


**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри


_____ (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
з самостійної роботи студентів (СРС)**

Курс 5 Факультет фармацевтичний

Навчальна дисципліна Біофармація

Тема №1 «**Основні показники біологічної доступності ліків. Фактори, які впливають на біологічну доступність ліків.**»

Заочна форма навчання

Методичні рекомендації з СРС розробив:

к.фарм.н. доцент


_____ Фізор Н.С.

підпис

Методичні рекомендації з СРС обговорено
на методичній нараді кафедри

«29» серпня 2022 р.

Протокол № 1

Одеса – 2022

Тема: «Основні показники біологічної доступності ліків. Фактори, які впливають на біологічну доступність ліків» – 10 год.

Мета: Обґрунтування мети і завдань біофармації, історії її виникнення, основні терміни і поняття, поняття терапевтичної нееквівалентності лікарських засобів, мета і завдання біофармації як нового наукового напрямку, а також подане визначення біофармацевтичних чинників і розкрито їх роль при створенні нових лікарських засобів.

Основні поняття: біофармація, біологічна доступність, мінімальна ефективна концентрація, мінімальну токсичну концентрацію, АУСА.

План

I. Теоретичні питання до заняття:

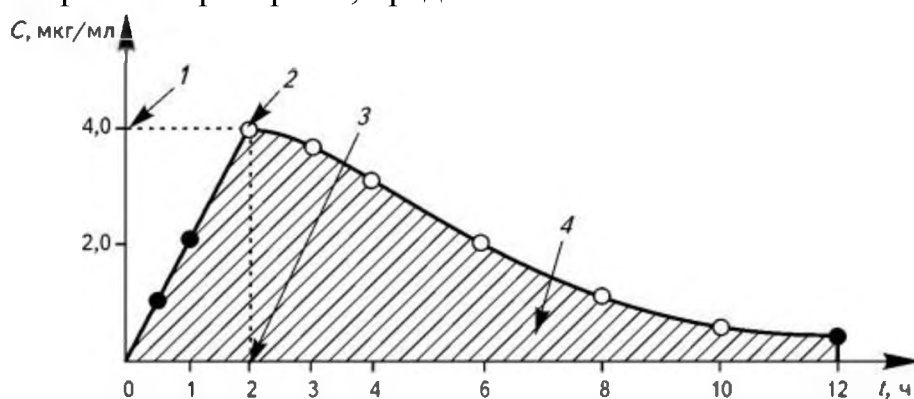
Біодоступність (БД) - частина введеного лікарського речовини, яка потрапляє в системний кровоток при пероральному, внутрішньом'язовому, інгаляційному та інших шляхах введення. Очевидно, що при внутрішньосудинному введенні БД речовини буде дорівнює 100%, а при інших шляхах введення (пероральному, ректальному, внутрішньом'язовому та т. д.) - значно нижче і майже ніколи не досягає 100%.

Відповідно до рекомендацій ВООЗ ООН мірою біологічної доступності є ставлення (у відсотках) кількості всмоктування лікарської речовини, призначеної в досліджуваній лікарській формі (А), до кількості всмоктування тої ж лікарської речовини, призначеної в тій же дозі, але у вигляді стандартної лікарської форми (Б), тобто $БД = (А : Б) \cdot 100$. Найчастіше біодоступність ліків визначають шляхом порівняльного вивчення змін концентрації лікарської речовини в плазмі крові при призначенні досліджуваної і стандартної лікарських форм.

При вивченні біодоступності лікарських препаратів найбільш важливими є наступні параметри:

- максимум (пік) концентрації лікарської речовини в крові;
- час досягнення максимальної концентрації;
- площа під кривою зміни концентрації лікарської речовини в плазмі або сироватці крові в часі.

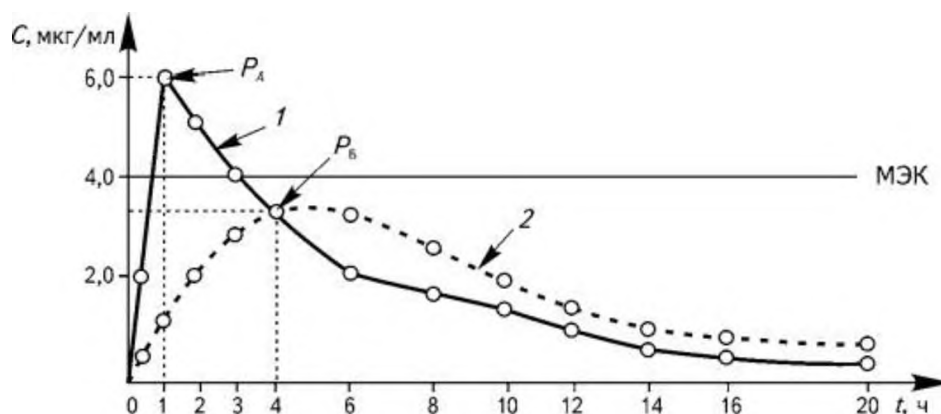
Основні параметри фармакокінетики, які використовуються при вивченні біодоступності лікарських препаратів, представлені на мал. 1.



Мал.1. Основні параметри фармакокінетики, які використовуються при вивченні біодоступності лікарських препаратів.

- 1 - максимальна концентрація (C);
- 2 - пік;
- 3 - час (t) досягнення максимальної концентрації;
- 4 - площа під кривою «концентрація ■ - час».

Практичне значення показника піку концентрації добре ілюструє мал. 2, на якому дві криві зображують кінетику концентрації в крові однієї і тієї ж речовини, що міститься в різних лікарських формах (А і Б). Горизонтальною лінією відзначена мінімальна ефективна концентрація (МЕК), при якій дана речовина надає терапевтичну дію (4 мкг / мл). При цьому видно, що в лікарській формі Б лікарська речовина хоча і повністю всмоктується, але терапевтичної дії не робить, тому що не досягає МЕК.

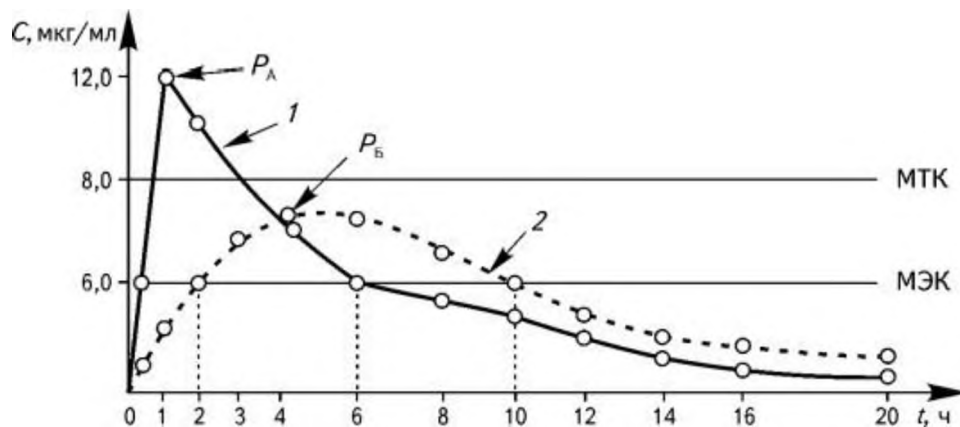


Мал. 2. Динаміка концентрації (C) лікарської речовини після застосування його в двох лікарських формах:

- 1 - лікарська форма А; 2 - лікарська форма Б;

P - пік концентрації лікарської речовини; МЕК - мінімальна ефективна концентрація

На мал. 3 представлена кінетика лікарської речовини, що має МЕК 6 мкг / мл і мінімальну токсичну концентрацію (МТК) 8 мкг / мл, при застосуванні в двох лікарських формах А і Б. При використанні лікарської форми А концентрація речовини перевищує МТК, і, отже, вона надає токсичну дію. При застосуванні лікарської форми Б лікарська речовина міститься в крові в терапевтичній концентрації, але не досягає токсичної концентрації і не надає шкідливої дії на організм.



Мал. 3. Визначення мінімальної токсичної концентрації (МТК) і мінімальної ефективної концентрації (МЕК) лікарської речовини по динаміці його концентрації в крові при застосуванні в двох лікарських формах (А і Б):

1 - лікарська форма А;

2 - лікарська форма Б;

Р - пік концентрації лікарської речовини; $AUC_A = 34,4$ (мкг / мл)-год, $AUC_B = 34,2$ (мкг / мл)-год

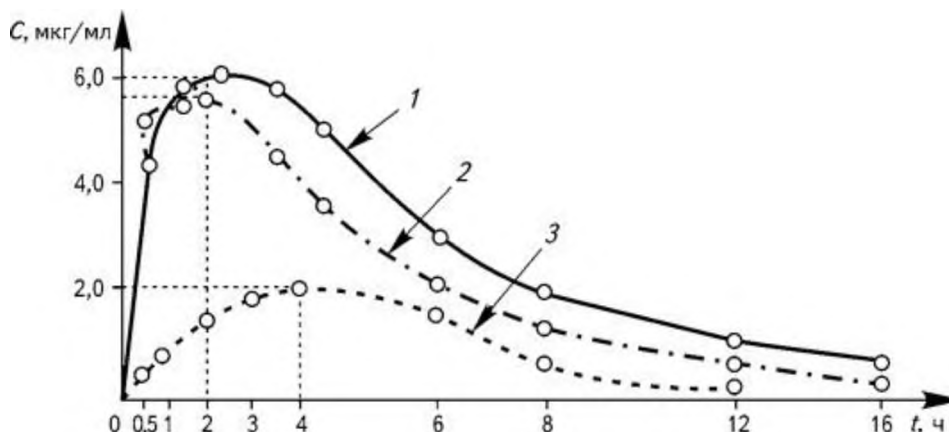
Другим важливим параметром є час досягнення максимальної концентрації речовини у біологічній рідині Р, оскільки відображає швидкість всмоктування речовини і швидкість настання терапевтичного ефекту. З мал. 3. випливає, що Р при використанні лікарської форми А досягається через 1 годину, а в лікарській формі Б - через 4 години. Припустимо, що в даному випадку лікарська речовина є снодійним засобом. Вона досягає мінімальної терапевтичної концентрації і надає снодійний ефект в першому випадку через 30 хв., а в другому випадку - тільки через 2 години. В той же час дія снодійної речовини в першому випадку (при використанні лікарської форми А) триває 5,5 год, у другому випадку (при використанні лікарської форми Б) триває 8 годин.

Таким чином, з урахуванням особливостей фармакокінетики одного і того ж снодійного, в різних лікарських формах розрізняються показання до їх застосування. Лікарську форму А доцільно застосовувати в разі порушення засинання, тоді як лікарську форму Б - в разі порушення тривалості сну.

Третім, найбільш важливим параметром біодоступності є площа під кривою «концентрація - час» (AUC), яка відображає кількість лікарської речовини, що надійшла в кров після одноразового введення препарату.

На мал. 3 представлені криві, що характеризують показники біодоступності двох різних лікарських форм однієї і тієї ж речовини. Дані криві мають різну форму, різні піки і неоднаковий час досягнення МЕК. У той же час площі під цими кривими однакові [AUC для лікарської форми А дорівнює $34,4$ (мкг / мл)-год, для Б - $34,2$ (мкг / мл)-год], отже, обидві лікарські форми забезпечують надходження в кров однакової кількості лікарської речовини. Однак вони відрізняються за ступенем абсорбції і швидкості досягнення МЕК лікарської речовини, що має великий вплив, як на кількісні, так і на якісні параметри їх терапевтичної дії, а це означає, що їх не можна віднести до біоеквівалентних лікарських препаратів. Цю якісну

характеристику слід враховувати при призначенні і використанні ліків аналогічного складу і дії, але вироблених різними фармацевтичними фірмами.



Мал. 4. Відносна біодоступність лікарської речовини при застосуванні її в трьох лікарських формах:

1 - лікарська форма А;

2 - лікарська форма Б;

3 - лікарська форма В; $AUC_A = 39,9$ (мкг / мл)-год, $AUC_B = 32,2$ (мкг / мл)-год, $AUC_V = 14,0$ (мкг / мл)-год

На мал. 4 представлені криві, що відображають кінетику однієї і тієї ж речовини при використанні їх в трьох різних лікарських формах - А, Б і В.

Площа під кривою, що характеризує лікарську форму А, більше, ніж під кривою Б і значно більше, ніж під кривою В. З цього випливає, що лікарська форма А забезпечує всмоктування в кров лікарської речовини набагато краще, ніж лікарські форми Б і В.

Таким чином, для порівняння різних дженеричних препаратів, лікарських форм, вирішення питання про заміну препарату на аналог необхідно враховувати параметри біодоступності. Розходження в ступені абсорбції і швидкості досягнення максимальної концентрації лікарської речовини можуть зробити істотний вплив не тільки на кількісні параметри терапевтичної дії препарату, але і на його якісну характеристику.

Фактори, що впливають на біологічну доступність ліків

Лікарський препарат відразу потрапляє в системний кровоток тільки при внутрішньосудинному введенні. При всіх інших способах введення цьому передує цілий ряд різноманітних процесів. Перш за все лікарська речовина має вивільнитися з лікарської форми - таблетки, капсули, супозиторії та т. ін. Таблетки спочатку руйнуються, тільки після цього лікарська речовина переходить в розчин. У капсул спочатку розчиняється оболонка, потім вивільняється лікарська речовина, яке тільки після цього переходить в розчин. При введенні у вигляді суспензії лікарська речовина розчиняється під впливом рідин організму (слина, шлунковий сік, жовч і т. Д.). Основа супозиторіїв тане в прямій кишці, і тоді ліки стають здатним до розчинення і всмоктування. Швидкість всмоктування може зменшуватися, а тривалість дії збільшуватися, якщо препарат вводиться у вигляді нерозчинних

комплексів, які потім розпадаються в області введення, утворюючи форму, розчинну в воді. Як приклад можна привести бензилпеніциліну натрієву сіль, протамін-цинк-інсулін.

Коли ліки перейдуть в розчинну, придатну до поглинання з місця введення форму, їм ще належить подолати ряд мембран, перед тим як залізи в капілярне русло і потрапити в системний кровоток. В залежності від місця поглинання проникнення в капілярне русло не завжди еквівалентно потраплянню в системний кровоток.

Препарат, введений перорально або ректально, поглинається капілярами шлунково-кишкового тракту (ШКТ), після чого через мезентеріальні вени потрапляє в порталну вену і печінку. Якщо препарат швидко метаболізується в печінці, то певна його частина перетворюється в метаболіти ще до того, як він виявиться в системному кровотоці. Це положення ще більш справедливо для препаратів, які метаболізуються в просвіті кишечника, його стінці або мезентеріальних венах. Дане явище носить назву пресистемного метаболізму або ефекту першого проходження (ЕПП).

За оцінками фізіологів, найбільша відстань, на які клітини в тканинах відстоять від капілярів, становить близько 0,125 мм. Так як клітини організму людини мають середній діаметр 0,01 мм, молекула лікарського препарату після попадання в системний кровоток повинна перебороти біологічний бар'єр, що складається приблизно з 10-12 клітин, перш ніж вступити в специфічну взаємодію з рецептором. Для того щоб потрапити в мозок, око, грудне молоко і ряд інших органів і тканин, ліків необхідно подолати також спеціальні біологічні бар'єри, такі як гематоенцефалічний, гематоофтальмологічний, плацентарний та ін.

Таким чином, коли ліки вводяться в організм поза-судинним шляхом, цілий ряд хіміко-фармацевтичних та медико-біологічних факторів здатні надати визначний вплив на його біодоступність. При цьому фізіологічні чинники є важливими як самі по собі, так і у взаємодії з фармацевтичними факторами.

Розглянемо найбільш істотні медико-біологічні чинники, здатні впливати на біодоступність ліків, а отже, на їх терапевтичну ефективність і токсичність.

Вплив шляхів введення на біодоступність

Пероральний шлях введення ліків

Більшість лікарських речовин призначають перорально, тобто через рот. Цей шлях введення ліків найбільш простий і зручний. У той же час при даному шляху запровадження кількість факторів, які можуть вплинути на біодоступність ліків, найбільше.

Вплив ферментів шлунково-кишкового тракту. Лікарські препарати впливають на організм не однаково, в залежності від того, коли вони приймаються: до їжі, під час або після їжі, що пояснюється зміненням рН середовища ШКТ, наявністю в ньому різних ферментів і активних речовин, що виділяються з жовчу для забезпечення процесу травлення.

В період прийому їжі і після нього кисле середовище шлунку досягає рН = 2,9 ... 3,0, а тонкого кишечника - 8,0 ... 8,4, що значно впливає на іонізацію, стабільність

ліків, швидкість їх проходження по харчового тракту і всмоктування в кров. Так, кислота ацетилсаліцилова при рН шлунку від 1 до 3 знаходиться практично повністю в неіонізованій формі і внаслідок цього (за рахунок високої розчинності в ліпідах) практично повністю всмоктується. Прийом аспіріну разом з їжею збільшує кількість препарату, що перетворюється в форму солі, швидкість його всмоктування в шлунку знижується до значень, приблизно співпадаючих зі швидкістю всмоктування аспіріну в тонкому кишечнику, а біодоступність в цілому знижується.

Багато лікарських речовин, прийняті після їжі, можуть втратити або значно знизити активність, взаємодіючи з травними соками.

Під впливом кислого середовища і ферментів шлунку інактивуються еритроміцин, бензилпеніцилін, панкреатин, пітуїтрин, інсулін і цілий ряд інших препаратів. Гексаметілентетрамін повністю розпадається на аміак і формальдегід. Препарати серцевих глікозидів (конвалії, строфанту, морської цибулі) повністю руйнуються, а у найбільш стійких з них - препаратів наперстянки - значно знижується активність під дією ферментів шлунково-кишкового тракту. Однак, при наявності протеолітичних ферментів швидше всмоктуються тетрациклін та ізоніазид. Шлунковий сік стимулює всмоктування і ацетилювання (перехід в неактивну форму) сульфаніламідних препаратів.

Серйозною перешкодою для всмоктування багатьох лікарських речовин є муцин, що виділяється після прийому їжі і вистилає тонкою, високов'язкої плівкою слизову рота, шлунку і кишечника. Стрептоміцину сульфат, атропіну сульфат, препарати беладони, скополаміну гідробромід, платифіліну гідротартрат, спазмолітин, апрофен, метацин утворюють з муцином погано всмоктуючися комплекси.

Жовч підвищує розчинність деяких жиророзчинних речовин (вітамінів) і в той же час здатна утворювати важкорозчинні і невсмоктувані комплекси з неоміцину сульфатом, поліміксину В сульфатом. Жовчні кислоти можуть зв'язуватися з натрію парааміносаліцилатом, вугіллям активованим, білою глиною і так далі, а їх дефіцит призводить до порушення всмоктування інших ліків (дифенину, рифампіцину, бутадіону і ін.).

Отже, більшість прийнятих перорально лікарських речовин зазнають значного впливу ферментів і різних високоактивних речовин шлунково-кишкового тракту, що виділяються під час і після прийому їжі, що може істотно вплинути на їх біодоступність.

Вплив складу і температури їжі. На ефективність дії лікарських речовин великий вплив мають склад і температура їжі. Звичайна змішана їжа містить речовини рослинного, тваринного і мінерального походження: білки, жири, вуглеводи, амінокислоти, жирні кислоти, гліцерин, дубильні речовини (в чаї, хурмі), кофеїн (у чаї, каві), серотонін (в кропиві, арахісі, бананах, ананасах), тирамін (в сирі, бананах, квасолі, оселедці, каві, пиві, вині, печінці курчат), оксалати (в ревені, селері, шавлі, шпинаті), стерини, фітостерини, іони важких металів та інші хімічні і фармакологічно активні речовини. Крім того, в їжу вводяться різні харчові добавки: консерванти (сорбінова, оцтова, лимонна кислоти), антиоксиданти, емульгатори,

барвники, підсолоджувачі речовини, які можуть активно взаємодіяти з лікарськими речовинами і впливати на їх біологічну доступність - в одних випадках підвищувати розчинність і всмоктування ліків, в інших, утворюючи нерозчинні або тяжкорозчинні комплекси (наприклад, з білками, дубильними речовинами, дипептидами) з складовими частинами їжі, зменшувати їх всмоктування.

Залежно від складу їжа по-різному впливає на перистальтику і секреторну функцію харчового тракту, від чого залежать ступінь і швидкість всмоктування ліків.

Білкова їжа (яйця, сир, молоко, горох, квасоля) знижують фармакологічний ефект дигитоксину, хінідину, циметидину, кофеїну, теофіліну, тетрацикліну і пеніциліну, антикоагулянтів, серцевих глікозидів і сульфаніламідів.

Жири (особливо, що містять вищі жирні кислоти) зменшують виділення шлункового сіку, уповільнюють перистальтику шлунку, що призводить до затримки харчових процесів і транспортування харчової маси. Під впливом їжі, багаті жирами, значно збільшується всмоктування багатьох лікарських речовин, особливо жиророзчинних, наприклад протигістних, антикоагулянтів, сульфаніламідів, гризеофульвіну, анаприліну, дифеніну, жиророзчинних вітамінів А, D, E, карбамазепіну, препаратів літію, седуксену, метронідазолу і т. ін. Дефіцит в їжі жирів уповільнює метаболізм етилморфіну гідрохлориду. Попередній прийом жирної їжі зменшує активність салолу і бесалолу.

Наявність в їжі великої кількості вуглеводів (цукор, цукерки, варення) уповільнює моторику шлунку, затримує всмоктування в кишковоки ізоніазиду, кальцію хлориду. Вплив вуглеводів їжі може бути й опосередкованим - через проміжний обмін.

Їжа уповільнює всмоктування феноксиметилпенициліну, натрієвої солі оксациліну, ампіциліну, рифампіцину, лінкоміцину гідрохлориду, кислоти ацетилсаліцилової, глібенкламиду, ізоніазиду і т. ін. Лікарські речовини, що містять сірку, при взаємодії з іонами важких металів, які постійно перебувають в їжі, утворюють нерозчинні сполуки, що володіють низькою біологічною доступністю. Всмоктування лікарських речовин з травного каналу затримують і низькомолекулярні продукти гідролізу харчових речовин: глюкоза, амінокислоти, жирні кислоти, гліцерин, а також стерини, що містяться в їжі. Багата вітамінами і мінеральними речовинами їжа має виражений вплив на метаболізм ліків. Їжа, що містить кислоту аскорбінову, стимулює функцію оксидаз, прискорюючи метаболізм лікарських речовин, а іноді знижує їх токсичність; їжа, що містить кислоту фолієву, прискорює метаболізм піридоксину гідрохлориду, знижує ефективність леводопи. У хворих, які вживають в їжу продукти, багаті на вітамін К (шпинат, білокачанна капуста), помітно змінюється протромбіновий час, а також метаболізм антикоагулянтів, барбітуратів, нозепаму, фенацетину. Певний вплив надає і температура їжі. Дуже холодна (нижче 7 ° С), а також надмірно гаряча (вище 70 ° С) їжа і напої викликають розлад органів травлення. Від холодної їжі посилюється видільна функція і підвищується кислотність вмісту шлунку з подальшим зниженням і ослабленням перетравлюючої здатності шлункового сіку. Вживання

надмірно гарячої їжі призводить до атрофії слизової шлунку, що супроводжується різким зниженням секреції ферментів шлунково-кишкового тракту. Ці зміни секреції шлунково-кишкового тракту в свою чергу впливають на біодоступність ліків.

Вплив характеру рідини, використовуваної для запивання ліків. Певну роль в біодоступності лікарських речовин грає характер рідини, якою запивають ліки. Часто, щоб замаскувати неприємний смак і запах лікарських речовин, використовують різні фруктові-ягідні або овочеві соки, тонізуючі напої, сиропи, молоко. Більшість фруктові-ягідних і овочевих соків кислі і можуть руйнувати кислотонестійкі з'єднання, наприклад ампіциліну натрієву сіль, циклосерин, еритроміцин, бензилпеніциліну калієву сіль. Соки можуть уповільнити всмоктування ібупрофену, фуросеміду, посилити фармакологічний ефект адебіту, барбітуратів, діакарбу, невіграмону нитрофуранов, саліцилатів. Фруктові соки і напої містять дубильні речовини, які беруть в облогу дигитоксин, кофеїн-бензоат натрію. До складу тонізуючих напоїв «Байкал», «Пепсі-кола» входять іони заліза, які в шлунково-кишковому тракті утворюють нерозчинні комплекси з лінкоміцину гідрохлоридом, олеандомицину фосфатом, тетрацикліну гідрохлоридом, натрію тіосульфатом, унітіолом, сповільнюючи всмоктування останніх. Широко використовуються для цих цілей чай і кава, що містять, крім кофеїну і теофіліну, танін і різні дубильні речовини і можуть підсилювати фармакологічний ефект парацетамолу, ацетилсаліцилової кислоти, утворювати важкорозчинні сполуки з аміназином, атропіну сульфатом, галоперидолом, кодеїном, морфіну гідрохлоридом і папаверину гідрохлоридом. Тому не рекомендується запивати ними прийняті ліки, за винятком снодійних барбітуратів, які запивають 1/2 склянки теплою, неміцною і несолодкою чаю.

При підсолодженні ліків сиропами або молочним цукром різко сповільнюється всмоктування ізоніазиду, ібупрофену, кальцію хлориду, тетрацикліну гідрохлориду, фуросеміду. Деякі ліки, що володіють подразнюючим впливом на слизову шлунково-кишкового тракту, запивають молоком. З молоком і молочними продуктами змішують ліки для прийому їх немовлятами. Молоко може змінювати лікарську субстанцію і зменшувати біодоступність, наприклад, бензилпеніциліну, цефалексину. Стакан цільного молока знижує на 50-60% концентрацію в крові тетрацикліну гідрохлориду, окситетрацикліну і метацикліну гідрохлориду, надаючи кілька менший вплив на всмоктування доксицикліну гідрохлориду. Не рекомендується запивати молоком препарати, що мають кислотостійкі покриття (ентеросолюбильні), наприклад бисакодил, панкреатин, панкурмен, через небезпеку передчасного розчинення запобіжної оболонки. З тієї ж причини недоцільно запивати зазначені препарати лужними мінеральними водами (Боржомі, Лужанська, Свалява, Смирновська). Навпаки, лужними мінеральними водами слід запивати панкреатин, ПАСК, саліцилати, цитрамон, фтазин, новоцефалгін і сульфаніламідні препарати. Останні ацетилуються в організмі, а ацетильовані з'єднання в нейтральному і кислому середовищі не розчиняються і

випадають в осад у вигляді каменів. У лужному ж середовищі ацетильовані сульфаніламідні знаходяться в розчиненому стані і легко виводяться з організму.

Прийом дітьми ліків в суміші з молоком може призвести до порушення точності їх дозування. Запивають молоком ті лікарські засоби, які дратують поверхню слизової шлунково-кишкового тракту, не змінюють свою активність при рН молока (6,4), що не зв'язуються з білками і кальцієм молока (бутадіон, індометацин, преднізолон, резерпін, трихопол, солі калію, нітрофурані, вибраміцин, етоксид, кислота мефенамінова, препарати йоду і т. ін.). Деякі хворі, приймаючи ліки, не запивають їх зовсім, що не рекомендується робити, оскільки капсули, таблетки, драже, прилипаючи до окремих частин внутрішньої поверхні стравоходу і шлунково-кишкового тракту, руйнуються, не досягаючи місця всмоктування. Крім того, вони викликають подразнення в місці прилипання, а відсутність достатньої кількості рідини затримує їх всмоктування.

Вплив харчових продуктів (дієти). У переважній більшості випадків при призначенні ліків необхідно підбирати і відповідну дієту, щоб компоненти їжі не змінювали біодоступності препаратів і не викликали небажаних побічних явищ.

Нераціональне харчування в період хвороби впливає на весь хід лікування, може сприяти захворюванню окремих органів і викликати рецидиви. Наприклад, надлишок натрію хлориду в їжі сприяє підвищенню артеріального тиску, тваринних жирів - розвитку атеросклерозу, захворювання органів травлення.

Нераціональна дієта може привести до інактивації препаратів, утворенню комплексів, як, наприклад, в разі поєднання іонів кальцію (сир, кефір, молоко) з тетрациклінами. У той же час, вживаючи в їжу овочі та фрукти, можна регулювати функцію кишечника, поповнювати дефіцит макро- і мікроелементів, фітонцидів, ефірних олій і ароматичних речовин, що впливають на імунний статус, регулювати секрецію травних залоз, лактацію і т. ін. Дефіцит в організмі калію можна заповнити прийомом кураги, родзинок, буряка, яблук, гарбуза, сухофруктів. Підвищити ефективність протианемічних лікарських засобів можна вживанням продуктів з високим вмістом заліза (суниця, абрикоси, яблука, буряк, гранати) в поєднанні з кислотою аскорбіновою. При лікуванні запальних захворювань нирок і сечовивідних шляхів рекомендується вживання кавунів. Використання низькокалорійних овочів (капусти, моркви, ріпи, огірків, помідорів, баклажанів, кабачків та ін) зменшує калорійність раціону, перешкоджає всмоктуванню холестеролу, підсилює його виведення з організму, сприяє спорожненню кишечковика. Вірний підбір лікувального харчування при призначенні ліків дозволяє істотно підвищити їх біодоступність, а отже, зменшити їх дозування, уникнути небажаних побічних явищ при збереженні належної ефективності.

Ректальний шлях введення ліків

Ректальний шлях введення ліків (через пряму кишку) забезпечує їхнє швидке всмоктування (через 7 - 10 хв). Він використовується з метою, як місцевої, так і загальної дії. При ректальному шляху введення лікарських речовин вже через 5-15 хв. в крові створюється мінімальна терапевтична концентрація. Це пояснюється наявністю в прямій кишці густої мережі кровоносних і лімфатичних судин, доброю

всмоктуваністю лікарських речовин, розчинних, як у воді, так і в жирах, через слизову оболонку прямої кишки. Речовини, абсорбуючись в нижній частині прямої кишки, через нижні гемороїдальні вени потрапляють в системний кровоток, минаючи печінковий бар'єр. Той факт, що при ректальному шляху введення ліки не піддаються деструкції ферментною системою печінки в результаті «ефекту первинного проходження», значно підвищує їх біодоступність в порівнянні з пероральним введенням.

При ректальному шляху введення на біодоступність можуть вплинути індивідуальні особливості кровопостачання прямої кишки, стан її слизової (з віком при систематичному вживанні проносних і систематичній нестачі рослинної клітковини в їжі функціональний стан слизової кишки погіршується). Залози слизової оболонки товстої кишки виділяють рідкий лужний секрет (рН іноді перевищує 9). Змінення рН кишечника, так само, як зміни рН шлунку, суттєво впливають на ступінь іонізації і всмоктування лікарських речовин.

На процес кишкової абсорбції впливає вегетативна нервова система (адренергічні агоністи стимулюють всмоктування, а холінергічні антагоністи - секрецію), ендокринна система, біологічно активні пептиди. Ендокринна, вегетативна нервова і нейропептидна системи регулюють також рухову активність товстої кишки, що, в свою чергу, визначає тривалість перебування ліків в кишковоки. Крім того, ряд захворювань прямої кишки (геморой, тріщини аноректальної області, проктит) погіршують біодоступність лікарських препаратів, що вводяться ректально.

Інгаляційний шлях введення ліків

При інгаляційному шляху введення лікарська речовина через слизову оболонку бронхів швидко всмоктується в системний кровоток, не наражаючись первинному метаболізму в печінці. При цьому шляху введення на біодоступність препаратів можуть вплинути супутні захворювання бронхолегеневої системи, куріння (як фактор, що сприяє розвитку хронічного бронхіту з відповідною перебудовою структури стінки бронхів), а також стан кровообігу в бронхолегеневій системі.

Вплив температури тіла і навколишнього середовища

Температура тіла і навколишнього середовища надає значний вплив на перебіг фізіологічних і біохімічних процесів в організмі. В умовах підвищення температури і вологості повітря віддача тепла з організму в навколишнє середовище утруднюється і може здійснюватися тільки при потужності механізмів фізичної терморегуляції (розширення периферичних судин, посилення потовиділення). Утруднення тепловіддачі призводить до перегрівання організму. Підвищення температури тіла супроводжується різким збудження ЦНС, дихання і кровообігу, посиленням обміну речовин. Рясне потовиділення призводить до зневоднення організму, згущення крові, зменшення об'єму циркулюючої рідини, порушення електролітного балансу. Все це, в свою чергу, впливає на процеси всмоктування, розподілу і метаболізму ліків, їх біодоступність після прийому внутрішньо. Ще більші зміни функцій органів і систем розвивається при лихоманці. Змінюється збудливість дихального центру, що може викликати зниження альвеолярної

вентиляції і парціальної напруги кисню в крові. Підвищується частота серцевих скорочень. Спазм судин шкіри на початку розвитку пропасниці збільшує загальний периферичний судинний опір току крові, що викликає підвищення артеріального тиску. Надалі в зв'язку з розширенням судин, збільшенням потовиділення і втратою рідини організмом в другій стадії лихоманки артеріальний тиск падає, іноді істотно. Виникнення лихоманки супроводжується також значними змінами метаболізму: підвищується розпад м'язового білка, збільшується глюконеогенез, змінюється синтез білків у печінці, швидкість біохімічних процесів в гепатоцитах, клітинах інших органів.

При підвищенні температури всмоктування, метаболізм і транспорт лікарських речовин протікають швидше, а при зниженні - сповільнюються. Локальне охолодження тканин організму призводить до спазму судин, в результаті різко сповільнюється всмоктування, про що слід пам'ятати при місцевому введенні лікарського препарату. Вплив температурного фактору на фармакокінетику ліків обов'язково треба враховувати в клінічній практиці в тих випадках, коли ліки призначаються хворим з різко порушеною терморегуляцією.

Вплив віку і статі людини

Вік людини також впливає на біодоступність ліків. Для молодих хворих характерні більш високі показники всмоктування, виведення, найменший час досягнення максимальної концентрації ліків; для старих - більш високе значення періодів напіввиведення ліків.

При призначенні ліків дітям необхідно пам'ятати, що у дітей до півтора року біодоступність ліків, прийнятих всередину, лише небагато чим відрізняється від такої як у дорослих. Однак їх всмоктування (і активне, і пасивне) відбувається дуже повільно. В результаті в плазмі крові створюються невеликі концентрації, часто недостатні для досягнення терапевтичного ефекту. У дітей ніжна, легко подразлива слизова прямої кишки, тому що рефлексії, які виникають, ведуть до швидкого очищення кишечника і зменшення біодоступності препаратів.

При інгаляційному шляху введення слизова дихальних шляхів також легко піддається роздратуванню і реагує на нього явним відділенням секрету, що суттєво ускладнює всмоктування ліків. У той же час при нанесенні ліків на шкіру дітей слід мати на увазі, що через неї значно легше, ніж у дорослих, відбувається всмоктування будь-яких речовин. З давніх часів помічені відмінності в дії ліків, зумовлені статтю. Час перебування ліків в організмі жінок значно більше, ніж у чоловіків, відповідно і рівень концентрації лікарських речовин в крові жінок вище. Вважається, що це пов'язано з відносно великим вмістом «інертної» жирової тканини у жінок, яка грає роль депо.

Вплив біоритмів

Одним з найбільш потужних факторів, що впливають на людину і ефективність лікарської терапії, є також дія біоритмів. Кожна клітина нашого організму відчуває час - чергування дня і ночі. Для людини характерно підвищення в денні години і зниження в нічні фізіологічних функцій (частоти серцевих скорочень, хвилинного об'єму крові, артеріального тиску, температури тіла, споживання кисню, вмісту

цукру в крові, фізичної і розумової працездатності). Біологічні ритми охоплюють широкий діапазон періодів: вікові, річні, сезонні, місячні, тижневі, добові. Всі вони строго координовані. Циркадний, або цілодобовий, ритм у людини проявляється, перш за все, в зміні періодів сну і неспання. Існує і біологічна ритміка організму з набагато меншою частотою, ніж добова, від якої потерпають на реактивності організму і впливає на дію ліків. Така, наприклад, гормональна ритміка (жіночий менструальний цикл). Встановлено добові ритми ферментних систем печінки, що беруть участь у метаболізмі багатьох лікарських речовин, які в свою чергу пов'язані із зовнішніми регуляторами ритмів.

В основі біологічної ритміки організму лежить ритміка обміну речовин. У людини обмінні (переважно катаболічні) процеси, що забезпечують біохімічну основу активності, вночі досягають мінімуму, тоді як біохімічні процеси, що забезпечують накопичення і енергетичні ресурси, досягають максимуму вдень. Головним фактором, що визначає біологічну ритміку, є умови існування організму. Сезонне і особливо добові ритми виступають як би в ролі диригентів усіх коливальних процесів організму, і тому увага вчених найбільше зосереджено на вивченні цих ритмів.

Облік фізіологічних ритмів є обов'язковою умовою для обґрунтування оптимального часу прийому ліків. Досвід фармакотерапії зумовив необхідність споживання лікарських речовин в певний період часу доби, місяця, сезону і так далі, наприклад, прийом снодійних або седативних речовин у вечірні або нічні години, тонізуючих і збудливих засобів - в ранкові або денні години.

Бурхливий розвиток медицини і біології в другій половині ХХ століття дозволило встановити, пояснити і передбачити вплив факторів часу або, вірніше, тієї фази біоритму організму, під час якої використовувались ліки, на його ефективність, збільшення побічних дій і виявити механізм цього впливу. Питання дії лікарських речовин на організм в залежності від часу доби, сезонів року вивчає хронофармакологія, яка встановлює принципи і правила раціонального прийому ліків, вишукує схеми їх застосування для лікування десинхронозів. Хронофармакологія тісно пов'язана з хронотерапією і хронобіологією. Завдання хронотерапії в загальному вигляді можна сформулювати як організацію лікувального процесу, заснованого на обліку індивідуального біоритмологічного статусу і його корекція за допомогою всіх методів, наявних в розпорядженні сучасної медицини. При неузгодженості біоритмів організму з датчиками часу розвивається десинхроноз, який є ознакою фізіологічного дискомфорту. Він завжди виникає при переміщеннях із заходу на схід, чи зі сходу на захід, в умовах життя при незвичайних режимах праці та відпочинку (змінна робота), виключення геофізичних і соціальних датчиків часу (полярні день та ніч, космічні польоти, глибоководні занурення), впливі стресових факторів (холод, тепло, іонізуючі випромінювання, біологічно активні речовини, психічне і м'язове напруження, віруси, бактерії, склад їжі). Тому ритми здорової і хворої людини значно відрізняються.

Протягом доби спостерігається неоднакова чуттєвість організму до оптимальних і токсичних доз ліків. В експерименті встановлено 10-кратна різниця летальності щурів від елєніуму та інших препаратів цієї групи в 3 год ночі в порівнянні з 8 годинами ранку. Транквілізатори проявляють максимальну токсичність в активну фазу доби, збігаються з високою руховою активністю. Їх найменша токсичність відзначена під час нормального сну. Гостра токсичність адреналіну гідрохлориду, ефедрину гідрохлориду, мезатону та інших адреноміметиків збільшується вдень і значно зменшується вночі. А гостра токсичність атропіну сульфату, платифіліну гідротартрату, метацину та інших холінолітиків набагато вище вночі, в неактивну фазу доби. Велика чутливість до снодійних та наркозних засобів спостерігається в вечірні години, а до анестетиків в стоматології - в 14-15 год дня (в цей час і рекомендується видаляти зуби).

Значним коливанням протягом доби піддається інтенсивність всмоктування, транспорту і розпаду різних лікарських речовин. Наприклад, час напіврозпаду преднізолону при введенні його хворим в ранкові години приблизно в 3 рази більше, ніж при введенні в другій половині дня. Зміна активності і токсичності препаратів може бути пов'язана з періодичністю ферментних систем печінки і ниркової функції. Істотну роль в добових змінах фармакокінетики грають інтенсивність обмінних реакцій і складна взаємодія залоз внутрішньої секреції. Важливим фактором є сприйнятливність біосистем до взаємодії. У зв'язку з періодичністю всмоктування, перетворення, виведення ліків і чутливістю, актуальним є питання синхронності часу найбільшої активності препарату і максимальної чутливості до нього. У разі співпадіння цих максимумів ефективність препарату буде значно збільшуватися.

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

Вплив магнітного поля і метеорологічних факторів

- значно впливають на вищі центри нервової і гуморальної регуляції, біотоки серця і мозку, проникність біологічних мембран. Чоловіки більш чутливі до активності магнітного поля Землі, ніж жінки. Найбільш чутливі до магнітних бурь в атмосфері Землі хворі з порушеннями нервової і серцево-судинної систем. У дні магнітних бурь у них відзначається загострення хвороби, спостерігається гіпертонічний криз, порушення серцевого ритму, напади стенокардії, знижується працездатність і т. ін. У свою чергу, зміни в роботі серця, інтенсивності кровообігу і перш за все проникності біомембран можуть істотно змінювати біодоступність ліків при різних шляхах введення як в сторону її зниження, так і підвищення.

Метеорологічні фактори (абсолютна вологість повітря, атмосферний тиск, напрямок і сила вітру, середньодобова температура та інші) впливають на еластичність кровеносних судин, в'язкість і час згортання крові. Зниження атмосферного тиску на 1,3-1,6 кПа (10- 12 мм рт. ст.) може привести до судинних порушень, дощова погода викликає депресію. Особливо несприятливий вплив на

здоров'я людини роблять грози, урагани. У кубічному сантиметрі повітря зазвичай складаються від 200 до 1000 позитивних і негативних іонів. Вони впливають на інтенсивність роботи серця, дихання, тиск крові і на обмін речовин. Велика концентрація позитивних іонів викликає у людей депресію, задуху, запаморочення, зниження загального тону, втому і непритомність. А підвищена концентрація негативних іонів діє на організм благотворно: сприяє покращенню психічного стану і настрою. Звичайно, це пов'язано з тим, що вони перешкоджають утворенню серотоніну (нейропередавача, пов'язаного з відчуттям болю). При грозі збільшується кількість негативних іонів в атмосфері. Стан центральної нервової системи, загального тону організму регулюють інтенсивність кровообігу в різних органах і тканинах і в певній мірі інтенсивність біотрансформації лікарських речовин в метаболіти. Це знаходить відображення в змінні абсолютної і загальної біодоступності ліків.

Вплив патологічних процесів та індивідуальних особливостей організму

Істотне значення в реакції організму на ліки має його початковий стан. Вплив патологічних станів і захворювань шлунково-кишкового тракту і печінки на процеси всмоктування і метаболізму лікарських препаратів розглянуто вище.

Багато патологічних процесів призводять до порушення бар'єрної функції біологічних мембран, зміни проникності біологічних бар'єрів.

В першу чергу це патологічні процеси, що сприяють вільнорадикальному (пероксидному) окисленню ліпідів, запальні процеси, що призводять до активації фосфоліпаз і гідролізу ними мембранних фосфоліпідів. Важливе значення мають також процеси, що супроводжуються зміною електролітного гомеостазу тканин, що викликає механічне (осмотичне) розтягнення мембран. Загальні стресові реакції організму також призводять до обов'язкової зміни властивостей всіх біологічних бар'єрів, що не може не вплинути на біодоступність ліків та ефективність лікарської терапії у хворих такої категорії.

Наявність патологічних процесів обумовлює змінену реактивність клітин і тканин по відношенню до лікарських речовин (часто в комбінації з впливом на фармакокінетику). Наприклад, стрес може посилити процес збудження і послабити гальмування в корі головного мозку. При захворюваннях нирок спостерігається уповільнення екскреції, при захворюваннях шлунково-кишкового тракту і печінки порушуються процеси всмоктування та розподілу ліків.

У широких межах може коливатися індивідуальна чутливість до лікарських речовин, наприклад до бутадіону в 6-7 разів, до дикумарину в 10-13 разів. Відмінності в чутливості до ліків пов'язані з неоднаковою інтенсивністю їх метаболізму з-за генетичних факторів, з індивідуальними особливостями рецепторного механізму.

Вплив алкоголю

Алкоголь негативно впливає на прояв терапевтичного ефекту багатьох ліків і є причиною появи небезпечних ускладнень. Етанол впливає на фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів різними шляхами. Безпосередньо на біодоступність впливають наступні фактори: зміна проникності гістогематичних

бар'єрів внаслідок порушення плинності ліпідних мембран при взаємодії з етанолом; зміна структури та функції клітинних мембран, порушення проникнення лікарських речовин через біомембрани; зміна структури і функції ферментів (ацетилхолін-естерази, ферментів мітохондріального електронно-транспортного ланцюга); підвищення секреції шлункового слизу та зниження всмоктування ліків у шлунку; перемикання мікросомальної системи неспецифічної ферментативної о системи печінки (МЕОС — мікросомальної етанолокислювальної системи) на окислення етанолу, в результаті чого відбувається зниження рівня окислення інших ендogenous і екзогенних лігандів; індукцію мікросомальних ферментів печінки і, як наслідок, зміна швидкості і рівня біотрансформації лікарських речовин.

При одночасному призначенні лікарських препаратів і спирту етилового їх взаємодія може відбуватися відразу по декількох механізмів, що має важливе клінічне значення. Ефект взаємного впливу алкоголю і лікарських засобів на організм залежить від їх концентрації в крові, фармакодинамічних властивостей лікарських речовин, дози та часу введення. У невеликих кількостях (до 5 %) алкоголь збільшує виділення шлункового соку, а в концентрації понад 30 % виразно знижує його виділення і гальмує процеси травлення. Всмоктування багатьох лікарських речовин збільшується в результаті підвищення їх розчинності під впливом етанолу. Володіючи ліпофільними властивостями, алкоголь полегшує проникнення лікарських речовин через фосфоліпідні мембрани клітин, а в більших концентраціях, вражаючи слизову оболонку шлунку, ще збільшує всмоктування ліків. Будучи судинорозширювальним засобом, етанол прискорює проникнення лікарських препаратів у тканини. Пригнічення багатьох ферментів, яке настає при вживанні алкоголю, підсилює дію ліків і призводить до тяжких інтоксикацій при прийомі звичайних лікувальних доз. Це стосується нейролептиків, анальгетиків, протизапальних, снодійних, сечогінних засобів, а також антидепресантів, інсуліну, нітрогліцерину. Поєднання прийому перерахованих вище груп лікарських препаратів та алкоголю супроводжується важкими отруєннями, часто зі смертельним результатом. Смерть настає внаслідок різкого пригнічення життєво важливих центрів головного мозку, дихального і серцево-судинного. Алкоголь потенціює дію антикоагулянтів (кислоти ацетилсаліцилової, дикумарину, неодикумарину, сінкумару та ін). Він настільки посилює їх дію, що може виникнути рясна кровотеча, крововилив у внутрішні органи і мозок.

Алкоголь надає багатоспрямований вплив на всмоктування та обмін гормональних препаратів. Зокрема, посилюється цукрознижувальна дія інсуліну і синтетичних препаратів для лікування діабету, внаслідок чого може розвинути діабетична кома. Особливо неприпустимо застосування алкоголю і лікарських засобів, що впливають на функцію центральної нервової системи: заспокійливих, снодійних, протисудомних (бромідів, хлоралгідрату, дифеніну та інших), а також транквілізаторів (хлордіазепоксиду, діазепаму, оксазепаму, мепробамату та інших), антигістамінних препаратів та ін. Не рекомендується вживання алкоголю одночасно з нітрогліцерином, оскільки це може призвести до колапсу. Протидіабетичні сульфаміди, левоміцетин, гризеофульвін, метронідазол дають антабусний ефект

(тетурам-алкогольна реакція). Під впливом алкоголю знижується ефективність вітамінотерапії. Відбувається інактивація і зниження концентрації антибіотиків у тканинах. Алкоголь підсилює побічні дії сульфаніламідів та антигельмінтних засобів, він несумісний з протисудомними засобами. З наведених прикладів видно негативну дію алкоголю при лікуванні лікарськими препаратами. Але у всіх випадках ефективність фармакоterapiї знижується або навіть втрачається.

Вплив куріння на дію лікарських препаратів, можуть впливати речовини, що надходять в організм при палінні. Нікотин як Н-холіноміметик призводить до активації симпатичних і парасимпатичних гангліїв, мозкового шару надниркових залоз, порушення функції ЦНС. Стимуляція мозкового шару надниркових залоз, веде до звуження периферичних судин, що порушує кровопостачання багатьох органів і тканин. Активація парасимпатичних гангліїв підвищує секрецію кислого шлункового соку, що відіграє роль при всмоктуванні ліків. Нікотин, бензпірен та їх похідні змінюють активність ферментів метаболізму. Куріння стимулює окислювальний метаболізм фенацетину, пропранололу, теофіліну, ноксирону, аміназину, діазепаму, внаслідок чого їх ефективність знижується. При курінні знижується терапевтичний ефект дексаметазону, фуросеміду (лазиксу), пропоксифену і пероральних контрацептивів. До складу ароматизованих цигарок входять кумарини, які можуть посилити дію антикоагулянтів — похідних кумарину

У цілому ряді випадків вплив куріння на біодоступність і терапевтичну ефективність ліків вимагає подальшого вивчення. Таким чином, при призначенні лікарських препаратів і оцінки їх терапевтичної ефективності та токсичності необхідно обов'язково враховувати дію численних факторів зовнішнього і внутрішнього середовища.

Питання для самоконтролю

1. Біофармацевтична система класифікації лікарських засобів.
2. Що таке біодоступність ліків, як визначають біодоступність ліків?
3. Які параметри важливі при визначенні біодоступності ліків?
4. Вкажіть фактори, що впливають на біологічну доступність ліків.
5. Як відрізняється біодоступність при різних шляхах введення: парентеральному, пероральному, ректальному, інгаляційному шляху введення?
6. Як впливає температура тіла і навколишнього середовища на біологічну доступність ліків?
7. Як впливає магнітне поле і метеорологічні фактори на біологічну доступність ліків?
8. Як впливає вік, стать людини, біоритми і патологічні процеси на біологічну доступність ліків?
9. Як впливає алкоголь і куріння на біологічну доступність ліків?

Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

№№ п.п.	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1	2	3	4
	Дайте визначення поняттю БІОДОСТУПНІСТЬ	<p>1. Учеб. для студ. фармац. вузів і фак. / А.І.Тихонов, Т.Г. Ярних, І.А. Зупанець, О.С.Данькевич, Е.Е.Богущкая; Под ред. А.І. Тихонова. - Х. : Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003.-240с.: 18 мал.</p> <p>2. Біофармація: Учеб. для студ. фармац. вузів і фак. / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, О.І Зупанець, О.С.Данкевич, О.С.Богущка, Под ред. А.І. Тихонова. -Х.: Вид- во НФаУ; Золоті сторінки, 2010.-240с.: 18 мал.</p> <p>3. Практикум з біофармації: Учеб. посібник для студентів вузів / А.І.Тихонов, Е.Е.Богущкая, Т.Г.Ярних та ін.; під ред. А.І.Тихонова.- Харків: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2003.- 96с.</p>	Біодоступність (БД) - частина введеного лікарського речовини, яка потрапляє в системний кровотік при пероральному, внутрішньом'язовому, інгаляційному та інших шляхах введення.

II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

III. Тестові завдання для самоконтролю

<http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs technology/> Тести Крок-2 з нижченазваних тем:

-Технологія приготування порошків. Дозування за масою. Оцінка якості порошків (АТЛ)

-Порошки (Просіювання, подрібнення, змішування. Фізико-механічні властивості порошків). Оцінка якості (ПТЛЗ)

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття

Підготувати презентацію (реферат): Біофармацевтичні чинники та їх роль при опрацюванні складу і технології лікарських засобів.

Список рекомендованої літератури

Основна література:

Методична розробка СРС, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, заочна форма навчання, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Біофармація» стр. 18

1. 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.*
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.


Додаткова література:

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри


_____ (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
з самостійної роботи студентів (СРС)**

Курс 5 Факультет фармацевтичний

Навчальна дисципліна Біофармація

Тема №2 «Вплив взаємодії лікарських речовин на біодоступність. Комбіновані лікарські засоби.»

заочна форма навчання

Методичні рекомендації з СРС розробив:

к.фарм.н. доцент


_____ Фізор Н.С.

підпис

Методичні рекомендації з СРС обговорено на методичній нараді кафедри

«29» серпня 2022 р.

Протокол № 1

Одеса – 2022

Тема: «Вплив взаємодії лікарських речовин на біодоступність. Комбіновані лікарські засоби.»– 10 год.

Мета: навчитись прогнозувати небажані взаємодії лікарських речовин різних фармакологічних груп та передбачувати виникнення хімічної та фармакологічної несумісності.

Основні поняття: фармацевтична взаємодія, фізико-хімічна взаємодія, фармакокінетична взаємодія.

План

I. Теоретичні питання до заняття:

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

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

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

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

Взаємодія ліків може бути зумовлена також некомпетентністю або порушенням пацієнтами рекомендацій спеціалістів (лікаря, фармацевта) або неухважністю до рекомендації (інструкції) стосовно неможливості одночасного вживання декількох ліків. Виявлення та усунення багатьох випадків взаємодії ліків стає можливим, якщо пацієнт їх отримує в одній аптеці, в якій добре організована інформація та облік обслуговування пацієнтів з використанням комп'ютерних програм. У площині

профілактики численних небажаних, а інколи й надзвичайно небезпечних випадків взаємодії ліків фармацевт може суттєво впливати на якість лікарської терапії.

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

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

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

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

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

Необхідною умовою процесу всмоктування будь-якої лікарської речовини є її вивільнення з лікарської форми, яке слід розглядати як початкову (але основну) складову абсорбції. Так, всмоктування діючої речовини з таблеток лімітується їх розпаданням та ступенем розчинності діючих речовин, на які в свою чергу впливають розмір і форма кристалів субстанцій, кількість і природа допоміжних речовин, вміст вологи в таблетках, технологічні параметри їх пресування та інші показники. На швидкість і повноту всмоктування лікарських речовин впливають: час надходження таблеток в ЖКТ, де вони різними шляхами проникають крізь біомембрани клітин, або клітин- мішеней, і надходять до біорідин. Крім загальних процесів всмоктування лікарських речовин (рис. 1), в організмі існує низка особливостей кінетики їх всмоктування від способу введення ліків.

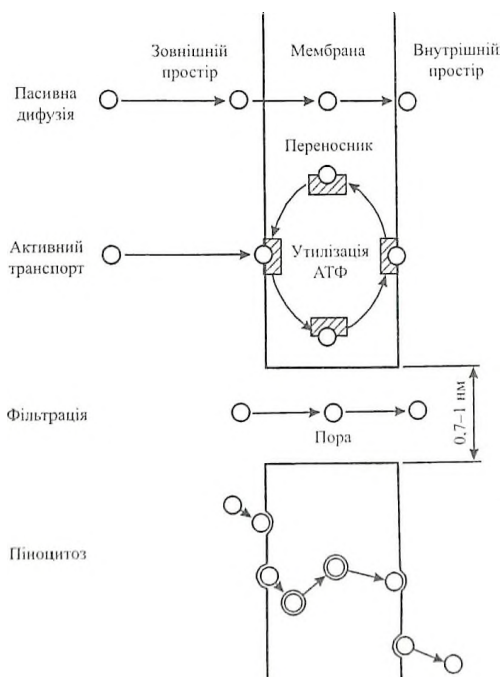


Рис. 1. Основні механізми всмоктування лікарських речовин через слизові оболонки травного тракту:

О-молекула речовини;

-> напрямок руху молекули (схема).

Речовини всмоктуються в кров швидко внаслідок їх поширення на великій поверхні слизової оболонки рота, глотки та верхніх дихальних шляхів.

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

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

Лікарські речовини, що надійшли в кров будь-якими шляхами, разносяться по всьому організму та рівномірно розподіляються у всьому об'ємі крові до встановлення стану рухомої рівноваги в органах організму. Через органи з інтенсивним кровообігом (серце, легені, мозок, печінка) протікає велика кількість

крові, а разом з нею переноситься й велика кількість лікарських речовин. Повільніше насичуються лікарськими речовинами м'язи, слизові оболонки, шкіра, жирова тканина, суглобний хрящ.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Велика кількість лікарських речовин виводиться із сечею шляхом клубочкової фільтрації, реабсорбції та канальцевої секреції. Кров, потрапляючи в нирки, фільтрується в клубочках. При цьому відбувається транскапілярний пасаж лікарської речовини у просвіт канальців. Причому фільтрується лише та частина

речовини, що перебуває у вільному стані. Деякі лікарські речовини, наприклад, сульфаніламід, реабсорбуються, тобто піддаються зворотному всмоктуванню з ультрафільтра в ниркових каналцях, що сприяє тривалішій циркуляції речовини в організмі. Окремі ліки, зокрема, пеніциліни, активно секретуються в ниркових каналцях, що прискорює їх елімінацію.

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

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

Окремі лікарські речовини, що екскретуються з молоком, наприклад, антибактеріальні (стрептоміцин, сульфаніламід, нітрофуран, левоміцетин, тетрациклін, налідиксова кислота), анальгетики (морфін), седативні й снотворні (барбітурати), транквілізатори (фенотіазини, діазепам), цитостатики, оральні антикоагулянти й контрацептиви, препарати лігію, проносні засоби, алкоголь, можуть становити небезпеку для дитини. При їх застосуванні годуючим матерям варто проявляти обережність.

На показники виведення лікарських речовин і організму впливають патологічні стани органів, особливо нирок, ШКТ, печінки та ін. Чим більшу частку займає орган в загальному процесі виведення речовин з організму, тим більше під його впливом змінюються показники фармакокінетики. Тому фармакокінетику діючої речовини розглядають як кількісну характеристику, що впливає на якісний бік її фармакологічної реакції.

Фармакодинамічна взаємодія ліків

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

Фармакодинамічна взаємодія відбувається в місцях безпосередньої дії лікарських речовин. В її основі лежать також біохімічні і фізико-хімічні реакції, які

відбуваються в організмі на мембранному і субклітинному рівнях, однак виникають не між речовинами, а між речовинами і функціональними системами клітин. Звідси фармакодинаміку розглядають як розділ фармакології, який вивчає локалізацію, механізм взаємодії лікарських речовин в організмі і фармакологічні ефекти, обумовлені цим процесом.

У більшості випадків для того, щоб лікарська речовина (ліганд) проявила свою дію, вона повинна в організмі зустріти специфічні компоненти - мішені-рецептори (молекулярні структури), які є білками, рідше нуклеїновими кислотами, ліпідними або іншими конфігураціями, розташованими всередині або на поверхні клітин, з якими вона взаємодіє, запускаючи ланцюг біохімічних та фізико-хімічних процесів, що викликає певний ефект (рис. 2).

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

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

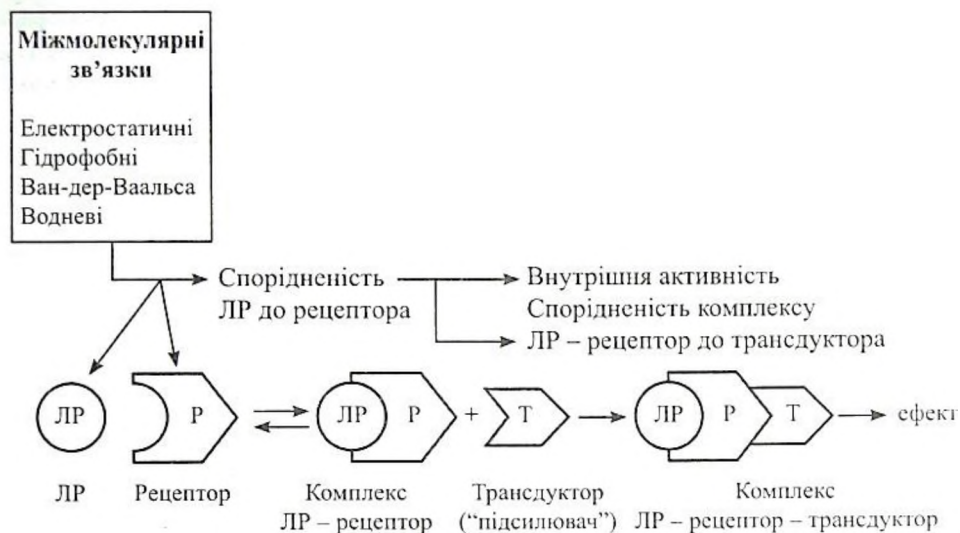


Схема взаємодії: лікарська речовина – рецептор – активація системи – ефект

Рис. 2

(за Ніл М. Дж., 1999).

Таким чином, важливість врахування як фармакокінетичної, так і фармакодинамічної взаємодії у практичній фармакотерапії пояснюється тим, що лікарські речовини зі схожим механізмом дії мають однаковий характер фармакодинамічної і різний характер фармакокінетичної взаємодії. Це пояснюється тим, що лікарські

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

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

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

Комбіновані препарати це лікарські форми, що містять дві і більше активних фармакологічних речовин. Близьке поняття - комбінована терапія має на увазі одночасне застосування двох і більше монокомпонентних препаратів.

Основною метою при цьому є підвищення ефективності, а в ряді випадків поліпшення переносимості.

Частка комбінованих препаратів в асортименті аптек становить близько 20% найменувань. Для них характерні як переваги, так і недоліки. До «суб'єктивних» переваг належать: зручність застосування для пацієнта (позбавляє його від необхідності складати складні комбінації з різних таблеток); психологічний і соціальний комфорт (істотно простіше проковтнути одну таблетку, ніж кілька, під час роботи, в громадському місці та ін.); у більшості випадків ціна комбінованих препаратів нижче сумарної ціни монопрепаратів.

До об'єктивних переваг комбінованих препаратів відносять потенціювання дії як за рахунок односпрямованого ефекту інгредієнтів, так й за зменшення інактивації лікарської речовини в організмі та створення одним інгредієнтом умов для прояву ефекту іншого (комбінації антибіотиків і інгібіторів лактамаз). Також при прийомі таких препаратів відбувається зниження ризику побічних ефектів.

До недоліків комбінованих препаратів є фіксоване співвідношення активних фармакологічних речовин (не дозволяє в разі потреби змінити дозу одного інгредієнта); неможливість різноспрямованого поєднання з їжею (до, після або під

час їжі).

У даний час виготовлення готових комбінованих лікарських засобів є складним процесом, що включає багатогранні фармакологічні, токсикологічні, фармакокінетичні, технологічні та інші дослідження.

Фармакологічні дослідження повинні довести доцільність введення в комбінований препарат кожного з його компонентів; визначити, чи змінюється і в який бік дія основного компонента. При цьому враховується, що фармакологічна взаємодія може мати характер синергізму і антагонізму, причому синергізм може вилитися в простому підсумовуванні ефектів (адитивна дія) або потенціювання, коли загальний ефект перевищує просте складання ефектів кожного з компонентів.

В окремих випадках може спостерігатися синергія-антагонізм, при якому одні ефекти компонентів посилюються, а інші послаблюються. Все це повинно бути виявлено в ході фармакологічного дослідження.

Механізм фармакологічної взаємодії може бути пов'язаний з впливом окремих компонентів на відповідні рецептори. Однак в ряді випадків модифікація фармакологічного ефекту може бути пов'язана з іншими чинниками: поліпшенням біодоступності, підвищенням стійкості основного компонента до руйнівній дії ферментів, різним компонентів на метаболічні процеси, ін. Так, в сучасних протипаркінсонічних препаратах наком і мадопар дію основного компоненту леводопи посилюється за рахунок додавання інгібіторів декарбоксілування та запобігають інактивацію діючої речовини в периферичних тканинах.

Сучасні готові комбіновані препарати є важливим внеском в арсенал лікарських засобів. У ряді випадків комбіновані препарати полегшують проведення фармакотерапії, розширюють її межі, виключають необхідність екстемпорального приготування рецептурних прописів.

При призначенні будь-якого комбінованого лікарського препарату необхідно знати повний його склад і враховувати фармакологічні властивості кожного з його компонентів, навіть якщо його властивості досить відомі. Деякі комбіновані препарати з анагетичними та протизапальними властивостями (пенталгін, солпадеін), що часто застосовуються при застудних захворюваннях, містять кодеїн, який не тільки пригнічує кашель, але також гальмує рухову активність кишечника і при тривалому застосуванні може викликати запори. Комбіновані препарати цитрамон, солпадеін містять кофеїн і при підвищеній чутливості та тривалому застосуванні можуть викликати підвищену збудливість, порушення сну, а в великих дозах - судомні реакції, розвиток аритмій. Комбіновані препарати, що містять симпатоміметичні аміни та можуть викликати підвищення артеріального тиску.

Все вищесказане дозволяє сформулювати принципи раціональної комбінованої терапії.

1. Призначати тільки ті ліки, для яких у пацієнта є чіткі свідчення.
2. Комбіновані препарати призначати тільки у разі чітких показань до комбінованої терапії.
3. Застосовувати комбіновані препарати тільки в разі «типової» течії захворювання.

4. Застосовувати комбіновані препарати тільки на етапі підтримуючої терапії (не в гострий період захворювання на етапі підбору адекватних доз).

5. Давати пацієнтові чіткі вказівки про можливі взаємодії препаратів, що приймаються всередину, з їжею та іншими лікарськими препаратами.

6. Віддавати перевагу комбінованим препаратам при необхідності тривалого (довічного) лікування «недисциплінованих» пацієнтів.

Питання для самоконтролю

1. Види лікарських взаємодій.
2. Поняття про хімічні несумісності.
3. Поняття про фармакологічні несумісності.
4. Фізико-хімічні реакції лікарських речовин при фармацевтичній взаємодії
5. Взаємодія лікарських засобів на етапі всмоктування.
6. Взаємодія ліків на етапі розподілу лікарських речовин.
7. Взаємодія ліків на етапі метаболізму та елімінації.
8. Фармакодинамічні взаємодії лікарських засобів.
9. Взаємодія лікарських засобів з рослинними компонентами.
10. Взаємодія лікарських засобів з етиловим спиртом.

Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

№№ п.п.	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1	2	3	4
	Дайте визначення поняттю «фармакодинамічна взаємодія»	Дати пояснення	<p>Під фармакодинамічною взаємодією розуміють таку взаємодію лікарських речовин, при якій одна з них може змінювати фармакологічний ефект іншої (як основний, так і побічний).</p> <p>Фармакодинамічна взаємодія відбувається в місцях безпосередньої дії лікарських речовин. В її основі лежать також біохімічні і фізико-хімічні реакції, які відбуваються в організмі на мембранному і субклітинному рівнях, однак виникають не між речовинами, а між речовинами і функціональними системами клітин.</p> <p>Фармакодинаміка лікарських речовин залежить від багатьох чинників: хімічних і фізичних властивостей самих речовин, їх</p>

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

II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. Зменшення всмоктування препаратів групи тетрацикліну при їх одночасному застосуванні з антацидними засобами є прикладом:

- A. Синергізму препаратів
- B. Фармакодинамічної несумісності
- C. Фармакокінетичної несумісності
- D. Фармацевтичної несумісності
- E. Кумуляції

2. Поясніть, чому одночасно з препаратами заліза недоцільно використовувати антацидні засоби?

- A. Погіршується всмоктування препаратів заліза
- B. Збільшується зв'язування з білками крові
- C. Порушується депонування заліза в організмі
- D. Посилюється інтоксикація препаратами заліза
- E. Прискорюється елімінація препаратів заліза

3. Кількісною характеристикою ліпофільності речовини є:

- A. Коефіцієнт заломлення
- B. Коефіцієнт розподілу
- C. Кут обертання
- D. рН середовища
- E. Температура плавлення

4. Яка модельна бінарна система використовується для оцінки ліпофільності біологічно активних речовин?

- A. Ацетон – вода
- B. Хлороформ – метанол
- C. н-Октанол – вода
- D. н-Бутанол – ацетон

Е. н-Пропанол – вода

5. Оберіть метод кількісного визначення речовини для розрахунку ліпофільності:
 - А. Потенціометрія
 - В. Рефрактометрія
 - С. Аргентометрія
 - Д. Спектрофотометрія
 - Е. Тонкошарова хроматографія
6. Вибрати правильне визначення комбінованих препаратів:
 - А. Це лікарські засоби, які містять дві фармакологічно активних речовини
 - В. Це лікарські засоби, які містять лікарську речовину і допоміжну
 - С. Це лікарські засоби, які містять дві і більше фармакологічно активних речовин
 - Д. Це лікарські засоби, які містять не менше трьох фармакологічно активних речовин
 - Е. Це лікарські засоби, які містять активну речовину в суміші з декількома допоміжними
7. Визначити, як називається явище, якщо капсули з парацетамолом, виготовлені на двох заводах, мають різну біологічну доступність:
 - А. Хімічна нееквівалентність
 - В. Терапевтична нееквівалентність
 - С. Біологічна еквівалентність
 - Д. Біологічна нееквівалентність
 - Е. Фармацевтична еквівалентність
8. Вказати види біологічної доступності:
 - А. Абсолютна і перемінна
 - В. Відносна і постійна
 - С. Постійна і загальна
 - Д. Абсолютна і відносна
 - Е. Перемінна і загальна
9. Визначити чинник, який не впливає на біодоступність вагінальних супозиторіїв:
 - А. Вид основи
 - В. Наявність поверхнево-активних речовин
 - С. Ферменти шлунково-кишкового тракту
 - Д. Маса супозиторіїв
 - Е. Розмір частинок лікарської речовини
10. Визначити, який приклад відноситься до фактору – технологічні процеси:
 - А. Різне значення тиску при пресуванні
 - В. Використання хініну у вигляді різних солей
 - С. Левоміцетин і синтоміцин
 - Д. Додавання поверхнево-активних речовин
 - Е. Три поліморфні модифікації вітаміну В₂

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття

Підготувати презентацію (реферат):

1. Взаємодія ліків: антагонізм.
2. Синергізм ліків, використання в медичній практиці.

Список рекомендованої літератури

Основна література:

1. 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.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

Додаткова література:

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри


_____ (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
з самостійної роботи студентів (СРС)**

Курс 5 Факультет фармацевтичний

Навчальна дисципліна Біофармація

Тема № **3** «**Біоеквівалентність лікарських засобів. Оцінка біоеквівалентності. Початок теми**»

заочна форма навчання

Методичні рекомендації з СРС розробив:

к.фарм.н. доцент


_____ Фізор Н.С.

підпис

Методичні рекомендації з СРС обговорено на
методичній нараді кафедри

«29» серпня 2022 р.

Протокол № 1

Одеса – 2022

Тема: «Біоеквівалентність лікарських засобів. Оцінка біоеквівалентності.» – 10 год.

Мета: поглибити знання в розгляді біоеквівалентності лікарських засобів – як критерій їх якості.

Основні поняття: біоеквівалентність.

План

I. Теоретичні питання до заняття:

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

В даний час вивчення біоеквівалентності є основним видом медико-біологічного контролю якості генеричних препаратів. Впровадження визначення біоеквівалентності як методу дозволяє зробити обґрунтоване висновок про якість, ефективності та безпеки порівнюваних препаратів на підставі меншого об'єму первинної інформації і в більш стислі терміни, ніж при проведенні клінічних випробувань.

На сьогоднішній день існують регламенти вивчення біоеквівалентності ВООЗ (1996), ЄС (1992), Російської Федерації (1995, 2000). У них викладені основні обґрунтовані необхідності проведення досліджень біоеквівалентності. Ці дослідження обов'язково проводять, якщо існує ризик відсутності біоеквівалентності або ризик зниження фармакотерапевтичної дії і клінічної безпеки препарату.

Наприклад, обов'язково оцінюються препарати для лікування станів, при яких необхідний гарантований терапевтичний ефект; препарати з невеликою терапевтичною широтою; препарати, фармакокінетика яких ускладнена зниженням абсорбції менше 70% або з високою елімінацією (більше 79%); препарати з незадовільними фізико-хімічними властивостями (низька розчинність, нестабільність, поліморфізм); препарати з задокументованим підтвердженням існування проблеми біодоступності.

Дослідження біоеквівалентності (фармакокінетичної еквівалентності) жодною мірою не слід розглядати як альтернативу випробуванням фармацевтичної еквівалентності - еквівалентності генеричних препаратів за якісним і кількісним складом лікарських засобів, оцінюваному по фармакопейним тестам, оскільки фармацевтична еквівалентність не гарантує еквівалентності фармакокінетичною. Разом з тим, дослідження біоеквівалентності припускають, що біоеквівалентності оригіналу генеричні препарати забезпечують однакову ефективність і безпека фармакотерапії, тобто є терапевтичними еквівалентами.

Оцінка біоеквівалентності базується на результатах вивчення відносної біодоступності лікарської речовини в порівнюваних препаратах. За своєю сутністю дослідження біоеквівалентності являють собою особливий вид фармакокінетичного

дослідження. Перш за все необхідно підкреслити, що вивчення біоеквівалентності - це клінічні випробування, де суб'єктом дослідження виступає людина. Тому до таких досліджень пред'являються всі ті офіційні вимоги і положення, що і до всіх інших клінічних випробувань. Планування і проводити дослідження за визначенням біоеквівалентності повинен колектив фахівців різного профілю: клінічні фармакологи, лікарі-клініцисти, біохіміки, хіміки-аналітики. Вивчення біоеквівалентності повинно проходити в повній відповідності з принципами «Належної клінічної практики» (GLP) з метою гарантії якості представлених даних і захисту прав, здоров'я і благополуччя досліджуваних.

Дослідження біоеквівалентності на тваринах не отримали широкого визнання і практично не використовуються. До них вдаються тільки на етапі доклінічних досліджень або в разі вивчення препаратів, призначених для використання у ветеринарії. Як правило, термін «біоеквівалентність» в цьому випадку замінюється терміном «фармакокінетична еквівалентність».

При визначенні еквівалентності протимікробних препаратів можливе використання методів *in vitro*, але і в цьому випадку термін «біоеквівалентність» не використовувати.

В даний час в Україні є достатня матеріально-технічна база, використовуються високоефективні методи для визначення фармакокінетичних пара-метрів, проводиться підготовка фахівців в області досліджень біоеквівалентності, що дозволяє вирішувати актуальну задачу з оцінки ефективності та безпеки генеричних препаратів вітчизняного і зарубіжного виробництва.

Об'єкти дослідження біоеквівалентності

Об'єктами дослідження на біоеквівалентність є генеричні препарати, призначені для позасудинного введення (прийом всередину, під язик та інші) за умови, що дія цих препаратів опосередковано з'являється лікарської речовини в системному кровотоку. Як препарат порівняння слід використовувати відповідний оригінальний препарат або його аналог, який знайшов широке медичне застосування (бажано той, який виробляється за ліцензією авторів оригінального препарату).

У ряді випадків підтвердження еквівалентну не потребується. Наприклад, для фармацевтичних аналогів дозволених засобів системної дії у вигляді розчинів - ін'єкційні розчини, розчини для зовнішнього застосування, очні краплі.

Для препаратів, до яких концепція біодоступності не може бути застосована (препарати несистемного дії - зовнішнього, очного, вагінального та іншого), рекомендується проводити порівняльні клінічні або фармакодинамічні дослідження.

Контингент досліджуваних при вивченні біоеквівалентності

Враховуючи той факт, що на параметри біодоступності значний вплив можуть надавати індивідуальні анатомо-фізіологічні особливості, контингент досліджуємих при вивченні біоеквівалентності повинен бути максимально однорідним. Щоб знизити розкид отриманих даних, випробування препаратів проводяться на здорових добровольцях. Можуть залучатися особи обох статей у віці від 18 до 55 років. Маса тіла випробовуваних не повинна виходити за 20% -ві межі вікової фізіологічної норми для даної статі. Переважно, щоб піддослідні були некурящими. Перед

початком досліджень необхідно провести ретельний збір анамнезу, а також обстежувати випробовуваних за допомогою стандартних лабораторних тестів для виключення осіб з порушеннями функції елімінувальних органів (печінка, нирки) і серцево-судинної системи. До і в процесі випробувань можна проводити спеціальні медичні обстеження, необхідність яких обумовлена особливостями фармакологічних властивостей досліджуваного препарату.

У деяких випадках замість здорових добровольців у досліджувану групу включаються пацієнти з певними захворюваннями. Така ситуація може виникнути, якщо досліджуваний лікарський засіб має відомими побічними діями і здоров'ю добровольців можуть бути завдано серйозної шкоди (наприклад, вивчення лікарських препаратів, що застосовуються в онкології, при лікуванні ВІЛ-інфекції та ін.).

Мінімальне число випробовуваних, необхідне для дослідження біоеквівалентності, становить 12 осіб. Банк добровольців, що відповідають вищевказаним критеріям, формується з урахуванням участі кандидатів в інших дослідженнях та донорство. Мінімальний інтервал між участю в інших дослідженнях і донорство становить 3 місяці. Всі добровольці повинні бути поінформовані про цілі та процедуру проведення випробувань, що документується в спеціальному «інформованій згоді».

Планування та проведення дослідження повинні базуватися на знаннях фармакокінетики та фармакодинаміки досліджуваного лікарського речовини.

За 2 тижні до початку випробувань добровольці запрошуються для повторного збору анамнезу. У тому випадку, якщо в період, що передує бесіді, доброволець переніс які-небудь захворювання, які можуть вплинути на результати дослідження, його не включають до групи піддослідних.

У ході підготовки до дослідження здійснюється так \neg підбір дублерів на випадок непередбаченої заміни з дослідження добровольців. Число дублерів становлять 25% від числа добровольців.

Для всіх випробовуваних повинні бути створені стандартні умови, а саме:

- Харчовий і водний режим (стандартна дієта протягом 1-х діб до дослідження і протягом усього його проведення);
- Повне виключення прийому будь-яких інших лікарських коштів протягом 2-х діб до прийому досліджуваних препаратів і в період проведення фармакокінетичного дослідження;
- Виключення вживання алкоголю, кофеїну, наркотичних засобів, концентрованих соків;
- Стандартний руховий режим і режим дня. Стан здоров'я добровольців, дотримання ними режиму,
- Організація харчування, правильність відбору зразків крові та їх обробка контролюються дослідниками-клініцистами.

Дослідження біоеквівалентності проводяться з однією дозуванням (бажано найбільшою) даного генеричного препарату в даній лікарській формі, навіть якщо для реєстрації вона заявлена в декількох дозуваннях. У випадках лікарських форм

продовженої типу дії біоеквівалентність слід перевіряти для кожної дози окремо. Оцінка біоеквівалентності може ґрунтуватися як на даних, отриманих при одноразовому введенні препаратів, так і при їх багаторазовому (курсному) застосуванні. В останньому випадку необхідно, щоб піддослідні отримували препарати в однаковій разовій дозі з однаковим інтервалом дозування (відповідно до інструкції по медичному застосуванню даного лікарського засобу) аж до досягнення стаціонарного стану.

Особливістю дизайну досліджень біоеквівалентності є те, що кожен з випробовуваних отримує як вивчаємий препарат, так і препарат порівняння. При відборі добровольці в групі перевага віддається перехресному методу з рандомізованим розподілом добровольців.

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

Відбір проб крові при вивченні біоеквівалентності

Біоматеріалом, в якому слід визначати концентрацію лікарського засобу при дослідженнях біоеквівалентності, є плазма, сироватка або цільна кров. Схема відбору проб, як в будь-якому фармакокінетичному дослідженні, визначається формою кривою «концентрація лікарського засобу - час». Чим складніше форма, тим частіше слід відбирати проби. Час відбору проб повинна забезпечувати отримання для кожного фрагмента фармакокінетичною кривою декількох точок - не менше двох для фази первинного зростання концентрації і не менше п'яти - для фази її зниження. Загальна тривалість спостереження за концентрацією лікарського засобу повинна бути не менш ніж у 4 рази більше періоду напіввиведення.

При відборі проб крові повинні суворо дотримуватись наступні умови:

- кров забирається з ліктьової вени через спеціальний кубітальний катетер;
- перша порція крові (вихідна, тобто до прийому препарату) береться вранці натщесерце через 5-10 хв після установки катетера в ліктьовий вени;
- час відбору наступних проб відповідає програмі дослідження і залежить від фармакокінетики досліджуваного препарату;
- проби крові ретельно маркуються (шифр досліджуваного, номер проби і назва препарату);
- проміжок часу між забором проб крові та її обробкою не повинен перевищувати 5 хв;
- зразки плазми або сироватки крові повинні зберігатись при температурі не вище -20°C ;
- перший прийом їжі допускається не раніше ніж через 4 години після прийому лікарського препарату;

• при виникненні непередбачених ситуацій, виключаючи можливість відбору крові в установленому інтервалі, робота з даними випробуванням про-продовжували, але шифрована пробірка залишається порожньою.

Методи визначення концентрації лікарських засобів у пробі крові при вивченні біоеквівалентності

Для визначення концентрації лікарських засобів у плазмі, сироватці або цільній крові можуть бути використані різні методи (фізико-хімічні, імунологічні, мікробіологічні та інші), забезпечує можливість впевненого стеження за концентрацією препарату при вибраних умовах фармакокінетичного дослідження, зокрема його тривалості, і відповідає загальним вимогам вибірковості, точності, відтворюваності.

Якщо внаслідок пресистемної елімінації лікарські кошти воно не виявляється в крові в незміненому стані і (або) не володіє біологічною активністю (пролікарська речовина), необхідно визначати концентрацію саме біологічно активного метаболіту, а не пролікарської речовини.

Питання для самоконтролю.

1. Поняття про хімічну, біологічну, терапевтичну еквівалентність ліків.
2. Терапевтична нееквівалентність ліків.
3. Вплив факторів навколишнього середовища на фармакотерапію.
4. Взаємодія лікарських препаратів з їжею.
5. Поняття про терапевтичну нееквівалентності лікарських препаратів і причини її виникнення.
6. Бренди та генерики. Заміна лікарських препаратів їх аналогами.
7. Види біологічної доступності лікарських препаратів. Визначення абсолютної і відносної біологічної доступності лікарських препаратів.
8. Методи «in vivo», які проводяться на живих організмах лабораторних тварин, здорових людях-добровольцях і на ізольованих органах при одноразовому і багаторазовому введенні.
9. Відмінні риси в реактивності різних видів тварин на введення біологічно активних речовин.
10. Методи «in vitro», що застосовуються в біофармації (прямий дифузії через мембрану, «агарових пластинок», тест розчинності та ін.).
11. Сучасні методи визначення концентрації лікарських речовин в біологічних рідинах (кров, сеча, і інші виділення організму).
12. Графічний метод розрахунку площі фармакокінетичною кривою і відносної ступеня всмоктування в залежності від фармацевтичних факторів. Визначення константи всмоктування та елімінації

Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

№ №	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
----------------	-----------------------------	-----------------	------------------

п.п.			
1	2	3	4
1.	Що означає біоеквівалентні лікарські засоби	<p>1. Учеб. для студ. фармац. вузів і фак. / А.І.Тіхонов, Т.Г. Ярних, І.А. Зупанець, О.С.Данькевич, Е.Е.Богущая; Под ред. А.І. Тихонова.- Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003.-240с.: 18 мал.</p> <p>2. Біофармація: Учеб. для студ. фармац. вузів і фак. / О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, О.І. Зупанець, О.С.Данкевич, О.С.Богущька, Под ред. А.І. Тихонова. –Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2010.-240с.: 18 мал.</p> <p>3. Практикум з біофармації: Учеб. посібник для студентів вузів / А.І.Тіхонов, Е.Е.Богущая, Т.Г.Ярних та ін.; під ред. А.І.Тіхонова.- Харків: Вид-во НФаУ: Золоті сторінки, 2003.- 96с.</p>	<p>Два лікарських засоби вважаються біоеквівалентними, якщо вони забезпечують однакову біодоступність лікарської речовини після призначення в однаковій дозі і однаковою лікарській формі. Дослідження біоеквівалентності (фармакокінетичної еквівалентності) жодною мірою не слід розглядати як альтернативу випробуванням фармацевтичної еквівалентності - еквівалентності генеричних препаратів за якісним і кількісним складом лікарських засобів, оцінюваному по фармакопейним тестам, оскільки фармацевтична еквівалентність не гарантує еквівалентності фармакокінетичною. Разом з тим, дослідження біоеквівалентності припускають, що біоеквівалентності оригіналу генеричні препарати забезпечують однакову ефективність і безпека фармакотерапії, тобто є терапевтичними еквівалентами.</p> <p>Оцінка біоеквівалентності базується на результатах вивчення відносної біодоступності лікарського речовини в порівнюваних препаратах. За своєю сутністю дослідження біоеквівалентності являють собою особливий вид фармакокінетичного дослідження.</p> <p>Перш за все необхідно підкреслити, що вивчення біоеквівалентності - це клінічні випробування, де суб'єктом дослідження виступає людина.</p>

II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. Вибірку з яких препаратів потрібно робити для визначення біоеквівалентності?
 - A. препаратів різних заводів виробників
 - B. препаратів різних країн виробників
 - C. препаратів які виготовлені одним заводом, але різних серій
 - D. препаратів які виготовлені одним заводом, але однієї серії
 - E. препаратів різних заводів виробників; препаратів які виготовлені одним заводом, але різних серій.
2. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: “Стан, що дозволяє лікарській речовині при введеній в організм, досягти місця впливу.”
 - A. відносна біодоступність
 - B. біологічна доступність
 - C. абсолютна біологічна доступність
 - D. терапевтична нееквівалентність
 - E. біоеквівалентність
3. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Відповідність кількості лікарської речовини (засобу) або лікарського препарату аналітичної нормативної документації або ідентичність ефекту досліджуваного засобу препаратів порівняння”.
 - A. біодоступність
 - B. еквівалентність
 - C. системна доступність
 - D. біотрансформація
 - E. резорбція
4. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Еквівалент лікарського препарату, що після застосування однакових доз дає однаковий терапевтичний ефект, перевірений на якому-небудь симптомі або на лікуванні хвороби”.
 - A. клінічний еквівалент
 - B. еквівалентність
 - C. біоеквівалентність
 - D. біодоступність
 - E. фармацевтичний еквівалент
5. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Загальна константа, що визначає швидкість проникнення лікарської речовини з місця введення в організм через біологічну мембрану”.
 - A. біотрансформація
 - B. константа елімінації
 - C. константа швидкості вивільнення

D. еквівалентність
E. LADMER

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття

1. Підготувати презентацію (реферат): Терапевтична еквівалентність.

Список рекомендованої літератури

Основна література:

1. 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.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

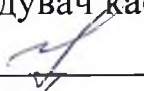
Додаткова література:

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

“ 27 ” серпня 2021 р

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
з самостійної роботи студентів (СРС)**

Курс 5 Факультет фармацевтичний

Навчальна дисципліна Біофармація

Тема № 4 «Біоеквівалентність лікарських засобів. Оцінка біоеквівалентності.
Закінчення теми.»

заочна форма навчання

Методичні рекомендації з СРС розробив:
асистент



_____ (Акішева А.С.)
підпис

Методичні рекомендації з СРС обговорено
на методичній нараді кафедри
«27» серпня 2021 р.
Протокол № 1

Одеса – 2021

Тема: «Біоеквівалентність лікарських засобів – як критерій їх якості» – 10 год.

Мета: поглибити знання в розгляді біоеквівалентності лікарських засобів – як критерій їх якості.

Основні поняття: біоеквівалентність. **План**

I. Теоретичні питання до заняття:

Аналіз фармакокінетичні дані. Оцінка біоеквівалентності

Оцінка біодоступності лікарського засобу або його основного біологічно активного метаболіту (якщо вивчені препарати являють собою пролікарська речовина) ґрунтується на порівнянні значень фармакокінетичних параметрів, отриманих в результаті аналізу кривих «концентрація С - час t» для досліджуваного препарату і препарату порівняння.

Індивідуальні значення площі під кривими «концентрація - час» - AUC (як в межах тривалості спостереження за концентрацією лікарського засобу - AUC t, так і в межах від 0 до ∞ - AUC ∞ , максимальної концентрації C_{max} і часу її досягнення t_{max} слід розрахувати за даними «концентрація - час», встановленим у кожного випробуваного для кожного з вивчених препаратів. Значення параметрів AUC_t, C_{max} і t_{max} можуть бути оцінені як модельними методами (шляхом опису даних «концентрація лікарського засобу - час» математичною моделлю), так і позамоделними методами (найбільше з вимірних значень концентрації - C_{max} і відповідне час спостережуваного максимуму - t_{max}). Величину AUC, розраховують за допомогою методу звичайних або логарифмічних трапецій. Значення AUC ∞ визначають за формулою: AUC ∞ = AUC_t + C_t / K_{el} де C_t і K_{el} - розрахункові значення концентрації лікарського засобу в по-следней пробі і константи елімінації відповідно. Для обчислення C_t і K_{el} кінцевий (моноекспоненціальний) ділянка фармакокінетичною кривою описують за допомогою нелінійного регресійного аналізу або рівнянням прямої лінії в координатах ln C - t, використовуючи метод лінійної регресії.

При достатній тривалості спостереження, коли AUC_t \geq 80% AUC ∞ , для оцінки повноти всмоктування досліджуваного препарату слід використовувати значення AUC_t, а при умовах, що AUC_t < 80% AUC ∞ , - значення AUC ∞ .

Подальший аналіз фармакокінетичних даних передбачає обчислення індивідуальних відносин AUC_t або AUC ∞ (відповідно f_i і f - оцінки щодо відповідності ступеня всмоктування) і C_{max} (f') для будь-яких лікарських форм, відносин C_{max} / AUC_t або C_{max} / AUC ∞ як характеристик швидкості всмоктування - для звичайних форм, а для форм пролонгованої дії - різниць між значеннями C_{max} і мінімальної концентрації C_{min}, відносин до інтегральної середньої концентрації C_{ss} = AUC_t, де t - тривалість спостереження за концентрацією лікарської речовини.

Оцінка біоеквівалентності проводиться за параметрами AUC_t або AUC ∞ , а також C_{max} - для будь-яких лікарських форм, за параметрами C_{max} / AUC_t або C_{max} / AUC ∞ - для звичайних форм і по параметру (C_{max} - C_{min}) / C_{ss} - для форм пролонгованої дії.

Препарати вважаються еквівалентними, якщо 90% -ний довірчий інтервал для геометричного середнього, вчисленого для індивідуальних відносин логарифмічні перетворених значень кожного з перерахованих фармакокінетичних параметрів (за винятком C_{max}), для досліджуваного препарату до таких для препарату порівняння, знаходиться в межах 0,80 ... 1,25. Для C_{max} відповідні межі складають 0,70 ... 1,43. Межі вищезазначеного довірчого інтервалу розраховують з α міццю двох односторонніх тестів (переважно за методом Schuirmann'a) після логарифмічного перетворення значень фармакокінетичних параметрів. Якщо названий довірчий інтервал у разі параметрів AUC_t або AUC_{∞} виходить за встановлені межі, препарати вважаються небіоеквівалентними.

Комбіновані лікарські засоби і принципи їх застосування

Явище взаємодії лікарських речовин на практиці використовується при призначенні комбінованих препаратів.

Комбіновані препарати це лікарські форми, що містять дві і більше активних фармакологічних речовин. Близьке поняття - комбінована терапія має на увазі одночасне застосування двох і більше монокомпонентних препаратів.

Основною метою при цьому є підвищення ефективності, а в ряді випадків поліпшення переносимості.

Частка комбінованих препаратів в асортименті аптек становить близько 20% найменувань. Для них характерні як переваги, так і недоліки. До «суб'єктивних» переваг належать: зручність застосування для пацієнта (позбавляє його від необхідності складати складні комбінації з різних таблеток); психологічний і соціальний комфорт (істотно простіше проковтнути одну таблетку, ніж кілька, під час роботи, в громадському місці та ін.); у більшості випадків ціна комбінованих препаратів нижче сумарної ціни монопрепаратів.

До об'єктивних переваг комбінованих препаратів відносять потенціювання дії як за рахунок односпрямованого ефекту інгредієнтів, так й за зменшення інактивації лікарської речовини в організмі та створення одним інгредієнтом умов для прояву ефекту іншого (комбінації антибіотиків і інгібіторів лактамаз). Також при прийомі таких препаратів відбувається зниження ризику побічних ефектів.

До недоліків комбінованих препаратів є фіксоване співвідношення активних фармакологічних речовин (не дозволяє в разі потреби змінити дозу одного інгредієнта); неможливість різноспрямованого поєднання з їжею (до, після або під час їжі).

У даний час виготовлення готових комбінованих лікарських засобів є складним процесом, що включає багатогранні фармакологічні, токсикологічні, фармакокінетичні, технологічні та інші дослідження.

Фармакологічні дослідження повинні довести доцільність введення в комбінований препарат кожного з його компонентів; визначити, чи змінюється і в який бік дія основного компонента. При цьому враховується, що фармакологічна взаємодія може мати характер синергізму і антагонізму, причому синергізм може вилитися в простому підсумовуванні ефектів (адитивна дія) або потенціювання, коли загальний ефект перевищує просте складання ефектів кожного з компонентів.

В окремих випадках може спостерігатися синергія-антагонізм, при якому одні ефекти компонентів посилюються, а інші послаблюються. Все це повинно бути виявлено в ході фармакологічного дослідження.

Механізм фармакологічної взаємодії може бути пов'язаний з впливом окремих компонентів на відповідні рецептори. Однак в ряді випадків модифікація фармакологічного ефекту може бути пов'язана з іншими чинниками: поліпшенням біодоступності, підвищенням стійкості основного компонента до руйнівній дії ферментів, різним компонентів на метаболічні процеси, ін. Так, в сучасних протипаркінсонічних препаратах наком і мадопар дію основного компоненту леводопи посилюється за рахунок додавання інгібіторів декарбоксилування та запобігають інактивацію діючої речовини в периферичних тканинах.

Сучасні готові комбіновані препарати є важливим внеском в арсенал лікарських засобів. У ряді випадків комбіновані препарати полегшують проведення фармакотерапії, розширюють її межі, виключають необхідність екстемпорального приготування рецептурних прописів.

При призначенні будь-якого комбінованого лікарського препарату необхідно знати повний його склад і враховувати фармакологічні властивості кожного з його компонентів, навіть якщо його властивості досить відомі. Деякі комбіновані препарати з анагетичними та протизапальними властивостями (пенталгин, солпадеін), що часто застосовуються при застудних захворюваннях, містять кодеїн, який не тільки пригнічує кашель, але також гальмує рухову активність кишечника і при тривалому застосуванні може викликати запори. Комбіновані препарати цитрамон, солпадеін містять кофеїн і при підвищеній чутливості та тривалому застосуванні можуть викликати підвищену збудливість, порушення сну, а в великих дозах - судомні реакції, розвиток аритмій. Комбіновані препарати, що містять симпатоміметичні аміни та можуть викликати підвищення артеріального тиску.

Все вищесказане дозволяє сформулювати принципи раціональної комбінованої терапії.

1. Призначати тільки ті ліки, для яких у пацієнта є чіткі свідчення.
2. Комбіновані препарати призначати тільки у разі чітких показань до комбінованої терапії.
3. Застосовувати комбіновані препарати тільки в разі «типової» течії захворювання.
4. Застосовувати комбіновані препарати тільки на етапі підтримуючої терапії (не в гострий період захворювання на етапі підбору адекватних доз).
5. Давати пацієнтові чіткі вказівки про можливі взаємодії препаратів, що приймаються всередину, з їжею та іншими лікарськими препаратами.
6. Віддавати перевагу комбінованим препаратам при необхідності тривалого (довічного) лікування «недисциплінованих» пацієнтів.

Питання для самоконтролю.

1. Препарати-генерики. Контроль якості.

2. Біоеквівалентність лікарських засобів.
3. Поняття про хімічну, біологічну, терапевтичну еквівалентність ліків.
4. Сучасні методи визначення ефективності лікарських препаратів.
5. Методи «in vitro» (прямий дифузії через мембрану, «агарових пластинок», хроматографічний, тест розчинності та ін.).
6. Методи «in vivo», які проводяться на лабораторних тваринах, здорових людях і добровольцях, ізольованих органах при одноразовому і багаторазовому введенні.
7. Сучасні методи визначення концентрації лікарських речовин в біологічних рідинах (кров, сеча, виділення організму).
8. Мікробіологічні і акантозний тести.
9. Графічний метод розрахунку площі фармакокінетичною кривою і ступеня всмоктування ліків. Визначення константи всмоктування та елімінації.
10. Радіоізотопний метод.
11. Кореляція методів «in vitro» і «in vivo» при визначенні біодоступності лікарських речовин.

Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

№ з. п.	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1.	Які препарати вважаються біоеквівалентними?	Розкрити питання	Препарати вважаються біоеквівалентними, якщо 90% довірчий інтервал для геометричного середнього, обчисленого для індивідуальних відносин логарифмічно перетворених значень кожного з перерахованих фармакокінетичних параметрів (за винятком St_{ax}), для досліджуваного препарату до таких для препарату порівняння, знаходиться в межах 0,80 ... 1,25. Для St_{ax} відповідні межі становлять 0,70 ... 1,43. Межі вищезгаданого довірчого інтервалу розраховують за допомогою двох односторонніх тестів (переважно за методом Schuirmann'a) після логарифмічного перетворення значень фармакокінетичних параметрів. Якщо названий довірчий інтервал в разі параметрів AUC_t або AUC_{∞} виходить за встановлені межі, препарати вважаються небіоеквівалентними.

II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

Методична розробка СРС, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, заочна форма навчання, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Біофармація» стр. 5

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Нерівність терапевтичної дії тих самих лікарських препаратів в однакових дозах, приготовлених різними виробниками або тим же заводом, але різних серій”.
 - A. клінічний еквівалент
 - B. еквівалентність
 - C. біоеквівалентність
 - D. біодоступність
 - E. фармацевтичний еквівалент
2. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Нерівність терапевтичної дії тих самих лікарських препаратів в однакових дозах, приготовлених різними виробниками або тим же заводом, але різних серій”.
 - A. терапевтична нееквівалентність
 - B. еквівалентність
 - C. фармацевтична нееквівалентність
 - D. біодоступність
 - E. фармацевтичний еквівалент
3. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Це лікарський препарат, що містить однакову кількість терапевтично аналогічної речовини у визначеній лікарській формі який відповідає вимогам, що визначаються технологічними нормами”.
 - A. клінічний еквівалент
 - B. еквівалентність
 - C. біоеквівалентність
 - D. біодоступність
 - E. фармацевтичний еквівалент
4. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Чистота гіпотетичного обсягу плазми в мол (обсяг дистрибуції), за допомогою якої організм звільняється від лікарської речовини, виділяючи його через нирки, жовч, легені, шкіру і т.д.
 - A. дистрибуція
 - B. чистота
 - C. чистота всього тіла
 - D. резорбція
 - E. біотрансформація
5. З біофармацевтичної точки зору індиферентними речовинами являють:
 - A. цукру;
 - B. коригенти;
 - C. ПАР;
 - D. консерванти;
 - E. нічого з перерахованого вище.

http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs_technology/ Тести Крок-2 з нижченазваних тем: Промислове виготовлення м'яких лікарських форм. Оцінка якості

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття

Підготувати презентацію (реферат):

1. Графічні показники ступеня адсорбції лікарської речовини з лікарської форми
2. Методи розрахунку константи елімінації.

Список рекомендованої літератури

Основна література:

1. 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.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

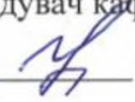
Додаткова література:

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишнеvsька Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
з самостійної роботи студентів (СРС)**

Курс 5 Факультет фармацевтичний

Навчальна дисципліна Біофармація

Тема № 5 «Фармако-технологічні методи оцінки розпаду, розчинності та вивільнення лікарських речовин з лікарських препаратів.»

заочна форма навчання

Методичні рекомендації з СРС розробив:

к.фарм.н. доцент

 Фізор Н.С.

підпис

Методичні рекомендації з СРС обговорено на методичній нараді кафедри

«29» серпня 2022 р.

Протокол № 1

Одеса – 2022

Тема заняття «Фармако-технологічні методи оцінки розпаду, розчинності та вивільнення лікарських речовин з лікарських препаратів» – 10 год.

Мета: вивчити фармако-технологічні методи оцінки розпаду, розчинності та вивільнення лікарських речовин з лікарських препаратів.

Основні поняття: кінетика, дисковий метод, прилад з кошиком.

План

I. Теоретичні питання до заняття:

Розчинення і його кінетика

Визначення розпадання твердих лікарських форм не дозволяє повною мірою зробити висновок про вивільнення лікарських речовин з розпалися лікарських форм і внаслідок цього є малопідходящими для оцінки біологічної доступності ліків.

До числа більш надійних методів оцінки якості ліків, завдяки яким виключається їх терапевтична неадекватність, відносяться методи з визначення швидкості розчинення лікарських речовин.

Під ступенем розчинення твердої дозованої форми розуміють кількість (частку) діючої речовини у відсотках, яке повинне перейти в розчин за певний проміжок часу.

Методи оцінки розчинення лікарських речовин незамінні при порівнянні різних лікарських форм однієї і тієї ж речовини і при контролі якості в промисловому процесі.

Під час розчинення відбуваються два процеси: вивільнення молекул з кристалічних зв'язків і їх дифузія в розчинник. Швидкість розчинення представлена часом, необхідним на звільнення молекули від кристалічного зв'язку, і часом, необхідним на дифузію. Її можна обчислити по наступному рівнянню:

$$\frac{dm}{dt} = \frac{K \cdot D}{D + K + h} \cdot O \cdot (C_s - C),$$

де dm / dt - кількість речовини, що переходить у розчин за одиницю часу;

K - константа швидкості;

O - поверхня розчиненої речовини;

C_s - насичена концентрація даної речовини;

C - концентрація даної речовини в певний час;

D - коефіцієнт дифузії;

h - товщина дифузійного шару.

Під час розчинення поверхневий і дифузійний процеси не знаходяться в рівновазі. Рівняння розчинення дозволяє виводити і визначати параметри, від яких залежить швидкість розчинення. До таких параметрів відносяться температура, розчинність, поверхню, в'язкість.

Вплив температури при визначенні швидкості розчинення виявляється в тому, що всі випробування проводяться при однаковій температурі (37 ° C).

Під розчинністю розуміється концентрація розчинюваної речовини в насичених розчинах при певній температурі. Розчинність лікарських речовин наводиться в фармакопоях і підручниках.

Розчинність слабких електролітів змінюється зі зміною рН. Для слабких кислот швидкість розчинення зростає із збільшенням рН, а для слабких основ - падає. Розчинність солей відрізняється від розчинності відповідних кислот або основ. Наприклад, натрієві та калієві солі слабких кислот, так само як і солі сильних кислот зі слабкими основами, розчиняються краще, ніж вільні кислоти або основи. Пояснюється це буферною потужністю дифузійного шару.

Розчинення прямо пропорційно величині поверхні кристалів. Встановлено, що дифузійний шар, який утворюється біля кристалів, має приблизно ту ж величину, що і їх радіус.

Розчинення починається зі змочування поверхні кристалів. Змочуваність представлена різницею між поверхневим натягом кристалів і поверхневим натягом розчинника, а це є функцією кута дотику, який стискає розчинник між кристалом і повітрям. Якщо цей кут менше 50° , то змочування позитивне, і воно тим більше, чим менше кут. Якщо поверхня легко змочується, розчинення відбувається швидше. Якщо розчинник має однаковий з поверхнею кристалів заряд, то вони відштовхуються один від одного, тому швидкість розчинення зменшується. Крім змочуваності, тут проявляється також фактор утворення поверхні кристалів. Змочувані кристали правильної структури будуть розчинятися повільніше, ніж незмочувані кристали з відхиленнями у решітці. Однак, якщо кристали з деформацією решітки добре змочуються, то вони будуть розчинятися істотно швидше, ніж змочувані кристали з правильною ґратами, що тільки підтверджує значення поверхневого натягу.

Зміни у величині поверхні кристалів при управлінні швидкістю розчинення на практиці використовується дуже часто (при мікронізованих лікарських речовинах досягається хороша абсорбція, і дозу можна зменшувати без зниження терапевтичної концентрації в крові).

Розчинення протікає тим швидше, чим менше буде в'язкість дифузійного шару.

Наведене рівняння розчинення нехтує впливом перемішування, а виходить з припущення константного змочування. Точно визначити вплив швидкості перемішування неможливо, оскільки необхідно враховувати щільність, величину і вид кристалів твердої речовини, в'язкість, кількість і температуру рідкої фази, вид мішалки і змішувача, спосіб циркуляції та інші фактори. Тобто швидкість перемішування і залежні від неї параметри повинні підтримуватися константно.

Крім того, передбачається, що розчинення відбувається на поверхні; ефект перемішування розчинника в кожній області кристалів однаковий, кристали при розчиненні зберігають свій вигляд; і форма кристалів - куляста.

Методи і пристрої

Для визначення швидкості розчинення було розроблено безліч методів і пристроїв (з цією метою можуть також використовуватися і пристрої за визначенням розпадаємості).

Пристрої й методи дослідження розчинення мають відповідати таким умовам:

- вигляд, розміри і положення кожної окремої частини пристрої повинні бути точно визначені;

- пристрій повинен бути відносно простим, не складним в обслуговуванні, що пристосовується до змінившимся умовам досліду, а при повторному досліді повинно давати відтворені результати;

- процес розчинення, що протікає в пристрої, має корелювати з процесом абсорбції *in vivo*;

- пристрій має бути керованим, забезпечувати зміна швидкості, рівномірний нетурбулентного перемішування;

- конструкція приладу повинна дозволяти вкладання зразків в розчинник при працюючому пристрої і підтримання їх в незмінному положенні, при якому зразки повністю занурені в розчин. У процесі розчинення зразок повинен піддаватися лише мінімальному механічному впливу для підтримки стандартних умов своєї мікросередовища;

- посуд для розчинення повинна бути закритою, щоб не випаровувався розчинник, і прозорою, що спрощує спостереження за процесом розчинення. Розчинник повинен мати стандартний склад;

- пристрій повинен бути придатним для розпадаючихся, нерозпадаючихся, флотацийних, а також дрібно подрібнених твердих лікарських форм.

Дисковий метод. Цей метод придатний для визначення фактичної швидкості розчинення. Метод був багатократно модифікований, причому запропоновані зміни стосувались частоти обертання, виду рукоятки для кріплення зразка і регулювання руху розчинника.

У даному методі таблетка кріпиться парафіном до акрилової рукоятки (диску), і з розчинником стикається тільки одна поверхня таблетки. Рукоять з пробою обертається в посудині, що містить 200 мл розчинника, при температурі 37 ° С. Число обертів - 300 або 400 в хвилину.

Метод з використанням лабораторного склянки. У цьому методі використовується 250 мл розчинника, підігрітого до температури 37 ° С. Перемішування забезпечується пропелерною мішалкою, розташованої по центру. Число обертів - 60 об / хв. У даному методі критично оцінюється спосіб розмішування зразка (взаєморозташування зразка та мішалки). Щоб запобігти зміні положення зразка, було запропоновано використовувати циліндричну посуд з напівсферичним дном. Тим самим вдалося зафіксувати положення зразка, але зміну геометричної форми посуду спричинило за собою зміну процесу розчинення.

Модифікацією, яка дозволила ту ж проблему, являється вкладання зразка в рукоять або в кошик. Незмінність положення кошики, закріпленої на металевій підставці, забезпечується магнітом, який знаходиться під дном дослідної кошики. У іншому виконанні цих пристроїв фіксація зразка здійснюється пластинками, пристосованими для кріплення таблетки або капсули. Пластинки виготовляються з органічного скла або тефлону і дозволяють кріпити безліч (як правило, шість) капсул або таблеток. При використанні такого пристрою зникають труднощі, пов'язані з оцінкою капсул, які мають тенденцію плавати на розчиннику або прилипати до стінки. Циркуляція розчинника біля зразка також стає більш регулярною.

Метод обертового кошика. Визначення розчинення проводять в пристрої, що складається з дослідної ємності і кошики з неіржавіючої сталі.

У літературі часто обґрунтовуються переваги цього методу, але слід зазначити і деякі його недоліки:

- Частинки розпавшогося зразку закупорюють отвори кошика і спотворюють умови розчинення, в основному це відбувається з капсулами;

- Частинки скупчуються в різних частинах ємності і нерівномірно потрапляють в потік розчинника, тобто розчинювана речовина розподілена нерівномірно в загальному обсязі розчинника;

- На кошику залишаються бульбашки повітря, які перешкоджають процесу розчинення;

- Неправильне розташування рукояті кошика або її невелика деформація викликають неправильні коливання, а тим самим змінюється загальний характер циркуляції навколо зразка;

- Кислота хлористоводнева викликає корозію сітки кошика і обмежує термін її експлуатації;

- Метод не реєструє зміни у допоміжних речовинах;

- Швидкість і інтенсивність перемішування великі, і тому час, призначений для визначення розчинення, істотно скорочується порівняно з часом, встановленим при абсорбції *in vivo*.

Даний метод був неодноразово модифікований і автоматизований. Простою модифікацією була переробка кошика, яка полягала у фіксації плечиків к мішалки до дна кошика, щоб перешкоджати утворенню нерухомого шару розпалися частинок, обложених на дні ємності під кошиком. У результаті поліпшувалося розподілення розчиненої речовини в розчиннику, але одночасно збільшувалася інтенсивність циркуляції.

Інша переробка полягала в заміні частого сита рідкісним, що дозволило поліпшити циркуляцію розчинника. Кошик пропонувалося встановити на горизонтальну вісь, оскільки таким чином таблетка перебувала на однаковій відстані від центру обертання, незалежно від швидкості обертання кошика. Перемішування також стало більш рівномірним.

Віддаленою модифікацією кошикового методу можна вважати пристрій, в якому кошик перебуває в горизонтальному положенні, з низькою частотою обертання, приближеної до перистальтичного руху ШКТ. Взяття проби на визначення лікарської речовини відбувається в задані інтервали автоматично. Перевага пристрою полягає в тому, що воно придатне для оцінки препаратів з керованим вивільненням лікарської речовини.

Тест на розчинність з описом зовнішнього вигляду ємності і кошики наведено в ДФУ (ст. 2.9.3, с. 153).

Для проведення тесту на розчинність може використовуватися прилад з лопаттю-мішалкою, кошиком або, у спеціальних випадках, з проточною кюветою, якщо немає інших вказівок в АНД. У кожному конкретному випадку використання тесту «Розчинення» повинно бути вказано наступне:

- використовуваний прилад, а в тих випадках, коли застосовується прилад з проточною кюветою, повинен бути зазначений також тип проточної кювети;
- Склад, обсяг і температура розчинюючої середовища;
- Швидкість обертання або швидкість протікання середовища розчинення;
- Час, метод і обсяг відібраного випробуваного розчину або умови для безперервного контролю;
- Метод аналізу;
- Кількість або кількості діючих речовин, які повинні розчинитися за зазначений час.
- Вибір використовуваного приладу залежить від фізико-хімічних характеристик лікарської форми.

Прилад з кошиком (рис. 1) включає в себе:

- циліндричний посудину 1 з боросилікатного скла або іншого відповідного прозорого матеріалу з напівсферичним дном і номінальною місткістю 1000 мл з кришкою 2, яка уповільнює випаровування; в кришці має бути центральний отвір для осі мішалки і інші отвори для термометра 3 і пристроїв, що використовуються для отримання рідини;

- мішалку 4, що складається з вертикального вала 5, до нижньої частини якого прикріплена циліндрична кошик. Кошик (рис. 1, б) складається з двох частин: верхня частина А з отвором 2 мм приварена до валу і забезпечена трьома пружними затискачами 6, що дозволяють видаляти нижню частину кошики для введення досліджуваного препарату і міцно утримують її концентрично з віссю судини під час обертання; нижня частина Б кошики, що представляє собою зварену у вигляді циліндра оболонку 7 з дроту діаметром 0,254 мм і площею отворів 0,381 мм²; корзинка з золотим покриттям товщиною 2,5 мкм може використовуватися для проведення випробувань в розведеною кислотному середовищі; дно кошика має бути на висоті 25 ± 2 мм від внутрішньої поверхні дна посудини; верхня частина вала повинна приєднуватися до мотору, забезпеченому регулятором швидкості; мішалка повинна обертатися плавно, без помітних хитань;

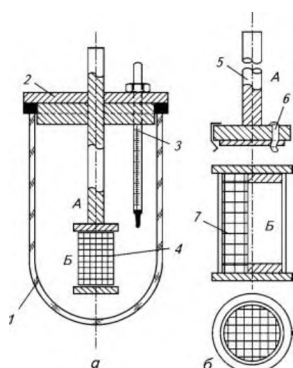


Рис. 1 Устаткування з кошиком (по ДФУ):

а - схема загального вигляду приладу в зборі;

б - елементи кошики (внизу - вид зверху)

- водяну баню, яка підтримує постійну температуру середовища розчинення $37,0 \pm 0,5$ °С.

Прилад з лопатою (рис. 2) включає в себе:

- посудина 1 з кришкою 2 ідентичні описаним вище для приладу з кошиком;
- мішалку 4, що складається з вертикального вала 5, до кінця якого прикріплена лопать 6, що має форму частини кола, відрізаного двома паралельними хордами; мішалка повинна обертатися плавно, без помітного коливання;
- водяну баню, яка підтримує постійну температуру середовища розчинення $37,0 \pm 0,5$ °С.

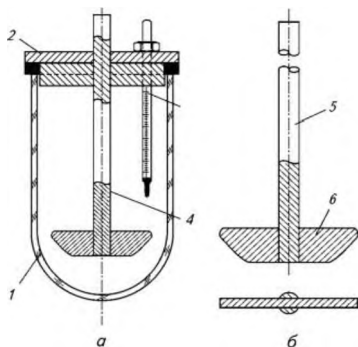


Рис. 2. Устаткування з лопатою-мішалкою (по ДФУ):

а - схема загального вигляду приладу;

б - лопать-лялечка (внизу - вид зверху в розрізі)

Середовище розчинення. Якщо середовищем розчинення є буферний розчин, то його рН встановлюється з точністю до 0,05 від зазначеного значення.

Перед проведенням випробування з середовища розчинення видаляються розчинені гази, оскільки вони можуть викликати утворення бульбашок, які суттєво впливають на результати.

Методика (по ДФУ, с. 155). Поміщають вказаний обсяг середовища розчинення в посудину, збирають прилад, нагрівають середу розчинення до температури $37,0 \pm 0,5$ °С і видаляють термометр.

Поміщають одну одиницю досліджуваного препарату в прилад. Для приладу з лопаттю перед початком обертання лопаті поміщають препарат на дно посудини; тверді дозовані форми, які при цьому можуть спливати, поміщають на дно посудини горизонтально за допомогою відповідного пристрою, наприклад дроту або скляній спіралі.

Для приладу з кошиком препарат поміщають в суху кошик, яку опускають в відповідне положення перед початком обертання.

Слід взяти заходів для недопущення присутності бульбашок повітря на поверхні препарату. Обертання лопаті або кошики із зазначеною швидкістю ($\pm 4\%$) починають негайно.

Відбір проб і оцінка результатів. У зазначений час або через зазначені інтервали, або безперервно здійснюють відбір проб по 1 мл вказаного обсягу або обсягів з області посередині між поверхнею середовища розчинення і верхньою частиною кошики або лопаті на відстані не ближче 10 мм від стінки судини. Виключаючи ті випадки, коли використовуються безперервні вимірювання (відібрана рідина при цьому повертається назад в судину) або коли відбирається

тільки одна порція рідини, слід компенсувати відібраний обсяг рідини додатком рівного об'єму середовища розчинення або відповідними змінами в розрахунках.

Відібрану рідину фільтрують, використовуючи інертний фільтр з відповідним розміром пор, який не викликає значної адсорбції активного компонента з розчину і не містить таких речовин, що екстрагуються середовищем розчинення, які впливали б на результати зазначеного аналітичного методу. Аналіз фільтрату проводять методом, зазначеним в приватних статтях. Кількість діючої речовини, розчиненого зазначений час, виражається у відсотках від змісту, зазначеного в розділі "Склад".

Для проведення даного випробування виробники випускають сучасне обладнання. Наприклад, Р'агшаТев1 (Німеччина) виробляє більше 20 видів установок для тестування на розчинення таблеток і капсул. На рис. 3 приведена семипозиційна модель РТWS 3СЕ, яка містить сім круглодонних судин з кришками, плексигласову водяну баню з кришкою, електропідйомний прилад, покриті тефлоном лопатеві мішалки і кошики. У комплекті передбачений набір пристосувань для установки глибини і центрування мішалок. Електронний контролер швидкості обертання мішалок дозволяє регулювати частоту обертання від 20 до 250 об / хв. Вбудований термостат-циркулятор підтримує температуру в діапазоні від 25 до 45 ° С з точністю $\pm 0,2$ ° С. Деякі моделі комплектуються знімним термодатчиком з можливістю визначення температури в кожному з судин.



Мал. 3 Установа для тестування на розчинення таблеток і капсул виробництва Pharmatest (Германія) модель РТWS 3СЕ

У сучасних приладах для тестування на розчинність передбачені зручні електронні або рідкокристалічні дисплеї для відображення заданої і поточної швидкості перемішування і температури, часу тестування, величини рН і т. П.

Існують повністю автоматичні високопродуктивні системи випробування на розчинність, що дозволяють не зупиняти експеримент навіть в нічний час і у вихідні дні. У них автоматизовані заповнення судин середовищем для випробування, введення зразків, вибір середовища і вимірювання, а також миття судин після проведення тестування. Аналіз концентрації може здійснюватися за допомогою підключеного спектрофотометра.

Проточний метод. Недоліки кошикові методу і методу з використанням лабораторного склянки підштовхнули дослідників на розробку проточного методу, при цьому вони прагнули вдосконалити циркуляцію при перемішуванні, яка залежить від розмірів і виду ємності, обсягу розчинника, положення і виду мішалки і т. Д. Ці впливи важко піддаються стандартизації, великий об'єм розчинника (майже 2000 мл), який використовується в даних методах, не придатний в умовах *in vivo*.

Крім того, у всіх методах зі склянкою концентрація лікарської речовини зростає від нуля до межі насичення або до концентрації, що відповідає повного розчинення. Це зростання концентрації не відповідає зростанню концентрації *in vivo*, оскільки в останньому випадку розчинене і абсорбоване речовина виводиться з місця абсорбції.

У проточному пристрої матеріал вкладається в колбу, розташовану вертикально, на сито, через яке проходить розчинник. Проходженням через сито утворюється рівномірно розподілене ламінарний плин. На певній висоті колба перекрита іншим ситом, що перешкоджає проходженню розчинених частинок.

Профільтрована їм рідина придатна для аналітичного визначення розчиненого лікарської речовини. Розчинник в пристрої рухається перекачуванням; при проходженні через теплообмінник він нагрівається до заданої температури. Удосконаленням течії розчинника можна імітувати умови проходження розчиненого ліки через біологічну мембрану. В інших пристроях цього виду перемішування забезпечується потоком рідини, створюваним перистальтичним насосом. Утворився потік є серією односпрямованих імпульсів без перемішування рідини розчину, що проходить до колби близько зразка. Колба має вигляд ділильної лійки, що сприяє тому, що швидкість потоку падає у міру збільшення відстані від зони перемішування. Рідина подається в рівній горизонтальній площині, і в колбі не утворюється ніяких мертвих точок, що експериментально підтвердилося за допомогою забарвлених розчинів.

При розробці проточних методів, крім вертикальної колби, використовувалася і колба, орієнтована горизонтально.

Можна сказати, що у всіх проточних методів багато спільного. Пристрої мають однакові основні частини, такі як резервуар, насос, теплообмінник, колбу (колону), рукоять для таблетки, фільтрувальну систему для визначення розчиненого речовини.

Розчинник зберігається в резервуарі і або циркулює в системі, або проходить через неї. Рух розчини-теля здійснюється насосом: коливальним, пульсаційним або відцентровим.

Колба, як правило, циліндрична, розташована вертикально або горизонтально. Горизонтально розташовані колби не виправдали себе, потік розчинника в них не-ламінарії, і навколо зразка виникає турбуленція. При досвіді з таблетками, що містять барвник, виявилось, що в горизонтальній колбі розчин речовини утримується на дні, в верхніх шарах практично знаходиться один розчинник.

Потік розчинника може бути висхідним або низхідним. Спадний потік вигідний тим, що немає зворотного припливу під впливом поділу щільності розчину і розчинника, але труднощі виникають, коли досвід починається. Переважніше метод з висхідним потоком. Перебіг рідини має бути ламінарним. Утворенню цього типу течії сприяють вкладаються в колбу кульки зі скляної вати або фільтр з спеченого скла, марля.

Вкладання зразка є критичним моментом цих дослідів. Таблетка не повинна в процесі досвіду змінювати своє положення, вона повинна залишатися в центрі потоку розчинника. Як правило, таблетка фіксується в марлі, скляної вати або

скляними кульками. Скляні кульки - це не найвдаліший спосіб, оскільки вони впливають на таблетку механічно.

Проточний метод з точки зору подальшого розвитку вважається перспективним. У порівнянні з методом обертової кошики він має перевагу в менш інтенсивному перемішуванні, що наближає його до умов *in vivo*.

Проточний прилад (по ДФУ, рис. 4) включає в себе:

- резервуар 1 для середовища розчинення;
- насос 2, який прокачує середу розчинення вгору через проточну кювету;

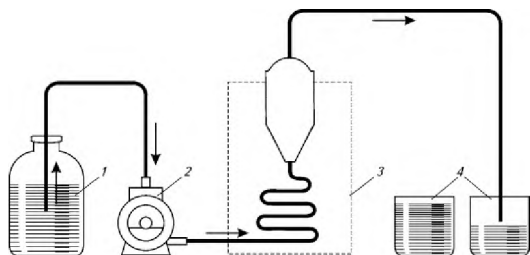


Рис. 4 Проточний прилад (по ДФУ)

- проточну кювету 3 (рис. 5) з прозорого матеріалу, встановлену вертикально, яка складається з фільтруючої системи, що запобігає втрату нерозстворившихся частинок і водяної бані, що підтримує постійну температуру середовища розчинення $37,0 \pm 0,5$ °С;

- ємність 4 для збору аналізованої проби.

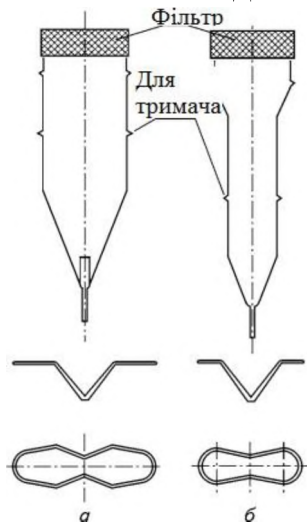


Рис.5 Проточні кювети по (ДФУ): а - осередок 22,6 мм; б - осередок 12,0 мм

Середовище розчинення (див. «Метод обертається кошики»). Методика (по ДФУ, с. 155). Щоб уберегти вхід в камеру, призначений для рідини, на дно конуса поміщують одну кульку діаметром $5 \pm 0,5$ мм, потім скляні кульки відповідного розміру, краще діаметром $1 \pm 0,1$ мм. За допомогою спеціального тримача поміщують одну одиницю досліджуваного препарату в кювету на поверхню (або всередину) отриманого шару скляних кульок. Збирають фільтрує головку.

Нагрівають середу розчинення до температури $37,0 \pm 0,5$ °С. Використовуючи відповідний насос, пропускають із зазначеною швидкістю ($\pm 5\%$) середу розчинення через дно кювети для отримання відповідного безперервного потоку.

Відбір проб і оцінка результатів. Відбір проб завжди проводять у вихідного отвору кювети незалежно від того, відкрита ланцюг або закрита. Виключаючи ті випадки, коли використовуються безперервні вимірювання (відібрана рідина при цьому повертається назад в судину) або коли відбирається тільки одна порція рідини, слід компенсувати відібраний обсяг рідини додатком рівного об'єму середовища розчинення або відповідними змінами в розрахунках.

Відібрану рідину фільтрують, використовуючи інертний фільтр з відповідним розміром пор, який не викликає значної адсорбції активного компонента з розчину і не містить таких речовин, що екстрагуються середовищем розчинення, які впливали б на результати зазначеного аналітичного методу. Аналіз фільтрату проводять методом, зазначеним в АНД. Кількість діючої речовини, розчиненого зазначений час, виражається у відсотках від змісту, зазначеного в розділі "Склад".

Проходження лікарських речовин через мембрани

У той час як в однокамерних моделях досліджується швидкість розчинення твердої речовини у воді або в буферних розчинах, що імітують соки шлунково-кишкового тракту, при вимірюванні проходження лікарських речовин в дво- і трикамерних моделях визначається розчинення разом з переходом розчиненої речовини в жирову середу (відношення рівноваги і перенесення), що відповідає проходженню лікарської речовини через ліпоїдний кишковий бар'єр або проходженню лікарської речовини з водного середовища травного тракту через кишкову мембрану у водне середовище плазми крові.

З фізичної точки зору суть даного методу полягає у визначенні розподільного коефіцієнта між водою і жировою середовищем і визначенні константи швидкості проникнення.

Освіта рівноваги в системі двох змішуються рідин залежить від швидкості перемішування, поверхні, в'язкості розчинника, розчинності речовини в неводному фазі і від рН.

Мембранні системи використовуються з метою отримання систем, транспортувальні характеристики яких співвідносилися б з пасивної абсорбцією в організмі людини. Такі системи дозволяють проводити дослідження багатьох змінних, що діють в умовах *in vivo*, а також використовуються для оцінки здатності нових лікарських речовин проходити через травні мембрани.

Мембрани моделей для вивчення проникнення лікарських речовин повинні мати наступні властивості:

а) мембрана повинна бути тонкою, щоб кількість що залишилися в ній лікарських речовин було мінімальним;

б) транспортування лікарської речовини через мембрану повинна бути заснована на розчинності лікарської речовини в мембрані (мембрани, в яких можливе проходження через пори, не придатні для даної мети);

в) мембрана повинна бути досить стійкою до механічних навантажень, щоб під час експерименту не порушувалася її чутливість;

г) мембрана повинна дозволити доводити кореляцію між швидкістю проникнення і абсорбцією *in vivo*.

Мембрани моделей діляться на дві групи: першу складають мембрани біоекспериментальних моделей, які служать для біохімічного та біофізичного досліджень ролі і функції мембрани і сконструйовані на молекулярному рівні; другу групу складають біотранспортуючі мембрани, які служать для дослідження транспортування. Йдеться про проникненні, при якому з одного боку мембрани виникає сорбція, а з іншого - десорбція лікарської речовини.

Штучні ліпоїдні мембрани можна отримати трьома способами.

Перший спосіб полягає в висушуванні розведеного розчину, що містить ліпоїдо та її носій.

Стабільність утвореної таким чином мембрани залежить від профільтованого речовини (носія), яким, як правило, можуть бути колодій, альгінани або синтетичні полімери. Утворити цим способом мембрану з однаковою величиною пір нелегко, оскільки є багато факторів, що впливають: склад вихідної речовини і його концентрація, вміст води в використовуваному речовині, якість і властивість поверхні, на якій утворюється мембрана, температура і час сушки, вологість, здатність набухання висушеної мембрани та ін.

Прикладом мембран цього типу служать мембрана, що складається з етилцелюлози, рідкого парафіну і біологічного елемента (лецитину і холестерину), яка дуже добре імітує умови *in vivo*. Необхідною складовою частиною мембрани виступає лецитин, оскільки він є основним елементом біологічних мембран. Своїми гідрофільними групами лецитин впливає на розчинність лікарської речовини в мембрані. Важливо відзначити, що розчинність лікарської речовини в лецитині істотно відрізняється від розчинності в інших ліпоїдних речовинах, наприклад в рідкому парафіні, маслах, жирних кислотах і т. П.

Другий спосіб полягає в просочуванні (імпрегнації) відповідного носія (тканини, плівки) ліпоїдо. В якості носія використовувалася лляна, шовкова тканина, поліамід, фільтрувальна папір, плівка з ацетилцелюлози, поліетилену, полівінілхлориду тощо, як просочувальних ліпоїдних речовин - рідкий парафін, натуральні і синтетичні фосфоліпіди, рослинні масла, жирні кислоти і їх ефіри, ізоамілацетат, діізопропіладипат, трибутилфосфат і ін. При виготовленні цих мембран важливо, щоб в їх склад входило просочувальне речовина, тому що пори самого носія повинні бути більше величини молекул проникаючого речовини. Недолік даного способу полягає в тому, що для просочення найчастіше застосовуються речовини, чужі організму (рідкий парафін, рослинні масла, трибутилфосфат). Відомий приклад таких мембран - мембрани в ресорбційній моделі фірми Sartorius.

Третім способом є використання плівки, яка самостійно виконує функцію ліпоїдного бар'єру. Неполлярной мембраною цього типу служать диметилполісилікон.

Швидкість проникнення залежить від властивостей дифузійного шару на поверхні мембрани, від умови повільного перемішування, яке відповідає повільному

перемішуванню шлункового і кишкового вмісту. Істотний вплив дифузійного шару на проникання частково спростовує теорію розподілу речовини в залежності від рН, оскільки в дифузійному шарі рухаються також іонізована і неіонізована форми лікарської речовини.

Методи і пристрої (дво- і трикамерні). Методи і пристрої для визначення вивільнення лікарських речовин з лікарських препаратів діляться на дві групи. Першу утворюють дво- і трикамерні моделі без твердої мембрани, другу - пристрої і методи, які використовують одну з вищеописаних твердих мембран.

Методи і пристрої без твердої мембрани. Головний представник двухкамерної моделі - пристрій, який виготовляється під назвою ресомат. Конструкція пристрою заснована на зведенні, що абсорбція лікарської речовини залежить від розчинення в травних соках і від розподільного коефіцієнта даної речовини між ліпоїдному і водною фазою.

У двокамерному пристрої речовина, розчинена у водному середовищі, приходить в зіткнення з ліпоїдному фазою. Завдяки змішуванню розчинена речовина відносно швидко розподіляється між водою і ліпоїдному фазою. Зміст лікарської речовини в ліпоїдному фазі дискретно аналізується. Ця модель дозволяє досліджувати вплив допоміжних речовин, структури лікарського препарату, рН, в'язкості.

До найбільш відомих представників трикамерних моделей без твердої мембрани відноситься трубочка у формі перевернутої букви епсилон з водними фазами в обох плечах і ліпоїдному фазою, що з'єднує обидві фази. Коли лікарська речовина розчинно в одній з фаз, то при повільному перемішуванні коливальним рухом пристрою лікарська речовина розподіляється в усі три фази. Процес транспортування лікарської речовини можна визначити кількісно в будь-який з трьох фаз.

Методи і пристрої з твердої мембраною. Ядром усіх пристроїв, в яких використовуються тверді мембрани, є проникні осередки, які повинні забезпечувати цілісність мембрани, константну температуру, дозволяти здійснювати перемішування й вилучання.

Було описано та сконструйовано безліч проникних осередків, які досить відрізняються один від одного. Основними відмітними ознаками можна назвати їх величину і форму.

Розрізняються три основних типи проникних осередків. Щодо простою системою є горизонтальна, в якій мембрана розташована між двома камерами. Верхня камера буває відкрита або закрита. Нижня камера забезпечена магнітними мішалками.

Другий тип проникних осередків має мембрану, укріплену на кінці циліндра, зануреного в ємність з великою місткістю.

Третій тип проникних осередків має вертикальну мембрану. Серед пристроїв цієї групи найбільш відома так звана ресорбційна модель фірми Sartorius, яку виготовляють в промислових умовах.

Розчинення лікарської речовини і абсорбція - це два взаємопов'язаних кроку, що залежать один від одного в більшій чи меншій мірі і впливають один на одного: з одного боку, додається кількість абсорбованої речовини пропорційно кількості лікарської речовини, що знаходиться в розчині; з іншого боку, розчинення, особливо в важкорозчинних речовинах, може залежати, крім іншого, від швидкості транспортування в середовищі. Обидва процеси визначають швидкість вторгнення лікарської речовини в середовищі, і тільки один з них носить вирішальний характер, що впливає з співвідношення швидкості розчинення і швидкості абсорбції. На відміну від розчинення, яке на підставі комплексних залежностей (наприклад, змінних даних від форми застосування) лише зрідка слід простим закономірностям.

Дифузія розчинених речовин в травному тракті в більшій чи меншій мірі гальмується їжею. При повному голоді цей емпіричний фактор має величину, рівну 1, після легкого сніданку - приблизно 0,8, після обіду - близько 0,3.

Для згаданого пристрою фірми Sartorius було підготовлено кілька видів мембран, причому в більшості випадків мембранний фільтр з нітроцелюлози просочували лауриловим спиртом, ламіновим маслом, каприлової, лінолової кислотою або сумішшю цих речовин в різних об'ємних співвідношеннях. Проникнення через ці мембрани порівнювали з результатами, отриманими в досвідом *in vivo*. Найбільш прийнятних результатів домоглися з мембранним фільтром, просоченою сумішшю кислоти каприлової з лауриловим спиртом. Для вимірювань були використані дві проникні осередки.

У першій з них водний розчин лікарської речовини знаходиться в одній камері, друга камера заповнена штучної плазмою. Під час досліду осередок обертається навколо осі лікарської речовини в площині мембрани, що забезпечується рухом металевого диска, що переміщує їх зміст.

В іншій - обидві водні фази (розчин лікарської речовини і штучна плазма) знаходяться в двох підігрітих ємностях, вміст яких перемішується. За допомогою насоса обидві ці камери потрапляють в проникну осередок, і настає проникання. Кількість лікарської речовини, що пройшов через мембрану, фіксується через певні проміжки часу.

Згадані осередки і мембрани використовувалися при конструюванні ресорбційної моделі Sartorius, яка служить для визначення констант швидкості лікарських речовин. Отримані результати знаходяться в кореляції з величинами, отриманими *in vivo*.

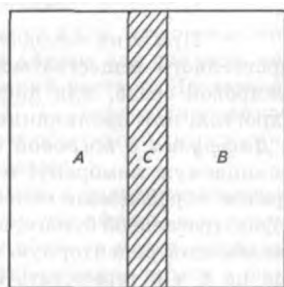


Рис. 6 Прилад для вивчення проникнення лікарської речовини з мазі в рідке середовище

- А- камера , заповнена зразком мазі
- В-рецепторна фаза
- С-целофан
- Камера може бути споряджена мішалкою

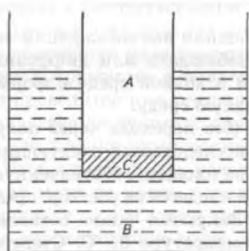


Рис. 7 Прилад для вивчення проникнення лікарської речовини з мазі в рідке середовище

- А-трубочка з зразком мазі
- В-рецепторна фаза
- С-целофан

Дослід проводиться при температурі 37С. Рецепторна фаза- розчин Рінгера, мазь містить фарбуючі речовини, наприклад метиленовий синій

Вивільнення лікарських речовин із м'яких лікарських форм

Оцінка вивільнення лікарських речовин з м'яких лікарських форм (МЛФ), наприклад мазей, визначається здатністю основи вивільняти лікарські речовини.

В даний час розроблено і запропоновано багато різних методів по визначенню вивільнення лікарських речовин мазевими основами. Всі ці методи можна розділити:

- > На модельні досліди *in vitro*, засновані на фізико-хімічних і мікробіологічних дослідженнях;
- > Біологічні методи *in vivo*, проведені на живих організмах або ізольованих органах.

Результати біологічних методів не завжди відтворювані, тому для порівняльних досліджень застосовують досліди *in vitro*.

Для отримання порівнянних результатів необхідно підтримувати постійну температуру, однаковий склад дослідної середовища, однакові концентрації лікарської речовини, використовувати зразки аналогічної величини з однаковим ступенем дисперсності суспендованого або емульгованих речовини.

Питання для самоконтролю.

1. Залежність терапевтичної ефективності ліків від фармацевтичної технології.
2. Залежність біотрансформації від виду лікарської форми і шляхів її введення.
3. Фармацевтична доступність. Методи визначення.
4. Фармако-технологічні випробування твердих лікарських форм за ДФ України.
5. Апаратура для проведення тесту “розчинення” для твердих

дозованих лікарських форм (за ДФ України).

6. Поняття простої хімічної модифікації лікарських речовин і її вплив на біологічну доступність і стабільність лікарських препаратів.

7. Класифікація допоміжних речовин і їх роль при приготуванні лікарських форм. Вплив природи допоміжних речовин на швидкість всмоктування лікарських засобів і їх терапевтичну ефективність.

8. Вплив виду лікарської форми на швидкість всмоктування лікарської речовини, його концентрацію в біологічних рідинах і стабільність препаратів.

9. Шляхи введення лікарських препаратів в організм і їх вплив на терапевтичну активність.

10. Вплив технологічного фактора на фармакотерапію.

11. Поняття стабільності лікарських препаратів. Роль стабілізаторів в технології лікарських препаратів.

12. Вплив умов зберігання лікарських препаратів на їх стабільність.

13. Поняття про фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів.

14. Основні біологічні фактори, що впливають на всмоктування лікарських речовин.

15. Вплив фізіологічного стану хворого на фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів. Змінні біохімічні фактори. Метаболізм та елімінація лікарських засобів

Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

№ п. п.	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1	2	3	4
1.	Ступінь розчинення твердої дозованої форми	1. Учеб. для студ. фармац. вузів і фак. / А.І.Тихонов, Т.Г. Ярних, І.А. Зупанець, О.С.Данькевіч, Е.Е.Богущкая; Под ред. А.І. Тихонова. - Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2003.-240с.: 18 мал. 2. Біофармація: Учеб. для студ. фармац. вузів і фак. /	Під ступенем розчинення твердої дозованої форми розуміють кількість (частку) діючої речовини у відсотках, яке повинне перейти в розчин за певний проміжок часу. Методи оцінки розчинення лікарських речовин незамінні при порівнянні різних лікарських форм однієї і тієї ж речовини і при контролі якості в промисловому процесі. Під час розчинення відбуваються два процеси: вивільнення молекул з кристалічних зв'язків і їх дифузія в

		<p>О.І.Тихонов, Т.Г.Ярних, О.І Зупанець, О.С.Данкевич, О.С.Богуцька, Под ред. А.І. Тихонова. – Х.: Вид-во НФаУ; Золоті сторінки, 2010.-240с. 3. Практикум з біофамачії: Учеб. посібник для студентів вузів / А.І.Тихонов, Е.Е.Богуцкая, Т.Г.Ярних та ін .; під ред. А.І.Тихонова.- Харків: Вид-во НФаУ: Золоті станиці, 2003.- 96с.</p>	<p>розчинник. Швидкість розчинення представлена часом, необхідним на звільнення молекули від кристалічного зв'язку, і часом, необхідним на дифузію. Її можна обчислити по наступному</p> $\frac{dm}{dt} = \frac{K \cdot D}{D + K + h} \cdot O \cdot (C_s - C),$ <p>рівнянню: де dm / dt - кількість речовини, що переходить у розчин за одиницю часу; K - константа швидкості; O - поверхня розчиненої речовини; C_s - насичена концентрація даної речовини; C - концентрація даної речовини в певний час; D - коефіцієнт дифузії; h - товщина дифузійного шару. Під час розчинення поверхневий і дифузійний процеси не знаходяться в рівновазі. Рівняння розчинення дозволяє виводити і визначати параметри, від яких залежить швидкість розчинення. До таких параметрів відносяться температура, розчинність, поверхню, в'язкість.</p>
--	--	---	--

II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

III. Тестові завдання для самоконтролю

1. Вибрати найбільш часто використовувані методи аналізу лікарських препаратів у біологічних пробах:

- A. мікробіологічні;
- B. хроматографічні;
- C. хроматомас-спектроскопічний;
- D. спектро-і фотокolorиметричні;
- E. хронофармакологіческие.

2. Вкажіть який термін відповідає наступному твердженню: „Гіпотетичний обсяг ділянки тіла, що був позбавлений від відповідної речовини за одиницю часу”.

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

3. Для визначення розчинення лікарської речовини з таблеток ДФ рекомендує прилади типу:
- А. «хитна корзина»;
 - В. «Резомат»;
 - С. «Сарторіус»;
 - Д. «обертовий кошик»;
 - Е. мішалка над диском.
4. Для диспергування лікарської речовини і гомогенізації мазей використовується:
- А. дезінтегратор;
 - В. РПА;
 - С. ексцельсіор.
 - Д. дисмембратори;
 - Е. кульовий млин
5. Фармацевтичну доступність мазей визначають методами:
- А. пасивної дифузії;
 - В. дифузії в гель;
 - С. мікроскопії;
 - Д. забарвлених комплексів;
 - Е. діалізу через напівпроникну мембрану.
6. Для проведення фармакопейного тесту визначення «розчинення» нам необхідно використати такий прилад:
- А. прилад з лопаттю
 - В. РПА
 - С. гомогенізатор
 - Д. реактор
 - Е. фріабілятор
7. Для стандартизації супозиторій, які виготовляють на ліпофільній основі, проводять визначення:
- А. органолептично
 - В. часу розчинення
 - С. температури плавлення
 - Д. зміни рН
 - Е. в'язкість
8. До однофазним моделям вивільнення лікарських речовин з твердих дозованих ЛФ відносяться прилад:
- А. «Обертовий кошик»;
 - В. апарат «Сімакс»;
 - С. Varian VK - 700;
 - Д. Резомат II;
 - Е. Сарторіус.
9. З якою метою лабораторні зразки поміщаються в термостат?
- А. для активації реактиву

- В. для кращого вивільнення діючої речовини
 - С. для проходження процесу поліморфізму
 - Д. для зміни консистенції мазі
 - Е. для зміни консистенції агару
10. З якою метою лабораторні зразки поміщаються в термостат?
- А. для активації реактиву ферум (III) хлориду
 - В. для кращого вивільнення прополісу
 - С. для проходження процесу поліморфізму
 - Д. для зміни консистенції мазі
 - Е. для зміни консистенції агару

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття

Підготувати презентацію (реферат):

1. Фармако-технологічні випробування твердих лікарських форм за ДФ України.
2. Залежність терапевтичної ефективності ліків від фармацевтичної технології.

Список рекомендованої літератури

Основна література:

1. 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.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

Додаткова література:

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.

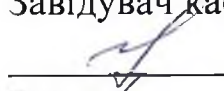
ОНМедУ, кафедра Технології ліків СРС №5. «Фармако-технологічні методи оцінки розпаду, розчинності та вивільнення лікарських речовин з лікарських препаратів.»

3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

 (Борисюк І.Ю.)

“ 27 ” серпня 2021 р

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
з самостійної роботи студентів (СРС)**

Курс 5 Факультет фармацевтичний

Навчальна дисципліна Біофармація

Тема № 6 «Біофармація – теоретична основа технології лікарських засобів.»
заочна форма навчання

Методичні рекомендації з СРС розробив:
асистент



підпис

(Акішева А.С.)

Методичні рекомендації з СРС обговорено
на методичній нараді кафедри
«27» серпня 2021 р.
Протокол № 1

Одеса – 2021

Тема: «Біофармація – теоретична основа технології лікарських засобів» – 10 год.

Мета: ознайомитись з структурою досліджень по технології та біофармацевтичному вивченню лікарських препаратів.

Основні поняття: Ladmer, лікарська форма.

План

I. Теоретичні питання до заняття:

Ретельне вивчення біофармацевтичних характеристик ліків необхідно в тих лікарських формах, які містять системно діючі лікарські речовини і в яких процесу абсорбції повинен передувати процес вивільнення. Це перш за все пероральні, оральні, ректальні, перкутанні (мазі, креми, пасти та інші) лікарські форми, а також ліки нового покоління - терапевтичні лікарські системи (ТЛС), які використовуються як для місцевого, так і для системного лікування. Не менш важливим є біофармацевтичне вивчення лікарських форм, призначених для локального (місцевого) застосування (очні, назальні, вушні, інгаляційні, вагінальні препарати). Наприклад, оскільки слизова оболонка носа, а також легкі здатні абсорбувати лікарські речовини, що діють системно, то з терапевтичної точки зору ці органи можуть використовуватися значно ширше для лікування різних захворювань; в зв'язку з цим зростають численні дані про біофармацевтичних характеристиках таких лікарських форм.

Біофармацевтичні дослідження малоактуальними при розробці ін'єкційних лікарських форм, так як при їх введенні відсутні процеси вивільнення і абсорбції, тобто лікарська речовина надходить безпосередньо в кров, а з нею - до потрібного органу. Виняток в даному випадку становлять парентеральні лікарські форми, які мають пролонговану дію і забезпечують рівномірну або контрольовану подачу лікарських речовин в кровотік.

Удосконалення традиційних лікарських форм, створення і виробництво сучасних ліків з контрольованим вивільненням і спрямованої доставкою лікарських речовин - серйозне досягнення технології ліків, яке стало можливим лише на основі комплексних хіміко-технологічних і біофармацевтичних експериментальних досліджень.

Наукомісткий процес розробки і впровадження нового лікарського препарату включає в себе кілька етапів, а його тривалість складає від 10 до 15 років. Крім того, реалізація даного процесу можлива за участю різних фахівців - хіміків, технологів, фармакологів і ін.

На кожному з етапів досліджень перед розробниками стоять певні завдання. Знання, накопичені такими зарубіжними та вітчизняними вченими, як J.G. Wagner, G. Levy, В. П. Георгієвський, А. І. Гризодуб, В. П. Черних, Д. П. Сало, А. І. Тихонов, М . В. Штейнгарт, Ф. А. Конєв, Е. Е. Борзунов, А. І. Тенцова, І. С. Ажгіхіна, І. М. Перцев, В. А. Головкін, Г. В. Цагарейшвілі і інші, дозволяють виділити чотири основні напрями розвитку біофармації:

> Дослідження механізмів моделювання біодоступності лікарських речовин;

- > Вивчення фізико-хімічної взаємодії компонентів складу і стабільності лікарської форми;
- > Аналіз і стандартизація лікарських препаратів;
- > Встановлення оптимального виду і складу лікарської форми для забезпечення терапевтичної ефективності і безпеки.

Зміст наведених напрямків дослідницької роботи вказує на те, що біофармацевтичні і хіміко-технологічні дослідження в області створення і впровадження в медичну практику лікарських препаратів розглядаються в даний час значно ширше і займають певне місце в системі Ladmer.

За результатами попереднього вивчення лікарської речовини і з урахуванням всієї відомої інформації про лікарській формі здійснюють власне пошук оптимальних значень фармацевтичних факторів з обов'язковим вивченням біофармацевтичних аспектів, структурно-механічних, фізико-хімічних та інших властивостей одержуваних композицій майбутнього лікарського препарату. При цьому дослідження повинні бути сплановані таким чином, щоб вести спрямований пошук з раціональним числом дослідів і мінімальною помилкою експерименту. На всіх стадіях пошуку необхідними є аналіз і стандартизація лікарських засобів.

Подальше проведення фармакокінетичних і фармакологічних досліджень дає можливість достовірно оцінити біологічну значимість обраних в результаті експерименту фармацевтичних факторів і встановити оптимальний склад лікарської форми.

Питання для самоконтролю.

1. Біофармація як наукова дисципліна і її значення при розробці складу і технології лікарських форм.
2. Основні проблеми технології лікарських форм і шляхи їх вирішення.
3. Біофармацевтична оцінка пероральних терапевтичних систем.
4. Біофармацевтична оцінка трансдермальних терапевтичних систем.
5. Класифікація трансдермальних терапевтичних систем.
6. Біофармацевтична оцінка очних терапевтичних систем.
7. Біофармацевтична оцінка імплантаційних та інфузійних терапевтичних систем.
8. Системи з направленою доставкою лікарських речовин. Характеристика.
9. Прогнозування розвитку лікарських форм.

Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

№ з.п.	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1.	Основні напрямки розвитку біофармації	Розкрити питання Див.підручник	Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020.

II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

III. Тестові завдання для самоконтролю

http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs_technology/ Тести Крок-2 з нижче названих тем:

-Промислове виготовлення парентеральних лікарських засобів. Оцінка якості

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття

Підготувати презентацію (реферат):

Основні напрямки удосконалення ЛП та розвитку біофармацевтичних досліджень.

Список рекомендованої літератури

Основна література:

1. 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.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.


Додаткова література:

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри


_____ (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
з самостійної роботи студентів (СРС)**

Курс 5 Факультет фармацевтичний

Навчальна дисципліна Біофармація

Тема №7 «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів,
вимоги до умов проведення доклінічних досліджень.»

Методичні рекомендації з СРС розробив:

к.фарм.н. доцент


_____ Фізор Н.С.

підпис

Методичні рекомендації з СРС обговорено

на методичній нараді кафедри

«29» серпня 2022 р.

Протокол № 1

Одеса – 2022

Тема: «Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення доклінічних досліджень.» – 4 год.

Мета: Поглибити знання в розгляді порядку проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення доклінічних досліджень.

Основні поняття: Доклінічні дослідження.

План

I. Теоретичні питання до заняття:

ПОРЯДОК

проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення окремих досліджень

Порядок проведення доклінічного вивчення лікарських засобів, вимоги до умов проведення окремих досліджень розроблені відповідно до статті 6 Закону України «Про лікарські засоби».

1. ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

1.1. Доклінічне вивчення лікарських засобів передбачає хімічні, фізичні, біологічні, мікробіологічні, фармакологічні, токсикологічні та інші наукові дослідження з метою вивчення їх специфічної активності та безпечності.

1.2. Доклінічне вивчення лікарських засобів передбачає здійснення хімічних, фізичних, біологічних, мікробіологічних, фармакологічних, токсикологічних та інших наукових досліджень з метою встановлення специфічної та загальної фармакологічної активності, а також нешкідливості для організму діючих речовин та готових лікарських препаратів.

1.3. Доклінічне вивчення є невід'ємною частиною процесу створення лікарського засобу. Встановлені за результатами доклінічного вивчення характеристики специфічної фармакологічної активності та нешкідливості під час застосування та щодо його можливих віддалених наслідків є принциповими факторами, які визначають можливість передачі лікарського засобу до промислового випуску та доцільність його медичного застосування.

Регламентуючі та контрольні функції щодо порядку організації та проведення, а також визначення необхідних обсягів доклінічного вивчення лікарських засобів виконує Фармакологічний комітет МОЗ України.

1.4. Доклінічне вивчення лікарських засобів проводиться спеціалізованими дослідними базами (установами, організаціями та підприємствами), перелік яких визначається на підставі сертифікації з урахуванням норм, що застосовуються в міжнародній практиці.

1.5. Сертифікацію баз доклінічного вивчення лікарських засобів та контроль за їх діяльністю з метою сприяння додержанню вимог до планування та проведення досліджень, порядку реєстрації одержаних результатів здійснює Фармакологічний комітет МОЗ України через Центр доклінічного вивчення лікарських засобів і відповідні експертні групи.

1.6. Контроль матеріалів (звіту) доклінічного вивчення лікарського засобу щодо додержання методичних вимог, необхідних обсягів та достовірності здійснюється спеціалізованими експертними комісіями Фармакологічного комітету МОЗ України.

У випадках проведення доклінічного вивчення лікарських засобів на несертифікованих дослідних базах або за умови виконання доклінічних досліджень спеціалізованими установами інших країн, які не сертифіковані за стандартами ОБР одержані результати підлягають контролю з боку Центру доклінічного вивчення лікарських засобів Фармакологічного комітету МОЗ України щодо їх відповідності встановленим вимогам.

1.7. Доклінічне вивчення лікарських засобів може виконуватися на договірних засадах. Авторські, майнові й немайнові права, пов'язані з доклінічним вивченням лікарських засобів, регулюються відповідно до законодавства.

2. ПОРЯДОК ДОКЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

2.1. Порядок доклінічних досліджень визначається відповідно до рубрикації лікарських засобів у наступних групах:

- i. Лікарські засоби з нових фармакологічних субстанцій.
- ii. Відомі лікарські засоби з новим шляхом введення.
- iii. Відомі лікарські засоби з принципово новими підходами до дозування.
- iv. Лікарські засоби зі зміненою технологією одержання відомих фармакологічних субстанцій без зміни типу та складу лікарської форми.
- v. Лікарські засоби на основі ресинтезованих фармакологічних субстанцій (за відомою технологією).
- vi. Лікарські засоби комбіновані, які вміщують дві та більше відомі фармакологічні субстанції.
- vii. Лікарські засоби комбіновані, які поряд з відомими вміщують нові фармакологічні речовини.
- viii. Лікарські засоби зі зміною в складі допоміжних фармацевтичних речовин на основі відомих фармакологічних субстанцій у відомій лікарській формі.
- ix. Лікарські засоби, рекомендовані за новими показаннями без зміни типу, складу лікарської форми та режиму вживання.
- x. Лікарські засоби, зареєстровані в колишньому СРСР до 01.12.91 р., НТД на які розроблені в Україні.
- xi. Лікарські засоби, виготовлені за вітчизняною технологією з використанням імпорتنих фармакологічних субстанцій і (чи) імпорتنих фармацевтичних речовин, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР.
- xii. Лікарські засоби, які виготовлені за ліцензійною технологією з використанням фармакологічних і фармацевтичних субстанцій, лікарські форми яких відповідають зареєстрованим в Україні чи в колишньому СРСР.
- xiii. Гомеопатичні лікарські засоби.
- xiv. Лікарські засоби, виготовлені за новою технологією з використанням імпоротної таблетмаси, грануляту, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР.
- xv. Лікарські засоби, виготовлені за новою технологією з використанням імпорتنих фармакологічних субстанцій і (чи) імпорتنих фармацевтичних речовин, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР.
- xvi. Лікарські засоби, виготовлені з “in bulk” (фасування готової лікарської

форми), що зареєстровані у формі “in bulk”.

2.2. Обсяг доклінічних досліджень, які необхідно провести для подання матеріалів до Фармакологічного комітету МОЗ України з метою подальшої експертизи, визначається згідно із зазначеними I—XVI групами лікарських засобів і є однаковим для вітчизняних і зарубіжних лікарських засобів (дослідження проводяться за необхідністю).

2.2.1. Лікарські засоби з нових фармакологічних субстанцій: *Нешкідливість*

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Хронічна токсичність;
4. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
5. Можлива кумулятивна дія;
6. Можливі алергенні властивості;
7. Токсична дія на імунну систему;
8. Тератогенність; ембріолетальність; фетотоксичність; гонадотоксичність;
9. Можливі мутагенні властивості;
10. Можлива канцерогенна дія;
11. Лікарська залежність: при необхідності; обов'язково - для принципово нових лікарських засобів;

12. Лікування отруень при передозуванні в експерименті. *Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність за кількома критеріями;
2. Загальна фармакологія.

Фармакокінетика

2.2.2. Відомі лікарські засоби з новим шляхом введення: *Нешкідливість*

1. Гостра токсичність на одному виді тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за кількома критеріями. *Фармакокінетика*

2.2.3. Відомі лікарські засоби з принципово новими підходами до дозування:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Хронічна токсичність;
4. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
5. Можлива кумулятивна дія;
6. Можливі алергенні властивості;
7. Токсична дія на імунну систему;
8. Тератогенність; ембріолетальність; фетотоксичність; гонадотоксичність;
9. Можливі мутагенні властивості;
10. Лікарська залежність.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за кількома критеріями;
2. Загальна фармакологія.

Фармакокінетика

1. Динаміка всмоктування та виведення;
2. Біодоступність.

2.2.4. Лікарські засоби зі зміненою технологією одержання відомих фармакологічних субстанцій без зміни типу та складу лікарської форми:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на одному виді тварин при введенні препарату в лікарській формі;

2. Підгостра токсичність;
3. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
4. Можливі алергенні властивості.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність.

Фармакокінетика

2.2.5. Лікарські засоби на основі ресинтезованих фармакологічних субстанцій (за відомою технологією):

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на одному виді тварин при введенні препарату в лікарській формі в порівнянні з лікарською формою на основі оригінальної субстанції;

2. Підгостра токсичність;
3. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
4. Можливі алергенні властивості.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність.

Фармакокінетика

2.2.6. Лікарські засоби комбіновані, які вміщують дві та більше відомі фармакологічні субстанції:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Хронічна токсичність;
4. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
5. Можлива кумулятивна дія;
6. Можливі алергенні властивості;
7. Токсична дія на імунну систему;
8. Тератогенність; ембріолетальність; фетотоксичність; гонадотоксичність;
9. Можливі мутагенні властивості;
10. Лікарська залежність: при необхідності.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за кількома критеріями;
2. Загальна фармакологія.

Фармакокінетика

1. Динаміка всмоктування та виведення;
2. Біодоступність.

2.2.7. Лікарські засоби комбіновані, які поряд з відомими вміщують нові фармакологічні речовини:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Хронічна токсичність;
4. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
5. Можлива кумулятивна дія;
6. Можливі алергенні властивості;
7. Токсична дія на імунну систему;
8. Тератогенність; ембріолетальність; фетотоксичність; гонадотоксичність;
9. Можливі мутагенні властивості;
10. Можлива канцерогенна дія;
11. Лікарська залежність: при необхідності; обов'язково - для принципово нових лікарських засобів;

12. Лікування отруєнь при передозуванні в експерименті. *Фармакологічна активність*

1. Специфічна активність за кількома критеріями;
2. Загальна фармакологія.

2.2.8. Лікарські засоби зі зміною в складі допоміжних фармацевтичних речовин на основі відомих фармакологічних субстанцій у відомій лікарській формі:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на трьох видах тварин;
2. Підгостра токсичність;
3. Місцевоподразнювальна та (чи) ульцерогенна дія;
4. Можливі алергенні властивості.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за одним критерієм.

Фармакокінетика

1. Динаміка всмоктування та виведення;
2. Біодоступність.

2.2.9. Лікарські засоби, рекомендовані за новими показаннями без зміни типу, складу лікарської форми та режиму вживання.

Нешкідливість Дослідження не проводяться.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за одним критерієм;
2. Специфічна активність за кількома критеріями. *Фармакокінетика*

2.2.10. Лікарські засоби, зареєстровані в колишньому СРСР до 01.12.91 р., НТД (нормативно-технічна документація) на які розроблена в Україні;

— до Фармакологічного комітету МОЗ України надаються матеріали, які були

розглянуті у Фармакологічному комітеті СРСР. Додаткові клінічні дослідження не проводяться.

2.2.11. Лікарські засоби, виготовлені за вітчизняною технологією з використанням імпортованих фармакологічних субстанцій і (чи) імпортованих фармацевтичних речовин, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на одному виді тварин.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за одним критерієм.

Фармакокінетика

2.2.12. Лікарські засоби, які виготовлені за ліцензійною технологією з використанням фармакологічних і фармацевтичних субстанцій, лікарські форми яких відповідають зареєстрованим в Україні чи в колишньому СРСР:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на одному виді тварин.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за одним критерієм.

Фармакокінетика

2.2.13. Гомеопатичні лікарські засоби:

Нешкідливість

1. Хронічна токсичність;

2. Можливі алергенні властивості.

Фармакологічна активність

Фармакокінетика

2.2.14. Лікарські засоби, виготовлені за новою технологією з використанням імпортованої таблетмаси, грануляту, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на одному виді тварин.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за одним критерієм.

2.2.15. Лікарські засоби, виготовлені за новою технологією з використанням імпортованої фармакологічної субстанції і (чи) імпортованих фармацевтичних речовин, відповідні лікарські форми яких зареєстровані в Україні чи в колишньому СРСР:

Нешкідливість

1. Гостра токсичність на одному виді тварин.

Фармакологічна активність

1. Специфічна активність за одним критерієм.

2.2.16. Лікарські засоби, виготовлені із “in bulk” (фасування готової лікарської форми), що зареєстровані у формі “in bulk”:

Доклінічні дослідження не проводяться.

Питання для самоконтролю

1. Поняття простої хімічної модифікації лікарських речовин і її вплив на біологічну доступність і стабільність лікарських препаратів.
2. Класифікація допоміжних речовин і їх роль при приготуванні лікарських форм. Вплив природи допоміжних речовин на швидкість всмоктування лікарських засобів і їх терапевтичну ефективність.
3. Вплив виду лікарської форми на швидкість всмоктування лікарської речовини, його концентрацію в біологічних рідинах і стабільність препаратів.
4. Шляхи введення лікарських препаратів в організм і їх вплив на терапевтичну активність.
5. Вплив технологічного фактора на фармакотерапію.
6. Поняття стабільності лікарських препаратів. Роль стабілізаторів в технології лікарських препаратів.
7. Вплив умов зберігання лікарських препаратів на їх стабільність.
8. Поняття про фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів.
9. Основні біологічні фактори, що впливають на всмоктування лікарських речовин.
10. Вплив фізіологічного стану хворого на фармакодинаміку і фармакокінетику лікарських препаратів.
11. Змінні біохімічні фактори. Метаболізм та елімінація лікарських засобів.

Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

№ з.п.	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
1.	Порядок проведення до клінічного вивчення лікарських засобів.	Дати визначення терміну	Тихонов, О. І. Аптечна технологія ліків. Біофармацевтичні аспекти геріатричних препаратів: лекція для аспірантів спец. "Технологія ліків та Організація фармацевтичної справи" / О. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, О. Є. Богуцька. - Х.: Вид-во НФаУ, 2009. - 74 с.
2.	Де проводиться сертифікація доклінічного вивчення лікарських засобів та контроль за їх діяльністю.	Дати пояснення	Сертифікацію баз доклінічного вивчення лікарських засобів та контроль за їх діяльністю з метою сприяння додержанню вимог до планування та проведення досліджень, порядку реєстрації одержаних результатів здійснює Фармакологічний комітет МОЗ України через Центр доклінічного вивчення лікарських засобів і відповідні експертні групи.

II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

III. Тестові завдання для самоконтролю

[http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs technology/](http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs%20technology/) Тести Крок-2 з нижченазваних тем:

- Промислове виготовлення фармацевтичних розчинів сиропів, екстракційних препаратів. Оцінка якості
- Промислове виготовлення препаратів біогенних стимуляторів. Аерозолі. Оцінка якості

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття

Підготувати презентацію (реферат): Основні напрямки удосконалення ЛП та розвитку біофармацевтичних досліджень.

Список рекомендованої літератури

Основна література:

1. 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.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С. Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.


Додаткова література:

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.

**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГІЇ ЛІКІВ**

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри


_____ (Борисюк І.Ю.)

«29» серпня 2022 р

**МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
з самостійної роботи студентів (СРС)**

Курс 5 Факультет фармацевтичний

Навчальна дисципліна Біофармація

Тема №8 «Проведення клінічних випробувань лікарських засобів.»

Методичні рекомендації з СРС
розробив:

к.фарм.н. доцент


_____ Фізор Н.С.

підпис

Методичні рекомендації з СРС
обговорено на методичній нараді
кафедри

«29» серпня 2022 р.

Протокол № 1

Одеса – 2022

Тема: «Проведення клінічних випробувань лікарських засобів» – 4 год.

Мета: Поглибити знання в розгляді проведення клінічних випробувань лікарських засобів.

Основні поняття: Клінічні випробування

План

I. Теоретичні питання до заняття:

Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
від 25.09.2002 р. № 355

ЗАРЕЄСТРОВАНО в Міністерстві
юстиції України 14 жовтня 2002 р. за
№ 825/7113

ЗМІНИ ТА ДОПОВНЕННЯ до інструкції про проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань

1. У розділі 2:
 - 1.1. Підпункт 2.1.1 пункту 2.1 після слів «пацієнтах (добровольцях)» доповнити словами «та (або) здорових добровольцях».
 - 1.2. Пункт 2.1 доповнити підпунктами 2.1.7, 2.1.8 такого змісту:

«2.1.7. *Біодоступність* — швидкість та ступінь, з якими активна субстанція або її активна частина абсорбується з лікарської форми та стає доступною в місці її передбачуваної дії».

«2.1.8. *Біоеквівалентність* — два лікарські засоби вважаються біоеквівалентними, якщо вони фармацевтично еквівалентні або фармацевтично альтернативні та їх біодоступність після введення в однакових молярних дозах подібна в ступені, який дає змогу розраховувати на їх однакову ефективність та безпеку».
 - 1.3. Пункт 2.3 доповнити підпунктом 2.3.1 такого змісту:

«2.3.1. *Генеричний лікарський засіб* — готовий лікарський засіб, який здатний замінити новий лікарський засіб після закінчення терміну дії патенту».
 - 1.4. Пункт 2.16 після слів «Експертиза матеріалів» доповнити словами «доклінічного вивчення та», а також після слів «оцінка матеріалів» доповнити словами «доклінічного вивчення та».
2. Розділ 3 викласти в такій редакції:
 - «3.1. Для проведення клінічного випробування лікарського засобу замовник подає в Центр заяву довільної форми, до якої додаються:

матеріали, які містять загальну інформацію про лікарський засіб;
результати його доклінічного вивчення та клінічних випробувань (якщо такі проводились);
зразок лікарського засобу із сертифікатом його походження, затвердженого замовником^{1,2};

відомості щодо того, де був вироблений лікарський засіб, наданий на клінічні випробування;^{1 2}

відомості про технологію виготовлення (виробництва) лікарського засобу та документація, за якою здійснювався контроль виготовлення та якості лікарського засобу².

3.2. Надані матеріали підлягають експертизі в Центрі, яка проводиться в порядку, передбаченому розділом 4 цієї Інструкції. При позитивних висновках, наданих замовником матеріалів, Центром визначаються клінічна база (бази), вид та обсяг клінічних випробувань. Про прийняте рішення Центр повідомляє замовнику.

У разі надання на клінічні випробування лікарського засобу несерійного виробництва Центр може перевірити умови його виготовлення.

3.3. Після визначення клінічних баз замовник подає в Центр матеріали: протокол клінічного випробування лікарського засобу, який розробляється відповідно до виду та фази випробування лікарського засобу, методичних рекомендацій та нормативних документів Центру, а також Європейського Економічного Співтовариства. Структура протоколу наведена в додатку 1;

брошуру дослідника (реферативний виклад результатів доклінічного та клінічного (якщо проводилось) досліджень лікарського засобу, які мають значення для його вивчення на людині) або інструкцію для медичного застосування лікарського засобу. Структура брошури дослідника наведена в додатку 2;

інформацію для досліджуваного та (або) форму інформованої письмової згоди;

індивідуальну реєстраційну форму (у разі потреби);

результати попередніх експертиз та (або) рішень Центру, що стосуються доклінічного вивчення та клінічного випробування лікарського засобу (за наявності)».

3. У розділі 4:

3.1. Назву розділу 4 викласти в такій редакції: «Експертиза матеріалів доклінічного вивчення або клінічного випробування лікарських засобів».

3.2. У пункті 4.1 слова «у пункті» замінити словами «у розділі».

3.3. Пункт 4.2 викласти в такій редакції: «Експертиза матеріалів доклінічного вивчення лікарського засобу або клінічного випробування проводиться на умовах договору між замовником та Центром. Оплаті підлягає експертиза матеріалів доклінічного вивчення та клінічного випробування згідно з протоколом (без урахування кількості клінічних баз) та поправками до протоколу».

3.4. Пункт 4.3 після слів «додаткові дані стосовно» доповнити словами «доклінічного вивчення або». Друге речення пункту 4.3 викласти в такій редакції: «Час, потрібний для їх підготовки, не входить до терміну експертних робіт».

Абзац другий пункту 4.3 після слів «то матеріали» доповнити словами «доклінічного вивчення або».

3.5. Абзац перший пункту 4.4 після слів «до матеріалів» доповнити словами «доклінічного вивчення або». В абзаці другому пункту 4.4 після слів «то матеріали» вилучити слова «клінічного випробування».

3.6. Абзац шостий пункту 4.7 після слова «(добровольців)» доповнити словами «і здорових добровольців».

4. У розділі 5:

4.1. Пункт 5.1 доповнити реченням такого змісту: «Лікарський засіб передається за актом передання, в якому зазначаються кількість та номери серії лікарського засобу, які були подані до Лабораторії контролю якості лікарських засобів Центру для проведення контролю якості (для міжнародних багатоцентрових клінічних випробувань відповідно до сертифіката якості лікарського засобу, наданого виробником)».

4.2. Пункт 5.8 доповнити реченням такого змісту: «При потребі Центр має право вилучити досліджуваний лікарський засіб у кількості, необхідній для проведення повторного аналізу якості в Лабораторії контролю якості лікарських засобів Центру, а також для проведення інших експертиз».

5. У розділі 6:

5.1. Пункт «6.2. Експертиза результатів клінічного випробування проводиться безкоштовно» — виключити.

5.2. Пункт 6.9 викласти в такій редакції: «При позитивних висновках експертизи Центр затверджує результати клінічного випробування, викладені в звіті, та рекомендує або не рекомендує продовження проведення клінічного випробування лікарського засобу. Про прийняте рішення Центр повідомляє замовнику».

6. Доповнити Інструкцію про проведення клінічних випробувань та експертизу матеріалів клінічних випробувань розділом 6 такого змісту:

«6. Особливості проведення клінічних випробувань лікарських засобів з метою встановлення біоеквівалентності

6.1. Клінічні випробування лікарських засобів та експертиза матеріалів щодо клінічного випробування з метою встановлення біоеквівалентності проводяться відповідно до розділів 3—7 цієї Інструкції.

6.2. Об'єктом дослідження при проведенні клінічного випробування з метою встановлення біоеквівалентності є генеричні лікарські засоби, які призначаються для позасудинного введення за умови, що їх дія опосередкована появою речовини в системному кровообігу.

6.3. Як препарат порівняння використовують відповідні лікарські засоби з доведеною біодоступністю, перелік яких визначає Центр.

6.4. До клінічного випробування з метою встановлення біоеквівалентності можуть залучатися пацієнти (добровольці) або здорові добровольці.

6.5. Як здорові добровольці до клінічного випробування з метою встановлення

біоеквівалентності можуть залучатися особи віком від 18 до 55 років. Здоровими добровольцями можуть бути особи, які не мають хронічних захворювань серцево-судинної та нейроендокринної систем, печінки, нирок, а також особи, які не мають обтяженого алергологічного анамнезу.

До дослідження не можуть залучатися неповнолітні особи, вагітні та жінки, які годують дитину груддю, особи, які перебувають у слідчих ізоляторах, у місцях позбавлення волі, а також військовослужбовці строкової служби.

6.6. Відповідні дослідження протипухлинних, психотропних та лікарських засобів, які застосовуються при ВІЛ-інфекціях, можуть проводитися із залученням пацієнтів, яким показано призначення досліджуваного лікарського засобу».

7. У зв'язку із цим розділ 6 цієї Інструкції вважати розділом 7.

Питання для самоконтролю

1. Вплив факторів навколишнього середовища на фармакотерапію.
2. Взаємодія лікарських препаратів з їжею.
3. Поняття про терапевтичну нееквівалентності лікарських препаратів і причини її виникнення.
4. Бренди та генерики. Заміна лікарських препаратів їх аналогами.
5. Види біологічної доступності лікарських препаратів. Визначення абсолютної і відносної біологічної доступності лікарських препаратів.
6. Методи «in vivo», які проводяться на живих організмах лабораторних тварин, здорових людей добровольцях і на ізольованих органах при одноразовому і багаторазовому введенні.
7. Відмінні риси в реактивності різних видів тварин на введення біологічно активних речовин.
8. Методи «in vitro», що застосовуються в біофармації (прямий дифузії через мембрану, «агарових пластинок», хроматографічний, тест розчинності та ін.).
9. Сучасні методи визначення концентрації лікарських речовин в біологічних рідинах (кров, сеча, і інші виділення організму).
10. Графічний метод розрахунку площі фармакокінетичною кривою і відносної ступеня всмоктування в залежності від фармацевтичних факторів. Визначення константи всмоктування та елімінації

Орієнтовні завдання для опрацювання теоретичного матеріалу

1. Скласти словник основних понять з теми
2. Заповнити орієнтувальну картку для самостійної підготовки студента з використанням літератури з теми:

№ з.п.	Основні завдання	Вказівки	Відповіді
--------	------------------	----------	-----------

1.	Проведення клінічних випробувань лікарських засобів	Дати визначення терміну	Тихонов, А. І. Вплив біологічних факторів і факторів зовнішнього середовища на біологічну доступність лікарських препаратів: лекція для позааудитор. роботи студ. спец. «Фармація» / А. І. Тихонов, Т. Г. Ярних, Е. Е. Богуцька. - Х.: Вид-во НФаУ, 2009. - 83 с.
2.	Генеричний лікарський засіб	Дати визначення терміну	Генеричний лікарський засіб- це готовий лікарський засіб, який здатний замінити новий лікарський засіб після закінчення терміну дії патенту.

II. Практичні роботи (завдання), які виконуватимуться на занятті:

III. Тестові завдання для самоконтролю

[http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs technology/](http://info.odmu.edu.ua/chair/drugs%20technology/) Тести Крок-2 з нижченазваних тем: Промислове виготовлення парентеральних лікарських засобів Оцінка якості

IV. Індивідуальні завдання для студентів з теми заняття

Підготувати презентацію (реферат):

- Методи дослідження in vitro
- Методи дослідження in vivo

Список рекомендованої літератури

Основна література:

1. 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.
2. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
3. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
5. Сучасні фармацевтичні технології: навч. посіб. до лабораторних занять магістрантів денної, вечірньої та заочної форми навчання спеціальності 8.110201 «Фармація» / під ред. О.А. Рубан. – Х. : Вид-во НФаУ, 2016. – 256 с.
6. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С. Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

Додаткова література:

1. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
2. Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С. Оцінка біофармацевтичних факторів при розробці та виробництві нових лікарських засобів // Сучасні досягнення фармацевтичної технології і біотехнології : збірник наукових праць, випуск 2. – Х.: Вид-во НФаУ, 2017. – С. 155-160.
3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. /О. А. Рубан, І. М. Перцев, С. А. Куценко, Ю. С. Маслій ; за ред. І. М. Перцева. Х. : Золоті сторінки, 2016. 720 с.