

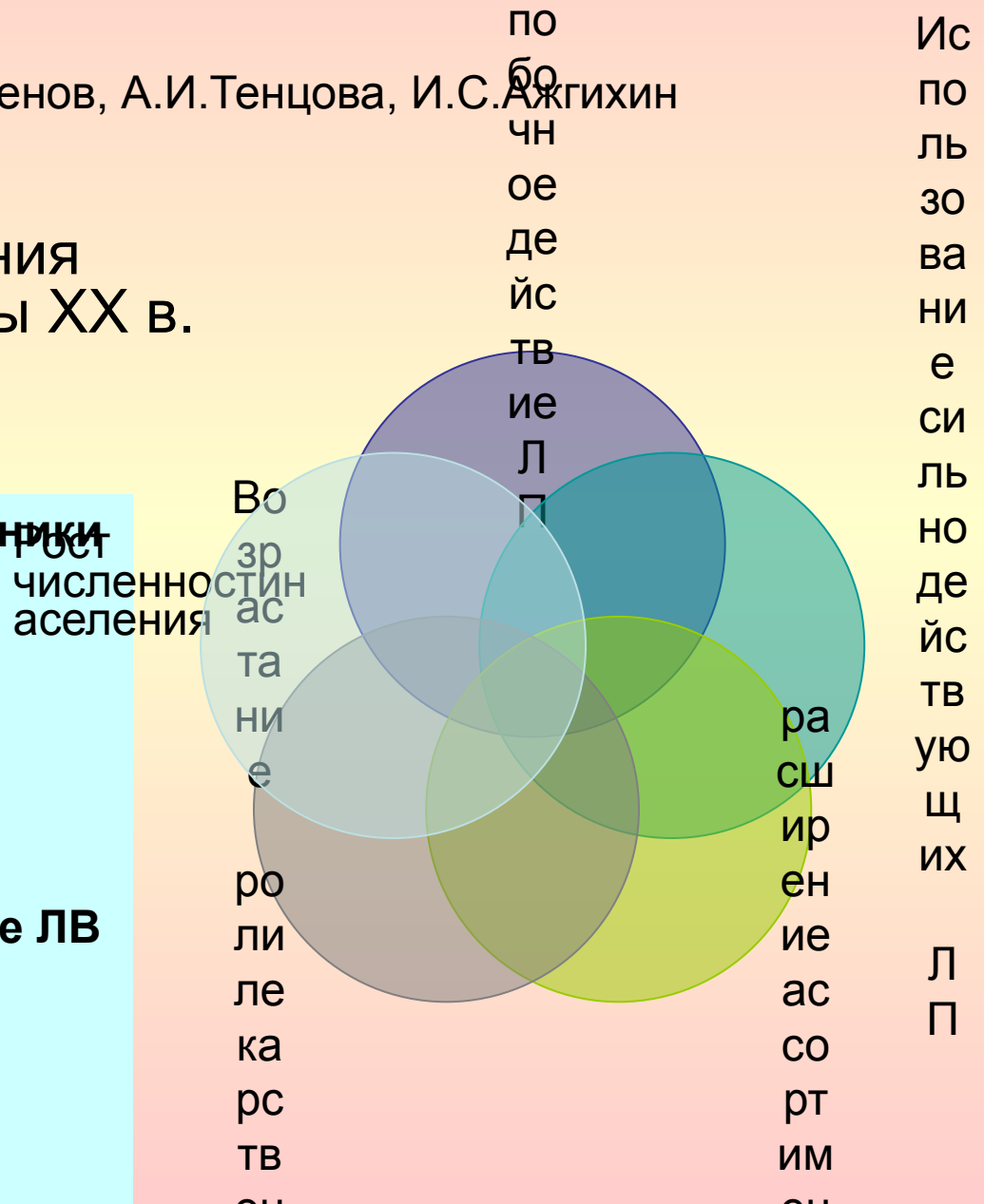
Биофармация - наука изучающая биологическое действие ЛП в зависимости от физико-химических свойств веществ, лекарственной формы и технологии приготовления

Основоположник - J.Wagner

Отечественные ученые: П.Л.Сенов, А.И.Тенцова, И.С.Ажгихин

Условия возникновения биофармации в 60-е годы XX в.

- оторванность Фармации от клинической практики
- товароведческий подход к характеристике ЛП:
 - ✓масса,
 - ✓цвет,
 - ✓внешний вид,
 - ✓количественное содержание ЛВ
- феномен терапевтической неадекватности ЛП.



Направления биофармацевтических исследований

- Изучение роли фармацевтических факторов
- Изучение условий всасывания, транспорта, биотрансформации, распределения выделения ЛВ, биологической доступности препаратов и методов ее определения
- Разработка методов определения ЛВ (или их активных метаболитов) в биожидкостях как объективных показателей
- Изучение фармакокинетики ЛП и зависимости между содержанием действующего вещества в биожидкостях или органах и выраженностью клинического эффекта



1. Химическая модификация веществ
2. Физико-химическое состояние ЛВ
3. Природа и количества ВВ
4. Вид ЛФ и пути введения
5. Фармацевтическая технология

1. Химическая модификация веществ

вещество в виде кислоты, основания или соли

– может иметь:

- различную растворимость, а следовательно и кинетику всасывания (хинина сульфат 1:800, хлорид 1:34, бромид 1:16)**
- проявлять токсическое действие (аскорбиновая кислота и аскорбинат натрия, изменяющий электролитный баланс организма, угнетающий инсулярный аппарат у диабетиков)**
- ретинола ацетат и ретинола пальмитат (активное природное вещество).**

2. Физическое состояние веществ

Полиморфизм - это способность вещества образовывать несколько кристаллических структур, идентичных химически, но отличающихся по физическим свойствам.

- структуры углерода (графит, уголь и алмаз).
- ЛВ: салицилаты, барбитураты, сульфаниламиды, антибиотики, гормоны, аск - имеет 6 кристаллических форм, кортизон-ацетат – 5
- ВВ – масло какао модификации α β β_1 γ отличающиеся температурой плавления (24° , $28-31^\circ$, $34-35^\circ$ и 18°C соответственно)

Для большинства модификаций не существует специальных названий и их обозначают буквами: а, в, с.....или цифрами I II, III

«+»

Возможность направления процесса превращения полиморфных модификаций для получения субстанции с заданными свойствами при использовании в качестве формообразователей ПВП, альгинатов и МЦ, можно получить полиморфные метастабильные модификации антибиотиков и сульфаниламидов с более высокой растворимостью, стабильностью и активностью.

Причины проявления полиморфизма:

1. Условия синтеза или выделения из природного сырья, в основном - условия кристаллизации субстанции (температура, растворитель, давление)
2. Условия в процессе хранения - переход в более трудно растворимые стабильные модификации, образующие гетерогенные системы - суспензии (в микстурах, инъекционных растворах, мазях) - это ведет к браку или появлению новых свойств, не предусмотренных прописью.

3. Условия в процессе технологии:

- замена растворителя при получении суспензии или раствора;
- при измельчении и увлажнении ЛВ;
- при смешивании и растирании ЛВ, ВВ особенно при наличии влаги;
- при сушке увлажненных порошковых и гранулированных смесей,
- при влажной грануляции, прессовании, дражировании, растворении основ и их охлаждении,
- при получении суспензий,
- при растворении в гидрофильных или эмульсионных основах и т.д.

Оптические модификации

- между оптическими изомерами нет химического различия при кач. и колич. анализе - 100% ЛВ в ЛП, но нет терапевтического действия.
 - (L-)левомицетин в 2 раза активнее синтомицина (рацемат),
 - L-пропилнорадреналин в 800 раз активнее D- изомера.

Гидратная вода

ЛВ, характеризующиеся наличием б/в форм или к/г растворяются и всасываются с различной скоростью и полнотой (различия в БД, и терапевтической эффективности)

- б/в теофиллин, б/в ампициллин, б/в кофеин - быстрее растворяются, быстрее и полнее всасываются, в более высокой концентрации содержатся в плазме крови по сравнению с соответствующими к/г.

Электрофизические, модификации и степень ионизации вещества,

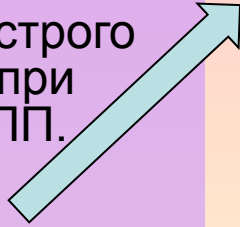
при всасывании через липидные барьеры (стенка желудка, кишечника, кожа, слизистая, рана) большую роль играет степень ионизации вещества

pH ЛВ влияет на:

- ✓ степень ионизации (ЛВ могут быть в ионизированной или неионизированной форме)
- ✓ на растворимость,
- ✓ коэффициент распределения ЛВ,
- ✓ мембранный потенциал
- ✓ поверхностную активность.

Дисперсность (размер частиц)

- размер частиц ЛВ строго регламентируется при разработке НД на ЛП.
 - Технологическое значение:
 - влияет на сыпучесть порошкообразных материалов, насыпную массу, однородность смешивания, точность дозирования и т.д.),
 - Биологическое значение:
 - влияет на скорость и полноту всасывания при любых способах введения ЛВ (особенно труднорастворимых)
- чем меньше размер частиц и чем больше их суммарная поверхность, тем скорее вещество растворится и будет доступным для абсорбции.



Технологический прием

Микронизирование - дисперсность менее 5 мкм.

усиление терапевтического действия

- микронизирование гризеофульвина, дигоксина, аск и др. позволяет уменьшить дозу при сохранении терапевтического действия
- микронизированный сульфадимезин - Стах в крови на 2 ч раньше, на 40% выше, а общее количество всосавшегося ЛВ на 20% больше, чем обычной степени измельчения.
- БД молекулярного гризеофульвина в ПВП в 7-11 раз выше, чем микронизированного

влияние на побочное действие:

- аск в ТЖК вызывает кровотечения в ЖКТ более интенсивные и частые при дисперсности 1680 мкм, если дисперсность 125 мкм быстрее растворяется, меньше раздражение

снижение терапевтической активности и стабильности:

- увеличение дисперсности пенициллина и эритромицина ведет к снижению активности при per os (усиливается гидролиз за счет увеличения поверхности контакта ЛВ с биологическими жидкостями)

3. Природа и количества ВВ

одна из главных задач биофармации:

изучение сочетания ЛВ и ВВ в соответствующей ЛФ всех возможных видов их взаимодействия и влияния этого взаимодействия на фармакокинетику ЛВ

- все ВВ обладают собственной биологической активностью, т.е. фармакологически не индифферентны
- ВВ вступают во взаимодействие с ЛВ (желательно обратимое) и организмом
- природа и состав ВВ должны оказывать аддитивное действие, и способствовать снижению дозы ЛВ
- подбор ВВ строго индивидуален для каждого ЛВ и требует изучения влияния на технологические характеристики, высвобождение ЛВ из ЛФ, и показатели всасывания и выведения ЛВ в организме

4. Вид ЛФ и пути введения

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

ЛФ структурная единица фармакотерапии

От вида ЛФ зависит:

- эффективность ЛП
- безопасность ЛП

По ЛФ и пути введения определяют транспорт ЛВ в организме и сравнительное изучение БД

Недопустимы:

эмпирический выбор
произвольная замена

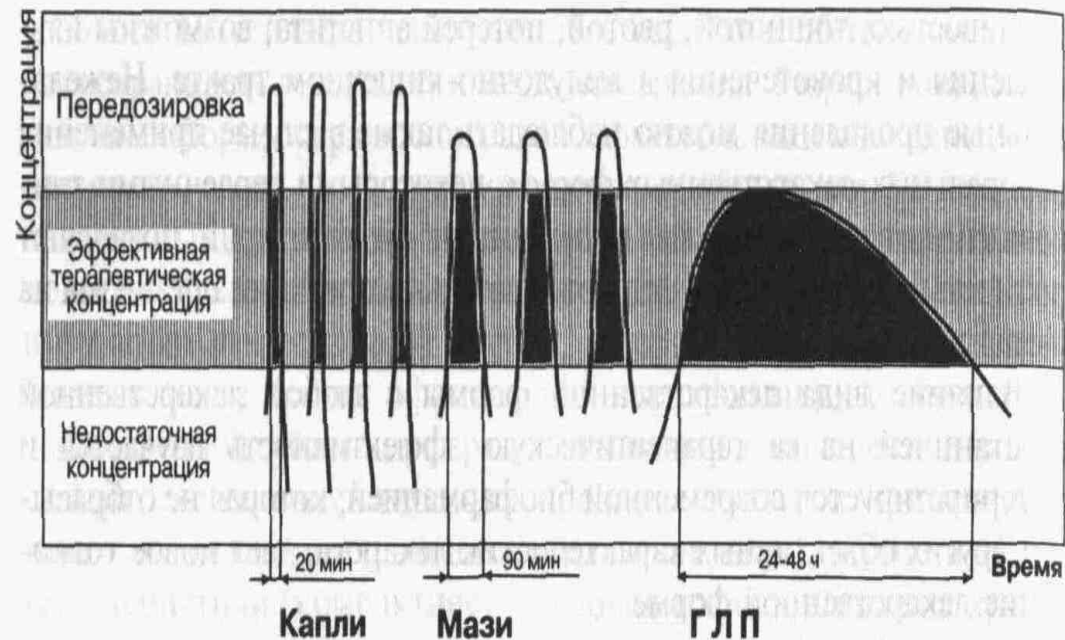


Рис. 7.1. Влияние вида лекарственной формы на эффективность лекарственной субстанции при применении ее в глазных каплях, глазных мазях и глазных лекарственных пленках

5. Фармацевтическая технология

Способы приготовления ЛП влияют на скорость высвобождения ЛВ, а следовательно и на полноту и интенсивность всасывания

- Последовательность операций (смешивание, растворение, нагревание, нанесение покрытия)
- Характер операций (измельчение, перемешивание, нагревание, грануляция)
- Интенсивность процессов - скорость
- Продолжительность отдельных стадий (нагревание, сушка, перегонка)

при изготовлении в аптеке выбор технологических операций и приемов зависит от субъективных факторов:

- квалификации и уровня знаний специалиста,
- его производственного опыта,
- аналитического склада мышления,
- ситуации и т.д.



- ✓ Хорошо выучить теорию
- ✓ Освоить практические навыки
- ✓ Набраться опыта
- ✓ Учиться всю жизнь

Биологическая доступность

1974 ВОЗ

- Определяется дозой всосавшегося в кровь ЛВ от общего содержания его в ЛФ, скоростью появления в кровеносном русле, продолжительностью нахождения его определенной концентрации в организме

БД определяют на добровольцах (больных и здоровых), т.к. *in vitro* и на животных не всегда коррелирует с таковыми показателями человеческого организма

- ✓ Абсолютная (АБД) – сравнительная оценка концентрации ЛВ в крови и/или моче, в испытуемой и стандартной (в/в инъекции) ЛФ. (дает наиболее точные результаты)
- ✓ Относительная (ОБД) – оценка всасывания ЛВ в ЖКТ, по сравнению с хорошо всасывающейся пероральной ЛФ (раствор)
 - определяет относительную степень всасывания ЛВ из испытуемого ЛП и препарата сравнения при установлении фармакологической эквивалентности ЛП.
 - ОБД определяется:
 - для различных серий ЛП при изменении технологии производства
 - для аналогичных ЛП, произведенных различными фирмами.
- Обычно ОБД устанавливают для ЛП при одном и том же пути введения, используя данные об уровне содержания ЛВ в крови или его экскреции с мочой после однократного или многократного введения.

Исследование БД позволяет:

Определить какая часть дозы ЛВ всосалась

- Скорость всасывания
- Время нахождения и концентрацию ЛВ в организме

Фармакокинетика - изучение качественных и количественных изменений ЛВ в биожидкостях и органах, включая этапы всасывания, распределения и выведения



Рис. 7.5. Основные пути всасывания, распределения, биотрансформации и выведения лекарственных веществ (ЛВ)

Всасывание, или абсорбция — это восприятие лекарственного вещества кровью или лимфой от пограничных поверхностей тела после его высвобождения (либерации) из лекарственного препарата.

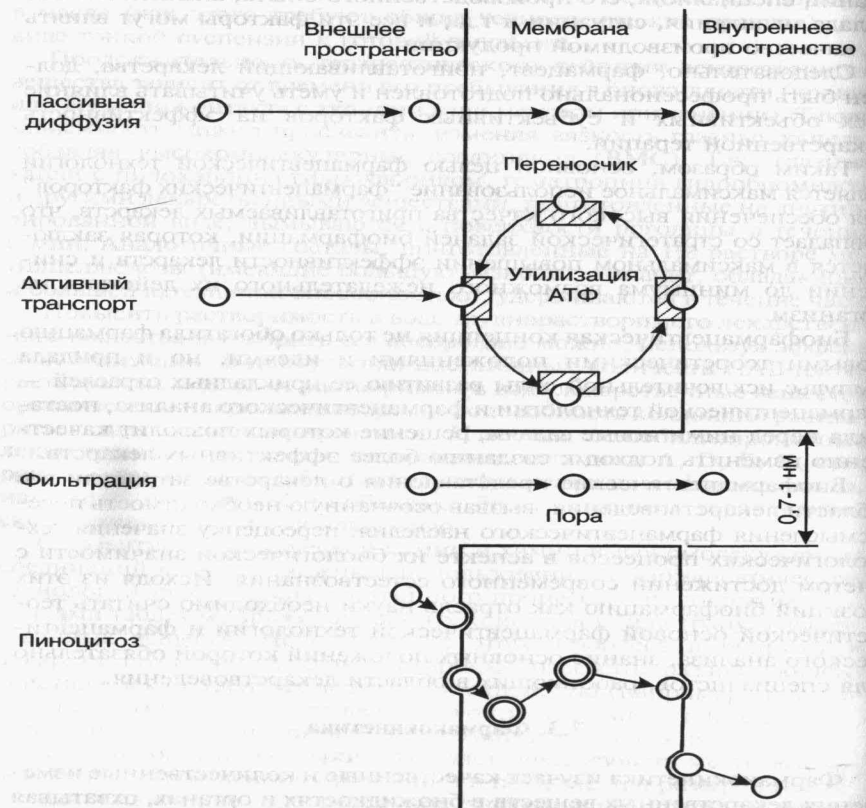


Рис. 7.2. Основные механизмы всасывания лекарственных веществ через слизистые пищеварительного тракта: О — молекула вещества; —> — направление движения молекулы (схема)

Методы изучения БД

1. Фармакокинетический –
 1. измеряют изменения концентрации ЛВ в плазме крови во времени или
 2. определяют общее количество ЛВ (метаболитов), выделившихся с мочой после введения одной или повторных доз
2. Фармакодинамический – измеряют фармакодинамические или биохимические реакции на ЛВ (активные метаболиты)

Степень БД определяют в сравнении со стандартной ЛФ, которая хорошо всасывается
определяется площадью под кривой изменения концентрации вещества в плазме или сыворотке крови во времени.

$$\mathbf{БД = В / А \times 100,}$$

где: БД – количество всосавшегося ЛВ, после назначения:
А – стандартной ЛФ,
В – исследуемой ЛФ

Фармацевтическая доступность (ФД)

- ФД – показывает взаимодействие ЛВ и ЛФ, определяют in vitro

Тест растворения (высвобождения)

- всасывание большинства ЛВ в ЖКТ происходит посредством диффузии через липофильные мембраны и с некоторым приближением может быть выражено известным уравнением Фика.

$$ds/dt = K(c_1 - c_2),$$

- Где: dc/dt — скорость диффузии, см/мин;

K — константа диффузии;

c_1 — концентрация с внешней стороны мембраны, мг/мл;

c_2 — концентрация с внутренней стороны мембраны, мг/мл

Скорость диффузии лекарственного вещества пропорциональна его концентрации в месте всасывания.

Равновесный диализ по Кривчинскому через п/проницаемые мембраны : для аппликационных ЛФ

Метод высвобождения в агар: для ЛФ с а/б

Биоэквивалентность

- Соответствие нескольких ЛП, по способности обеспечения одинаковой концентрации действующего вещества в крови и тканях организма (или в пределах 20%)

Показатели

биоэквивалентности:

1. Максимум концентрации ЛВ в крови
2. Время достижения максимума
3. Площадь под кривой в координатах: концентрация ЛВ в биожидкости - время

Фармацевтическая эквивалентность

- соответствие нескольких ЛП, по способности обеспечения одинаковой скорости высвобождения ЛВ из ЛФ и концентрации ЛВ в стандартных условиях среды высвобождения (в пределах 20%)

Показатели фармацевтической эквивалентности:

1. Максимум концентрации ЛВ в среде высвобождения
2. Время достижения максимума
3. Количество высвободившегося ЛВ из ЛФ - площадь под кривой в координатах: концентрация ЛВ в среде высвобождения - время