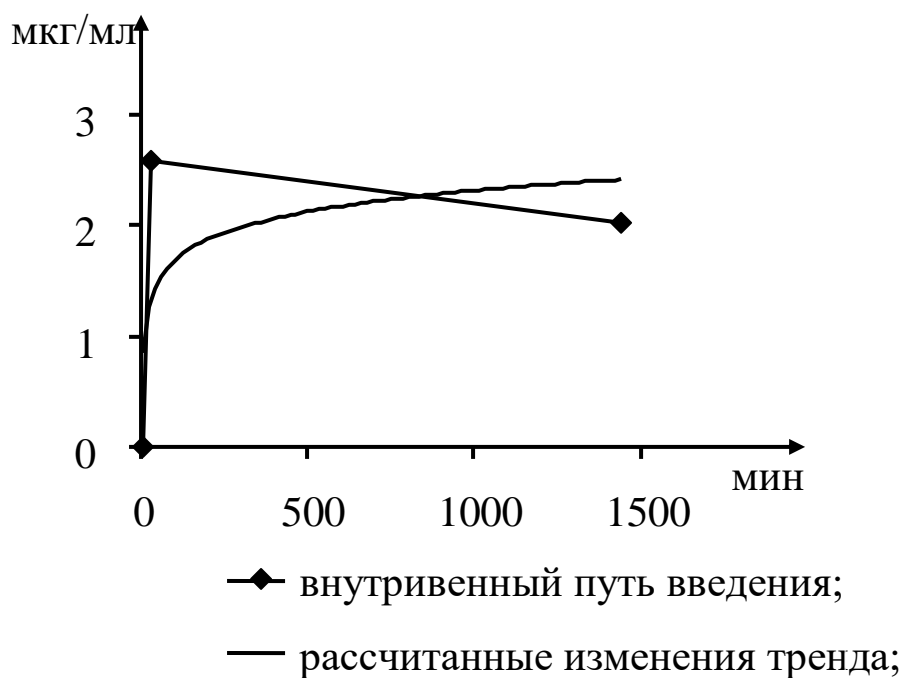
$$C = 0,766 \cdot \ln(t) + 0,41;$$

где C-концентрация амоксиклава (антибиотика, входящего в состав аугментина) (мкг/мл), t-время, прошедшее от момента введения амоксиклава до отбора пробы крови, оттекающей от нижней челюсти

на стороне локализации очага патологии,  $\ln$ -математическая функция, натуральный логарифм.

Соотношения концентраций антибиотика, установленных при внутривенном введении, и расчетных величин приведены на графике № 5.1.

Различия в концентрации антибиотика при внутривенном и внутриартериальном путях введения и в их клинической эффективности уместно проиллюстрировать на двух клинических примерах.



**График № 5.1.** Изменения концентрации аугментина в сыворотке крови больных ХООНЧ при внутривенном введении.  
Обозначения: по оси X представлено время после инъекции в мин; по оси



## У-содержание аугментина в сыворотке крови (мкг/мл).

**Пример 1.** В качестве иллюстрации приводим краткую выписку из истории болезни № 7118 больной К. А. В., 1974 года рождения, находившейся на стационарном лечении по поводу хронической стадии одонтогенного остеомиелита правой половины нижней челюсти, деструктивно-секвестрирующая форма.

Жалобы при поступлении на гноетечение из свища в правой подчелюстной области, ограниченное открывание рта, общее недомогание.

Объективно до начала лечения: у больной определялся тестоватый, умеренно болезненный отек размером 3х2 см в правой подчелюстной области. Кожа над отеком умеренно гиперемирована, в складку собирается, в центре втянутый свищ со скудным гнойным отделяемым желтоватого цвета. Рот открывает до 2 см. Слизистая переходной складки правой половины нижней челюсти отечна и гиперемирована.

Под наркозом произведена секвестрэктомия правой половины нижней челюсти и стандартное медикаментозное лечение.

При наличии информированного согласия пациентки, в образцах крови, отбираемых для проведения лабораторных исследований необходимых для контроля за состоянием выздоровления больной К. А. В., было проведено определение концентрации аугментина. Антибактериальный препарат вводился в дозах внутривенно 1,2 г 2 раза в день на протяжении 7

суток, отбор образцов крови проводили до и через 5, 30 мин и 24 часа после первой инъекции изучаемого лекарственного средства. Наблюдения показали, что до первой инъекции и через 5 минут после введения аугментина в сыворотке крови, оттекающей от очага патологии, амоксиклав не определялся. Спустя 30 минут наблюдений время удержания препарата составляло 2,12 мин, а концентрация 2,716 мкг/мл (График № 5.2). Через сутки после начала антибактериальной терапии, но перед последующей инъекцией аугментина, время удержания при жидкостно-хроматографическом определении составляло 2,05 мин, а концентрация – 1,992 мкг/мл.

Результат лечения: воспалительные явления долгое время не купировались, рана зажила вторичным натяжением, открывание рта в полном объеме, отек сохранялся. В послеоперационном периоде, на фоне проводимой терапии нарушенные показатели гомеостаза проявляли отчетливую тенденцию к нормализации, и ко времени выписки из стационара они практически не отличались от показателей здоровых людей, но абсолютно полной нормализации всех показателей достигнуто не было. Больная в удовлетворительном состоянии на 32 день после хирургического вмешательства выписана на амбулаторное лечение для реабилитационных мероприятий.

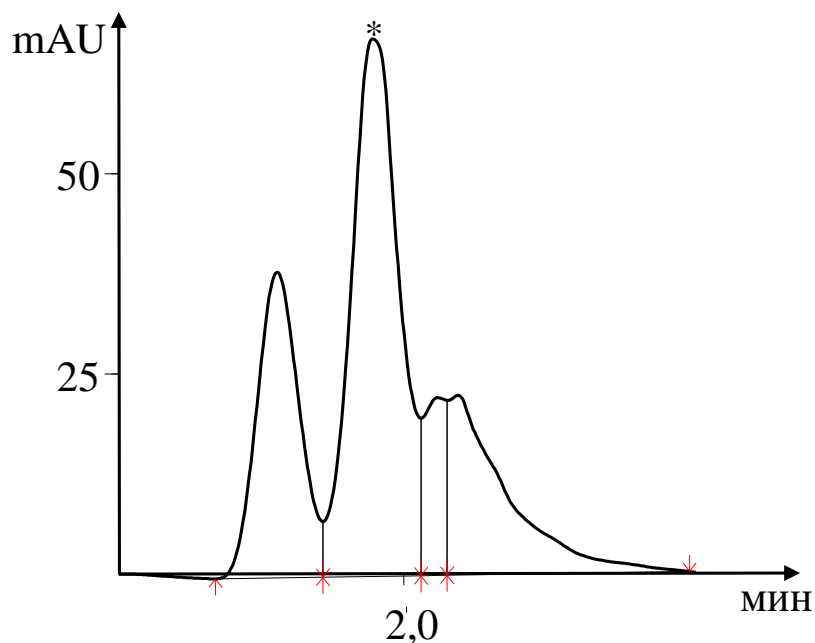


График № 5.2. Графическая запись определения концентрации аугментина в сыворотке крови больных ХООНЧ при внутривенном введении (через 30 мин).

Обозначения:

по оси X – представлена интенсивность аналитического сигнала, mAU; по оси Y – время удерживания хроматографических пиков (мин);

\* – обозначен пик, отражающий концентрацию аугментина.

Существенно отличались фармакокинетические свойства аугментина в условиях внутриартериального введения больным с хроническим остеомиелитом нижней челюсти.

Составленное методом наименьших квадратов уравнение тренда для внутриартериального способа применения амоксиклава имеет следующий вид:

$$C=13,574 \cdot t^{-0,23};$$

где  $C$ -концентрация антибактериального средства (мкг/мл),  $t$ -время после первой инъекции фармакопрепарата.

Линии тренда как для определенных в процессе клинических наблюдений, так и для расчетных величин, характеризующих внутриартериальное использование амоксиклава, приведены на графике № 5.3.

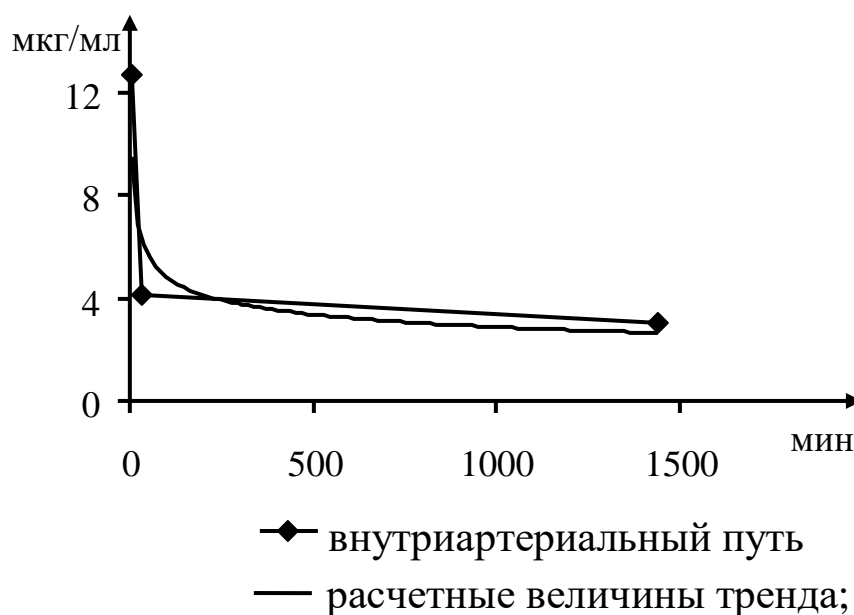


График № 5.3. Сдвиги содержания аугментина в сыворотке крови при внутриартериальном применении в условиях ХООНЧ. Обозначения: см. график № 5.1.

**Пример 2.** В качестве иллюстрации динамики содержания аугментина при внутриартериальном использовании аугментина приводим краткую выписку из истории болезни № 5722 больного В. А. О., 1962 года рождения, находившегося на стационарном лечении по поводу хронической стадии одонтогенного остеомиелита правой половины нижней челюсти.

Жалобы при поступлении на гноетечение из свища в правой подчелюстной области, ограниченное открывание рта, общее недомогание.

Объективно до начала лечения: у больного определялся тестоватый, умеренно болезненный отек размером 3x2 см в правой подчелюстной области. Кожа над отеком умеренно гиперемирована, в складку собирается. В центре втянутый свищ со скудным гнойным отделяемым желтоватого цвета. Рот открывается до 2 см. Слизистая переходной складки правой половины нижней челюсти отечна и гиперемирована.

Под наркозом выполнена операция: секвестрэктомия правой половины нижней челюсти, катеризация правой наружной сонной через поверхностную височную артерию, через которую в течение пяти дней непрерывно проводилось внутриартериальное введение антибиотика аугментина по 0,6 г в сутки.

При наличии информированного согласия больного, из крови, оттекающей от очага воспаления, были отобраны образцы, предназначенные как для проведения рутинных параклинических исследований,

необходимых для контроля за выздоровлением, так и для измерения концентрации амоксиклава.

Наблюдения показали, что через 5 минут после введения половинной дозы антибиотика в сыворотке крови, его концентрация составляла 16,22 мкг/мл со временем удержания 1,83 мин. (График 5.4). Через 30 мин аналогичные показатели соответственно равнялись 4,01 мкг/мл и 1,78 мин, а спустя 24 часа – 2,82 мкг/мл и 1,41 мин.

Результат лечения: воспалительные явления купированы, рана зажила первичным натяжением, открывание рта в полном объеме, отек рассосался, лабораторные анализы в пределах нормы. Больной в удовлетворительном состоянии выписан на амбулаторное лечение.

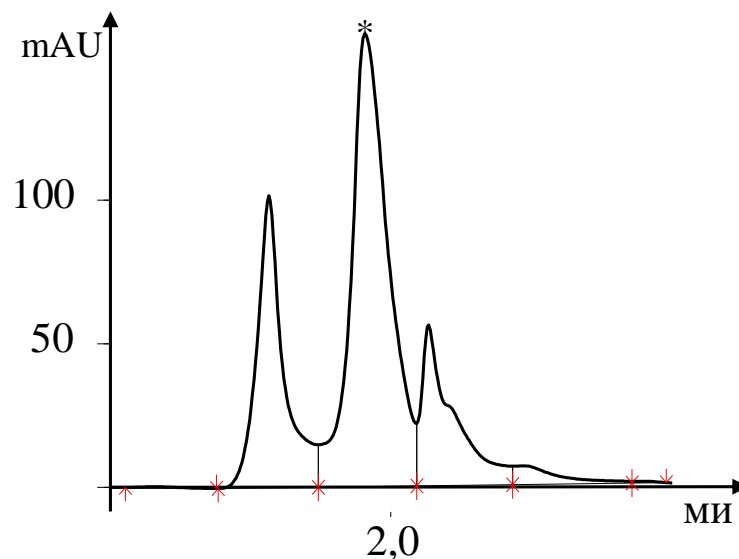


График № 5.4. Графическая запись определения концентрации аугментина в сыворотке крови больных ХООНЧ при внутриартериальном введении (через 5 мин).

Обозначения: См. график № 5.2.

Определение, по приведенным результатам, относительной биологической доступности амоксиклава при внутриартериальном введении показал, что она составляет 160,6 %. Т.е. содержание антибиотика в очаге воспаления (при снижении дозы в 2 раза) в 2,6 раз выше чем при внутривенном применении.

О большей лечебной эффективности антибиотикотерапии при использовании у второго пациента внутриартериального введения также свидетельствуют: сокращение срока стационарного лечения, ускорение заживления раны, отсутствие гнойно-септических осложнений и рецидива остеомиелита.

Вместе с тем, нужно подчеркнуть, что при обоих путях внутрисосудистого использования фармакокинетика аугментина подчиняется модели с всасыванием.

Необходимо также подробное знание фармакокинетических характеристик лекарственного вещества. Этот метод может оказаться непригодным в тех случаях, когда лекарственное вещество имеет сложные фармакокинетические свойства. Например, когда выделение с желчью сопровождается повторным всасыванием лекарственного вещества, что приводит к его циркуляции в печени.

## ИССЛЕДОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ ПОВТОРЯЮЩИХСЯ ДОЗ.

В отдельных случаях, в частности для правильной оценки степени биологической доступности лекарств, предназначенных для длительного применения, проводят исследование с повторными дозами.

Этот метод предпочтительнее в условиях клиники, где исследования проводятся на больных, получающих лекарство регулярно в соответствии с курсом лечения. По существу больной проходит лечение препаратом, эффективность которого контролируется по его содержанию в биожидкостях.

Пробы на анализ при этом методе можно получать лишь после того, как будет достигнута устойчивая концентрация вещества в крови. Она достигается обычно после 5-10 доз и зависит от полупериода нахождения вещества в организме. После достижения устойчивой концентрации вещества в крови, время достижения его максимальной концентрации становится постоянным. В этом случае определяют максимальную концентрацию для стандартной лекарственной формы, а затем через установленный интервал времени назначают вещество в исследуемой лекарственной форме и также определяют его максимальную концентрацию в крови.

Расчет степени биологической доступности ведут по формуле:

$$\text{СБД} = \frac{C_{x \max} \cdot D_c \cdot T_x}{C_{\text{ст max}} \cdot D_x \cdot T_c} \cdot 100\%, \text{ где:}$$

$C_x$  - максимальная концентрация для исследуемого препарата;



$C_{ст}$  - максимальная концентрация для стандартного препарата;

$D_x$  и  $D_c$  – дозы соответствующих препаратов;

$T_x$  и  $T_c$  - время достижения максимальной концентрации после назначения исследуемой и стандартной лекарственной формы.

Степень биологической доступности здесь может быть рассчитана и с использованием значений площади под кривой или значений максимальных концентраций. Площадь под кривой, в этом случае, измеряется в течение только одного интервала между дозами, после достижения устойчивой концентрации.

Положительной стороной методики назначения повторяющихся доз веществ является сравнительно высокое содержание вещества в крови, что облегчает проведение аналитических определений и повышает их точность.

## ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ СОДЕРЖАНИЯ ВЫДЕЛЯЕМОГО С МОЧОЙ ВЕЩЕСТВА ИЛИ ЕГО МЕТАБОЛИТА.

Определение степени биологической доступности по содержанию выделяемого с мочой вещества предусматривает выполнение ряда условий:

1) выделение хотя бы части вещества в неизменном виде;

2) полное и тщательное опорожнение мочевого пузыря при каждом заборе проб;

3) Время сбора мочи, как правило, равняется 7-10 полупериодам нахождения препарата в организме.

Именно за этот период успевает выделиться из организма 99,9% введенного лекарственного вещества. Желательны наиболее частые заборы проб на анализ, так как это позволяет более точно определить концентрацию вещества, расчет степени биодоступности ведут по формуле:

$$\text{СБД} = \frac{V_x \cdot D_c}{V_c \cdot D_x} \cdot 100\% , \text{ где:}$$

$V$  - количество выделенного с мочой неизмененного вещества после назначения исследуемой (х) и стандартной (с) лекарственной формы;

$D_x$  и  $D_c$  – дозы соответствующих препаратов.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ СКОРОСТИ ВСАСЫВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. ЭЛЕМЕНТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ.

Существующие методы оценки скорости всасывания лекарственных веществ основываются на допущении линейности кинетики всех процессов поступления, переноса и элиминации лекарств в организме.

Простейшим методом определения константы скорости всасывания является метод Dost (1953 г.), основанный на использовании соотношения между константами элиминации и всасывания и временем максимума концентрации на фармакокинетической кривой.

$$\frac{K_{\text{вс}}}{K_{\text{эл}}} = e^{(K_{\text{эл}} \cdot K_{\text{вс}}) \cdot t_{\text{max}}}, \text{ где:}$$

$e$  - основание натурального логарифма = 2,71828...;  
 $t_{\text{max}}$  - время достижения максимального уровня концентрации вещества в организме.

К этой формуле составлена специальная таблица зависимости произведения  $K_{\text{эл}} \cdot t_{\text{max}}$  и функции  $E$ , которая вычисляется затем по формуле:

$$E = \frac{K_{\text{вс}}}{K_{\text{эл}}}, \text{ отсюда } K_{\text{вс}} = K_{\text{эл}} \cdot E$$

Фрагмент таблицы и пример вычисления.

$E$	$K_{\text{эл}} \cdot t_{\text{max}}$
0,01	4,652
0,02	3,992
2,5	0,912
2,5	0,872

Так, если  $K_{\text{эл}} = 0,406$ , а  $t_{\text{max}} = 2$  часа, то их произведение = 0,912. По таблице это соответствует величине функции  $E$  2,5. Подставляя это значение в уравнение:  $K_{\text{вс}} = K_{\text{эл}} \cdot E = 0,406 \cdot 2,5 = 1,015 \text{ ч}^{-1}$ ;

Предложена также следующая формула для вычисления константы всасывания (на основе одночастевой модели; Saunders, Natunen 1973 г.)

$$K_{\text{вс}} = - \frac{\ln \left( e^{-K_{\text{эл}} \cdot t_{\text{max}}} - C_{\text{max}} \right)}{C_0 \cdot t_{\text{max}}}, \text{ где:}$$

$$e = 2,71828;$$

$C_{\max}$  - максимальная концентрация, устанавливаемая через время  $t_{\max}$ ;

$C_0$  - концентрация вещества в организме в нулевой момент времени, при предположении, что все вещество (доза) поступит в организм и мгновенно распределится в крови, органах и тканях.

Вычисление указанных величин, носящих название параметры фармакокинетики, проводят несложным графическим методом. С этой целью строят кривую фармакокинетики в так называемой полулогарифмической системе координат на оси ординат откладывают значения  $\lg C_t$  - экспериментальным путем установленные величины концентрации вещества в биологической жидкости за время  $t$ , а на оси абсцисс - время достижения этой концентрации в натуральных величинах (сек, мин или часах). Отрезок оси ординат, отсекаемый продолжением (на графике это штриховая линия) линеаризованной кривой дает значение  $C_0$ , а величина тангенса угла наклона линеаризованной кривой к оси абсцисс численно равна константе элиминации.

$$\operatorname{tg} \omega = K_{\text{эл}} \cdot 0,4343$$

По найденным значениям константы элиминации и величине  $C_0$  можно вычислить и ряд других параметров фармакокинетики для одночастевой модели.

Объем распределения  $V$  - условный объем жидкости, необходимый для растворения всей дозы введенного вещества до получения концентрации равной  $C_0$ . Размерность - мл, л.

$$V = \frac{(\text{доза})}{C_0}$$

Общий клиренс (плазменный клиренс)  $Cl_t$ , - параметр, характеризующий скорость "очищения" организма (плазмы крови) от лекарственного вещества в единице времени. Размерность - мл/мин, л/час.

$$Cl_t = V \cdot K_{эл}$$

Период полуэлиминации (полусуществования)  $T_{1/2}$  или  $t_{1/2}$  - время элиминации из организма половины введенной и всосавшейся дозы вещества.

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_{эл}}$$

Площадь под фармакокинетической кривой  $AUC^{0-8}$

$$AUC^{0-\infty} = \frac{C_0}{K_{эл}} \quad \text{или} \quad AUC^{0-\infty} = \frac{(\text{доза})}{Cl_t}$$

Это площадь фигуры на графике, ограниченной фармакокинетической кривой и осью абсцисс.

Истинный уровень максимальной концентрации  $C_{max}$  вещества в организме и время ее достижения  $t_{max}$  вычисляют из уравнения:

$$t_{max} = \frac{\ln K_{вс}}{K_{вс} - K_{эл}}$$

Из этого уравнения следует, что время достижения максимального уровня вещества в организме не зависит от дозы и определяется только соотношением между константами всасывания и элиминации.

Величину максимальной концентрации находят по уравнению:

$$C_{\max} = C_0 \cdot \left( e^{-K_{\text{эл}} \cdot t_{\max}} - e^{-K_{\text{вс}} \cdot t_{\max}} \right)$$

Определение параметров фармакокинетики и, в частности, константы скорости всасывания, для двухчастевой модели рассматривают на курсе фармакотерапии

Определение параметров ФД, БД и фармакокинетики проводятся обычно в процессе разработки или совершенствования лекарственного препарата, при сравнительной оценке одного и того же препарата, выпускаемого на различных предприятиях, в порядке постоянного контроля качества и стабильности лекарственных препаратов.

Установление биологической доступности лекарств имеет огромное фармацевтическое, клиническое и экономическое значение.

Рассмотрим материалы о влиянии различных переменных факторов на параметры фармацевтической и биологической доступности.

## ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ПОВЫШЕНИИ ФД И БД

Водные растворы в виде микстур, сиропов, эликсиров и др., как правило, обладают наиболее высокой фармацевтической и биологической доступностью активных ингредиентов. Для повышения БД отдельных видов жидких лекарственных форм строго регулируют количество и природу вводимых стабилизаторов, корректоров вкуса, цвета и запаха.

Высокой биологической доступностью отличаются и жидкие перорально назначаемые микрокристаллические (размер частиц менее 5 мкм) суспензии. Недаром водные растворы и мк-суспензии используются в качестве стандартных лекарственных форм при определении степени всасывания.

Капсулы имеют преимущество перед таблетками, т.к. обеспечивают более высокую фармацевтическую и биологическую доступность включаемых веществ. Большое влияние на скорость и степень всасывания веществ из капсул оказывает размер частиц помещенного в капсулу ингредиента, природа наполнителей (скользящих, красящих и т.д.), используемых обычно для улучшения расфасовки сыпучих компонентов в капсулы.

По данным Зак А.Ф. (1987 г.) капсулы рифампицина по 150 мг, изготовленные различными фирмами, различаются по скорости перехода антибиотика в раствор в 2-10 раз. При сравнении биодоступности капсул рифампицина, выпущенных фирмами А и Д, установлено, что количество антибиотика в крови исследуемых на протяжении 10 часов наблюдения после приема капсул фирмы А было в 2,2 раза выше, чем после приема капсул фирмы Д. Максимальные уровни рифампицина в первом случае определялись через 117 мин и равнялись 0,87 мкг/мл, во втором - через 151 мин и равнялись 0,46 мкг/мл.

Таблетки, приготавливаемые методом прессования могут в значительной степени различаться ФД и БД включенных веществ, так как состав и количество вспомогательных веществ, физическое состояние

ингредиентов, особенности технологии (виды гранулирования, давление прессования и др.), определяющие физико-механические свойства таблеток, могут значительно изменить как скорость высвобождения и всасывания, так и общее количество вещества, достигшего кровяного русла.

Так, при идентичности состава, установлено, что БД салициловой кислоты и фенобарбитала в таблетках зависела от величины давления прессования; амидопирина, альгина - от типа грануляции; преднизолона, фенацетина - от природы гранулирующей жидкости; гризеофульвина и хинидина - от материала прессующего устройства (пресс-инструмента) таблеточной машины и, наконец, параметры биодоступности фенилбутазона и хинидина в форме таблеток зависели от скорости работы таблеточной машины, запрессовывающей или полностью выдавливающей из прессуемой массы воздух.

В сложном комплексе взаимовлияния различных факторов на биодоступность веществ в форме таблеток разобраться подчас трудно. Тем не менее, во многих случаях удастся точно установить влияние конкретных факторов на параметры биодоступности. В первую очередь это касается двух важнейших стадий процесса таблетирования - гранулирования и прессования.

Стадия влажной грануляции является наиболее ответственной за изменение физико-механических свойств таблеток, химическую стабильность компонентов. Применение склеивающих, скользящих, разрыхляющих вспомогательных веществ на этой



стадии, перемешивание, контакт увлажненной массы с большим числом металлических поверхностей, наконец, смена температур в процессе сушки гранул - все это может послужить причиной полиморфных превращений лекарственных веществ с последующим изменением параметров их биодоступности.

Так, скорость и степень всасывания в ЖКТ натрия салицилата существенно различается в зависимости от того, какой тип грануляции или способ таблетирования используется в производстве таблеток. При влажной грануляции кинетика всасывания натрия салицилата характеризуется медленным повышением концентрации салицилатов в крови, которая не достигает даже минимальной эффективной концентрации (МЭК). В то же время из таблеток, полученных методом прямого прессования, отмечается быстрое и полное всасывание натрия салицилата.

Как ни при каком способе гранулирования в процессе влажной грануляции возможно течение разнообразных превращений лекарственных веществ - реакции гидролиза, окисления и др., что приводит к изменению биологической доступности. Примером может служить информация о таблетках с алкалоидами раувольфии. Влажная грануляция приводит к частичной деструкции и БД их в форме таблеток снижается практически на 20% в сравнении с таблетками, полученными прямым прессованием.

Давление прессования существенно влияет на характер связи между частицами в таблетке, на размер этих частиц, возможность полиморфных превращений и поэтому способно существенно изменять не только

ФД, но и фармакокинетические параметры и БД. Наличие крупных или прочных агрегатов частиц лекарственных веществ, малодоступных воздействию содержимого ЖКТ в конечном итоге отражается на интенсивности растворения, всасывания и уровне концентрации вещества в крови.

Так, при значительных давлениях прессования образуются крупные агломераты ацетилсалициловой кислоты, возрастает твердость таблеток и уменьшается время растворимости (высвобождения) вещества. А уменьшение растворимости малорастворимых лекарственных веществ отрицательно сказывается на их биологической доступности.

Согласно данным (Welling, 1960 г.) биофармацевтических исследований в 6 американских клиниках (штат Нью-Йорк) наблюдали увеличение частоты инсультов, после того, как стали применять таблетки с фентанилом (анальгетик) другой фирмы-изготовителя. Выяснилось, что это явление связано с изменением биодоступности у новых таблеток вследствие изменения природы вспомогательного вещества и давления прессования измельченных кристаллов фентанила.

Многие исследователи показали, что имеющиеся за рубежом в продаже таблетки дигоксина, изготовленные по различающейся технологии с применением различных вспомогательных веществ и видов грануляции, могут очень существенно различаться по биодоступности - от 20% до 70%. Проблема биодоступности таблеток дигоксина оказалась настолько острой, что в США после

биофармацевтических исследований была запрещена продажа таблеток около 40 фирм-изготовителей, поскольку их параметры биодоступности оказались весьма низкими. Кстати, таблетки дигоксина, выпускаемые в СНГ, оказались по биодоступности на уровне лучших мировых образцов (Холодов Л.Е. и др., 1982 г.).

Нерационально осуществленный подбор переменных (технологических) факторов при производстве таблеток может стать причиной усиления побочного действия, присущего данному лекарственному веществу. Так, в случае с ацетилсалициловой кислотой, вызывающей, как известно при приеме внутрь желудочные и кишечные кровотечения, наиболее значительные кровотечения - 2; 3 мл ежедневно в течение 7 дней отмечается после назначения таблеток, спрессованных без буферных добавок, а для так называемых "забуференных" - только 0,3 мл.

Для нашей страны проблема биоэквивалентности таблетированных препаратов не так актуальна, как за рубежом, поскольку таблетки одного наименования выпускаются одним или реже двумя-тремя предприятиями по одинаковому технологическому регламенту. Продукция поэтому оказывается однородной по всем параметрам, включая и биодоступность.

При усовершенствовании технологии, замене одних вспомогательных веществ другими и пр. проводятся обязательные исследования биодоступности веществ из таблеток. Например, при изготовлении таблеток нитроглицерина

тритурационным методом биодоступность стала в 2,1 раза больше, чем у таблеток, получаемых по прежней технологии, причем время достижения максимальной концентрации в крови равнялось уже 30 мин (ранее 3 часа), (Лепяхин В.К., и др., 1982 г.).

За рубежом наиболее значительные различия в биодоступности веществ в форме таблеток, обнаружены, кроме дигоксина, для хлорамфеникола, окситетрациклина, тетрациклина, гидрохлортиазида, теofilлина, рибофлавина и некоторых др.

Поэтому при закупке по импорту или воспроизводстве технологии таблеток по лицензиям возникает также необходимость установления параметров фармацевтической и особенно биологической доступности. Для примера приводим результаты исследования (Холодов Л.Е. и др., 1982 г.) биодоступности противосклеротического вещества 2,6-пиридиндиметанол-бисметилкарбамат из его таблеток-аналогов по 0,25: пармидина (улучшение микроциркуляции при атеросклерозе сосудов мозга и сердца) (СССР), ангинина (Япония) и продектина (Венгрия). Установлено, что концентрация вещества в сыворотке крови при приеме пармидина и ангинина приблизительно одинакова, в то же время прием продектина приводит к примерно вдвое более низкой концентрации. Кажущаяся начальная концентрация  $C_0$  и площадь под кривой "концентрация - время" у пармидина и ангинина не различаются достоверно, и примерно вдвое выше, чем у продектина. На основании полученных данных сделано заключение, что биодоступность 2,6-пиридиндиметанол-бисметилкарбамата при приеме продектина (таблетки

из Венгрии) примерно в 2 раза меньшая, чем для таблеток пармидина и ангинына.

Ректальные лекарственные формы - суппозитории, ЖРК, микроклизмы и др. Углубленными биофармацевтическими и фармакокинетическими исследованиями установлены значительные преимущества ректального назначения различных лекарственных препаратов с веществами, относящимися практически ко всем известным фармакологическим группам.

Так, для послеоперационной профилактики тромбоэмболий рекомендуются суппозитории с бутадионом, введение которых обеспечивает более высокий уровень вещества в крови и снижение числа побочных действий этого вещества, чем после перорального приема таблеток (Thuele и др., 1981 г.).

Ректальное введение индометацина, фенилбутазона обеспечивает кроме высокой биологической доступности и пролонгирование действия этих противовоспалительных средств (Тенцова Л.И., 1974 г.;Reinicre 1984-85 гг.).

Ректальное введение морфина гидрохлорида дозой 0,3 мг/кг женщинам перед гинекологическими операциями по показателю биодоступности и эффективности не уступает в/м инъекциям этого вещества (Westerling 1984).

Ректальные лекарственные формы с препаратами сердечных гликозидов представляют исключительный интерес при значительных нарушениях функции сердечнососудистой системы. Суппозитории, микроклизмы, ректоаэрозоли обеспечивают не только быстроту доставки активных ингредиентов в

организм, но и способствуют снижению их нежелательного побочного действия.

Так, строфантин и коргликон в ректальных суппозиториях (Пешехонова Л.Л., 1982-84) имеют весьма высокие значения биодоступности, при этом отмечается существенное снижение их побочного нежелательного действия, характерного для инъекционных препаратов.

Особого внимания заслуживает установление параметров биодоступности вещества в форме РЛФ для проведения вводного наркоза у детей. Ряд авторов отмечают более высокую БД флунитразепама в ректальных суппозиториях в сравнении с в/м инъекцией. Установлено, что ректальная премедикация флунитразепамом обеспечивает хорошую адаптацию детей к наркозу, без побочных проявлений.

Описаны результаты успешной премедикации у детей композициями транквилизаторов и барбитуратов в форме суппозиторий и микроклизм.

Вид суппозиторной основы, природа примененного ПАВ, физическое состояние введенного лекарственного вещества (раствор, суспензия, эмульсия), интенсивность и вид технологической переработки (плавление, выливание, прессование и др.) оказывают существенное влияние не только на скорость и полноту всасывания различных веществ из РЛФ, но и на уровень побочного действия, характерного для некоторых веществ.

Отмечается значимое влияние природы суппозиторной основы на ФД и БД аминофиллина, эуфиллина, дипрофиллина, парацетамола и др.

веществ в суппозиториях. Причем БД парацетамола в форме суппозиторий может варьировать от 68% до 87% в зависимости от применяемой технологии и суппозиторной основы (Feldman, 1985). Для ацетилсалициловой кислоты отчетливо прослеживается снижение уровня элиминации с мочой после введения больным суппозиторий, содержащих крупные кристаллы этого вещества с покрытием защитной оболочкой.

Мази - наиболее распространенная лекарственная форма в дерматологической практике. Путем введения лекарственных веществ в различные основы, применением всевозможных вспомогательных веществ (солюбилизаторов, диспергаторов, ПАВ, ДМСО и пр.) удастся резко повысить интенсивность (скорость и степень) всасывания лекарственных веществ или, наоборот, значительно уменьшить ее.

Так, сульфаниламидные вещества оказывают наибольший терапевтический эффект при введении их в эмульсионные мазевые основы. Добавлением твина-80 удастся повысить всасывание норсульфазола из мазевой основы (вазелин) с 0,3% до 16,6%. Добавками различных не ионогенных ПАВ удастся резко увеличить бактерицидное действие мазей с фенолом, некоторыми антибиотиками и сульфаниламидами.

Биофармацевтические исследования разработанных на кафедре технологии лекарств ЗГМУ мазей с фенхизолом и мази «Бутамедрол» подтвердили значительную зависимость биодоступности действующих веществ мазей от природы мазевой основы - ПЭГ - мазевая основа обеспечивала не только интенсивное высвобождение

ингредиентов, но и способствовала значительно более высокому уровню БД хиназопирина и бутадиона в сравнении с др. гидрофильными и гидрофобными основами. При сравнении импортной мази "Бутадион" (Венгрия) и разработанной на кафедре (Л.А. Пучкан) мази "Бутамедрол" достоверно установлено, что по силе противовоспалительного действия последняя превосходит импортный препарат в 1,5 - 2,1 раза благодаря научно-обоснованному выбору носителя.

Станоева Л. с соавт. подтвердили значительное влияние природы мазевой основы на биодоступность этакридина лактата в форме мази, ряд др. авторов - влияние мазевой основы на биологическую доступность дексаметазона (Moes-Henschel 1985), салициловой кислоты и др.

К примеру, при одной и той же дозе анестетика панакаина в мази, сила обезболивающего эффекта мази с ним в зависимости от природы основы колебалась от 10 до 30 раз.

Таким образом, в биофармацевтическом эксперименте установлено влияние на параметры ФД и БД и вида лекарственных форм. Степень влияния лекарственной формы на процессы высвобождения и всасывания определяются ее составом, физическим состоянием компонентов, технологическими особенностями приготовления и другими переменными факторами, что особенно проявляется для моделированных лекарственных форм. Согласно Gibaldi (1980) по фармацевтической доступности все основные лекарственные формы можно расположить в следующем порядке: растворы >



микрoкpисталлические суспензии > PЛФ > капсулы >  
таблетки > таблетки, покрытые оболочками.

## **ГЛАВА 6**

### **ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ФАРМАКОКИНЕТИКЕ. ВСАСЫВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЭТОТ ПРОЦЕСС.**

Фармакокинетика – область фармакологии, изучающая всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарственных препаратов.

Фармакокинетика исследует процессы :

1. Всасывания /анг. absorption/ - фактический перенос вещества в кровеносное русло.

2. Распределения /анг. distribution/ - распределение лекарственного вещества между различными тканями организма.

3. Метаболизм - комплекс всех химических или ферментативных реакций, происходящих в организме, что приводит к образованию одного или нескольких производных продуктов, называемых метаболитами.

4. Выделения /анг. excretion/ - процессы выделения из организма лекарственных веществ и их метаболитов с мочой, калом, желчью, потом, дыханием.

Поступление в организм и выделение из организма лекарственных веществ происходит по законам диффузии независимо от того, каким путем вводится лекарственное вещество. Прежде, чем достигнуть своего рецептора лекарственное вещество должно проникнуть через одну или несколько полупроницаемых мембран. Скорость проникновения вещества в клетку определяется уравнением:

$$\frac{dm}{dt} = KS(C - C_0), \text{ где:}$$

K - константа проницаемости;

S- площадь оболочки для проникновения;

C - C<sub>0</sub> - разность концентрации веществ между клеткой и окружающей средой.

При всем разнообразии строения и физико-химических свойств молекул проникающих веществ существует в основном два способа их проникновения в клетку:

1) через субмикроскопические / до 7 - 10 Å /, заполненные водой поры, пронизывающие протоплазму и соединяющие ее с внешней средой;

2) за счет растворения в липидах, входящих в состав протоплазмы.

Первый из указанных способов проникновения присущ для водорастворимых лекарственных веществ. Второй - для нерастворимых соединений.

Проникновение, всасывание лекарственных веществ осуществляется через белково-липидную мембрану, в которой липиды (фосфолипиды) расположены радиально, а белки - тангенциально по отношению к поверхности – это модель Даусона – Даниелли удовлетворительно объясняет три основные свойства мембраны - избирательную проницаемость для веществ, растворимых в липидах - низкое поверхностное натяжение и большое электростатическое сопротивление.

Анализ данных по изменению структуры липидно-водных систем вследствие изменения содержания воды привел к пересмотру концепции Даусона -

Даниелли и к созданию теории "динамической мембраны".

По этой теории мембраны рассматриваются как динамическая и лабильная структура, которая постоянно претерпевает сдвиги между различными фазовыми состояниями, отличающимися друг от друга различным расположением липидных молекул. Т.о., живая функционирующая мембрана - это метастабильная система, постоянно меняющая свою структуру. Модель Даусона - Даниелли не что иное, как крайнее состояние мембраны, характеризующееся термодинамической устойчивостью. По способности к пропусканию различных видов лекарств мембраны делят на 4 группы-типы со следующими механизмами проникновения лекарственных веществ через мембраны:

Мембраны 1 типа - препятствуют прохождению ионов и пропускают нейтральные молекулы, это "пассивная" диффузия, т.е. диффузия молекул по градиенту концентраций;

Мембраны 2 типа - "облегченная" диффузия – обеспечивают более интенсивную диффузию молекул за счет растворения неионизированных молекул в липидной части мембраны, ионизированные молекулы через нее не проникают;

мембраны 3 типа - "активный" транспорт - наиболее сложные, т.к. в них проводят процессы, связанные с потреблением энергии с образованием комплекса носитель - лекарственное вещество, который и проходит через мембрану, затем носитель вновь освобождается и выделяется в обратном направлении. Отличие таких мембран от мембран 2 типа

заключается в том, что в данном случае носитель претерпевает химическое изменение;

В мембранах 4 типа диффузия проходит через заполненные водой поры, при этом анионы малого размера проникают в клетки через водные каналы, катионы не проникают в эти каналы, т.к. в стенках последних располагаются положительно заряженные частицы. Существуют в этих мембранах также поры и для неэлектролитов, крупных молекул, т.е. этот вид мембраны объединяют I и 2 тип мембран. Это "конвективная" диффузия.

***Distribution*** - всасывание, распределение и выведение препаратов из организма являются взаимосвязанными процессами, протекающими во времени. Обычно распределение лекарственного вещества происходит тотчас по мере поступления его в организм в результате выравнивания его концентрации в крови и различных тканях организма.

Однако это бывает далеко не во всех случаях, имеется большое число лекарственных веществ, концентрации которых в крови и различных тканях различаются во много раз. Так при инъекциях бензилпенициллина концентрация антибиотика в ЦНС и в крови относятся как 3:100, при инъекциях тиопентала даже через 3 часа концентрация препарата в жировой ткани в среднем в 10 раз выше, чем в плазме крови.

Общепринятым в настоящее время является мнение, что лекарственные вещества оказывают лечебный эффект только в том случае, если их содержание в кровяной плазме достигает определенного предела, в противном случае эффект

отсутствует; если же этот предел значительно превышает, то может наступить нежелательное (побочное) действие, т.е. для оптимальной лекарственной терапии необходимо знать концентрацию препарата в крови и выбирая эффективно фармацевтические факторы, можно целенаправленно регулировать всасывание и распределение.

Основой целенаправленного управления вышеуказанными процессами является создание фармакокинетических моделей прохождения лекарственного вещества через организм. Результаты исследований поведения лекарственных веществ в организме наиболее компактно и достаточно полно выражается в форме математических уравнений. Так, простейшей моделью процесса поступления в организм не изменяющихся веществ, служит уравнение:

$$C = \lambda C_0 (1 - e^{-kt}), \text{ где:}$$

$C$  - фактическая концентрация вещества в организме в момент времени;

$C_0$  – исходная концентрация вещества в организме;

$k$  - коэффициент поступления, показывающий какая часть от максимально возможного количества лекарственного вещества в организме накапливается за единицу времени;

$\lambda$  - коэффициент распределения вещества между организмом и средой, из которой происходит всасывание.

Несмотря на ограниченность этой модели, она позволяет достаточно правильно описать процесс накопления ряда веществ в крови и иных жидкостях организма, особенно при небольших периодах наблюдения.

Важнейшим фармакокинетическим показателем является скорость элиминации препаратов из организма. Процесс элиминации охватывает ряд одновременно протекающих процессов, наиболее важными из которых являются метаболизм - превращение лекарственных веществ в организме в другие соединения, как правило, более полярные. Метаболизм (биотрансформация) в основном осуществляется в печени и образующиеся метаболиты выводятся из организма как правило чаще всего почками.

Фармацевтические факторы могут влиять также и на динамику метаболизма - способствовать или замедлять метаболические превращения лекарственных веществ.

Самая простая модель выделения вещества из организма представляется в виде уравнения:

$$C = C_0 \cdot e^{-\text{ЭС}t} \quad \text{ЭС}t = \text{Кэл} t, \text{ где:}$$

$C$  - концентрация вещества, выделяемая в определенный период времени  $t$ ;

$C_0$  - исходная концентрация вещества в организме после введения;

$e$  - основание натурального логарифма;

$\text{ЭС} = \text{Кэл}$  - постоянная выделения - показывает, какая часть от имеющегося в организме количества вещества выделяется за единицу времени.

С постоянными  $R_{всас}$  и  $K_{эл}$  тесно связаны другие фармакокинетические характеристики. Прежде всего - период полувыведения  $T_{50} = \frac{\ln 2}{K_{эл}}$  - промежуток времени, в течение которого выделяется половина от находящегося в организме вещества.

Кажущийся объем распределения  $V$ - тот объем, который занимало вещество в организме в состоянии равновесия при условии равномерного распределения.

Объем распределения характеризует способность лекарственного вещества проникать в различные ткани тела, связываться с биологическими компонентами и откладываться в каких либо частях организма. Рассчитывают кажущийся объем распределения по формуле:

$$V = \frac{\omega - Mt}{Ct} = \frac{\text{Доза} - Mt_{\text{мочи}}}{Ct_{\text{крови}}}, \text{ где:}$$

Доза =  $\omega$ - количество введенного лекарственного вещества;

$Mt$  - его количество, выделенное в мочу к моменту  $t$ ;

$Ct$  - концентрация в плазме в момент  $t$ .

Изучение фармакокинетических характеристик ставит на строго количественную основу проблему действия лекарственных веществ на организм и зависимости этого действия от различных факторов. Знание судьбы лекарственного вещества в биологической системе, его содержание в неизменном виде и в виде метаболитов в разных



органах и в крови в различные моменты времени - все это при сопоставлении с обнаруживаемыми эффектами позволяет давать количественную характеристику действия вещества.

## О ВСАСЫВАНИИ В ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОМ ТРАКТЕ И ДРУГИХ ОРГАНАХ И ТКАНЯХ. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ВСАСЫВАНИЕ

Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) /желудок, тонкая, толстая кишка/ отличаются друг от друга величиной рН содержимого (соков), типом ферментов и в результате – способностью абсорбировать различные лекарственные вещества. Так, желудочный сок в норме имеет  $pH = 1-3$ , содержимое двенадцатиперстной кишки -  $pH 5-6$ , а содержимое тонкого кишечника и толстой кишки -  $pH$  около 8. Так как через мембраны эпителия пищеварительного тракта проникают только неполяризованные молекулы, то следовательно, лекарственные вещества кислого характера будут лучше всасываться в желудке, а всасывание веществ основного (щелочного) характера начнется только в кишечнике, где относительно нейтральное  $pH$ . Всасывание лекарственных веществ, представляющих собой слабые кислоты или основания, будет зависеть от величины их  $pK_a$  (обратный логарифм константы ионизации  $K_a$ ), растворимости в воде или их степени измельчения для нерастворимых в воде. Большая поверхность эпителия проксимальной части тонкой кишки обеспечивает хорошее всасывание многих

лекарственных веществ, отсюда целесообразность создания кишечнорастворимых покрытий. Всасывание из толстой кишки менее эффективно выражено, главным образом по причине относительно малой площади поверхности эпителия в сравнении с тонкой кишкой.

Лекарственные вещества в пищеварительном тракте подвергаются также химическому разрушению - например, бензилпенициллин легко разрушается в кислой среде желудка, а его простая химическая модификация – феноксиметилпенициллин более стабилен и поэтому всасывается при приеме внутрь. Эритромицин также разрушается в кислой среде желудка, однако некоторые его химические модификации, а также энтеросолюбильные покрытия его лекарственных форм (фармацевтический фактор) обеспечивают его всасывание в терапевтических концентрациях.

Остановимся на краткой характеристике влияния некоторых физиологических факторов на интенсивность и полноту всасывания перорально вводимых лекарственных форм. Характер наполнения желудочно-кишечного тракта и состояние его моторики существенным образом сказываются на скорости и полноте всасывания лекарственных веществ. Так, таблетки с кишечнорастворимым покрытием в зависимости от времени их приема могут находиться в желудке от 1,5 до 5,75 часа. Кишечнорастворимые таблетки аспирина, принятые через час после завтрака остаются в желудке не менее 3 часов, а в ряде случаев 6 часов после проглатывания. Те же таблетки, принятые за 1 час до завтрака,

эвакуируются из желудка через полтора часа после назначения. Высвобождение и всасывание аспирина в первом случае может происходить спустя 3-6 часов, и во втором - спустя 1,5 часа после приёма таблеток.

Это же относится и к разным антибиотикам. Так, содержание в крови антибиотиков тетрациклинового ряда, принятых после обычного завтрака обычно на 50-80% ниже по сравнению с их содержанием в крови добровольцев, принявших эти препараты натощак.

Однако, при рекомендации приема натощак лекарств необходимо учитывать физико-химические свойства действующих веществ и особенности их всасывания. К примеру, прием рибофлавина после легкого завтрака позволяет обеспечить более полное всасывание вещества по сравнению с его назначением на пустой желудок. Объясняется это тем, что всасывание рибофлавина осуществляется в верхнем отделе тонкого кишечника. Рибофлавин, принятый после завтрака постепенно эвакуируется вместе с пищей, длительно контактируя с всасывающей поверхностью верхнего отдела тонкого кишечника, что обеспечивает более значительную абсорбцию препарата. Вообще, более длительное нахождение препарата в кишечнике создает условия, благоприятствующие более полному его всасыванию.

Лекарственный препарат, попадая в желудок, прежде всего вступает в сложное взаимодействие с муцином - вязким мукополисахаридом, выстилающим слизистые оболочки желудка и кишечника, что является серьезным препятствием для всасывания дигидрострептомицина и многих гипотензивных и антихолинергических средств,

образующих с муцином плохо всасывающиеся комплексы.

На процесс всасывания различных препаратов в желудочно-кишечном тракте существенное влияние оказывает характер питания и состав пищевой кашицы. Так, в присутствии молока и молочных продуктов резко снижается всасывание тетрациклина и его препаратов. Всасывание тетрациклинов также ухудшается при приеме пищи богатой солями железа, поэтому необходимо рекомендовать больному воздержаться от приема препаратов железа или пищи с железом в процессе лечения тетрациклиновыми препаратами. Препараты кальция, будучи приняты после еды, могут соединиться в желудке со щавелевой, уксусной, угольной кислотами, а в кишечнике с жирными кислотами и переходить в нерастворимые или очень плохо растворимые осадки, которые не всасываются.

С другой стороны всасывание гризеофульвина резко возрастает в случае его назначения с жирной пищей. Предварительный прием жирной пищи приводит к значительному увеличению уровня гризеофульвина в сыворотке крови.

Любая пища замедляет всасывание сульфаниламидов, пенициллина, оксациллина, ампициллина, эритромицина, линкомицина.

Лекарства нередко смешивают с различными соками и напитками для облегчения их введения. При подслащивании лекарств сиропами резко замедляется всасывание хлорида кальция, амидопирин, тетрациклина, изониазида.

Алкогольные напитки оказывают отрицательное влияние на судьбу лекарственных препаратов в организме. Алкоголь потенцирует действие гистамина, барбитуратов, трициклических антидепрессантов. Алкоголь повышает токсичность барбитуратов более, чем на 50%. Вина обладают буферной способностью и всасываются медленнее. Они содержат ряд веществ, которые могут взаимодействовать с лекарственными препаратами.

Обычная пища растительного и животного происхождения может содержать вещества, активные в фармакологическом отношении, среди них серотонин (арахис, бананы, крапива), ДОФА (фасоль), оксалаты (ревень, шпинат, сельдерей), тирамин (сыры, пиво, печень цыплят). В пище могут находиться пестициды и многие другие вещества. Поэтому взаимодействие лекарств с пищей, включая и желудок и кишечник, происходит по химическим и физическим закономерностям.

Действие фармакологически активных веществ, присутствующих в некоторых компонентах пищи, может изменять действие некоторых лекарственных препаратов. Отчетливо это наблюдается при введении препаратов-ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) - сиднофен, индопан, паргилин, фенелзин, ниаламид и приеме пищи, содержащей большое количество тирамина и др. аминов. Последние угнетают действие ингибиторов МАО, что приводит к накоплению аминов в организме. Имеются сообщения о нескольких смертельных случаях от такого взаимодействия, происшедших в результате спазма сосудов и последующего гипертонического криза.

Таким образом, содержащая тирамин пища (сыры, брынза, рислинг, херес, пиво, маринованная и копченая сельдь) вызывают нежелательные явления при приеме ингибиторов моноаминоксидазы (паргилин, фенелзин, ниаламид).

На лекарственные вещества существенное влияние оказывают желчные кислоты и их соли. Они могут повышать растворимость ряда лекарственных препаратов и в то же время способны образовывать труднорастворимые и невсасывающиеся компоненты с такими препаратами, как неомицин, нистатин, полимиксин.

И все-таки, на современном этапе фармакотерапии можно считать оправданным и рациональным соблюдение общего правила: лекарственное средство, предназначенное для резорбтивного действия, рационально назначать натощак, т.е. за 30-60 минут до еды.

Желчегонные средства рационально назначать за 5-10 минут до еды, с тем расчетом, чтобы они продвинулись в двенадцатиперстную кишку раньше пищи и включили к деятельности аппарат желчеотделения к моменту поступления в нее пищи.

После еды рационально назначать жирорастворимые препараты (гризеофульвин, витамин А), соли калия, брома, натрия, восстановленное железо (натощак ионизированные соли нельзя!), а также ряд препаратов, в отношении которых известна устойчивость их к кислой среде желудка и щелочной среде кишечника.

Всасывание в прямой кишке происходит со значительной скоростью, для многих лекарственных

веществ не уступает по интенсивности в/м всасывания, а в некоторых случаях (сердечные гликозиды, некоторые алкалоиды и др.) приближается к внутривенному. Существенное влияние на всасывание лекарственных веществ в прямой кишке оказывают фармацевтические факторы, особенно применяемые вспомогательные вещества - ПАВ, загустители, диспергирующие и др. – влияющие на проницаемость стенки прямой кишки не защищенной, как это имеет место в желудке, слоем мукополисахаридов.

Всасывание в мышцах. При введении в мышцу водных растворов лекарственных веществ наблюдается их быстрое всасывание в кровь. Из масляных растворов липофильные вещества всасываются медленно, образуя депо. Всасывание здесь зависит от физического состояния вводимых лекарственных веществ: раствор > эмульсия > суспензия аморфных вещества > микрокристаллическая суспензия и природы вспомогательных веществ:

Вода > неполярные растворители (жирные масла, синтетические заменители жирных масел - этилолеат, например).

Всасывание через кожу. Через эпидермис хорошо проникают только липидорастворимые соединения, а ионы и нерастворимые в липидах вещества проникают в дерму медленно, минуя липидный барьер эпидермиса, через волосяные луковицы и сальные железы. На всасывание веществ через кожу существенное влияние могут оказывать такие фармацевтические факторы, как вид лекарственной

формы (раствор > эмульсия > суспензия), природа вспомогательных веществ (природа основы, ПАВ, физическое состояние лекарственного вещества).

Всасывание через кожу используется не только для местного воздействия, но и для оказания общего (системного) эффекта. Так, разработана мазь нитроглицерина, трансдермальный пластырь с нитроглицерином для купирования и предупреждения приступов ишемической болезни сердца. Скорость всасывания лекарственного вещества из такого пластыря ("Трансидерм") регулируется полимерной мембраной.

Всасывание в легких, лучше всего проходит для газообразных и летучих веществ, находящихся в молекулярном, ионном микрокристаллическом состоянии с величиной частиц до 5,0 мкм. Вещества в форме аэрозолей всасываются в бронхах и альвеолах посредством простой диффузии.



## **ГЛАВА 7**

### **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ИНГРЕДИЕНТОВ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И БИОЛОГИЧЕСКАЯ ДОСТУПНОСТЬ**

Научно-обоснованное, рациональное сочетание ингредиентов лекарственного препарата способствует повышению БД и, следовательно, терапевтической эффективности лекарств. И, наоборот, недостаточно обоснованное сочетание компонентов лекарства может нанести ущерб всему комплексу лечения, либо не даст ожидаемого лечебного действия. В последние годы участились сообщения о взаимодействии между лекарственными, лекарственными и вспомогательными ингредиентами препаратов, приводящие не только к изменению параметров ФД и БД, но и различным нежелательным эффектам иногда даже со смертельным исходом.

Причиной изменения параметров БД могут явиться:

1. Биофармацевтическое взаимодействие.
2. Фармакокинетическое взаимодействие.
3. Фармакодинамическое взаимодействие.

Под биофармацевтическим взаимодействием подразумевается взаимодействие ингредиентов в системе лекарственной формы с комплексообразованием, адсорбцией, включая хемосорбцию и другими явлениями, влияющими на скорость и степень высвобождения и всасывания действующих веществ.

Под фармакокинетическим взаимодействием подразумевается такое, при котором происходит изменение процессов поступления, распределения, биотрансформации и выделения (экскреции) веществ, т.е. изменение транспорта лекарственных веществ в организме.

Фармакодинамическое взаимодействие приводит в итоге к аддитивному или синергическому эффекту, рассматривается подробно на курсе фармакотерапии и фармакологии.

1. Биофармацевтическое взаимодействие чаще всего сопровождается образованием различных по своей устойчивости комплексов «лекарственное вещество - лекарственное вещество» и «лекарственное вещество - вспомогательное вещество». Интенсивность технологических процессов, физическое состояние лекарственных и вспомогательных веществ, природа вспомогательных веществ, применяемых в производстве лекарственных форм могут существенно влиять на реакции комплексообразования, ускоряя или замедляя их.

Так, образование труднорастворимого комплекса лежит в основе резкого снижения растворимости и всасывания фенобарбитала в присутствии гексилрезорцинола, фенобарбитала и теофиллина, левомецетина и поливинилпирролидона, амфетамина и NaКМЦ, что сказывается на параметрах ФД и БД указанных лекарственных веществ и соответственно, на фармакотерапевтическом эффекте.

Аналогичное явление имеет место при сочетании инсулина с поливинилпирролидоном, гепарина с КМЦ, кальция дифосфата и тетрациклина, вследствие

комплексообразования отмечается изменение скорости и степени высвобождения и скорости всасывания.

В других случаях в результате реакций комплексообразования в системе лекарственной формы могут образоваться соединения, характеризующиеся высокой степенью растворимости и биологической доступности. Такие комплексы образуют, например, норсульфазол, хлорамфенихол и мочевины, гризеофульвин и янтарная кислота, салициловая кислота и кофеин, бензокаин и кофеин, резерпин и дезоксихолевая кислота, преднизолон и поливинилпирролидон, тестостерон и лактоза.

Особое место в процессах, вызывавших биофармацевтическое взаимодействие, отводится ПАВ: в зависимости от физико-химических свойств и концентрации эти вещества вследствие взаимодействия с лекарственными веществами могут увеличить скорость растворения, замедлить или даже полностью блокировать поступление лекарственных веществ из лекарственной формы в раствор, в организм. Например, эмульгатор №1 резко повышает скорость и степень высвобождения мефенамовой кислоты из суппозиториев, а гидрированный ланолин - замедляет, натрия лаурилсульфат ускоряет высвобождение строфантина, пенициллина и гризеофульвина.

Таким образом, все случаи так называемого биофармацевтического взаимодействия требуют тщательного изучения не столько ввиду опасности несовместимости (химической, физической), сколько в связи с возможным изменением ФД и БД лекарств.

2. Фармакокинетическое взаимодействие и биологическая доступность.

Взаимодействие различных лекарственных веществ на различных этапах транспорта (всасывания, распределения, биотрансформации и выделения) играет важную роль для биологической доступности, существенно влияя на эффективность лечения.

Под фармакокинетическим взаимодействием (interaction) объединено несколько типов взаимодействия:

- взаимодействие на этапе всасывания веществ с места их введения;
- взаимодействие во время циркуляции в организме;
- взаимодействие в процессе метаболизма в организме;
- взаимодействие при выделении из организма.

Результаты взаимодействия по 1 типу (на этапе всасывания) существенно влияют на основные параметры БД (степень и скорость всасывания), результаты взаимодействия по остальным вышеуказанным типам вызывают изменение фармакокинетических показателей и в конечном итоге тоже влияет на эффективность фармакотерапии. Эти типы взаимодействия детально рассматриваются на курсе фармакотерапии.

Рассмотрим данные о взаимодействии лекарственных веществ на этапе их всасывания.

Взаимодействие между лекарственными веществами может происходить уже после их приема внутрь в ЖКТ и приводить к изменению интенсивности их всасывания. Так, установлено, что

препараты, содержащие ионы 2-х валентных металлов ( $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Mo}^{2+}$ ), задерживают всасывание тетрациклиновых антибиотиков: концентрация в крови тетрациклина снижается на 40-50%, окситетрациклина на 50-60%, метациклина на 80-85%, доксициклина на 80-90%, чем при приеме этих антибиотиков без сернокислого железа.

Достоверно установлено, что всасывание тетрациклиновых антибиотиков в ЖКТ снижается и при приеме антацидных средств и других препаратов содержащих ионы магния, алюминия, кальция.

Эти же препараты (например, альмагель, ди-гель) тормозят всасывание и скорость наступления эффекта при одновременном приеме их с сердечными гликозидами - дигоксином, дигитоксином и др. Указанное взаимодействие в конечном итоге неблагоприятно может сказаться на лечении сердечной недостаточности.

Препараты, изменяющие рН содержимого желудка и (или) кишечника, могут, изменяя кислотно-основное равновесие отдельных лекарственных веществ, изменять скорость и полноту всасывания их при приеме внутрь. Так, применение натрия гидрокарбоната повышает всасывание фосфомицина в 2-7 раз, сульфаниламидного препарата судьфаметрола в 2-3 раза. Максимальная концентрация последнего в крови отмечается уже через 1 час, тогда как без приема натрия гидрокарбоната только через 5 часов.

Введение рифампицина с соляной кислотой у больных менингитом способствует достижению более высоких уровней этого вещества в сыворотке крови и спинномозговой жидкости.

Ацетилсалициловая кислота существенно снижает биологическую доступность индометацина и противоревматического вещества диклофенака при одновременном пероральном применении. То же и дигоксина.

Применение ПАСК приводит к значительному (примерно вдвое) снижению всасывания рифампицина в ЖКТ: максимальная концентрация этого антибиотика в крови снижается с 8,0 до 3,8 мкг/мл, время достижения максимума в крови увеличивалось с 2 до 4 часов, площадь под фармакокинетическое кривой снижалась с 40 до 19 мкг.ч.мл<sup>-1</sup>. Имеются также данные о снижении всасывания рифампицина и под воздействием изониазида.

Некоторые лекарственные вещества повышают всасывание других, так, под влиянием кофеина повышается всасывание феноксиметилпенициллина и фенетициллина. Противовоспалительный препарат оксифеназон также повышает всасывание феноксиметилпенициллина.

Механизмы взаимодействия лекарственных веществ на этапе их всасывания достаточно разнообразны. Например, антибиотики, применяемые внутрь, нарушают жизнедеятельность микрофлоры кишечника и в результате этого тормозят биосинтез ряда витаминов, в том числе витамина К кишечными бактериями. Такое действие может повышать терапевтический эффект и одновременно токсичность антикоагулянтов непрямого действия.

Эритромицин, тетрациклин и ряд других антибиотиков вследствие влияния на кишечную микрофлору снижают инактивацию сердечных

гликозидов в ЖКТ, таким образом повышается концентрация последних в крови.

Существенно изменяют всасывание лекарственных веществ те препараты, которые влияют на энзимотранспортные системы. Так, аллопуринол блокирует ферментативную систему, которая препятствует всасыванию железа. Поэтому его нельзя вводить с препаратами железа, так как избыточное всасывание железа и перенасыщение им организма может привести к гемосидерозу.

Активированный уголь после перорального приема адсорбирует на своей поверхности многие вещества в ЖКТ, которые вследствие этого не всасываются и экскретируются с фекалиями. Поэтому его применяют при лечении отравлений, когда лекарственные или токсические вещества еще не успели всосаться.

Для лекарственных веществ с интенсивной почечной циркуляцией - фенобарбитала, бутадiona, карбамазепина и др., применение угля также может ускорить выделение их за счет адсорбции той части веществ, которая в процессе циркуляции выделяется с желчью в просвет кишечника.

Взаимодействие лекарственных веществ во время транспорта в организме обуславливается чаще всего быстрым разрушением и выделением вещества вследствие активной индукции метаболических процессов одним из веществ или из-за конкурентного взаимодействия лекарственных веществ за центры связывания на сывороточных белках.

Одним из активных индукторов метаболизма лекарственных веществ, усиливающих их

биотрансформацию и снижающих биологическую доступность, а, следовательно, и терапевтический эффект, является фенобарбитал. В частности, в условиях одновременного назначения он может резко снизить концентрацию в плазме крови сердечных гликозидов, дексаметазона, антикоагулянтов непрямого действия с фенобарбиталом для достижения желаемого свертывания крови требуются более высокие дозы антикоагулянтов.

Не рекомендуется применять комбинацию фенобарбитала с анальгином при лихорадке у больных с склонностями к судорогам или комбинацию его с дифенином при эпилепсии.

Установлено значительное влияние некоторых веществ на связывание одновременно назначаемых других лекарственных средств с различными тканями. Типичным и хорошо изученным примером такого типа взаимодействия является хинидин, его влияние на уровни дигоксина в тканях и, соответственно, на его фармакокинетику. Хинидин вытесняет дигоксин из мест его связывания в тканях. В результате при совместном приеме внутрь обычных доз этих веществ уровень дигоксина в крови больных возрастает, а в тканях, в том числе в миокарде - снижается.

Применение лекарственных веществ, вступающих в конкурентные взаимодействия за места связывания на молекуле белка и вызывающих снижение величины связывания количеств препарата, может привести к повышению концентрации последнего в крови и, следовательно, к изменению показателей биологической доступности. Под влиянием препарата против эпилепсии вальпроата натрия уровень



нейроаналептика свободного фентанила в плазме возрастает в 1,5 раза.

Повышенная экскреция с мочой цефоперазона и цефазолина при совместном применении объясняется снижением связывания их белками сыворотки и увеличением уровня свободного антибиотика, который и выводится почками.

Бензилпенициллин и ампициллин повышают связывание белками сыворотки крови сульфалена и не влияют на связывание сульфадиметоксина, что следует учитывать в качестве фактора повышения биологической доступности, отмечаемого при совместном введении.

Такие различия в действии пенициллинов на кинетику сульфаниламидов обуславливаются влиянием антибиотиков на процесс ацетилирования сульфаниламидов, который, в свою очередь, зависит от степени изменения связывания сульфаниламидов белками.

Взаимодействие лекарственных веществ в процессе их метаболизма в организме характерно для сочетаний антибиотиков с принимаемыми внутрь стероидными контрацептивами. Так, рифампицин в дозе 0,45 -- 0,6 г вызывает существенное уменьшение площади под фармакокинетической кривой стероида норетистерона с 37,8 до 21,9 нг.ч.мл<sup>-1</sup>, а также снижение времени полувыведения  $T_{1/2}$  вещества в крови с 6,2 ч до 3,2 ч.

Рифампицин вызывает также снижение времени полувыведения антипирина из плазмы крови с 9,8 ч до 7,3 ч, повышение экскреции с мочой эндогенного 6-β-оксикортизола. Объясняется последнее тем, что

антибиотик уменьшает активность процессов реабсорбции стероидов и антипирина в ЖКТ.

Имеются данные о взаимодействии других лекарственных веществ на уровне метаболизма. Например, преднизолон у слабых инактиваторов изониазида вызывает существенное увеличение константы скорости ацетилирования изониазида, возможно путем повышения активности соответствующей ацетилтрансферазы. Это является одной из причин снижения концентрации изониазида в крови людей, получавших его в сочетании с преднизолоном.

Снижением скорости ацетилирования сульфалена в организме кроликов объясняется изменение в элиминации сульфаниламида при его сочетании с бензилпенициллином и ампициллином. Аналогичное действие оказывает ацетилсалициловая кислота на кинетику сульфадиметоксина.

Взаимодействие лекарственных веществ на путях их выделения почками и печенью объясняют некоторые изменения в их фармакокинетике, наблюдаемые при комбинированном применении. Так, при введении противовоспалительного средства тандерила наблюдается повышение концентрации в крови и тканях пенициллина, цефалоспорина, рифампицина и ПАСК, которое объясняется тормозящим действием этого препарата на канальцевую секрецию. Аналогичный эффект наблюдается в опытах с бутазолидом, аналогом тандерила.

Преднизолон существенно повышает почечный клиренс изониазида у быстрых и медленных

инактиваторов изониазида, что может быть основной причиной снижения в крови концентрации противотуберкулезного препарата при совместном его применении с кортикостероидами.

Экспериментальные исследования (Яковлев В.П. и др., 1981) показывают, что фуросемид (диуретик), примененный совместно с антибиотиками группы цефалоспоринов, увеличивает содержание антибиотиков в крови вследствие снижения выведения их с мочой. Этамид (при подагре, полиартритах) также в значительной степени снижает выведение с мочой цефалоридина, цефацетрила, цефазолина, пенициллина и других веществ.

Фармакокинетическое взаимодействие веществ на путях метаболизма и экскреции тщательно изучено на примере гипогликемического сульфаниламида толбутамида. У больных, принимавших толбутамид, были отмечены гипогликемические кризы, если они принимали на этом фоне дикумарол, сульфafenазон, фенилбутазон. Значение периода полувыведения (полуэлиминации) возросло для толбутамида от 4-8 ч до 24-70 ч, а среднее значение концентрации толбутамида в крови возросло из-за этого примерно в 7 раз.

Аналогично под влиянием хлорамфеникола увеличивается продолжительность периода полувыведения дикумарола, дифенилгидантоина.

При введении кофеина совместно с фенацетином существенно замедляется скорость достижения максимального уровня кофеина в крови и замедляется его скорость элиминации. В результате вся фармакокинетическая кривая оказывается сдвинутой

вправо по оси времени, а общее количество кофеина, выделенного с мочой за 24 ч. значительно возрастает. Последнее обстоятельство связывают с угнетением N-метиляции кофеина, что является основным способом его элиминации из организма.

Практическое значение имеет уменьшение выведения почками веществ - слабых кислот при сдвиге реакции мочи в кислую сторону: барбитуратов, производных кумарина, фенилбутазона, салицилатов, большинства сульфаниламидов. Напротив, выведение следующих веществ - слабых оснований усиливается при подкислении мочи и уменьшается при ее подщелачивании: кофеин, папаверин, амфетамин, хинин, хинакрин и др. На этом основании, при отравлении барбитуратами рекомендуется принимать меры к сдвигу реакции мочи в щелочную сторону, а при отравлении амфетамином - меры, ведущие к сдвигу реакции мочи в кислую сторону.

Описаны случаи фармакокинетического взаимодействия лекарственных веществ на этапе их выделения с желчью. Фенобарбитал заметно повышает выведение эритромицина с 29 мкг/мин/кг до 67 мкг/мин/кг массы тела.

Отмечено взаимное ингибирующее влияние различных тетрациклинов на экскрецию с желчью. Рифампицин существенно задерживает выделение хлорамфеникола с желчью.

Рассмотренные случаи являются лишь единичными примерами широко распространенной фармакокинетической интеракции лекарственных веществ оказывающих значительное влияние на их биодоступность. Дальнейшее изучение этого вида

взаимодействия будет способствовать рациональной проведению фармакотерапии.

## **ГЛАВА 8**

### **ДОСТИЖЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ ПО СОЗДАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С РЕГУЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ИНГРЕДИЕНТОВ И НАПРАВЛЕННЫМ ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ. ТВЕРДЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ (ТТС)**

Лекарственная терапия неразрывно связана с проблемой выбора оптимальных лекарственных форм, в которых действующий комплекс веществ проявляет необходимый эффект и минимум нежелательных побочных действий. Одновременно с расширением и изменением ассортимента лекарственных веществ и совершенствованием методов лечения расширяется номенклатура лекарственных форм, совершенствуется их производство.

Огромное влияние на номенклатуру лекарственных форм, их технологию и жизненность оказывают не только потребность медицины, но и общий прогресс науки и техники, и связанные с этим определенные требования к лекарственным формам.

К последним относятся:

1. Соответствующие (требуемые) показатели фармацевтической и биологической доступности.
2. Необходимые скорости наступления, полнота и постоянство терапевтической эффективности.
3. Стабильность - способ сохранять свои физико-химические свойства в течение длительного срока.

4. Точность дозирования входящих ингредиентов (для дозированных лекарственных форм).
5. Возможность механизации и автоматизации производства лекарственных форм.
6. Удобство применения или введения.
7. Портативность и дешевизна.

Чем большими преимуществами обладает та или иная лекарственная форма, тем дольше она удерживается в практике фармакотерапии.

Широкие и разносторонние биофармацевтические и фармакокинетические исследования последних лет выявили недостатки традиционных лекарственных форм: короткий срок действия, вызывающий одновременно колебания концентрации вещества в биологических жидкостях и тканях; отсутствие селективности, что приводит к необходимости использования повышенных доз лекарственных веществ и опасности возникновения в связи с этим токсикоаллергических реакций; неравномерность поступления лекарственных веществ в патологический очаг; недостаточная стабильность и т.д.

Использование современных достижений технологии, химии, физико-химической механики дисперсных систем, математики и других наук создает возможность разработки новых и усовершенствования существующих лекарственных форм, получения препаратов с высокой биодоступностью, с более выраженной специфической активностью и минимальным побочным эффектом.

С этих позиций и идет пересмотр традиционных лекарственных форм и создание новых, особенно форм с контролируемым высвобождением и

выборочно направленным транспортом лекарственных веществ непосредственно к органу или тканям, с созданием в них необходимой терапевтической концентрации.

Одним из путей создания лекарственных форм с регулируемыми свойствами является создание так называемых терапевтических систем, к которым относятся разработка твердых дисперсных систем - ТДС, макромолекулярных терапевтических систем - МТС, лекарственных форм на основе мицеллообразования, магнитоуправляемых систем и др.

## ТВЕРДЫЕ ДИСПЕРСНЫЕ СИСТЕМЫ

Термины «твердая дисперсная система» (ТДС) или «соосажденная система» относятся к дисперсии одного или нескольких активных ингредиентов (лекарственных веществ) в полимерном носителе, находящемся в твердом состоянии.

Как известно, биодоступность лекарственных веществ в значительной мере зависит от фармацевтических факторов, среди которых физическое состояние (степень измельчения вещества, его полиморфизм и др.) имеет определяющее значение для труднорастворимых и гидрофобных веществ.

Уменьшение размеров частиц этих веществ, как правило, приводит к увеличению скорости растворения и всасывания, повышению биодоступности. Однако, вещества, находящиеся в состоянии сверхтонкого измельчения



(микронизированное состояние) термодинамически неустойчивы. При микронизации происходит резкое увеличение удельной поверхности частиц и вместе с тем усиление сил притяжения Ван-дер-Ваальса между молекулами, что приводит к процессам агломерации и агрегации.

Для предотвращения или замедления процессов агрегации и агломерации предложены методы введения лекарственных веществ в твердые носители-матрицы путем их сплавления с ними или растворения (с последующей отгонкой растворителя). Причем, дисперсии лекарственных веществ в твердых носителях, приготовленных традиционным механическим смешением, не относят к этому типу систем).

В качестве носителей (матрицы ТДС) применяют поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, мочевины, сахара (фруктоза, манноза, глюкоза), спирт сорбитол, янтарную и лимонную кислоты, холестерин и его эфиры и другие вещества.

Твердые дисперсные системы готовят методами:

- плавления;
- растворения;
- сочетанием этих двух методов.

**1. Метод плавления.** Смесь лекарственного вещества и водорастворимого полимера-носителя (ПЭГ, янтарная кислота, маннитол, сорбитол, мочевины, пентаэритрол и др.) нагревают до расплавления. Расплавленную массу выливают тонким

слоем на интенсивно охлажденную поверхность. При этом растворенные (однородноперемешанные) частицы лекарственного вещества фиксируются в носителе мгновенным процессом затвердевания. Твердую массу затем измельчают и просеивают.

Методом плавления приготавливают ТДС противовоспалительного средства флюмизола в ПЭГ-6000 в соотношении 1:4 (флюмизол замедляет синтез простагландинов в опытах *in vivo*, он обладает большей активностью, чем индометацин и в 470 раз активнее бутадиона). Быстрое охлаждение расплавов приводит к получению мелкодисперсных фракций флюмизола в матрице. Скорость растворения таких ТДС намного превышает скорость растворения самого флюмизола из порошкообразных смесей или высвобождения из раствора в ПЭГ-300. А концентрация флюмизола в плазме крови после приема таблеток, приготовленных из ТДС, выше и быстрее достигается максимальный уровень вещества по сравнению с порошком флюмизола (не содержащим вспомогательных веществ).

Аналогично получают ТДС с противовоспалительным средством бетаметазоном в ПЭГ-6000. При этом в ТДС с 3% содержанием лекарственного вещества бетаметазон находится в виде молекулярной дисперсии; при концентрации от 4% до 30% - микрокристаллы лекарственного вещества, диспергировались в ПЭГ-матрице; от 31% до 70% - вещество в аморфном состоянии в виде сферических частиц, а при концентрации бетаметазона, превышающей 70%, образуются гомогенные стеклообразные системы; ТДС с

молекулярной дисперсией обеспечивает наиболее быстрое и полное высвобождение бетаметазона.

Основным недостатком метода является то, что многие лекарственные вещества и полимеры-носители могут разлагаться или испаряться в процессе плавления при высоких температурах.

**2. Метод растворения.** Приготовление твердых дисперсных систем заключается в следующем: смесь лекарственного вещества и полимера-носителя растворяют в органическом растворителе с последующей его отгонкой. В качестве носителей могут быть использованы поливинилпирролидон (ПВП), дезоксихолевая кислота, пектин, холестерол и его эфиры, ПЭГ, эфиры ПЭГ со стеариновой кислотой, полиэтилен-гликоль 40 - стеарат и др.

Так, нестероидные противовоспалительные препараты бензидамина гидрохлорид и кетопрофен, содержащие в качестве носителя пектин, введены в ТДС методом растворения. Образовавшийся комплекс пектин-нестероидное средство обладал пролонгированным действием, позволил значительно уменьшить побочное действие этих препаратов после перорального введения.

Твердые дисперсии, полученные растворением гризеофульвина, фуросемида с ПЭГ-2000 и ПЭГ-40-стеарат в этаноле с последующей отгонкой последнего, обладали значительно лучшей растворимостью, чем сами порошкообразные вещества. Увеличение растворимости объясняется здесь процессом мицеллярной солубилизации.

Для получения ТДС сульфата азола в ПВП их растворяют в этаноле, который затем отгоняют в

вакууме при комнатной температуре. Сульфатазол находится в ТДС в виде комплекса с высокой скоростью растворения.

Для увеличения скорости растворения плохо растворимого противоаритмического средства аймалина используют ТДС, в которой носителем является ПВП. ТДС готовят путем растворения компонентов в хлороформе с последующей отгонкой растворителя. Скорость растворения аймалина в ТДС в 130 раз превышает скорость растворения кристаллического аймалина.

Определенные недостатки присущи и методу растворения. Они связаны с возможным влиянием растворителя на стабильность лекарственных веществ, трудностью подбора растворителя и получения кристаллических форм твердых дисперсий.

**3. Комбинированный метод.** Твердое лекарственное вещество растворяется в соответствующем растворителе (при этом суммарная масса лекарственного вещества и растворителя не должна превышать 10% от массы всей твердой дисперсной системы) с последующим включением этого раствора в расплавленные носители (например, в ПЭГ при температуре расплава около 70°C) без удаления растворителя. Затем быстро охлаждают расплав, измельчают его и просеивают. Таким методом получают ТДС с противодиабетическим веществом хлорпропамидом в мочеvine, а также матрице из ПВП.

По типу строения фармацевтические твердые дисперсные системы классифицируются на следующие группы:

1. Простые, кристаллические ТДС.
2. Твердые молекулярные растворы.
3. Стеклообразные растворы.
4. Аморфные суспензии лекарственного вещества в кристаллическом носителе.

Кроме того возможны любые комбинации перечисленных выше групп.

**1. Простые, кристаллические ТДС** получают быстрым охлаждением расплава, состоящего из 2-х и более компонентов, которые полностью смешиваемы, но имеют незначительную растворимость друг в друге. При охлаждении компоненты смеси одновременно выкристаллизовываются в виде очень мелких частиц. Отсутствие агрегации и агломерации между кристаллами (или частицами) лекарственных веществ в этих системах играет важную роль в повышении растворимости (иногда лекарственное вещество кристаллизуется из расплава в метастабильной форме, которая более растворима, чем кристаллическая форма). Так, стероиды, сульфаниламиды, барбитураты образуют метастабильные модификации при приготовлении их ТДС методом расплавления.

**2. Твердые молекулярные растворы** - это молекулярные соединения, построенные из структурных единиц (молекул) связанных слабыми межмолекулярными силами Ван-дер-Ваальса, включая в определенных случаях водородные связи. Величина частиц лекарственного вещества уменьшается здесь до молекулярного состояния, что резко увеличивает скорость растворения и всасывания таких веществ. Так, растворение труднорастворимых сложных эфиров

простагландинов ряда Е в сочетании с ПВП и ПЭГ проходит в 200 раз быстрее по сравнению с контрольной смесью тех же компонентов.

Твердые молекулярные растворы хлорамфеникола с ПЭГ имеют резко повышенную антимикробную активность в сравнении с чистым веществом, т.к. лекарственное вещество с такой ТДС находится в молекулярном состоянии. А высвобождение труднорастворимой салициловой кислоты из водорастворимой матрицы - мочевины происходит намного интенсивнее из твердого молекулярного раствора, чем из кристаллических ТДС. Это объясняют уменьшением частиц салициловой кислоты в таких ТДС до молекулярного размера.

**3. Твердые стеклообразные растворы** характеризуются прозрачностью и хрупкостью. При нагревании, эти смеси размягчаются и переходят в жидкое состояние в довольно широком интервале температур без резкой точки плавления.

Многие соединения образуют стеклообразные растворы при охлаждении из жидкого состояния - это соединения, состоящие из полигидроксильных молекул – фруктоза, манноза, маннитол сорбитол и т.д. Вследствие трудности роста кристаллов в вязкой среде размер частиц распределенного в носителе лекарственного вещества будет здесь намного меньше, чем в твердых эвтектических смесях.

Так, получены твердые стеклообразные растворы маннитола и гидрокортизона, сорбитола и преднизолона. Выявлено значительное увеличение скорости растворения названных выше веществ из твердых стеклообразованных дисперсий.

**4. В ряде случаев лекарственное вещество может осаждаться в аморфном состоянии в кристаллическом носителе.** Обычно это лекарственные вещества с выраженными свойствами к переохлаждению. Установлено, что при сплавлении кристаллической мочевины с сульфотиазолом, последний затвердевает в носителе в аморфной форме, которая более растворима, чем кристаллическая форма сульфотиазола. При получении ТДС ПВП с хлорамфениколом путем сплавления последний находится в аморфном виде, что способствует его быстрому всасыванию.

Связанные или комплексные молекулярные растворы образуются в процессе приготовления твердых дисперсных систем между производными ПВП и лекарственными веществами - п-аминосалициловой или п-аминобензойной кислотами, которые обладают значительно большей растворимостью в форме таких ТДС, чем порошкообразные лекарственные вещества.

Несмотря на тот факт, что водорастворимые полимеры рассматриваются как идеальные носители для ТДС труднорастворимых лекарственных веществ в процессе возможного комплексообразования может увеличиваться или замедляться скорость растворения лекарственных веществ.

Так, комплексообразование между труднорастворимыми нитрофурантоином и ПВП позволяет получить легко растворимую лекарственную форму в ТДС. В то же самое время ПВП замедляет фармакологическое действие гексабарбитала или

хинина вследствие образования труднорастворимых комплексов.

Довольно часто твердые дисперсные системы не относятся к какой-либо определенной классификационной группе и представляют собой смешанный тип. Сульфатиазол, диспергированный в ПВП может присутствовать в сплаве в кристаллической, аморфной и полиморфной формах. В ТДС с маннитолом мепробамат находится как в кристаллической, так и полиморфной форме, причем содержание полиморфной формы возрастает с увеличением концентрации маннита.

Как уже указывалось в ТДС бетаметазона с ПВП-6000, полученных методом плавления, при концентрации бетаметазона от 31% до 70% вещество находится в аморфном состоянии в виде сферических частиц, а при концентрации выше 70% - образуется гомогенная стеклообразная система.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТИПА СТРУКТУРЫ ТДС.

Для определения типа структуры ТДС применяют:

1. Термический и его модификацию - термомикроскопические методы.
2. Рентгеноструктурный.
3. Метод абсорбционной спектроскопии.

## СТАБИЛЬНОСТЬ ПРИ ХРАНЕНИИ ТДС.



Физико-химические свойства некоторых ТДС могут изменяться при хранении. При старении ТДС частицы дисперсной фазы имеют тенденцию к укрупнению. ТДС более чувствительны к окислению по сравнению с порошкообразными смесями лекарственных веществ, потому что в них активные ингредиенты находятся в своего рода активированном состоянии.

Осаждение или расслаивание в ТДС отмечается в тех случаях, когда концентрация растворимого вещества превышает его растворимость в носителе, а также при нарушении температуры хранения.

Использование ТДС в фармацевтической технологии позволяет:

1. Увеличивать биодоступность труднорастворимых лекарственных веществ.

2. Стабилизировать нестойкие лекарственных вещества и достичь их равномерного распределения в носителе.

3. Создать лекарственные формы пролонгированного действия, в которых носителями являются плохо растворимые полимеры.

Так, введение ТДС дигоксина с матрицей-носителем в-циклодекстрином в липофильную суппозиторную основу витепсол способствует значительному повышению скорости всасывания вещества. Увеличение биодоступности дигоксина посредством создания ТДС способствовало возможности уменьшения дозировки и его побочного действия. ТДС фуросемида, гризеофульвина, толбутамида с полиэтиленгликоль-40-стеаратом улучшает прессуемость, распадеемость,

растворимость и биодоступность соответствующих таблеток, а скорость всасывания гризеофульвина в ТДС в 2 раза превышает скорость всасывания микронизированного гризеофульвина, что позволяет соответственно уменьшить дозу лекарственного вещества.

Использование в качестве носителей-матриц веществ жировой природы позволяет вводить в организм ТДС с лекарственными веществами, которые легко поддаются энзиматической (ферментной) инактивации.

ТДС позволяет устранять неприятный вкус или запах лекарственных веществ, защищать слизистую и кожу от раздражающего действия лекарственных веществ. А изменяя молекулярную массу, растворимость и другие свойства полимеров (путем соответствующего выбора) можно регулировать фармакокинетические параметры.

## **ГЛАВА 9**

### **МАКРОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ С РЕГУЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ**

Успехи фармакотерапии в значительной степени связывают не только с оптимизацией существующих, но и с разработкой принципиально новых лекарственных форм.

Среди последних внимание специалистов привлекают препараты с регулируемым (контролируемым) высвобождением лекарственных веществ - терапевтические системы, как их теперь называют в спецлитературе. Они обеспечивают длительное удерживание на постоянном уровне терапевтической концентрации лекарственных веществ в плазме крови, постоянство фармакологического эффекта. Таким образом, основная цель создания ЛФ с регулируемым высвобождением - постоянно поддерживать заданный уровень концентрации лекарственного вещества в организме.

***1. В зависимости от физического состояния матрицы – носителя терапевтические системы с регулируемым высвобождением лекарственных веществ разделяют на:***

1. Пленочные терапевтические системы.
2. Монолитные и не разрушающиеся в организме системы.

3. Монолитные биорастворимые (биоэродируемые) системы.

4. Гидрогелевые терапевтические системы.

5. Осмотические мини- насосы.

***II. По характеру основного процесса, определяющего скорость высвобождения лекарственных веществ, системы разделяют на:***

1. Пассивные, у которых высвобождение лекарственных веществ идет вследствие диффузии в соответствии с градиентом концентрации ( $\Delta C = C_1 - C_2$ ).

2. Активные, у которых высвобождение лекарственных веществ возникает под действием набухания носителя или его биодеструкции в организме.

3. В самостоятельную группу выделяют само программирующиеся системы, высвобождение из которых происходит по эндосигналу, например, инсулинсодержащие системы, реагирующие на уровень глюкозы в крови.

***III. С учетом пути введения терапевтических систем с регулируемым высвобождением разделяют на:***

1. Пероральные.

2. Инъекционные.

3. Имплантируемые.

4. Чрескожные (трансдермальные).

5. Внутриполостные.

Доставка лекарственного вещества в заданную область организма происходит в несколько этапов:

1) высвобождение лекарственного вещества из системы;

2) его диффузия от поверхности системы в локальный кровоток;

3) транспортировка к соответствующему органу.

Достоинства: содержание лекарственного вещества в плазме крови после применения терапевтической системы с регулируемым высвобождением постоянно поддерживается на терапевтически обоснованном уровне, побочные действия снижаются или совсем исключаются, облегчается применение лекарственного средства, создается возможность приема лекарственных веществ с коротким периодом полураспада.

Недостатки:

1) высокая стоимость, сложность изготовления, возникновение новых продуктов при разрушении биодеструктурируемых полимеров;

2) необходимость периодического вмешательства при введении и удалении имплантантов; болевые ощущения, вызванные присутствием имплантантов.

### 1.1. МЕМБРАННЫЕ ПЛЕНОЧНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ С ПАССИВНЫМ МЕХАНИЗМОМ (ДИФФУЗИОННЫМ) ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

Разработаны системы с диффузионным механизмом высвобождения (резервуарные), ядро лекарственного вещества окружает полимерной пленочной оболочкой - мембраной. Контролируемого высвобождения лекарственных веществ достигают подбором соответствующей мембраны для

конкретного лекарственного вещества. Учитывают проницаемость мембраны для лекарственного вещества, размеры, однородность и извилистость пор, гидролипофильность и другие параметры мембраны.

*Пример 1.* Резервуарные мембранные системы для имплантаций под кожу или в мышечную ткань, представляют собой кольцо с внутренним диаметром 14 мм, наружным диаметром 20 мм из двух пленок. Эти две пленки разной толщины (0,014мм и 0,6 мм) из одинакового материала, соединены с помощью цианакрилатного клея, толщина всей системы 0,65мм. Устройство заполняется водной суспензией 5-фторурацила, высвобождение которого происходит только со стороны более тонкой пленки во времени.

*Пример 2.* Система "Ocuser" имеет эллиптическую форму, площадь поверхности 5,5x13 мм, толщину 0,3-0,5 мм. Конструкция системы основана на том, что носитель лекарственного вещества заключен между двумя этиленвинилацетатными мембранами, регулирующими скорость высвобождения лекарственного вещества. Мембраны соединены по краям жестким кольцом, окрашенным  $TiO_2$ , что позволяет видеть контур системы при введении в жидкие среды. Носитель пилокарпина представляет собой овальную пластину, которую получают растворением пилокарпина гидрохлорида в геле альгиновой кислоты с последующим высушиванием (на подложке) при пониженном давлении и температуре 30°C. Системы "Ocuser" обеспечивают высвобождение пилокарпина со скоростью 20 мкг/ч

(Pilo-20, содержит 5 мг пилокарпина) и скоростью 40 мкг/ч (Pilo-40, содержит 11 мг пилокарпина).

К достоинствам системы "Ocusert" следует отнести точность дозированного высвобождения пилокарпина, которое колеблется во времени в пределах  $\pm 20\%$ . Система не изменяет pH слезной жидкости, обеспечивает стабильное гипотензивное действие пилокарпина в течение 7 дней.

Недостатки: сложность введения и извлечения системы, дискомфорт при использовании, дороговизна системы.

*Пример 3.* Контрацептивная внутриматочная система "Progestasert" содержит прогестерон и обеспечивает нужную концентрацию вещества в течение года. Состоит из платформы и прикрепленного резервуара с прогестероном (модуль). Платформа имеет T-образную форму. Длина ее вертикальной части составляет 3,6 см, горизонтальной - 3,1 см. T-образная форма обеспечивает надлежащую фиксацию ее на длительное время. Модуль представляет собой резервуар - мембрану, в котором прогестерон находится в виде суспензии в силиконовом масле. Из резервуара мембраны с регулируемой скоростью (55 мкг/сут) высвобождается прогестерон, обеспечивающий контрацептивное действие системы в течение года. Скорость высвобождения прогестерона определяется толщиной стенки и общей площадью резервуара мембраны, коэффициентом диффузии, разностью концентраций прогестерона по обе стороны мембраны.

## 1.2. МОНОЛИТНЫЕ (МАТРИЧНЫЕ) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ

Монолитные (матричные) терапевтические системы разделяют на:

- а) неразрушаемые;
- б) биодеструктирующие в организме.

а). В первом случае система представляет собой раствор или суспензию лекарственного вещества в матрице из полимера, нерастворимого в организме. В качестве полимеров используют: силиконовый каучук, сополимер этилена и винилового спирта, полиметилметакрилат и др. Системы такого типа изготавливают в форме шаров, стержней или изделий иной формы, которые вводят в полости организма или имплантируют под кожу. Высвобождение происходит за счет диффузии из матрицы в течение до 100 суток.

Достоинства: простота их изготовления, обеспечение непрерывного высвобождения веществ с большой молекулярной массой, например, инсулина, ферментов, антител.

Недостаток: такие системы по окончании терапевтического действия необходимо извлекать из организма.

*Пример 1.* Готовые лекарственные формы (монолитные матричные системы) на основе сополимера этилена и винилацетата в виде матриц-пластин толщиной 0,3 мм и шариков с диаметром 2,2 и 3,2 мм для глазных целей с пилокарпином: не раздражают слизистой глаза, легко могут быть введены в глаз и извлечены из него.



*Пример 2.* Гентамициновые терапевтические системы Septopal представляют собой шарики из полиметилметакрилата, соединенные в цепи по 10, 30, 60 шариков. Диаметр шариков 7 мм и масса 0,2 г. Каждый шарик содержит 4,5 мг гентамицина и 20 мг двуокиси циркония. Применяется при лечении хронических воспалений костного мозга и костных тканей, а также инфекций мягких тканей. В течение 24 ч из шарика высвобождается 400-600 мкг гентамицина, в течение 10 дней - 120 мкг, 20-дней - 50 мкг. Через 80 суток высвобождается по 10 мкг гентамицина в сутки.

б). Особый интерес представляют системы на основе биодеструктирующих носителей, позволяющих сочетать достоинства лекарственной формы типа Septopal с возможностью полного рассасывания таких систем в организме.

В качестве носителей, применяемых для получения биорастворимых систем, используют сополимеры акриламида и винилпирролидона и этилакрилата - на основе которого разработаны глазные лекарственные пленки с лекарственными веществами различного действия: анестетиками, антибиотиками, противовирусными, сульфаниламидами, гипотензивными.

На основе биорастворимых полимеров разработаны также лекарственные пленки для лечения гинекологических и стоматологических заболеваний. Для лечения и профилактики ишемической болезни предназначены пленки тринитролонг и динитросорбилонг, содержащие соответственно нитроглицерин и нитросорбит. В стадии клинических

испытаний – инсулиносодержащие пленки для лечения диабета.

Биодеструктурируемые полимеры применяют также для получения имплантантов в виде капсул, стержней, гранул, таблеток, шариков, пленок и др. К биодеструктурирующим полимерам, применяемым в качестве носителей лекарственных веществ, относятся: полиамиды, полиуретаны, полиацетаты, полиортоэфиры, а также природные соединения: полисахариды, производные амилозы и декстрана, протеины, коллаген, альбумин.

Биодеструктурирующиеся полимеры являются перспективными носителями различных фармакологических групп: контрацептивов (прогестерон, норгестрен), противоалкогольных (антабус), противомаларийных, противодиабетических (инсулин), противоопухолевых (циклофосфамид), анестетиков (дибукаин), антибиотиков и др.

### 1.3. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ГИДРОГЕЛЕВЫЕ СИСТЕМЫ

Гидрогели используют при изготовлении глазных контактных линз, которые можно рассматривать в качестве перспективных систем для контролируемого высвобождения лекарственных веществ. С этой целью применяют сополимер оксиэтиленметакрилата, который импрегнируют различными лекарственными веществами - противоглаукомными, антибиотиками, витаминами и др.

Применяют также ПЭО - поперечно сшитые молекулы, которые образуют каучукоподобные гидрогели, обладающие механической прочностью. Включение лекарственных веществ в такую ПЭО – матрицу осуществляется простым гидратированием геля в растворе лекарственного вещества.

Созданы и апробированы в клинической акушерской практике вагинальные пессарии на основе поперечно сшитого ПЭО – гидрогеля, содержащего простагландин E<sub>2</sub>, который обеспечивает равномерное высвобождение последнего в течение 24 часов. Другим преимуществом этой системы является возможность стабилизировать простагландины, которые в свободном состоянии имеют очень краткий период биологического полураспада.

Хотя гидрогели могут вводиться в организм различными способами, предпочтение следует отдать вагинальному и ректальному использованию таковых.

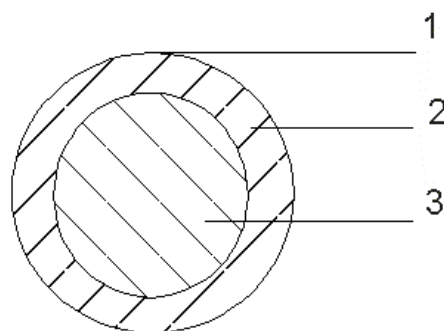
Предложены гидрогели на основе сополимеров оксиэтилметакрилата и этиленгликольдиметакрилата. Введение лекарственных веществ осуществляется в такой гидрогель непосредственно при полимеризации или насыщением гидрогеля водными растворами лекарственных веществ.

Пероральные гидрогели на указанном полимере с прокаинамидом имеют преимущество перед обычными твердыми капсулами с этим веществом – пролонгированное высвобождение, так как коэффициент диффузии прокаинамида из гидрогеля с увеличением концентрации сшивающего агента (полимер 2-оксиэтилметакрилат) уменьшается в 20 раз.

## 1.4. ОСМОТИЧЕСКИЕ МИНИ-НАСОСЫ

*Пример 1.* Для обеспечения длительного и равномерного высвобождения стероидов предлагается лекарственная форма "капсула в капсуле" (рис 9.1), в которой 7,9 мг кристаллического стероида, помещены в капсулу; ее внутренний диаметр составляет 1,57 мм, длина - 5 мм. Капсула изготовлена из диметилполисилоксана и помещена в свою очередь в наружную капсулу.

Пространство между емкостью со стероидом (внутренней капсулой) и стенками наружной капсулы заполнено физиологическим раствором. Форма "капсула в капсуле" обеспечивает длительное и постоянное высвобождение стероида, причем начальная скорость этого процесса значительно ниже, чем в контрольном образце стероида, заключенного только в капсулу. Обращено внимание на роль физиологического раствора в создании постоянства градиента концентрации стероида. Скорость выделения последнего возрастает с увеличением поверхности внутренней емкости.

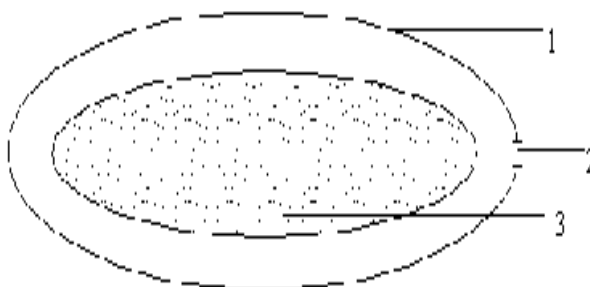


**Рис. 9.1.** Схема пероральной системы «капсула в капсуле».

**Обозначения:**

- 1 – стенка наружной капсулы,
- 2 – физиологический раствор,
- 3 – внутренняя капсула.

**Пример 2.** Пероральная терапевтическая система "Орос" (рис. 9.2) представляет собой покрытую оболочкой таблетку, которая состоит из осмотического ядра, полупроницаемой мембраны из ацетата целлюлозы и небольшого отверстия в мембране.



**Рис. 9.2.** Схема пероральной терапевтической системы «Орос».

**Обозначения:**

- 1 – мембрана из ацетата целлюлозы,
- 2 – отверстие 250-500 мкм, 3 – ядро.

Высвобождение лекарственного вещества из системы "Орос" идет следующим образом: вода проникает внутрь таблетки через полупроницаемую мембрану, затем происходит растворение лекарственного вещества, находящегося в ядре. Возникающее при этом осмотическое давление увеличивается пропорционально числу молекул или ионов растворенного вещества, находящегося в единице объема раствора.

По мере растворения раствор внутри мембраны становится насыщенным.

Под действием осмотического давления насыщенный раствор лекарственного вещества выбрасывается через небольшое 250-500 мкм отверстие в мембране (ацетат целлюлозы). Объем растворителя, поступающего через мембрану, равен объему раствора выбрасываемого через отверстие.

До тех пор, пока поддерживается насыщенная концентрация лекарственных веществ в системе, то есть часть лекарственного вещества остается нерастворенной, скорость проникновения среды растворения в таблетку и скорость высвобождения растворенного лекарственного вещества остаются постоянными.

В дальнейшем при полном растворении лекарственного вещества происходит постепенное разбавление насыщенного раствора за счет постоянного поступления в таблетку среды растворения, что приводит к замедлению скорости высвобождения. Кинетика этого процесса описывается уравнением первого порядка.

Так, терапевтическая система, в которой ядро имеет плотность 1,25 г/см, будет высвобождать лекарственное вещество с постоянной скоростью на протяжении длительного времени.

Для таких терапевтических систем осмотического типа, чем больше значение плотности ядра, тем продолжительнее одинаковая доза (постоянно) высвобождающегося лекарственного вещества. А так как плотность вещества является постоянной характеристикой, то при изготовлении лекарственной формы используют большие давления прессования, что приводит к удлинению времени растворения и более длительному высвобождению лекарственных веществ.

Важным критерием в разработке осмотических пероральных систем является выбор полимера, используемого для изготовления полупроницаемой мембраны. Мембрана не только контролирует скорость высвобождения лекарственных веществ, но и обеспечивает постоянный объем растворителя в процессе растворения ядра. Помимо этого, мембрана должна иметь достаточную механическую прочность и быть устойчивой к действию содержимого желудочно-кишечного тракта. Для изготовления мембран наиболее часто используют ацетат целлюлозы. Проницаемость мембраны, изготовленной из этого полимера, регулируют с помощью пластификаторов или других вспомогательных веществ гидрофильной природы.

Для получения отверстия в мембране используют лазерную технику. При этом луч лазера испаряет или

прожигает материал мембраны, не затрагивая ядра таблетки.

**ПРИМЕРЫ.** Разработана и исследована система "Орос", содержащая 85 мг индометацина. Скорость высвобождения вещества из лекарственной формы составляет 10 мг/час, постоянная концентрация лекарственных веществ в крови добровольцев поддерживается на протяжении 18 часов. Система весьма эффективна при лечении ревматоидных артритов и остеоартритов.

Из осмотической системы "Орос" с метапрололом фумаратом высвобождается с постоянной скоростью в течение 16 часов 80-90% вещества, что позволяет поддерживать нормальное функционирование сердечно-сосудистой системы в течение суток после однократного приема препарата.

К недостаткам пероральных терапевтических систем относится их высокая стоимость, ускоренное привыкание к некоторым лекарственным веществам, необходимость дополнительного информирования больного об особенностях применения этих систем.

Приведенные данные характеризуют современное состояние в области создания лекарственных форм с регулируемым высвобождением. Несомненно, что эта область фармацевтической технологии переживает бурное развитие.

## 1.5 ТРАНСДЕРМАЛЬНЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ (ТТС)



Трансдермальный путь введения лекарственных веществ позволяет применять лекарственное вещество с узким терапевтическим индексом и коротким периодом полусуществования, а также исключить возможность передозировки в начальном периоде терапии и связанную с этим частоту проявления побочного действия лекарственных веществ.

Применение ТТС позволяет легко осуществлять дозирование лекарственных веществ. Увеличение или уменьшение дозировки достигается путем накладывания или удаления полосок, содержащих ТТС.

Вся доза лекарственного вещества находится вне организма и лишь контактирует с ним и, следовательно, эту лек. форму можно рассматривать как одну из наиболее безопасных. Скорость и степень проникновения лекарственных веществ через кожу зависит от ее функционального состояния. С точки зрения физико-химических законов диффузии кожа рассматривается как простая мембрана. Скорость проникновения лекарственных веществ зависит от площади поверхности участков кожи, на котором находится лекарственное вещество, и от концентрации лекарственного вещества на поверхности кожи.

Основным принципом создания ТТС является регулирование скорости поступления лекарственных веществ через кожу. Для обеспечения постоянного высвобождения лекарственных веществ из ТТС в них имеется резервуар и полупроницаемая мембрана, регулирующая скорость поступления веществ на границе раздела лекарственная форма - кожа. Постоянство высвобождения регулируется

характеристиками мембраны - толщиной, пористостью, набухаемостью и др. Интенсивность проникновения лекарственных веществ через кожный барьер во многом определяется их физико-химическими, свойствами растворимостью, коэффициентом распределения, рКа и др. Движущей силой диффузии является разность концентраций лекарственных веществ в растворе и подкожной клетчатке, которая в определенной степени зависит от растворимости лекарственных веществ в воде и жирах. Жирорастворимые лекарственные вещества легко проникают в кожу, но удерживаются жировой клетчаткой, и лишь небольшое количество их проникает в кровеносное русло. Жировая клетчатка кожи является и барьером на пути диффузии водорастворимых лекарственных веществ в системный круг кровообращения. Следовательно, коэффициент распределения лекарственные вещества в системе масло/вода имеет первостепенное значение при разработке составов для ТТС. Размер молекул лекарственных веществ также оказывает влияние на способность проникать через биологические и полимерные мембраны.

Природа вспомогательных веществ, используемых в технологии ТТС, существенно влияет на скорость и полноту высвобождения лекарственных веществ. Для ускорения кожной абсорбции и повышения растворимости труднорастворимых лекарственных веществ применяют диметилсульфоксид, монометиловый эфир этиленгликоля, глицерилмонолеат, метилпирролидон, ПВП, формамид и др.

## НОМЕНКЛАТУРА И ОСОБЕННОСТИ

ТТС со скополамином - это дозированная лекарственная форма, представляет собой пленку, диаметром 1,8 см, площадью 2,5 см<sup>2</sup> предназначенную для приклеивания за ухо, где расположен участок кожи, хорошо адсорбирующий лекарственные вещества.

Обычно ТТС состоит из 4 расположенных друг за другом слоев.

1. Наружный непроницаемый слой предотвращает действие факторов среды на стабильность и скорость высвобождения лекарственных веществ.

2. Следующий слой представляет собой резервуар, содержащий лекарственное вещество.

3. Затем следует мембрана, контролирующая скорость высвобождения лекарственных веществ из ТТС.

4. Последний липкий слой содержит небольшое количество лекарственного вещества необходимого для немедленной абсорбции и создания терапевтических концентраций в плазме крови.

Nitroderm пластырь ТТС 5 и ТТС 10, содержит 5 и 10 мг пропионстриола тринитрата (Ciba-Geigy), для аппликации на кожу вдоль ребер при стенокардии.

ТТС "Nitrodur и Transderm- Nitro" представляют многослойную ламинированную систему мембран толщиной 0,2 мм. Наружный слой этих систем состоит из алюминизированного полиэфира, который предохраняет от попадания в ТТС влаги и

предотвращает испарение нитроглицерина. Резервуар содержит нитроглицерин и лактозу в вязкой силиконовой жидкости. Мембрана изготовлена из сополимера этиленвинил-ацетата и проницаема для нитроглицерина. Адгезивный слой представлен силиконовым каучуком. Выпускается трансдерм двух размеров: 10 и 20 см, количество нитроглицерина, доступное для кожной абсорбции, определяется размером ТТС. Терапевтической дозой считают высвобождение нитроглицерина равное 0,5 мг/см за 24 часа.

В форме ТТС выпускается спазмолитик клофелин гидрохлорид. ТТС клофелина, под названием катапрессан ТТС-1 обеспечивает устойчивое высвобождение лекарственного вещества в течение 7 дней. Доза клофелина зависит от размера самофиксирующихся полосок, площадь которых составляет 3,5; 7,0; 10,5 см<sup>2</sup>. ТТС-катапрессан обеспечивает в течение недели постепенное высвобождение лекарственного вещества и способна заменить двухразовый прием обычных таблеток клофелина по 0,5 мг или одновременный прием в сутки таблеток пролонгированного действия, содержащих 0,25 мг лекарственного вещества.

Номенклатура лекарственных веществ, вводимых в ТТС расширяется. Помимо трансдермального введения скополамина, нитроглицерина, клофелина изучается возможность использования в ТТС гормонов и других веществ. Фирма "Ciba-Geigy" разработала ТТС с лекарственными веществами сердечнососудистого действия (бета-блокаторы

transicor и lorpres ), длительность действия которых более 24 часов.

Созданы ТТС с производными бензодиазепина, обеспечивающие постоянную скорость абсорбции и исключают возможность развития побочных эффектов при их длительном применении. С этой целью диазепам, нитрозепама, медазепам, лоразепам и другие производные бензодиазепина растворяют или суспендируют в алифатических спиртах или моноалкиловых эфирах таких спиртов, или в пирролидинах, а затем наносят на полимерные мембраны из ацетата целлюлозы, сополимеров этиленполивинилацетата, полиамида, поливинилового спирта и других полимеров. В качестве вспомогательных веществ используют салициловую кислоту обеспечивающую транспорт через кожу лекарственных веществ, а также пропиленгликоль, глицерин, ДМСО и другие вещества, вязкость которых не превышает 700 сП.

Созданы ТТС с фентанилом - сильным анальгетиком. Это вещество проникает в кожу со скоростью 4 мкг/см<sup>2</sup> .ч. При использовании в качестве ускорителя всасывания этанола скорость всасывания фентанила в кожу увеличивается вдвое. ТТС содержит от 0,1 до 2% фентанила в 40% водном растворе этанола, загущенного гидроксилцеллюлозой. Мембрана, которая регулирует диффузионный поток лекарственного вещества, изготовлена из сополимера полиэтилена и винилацетата.

Одной из задач в разработке ТТС является расширение номенклатуры веществ, используемых в качестве полимерных матриц, регулирующих скорость

поступления лекарственных веществ в организм. Предложен материал поропластик - молекулярная губка из триацетата целлюлозы в виде полимерных пленок. Такие пленки содержат внутри пор значительное количество практически любой жидкости. Так как поры имеют микроскопические размеры, мембрана прозрачна. Время высвобождения лекарственного вещества из такой мембраны может регулироваться от нескольких часов до месяцев. Использование такой мембраны позволяет включить в состав ТТС средства против стенокардии, а также противомикробные, противоаллергические средства и анальгетики.

Высвобождение лекарственных веществ из таких систем сопровождается постоянным растворением суспендированных в насыщенном растворе частиц лекарственных веществ и постоянным поддержанием концентрации насыщенного раствора.

Таким образом, целенаправленная разработка лекарственных форм с регулируемым высвобождением обеспечивает максимальное проявление терапевтического действия, пролонгирование, удобство применения и хранения. Широкое внедрение в практику здравоохранения новых лекарственных форм в значительной степени будет зависеть от совместных усилий специалистов различного профиля - фармакологов, провизоров, технологов, клиницистов и др.

## **ГЛАВА 10**

### **СОЛЮБИЛИЗАЦИЯ И МИЦЕЛООБРАЗОВАНИЕ. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ НАПРАВЛЕННОГО ТРАНСПОРТА ВЕЩЕСТВ В ОРГАНИЗМЕ.**

В современной фармации важное значение имеет проблема повышения растворимости в воде или липидах различных труднорастворимых лекарственных веществ, что представляет интерес как с чисто технологической точки зрения, так и с биофармацевтической. Хорошая растворимость лекарственного вещества обеспечивает его хорошую высвобождаемость из лекарственной формы, облегчат диффузию к месту всасывания, обуславливает более быстрое проявление лечебного действия. Увеличение растворимости труднорастворимых веществ позволяет повысить эффективность лекарств, открывает новые возможности их использования путем замены масляных и спиртовых растворов водными, а это в свою очередь позволит избежать таких опасных явлений как эмболии, некрозы, абсцессы, денатурацию белков, обезвоживание тканей и т.д.

Существует несколько путей повышения растворимости труднорастворимых веществ:

- с использованием индивидуальных и смешанных соразстворителей;
- гидротропное растворение;
- комплексообразование;
- солюбилизация с помощью ПАВ.

**1. К сорастворителям**, которые используются для повышения растворимости лекарственных веществ относятся: бензил-бензоат, бензиловый спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, этилцеллосольв и др. Сорастворение заключается в том, что смесь двух растворителей может растворить большее количество вещества, чем каждый в отдельности.

**2. Явление гидротропии** изучено сравнительно мало. Гидротропный эффект заключается в том, что водонерастворимое вещество становится растворимым в присутствии (третьего) компонента в концентрации его порядка десятков процентов. Обычно это органические вещества с небольшой молекулярной массой, имеющие в своем составе полярные радикалы, обеспечивающие хорошую растворимость его в воде. В качестве гидротропных сорастворителей используются: натрия салицилат, натрия бензоат, гексаметилентетрамин, новокаин, антипирин, мочевины и др.

**3. Повысить растворимость труднорастворимых веществ** можно при помощи **комплексообразования**. Например, получение водных растворов йода основано на образовании легко растворимых комплексных соединений йода с йодидами щелочных металлов. Гидрофильное комплексообразование используется часто для повышения растворимости антибиотиков. Например, для получения водных растворов полиеновых антибиотиков (нистатин, леворин, трихомицин, микогептин и др.) используется поливинилпирролидон, с которым последние образуют комплексные соединения, в которых водонерастворимое вещество и солубилизатор



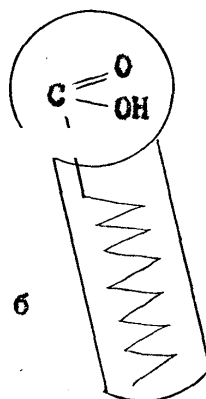
связаны координационной связью. Полученные продукты хорошо растворяются в воде.

4. Наиболее часто и широко на практике используется **солюбилизация**. Явление солюбилизации было известно еще в конце прошлого столетия. Это процесс самопроизвольного перехода в устойчивый раствор с помощью ПАВ (поверхностно-активных веществ) соединений, нерастворимых или трудно растворимых в данном растворителе. В отечественной литературе такая растворимость известна под названием коллоидной или сопряженной. Солюбилизация обеспечивает высокую степень дисперсности лекарственных веществ, что способствует более быстрому и полному их всасыванию, а некоторые солюбилизаторы способны потенцировать действие медикаментов, что позволяет соответственно снижать дозировку лекарственного вещества.

Различные ПАВ, используемые в качестве солюбилизаторов, представляют большую группу химических соединений, которые получают синтетическим путем или выделением из природных источников – растительного, животного или минерального происхождения. Общим свойством ПАВ является их способность адсорбироваться на поверхности раздела фаз с образованием моно- и полимолекулярного слоя ориентированных молекул (ионов), что приводит к изменению молекулярной природы поверхности и снижению межфазной поверхностной энергии.

ПАВ - это дифильные соединения, в которых содержатся гидрофильная и липофильная группы. На

одном конце находится гидрофильная (полярная) группа (А), которая является источником сильных молекулярных взаимодействий, способствующих растворимости ПАВ в воде (рис. 10.1).



*Рис. 10.1. Схема строения молекулы ПАВ.*

**Обозначения:**

А - Полярная часть (гидрофильная)

Б - Неполярная часть (липофильная)

Вторая часть молекулы (Б) гидрофобная (олеофильная) образована длинной углеводородной цепью, которая и является источником поверхностной активности. Поверхностная активность тем выше, чем длиннее углеводородная цепь и чем меньше гидрофильная полярная группа.

В соответствии со способностью к ионизации все ПАВ делятся на 4 основных класса: катионоактивные, анионоактивные, амфотерные и неионогенные.

У **анионоактивных** гидрофильная часть молекулы ПАВ в растворе несет отрицательный заряд. К ним относятся: щелочные и аммониевые соли

жирных и сульфоновых кислот (мыла), алкилсульфаты, натрия лаурилсульфат, натрия стеарил-сульфат, альгинаты. Благодаря своим высоким смачивающим и эмульгирующим свойствам, анионные ПАВ используются для стабилизации лекарственных форм с неполярными или анионными лекарственными веществами.

**У катионоактивных** гидрофильная часть ПАВ несет положительный заряд. К ним относятся соли четвертичных аммониевых оснований (инертные мыла) и четвертичные фосфониевые основания.

Обе группы этих ПАВ (анионоактивные и катионоактивные) отличаются высокой поверхностной активностью, однако в фармации находят ограниченное применение вследствие оказания раздражающего действия на кожу, возможного химического взаимодействия с лекарственными веществами.

**У амфотерных** ПАВ в молекуле имеются как катионные, так и анионные полярные группы, связанные с углеводородными группами. Поверхностная активность этих веществ зависит от pH среды: в кислой среде они выступают как катионоактивные, в щелочной - как анионоактивные. К ним относятся белки, лецитины и др. Их применение в практике ограничивается использованием при создании липосом вследствие их легкой поражаемости микроорганизмами. Они требуют использования специальных методов обработки (УЗ-стерилизация и др.).

Молекулы **неионогенных** ПАВ (НПАВ) не содержат группы, способные ионизироваться в

растворах. Гидрофильная часть их состоит из нескольких гидроксильных групп или эфирных звеньев. Она должна иметь большие размеры, чтобы такие вещества имели хорошую растворимость в воде. К НПАВ относятся сложные эфиры, образованные жирными кислотами и различными гликолями (диэтиленгликолем, пропиленгликолем, глицерином, сорбитом, сахарозой).

Основную часть этого класса соединений составляют продукты, полученные в результате конденсации окиси этилена или пропилена с жирными кислотами и спиртами, эфирами сорбита, различными алкилфенолами, алкилмеркаптанами и т.д.

Большой ассортимент поверхностно-активных веществ разнообразной природы, состава и строения, используемых в качестве эмульгаторов, стабилизаторов, солюбилизаторов, смачивающих, моющих и диспергирующих средств, создает трудности при выборе их для определенных целей.

С целью решения этой проблемы была предпринята попытка найти количественную характеристику ПАВ, по которой можно было бы судить о его практическом применении. В 1949 г. Griffin предложил классификацию, согласно которой каждое ПАВ характеризуется определенным значением числа гидрофильно-липофильного баланса (ГЛБ), которая показывает соотношение гидрофильных и гидрофобных свойств в молекуле. Величина ГЛБ прямопропорциональна весовой части гидрофила и уменьшается с увеличением липофильности молекулы ПАВ.

Числовые значения ГЛБ всех ПАВ, согласно классификации располагаются в пределах от 1 до 40. Низкие показатели ГЛБ соответствуют сильно выраженным липофильным, а более высокие - гидрофильным свойствам.

Самым низким значением ГЛБ (от 1 до 3) обладают пеногасители, а самым высоким (от 15 до 18) - солюбилизаторы. Число 10 является приближенной границей между липофильными и гидрофильными эмульгаторами. Мало растворимые эмульгаторы, дающие эмульсии в/м характеризуются низкими числами ГЛБ; чем больше склонность эмульгатора проявлять гидрофильный характер и давать эмульсии м/в, тем выше его ГЛБ.

В фармации наиболее часто для солюбилизации используются неионогенные ПАВ, которые химически индифферентны, стабильны, малочувствительны к изменениям рН среды, выдерживают тепловую стерилизацию без разложения, не аккумулируются в живом организме и по сравнению с другими ПАВ менее токсичны.

Среди них получили широкое применение производные полиэтиленоксидов, сложные эфиры сахарозы и высших жирных кислот (жиросахара), спены, брии и т.д.

В отечественной фармацевтической практике для солюбилизации чаще всего используют полиэтиленоксид - 400 и твины.

**Полиэтиленоксид - 400**  $\text{H}\cdot(\text{OCH}_2\text{-CH}_2)_{8-10}\cdot\text{OH}$  - это полимер этиленгликоля со степенью полимеризации от 8 до 10. Бесцветная вязкая жидкость со слабым характерным запахом,

гигроскопичная, смешивается с водой, ацетоном, спиртом и хлороформом. Не растворяется в эфире.

Применяется в качестве солюбилизатора труднорастворимых в воде веществ, неводного растворителя и компонента мазевых и суппозиторных основ.

**Твины** - это моноэфиры полиоксиэтилированного сорбитана и жирных кислот.

В зависимости от вида жирной кислоты различают:

Твин - 20 (лауриновая кислота)  $n=20$ ;

Твин - 40 (пальмитиновая кислота)  $n=20$ ;

Твин - 60 (стеариновая кислота)  $n=20$ ;

Твин - 80 (олеиновая кислота)  $n=20$ .

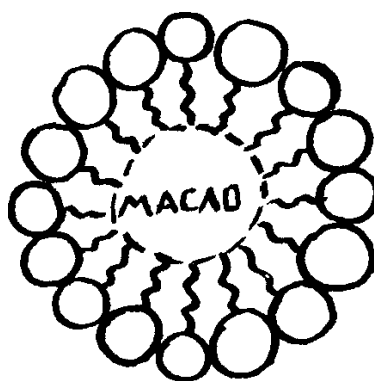
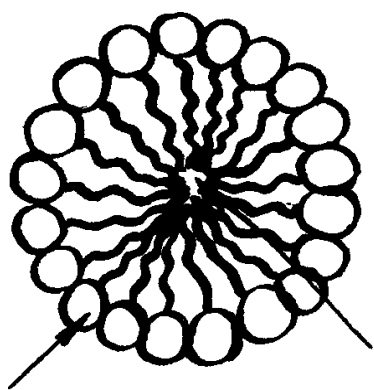
Твин - 80 наиболее часто используется для солюбилизации. Это маслянистая вязкая жидкость от лимонного до янтарного цвета, слабого характерного запаха и горького вкуса, легко растворимая в воде и многих органических растворителях.

Молекулы ПАВ, используемые для повышения растворимости труднорастворимых веществ, характеризуются солюбилизующей способностью, которая определяет активность солюбилизатора по отношению к солюбилизату. Она выражается количеством труднорастворимого вещества, которое солюбилизуется в водных растворах определенного количества ПАВ. Солюбилизующая способность определяется в каждом конкретном случае, поскольку важную роль играет степень молекулярного сродства и интенсивность взаимодействия молекул солюбилизата и солюбилизатора.

При растворении в воде ПАВ их полярная группа, обладающая большим сродством к полярной фазе – воде, втягивается в воду, в то время как неполярный радикал выталкивается в неполярную фазу - воздух, масло. Происходящее при этом уменьшение свободной поверхностной энергии ограничивает размеры поверхностного слоя толщиной в 1 молекулу. Образуется так называемый мономолекулярный слой. При малых концентрациях ПАВ углеводородные цепи, вытолкнутые в воздух, плавают на поверхности воды, тогда как полярная группа погружена в воду, такое положение возможно из-за гибкости углеводородной цепи.

С ростом концентрации ПАВ, число молекул в поверхностном слое увеличивается; цепи поднимаются и при определенной концентрации приобретают вертикальное положение. В насыщенном абсорбционном слое поверхность воды оказывается сплошь покрытой углеводородными цепями, величина поверхностного натяжения при этом уменьшается и образуется мицелла (рис. 10.2).

Молекулы ПАВ при определенной концентрации, которая называется критической концентрацией мицеллообразования (ККМ), способны под действием сил межмолекулярного притяжения соединяться в мицеллы. ККМ выражает то наименьшее количество ПАВ, которое необходимо для начала процесса мицеллообразования.



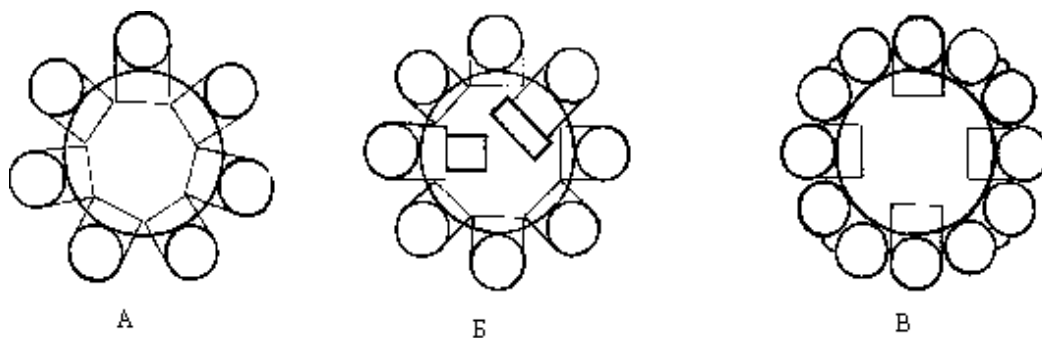
**Неполярное ядро**  
**Гидрофильная оболочка**

**Мицелла**

**Рис. 10.2.** *Схема мицеллообразования.*

Мицеллы имеют коллоидные размеры и содержат большое количество молекул (до 200). Размеры мицелл ограничиваются силами электростатического отталкивания между сближенными полярными группами и Ван-дер-Ваальсовыми силами притяжения между неполярными группами. В результате образуется неполярное ядро с гидрофильной оболочкой. Мицеллы обладают объемной емкостью, т.е. имеют пустоты, которые могут быть заполнены другими молекулами без нарушения термодинамической стойкости системы.

В зависимости от свойства вещества его солюбилизация в водной среде осуществляется по одному из трех возможных способов.



**Рис. 10.3.** *Возможные способы солюбилизации (растворения).*

**Обозначения:**

А. Неполярного вещества.

Б. Вещества с полярной и гидрофобной частью.



В. Вещества без гидрофобной части, содержащих несколько полярных групп.

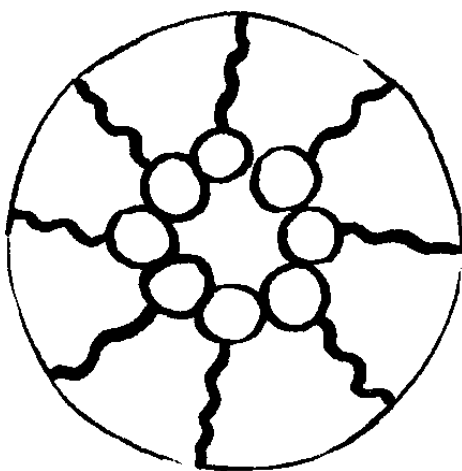
1. Механизм растворения (солюбилизации) неполярных органических (А) веществ в присутствии ПАВ в водной среде с ПАВ представляет собой проникновение молекул этого вещества внутрь неполярных гидрофобных групп мицеллы ПАВ.

2. Соединения, содержащие полярную группу и достаточно большой углеводородный радикал (Б), при солюбилизации в водной среде располагаются так, что их углеводородный "хвост" находится внутри мицеллы, а полярная группа была обращена наружу. Причем, неполярные группы таких соединений проникают между молекулами ПАВ внутрь мицелл и занимают там свое место параллельно или почти параллельно неполярным гидрофобным группам молекул ПАВ.

3. Для соединений, содержащих несколько полярных групп (В), наиболее вероятна их адсорбция на поверхности мицелл.

Экспериментально установлено, что солюбилизация углеводов падает с ростом длины цепи, солюбилизирующая способность ПАВ в пределах одного гомологического ряда возрастает по мере увеличения числа углеводородных атомов. Неионогенные соединения отличаются меньшей солюбилизирующей активностью по сравнению с ионогенными. Исключительно высока солюбилизирующая активность холата и дезоксихолата натрия.

В неводных растворителях (углеводородных) структура мицеллы «обратная» по отношению к структуре мицелл в воде: углеводородные цепи направлены наружу, к поверхности раздела мицелла - вода, а неполярные группы находятся внутри или в ядре мицеллы. Солюбилизация в неводных средах называется "обратной солюбилизацией".



*Рис. 10.4. Схема «обратной солюбилизации».*

Процесс обратной солюбилизации также используется в фармацевтической практике для создания лекарств, обладающих пролонгированным действием (например, масляный раствор витамина В<sub>12</sub>).

Установлено, что на процесс солюбилизации влияют такие факторы, как температура, природа и концентрация ПАВ, добавление электролитов, алифатических спиртов и других веществ.

Принципиального различия в механизме процессов солюбилизации и гидротропии нет, так как

в основе обоих процессов лежит межмолекулярное притяжение растворителя и растворяемого вещества. Разница в количествах гидротропного вещества и ПАВ, необходимых для повышения растворимости труднорастворимых веществ, объясняется различием структуры их (истинных и коллоидных) растворов. ПАВ в растворе образуют коллоидные агрегаты – мицеллы, которые и обеспечивают растворение. Гидротропные вещества создают истинный раствор, в котором молекулы равномерно распределены по всему объекту. Отрыв молекулы труднорастворимого вещества от твердой фазы в первом случае осуществляется молекулярным агрегатом - мицеллой, во втором - накоплением довольно значительного количества отдельных молекул гидротропного вещества вокруг молекул труднорастворимого вещества.

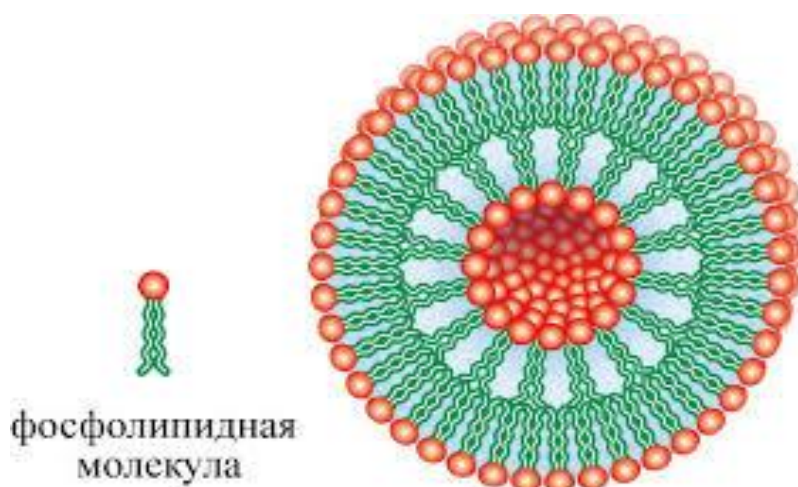
Типичными солюбилизированными препаратами являются ихтиол (тифеновое масло солюбилизировано аммонийной солью сульфоихтиоловой кислоты), вазолименты (вазелиновое масло солюбилизировано в спиртовой среде аммониевым мылом), мыльно-крезоловые препараты и многие другие.

В настоящее время широко используется возможность получения солюбилизированных препаратов. Наиболее эффективными солюбилизаторами оказались твины. Установлено, что растворимость бензойной, салициловой, ацетилсалициловой кислот, рибофлавина, кодеина, стрептоцида и сульфаниламидов возрастает в 2-5%-ных растворах различных твинов в 1,2 - 2,3 раза. С помощью солюбилизации получены водные растворы

синтомицина (0,6 - 0,9%), дибазола (1,9%), фурацилина (0,09 - 1,0%).

В последнее время предложены солюбилизированные препараты нитрофурановых соединений (фурагина, фурадонина, солафура) в концентрации до 1,5%.

### ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ПРИГОТОВЛЕННЫЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРИНЦИПА МИЦЕЛЛОБРАЗОВАНИЯ.



*Рис. 10.5. Схема нанокapsулы.*

Наночастицы или нанокapsулы получают путем полимеризации ряда мономеров с последующим образованием мицеллы, включающей (неводный) липофильный раствор лекарственного вещества. Первоначально солюбилизацию лекарственного

вещества проводят с помощью веществ, способных в дальнейшем к полимеризации:

- производные алкил-цианакрилатной и метилакрилатной кислот;
- из природных веществ - это альбумины сыворотки крови, желатин и другие.

В последствии в систему вводят полимеризующий агент и (или) процесс полимеризации индуцируют с помощью лучей, УФ - облучения. Образующиеся мицеллы - наночастицы - размером от 10 до 1000 нм, удельной поверхности 10 м<sup>2</sup>/г. В центральной полости таких нанокапсул находятся липофильные лекарственные вещества. Гидрофильные вещества чаще адсорбируются на поверхности наночастиц.

Скорость высвобождения лекарственных веществ из наночастиц связана со скоростью разрушения этих частиц и может контролироваться выбором соответствующего мономера или природного материала.

Диспергированные в воде для инъекций наночастицы вследствие их малого размера образуют прозрачные или опалесцирующие растворы, применяемые для парентерального введения.

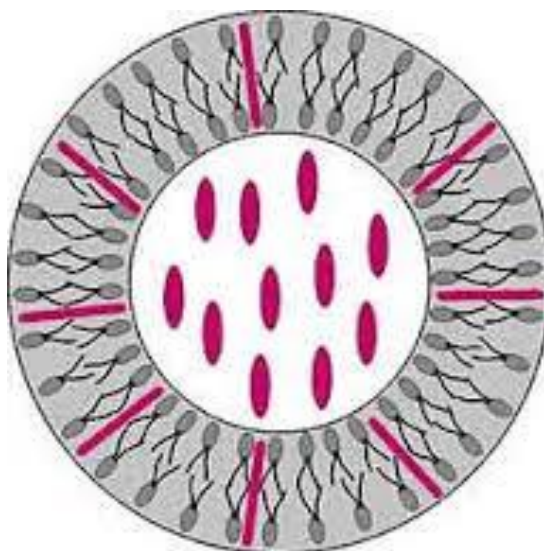
На фармацевтическом факультете Парижского университета разработан способ получения наночастиц размером 200-300 нм путем полимеризации изобутилцианакрилата - последний при контакте с водой самопроизвольно полимеризуется с образованием биоразрушающегося полимера.

По сравнению с известными наночастицами на основе метилметакрилата и полиалкил-2-цианакрилата

предложенные нанокапсулы обладают рядом преимуществ. Их получение проводят при комнатной температуре и рН близкому к нейтральному показателю среды, что повышает стабильность многих лекарственных веществ. Очень высока степень захватывания активного вещества липофильного характера центральной полостью нанокапсулы. Полученные наночастицы стабильны, их можно стерилизовать автоклавированием, такие частицы из полиизобутилцианакрилата биоразрушаются и нетоксичны.

## ЛИПИДНЫЕ МИКРОСФЕРЫ

Одной из разновидностей наночастиц являются наночастицы, приготовленные на основе лецитина, пальмитиновой кислоты, казеината натрия гликолята натрия и соевого масла с растворенными в последнем лекарственными веществами - противовоспалительными веществами, кортикостероидами, простагландинами и др. - получили название липидных микросфер.



*Рис. 10.6. Схема липидной микросферы.*

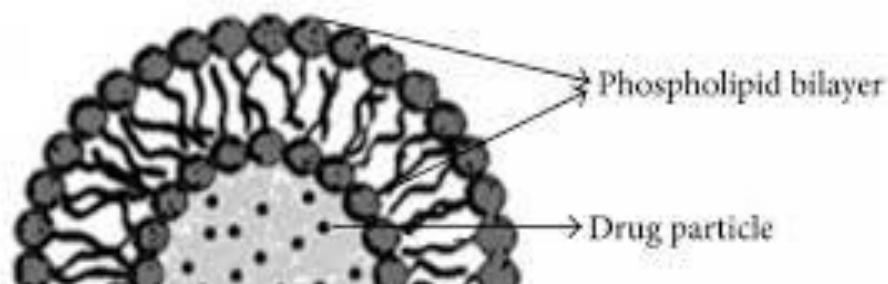
Итак, эти наночастицы получили название липидных микросфер. Они (подобно липосомам) захватываются клетками (эндоцитоз) моноцитами и фагоцитами, тем самым могут явиться средством доставки лекарственного вещества непосредственно к органу-мишени - в органы ретикулоэндотелиальной системы (печень, селезенка и др.). Причем такие наночастицы накапливаются вокруг эндотелиальных клеток кровеносных сосудов и проникают в них.

Липидные микросферы, изготовленные из пальмитиновой кислоты, казеината натрия, гликолята натрия и включенными растворами цитостатиков в соевом масле с добавкой яичных фосфолипидов, используются для в/в введения как транспортные системы для доставки лекарственных веществ в лимфатические узлы и в саму опухоль.

К преимуществам таких систем относятся их биоразрушаемость, возможность промышленного производства ввиду их высокой стабильности.

К недостаткам - необходимость проведения дополнительных клинических и технологических испытаний.

## НИОСОМЫ



*Рис. 10.7. Схема ниосомы.*

Наночастицы, приготавливаемые из неионогенных ПАВ и их смесей, и холестерина (в неводной среде) с включением водорастворимых веществ получили название **ниосомы** – пузырьки, размером от 300 до 900 нм. Предполагают, что ниосомы, как неионные системы, менее токсичны, чем частицы, образованные ионогенами или даже амфотерными ПАВ. Ниосомы ведут себя, как и липосомы, продлевают время циркуляции в крови удерживаемого ими лекарственного вещества, и могут быть использованы в качестве контейнеров для направленного транспорта лекарственных веществ к отдельным органам.

Для повышения избирательности направленного транспорта лекарственных веществ с помощью наночастиц, таких как ниосомы, липидные микросферы, к их поверхности присоединяются (моноклональные) антитела, различные молекулы – посредники, обладающие сродством к пораженному органу, например молекулы гликопротеинов, которые впоследствии активно связываются с рецепторами



гепатоцитов, щитовидной железы, половых желез, лейкоцитов, ретикулоцитов, фибробластов.

Подобный подход использован для повышения эффективности тромболитических (фибринолитических) препаратов за счет придания им увеличенного сродства к субстрату - тромбу. К поверхности наночастиц несущих тромболитические лекарственные вещества (фибриноген), были прикреплены с помощью ковалентных связей молекулы поликлональных антител, что способствовало сродству наночастиц, начиненных фибриногеном, к тромбу, образующемуся, в кровеносном русле при определенных заболеваниях. В качестве молекул-посредников

В качестве молекул-посредников, обладающих сродством и к поверхности наночастицы и к пораженному органу, в институте экспериментальной кардиологии ВКНЦ АМН СССР предложили использовать природные соединения гликопротеины – свидин, что повысило эффективность направленного транспорта на 30 – 50% в сравнении с использованием для этой цели антител.

Эффективность доставки в печень противоопухолевых лекарственных веществ, включенных в наночастицы или липосомы, может быть повышено при покрытии последних галактолипидами, орозомукоидом, лактозилцерамидом, характеризующимися сродством к галактозным рецепторам печени. При этом наблюдается избирательное накопление лекарственных веществ в опухоли в печени.

Транспорт лекарственных веществ к органу-мишени с помощью наночастиц можно активировать с помощью различных внешних воздействий: магнитного поля, локальной гипотермии и др.

Для транспорта и локальной доставки лекарственных веществ в организме к органу (ткани) – мишени, создания в органе-мишени лекарственного депо рекомендованы магнитоуправляемые системы.

Магнитоуправляемые системы - это включения в полимерную матрицу или в липосому, наночастицу магнитных частиц на основе железа, хрома, марганца, углерода и кремния. Используются для транспорта и доставки лекарственных веществ к органу (ткани) - мишени, создания в органе-мишени лекарственного депо, обеспечивающего пролонгированное высвобождение действующего вещества.

Помещение магнитоуправляемых систем (МУС) в переменное магнитное поле приводит к попеременному расширению и сжатию пор матрицы, что сопровождается ускорением высвобождения лекарственных веществ в десятки раз. На ускорение высвобождения лекарственных веществ существенное влияние оказывает расстояние между внешним магнитом и магнитом внутри матрицы или нанокапсуле (изменение амплитуды колебаний), мощности используемых внутренних магнитов, ориентации магнитных частиц, а также механические свойства полимера (высвобождение ускоряется при пониженном модуле эластичности).

Магнитоуправляемые системы найдут широкое применение при лечении злокачественных

новообразований, сердечнососудистых и других заболеваний.

Уже к 2000 г. можно ожидать значительного прогресса в разработке систем введения и локального транспорта лекарственных веществ в организме человека к органам (тканям) – мишеням. В таких системах, обеспечивающих точность дозирования, безопасность, широкий спектр действия лекарственного вещества, высвобождения лекарственного вещества будет происходить путем программирования его распределения с учетом уровня лекарственного вещества в крови.

В наиболее перспективных системах будет осуществляться саморегулирование распределения действующего вещества на основе замкнутого цикла обращения при участии сенсоров. Принцип сенсорного регулирования может осуществляться за счет гормонов, ферментов, электролитов, содержащихся в организме, значения рН, соотношения глюкозы и гликогена в печени.

## ЛИПОСОМЫ

Липосомы - это двуслойные или многослойные сферические образования (мицеллы) получаемые при определенных, чаще всего механических воздействиях на дисперсии фосфолипидов в воде. Двуслойные липосомы (моноламелярные липосомы) состоят из двойного слоя фосфолипидов с водной фазой внутри. Размер их порядка нескольких сотен нм - 200-300 нм. Многослойные липосомы (т.н. мультиламелярные липосомы) состоят из нескольких концентрических

бислоев фосфолипидов с внутренней полостью, заполненной водными растворами лекарственных веществ. Размер их до многих сотен нм и даже до 1 мкм.

Фосфолипиды - это ПАВ, представляющие фосфатзамещенные эфиры различных органических многоатомных спиртов (глицерина, сфингозинов, диолов). Их строение рассматривается в курсе биохимии.

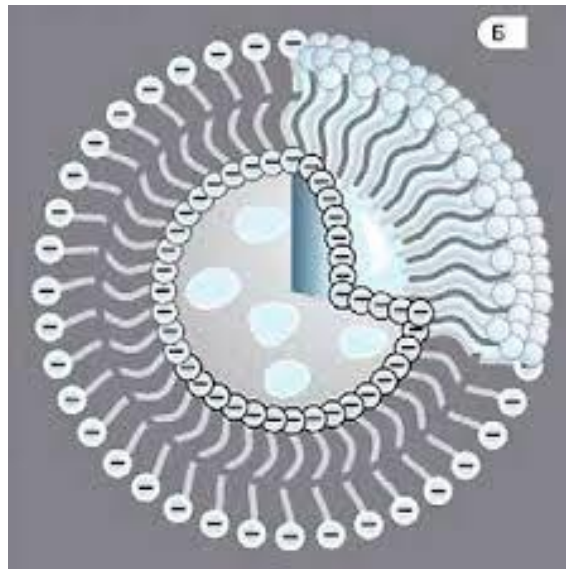
Как правило, в технологии липосом чаще используются фосфоглицериды, в которых одна из гидроксильных групп глицерина этерифицирована насыщенной жирной кислотой, вторая - ненасыщенной, а третья - фосфатидной кислотой. Во всех фосфолипидах (фосфоглицеридах) фосфатидная кислота (остаток - фосфатидил) через группировку –ОН – соединена с каким-либо (спиртовым) остатком – этаноламином (фосфоглицерид носит тогда название фосфатидилэтаноламин), холином (фосфатидилхолин), серином (фосфатидилсерин) или даже фосфатидилглицерином (кардирлипин).

Таким образом, фосфоглицериды имеют неполярную часть, т.е, остаток диацилглицерина, и полярную часть, представленную фосфатом и спиртовыми остатками.

Благодаря полярному гидрофильному концу фосфоглицериды обладают некоторой растворимостью в воде, образуя в водной среде мицеллы. В мицеллах гидрофобные радикалы жирных кислот группируются, образуя внутреннюю гидрофобную зону мицеллы. Гидрофильные участки

располагаются по внешней поверхности мицеллы, обращенной в водную фазу.

Многослойная мицелла фосфолипида.



*Рис. 10.8. Схема многослойной мицеллы фосфолипида.*

При механической или ультразвуковой обработке смеси, состоящей из диспергированных в воде фосфолипидов и растворенных в этой воде лекарственных веществ образуются сферические мицеллы - липосомы, оболочка которых состоит из двойного слоя молекул липида, в котором гидрофильные полярные группы обращены к водному раствору лекарственных веществ, а гидрофобные - друг к другу.

Размеры таких липосом от 250 до 300 нм в диаметре, а толщина около 50 нм.

1. Наиболее распространенная техника получения бислойных липосом заключается в приготовлении

жировой эмульсии из какого-либо фосфоглицерида в воде, например, фосфатидилхолина или фосфатидной кислоты с помощью ультразвука, внесение в такую эмульсию водного раствора лекарственного вещества и последующей обработке системы ультразвуком низкой энергии. Обычно удается включить в липосомы от 1 до 15% находящегося в водном растворе вещества. После окончания формирования самих липосом производится многократная отмывка их от некапсулированного лекарственного вещества. Лекарственное вещество полностью сохраняет свою активность в форме липосом.

При этом способе формирования липосом вследствие озвучивания ультразвуковой установкой в присутствии воздуха и часто даже в атмосфере инертных газов липиды подвергаются деструкции - может произойти гидролиз и аутоокисление липида.

2. Поэтому в 1973 г. предложен метод получения липосом путем диализа. Смесь фосфолипидов в растворе с присутствием одновалентных ионов (например, дезоксихолата натрия) подвергают диализу в буферный раствор - образуются бислойные липосомы; в присутствии двухвалентных ионов образуются многослойные липосомы. При таком способе не наблюдается окисление липосом.

3. Многослойные липосомы можно получить методом многократного замораживания суспензии фосфолипидов с помощью жидкого азота и последующего оттаивания.

## МЕТОД ПРОМЫШЛЕННОГО ПОЛУЧЕНИЯ ЛИПОСОМ:

Барботирование фосфолипидов через распылительную форсунку в буфер содержащий лекарственные вещества - газодисперсный метод.

Моноламелярные липосомы диаметром 120-200 нм характеризующиеся большим объемом внутренней водной фазы, можно получить путем метода "обращение фаз". Раствор фосфолипида в органическом растворителе в присутствии водного буферного раствора, содержащего включаемое лекарственное вещество, гомогенизируют ультразвуком, а затем органический растворитель испаряют при пониженном давлении.

В липосомах лекарственное вещество находится в липидной или водной фазе самих липосом, и в виде свободной фракции, растворенной в среде формирования липосом. Чтобы получить липосомальную форму с максимальным количеством вещества, включенного в липосомы, необходимо освободиться от фракции, присутствующей в среде. Для этого применяют гель-фильтрацию через сефадексы и сефарозы 4В, диализ, ультрацентрифугирование и ультрафильтрацию.

## ПУТИ ВВЕДЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ЛИПОСОМ.

Вводят липосомы в организм внутривенно, внутрибрюшинно, подкожно, перорально, внутритрахеально, внутрисуставно, накожно. Попав в

организм липосомы под действием различных систем разрушаются, высвобождая содержимое.

Поскольку липосомы по своей структуре являются сравнительно крупными липидными частицами, они быстро захватываются клетками системы фагоцитов, в первую очередь макрофагами печени (в основном захватываются мультиламеллярные), тогда как моноламеллярные липосомы могут захватываться и паренхиматозными клетками.

Липосомы, будучи гидрофобными системами, способны взаимодействовать с цитоплазматической мембраной и мембранами внутриклеточных структур и в результате этого процесса либо проникают в клетки в интактном виде, либо обеспечивают доставку содержимого липосомы внутрь клетки путем диффузии, возможен механизм эндоцитоза липосом с последующим слиянием с лизосомами и лизисом липосомальной мембраны.

Применение липосом позволяет использовать пероральный путь, для введения инсулина при сахарном диабете, гепарина при антикоагулянтной терапии и др.

Показано повышение эффективности противовоспалительных препаратов при внутрисуставном введении липосом.

Используют липосомы для приготовления кровезаменителей и различных диагностических препаратов, при лечении аллергических и вирусных заболеваний, иммунотерапии опухолей и др.

Активный захват липосом макрофагами и возможность обеспечения внутриклеточной доставки лекарственных веществ является предпосылкой для



применения липосом в терапии инфекционных заболеваний.

Лечение лейшманиоза (амастиготные паразиты постоянно обитают в вакуолях ретикоэндотелиоцитов печени) липосомами способствует не только снижению токсичности принимаемых лекарственных веществ, но и способствует инокуляции этих веществ и тем самым подавлению активности паразитов в 290 раз в среднем.

Использование липосом позволяет повысить антимикробную активность препаратов, применяемых для лечения криптококкоза, кандидамикоза, цитомикоза и других заболеваний, вызванных внутриклеточными паразитами, вследствие обеспечения внутриклеточной доставки химиотерапевтических препаратов.

Липосомы амфотерицина весьма эффективны при лечении системных кандидамикозов.

Повышение эффективности химиотерапевтических препаратов путем включения их в липосомы, обусловленные изменением фармакокинетики лекарственных веществ, замедлением их инактивации и снижением токсичности, обеспечение внутриклеточной доставки, позволяет сделать вывод о перспективности использования липосомальной формы в антимикробной и противоопухолевой терапии. При этом липосомы не только обеспечивают локализацию инфекционного агента, но и стимулируют иммунную систему.

Липосомальные препараты можно превращать в порошок путем лиофилизации, а при необходимости (для в/в введения) вновь возвращать в исходное

состояние. Липосомы могут быть нагружены молекулами как гидрофильных, так и липофильных веществ. Можно получить «пустые» липосомы и нагрузить их лекарственными веществами непосредственно перед использованием.

Липосомы являются практически идеальными носителями для транспорта лекарств в организм. Благодаря особенностям их структуры липосомы используются для целенаправленной доставки гидрофильных и гидрофобных лекарственных веществ к очагу заболевания; их можно использовать для внутриклеточной доставки лекарственных веществ, т.к. липосомы, сливаясь с клеточной мембраной, способствуют проникновению вещества внутрь клетки. Вводят липосомы как перорально, так и парентерально.

Созданы липосомы с изониазидом, стрептомицином, инсулином, АТФ, различными ферментными препаратами – глюкооксидазой, пероксидазой, цитохромоксидазой, гексокиназой и др.

Накоплено много данных о возможности реального использования липосом с ферментами. Так, включенная в липосомы глюкоцереброзидаза оказалась исключительно эффективной для лечения болезни Гоше, связанной с нарушением метаболизма глюкоцереброзидов, которые накапливаются в печени, в клетках ретикулоэндотелиальной системы в результате дефицита соответствующего лизосомального фермента - глюкоцереброзидазы. Лечение нативным ферментом неэффективно, т.к. последний не может проникнуть внутрь клетки и попасть в лизосомы. В то же время липосомы с

включенным ферментом, проникая внутрь клетки дают ярко выраженный положительный эффект, в частности уменьшение размеров печени.

Фермент уреазы в результате включения в липосомы приобретает повышенную устойчивость к изменениям pH и температуры. При этом на 10 мг липида удается ввести около 1 мг фермента уреазы, что обеспечивает наряду с эффективностью фермента его пролонгирующее действие.

Применение липосом при введении хелатных веществ, используемых при отравлении тяжелыми металлами, повысило эффективность антидототерапии. Хелатные вещества – этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) и диэтилентриамин-пентауксусная кислота (ДТРА) – широко использовались в терапии связывания металлов в тканях вследствие образования стабильных комплексов. Однако ограниченная проницаемость клеточной мембраны для них приводила к накоплению этих комплексов в печени, что вызывало патологические изменения или образование опухолей. Поэтому практическое использование хелатных агентов в терапии отравлений тяжелыми металлами было ограниченным. При внутривенном введении инкапсулированных в липосомы ЭДТА, происходит весьма быстрое выведение тяжелых металлов из организма, причем резко уменьшается концентрация металла в печени и в скелете (например, стронция).

Введение в организм актиномицина Д в форме липосом, повышает эффективность противоопухолевой терапии последнего по сравнению с введением неинкапсулированной формы

актиномицина Д. Как известно, актиномицин Д активный ингибитор роста опухолей, обладает токсичным действием на все делящиеся клетки организма. Введение липосом с этим веществом привело к значительному (в 2-3 раза) снижению его токсичности и пролонгированию действия.

Следует отметить, что независимо от способа введения, от фосфолипидного состава оболочки, размера и заряда липосомы поглощаются клетками ретикулоэндотелиальной системы, находящимися в печени и селезенке. Таким образом, транспорт лекарственных веществ с помощью липосом оказывается особенно перспективным для лечения заболеваний ретикуло-эндотелиальной системы, в первую очередь связанных с поражением печеночной ткани и селезенки.

В то же время, если требуется осуществить доставку содержимого липосомы в другие органы и ткани или просто обеспечить длительную циркуляцию липосом в кровотоке, то создают защищенные от преждевременного поглощения печенью липосомы. Для этой цели поверхность липосом покрывается веществами, предохраняющими липосому от взаимодействия с клетками, формируют липосомы из аналогов фосфолипидов, не подвергающихся расщеплению ферментами типа фосфолипаз или фосфолипаз.

Показано, что липосомы с адсорбированными на их поверхности неспецифическими иммуноглобулинами классов М, более интенсивно и

избирательно захватываются лейкоцитарными клетками.

Липосомы, покрытые прикрепленными к поверхности фракциями антител, способны транспортировать лекарственные вещества в зону экспериментального инфаркта миокарда.

В последние годы показана возможность введения лекарственных веществ, а именно ферментных препаратов, внутрь частично гемолизированных эритроцитов («тени») с последующим восстановлением целостности их мембран. Так, в эритроциты введены ферменты - глюкозидаза, галактозидаза и др. При этом включенные в эритроциты ферменты по свойствам напоминают липосомы, они стабильны к изменениям pH, не подвергаются действию природных ингибиторов и протеаз, способны к медленному выделению из эритроцита. Поскольку мембрана заполненных лекарственным веществом эритроцитов остается практически неизменной, их циркуляция в крови приближается к таковой для натуральных эритроцитов, и они медленнее, чем липосомы, выводятся из циркуляции печенью. Описаны успешные результаты использования включенной в «тени» эритроцитов глюкоцереброзидазы для лечения болезни Гоше.

Отмечено заметное увеличение времени сохранения в циркулирующей крови активности включенных в эритроциты ферментов аспарагиназы и глюкоронидазы.

Таким образом, в технологии лекарственных форм наметилась тенденция перехода от классических к

созданию новых лекарственных форм, особенно специальных систем направленного транспорта лекарств в органы, что может принципиально видоизменить многие из существующих сейчас методов лечения сердечнососудистых, онкологических и др. заболеваний.

## ***ГЛАВА 11***

### ***МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ***

В клинической практике применение многих лекарственных препаратов нередко ограничивается их рабочим действием и возможностью серьезных осложнений. При наличии локализованного очага заболевания нежелательные последствия химиотерапии могут быть снижены путем создания в пораженном участке повышенной концентрации лекарства по сравнению со здоровыми органами и тканями. На практике для этого применяют инъекции непосредственно в пораженный участок или обеспечивают доставку препарата к очагу поражения при помощи катетеров и т.п. Однако прямой доступ к очагу болезни часто затруднен или невозможен. Это приводит к поиску альтернативных путей решения проблемы локализации действия лекарств. Одним из таких путей является разработка систем направленного транспорта лекарств в организме. Большой интерес клиницистов вызывает создание и применение препаратов диагностического и лечебного назначения, для которых возможно бесконтактно управлять внутри живых организмов внешним магнитным полем. В состав таких препаратов вводятся мелкодисперсные магнитные материалы, главным образом металлическое железо (препараты А) и ферриты (препараты В). Последние представляют собой химические соединения оксида железа (III) с оксидами других металлов. По своим магнитным

свойствам указанные материалы относятся к ферромагнетикам и ферримагнетикам.

## ПРЕПАРАТЫ ТИПА А, ВКЛЮЧАЮЩИЕ МЕЛКОДИСПЕРСНЫЕ ЧАСТИЦЫ МЕТАЛЛИЧЕСКОГО ЖЕЛЕЗА.

Стремление получить препараты, обладающие сильными магнитными свойствами, привело к созданию и исследованию дисперсий ферромагнитных порошков металлического железа (препараты типа А). В этих препаратах в качестве дисперсионной среды использованы различные жидкие среды: вода, физиологический раствор, 25% раствор альбумина, дефибринизированная кровь животных и др. Дисперсная фаза представляла собой мелкодисперсные частицы медицинского или карбонильного железа.

Исходя из степени дисперсности частиц железа» среди описанных в литературе препаратов типа А можно выделить золи - коллоидные растворы магнитного материала, стабилизированные добавками поверхностно -активного вещества (ПАВ). Их называют магнитными жидкостями (МЖ) или феррожидкостями.

Частицы дисперсной фазы магнитных коллоидов имеют критический размер. Этот размер определяется наступлением состояния одноименности. Последнее означает, что магнитная частица представляет собой один домен - область самопроизвольной намагниченности, то есть превращается в



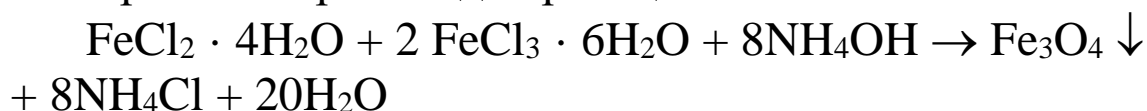
миниатюрный постоянный магнит. Частицы, размеры которых меньше критического, ведут себя в магнитном поле как неферромагнитные материалы. Критический радиус частиц железа (1 домен) составляет соответственно  $1 \cdot 10^{-8}$  м и  $1,6 \cdot 10^{-8}$  м.

## ПРЕПАРАТЫ ТИПА В, ВКЛЮЧАЮЩИЕ МЕЛКОДИСПЕРСНЫЕ ЧАСТИЦЫ ФЕРРИТОВ

В состав препаратов этого типа входят высокодисперсные частицы ферритов различных структур - феррошпинели, феррогранаты, гексаферриты, ортоферриты. От вида магнитного материала, входящего в состав препарата, зависят магнитные характеристики последнего. Ферриты – это материалы с меньшей намагниченностью отдельного домена по сравнению с металлическим железом.

Наибольшее число работ, связанное с новыми препаратами типа В, предусматривает введение в их состав частиц высокодисперсного магнетита  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  представляющего собой феррит со структурой обращенной шпинели. Это обусловлено сочетанием достаточно высокой намагниченности насыщения магнетита с легкостью его получения в высокодисперсном состоянии. Ферриты с размером частиц 10 нм получают соосаждением из растворов солей двух- и трехвалентного железа избытком гидроксида натрия, калия или аммония.

При этом происходит реакция:



Образуется осадок, состоящий из высодисперсных частиц магнетита. При получении магнитной жидкости необходимо добавлять так же поверхностно-активное вещество, которое, адсорбируясь на частицах магнетита, препятствует их агрегации. Дисперсионной средой может служить как вода, так и различные органические растворители. Требования, предъявляемые к магнитным носителям, весьма разнообразны. Так, во избежание риска эмболизации мелких сосудов и капилляров размеры носителей не должны превышать нескольких микрон, а для предотвращения их агрегации в магнитном поле и увеличения доли полезной нагрузки носителей лекарством содержание в них ферромагнитных частиц должно быть возможно меньшим. С другой стороны, обусловленная приложенным внешним магнитным полем сила, удерживающая носитель в кровотоке, пропорциональна размеру в третьей степени носителя и количеству в нем ферромагнетика. Противодействующая гидродинамическая сила, стремящаяся унести из участка-мишени остановленный на внутренней стенке сосуда носитель, пропорциональна лишь размеру во второй степени носителя. Следовательно, при уменьшении размера носителя магнитная сила убывает быстрее, чем гидродинамическая и поэтому размеры носителя и содержание в нем ферромагнитного материала целесообразно увеличивать. Далее, химический состав и структура носителя должны быть такими, чтобы исключить или хотя бы ослабить задержку носителей в печени как чужеродных тел.

## ***ПРИМЕНЕНИЕ***

Применение препаратов типа А для магнитоуправляемого транспорта лекарственных средств. В настоящее время весьма актуален вопрос целенаправленного транспорта различных лекарственных средств (сосудорасширяющих, психотропных, противоопухолевых, антибиотиков) к органу-мишени живого организма. Изучается возможность использования МЖ-водного золя порошка медицинского железа, стабилизированного высокомолекулярными ПАВ (альбумином, желатином, реополиглюкином, полиэтиленгликолем), в химиотерапии злокачественных новообразований.

Применение препаратов типа А для тромбирования. Свойство препаратов типа А затвердевать под действием магнитного поля обусловлено сильным диполь-дипольным взаимодействием магнитных частиц металлического железа с образованием пространственных структур типа цепей и кластеров. Это свойство МЖ используется для тромбирования кровеносных сосудов с целью последующего некроза опухоли, закрытия аневризм сосудов головного мозга. Так, для закрытия аневризм использовали препарат, представляющий собой суспензию частиц карбонильного железа с диаметром, порядка нескольких микрометров. Этот препарат вводили через полую иглу в аневризму, где он удерживался благодаря действию неоднородного поля миниатюрного керамического магнита, закрепленного на конце иглы. Магнитные частицы введенного препарата способствуют свертыванию крови на стенке

аневризмы, что ведет к образованию тромба, укрепляющего стенку. В дальнейшем было предложено использовать для закрытия аневризм сосудов головного мозга МЖ - мелкодисперсный водный золь карбонильного железа с размером частиц 3-5 нм. Уменьшение дисперсности магнитных частиц исключало опасность механического тромбирования тонких кровеносных сосудов при выходе отдельных частиц из аневризмы. Также разработана методика эмболизации сосудов ферромагнитной суспензией (1 мг порошка железа с размером частиц 3 мкм на 10 мл физиологического раствора) с быстро полимеризующимся связующим компонентом (силиконом). Суспензию подавали с помощью катетера, вводимого в просвет сосуда. На месте приложения постоянного магнита создавался устойчивый тромб. После образования ферротромба, тем же катетером вводили 0,1-0,15 мл быстро твердеющего силикона. Через 20 мин образовывалась прочная силиконовая пробка, перекрывающая сосуд и позволяющая снять постоянное магнитное поле. Эмболия сосудов ферромагнитным препаратом в сочетании с силиконовым связующим может найти применение в клинике при тромбировании аневризм, ветвей брюшной аорты с целью остановки эзофагодуоденальных кровотечений и при некоторых опухолевых заболеваниях.

Применение препаратов типа В для магнитоуправляемого транспорта лекарственных средств.

Создание "лекарственного депо" и увеличение избирательности лекарств требуют наличия

препаратов, способных двигаться и удерживаться в определенных органах и тканях под действием внешних магнитных полей. В связи с этим в последние годы особенно усилился интерес к магнитоуправляемым лекарственным формам. В литературе описано несколько таких форм. В их числе МЖ, магнитные эмульсии, различные искусственные клетки-микрокапсулы, в которые совместно с лекарственными веществами инкапсулированы частицы ферритов. Японские авторы предложили новую систему переноса лекарства в химиотерапии рака - магнитную эмульсию типа масла в воде для локализации жирорастворимых лекарственных средств. Применение магнитной эмульсии как переносчика лекарства способствует его накоплению в области максимальной напряженности магнитного поля. Наибольшее число работ в этом направлении связано с одновременной инкапсуляцией лекарственных веществ и ферритовых МЖ в различные лекарственные формы - микрокапсулы.

В качестве переносчиков лекарств к органам-мишеням используют магнитные альбуминовые микросферы, включающие частицы ферритов, чаще всего  $Fe_3O_4$ , и различные виды лекарственных веществ например: противоопухолевые препараты, миорелаксанты, антибиотики и др.

Перспективными являются липосомы. Отмечается, что опухолевые клетки обладают значительно большей способностью накапливать в себе липосомы, чем здоровые клетки, исключая клетки печени. Исследованы возможности одновременного

включения в природные клетки лекарственных агентов и магнитных частиц.

Эти исследования стимулируют разработку методов доставки лекарств природными клетками-эритроцитами и лимфоцитами.( Тени с  $Fe_3O_4$  + лекарственные вещества).

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ ТИПА А И В ДЛЯ МАГНИТОУПРАВЛЯЕМОГО РЕНТГЕНОКОНТРАСТИРОВАНИЯ

Для магнитоуправляемого рентгеноконтрастирования желудочно-кишечного тракта описаны водные дисперсии карбонильного железа. Предложено рентгеноконтрастное средство (РКС), представляющее собой МЖ. В качестве дисперсной фазы в этой МЖ используется порошкообразное восстановленное железо, жидкостью-носителем является вода, стабилизатором - органические полимеры (камедь, альгиновая кислота, желатин, поливинилацетат, полиэтилен). Во избежание тромбоза сосудов частицы железа подвергали предварительному микрокапсулированию с помощью альбуминов сыворотки крови. После инъекции с использованием магнитного контроля были получены рентгенограммы головного мозга, поджелудочной железы, почек.

Применение препаратов типа В для магнитоуправляемого рентгеноконтрастирования.

И.С. Амосовым предложена РКС для исследования лимфатических сосудов и внутренних полых органов. Оно представляет собой магнетитовую МЖ на

вазелиновом масле, стабилизированную олеиновой кислотой. Размер частиц магнетита 5-20нм. Ахалая М.Г., Какиашвили М.С. установили возможность рентгеноконтрастирования крупных кровеносных сосудов магнетитовыми МЖ на водной основе, стабилизированными биологически активными веществами (Na-АТФ, аскорбиновой кислотой, витамином В<sub>6</sub>), изучили динамику накопления и выведения из организма частичек магнетита при введении МЖ в сосуды и внутрибрюшинно, отметили целесообразность применения магнетитовых МЖ в медицине. Большое число работ посвящено созданию и экспериментальному изучению рентгеноконтрастных препаратов, включающих ферриты магния, марганца, никеля, меди, кобальта, бария, стронция, цинка и кадмия. Широко изучаются также двойные ферриты (никель-цинковый, марганец-цинковый, медь - цинковый). Описанные препараты представляют собой порошки или дисперсии ферритов различных структур в жидкой среде: воде, масле, 5-30% масляной эмульсии рыбьего жира в воде.

Содержание ферромагнитной дисперсной фазы в этих препаратах составляет 10-65%. Стабилизация магнитных частиц в жидкой матрице достигается введением различных ПАВ: крахмала, альгината натрия, поливинилового спирта, покрытием поверхности частиц отрицательно заряженным неорганическим коллоидом. Размер магнитных частиц колеблется в пределах от 0,2 до 150 мкм. С целью увеличения рентгеноконтрастности препаратов в их состав вводили от 3 до 12%, мелкодисперсных добавок оксидов тяжелых металлов. С целью

осаждения сульфата бария в порах магнитного материала пористые микрогранулы феррита обрабатывали растворами хлорида бария и сульфата натрия.

Применение препаратов типа В для разделения клеточных суспензий. Во многих областях современной медицины, в частности в иммунологии, трансфузиологии, необходимо разделение клеточных суспензий (биологических сред), в том числе крови, что лежит в основе методов диагностики и лечения. В настоящее время вызывают интерес магнитные методы разделения биологических суспензий, осуществляемые с помощью магнитовосприимчивых препаратов. Магнитовосприимчивые реагенты представляют собой водные дисперсии полиглутаральдегидных или альбуминовых микросфер диаметром от 50 нм до 1,5 мкм, в которые инкапсулированы мелкодисперсные частицы магнетита размером около 15-20 нм. Содержание магнетита составляет 19% от массы матрицы микросферы. Таким образом, создание магнитовосприимчивых лекарственных препаратов позволяет решать следующие лечебно-диагностические и медико-фармацевтические задачи: магнитоуправляемое контрастирование в ангиографии и рентгенологических исследованиях полостных органов (желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, матки) тромбирование пораженных органов, в том числе искусственное тромбирование артериальных аневризм, тромбирование новообразований, подлежащих хирургическому удалению; исследование скорости кровотока в



микроциркуляции крови; высокоградиентная магнитная сепарация форменных элементов крови, а также нормальных и злокачественных клеток; транспорт и локальная доставка лекарств в организме к органу -мишени, создание в органе-мишени "лекарственного депо", обеспечивающего пролонгированное действие лекарственного вещества.

Основными достоинствами липосом являются:

1) простота их получения; 2) механическая прочность (независимо от толщины липидного бислоя в 3-5 нм), гибкость; 3) способность, благодаря сродству с естественными мембранами, активно проникать в различные органы и ткани; 4) в зависимости от состава и поверхностного заряда, липосомы образуют разные по размеру и количеству слоев наночастицы, которые в состоянии таргетно транспортировать лекарственные средства, антитела, иммуногенные бактериальные или вирусные антигены к органам-мишеням; 5) сочетание надежной защиты доставляемых веществ от контакта с иммунной системой во время транспорта с легким их выделением в локусе доставки.

Упомянутые преимущества липосом в наибольшей степени проявляются при их парентеральном, в первую очередь, внутрисосудистом применении.

Современным и перспективным способом является использование лецитина для создания на его основе липосом, содержащих в себе биогенные магнитные наночастицы (магнитолипосомы).

Магнитолипосомы предоставляют возможность целевой доставки лекарственных препаратов

непосредственно в опухолевые клетки и/или атеросклеротические бляшки, что создает новый путь к решению одной из самых актуальных проблем терапии этих заболеваний. Разработка данного метода стала возможной благодаря открытию общего генетического механизма биоминерализации биогенных магнитных наночастиц, так как патологически измененные ткани (атеросклеротические бляшки, опухолевые клетки) накапливают биогенные магнитные наночастицы и представляют собой «магнитную» мишень для «пассивного прицеливания» во время целевой доставки магнитолипосом. При этом, сила магнитнодипольного взаимодействия эндогенных магнитных наночастиц в клетках с экзогенными магнитными наночастицами в составе магнитолипосом имеет близкий порядок величины к силам специфического взаимодействия антиген-антитело и даже их превышает. В традиционной терапии подбор антител для целевой доставки липосом к органу-мишени требует специализированного исследования, в то время как метод использования естественных (биогенных) магнитных мишеней для целевой доставки магнитолипосом является универсальным и прицеливание осуществляется естественным путем (например, без применения внешних магнитных полей), так как биогенные магнитные наночастицы продуцируются самим организмом в патологически измененных тканях в процессе метаболизма. Для предоставления липосомам необходимых магнитных свойств разработаны принципиально новые методы

определения места локализации биогенных магнитных наночастиц в клетке и фракционирования искусственных магнитных наночастиц и магнитолипосом.

Установлено, что биогенные магнитные наночастицы представляют собой естественное наноустройство - высокоградиентный магнитный сепаратор биогенного происхождения в составе живых организмов, биосинтез составных элементов которого (то есть биогенных магнитных наночастиц как естественных наноразмерных постоянных магнитов) строго регулируется на генетическом уровне. При этом физические принципы работы как искусственных, так и естественных высокоградиентных магнитных сепараторов являются одинаковыми, что и заложено в идею метода использования биогенной «магнитной» мишени для целевой доставки магнитолипосом.

Доказано, что метод использования биогенной «магнитной» мишени для целевой доставки магнитолипосом принципиально пригоден для лечения нейродегенеративных заболеваний, артрита, рака, атеросклероза разной локализации и других заболеваний, которые характеризуются повышенным содержанием биогенных магнитных наночастиц, а также для использования в качестве векторов для целеустремленной доставки, на данный момент, лекарств бактериального симбионта человека, которые являются продуцентами биогенных магнитных наночастиц.

Создание магнитоуправляемых лекарственных препаратов и разработка на их основе методов

адресатной фармакотерапии открывает дополнительные возможности для избирательного высокоэффективного транспорта различных лекарственных препаратов.

В целом накопленные к настоящему времени теоретические сведения и экспериментальные данные позволяют считать, что магнитовосприимчивые препараты имеют большое будущее в медицине и фармации.

## **ГЛАВА 12**

### **ПРОБЛЕМЫ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

В процессе получения и хранения ГЛП - инъекционных растворов, таблеток, драже, спансул, капсул, мазей, суппозиторий и др. - может иметь место снижение или другие изменения их свойств (уменьшение количества действующих веществ, снижение их активности и биодоступности, изменение технологических свойств лекарственных форм и др.), обусловленное разнообразными превращениями лекарственных веществ, особенностями технологических процессов при производстве лекарственных форм.

Изучение возможных изменений ГЛП в условиях длительного хранения имеет значение как с точки зрения терапевтической эффективности, так и с экономической: препараты с измененной, нестандартной активностью бракуются независимо от стоимости. Поэтому проблема стабильности лекарств имеет важное государственное значение, а вопросы стабильности ГЛП, методы её оценки и способы повышения стойкости лекарств в процессе их получения, хранения, применения изучают постоянно НИИ и кафедры вузов.

Понятие «стабильность» (от латинского *stabilis* – постоянный, неизменный, установившийся) для лекарственного препарата (лекарственной формы) означает неизменность физико-химических,

биофармацевтических и фармакотерапевтических свойств.

Понятие «срок годности» - период, в течение которого лекарственный препарат (лекарственная форма) при соблюдении предписанного способа хранения не изменяет своих физико-химических, фармацевтических и фармакотерапевтических свойств.

Соответствующие сроки годности устанавливаются на основе результатов исследования показателей стабильности.

Таким образом, существует тесная взаимосвязь между понятиями стабильности и срока годности лекарственных препаратов (форм).

Причиной уменьшения стабильности и снижения срока годности препаратов и форм являются различные процессы – химические, физические и биологические.

Эта классификация условна, так как в большинстве случаев химические изменения влекут за собой изменения его физических свойств, а воздействие физических факторов вызывают нежелательные химические реакции. В свою очередь биологические явления сопровождаются изменениями как химического, так и физического характера ГЛП.

К физическим процессам, наиболее часто наблюдаемым при хранении лекарств относятся: испарение, расслаивание, сублимация изменение консистенции, укрупнение частиц дисперсной фазы и др.

Химические процессы происходят в результате таких химических реакций, как гидролиз, омыление,

окисление, рацемизация, фотохимические и энзиматические реакции, реже наблюдаются реакции полимеризации, изомеризации, карбокси-лирования и др.

Биологические процессы вызывают изменение лекарственных препаратов под влиянием жизнедеятельности микроорганизмов и в большинстве случаев они сопровождаются нежелательными химическими превращениями лекарственных веществ, изменением физических свойств лекарственной формы (препарата).

Изыскания в области стабилизации лекарственных форм, особенно интенсивно проводимые в последнее десятилетие, позволили к настоящему времени выработать различные способы повышения стабильности фармацевтических препаратов и ГЛФ в процессе их получения, транспортировки, хранения и применения.

Практически все эти способы (методы) можно разделить на 2 группы:

1. Физические способы (методы) стабилизации.
2. Химические способы (методы) стабилизации.

Эти методы (способы) часто дополняют друг друга.

### ***Физические способы стабилизации***

Наиболее широко методы физической стабилизации используются для предотвращения или замедления химических реакций разложения лекарственных веществ, лежащих в основе процессов: гидролиза, окисления, а также для предотвращения, микробного обсеменения лекарств и дальнейшей их порчи.

Физические методы стабилизации основаны на защите лекарственных веществ от неблагоприятных воздействий внешней среды, использовании высокочистых ингредиентов, вспомогательных веществ, современного технологического оснащения и научных достижений в технологии лекарств.

Предложен ряд физических приемов эффективного повышения стойкости ГЛП в процессе их хранения. Это использование неводных растворителей для повышения стабильности жидких ГЛП: обычно применяют малополярные жидкости - пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, и т.д. Примером применения такого метода стабилизации может служить ампулированный препарат эритромицина, представляющий стерильный раствор соответствующей соли этого антибиотика в полиэтиленгликоле. Перед парентеральным введением содержимое ампулы может быть предварительно растворено в воде для инъекций, в среде которой вещество, однако быстро разрушается. С применением этого же растворителя готовят стерильный раствор гидрокортизона, не растворимого в воде, который за несколько минут до инъекции разбавляют в ампуле раствором гидрокарбоната натрия с целью получения водорастворимой соли, исключительно нестойкой в водной среде.

В химико-фармацевтической промышленности для предотвращения реакций гидролиза широко применяются методы максимального обезвоживания лекарств до минимума, необходимого только для проведения технологического процесса или проявления фармакологической активности. Так



готовят инъекционные формы антибиотиков, гормонов, ряда витаминов, барбитуратов и т.д. Например, водные растворы бензилпенициллина и окситетрациклина сохраняют активность 1-2 суток, в то время как обезвоженные препараты активны в течение 2-3 лет. Наряду с инъекционными препаратами обезвоживанием удается получить ГЛП, обладающие повышенной стойкостью в процессе хранения - различные сухие пероральные лекарственные формы, мази и др. Например, вместо готовых жидких пероральных скорректированных лекарственных форм промышленность выпускает обезвоженный гранулят или сухие порошки, которые больной непосредственно перед употреблением растворяет или суспендирует в воде (скорректированный гранулят парацетамола с витаминами, микстура от кашля с алтейным экстрактом и т.д.), или сухая суспензия, окситетрациклина, выпускаемая в склянках, в которых наряду с антибиотиком содержится также высушенная корректирующая смесь. Непосредственно перед применением содержимое склянки суспендируется с 60 мл воды, получают сладкого вкуса, приятного запаха хорошо дозированную лекарственную форму.

Сухие концентраты мазей и паст, помещенные в тару из влагонепроницаемого материала, также способствуют повышению стабильности ингредиентов. В качестве вспомогательных веществ таких сухих мазей применяются предварительно высушенные глинистые материалы, фитостерин, полимерные материалы (ПВП, ПВС и др.).

## ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ.

Гидролитическое разложение действующих веществ в таблетках удается предотвратить главным образом применением специальных технологических приемов и вспомогательных веществ.

1. Особенно эффективны здесь защитные покрытия. Применение защитных покрытий надежно гарантирует ингредиенты таблетки от разложения в процессе хранения. Необходимость защитных покрытий обусловлено их свойствами защищать таблетку от прямого контакта с микрофлорой среды, от непосредственного воздействия пищеварительных соков желудка. В виде дражировочных, пленочных и прессованных покрытия получили широкое применение, способствуя повышению стабильности таблетированных ГЛП.

Используют также: раздельное гранулирование, покрытие гранул оболочками, покрытия кристаллов лекарственных веществ защитными оболочками и последующим прессованием, многослойные таблетки и др.

2. Замедление и устранение реакций окисления-восстановления.

Окислительно-восстановительные реакции являются частой причиной разложения многих стероидов, витаминов, антибиотиков. В процессах окисления лекарственных веществ участвуют кислород или свободные радикалы. Начало

окислительно-восстановительных реакций в ГЛП может быть положено температурным воздействием, светом,  $\beta$ ,  $\gamma$  - излучением, примесью металлов (Cu, Fe, Co, Ni) и также катализировано гидроксильным ионом ( $\text{OH}^-$ ) и ионом водорода ( $\text{H}^+$ ). В реакциях аутоокисления достаточно для их инициирования даже следов кислорода.

Для уменьшения скорости реакций окисления и предотвращения окислительной порчи лекарств большое значение имеет освобождение дисперсионной среды от свободного кислорода. Уменьшение содержания свободного кислорода удаётся достичь простым нагреванием, в частности воды, до  $100^\circ\text{C}$  (20-30 мин) или барботажем через растворитель газов (азота,  $\text{CO}_2$  и т.д.).

Ампулирование в токе инертных газов относится также к физическим методам стабилизации.

Применение так называемой "газовой защиты" при изготовлении растворов и порошков для инъекций практикуется в производстве растворов аминазина, аскорбиновой кислоты, алкалоидов спорыньи, витамина А, ряда антибиотиков, ферментов и т.д.

Для стабилизации легко окисляющихся веществ перспективным является применение клатратообразования – соединений включения. Клатратные соединения способны образовывать вещества, имеющие полости в кристаллической решетке. К таким веществам относятся мочевины (размер полости в клатрате  $5\text{ \AA}$ ), тиомочевина ( $6,2\text{ \AA}$ ),  $\alpha$ - циклодекстрин ( $6\text{ \AA}$ ) - продукт энзиматического расщепления крахмала ферментом из *Vac. masegans* (в химическом отношении это олигосахарид –

соединение легко растворимое в воде),  $\beta$ -циклодекстрин (8 Å),  $\gamma$ -циклодекстрин (10 Å), а также целлюлоза, амилоза, дезоксихолевая кислота и др. Клатратные соединения образуются в случае соответствия размеров молекул включаемого вещества ("гостя") и величины полости клатратообразователя ("хозяина"). Так, относительно малый диаметр клатратной полости мочевины определяет выбор включаемых веществ - это углеводороды простой молекулярной структуры.

Тиомочевина образует соединения включения с камфарой, циклогексаном, аскаридозом и т.д. Еще большие возможности у циклодекстринов. С помощью образования соединений включения (клатратов) можно жидким лекарственным веществам придать твердый каркас – превратить их в твердый продукт. Так клатрат мочевины с линоленовой кислотой, весьма чувствительной к кислороду, может в виде порошка, гранул или таблеток оставаться продолжительное время в среде кислорода без изменений свойств препарата. Такой клатрат разрушается только при наличии влаги и повышении температуры до 60-80° С.

При таблетировании соединений включения (клатратов) необходимо применять максимально обезвоженные вспомогательные вещества, и избегать в процессе изготовления таблеток из них добавления воды.

Получены многочисленные данные эффективности применения клатратов для стабилизации различных групп лекарственных веществ. Так, значительного повышения стабильности легко окисляющихся

витаминов удается достичь при получении клатратов их с циклодекстринами.

Повышенной стойкостью и процессе хранения обладает клатрат тетрациклина с мочевиной.

Ряд исследователей показал возможность с помощью образования соединений включения значительно уменьшить потерю вследствие испарения летучих веществ и увеличить срок годности препаратов.

Так, в ГП «ГНЦЛС и медпродукции» показана возможность стабилизации валидола методом образования соединений включения. Валидол представляет легко испаряющуюся жидкость резкого запаха и вкуса. Таблетировается с большими трудностями по специальной технологии, имеет ограниченный срок годности. Клатрат  $\beta$ -циклодекстрина с валидолом - белый кристаллический порошок без запаха. Запах появляется при растворении в кипящей воде или через 30 сек после помещения в рот. Порошок таблетировается по обычной схеме. Хранение полученных таблеток на протяжении продолжительного периода показало их высокую стабильность

## ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ГЛП.

Химические методы предусматривают повышение стабильности ГЛП путем добавления веществ-стабилизаторов. Применение стабилизаторов основано на резком угнетении процессов разложения за счет

связывания или нейтрализации химических соединений, активизирующих деструкцию лекарственных веществ. Эти соединения присутствуют в незначительном количестве и могут попадать в ГЛП в процессе технологической переработки, из упаковки, в процессе хранения и т.д.

Химические методы стабилизации широко используются при изготовлении твердых и жидких лекарственных форм, а также некоторых мягких лекарственных форм для наружного применения.

Химический метод стабилизации лекарственных веществ при таблетировании осуществляется введением в пропись таблеток специальных вспомогательных веществ: стабилизаторов, или получением стехиометрических молекулярных соединений. Например, для повышения стойкости ацетилсалициловой кислоты в процессе хранения в таблетлируемую массу вносят лимонную кислоту.

Смесь аскорбиновой и винной кислот применяется в качестве стабилизаторов алкалоидов спорыньи в таблетках.

Различные стабилизаторы рекомендуется вводить в таблетки оксикобаламина, феноксиметилпенициллина и др.

Путем получения стехиометрических соединений также можно увеличить стойкость легко гидролизующихся и окисляющихся лекарственных веществ в твердых ГЛП (анальгина и бутадиона, различных барбитуратов).

Химический метод стабилизации инфекционных растворов предусматривает добавление веществ-стабилизаторов. Применение стабилизаторов основано

на резком угнетении процессов разложения лекарственных веществ за счет связывания кислорода или химических соединений, активизирующих деструкцию веществ. Эти соединения могут переходить в раствор из ампульного стекла или флакона в процессе стерилизации и хранения.

Так, например, применением растворов минеральных кислот (чаще других HCl) удастся повысить стабильность большой группы веществ, являющихся солями сильных кислот и слабых оснований (новокаин, дикаин, атропина сульфат, апоморфина гидрохлорид, лобелина гидрохлорид и др.). Стабильность инъекционных растворов веществ, являющихся солями сильных оснований и слабых кислот (кофеин-бензоат натрия, натрия тиосульфат, натрия нитрит и др.) удастся повысить прибавлением растворов натрия гидрокарбоната или натрия гидроокиси.

Для большой группы ампулированных лекарственных препаратов опасно присутствие в инъекционном растворе даже незначительных количеств свободного кислорода: он может инициировать реакции окисления. В этих случаях вводят специальные вспомогательные вещества, способные тормозить реакции окисления-восстановления - антиоксиданты и комплексообразователи. Применение антиоксидантов основано на их предпочтительной (по сравнению с имеющимися в растворе лекарственными веществами) способности к взаимодействию с кислородом. В качестве антиоксидантов для водных инъекционных растворов лекарственных веществ используются

сульфиты щелочных металлов, тиогликолевая кислота, тиомочевина (0,005%), тиоглицерол, аскорбиновая кислота (0,02-0,1%) и её эфиры (0,01-0,015%).

Для масляных растворов - лецитин, пропилгаллат, гидрохинон, аскорбил-пальминат, производные  $\alpha$ -токоферола и др.

Эффективность антиоксидантов может быть повышена введением в систему комплексообразователей. Комплексообразующие соединения обладают способностью связывать даже следы тяжелых металлов, присутствующих в растворе, и, как правило, катализирующих реакции окисления лекарственных веществ. Наиболее часто в качестве комплексообразователей применяются производные ЭДТ-уксусной кислоты, лимонную и виннокаменную кислоты, дигидроксиэтилглицин.

## СТАБИЛИЗАЦИЯ ГЕТЕРОГЕННЫХ ДИСПЕРСНЫХ СИСТЕМ.

В фармацевтической практике наиболее часто требуют стабилизации лекарства, представляющие собой сложные гетерогенные дисперсные системы, состоящие из двух и более компонентов (аэрозоли, мази, линименты, суспензии и эмульсии). При рассмотрении вопроса стабильности этих гетерогенных систем необходимо принимать во внимание два вида их устойчивости, которые тесно связаны друг с другом: седиментационной, характеризующей скорость оседания или всплывания дисперсной фазы, и агрегативной, выражающейся в



постоянстве степени дисперсности и характера распределения частиц твердой фазы в жидкой или вязкой дисперсной среде.

Для повышения стойкости гетерогенных дисперсных систем применяют вспомогательные вещества - стабилизаторы, которые способны:

а) адсорбироваться на поверхности гидрофобных частиц и б) увеличивать вязкость среды. В качестве стабилизаторов используются высокомолекулярные соединения (ВМС), в том числе вещества поверхностно-активные (ПАВ). Это могут быть органические вещества природного, синтетического и полусинтетического происхождения.

По принципу стабилизирующего действия их можно разделить на стабилизаторы-эмульгаторы и стабилизаторы-загустители.

Стабилизатор, используемый для получения той или иной гетерогенной лекарственной формы, должен отвечать следующим основным требованиям:

- физические и химические свойства его должны соответствовать свойствам фаз, методам получения и цели применения лекарства;

- не должен взаимодействовать с лекарственными веществами;

- получаемая система должна иметь определенную стабильность на необходимом промежутке времени и содержать требуемое количество дисперсной фазы в дисперсионной среде;

- не должен оказывать токсического действия на организм;

- обеспечивать оптимальный терапевтический эффект лекарства.

При выборе стабилизатора необходимо учитывать физико-химические свойства всей системы и способы применения лекарства. Так, в кислой среде должны применяться катионактивные стабилизаторы, а в щелочной - анионактивные. Если в полярной фазе присутствует значительное количество солей, то лучше использовать неионогенные ПАВ.

Стабилизирующее действие различных органических ВМС неодинаково и наиболее сильно выражено у белков (желатин, казеин, яичный альбумин и др.) и в меньшей степени у высокомолекулярных углеводов (крахмал, декстрин и др.).

Чтобы наступил процесс стабилизации суспензии, ВМС должны добавляться в оптимальных количествах. При большой концентрации стабилизатора происходит процесс застудневания, а при малых концентрациях - суспензия теряет свою устойчивость (стабилизация).

В таких случаях возможны образования, в которых одна макромолекула ВМС связана, с довольно большим числом гидрофобных частиц лекарственного вещества. Наличие таких агрегатов может сделать систему более склонной к дальнейшей агрегации, то есть облегчить её коагуляцию.

Количество вводимых в суспензию стабилизирующих веществ зависит от их природы, физико-химических свойств, степени измельчения дисперсной фазы и её количества. Например, твины, мыла и эфиры целлюлозы дают стойкие суспензии в количестве до 1%, между тем, как желатоза используется в концентрациях 5% и больше. Подбор

соответствующих стабилизаторов в оптимальных концентрациях позволяет регулировать качество суспензий.

Группу стабилизаторов природного происхождения составляют углеводы (крахмал, слизи, камеди, желатоза, агар-агар, пектины, альгинаты и т.д.) и белки (желатин, казеин, яичный альбумин), которые проявляют слабые эмульгирующие свойства и применяются в качестве стабилизаторов-загустителей, поскольку образуют вязкие растворы и защитную пленку на поверхности дисперсной фазы.

Стабилизаторы природного происхождения имеют существенные недостатки: непостоянство состава, наличие ферментов, вызывающих иногда разложение лекарственных веществ, легкая подверженность микробной порче.

В последние годы в нашей стране и за рубежом получены новые синтетические высокополимерные загустители и ПАВ с высокими эмульгирующими свойствами, среди которых широкое применение для стабилизации лекарственных форм нашли: производные целлюлозы, поливинилпирролидон (ПВП), поливиниловый спирт (ПВО, полиэтиленоксид (ПЭО), их производные и др. вещества.

Водорастворимые эфиры целлюлозы - метилцеллюлоза (МЦ), натрий карбоксиметилцеллюлоза (Na-КМЦ) и окипропилметилцеллюлоза (ОПМЦ) дают водные растворы различной вязкости, которые обладают высокой стабилизирующей поверхностью. Эфиры целлюлозы имеют рН 6-8, без запаха, вкуса, физиологически индифферентны, стойки по

отношению к электролитам и микробной контаминации, отличаются постоянством состава и заданных свойств.

МЦ используется в качестве эмульгатора, загустителя и стабилизатора мазей и линиментов, связывающего, диспергирующего агента. Применяется в виде 3-6% водных растворов. Так, например, для получения высокостабильных суспензий камфары и фенилсалицилата используется 5% раствор МЦ. Натрий КМЦ представляет собой сероватый гигроскопический порошок без запаха и вкуса, в холодной и горячей воде набухает с последующим растворением. Рекомендуются для применения в качестве эмульгатора и стабилизатора для эмульсий и мазей, а также как связывающее и разрыхляющее вещество в таблеточном производстве.

Оксипропилметилцеллюлоза является эфиром пропиленгликоля и метилцеллюлозы. Это белое волокнистое или порошкообразное вещество с желтоватым оттенком. Набухает в воде с последующим образованием слизистого прозрачного раствора (1:100). Практически нерастворима в 95% спирте и эфире. ОПМЦ в зависимости от вязкости выпускается следующих марок: 15, 50А, 50Б, 100. Марки 50А и 50Б применяются в качестве эмульгаторов в медицинских аэрозолях, марка 15- в качестве пленочного покрытия твердых лекарственных форм, марка 100 - в качестве связывающего вещества в таблеточном производстве.

Поливинилпирролидон ( $C_6H_9NO$ ) - является полимером винилпирролидона. Белый или слегка желтоватый порошок со слабым специфическим

запахом, гигроскопичен. Хорошо растворяется в воде, 95% этаноле и др. органических растворителях. В медицинской практике применяются с молекулярной массой  $12600 \pm 2700$  как стабилизатор, эмульгатор, солюбилизатор и т.д. Промышленность выпускает в виде порошка и 6% водно-солевого раствора (гемодез).

Полиэтиленоксиды (ПЭО) или полиэтиленгликоли (ПЭГ) - это продукты полимеризации окиси этилена,  $\text{H}-(\text{OCH}_2-\text{CH}_2)_n-\text{OH}$ , где  $n=$  от 2 до 85 и выше.

Полиэтиленоксид - 400 полимер этиленгликоля, со степенью полимеризации от 8 до 10, представляет бесцветную, вязкую, гигроскопическую жидкость со слабым характерным запахом. Используется как неводный растворитель, солюбилизатор, а также в качестве компонента, для мазей и суппозиторий.

Из производных полиэтиленоксидов наибольшее применение нашли ТВИНЫ - моноэфиры полиоксиэтилированного сорбитана и высших жирных кислот.

Твины (20, 40, 60 и 80) хорошо растворяются в воде, стабильны, относительно нелетучие, стерилизуются без разложения, нетоксичны, совместимы с подавляющим большинством лекарственных препаратов, растворителей и др. вспомогательных материалов. Возможность варьирования количества оксиэтильных групп в молекуле позволяет получать соединения с различными свойствами.

Твины применяются в качестве эмульгаторов, смачивателей, диспергирующих, стабилизирующих и солюбилизирующих веществ.

Твин 80 в сочетании с поливиниловым спиртом хорошо стабилизирует суспензии сульфодиметоксина и сульфомоно-метоксина. Высококачественные эмульсии вазелинового масла были получены применением смеси эмульгаторов: твина-80 с МЦ и твина-80 с ОПМЦ.

Поливиниловый спирт  $(-CH_2-CH-)_n$ , где  $n$  - степень полимеризации (число структурных единиц в макромолекуле полимера). ПВС относится к синтетическим полимерам алифатического ряда, содержащим гидроксильные группы. Это порошок белого или слегка желтоватого цвета, растворимый в воде (при нагревании), гликолях и глицерине, нерастворимый в одноатомных низкомолекулярных спиртах и органических растворителях. Применяют в качестве эмульгатора, загустителя и стабилизатора суспензий, а также пленкообразователя, компонента мазевых основ и пролонгатора лекарственных веществ.

Механизм стабилизации ВМС заключается в их адсорбции на поверхности частиц. Большие размеры их молекул создают на поверхности частиц лекарственных веществ адсорбционно-сольватные слои значительной протяженности и плотности. Такие слои, обладая сопротивлением к сдвигу и высокой вязкостью образуют "структурно-механический барьер", препятствующий контакту частиц.

Макромолекулы белков и других полимеров развертывается в адсорбционном слое таким образом, что гидрофильные части обращены к водной фазе, образуя в ней свободные петли и складки сегментов цепей. Прочность таких слоев довольно велика.

Если стабилизатор имеет ионную природу, то на поверхности частиц образуется двойной электрический слой (дзета-потенциал), который служит дополнительным фактором устойчивости, поскольку при сближении одноименно заряженных частиц возникают электростатические силы отталкивания. И чем толще двойной электрический слой, тем сильнее силы отталкивания.

Стабилизаторами могут быть не только растворимые вещества, но некоторые нерастворимые высокодисперсные порошки (свежеосажденный мел, гидроокись алюминия, сажа, аэросил, различные бентонитовые глины), которые в соответствующей модификации могут иметь как гидрофильные, так и гидрофобные свойства. Такие порошки не обладают поверхностной активностью. Однако в результате адгезионного взаимодействия частицы порошка собираются на межфазной границе, образуя прочную пространственную коагуляционную структуру, препятствующую коалесценции.

Стабилизирующая способность различных бентонитов при изготовлении фармацевтических суспензий зависит, главным образом, от вязкости и тиксотропности геля.

Для улучшения стабилизирующего действия часто используют комбинированные стабилизаторы, обладающие значительной поверхностной активностью и вязкостью, поскольку поверхностная активность смесей стабилизаторов бывает значительно выше исходных компонентов. Для стабилизации 3% суспензии норсульфазола используют 3% гель

натриевой соли бентонита, модифицированной МЦ (5%).

Например, с помощью растворов МЦ (1%) и твина-60 (0,02%) можно получить достаточно устойчивые 3% суспензии сульфадимезина и фталазола.

## СТАБИЛИЗАЦИЯ ЭМУЛЬСИЙ

Концентрированные и высококонцентрированные эмульсии неустойчивы без эмульгатора (стабилизатора). В качестве эмульгаторов применяют ПАВ и твердые тонкоизмельченные порошки, не обладающие поверхностной активностью (глина, мел, сажа и др.).

Основные требования, предъявляемые к эмульгаторам: эмульгаторы должны уменьшать поверхностное натяжение; достаточно быстро адсорбироваться на каплях, создавая тонкий слой, неизменяющийся при столкновениях капель и препятствующий их коагуляции и коалесценции; иметь специфическую молекулярную структуру с полярными и неполярными группами; хорошо растворяться в дисперсионной среде или смачиваться ею; придавать эмульсии определенный электрокинетический потенциал; увеличивать вязкость эмульсии; обладать эмульгирующими свойствами даже при малых количествах; быть дешевыми, безопасными в обращении, нетоксичными.

Поверхностно-активные вещества хорошо стабилизируют как эмульсии М/В, так и В/М. Их



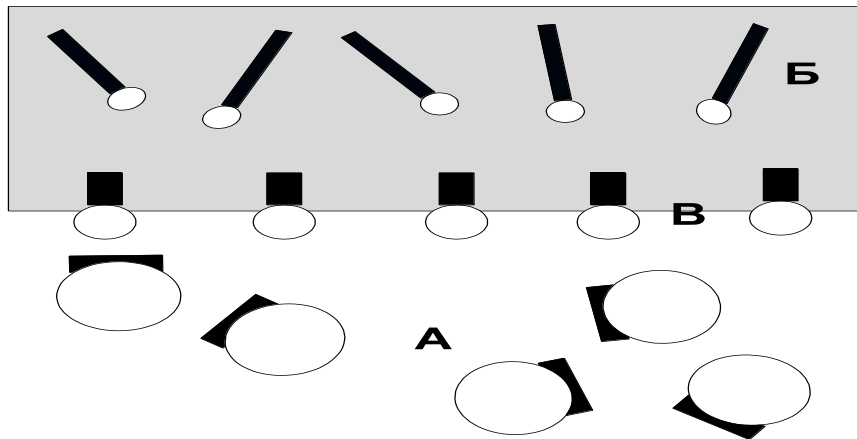
действие зависит от того, какое сочетание полярной группы и углеводной части молекулы, поскольку гидрофильные свойства определяются взаимодействием полярной группы с водой, а липофильные - взаимодействием неполярной цепи с маслом. В результате преобладающей гидрофильности короткоцепочных ПАВ происходит втягивание их с пограничного слоя в водную фазу (рис. 12.1 а), в то время длинноцепочные ПАВ с преобладающими липофильными свойствами втягиваются в масла (рис.12.1 б).

Для хорошего эмульгирования относительная уравновешенность с некоторым дисбалансом в пользу полярной или неполярной частей (рис.12.1 в).

Сущность стабилизирующего действия эмульгаторов - ПАВ, содержащих ионогенные группы -  $\text{COONa}$  (мыла) или  $-\text{SO}_3\text{Na}$  (сульфонаты), заключается в их адсорбции на поверхности раздела двух фаз. Для проявления эмульгирующего действия необходимо, чтобы молекулы этих ПАВ содержали углеводородный радикал достаточной длины (от 12 до 18 атомов углерода). В концентрированных эмульсиях слиянию капель препятствует высокая вязкость и механическая прочность адсорбционного слоя, а также его взаимодействие с дисперсионной средой. Такой слой могут образовывать как ионные, так и неионные ПАВ.

Фактор стабилизации в эмульсиях связан не с формированием адсорбционных слоев ПАВ самих по себе, а с образованием на границе масло-вода сложных надмолекулярных структур в форме многослойной фазовой пленки ультрамикро-эмульсии,

связанных в структуру адсорбционным слоем. Структурно-механические свойства такой пленки и определяют устойчивость эмульсии.



*Рис. 12.1. Гидрофильно-липофильный баланс ПАВ, ГЛБ сдвинут в сторону гидрофильности (А), гидрофобности (Б), оптимальный вариант (В).*

## СТАБИЛИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ТЕХНОЛОГИИ

Стабильность лекарств в общем аспекте в значительной степени определяется также методами их получения. При этом особенное влияние оказывает технологическая стадия перекристаллизации, в процессе которой могут меняться, прежде всего, поверхностные свойства лекарственных веществ - степень развития поверхности, зависящая от размеров кристаллов, поверхностная энергия, степень роста и оформления различных граней кристаллов и т.д.

Поверхностные свойства, как известно, оказывают существенное влияние на гигроскопичность, физическую и химическую активность лекарственных веществ, а, следовательно, и на сроки хранения. С возрастанием поверхностной энергии лекарственных веществ (а она тем выше, тем тоньше измельчение и больше удельная поверхность) возрастает гигроскопичность, летучесть веществ и снижаются стабильность и сроки хранения.

На форму и размеры кристаллов лекарственных веществ исключительное влияние оказывают такие внешние факторы как природа растворителя, из которого ведется кристаллизация, температура и длительность процессов, присутствие посторонних примесей. Особенным модифицирующим действием на форму кристалла обладают растворители, часто от природы которых зависит образование тех или иных полиморфных форм лекарственных веществ, склонных к полиморфизму. Полиморфизм лекарственных веществ является довольно распространенным явлением: полиморфные формы открыты в 67% в случае стероидов, в 40% - сульфаниламидов, 53%- барбитуратов. Среди полиморфных форм лекарственных веществ имеется значительное число нестабильных, в определенных условиях более или менее легко переходящих в свои стабильные формы со всеми вытекающими последствиями. Например, 17% стероидов, 23% сульфаниламидов, 11% барбитуратов имеют нестабильные кристаллические формы. Как раз чаще всего нестабильные полиморфные модификации лекарственных веществ, обладающие повышенной

физической и химической активностью, характеризуются большей физиологической доступностью и терапевтической эффективностью. Поэтому, наряду с общими методами стабилизации, фармацевтические препараты, приготовленные на основе метастабильных, более активных форм лекарственных веществ, нуждаются в применении специальных методов стабилизации (в основном посредством введения специальных вспомогательных веществ). В фармацевтической технологии пока это новая, мало изученная область стабилизации.

### 3. СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ АНТИМИКРОБНОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ГЛП.

С повышением удельного веса ГЛП в арсенале медикаментозного обеспечения совершенно исключительное значение приобретает требование в отношении микробной чистоты лекарства. Продукты жизнедеятельности могут вызывать различные реакции химического разложения действующих компонентов лекарств.

Анализ причин микробного обсеменения лекарств, изготавливаемых как на заводах, так и в аптеках позволил выявить два пути их инфицирования:

- 1) использование неблагоприятных с микробиологической точки зрения компонентов лекарств - главным образом вспомогательных веществ;
- 2) не соответствующие гигиеническим нормам способы изготовления.

Наличие микроорганизмов во вспомогательных веществах, которые в большинстве своем являются питательной средой для их развития (лактоза, сахароза, глюкоза, крахмал, желатин, жиры и т.д.) представляется основным путем заноса микроорганизмов в лекарственные формы. Поэтому в ряде случаев практикуется предварительное обеспложивание вспомогательных веществ - прогревание сухим жаром, фильтрация через микропористые мембраны, гамма-облучение ( $\gamma$ -лучи), обработка окисью этилена и т.д.

Сочетание асептических условий приготовления лекарств с последующей их стерилизацией является одним из надежных методов повышения антимикробной стабильности препарата.

С целью угнетения жизнедеятельности микроорганизмов применяют также консерванты. В качестве консервантов предложена большая группа химических веществ, чаще всего подразделяемых на:

1) органические соединения - консерванты - этиловый спирт, бензиловый спирт, фенолы, сорбиновая кислота, эфиры параоксибензойной кислоты и т.д.;

2) неорганические соединения - консерванты - бура, соли тяжелых металлов;

3) металлоорганические соединения - нитрат фенил ртути, мертиолат, натрия фенилсалицилат и т.д..

Применение консервантов требует особой осторожности из-за реальной опасности их для организма человека, так как консерванты часто являются общими протоплазматическими ядами,

могут обладать аллергическим, канцерогенным, мутагенным, эмбриотоксическим действием.

В связи с этим научно - обоснованным является применение консервантов только в случаях, где невозможно физическими методами и специальными технологическими приемами предотвратить возможное микробное обсеменение и микробную порчу лекарств.

Организация санитарно - гигиенических мероприятий на химико-фармацевтических объединениях также направлена на снижение микробной контаминации лекарственных средств: персонал перед входом в рабочее помещение моет руки. Предусмотрена строго индивидуальная спецодежда, включающая комплект из головного убора и маски, которую меняют после каждого перерыва в работе. Из рабочего помещения запрещается вынос спецодежды.

Для смены спецодежды предусмотрено отдельное помещение с секцией для верхней одежды, для спецодежды имеется индивидуальный шкаф. В рабочее помещение запрещено вносить любые вещи личного пользования (портфели, сумочки, продукты).

В рабочих помещениях запрещено сохранять какое-либо сырье, материалы, промежуточные продукты и т.д. Стены рабочего помещения должны позволять проводить влажную уборку с применением антисептиков, вентиляция должна обеспечивать надежный дебит чистого воздуха, в приточной вентиляции предусматривается обязательное фильтрование.

Независимо от вида продукции - порошки, таблетки, капсулы, ампулы - санитарно-гигиенический режим рабочего процесса однотипен: подача материала к машинам и выгрузка продукции осуществляется изолированно. Все аппараты загерметизированы, обеспечены тягой, ламинированным потоком фильтрованного воздуха в соответствии с требованиями GMP.

Эти и другие строгие санитарные меры позволяют в значительной степени уменьшить возможность обсеменения лек. форм в условиях промышленного изготовления.

В настоящее время разработаны нормы допустимого микробного обсеменения ГЛП и приемлемые методы контроля ( см. Правила GMP).

Так, в фармакопее ЧССР III изд. для определения микробиологической чистоты мазей рекомендовано применять мембранные фильтры, работающие под вакуумом.

Для определения микробиологической чистоты таблеток применяется специальная методика, заключающаяся в измельчении таблеток (не менее 3<sup>x</sup>) в стерильном физиологическом растворе, изготовлении из этой взвеси разведения 1:100 или 1:1000, внесении её в соответствующие питательные среды и инкубации. Под микроскопом определяют количество и вид микроорганизмов.

Значительный интерес представляют предложения тестировать микробиологическую чистоту всех лекарственных форм. Все ГЛП согласно этому предложению делятся на 4 группы:

1 - инъекционные лекарства;

2 - глазные лекарства и назначаемые в полости организма для промываний, спринцеваний на слизистую и ожоговые поверхности;

3 - лекарства местного действия на неповрежденные кожные покровы;

4 - другие лекарства.

Для лекарств I группы предусмотрена абсолютная чистота от микроорганизмов и продуктов их разложения; для препаратов 2 группы требуется полное отсутствие жизнеспособных микроорганизмов.

В случае ГЛП относящихся к 3 группе, за исключением кремов, мазей, содержащих препараты стероидов, гепарин, гиалуронидазу, установленный предел содержания микроорганизмов 100 на 1г (исключая *Enterobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* - синегнойная палочка, *Staphylococcus aureus*).

Лекарства 4 группы, к которой относится значительный ассортимент заводской продукции массового потребления - таблетки, капсулы, гранулы и т.д. По общему мнению должны содержать на 1г не более  $10^3$  непатогенных микроорганизмов. Предусматривается также для данной группы систематический контроль микробиологической чистоты в процессе хранения лекарств.

Несомненно, повсеместное распространение правил GMP при изготовлении лекарств способствует повышению качества и эффективности лекарственных средств массового применения - таблеток, капсул, драже, спансул, мазей, суппозиториям, пилюль.



## РОЛЬ МАТЕРИАЛОВ УПАКОВКИ В ОБЕСПЕЧЕНИИ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВ.

Под термином "упаковка" подразумевают средство, комплекс средств, обеспечивающих защиту продукции от окружающей среды, от повреждений и потерь и облегчающих процесс обращения: транспортирование, хранение, реализация.

В производстве ГЛС принята следующая классификация упаковки по видам:

*первичная* - индивидуальная упаковка, в которой имеется непосредственный контакт упаковываемого препарата с материалом упаковки;

*вторичная* - (групповая) - объединяющая некоторые количества первичных упаковок;

*транспортная* - в которой продукция доставляется до мест распределения или реализации;

Первичная упаковка предназначена для создания необходимых условий, обеспечивающих длительную сохранность заключенного в ней препарата. Исходя из этого к материалу упаковки предъявляются особые требования:

1) Упаковка должна надежно защищать ГЛП от возможности воздействия внешней среды в процессе транспортировки и хранения, независимо от условий внешней среды - в течение периода годности лекарства. Упаковка должна быть газо- и паронепроницаемая.

2) Упаковка должна предотвращать возможность миграции препарата или его части в окружающую среду. Она должна быть непроницаемой для заключенного в нее лекарства. Это особенно

относится к упаковкам с токсическими или агрессивными препаратами.

3) Материал упаковки должен быть химически индифферентен. Он не должен взаимодействовать с препаратом, не должен поглощать или выделять каких-либо соединений, не должен подвергаться микробиологическому воздействию (барьерная устойчивость к микроорганизмам).

4) Упаковка должна быть не бьющейся, способной выдерживать различные напряжения и удары в процессе транспортировки, являясь физической защитой содержимого препарата от различных разрушающих воздействий.

5) Упаковка должна быть экономически целесообразной, вписываться в технологическую схему как составной элемент процесса, интенсифицируя или, по крайней мере, не уменьшая производительность труда.

6) Упаковка должна быть носителем научной и рекламно-эстетической информации.

Обеспечение максимального срока годности препарата является наиболее важным технико-экономическим показателем качества упаковки готового лекарственного средства. Так, нестойкость препарата при хранении может потребовать создания специальной упаковки, которая может сделать нерентабельным производство препарата. Считается, что выпуск препарата со сроком годности менее трех лет нецелесообразен для промышленного производства из-за больших трудностей, возникающих при реализации продукции.

Различные материалы упаковки (стекло, пластмасса, картон) в разной степени соответствуют приведенным современным требованиям к таре.

С точки зрения основного требования, предъявляемого к лекарствам, стабильности - наиболее удовлетворительным материалом упаковки является стекло. Оно совместимо практически со всеми, используемыми в фармации соединениями (за исключением только НР). Стекло стерилизуется любым методом, легко плавится и формируется в емкости. Стекло непроницаемо для газов и практически не сорбирует из растворов лекарственного вещества. Основные его недостатки - хрупкость, опасность стеклянных осколков, значительный вес.

**Таблица 12.1. Виды упаковок для некоторых лекарственных форм**

Виды лекарственных форм	Материал упаковки
Экстракты Настойки Растворы	Флаконы стеклянные, укупоренные пробкой или капельницей, закрытые винтовой крышкой, с наклеенной этикеткой
Глазные капли	Флакон стеклянный с крышкой-капельницей и наклеенной этикеткой. Полимерная емкость с нанесенной надписью.
Инъекционные растворы	Ампула стеклянная с нанесенной надписью. Флакон стеклянный с резиновой пробкой, алюминиевым колпачком с нанесенной надписью. Полимерная емкость с нанесенной надписью.
Линименты Суспензии Эмульсии	Флаконы или банки стеклянные, с наклеенной этикеткой. Тубы металлические.
Мази	Банка стеклянная, закрытая винтовой крышкой или в «нахлобучку», с наклеенной этикеткой. Тубы металлические с внутренним лаковым покрытием.
Порошки Гранулы	Банка стеклянная, закрытая винтовой крышкой или в «нахлобучку», с наклеенной этикеткой. Пакет полиэтиленовый или из ламинированной бумаги или фольги
Таблетки Драже	Банка стеклянная, закрытая винтовой крышкой или в «нахлобучку», с наклеенной этикеткой. Контурная ячейковая из пленочных материалов. Контурная ячейковая упаковка из полимерной пленки и фольги. Емкостная тара из полимерных материалов.
Аэрозоли	Флакон стеклянный с укупорочным средством, с клапаном или дозирующим клапаном. Емкость алюминиевая с укупорочным средством, с клапаном и дозирующим клапаном.

## ПЛАСТМАССЫ

В фармацевтической практике используют пластмассы на основе полимеров - полиэтилена, полипропилена, поливинилхлорида, полистирола, политетрафторэтилена, аминокформальдегидов и полиамидов.

В процессе получения пластмасс используют различные вещества, регулирующие реакции полимеризации, увеличивающие устойчивость полимеров к тем или иным агрессивным воздействиям внешней среды - антиоксиданты, красители, пластификаторы, стабилизаторы и т.д.

Указанные добавки могут мигрировать в лекарства из упаковки, особенно в водные растворы и наоборот из растворов лекарственных веществ возможна адсорбция различных ингредиентов стенкой пластмассовой тары. В результате могут иметь место как загрязнения, так те или иные чисто химические процессы инактивации лекарственных препаратов.

Оба эти явления: возможная проницаемость стенок пластмассовых упаковок и возможность физико-химического взаимодействия пластмасс с компонентами лекарств – представляют значительные практические трудности и нуждаются в систематическом изучении, так как недостаточное внимание к ним в каждом конкретном случае снижает стабильность препаратов в процессе хранения. Например, таблетки пенициллина, помещенные в упаковку из полистирена быстро инактивируются вследствие проницаемости этого полимера для водяных паров. Суспензия тетрациклина, помещенная

в контейнер из полиэтилена, легко разрушается кислородом воздуха, свободно диффундирующего через пластмассовую стенку.

Пропилпарабен, фенол, сорбиновая кислота и другие антибактериальные препараты при хранении их в нейлоновом (полиамидном сосуде) в течение одной недели при 30°C инактивируются более, чем на 60%. При замене нейлона полиэтиленом или полистироном существенного снижения активности этих препаратов в тех же условиях не наблюдается.

В связи с этим важен индивидуальный подход в выборе материала тары в каждом конкретном случае упаковки лекарственного препарата в зависимости от его свойств. В настоящее время в связи с известными недостатками пластмасс - такими как проницаемость для паров, газов, некоторых жидкостей, способностью к поглощению лекарственных веществ и наличие вымываемых соединений - к определению пригодности их в фармацевтической практике подходят строго дифференцировано. В качестве материала упаковки довольно широко используют металлы, резину.

## МЕТАЛЛЫ

Так, в металлических тубах (обычно в жестяных с полудой или алюминиевых) выпускают дисперсные системы мягкой консистенции: пасты, мази, кремы и т.п. Однако в случае применения металлической тары вопрос стабильности с учетом физико-химических свойств лекарств должны иметь первостепенное

значение. Например, стабильность мазей, содержащих в основе высшие спирты, резко нарушается, если их отпускать в алюминиевых тубах. Такие же тубы приводят к быстрой порче ртутьсодержащих мазей.

## РЕЗИНА

Из резиновых изделий чаще всего применяют пробки. Как показывают исследования, этот закупорочный материал может оказывать значительное влияние на процессы стабилизации лекарственных форм. Из резины в раствор могут переходить различные соединения, могущие вступать во взаимодействие с активными компонентами лекарств или катализировать реакции.

В связи с чем резиновые пробки подвергаются специальным методам очистки, прежде чем стать закупорочным материалом для ГЛП (см. III курс по обработке резиновых изделий).

Если проанализировать виды упаковок наиболее распространенных современных ГЛП, то сложится примерно такая картина:

Отечественная химико-фармацевтическая промышленность выпускает большое количество различных видов упаковки. Так, в зависимости от вида лекарственного препарата применяются следующие упаковки – это упаковки одноразовые, с дозой однократности приема. Одноразовые упаковки для жидких и мягких лекарственных препаратов представляют собой пакеты из пленочных материалов выполненных по форме тубы или флакона - на месте

вскрытия делают сужение или отрывные участки с надрезами.

К одноразовым упаковкам относятся контурные ячейковые и безячейковые упаковки для таблеток и драже, контурные ячейковые упаковки для суппозиториев.

## СПЕЦИФИЧЕСКИЕ УПАКОВКИ ДЛЯ ДЕТСКОЙ ПРАКТИКИ:

Для дозирования жидких препаратов в дозах до 1 мл разработана укупорка с устройством для налива и мензуркой, пробкой входящих в состав укупорки.

Упаковки с поштучной выдачей лекарственных средств - пеналы для капсул валидола, таблеток нитроглицерина.

Совершенно исключительную ценность представляет в фармацевтической практике получение лекарственных форм одноразового назначения (тюбик-капельницы, шприц-тубы, мази по 0,5г в пластмассовой таре и т.д.), как своеобразный метод повышения антимикробной стабильности лекарств, позволяющий максимально сузить область применения консервантов. Лекарственные формы одноразового применения в форме глазных капель, примочек, присыпок, мазей в упаковках, которая предварительно обеспложивается, заполняются в асептических условиях и герметизируются. Непосредственно перед применением врач или больной вскрывает упаковку и использует разовую дозу лекарственного препарата.



## **ГЛАВА 13**

### **СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ГЛП**

Постоянный рост промышленного производства ГЛП и все более высокие требования к их качеству и стабильности приводит к необходимости модернизации и интенсификации научных исследований, связанных с поиском возможности прогнозирования их стабильности и сроков годности. Основным направлением этих исследований является применение законов химической кинетики к процессам разложения лекарственных веществ.

Используя соответствующим образом факторы, ускоряющие химические реакции (температура, рН свет, влага и т.д.) можно в течение короткого промежутка времени количественно определить те изменения, которым подвергаются лекарственного вещества в процессе длительного хранения. Такой способ определения стабильности лекарств получил в фармацевтической технологии название "метода ускоренного старения". Следует отметить, что экспериментальное прогнозирование сроков годности ГЛП хорошо коррелирует с данными, полученными при изучении стабильности этих препаратов в условиях длительного хранения.

Скорость химической реакции определяется изменением концентрации реагирующих веществ в единицу времени и выражается уравнением:

$$V = -\frac{dC}{dt} = KC_t, \text{ где:}$$

$dC$  - изменение концентрации исходного вещества во времени; знак "-" указывает на уменьшение количества реагирующего вещества во времени;

$K$  - константа скорости химических реакций;

$C_t$  - количество разложившегося вещества за время  $t$ .

Константа скорости реакции первого порядка вычисляется по уравнениям:

$$K = \frac{2,303}{t} \cdot \lg \frac{C_o}{C_o - C_t}$$

$$K_t = 2,303 \cdot \lg \frac{C_o}{C_o - C_t}$$

где  $K$  - константа скорости реакции;

$C_o$  – начальная концентрация вещества в лек. препарате;

$C$  – количество вещества разложившегося за время  $t$ .

Концентрация разложившегося лекарственного вещества может быть выражена в молях, процентах, значениях экстинкции и т.д. Независимо от этого размерность  $K$  будет выражена в сек<sup>-1</sup>, сутках<sup>-1</sup>, месяцах<sup>-1</sup> и т.д.

Для расчета периода полураспада лекарственного вещества (т.е. уменьшение его количества наполовину) используется уравнение:

$$t_{50\%} = \lg \frac{2,303}{K};$$

$$t_{50\%} = \frac{0,693}{K}.$$

Для расчета времени, в течение которого количество вещества уменьшается на 10%, применяется равенство:

$$t_{10\%} = \lg \frac{0,1053}{K};$$

Для определения порядка реакции необходимо экспериментально определить изменение концентрации вещества в препарате через определенные промежутки времени при известных температурах и подставить полученные значения в кинетическое уравнение, приведенное выше. Постоянство величины константы будет указывать на пригодность в данном случае уравнения первого порядка и, следовательно, на "порядок реакции". Уравнение реакции "нулевого порядка", второго, третьего,... порядков рассматриваются в курсе общей и физической химии.

Расчет значений констант скорости реакции при обычной температуре хранения (20° С) осуществляется с использованием уравнения Аррениуса:

$$K = A \cdot e^{-\frac{E}{RT}}, \text{ где;}$$

$A$  - константа - предэкспоненциальный множитель;

$e$  - основание натуральных логарифмов,  $e = 2,71834$ ;

$E$  – энергия активации;

$R$  – газовая постоянная;

$T$  – абсолютная температура в °К

Для практических расчетов уравнение Аррениуса удобно представить в форме:

$$\lg K = \lg A - \frac{E}{2,303 \cdot R \cdot T};$$

Отсюда константа  $A$

$$\lg A = \lg K + \frac{E}{2,303 \cdot R \cdot T}$$

Энергию активации  $E$  рассчитывают по двум константам скорости  $K_1$  и  $K_2$  ( $K_1 > K_2$ ), определенным при двух различных температурах  $T_1$  и  $T_2$  ( $T_1 > T_2$ ) из уравнения:

$$E = \frac{\lg \frac{K_1}{K_2} \cdot 2,303 \cdot R}{\frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1}}$$

## СПОСОБЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ.

Для правильного проведения экспериментов по методу ускоренного хранения существенное значение имеет выбор методики количественного определения реагирующего вещества, которая должна давать достоверные результаты с учетом наличия продуктов разложения в реакционной смеси.

Исследование стабильности может быть проведено как с чистым индивидуальным лекарственным веществом, так и с готовой лекарственной формой, содержащей как правило, смесь различных веществ (лекарственных и вспомогательных) подвергнутых соответствующей технологической обработке.

Цели исследования стабильности лекарств методами ускоренного хранения бывают различными: это может быть исследование влияния вспомогательных веществ на стабильность лекарственного вещества, взаимодействие лекарственного вещества с упаковочным материалом, определение срока хранения лек вещества или его лекарственной формы и т.д.

Для достижения этих целей, т.е. для получения соответствующих экспериментальных данных, которые затем используются при расчетах, лекарственные вещества подвергают в зависимости от цели исследования нагреванию, воздействуют на него различного рода облучениями, ультразвуком, увлажненным воздухом, инертным газом и т.д.

Наряду с количественным определением лекарственного вещества, изменяющегося под влиянием указанных воздействий, отмечают также

изменение окраски, появление запаха, изменение рН или оптических свойств (в растворах), изменение реологических показателей и т.д.

Так, например, при исследовании влияния на стабильность лекарственного вещества атмосферного кислорода исследуемое вещество обычно нагревают в открытом сосуде, сравнивая результаты определения с исследованием того же вещества, но помещенного в запаянную ампулу (или другой герметически закрытый сосуд), из которой с помощью инертного газа полностью вытеснен воздух.

При изучении стабильности веществ, используемых для приготовления твердых лекарственных форм, существенным является определение их гигроскопичности, в особенности критической относительной влажности.

Важным этапом исследования является выбор способа обнаружения продуктов разложения анализируемого вещества. Одним из наиболее эффективных методов такого анализа является бумажная или тонкослойная хроматография, хотя в отдельных случаях весьма сложно получить стандартные образцы для идентификации продуктов разложения.

При проведении исследований необходимо строго следить за постоянством температуры, что легко осуществить применением ультратермостатов, обеспечивающих поддержание температуры на заданном уровне с точностью  $\pm 0,2^{\circ}\text{C}$ .

Исследуемые образцы лучше всего помещать в стеклянные трубки или ампулы (запаянные) в количестве, необходимом для проведения

одноразового эксперимента. Этому правилу следует придерживаться при исследовании как растворов, так и твердых тел (порошков, таблеток), а также мазей. В случае надежной герметичности сосудов с исследуемыми образцами исключается возможность потери ими влаги, которая может привести к значительным ошибкам при расчетах количества содержащегося в образцах действующего вещества в результате уменьшения массы пробы.

Исследование стабильности лекарств методами ускоренного хранения складывается из нескольких этапов:

1. Определение порядка реакции разложения (нулевой, первый,..).

2. Исследование влияния реакции среды на скорость разложения лекарственного вещества и определение оптимального рН для обеспечения стабильности значения рН.

3. Исследование стабильности вещества в присутствии атмосферного кислорода и в среде инертного газа.

4. Исследование влияния света.

## ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ СТАБИЛИЗАТОРОВ НА УСТОЙЧИВОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА В ВЫШЕУКАЗАННЫХ УСЛОВИЯХ.

В зависимости от целей работы один или несколько из перечисленных этапов могут отпасть. Особый интерес представляет исследование стабильности лекарственных веществ в готовых

лекарственных формах, помещенных в соответствующую фабричную упаковку. В процессе такого исследования лекарственную форму подвергают нагреванию до определенного значения температуры, воздействию высоких температур (30-90°C), воздействию света и влаги. При этом для определенных типов лекарственных форм, помимо обязательного количественного определения действующего вещества, проводится также определение следующих показателей, которые описаны в таблице 13.1.

При определении стабильности лекарства в лекарственной форме рассчитывают время, в течение которого количество этого вещества уменьшится на 10%. Обычно этот срок является сроком годности лекарственного препарата.

Методы ускоренного старения позволяют получить предварительные данные о возможном сроке хранения той или иной лекарственной формы, которые в большинстве случаев совпадают с результатами, получаемыми при длительных (1-2 года и более) сроках хранения.

При методе ускоренного старения рекомендуется использовать следующие предельные температуры экспериментального хранения:

1. Таблетки, капсулы, инъекционные растворы — 60°C.
2. Суппозитории и аэрозоли — 30°C.
3. Другие лекарственные формы — 40°C.

Если температура экспериментального хранения больше или равна 50°C, «ускоренное старение»



желательно проводить при двух температурных значениях, отличающихся между собой не менее, чем на 10°C.

**Таблица 13.1. Показатели качества некоторых лекарственных форм, которые кроме количественного содержания действующих веществ устанавливают при изучении срока годности методом «ускоренного хранения»**

Наименование лекарственной формы	Показатели качества
Растворы	Изменение цвета, прозрачности, рН
Таблетки	Время распадаемости, прочности, истираемости, время растворения действующих веществ;
Спансулы	Целостность, распадаемость и скорость растворения действующих веществ, содержащихся в микрокапсулах
Порошки, гранулы	Степень дисперсности, растворимость и в ряде случаев сыпучести;
Суппозитории	Время полной деформации
Суспензии	Степень дисперсности, скорости седиментации, реологические характеристики
Эмульсии	Степень дисперсности и реологические характеристики
Мази	Реологические свойства, степень дисперсности действующего

	вещества в суспензионных мазях, скорость высвобождения лекарственного вещества из основы.
--	--

Лекарственные формы периодически подвергаются проверке на содержание действующего вещества. В табл. 13.2 приведены показатели периодичности контроля качества лекарственных препаратов в зависимости от температуры экспериментального хранения.

**Таблица 13.2. Периодичность контроля качества лекарственных форм**

$(t_{\text{эксп.}} - t_{\text{хр}})^{\circ}\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
Периодичность контроля показателей качества	92 сут.	46 сут.	23 сут.	11 сут.	6 сут.	69 час.	34 час.

Началом экспериментального хранения считается момент помещения лекарственного средства в

термостатирующую камеру, а концом его — истечение экспериментального срока хранения, соответствующего трехлетнему или пятилетнему сроку годности, либо когда лекарственное средство перестает удовлетворять требованиям МКК или когда оно признано непригодным к применению по другим показателям, выбранным для контроля качества организацией проводящей работу по определению срока годности методом «ускоренного старения».

Предельные сроки экспериментального хранения при различных температурах, соответствующие трех- или пятилетнему сроку годности, представлены в табл. 13.3

**Таблица 13.3. Сроки экспериментального хранения**

Срок годности и	Сроки хранения, сутки						
	$(t_{\text{эксп.}} - t_{\text{хр}})^{\circ}\text{C}$						
	10	20	30	40	50	60	70
3 года	548	274	137	70	35	17	8,6
5 лет	913	456	228	114	57	27	14,3

Срок годности (С) при средней температуре хранения ( $t_{\text{хр}}$ ) связан с экспериментальным сроком хранения ( $C_{\text{эксп.}}$ ) при повышенных температурах ( $t_{\text{эксп}}$ ) следующей зависимостью:

$$C = K C_{\text{эксп}},$$

где:  $K$  – коэффициент соответствия, находимый по уравнению:

$$K = \frac{A(t_{\text{эксп}} - t_{\text{хр}})}{10}$$

Величина  $A$  – коэффициент скорости химической реакции. В табл. 13.4 приведены значения коэффициента соответствия ( $K$ ) для различных значений разности температур экспериментального и обычного хранения.

**Таблица 13.4. Значение коэффициента соответствия**

$(t_{\text{эксп.}} - t_{\text{хр}})^{\circ}\text{C}$	10	20	30	40	50	60	70
$K$	2	4	8	16	32	64	128

При необходимости температуру хранения  $t_{\text{хр}}$ , позволяющую обеспечить заданный срок годности  $C$ , рассчитывают по формулам, полученным на основании ранее рассмотренных:

$$t_{\text{хр}} = t_{\text{эксп}} \cdot \frac{10}{\lg A} \lg \frac{C_{\text{эксп}}}{C}$$

За максимальную теоретически допустимую температуру хранения принимается температура, при

которой срок годности лекарственного средства равен трем годам. Она определяется расчетным путем, исходя из срока годности при 20°C, по формуле.

$$t_{xp} = t_{эксн} \cdot \frac{10}{\lg A} \lg \frac{C_{эксн}}{C}$$