

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

Факультет \_\_\_\_\_ Фармацевтичний \_\_\_\_\_  
(*назва факультету*)

Кафедра \_\_\_\_\_ Фармацевтичної хімії та технології ліків \_\_\_\_\_  
(*назва кафедри*)

**ЗАТВЕРДЖУЮ**

Проректор з науково-педагогічної роботи

\_\_\_\_\_ Едуард БУРЯЧКІВСЬКИЙ

«28» серпня 2024 р.

**МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА**  
**ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ**

Факультет, курс \_\_\_\_\_ Фармацевтичний, курс V \_\_\_\_\_

Навчальна дисципліна \_\_\_\_\_ Біофармація \_\_\_\_\_  
(*назва навчальної дисципліни*)

**Затверджено:**

Засіданням кафедри фармацевтичної хімії та технології ліків  
Одеського національного медичного університету

Протокол № 1 від "28" серпня 2024 р.

Завідувач кафедри \_\_\_\_\_  
(підпис)

Володимир ГЕЛЬМБОЛЬДТ  
(Ім'я, прізвище)

**Розробники:**

к.біол.н., доцент Замкова А.В.

## Лекція № 1-3

**Тема:** «Біофармація як науковий напрямок та її значення при розробці складу та технології лікарських форм. Етапи розвитку біофармації. Основні терміни біофармації» - 6 год.

**Актуальність теми:** біофармації – одна з фундаментальних природничих наук. Вона допомагає зрозуміти природні явища, бере участь у формуванні світогляду кожної людини. Біофармації являє собою теоретичну базу, необхідну для вивчення спеціальних дисциплін, прищеплює навички прогнозування властивостей та реакційної активності лікарських речовин, які використовують у фармації та медицині.

**Мета:** В результаті лекції здобувачі повинні ознайомитись з предметом, завданнями, методами та історією розвитку біофармації, сформулювати знання про місце біофармації у системі природничих наук та у навчальному процесі майбутніх провізорів, а також основних понять та законів провізорів, історію виникнення, розвитку, сучасного трактування та застосування значення біофармації для медицини та фармації; засвоїти поняття біофармації.

**Основні поняття:** Біофармація, LADMER, ефективність, еквівалентність, фармакокінетика.

### План і організаційна структура лекції:

№№ п.п.	Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції.	Тип лекції, оснащення лекції.	Розподіл часу.
1	2	3	4	5
I	<b><i>Підготовчий етап</i></b>	I		
1.	Визначення навчальних цілей.		Лекція комбінована	1%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			2%
	<b><i>Основний етап</i></b>			
	Викладення лекційного матеріалу.			90%
II	План:	II	Слайди	

3.	1. Біофармація як науковий напрямок та її значення при розробці складу та технології лікарських форм. 2. Етапи розвитку біофармації. 3. Основні терміни біофармації.			2%
III	<b><i>Заключний етап</i></b> Резюме лекції, загальні висновки. Відповіді лектора на можливі запитання. Завдання для самопідготовки студента.	III	Список літератури, питання, завдання.	3%  2%

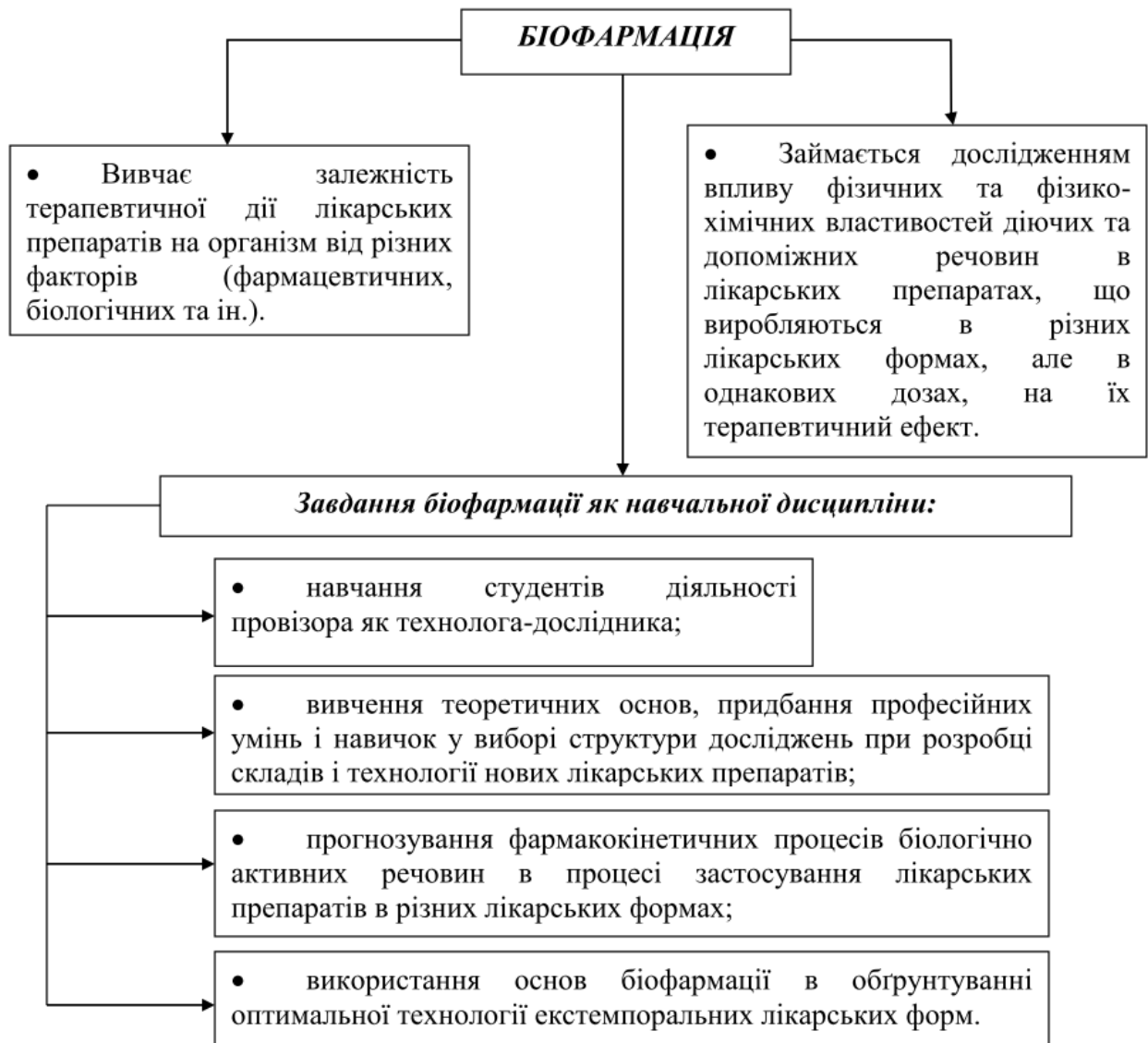
### Структурно-логічна схема змісту лекції

#### План:

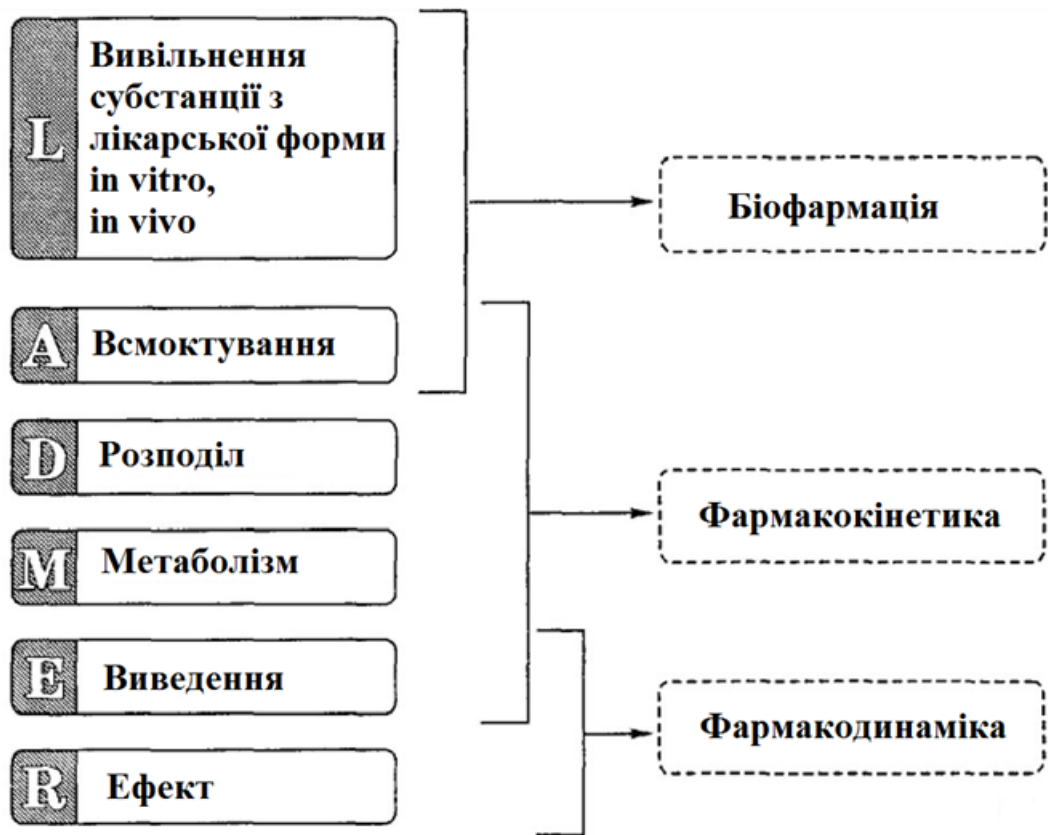
1. Біофармація як науковий напрямок та її значення при розробці складу та технології лікарських форм.
2. Етапи розвитку біофармації.
3. Основні терміни біофармації.

#### Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

**Біофармація як науковий напрямок та її значення при розробці складу та технології.**



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



LADMER - загальний термін, що характеризує окремі ділянки взаємодії лікарського засобу з організмом (Liberation, Absorption, Distribution, Metabolism, Elimination, Response).

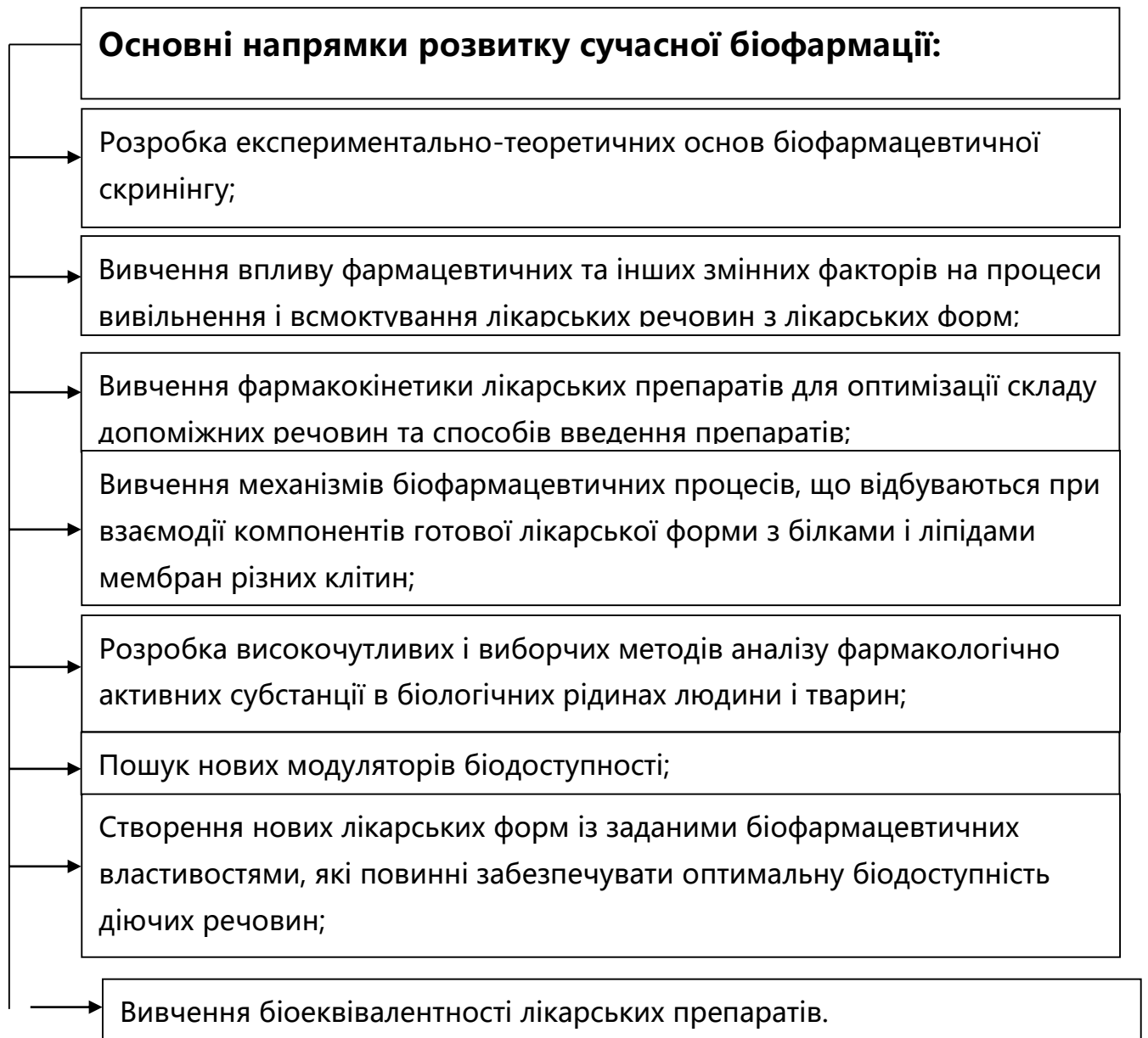
LADMER характеризує окремі ділянки взаємодії лікарського засобу з організмом, тобто включає в себе біофармація, фармакокінетику і фармакодинаміку.

Біофармація нині становить теоретичну та практичну основу розробки нових лікарських препаратів, дозволяючи спрогнозувати тип та силу очікуваної фармакологічної активності та можливі побічні ефекти, враховуючи тип обраної лікарської форми, допоміжних речовин, способу виготовлення тощо.

Біофармація спирається на знання математики, фізики, неорганічній і органічній хімії, фармацевтичній хімії, фізіології, анатомії, біохімії, фармакології, технології лік, тому в її термінології часто використовуються фармакологічні, хімічні і технологічні терміни.

На відміну від фармакології біофармація не вивчає механізми дії і місця введення лікарської або допоміжної речовини.

Вона досліджує винятковий вплив перемінних факторів на фармакодинаміку і фармакокінетику препаратів.



## 1. Етапи розвитку біофармації.

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

Уже до 50 г. ХХ століття удосконалення промислової технології дозволило інтенсифікувати різні стадії фармацевтичного виробництва (мікронізація, ультраемульгування, ультразвукова та ін. види стерилізації і т.д.), що також позначилося на поверхневих властивостях і освіті метастабільних модифікацій лікарських і допоміжних речовин. Саме введення в практику нових високоактивних лікарських речовин, допоміжних матеріалів і досконалих технологічних процесів і склало матеріальну основу того незвичайного феномена, який отримав в науковій літературі назву "Терапевтичної нееквівалентності або неадекватності ліків ". Суть такої нееквівалентності

(неадекватності) полягає в тому, що однакові дози (часто високоактивних) лікарських речовин, призначені в ідентичних лікарських формах, приготованих різними підприємствами, роблять різний Фармакотерапевтична дія. наприклад, таблетки, що містять однакові дози хлорамфеніколу, феніл бутазона, дигоксину, тетрацикліну, преднізолону, тіроїдіна і ін., вироблені одним заводом, надають лікувальну дію, вироблені іншим заводом - токсичну, а третім - взагалі не надають належної дії.

Ретельне дослідження відомих випадків терапевтичної нееквівалентності ліків, показали, що активність діючої речовини, його поведінку в процесі вивільнення з лікарської форми, дифузія до місця всмоктування, та й сам процес всмоктування знаходяться в тісному залежності від природи і кількості допоміжних речовин і технологічних операцій, що мають місце при отриманні ліків.

Проведені дослідження випадків терапевтичної нееквівалентності ліків в величезній мірі сприяли утвердженню нових уявлень, біофармацевтичних, в основу яких покладено визнання біологічної (медичної) значущості всіх компонентів лікарської форми і розгляд ліки як складної фізико-хімічної системи, що складається з діалектичної єдності лікарських речовин і змінних факторів, які супроводжують приготування ліків.

В кінці 50-х років і було започатковано новий напрямок в фармації - біофармацевтичне. Біофармація визначають як науку, що вивчає біологічну дію ліків в залежності від фізико-хімічних властивостей, виду лікарської форми, технології приготування, ін. змінних чинників.

Основоположниками біофармації в СНД і Україні є професори Я. І. Хаджай і Д. П. Сало. Дослідження в цій області були продовжені і розвинені професорами І. М. Перцевим, Г. С. Башура, А. І. Тихоновим, Н. А. ляпу-новим, Г. В. Оболенцева, М. В. Штейнгардт, Н. А. Казарінова, Д. І. Дмитрієвським, В. А. Спиридоновим і ін.

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

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

Виникнення біофармації було підготовлено всім ходом поступального розвитку фармації, медицини, хімії та інших наук. Саме на стику декількох галузей знань і бере свій початок біофармація.

З'явилася вона після встановлення фактів терапевтичної нееквівалентності лікарських препаратів, тобто лікарські препарати одного складу, але приготовані різними фармацевтичними підприємствами, відрізнялися терапевтичною ефективністю. Це було обумовлено рядом причин: ступенем подрібнення лікарських речовин, підбором допоміжних речовин і відмінністю технологічних процесів, так званих фармацевтичних факторів. У спеціальній літературі термін «фармацевтичні фактори» набув поширення насамперед у зв'язку з клінічним підтвердженням експериментальних даних про існування залежності між ефективністю лікарських препаратів і методами їх отримання.



Основоположниками біофармації вважаються американські вчені Леві і Вагнер, завдяки роботам яких був прийнятий термін «біофармація», який використовується в більшості європейських країн як еквівалент англійського терміна «biopharmaceutics».

Сам термін «біофармація» вперше з'явився в науковій фармації США в 60-х роках ХХ століття і незабаром отримав загальне міжнародне визнання.

Слово «pharmaceutics», що використовується в англійській літературі, не є синонімом «фармація», його позначення - галенових фармація. «Biopharmaceutics» і утворене від нього прикметник «biopharmaceutical» дослівно переводяться як «біогаленіка» і «біогаленовий».

Приєднання приставки «біо» до терміну «pharmaceutics» ще не говорить про те, що мова йде про біологічній оцінці продуктів галенової фармації або про біологічну фармації в цілому.

Цим емним словом «біофармація» вдало і досить повно визначено комплекс залежностей, існуючих між лікарською речовиною і лікувальним ефектом приготованого лікарського препарату.

Незважаючи на те що термін «біофармація» не зовсім точний, він використовується і у нас, і за кордоном і введений в єдину стандартну міжнародну біофармацевтичну термінологію.

## **2. Основні терміни біофармації.**

Сучасна біофармація має свої внутрішні терміни, що позначають основні її поняття.

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

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

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

У зв'язку з тим, що на терапевтичну ефективність суттєво впливають змінні біологічні (фізіологічні, біохімічні) чинники, біофармація також приділяє увагу їх вивченню, використовуючи тест біодоступності.

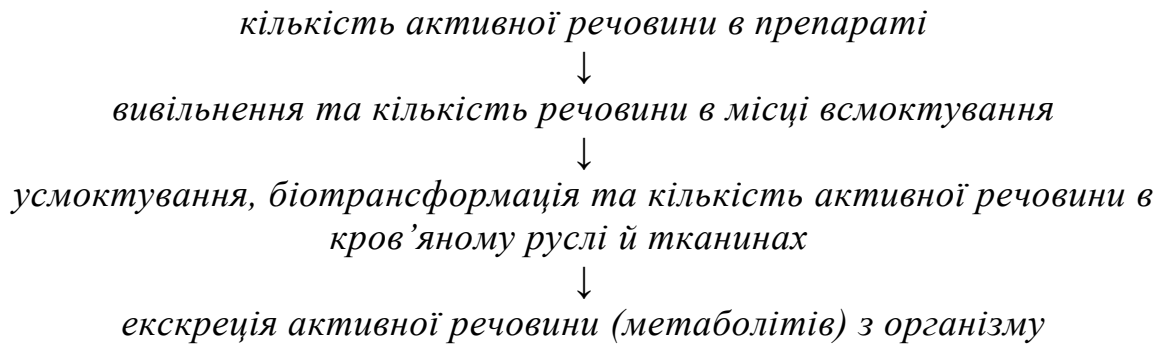
Отже, визначення біофармації на першому етапі її розвитку можна сформулювати так: *наука, предметом дослідження якої є вивчення впливу широкої низки перемінних (фармацевтичних і біологічних) чинників на взаємодію ліків та організму.*

Основною метою біофармації є отримання сталої дії, максимальне підвищення ефективності і зменшення до мінімуму небажаної дії ліків на організм.

Швидкому розвитку біологічної фармації та формуванню нового мислення науковців сприяли численні міжнародні симпозиуми з біофармації та фармакокінетики (Чехословаччина, 1970, 1974, 1978 та 1982 р.), які регулярно відбувалися завдяки організаційним здібностям словацького вченого L. Zathuresky, а також завдяки регіональним науковим кворумам, присвяченим цій проблемі.

Вплив фармацевтичних і біологічних змінних чинників на ступінь ефективності ліків можна простежити за типовою фармакокінетичною

схемою:



Перш ніж настане процес усмоктування активної речовини, вона має вивільнитися із фармацевтичної системи (таблетки, супозиторія, мазі), продифундувати до поверхні всмоктування. Сам процес абсорбції також є дифузійним і залежить від багатьох чинників: кількості, властивостей та фізичного стану активної речовини, загального складу та властивостей фармацевтичної системи, а також технологічних чинників і фізіологічного стану поверхні всмоктування.

Отже, ефективність ліків може бути визначеною лише при старанному вивченні як фармацевтичних, так і біологічних змінних чинників, кожний з яких зумовлює домінуючий вплив на окремих етапах «життя» фармацевтичного препарату, починаючи зі створення та виробництва і закінчуючи раціональним використанням, включаючи можливість його взаємодії з екзогенними, ендогенними складовими та елементами організму.

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

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

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

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

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

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

*Біологічна доступність* - стан, що дозволяє лікарської речовини, введеному в організм, досягти місця впливу.

*Відносна біодоступність* - виражене у відсотках кількість лікарської речовини, вивільненого з лікарської форми, яке після введення досягають рецептора в кількості, достатній для того, щоб викликати біологічний ефект.

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

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

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

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

*Резорбція* - синонім «абсорбції».

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Фармакокінетика* - опис змін у часі концентрацій введеного лікарського засобу та його метаболітів в організмі; охоплює такі транспортні процеси діючої

речовини і його метаболітів в організмі, як всмоктування, розподіл, біотрансформації і елімінація.

Таким чином, головною метою біофармації як науки є теоретичне і експериментальне обґрунтування створення нових лікарських препаратів і вдосконалення наявних з урахуванням підвищення їх терапевтичного ефекту і зменшення побічної дії на організм.

До істотних науковим досягненням в області біофармації можна віднести наступні:

1. Встановлено зв'язок між типом мазевих основ і ефективністю дії антисептиків, антибіотиків, біологічно активних субстанцій продуктів бджільництва та інших хіміотерапевтичних речовин. Це дозволило розробити і впровадити в медичну практику СНД мазі «Левосин», «Левоміколь», «діоксіколь» і багато інших.

2. Встановлено зв'язок між розподілом молекул лікарських речовин, зокрема кортикостероїдів, в різних фазах дисперсних лікарських форм в залежності від структури цих фаз і між вивільненням, біодоступністю, ефективністю дії і побічними ефектами лікарських препаратів. Результати цих досліджень використані при розробці мазі і лініменту синафлану, мазей гідрокортизонової і преднізолонової, мазі «Тріакорт», аерозолу «Кортонізол», мазей «Тримістін», «Кортонітол» і ін.

3. Встановлено зв'язок між надмолекулярної структурою асоціатів поверхнево-активних речовин (ПАР), фізико-хімічними властивостями дисперсних систем, вивільненням, біодоступністю, активністю дії і про-явищем токсичних ефектів різних лікарських речовин. Результати досліджень дозволили цілеспрямовано управляти фармакологічними та токсикологічними властивостями лікарських засобів в різних лікарських формах: мазі, пенах, суппозиторіях, гелях і інших - і лягли в основу створення таких препаратів, як «Сульйодопирон», суппозиторіїв «Пропофен», «Поленфен », мазей «Ліповіт », «Пролідоксид » і ін.

4. Встановлено кореляцію між спорідненістю лікарських і допоміжних речовин до різних біомембрані, структурою біомембран, біодоступністю і ефективністю фармакологічної дії лікарських пре-Параті.

5. Досліджено закономірності фармакокінетичної, фармако і токсикодинамічної взаємодії лікарських речовин в комбінованих препаратах, а також вивчено вплив допоміжних речовин і технології таблетування на вивільнення лікарських речовин з таблеток і їх біодоступність. Результати досліджень лягли в основу створення групи комбінованих препаратів з парацетамолом, твердих лікарських форм з продуктами бджільництва (таблетки «Прополін», «Прополтін», «Фепрогіт») і ін.

6. Вивчено вплив хімічної модифікації лікарських речовин за допомогою амінокислот на їх біодоступність і ефективність дії. Наприклад, ацелізін (Вітчизняний розчинний аспірин) і його лікарські форми впроваджені у виробництво і медичну практику.

Інтерес до біофармації як до наукового напрямку стає все більш глибоким, і все більша кількість вчених займаються біофармацевтичних дослідженнями.

На сьогоднішній день біофармації вдалося успішно вирішити ряд завдань наукової фармації та медицини і зробити істотний вплив на подальший розвиток

теорії сучасного ведення ліків.

**Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:**

**Питання:**

1. Що вивчає наукова дисципліна фармації - біофармація?
2. Дайте визначення основним поняттям: ефективність, клінічні фактори, біоеквівалентність, відносна біодоступність, абсолютна біодоступність, абсорбція, метаболізм.
3. Поняття біологічної доступності. Основні показники біологічної доступності ліків.

**Загальне матеріальне та навальное-методичне забезпечення лекції:**

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

**Питання для самоконтролю:**

Назвіть фактори, що впливають на біологічну доступність ліків:

- 1) Вплив шляхів введення ліків на біодоступність: парентеральний, пероральний, ректальний, інгаляційний шлях введення;
- 2) Вплив температури тіла і навколишнього середовища;
- 3) Вплив магнітного поля і метеорологічних факторів;
- 4) Вплив віку, статі людини, біоритмів і патологічних процесів;
- 5) Вплив алкоголю і куріння.

**Список використаних джерел:**

**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. Днепр: 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.: «МОРИОН», 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.

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.

### **Лекція № 4-5**

**Тема:** «Фармацевтичні фактори. Фізичний стан лікарських речовин. Поліморфізм, розчинність, хімічна модифікація, допоміжні речовини» - 4 год.

**Актуальність теми:** біофармації – одна з фундаментальних природничих наук. Вона допомагає зрозуміти природні явища, бере участь у формуванні світогляду кожної людини. Біофармації являє собою теоретичну базу, необхідну для вивчення спеціальних дисциплін, прищеплює навички прогнозування властивостей та реакційної активності лікарських речовин, які використовують у фармації та медицині.

**Мета:** В результаті лекції здобувачі повинні ознайомитись з предметом, завданнями, методами та історією розвитку біофармації, сформувані знання про місце біофармації у системі природничих наук та у навчальному процесі майбутніх провізорів, а також основних понять та законів провізорів, історію виникнення, розвитку, сучасного трактування та застосування значення біофармації для медицини та фармації; засвоїти поняття біофармації. Ознайомитися з усіма фармацевтичними факторами, та їх впливом на дію лікарських засобів.

**Основні поняття:** Біофармація, LADMER, ефективність, еквівалентність, фармакокінетика.

#### **План і організаційна структура лекції:**

<b>№№ п.п.</b>	<b>Основні етапи лекції та їх зміст.</b>	<b>Цілі у рівнях абстракції.</b>	<b>Тип лекції, оснащення лекції.</b>	<b>Розподіл часу.</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>

<p>I</p> <p>1.</p> <p>2.</p>	<p><b><i>Підготовчий етап</i></b></p> <p>Визначення навчальних цілей.</p> <p>Забезпечення позитивної мотивації.</p>	<p>I</p>	<p>Лекція комбінова</p>	<p>1%</p> <p>2%</p>
<p>II</p> <p>3.</p>	<p><b><i>Основний етап</i></b></p> <p>Викладення лекційного матеріалу.</p> <p>План:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Типи фармацевтичних факторів, які впливають на біодоступність..</li> <li>2. Фізичний стан лікарських речовин біофармації.</li> <li>3. Подрібнення лікарських речовин</li> <li>4. Поліморфізм лікарських речовин</li> <li>5. Розчинність лікарських речовин</li> <li>6. Хімічна модифікація</li> <li>7. Допоміжні речовини</li> <li>8. Види лікарської форми та шляхи її введення в організм</li> <li>9. Технологічні процеси</li> </ol>	<p>II</p>	<p>Слайди</p>	<p>90%</p> <p>2%</p> <p>3%</p> <p>2%</p>

III	<p><b>Заключний етап</b></p> <p>Резюме лекції, загальні висновки.</p> <p>Відповіді лектора на можливі запитання.</p> <p>Завдання для самопідготовки студента.</p>	III	Список літератури, питання, завдання.	
-----	---	-----	---------------------------------------	--

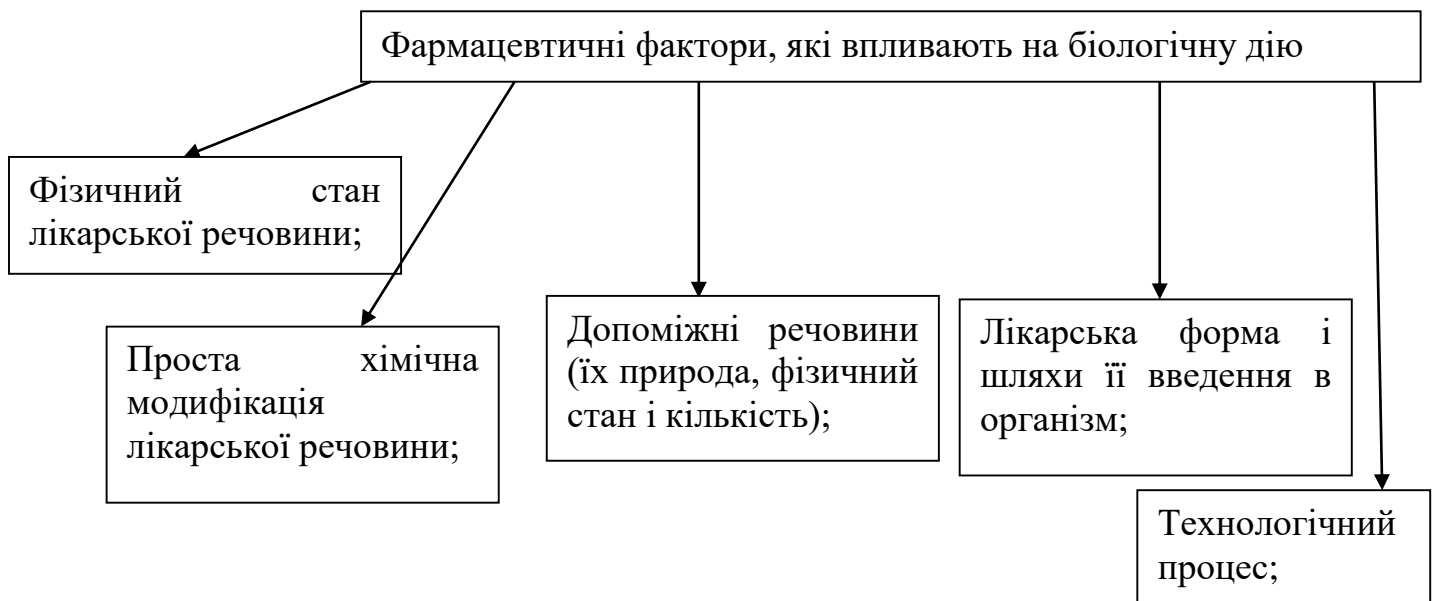
### Структурно-логічна схема змісту лекції

#### План:

1. Типи фармацевтичних факторів, які впливають на біодоступність.
2. Фізичний стан лікарських речовин.
3. Подрібнення лікарських речовин
4. Поліморфізм лікарських речовин
5. Розчинність лікарських речовин
6. Хімічна модифікація
7. Допоміжні речовини
8. Види лікарської форми та шляхи її введення в організм
9. Технологічні процеси

### Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

#### 1. Типи фармацевтичних факторів, які впливають на біодоступність.



Всі фармацевтичні фактори, які викликають вплив на біологічне дію лікарських препаратів, можна розділити на п'ять груп:

- фізичний стан лікарської речовини;



- проста хімічна модифікація лікарської речовини;
- допоміжні речовини (їх природа, фізичний стан і кількість);
- лікарська форма і шляхи її введення в організм;
- технологічний процес.

Ретельне дослідження відомих випадків терапевти-чеський нееквівалентності лікарських препаратів поки-зало, що активність діючої речовини (лікарської речовини), його вивільнення з лікарської форми і всмоктування знаходяться в тісній залежності від фармацевтичних чинників.

Тому вивчення останніх є обов'язковим з точки зору біофармації через їх значний вплив на динаміку biodоступності лікарських речовин, стабільність лікарських препаратів в процесі зберігання і багато інших показників.

Лікарські препарати згідно дисперсологічної класифікації характеризуються як всебічні бінарні дисперсні системи, що складаються з дисперсної фази (ДФ) і дисперсійного середовища (ДС). Лікарська речовина у вигляді ДФ може бути в лікарській формі в твердому, рідкому або газоподібному стані. У свою чергу дисперсне середовище може бути допоміжним компонентом системи (наприклад, основа для мазі, розчинник в рідких дисперсних системах).

За ступенем дисперсності лікарські дисперсні системи класифікують на гомогенні і гетерогенні.

Гомогенні - однофазні іонно або молекулярно-дисперсні системи. Це справжні розчини з розміром частинок ДФ для низькомолекулярних сполук до 1 нм, для високо-молекулярних - від 1 до 100 нм (0,001-0,1 мкм). В особливу групу виділяються колоїдні системи і розчини високомолекулярних з'єднань (ВМС) з розміром частинок до 100 нм, які зберігають гомогенність тільки в певних умовах з урахуванням температури, тиску, розчинника, рН середовища та інших факторів.

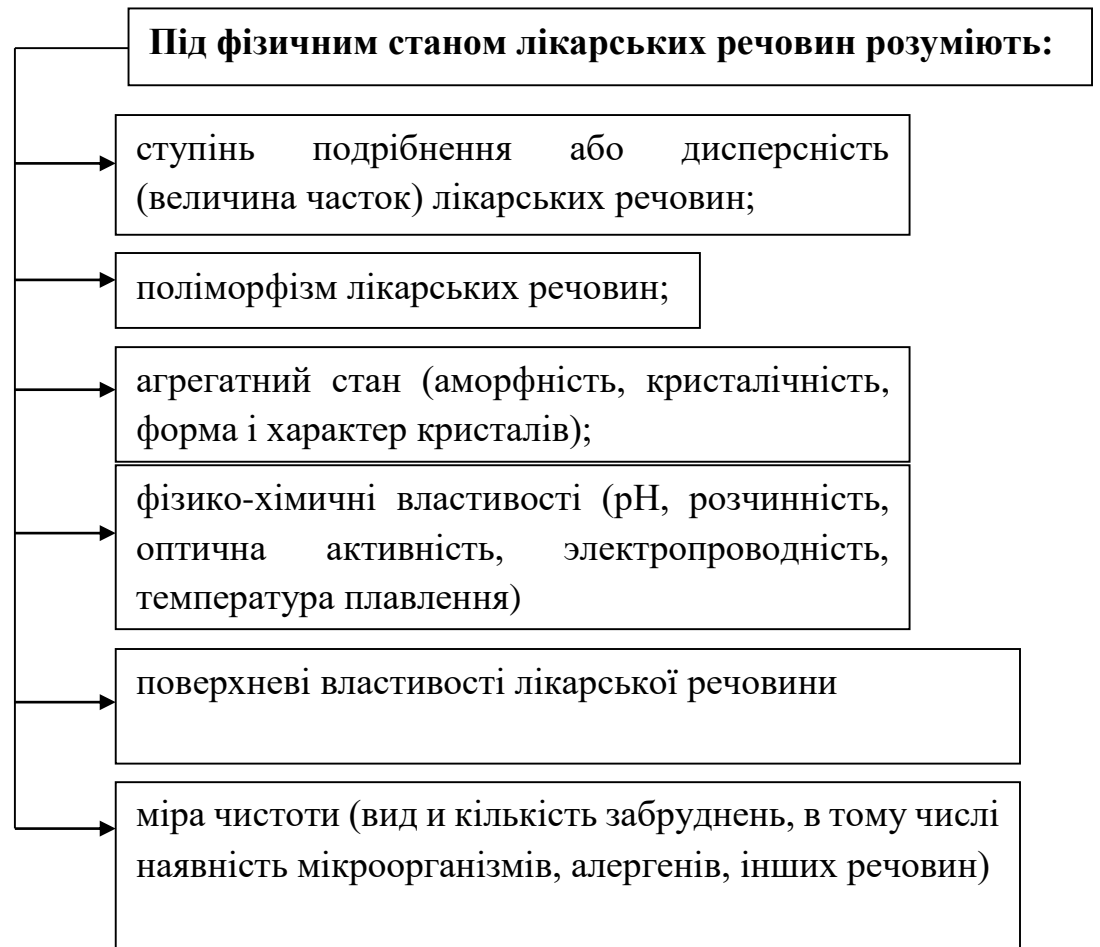
Гетерогенним - двофазні грубодисперсні системи з розміром частинок від 100 до 1000 нм (0,1-1 мкм) і більш.

З точки зору біофармації і фармакокінетики лікарський препарат буде мати необхідну біологічною доступністю тільки в тому випадку, якщо лікарський-ного речовина буде представлено в найбільш вигідному стані для резорбтивної процесу (в іонно або молекулярно-дисперсному вигляді). Тому найбільш прийнятними є гомогенні дисперсні системи (розчини, аерозолі та ін.). Якщо лікарська речовина знаходиться в грубодисперсним стані, то необхідно створити умови в лікарській формі або в момент застосування в організмі хворого для перекладу з грубодисперсного стану в іонно або молекулярно-дисперсне.

Для цієї мети і застосовують різні технологічні прийоми, допоміжні речовини, особливі лікарські форми з заданими фармакокінетичними властивостями, а також використовують фізіологічні особливості організму (рН середовища шлунка і кишечника, ліпоїдному розчинність, буферні системи крові та ін.).

Великий вплив на терапевтичну активність лікарських засобів роблять також поліморфні модифікації.

## 2. Фізичний стан лікарських речовин.



**Під фізичним станом** лікарських речовин розуміють:

- ступінь подрібнення або дисперсність (величина часток) лікарських речовин;
- поліморфізм лікарських речовин;
- агрегатний стан (аморфність, кристалічність, форма і характер кристалів);
- фізико-хімічні властивості (рН, розчинність, оптична активність, електропровідність, температура плавлення);
- поверхневі властивості лікарської речовини (поверхневий натяг, фільність і т. Д.).
- ступінь чистоти (вид і кількість забруднень, в тому числі наявність мікроорганізмів, алергенів, в'язучих речовин і ін.).

Фізичний стан лікарських речовин впливає на стабільність лікарського препарату в процесі зберігання, терапевтичну ефективність, швидкість всмоктування, поширення та виведення його з організму.

Найбільш істотно впливають на фармакотерапію ступінь подрібнення і поліморфізм лікарських речовин.

## 3. Подрібнення лікарських речовин

**Подрібнення лікарських речовин** - це найбільш проста, але в той же час одна з найбільш важливих технологічних операцій, яка виконується фармацевтом при при-виготовлених різних лікарських форм. Дисперсність лікарської речовини впливає не тільки на сипкість порошкоподібних матеріалів,

насипну масу, однорідність змішування, точність дозування. Особливо важливо відзначити те, що від розміру часток залежить швидкість і повнота всмоктування лікарської речовини, а також його концентрація в біологічних рідинах, головним чином в крові, при будь-яких способах його призначення у вигляді різних лікарських форм.

Наприклад, в таблетках, що розпалися в шлунку, величина частинок значно перевершує розмір часток порошку, унаслідок чого і концентрація діючої речовини після прийому таблетки нижче, ніж після прийому порошку. Величина часток лікарських засобів в мікстуру-суспензіях, емульсіях і лінімент є однією з головних характеристик цих лікарських форм.

Вплив величини частинок на терапевтичну активність вперше було доведено для сульфаніламідних, а потім стероїдних препаратів, а також похідних фурану, кислоти саліцилової, антибіотиків і в даний час - для протисудомних, знеболюючих, сечогінних, протитуберкульозних, антидіабетичних і кардіотонічних засобів. Так, встановлено, що при використанні мікронізованого сульфадиазіна його максимальна концентрація в крові людей досягається на дві години раніше, ніж при його призначенні у вигляді порошку звичайної ступеня ізмельчення. При цьому максимальні концентрації сульфадиазіна в крові виявляються на 40% вище, а загальна кількість речовини, що всмокталася - на 20% більше. Препарат кальциферол здатний всмоктуватися і надавати лікувальну дію тільки тоді, коли розмір частинок менше 10 мкм.

При зменшенні часток гризеофульвіну з 10 до 2, 6 мкм різко зростає його всмоктування в шлунково-кишковому тракті, що дозволяє в два рази знизити його терапевтичну дозу. Отримуючи молекулярну ступінь дисперсності гризеофульвіну в полівінілпіролідон, вдалося збільшити в 7-11 разів біологічну доступність цього анти-біотика навіть у порівнянні з мікронизованою формою лікарської речовини. Тому промисловість випускає таблетки мікронізованого гризеофульвіну, дигоксину, кислоти ацетилсаліцилової.

Вплив ступеня подрібнення на процес всмоктування особливо яскраво проявляється в мазах і супозиторіях, приготованих на одній і тій же основі, але з використанням фракцій лікарської речовини, розмір часток якого помітно відрізняється.

#### **4. Поліморфізм лікарських речовин**

**Поліморфізм** (від гр. слів «poli» - багато, «morphē» - форма) - це властивість хімічної речовини утворювати в різних умовах кристалізації кристали, що відрізняються один від другого класом симетрії або формою, фізичними, а іноді і хімічними властивостями.

Як відомо, поліморфні модифікації утворюють багато хімічних і, у тому числі, лікарські речовини. З часу відкриття поліморфізму вуглецю Деві (1809) (графіть, вугілля й алмаз) докладно вивчені переходи одних поліморфних модифікацій в інші. При цьому підкреслюється, що *хімічний склад залишається незмінними*, що і приймається в основному за оцінку якості. Огляд робіт з дослідження поліморфізму в лікарських речовинах приведений у роботах А. И.Тенцовой, Халейбейне, Бушеві, Халабала.

Частки лікарських речовин у порошкоподібному твердому стані мають різну будівлю (кристалічної або аморфне), що залежить від особливості

молекулярної структури тієї або іншої речовини. Електронно-мікроскопічні дослідження показали, що лікарські речовини в більшості випадків мають кристалічну будівлю, унаслідок фіксованого розташування атомів у молекулі і спрямованому росту кристалів у визначених умовах у процесі кристалізації. Аморфний стан зустрічається рідше. Будь-яка лікарська речовина у визначених умовах (*розчинник, температура, тиск і ін.*) кристалізується у визначеній системі і володіє визначеними фізико-хімічними характеристиками (розчинність, температура плавлення, питома поверхня, міцність, форма і розмір часток і ін.). При зміні умов речовина кристалізується в іншій системі і володіє іншими фізико-хімічними характеристиками, а отже й інших показниках біологічної доступності. Такі фізичні характеристики порошоків в існуючої АНД як «кристалічний», «дрібнокристалічний», «аморфний», «легкий порошок» є достатніми для технологічного процесу, але для виявлення їхнього впливу на терапевтичну активність потрібні більш точні визначення, що дає кристалохімія.

Існує сім кристалографічних систем (сингоній): моноклінна, диклінна, тригональна, тетрагональна, гексагональна, ромбічна, кубічна, вони служать для ідентифікації лікарських речовин. Андроник І. Я. і Бабилев Ф. В. видали атлас дифрактограм кристалічних лікарських речовин і розробили інформаційно-пошукову систему для ідентифікації кристалічних лікарських речовин по їхніх дифракційних спектрах. Використання атласу й автоматизованої системи дозволяють прискорити ідентифікацію лікарських речовин.

Утворення різних поліморфних модифікацій може відбуватися й у рідких, і в м'яких лікарських формах. Це спостерігається: при заміні розчинників; при введенні в рідкі або м'які лікарські форми різних допоміжних речовин; при сушінні, очищенні, готуванні лікарських препаратів і в процесі їхнього збереження.

Явище поліморфізму серед лікарських речовин особливо поширене серед салицилатів, барбітуратів, сульфаніламідів, гормональних засобів. Для більшості модифікацій не існує спеціальних назв і них позначають буквами або цифрами I, II, III і т.д.

Прикладів поліморфних модифікацій лікарських засобів безліч. Так, зустрічаються дві поліморфних модифікації кислоти ацетилсалицилової, одна з яких біологічно активніша іншої в 1,5 рази.

Облік і раціональне використання явищ поліморфізму лікарських речовин мають виняткове значення для фармацевтичної і медичної практики. Поліморфні модифікації того самого речовини характеризуються різними *константами стабільності, температурою фазового переходу, розчинністю*, що в остаточному підсумку і визначає як стабільність речовини, так і його фармакологічну активність.

При цьому особливе значення має *розчинність* різних поліморфних модифікацій, тому що від неї залежить абсорбція (усмоктування) лікарських речовин.

Процес розчинення також впливає на ефективність лікарських препаратів.

Лікарська речовина як дисперсна фаза безсумнівно взаємодіє з рідиною, тобто з дисперсійним середовищем. При цьому відбувається та або інша хімічна реакція, відповідальна за зміну біологічної активності речовин.

Рідини класифікують на полярні, напівполярні і неполярні. У залежності

від хімічної природи лікарської речовини і розчинника, енергії взаємодії в рідких лікарських формах можуть утворюватися іонні, молекулярно дисперсійні системи або грубо дисперсійні суспензії. У процесі готування можуть спостерігатися екзо- або , ендотермічні явища, контракція. Усе це необхідно враховувати при готуванні рідких лікарських форм, науково обґрунтовуючи технологічні прийоми і сполуку лікарського препарату.

## 5. Розчинність лікарських речовин

**Розчинність речовин** залежить у великій мері від їхніх *поверхневих* властивостей, у тому числі від *ступеня їхнього здрибнювання*. Значне розходження у величині часток лікарської речовини може привести до неоднакової швидкості усмоктування і змісту в біологічних рідинах того самого препарату, а отже, до можливій його клінічної нееквівалентності.

Розчинність лікарських речовин може мінятися в залежності від *способів їхньої перекристалізації*, а в готових лікарських засобах - від наявності використовуваних *допоміжних речовин* і *технології* лікарських форм. На розчинність лікарських речовин у лікарських формах впливає і *вибір лікарської форми*. Так, при використанні дуже важко розчинних лікарських речовин у випадку перорального їхнього призначення раціональною лікарською формою є тонка суспензія, такі лікарські речовини найкраще призначати у виді еластичних капсул, заповнених суспензією.

Існує кілька шляхів підвищення розчинності важкорозчинних речовин і тим самим біодоступності.

1. За допомогою солубілізації. Солубілізація визначається як процес мимовільного переходу в стійкий розчин за допомогою ПАР нерозчинних або важкорозчинних у даному розчиннику. У вітчизняній літературі цей процес ще називається колоїдною або сполученою розчинністю.

2. З використанням індивідуальних або змішаних розчинників (бензилбензоат, бензиловий спирт, пропиленгліколь, поліетиленгліколь, етилцеллюлоза, димексид, гліцерин і ін.).

3. З використанням гидротропії, що забезпечує одержання гідрофільних комплексів з органічними речовинами, що містять електродонорные заступники - полярні радикали. Прикладами гидротропних речовин можуть служити натрію салицилат, натрію бензоат, гексаметилентетрамін, новокаїн, антипирин, сечовина, гліцерин, амінокислоти, оксикислоти, протеїни й ін. 4. Шляхом утворення солей і комплексів:

а) важкорозчинних речовини: підстави, кисла форма сполук у лузі або з натрію гідрокарбонатом переходить у легкорозчинну сіль. У такий спосіб можна перевести в розчинні сполуки фенобарбітал, норсульфазол, стрептоцид, осарсол і ін. речовини;

одержання водних розчинів йоду за допомогою легкорозчинних комплексів йоду з йодидами лужних металів;

с) для одержання водних розчинів полієнових антибіотиків (ністатину, леворину й ін.) використовують поливінілпиролідон, з яким вони утворюють комплексні сполуки, де нерозчинне у воді речовина і солубілізатор зв'язані координаційним зв'язком. Ці комплекси добре розчинні у воді. Початі в цьому напрямку наукові дослідження дозволяють розкривати нові закономірності у

відношенні «лікарська речовин-допоміжна речовина» у складних фізико-хімічних системах, якими є лікарські препарати.

5. Синтетичний шлях - введення в структуру молекули гідрофільних груп:  $-\text{COOH}$ ,  $\text{CH}_2-\text{COOH}$ ,  $-\text{HPO}_3\text{H}$ ,  $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}$ . Приклад: унітіол.

На терапевтичну активність лікарських речовин істотний вплив роблять також їхні *оптичні властивості*. Серед оптичних ізомерів немає хімічного розходження, але кожний з них обертає площина поляризаційного проміння у визначеному напрямку. Не дивлячись на те, що хімічний аналіз цілком підтверджує наявність того самого речовини в лікарських препаратах з різними ізомерами, вони не буде терапевтично еквівалентні.

При усмоктуванні препарату в шлунково кишковому тракті велику роль грає *ступінь іонізації речовини*. У залежності від *концентрації водневих іонів* лікарські речовини можуть бути в іонізованій або неіонізованій формі, рН впливає також на розчинність, коефіцієнт розподілу лікарських речовин, мембранний потенціал і поверхнева активність.

## 6. Проста хімічна модифікація

Під терміном *проста хімічна модифікація* лікарських засобів розуміють, коли одна і та ж речовина може бути використана як лікарський засіб у різних хімічних сполуках (сіль, основа, кислота, ефір, комплексне сполука й ін.), у яких цілком зберігається відповідальна за фармакологічний ефект частина молекули речовини.

Наприклад: новокаїн - основа і сіль новокаїну гідрохлорид; кодеїн - основа і кодеїну фосфат - сіль; кофеїн - основа і кофеїн-бензоат натрію - сіль.

Проста хімічна модифікація (заміна препарату у виді солі з одним катіоном, аналогічним у хімічному відношенні препаратом у виді солі з іншим катіоном або препаратом у виді кислоти, ефіру і т.д.) частіше мають місце в заводському виробництві.

Біофармація приділяє вивченню фактора простої хімічної модифікації сама серйозна увага, тому що облік його впливу на фармакокінетику лікарських речовин дозволяє значно підвищити ефективність лікарського втручання, зменшити витрату лікарських препаратів, різко підвищити стабільність багатьох лікарських речовин і їхніх препаратів.

На підставі біофармацевтичних дослідів доведена - *довільна заміна якогонебудь іона в молекулі лікарської речовини, виходячи з чисто технологічних або економічних розумінь, неприпустима*.

## 7. Допоміжні речовини

Допоміжні речовини бувають природного, синтетичного і напівсинтетичного походження. При готуванні лікарських форм вони можуть виконувати різні функції: розчинників, солюбілізаторів, стабілізаторів, основ, ПАВ, згущувачів, емульгаторів, консервантів, коригентів, барвників і т.д.

До таких речовин відносяться: крохмаль, глюкоза, вода очищена, спирт етиловий, вазелін, олія, какао, тальк, бентоніти, аеросіл, парафін, пшеничне борошно, поліетиленоксиди, різні похідні целюлози й ін.

Протягом усієї багатовікової історії фармації допоміжні речовини розглядалися як індиферентні речовини у фармакологічному і хімічному

відношеннях, що виконують роль формоутворювачів. Вони додавалися до лікарських речовин з метою додання їм відповідної форми, зручної для застосування, транспортування і збереження. У виробництві лікарських препаратів використовувалися найбільш доступні і дешеві речовини. При цьому не враховувався вплив природи і кількості допоміжних речовин на біологічну активність лікарських речовин.

На підставі біофармацевтичних робіт було встановлено, що *допоміжні речовини - це не індиферентна маса*, використовувана в чисто технологічному відношенні. Вони володіють визначеними фізико-хімічними властивостями й у залежності від природи субстанції *можуть підсилювати, знижувати, змінювати характер дії лікарських речовин* під впливом різних причин і сполучень (комплексоутворюючих й адсорбції, молекулярних реакцій і т.д.), у результаті чого може різко змінюватися швидкість і повнота всмоктування лікарського препарату. Взаємодія між лікарськими і допоміжними речовинами може відбуватися як у процесі готування лікарських препаратів, так і в процесі їхнього збереження.

Таким чином, механізм впливу допоміжних речовин на біодоступність може бути різний.

Основною причиною зміни біологічної активності є хімічна взаємодія між інгредієнтами в системі «лікарська речовина - допоміжна речовина» з утворенням комплексів полімерів, міцел, асоціацій міцел, макромолекул ВМС, хемосорбції й ін. З'єднання, що утворюються, можуть бути досить міцними або, навпаки, руйнуватись легко, характеризуватись високою поверхневою активністю або збалансованою енергією системи, підсилювати або послабляти основну фармакологічну реакцію лікарської речовини і т.д.

Як відомо, ступінь взаємодії визначається енергією фізико-хімічного або хімічного зв'язку. Якщо зв'язок *неміцний* (вандервальсові сили - 1 ккал/ моль ( $4 \cdot 10^3$  Дж) або водневий зв'язок 7-10 ккал/моль), те процес може бути оборотний, оскільки організм справиться з цим зв'язком, може розщепити, видозмінити і лікарська речовина буде утилізованою.

Але якщо утворився *міцний зв'язок*, ковалентна з енергією в 100-140 ккал/ моль, процес може стати необоротним, тому що в організмі немає умов для руйнування цього зв'язку. Тому *допоміжні речовини можуть звести до мінімуму терапевтичну дію лікарської речовини, підсилити його аж до токсичного прояву або зовсім змінити*.

Наприклад, комплекс амфітаміна з карбоксиметилцелюлозою практично не всмоктується і відповідно не забезпечується фармакологічний ефект.

Фенобарбітал у поліетиленгліколь слабо розчиняється і, як наслідок, не всмоктується. Комплекси теофілін-фенобарбітал і кальцій тетрацикліновий - важкорозчине з'єднання і практично не всмоктується.

Глинисті мінерали мають адсорбційні властивості і затримують вивільнення алкалоїдів, анестетиків, антибіотиків і інших препаратів. Магнію трисилікат і магнію оксид сприяють деструкції стероїдних гормонів.

Відомі антиоксиданти натрію сульфід, бісульфід і метабісульфід, введені в буферний розчин тіаміну (рН=3,5), руйнують його до тіазолу. Вітамін Д в твердих лікарських формах у присутності допоміжних речовин легко ізомеризується (тальк, амонію силікат, кальцію фосфат, кислота лимонна й ін.).

Вибіркова резорбція також є причиною зміни біологічної активності лікарських речовин.

Біологічні мембрани, через які здійснюється процес усмоктування лікарських речовин, необхідно розглядати як складний рецепторний механізм, через який резорбція здійснюється відповідно до закону Фіка на основі закону дифузії, але в порядку строгої черговості і з різною швидкістю.

Черговість і швидкість резорбції визначаються різними факторами: *час прийому лікарського препарату до їжі або після їжі, вид їжі, кількість і характер рідини, що запивається, час доби, фізіологічний стан слизуватих, хімічні і фізико-хімічні характеристики лікарських засобів і ін.*

Серед зазначених факторів необхідно розглянути останні при всіх інших рівних умовах. З літератури відомо, що кращою резорбтивною здатністю володіють дисоціюючі низькомолекулярні з'єднання, речовини, що мають дифільну структуру з металними, етильними, фенільними й ін. радикалами, речовини з великою спорідненістю до біосередовищам організму.

Феномен виборчої резорбції наочно проілюстрований в експериментах проф. А.И. Тенцовой, коли у всіх досвідах отримані результати, що свідчать про вплив корегуючих речовин (вишневого сиропу, малинової есенції, кислоти лимонної) на швидкість всмоктування кальцію хлориду.

Іноді, при визначеному композиційному складі *допоміжні речовини стають діючими речовинами, а активні інгредієнти стають допоміжними речовинами.*

Наприклад, маніт виконує роль наповнювачів у таблетках, а в рідких лікарських формах діє як проносне. А такі діючі речовини як уретан, антипірін, хінін застосовуються для сольобілізації і пролонгування ряду лікарських речовин, змінюючи рівень фармакокінетики.

Не можна поставити чіткої границі між діючою речовиною і допоміжною речовиною в лікарській формі, і тому сучасна фармацевтична наука ставить вимогу при розробці нових лікарських засобів: *установити ступінь впливу допоміжних речовин на терапевтичну ефективність ліків.* Інакше кажучи, допоміжна речовина повинна застосовуватися не взагалі, а конкретно з індивідуальною субстанцією. *Необґрунтоване застосування допоміжної речовини може привести до зниження, посилення, зміни лікувального ефекту або повній утраті лікувальної дії лікарської речовини.*

## **8. Види лікарської форми та шляхи її введення в організм**

Численними дослідженнями про вплив лікарської форми на терапевтичну ефективність лікарських препаратів встановлено, що оптимальна активність лікарської речовини досягається тільки при його призначенні в раціональній лікарській формі. Крім того, в цьому випадку можна уникнути багатьох побічних ефектів лікарських препаратів на організм.

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

За сучасними уявленнями, лікарська форма - це матеріальна норма прояву діалектичної єдності діючих та допоміжних речовин, а також технологічних операцій, які забезпечують оптимальне терапевтичну дію лікарського препарату.



Лікарська форма являє собою структурну одиницю як фармакотерапії, так і промислового виробництва. Ступінь впливу лікарської форми на процеси всмоктування визначається здатністю вивільнення активної субстанції з пероральної лікарської форми і можливістю контакту зі слизовими шлунка, кишечника і взаємодії з їх секретами. За ступенем вивільнення і відповідно кращої біологічної доступності все пероральні лікарські засоби можна розташувати в такий ряд: розчини-емульсії-суспензії-порошки-гранули-таблетки.

## **9. Технологічні процеси**

Технологічні (виробничі) процеси - це методи, які складаються з певних технологічних прийомів і операцій. Біофармацевтичні дослідження дозволили дати наукове пояснення ролі технологічних процесів, способів отримання лікарських препаратів в розвитку ефекту. До становлення біофармації цього питання практично не приділялося уваги.

В даний час доведено, що спосіб отримання лікарського препарату багато в чому визначає стабільність лікарської речовини, швидкість його вивільнення з лікарської форми, інтенсивність всмоктування і в ко-нечном результаті його терапевтичну ефективність.

Залежно від фізико-хімічних, фізико-механічних та інших характеристик лікарських форм застосовують специфічні методи їх приготування і апаратуру. Наприклад, при приготуванні супозиторіїв здійснюють подрібнення, просіювання лікарських речовин, розплавлення основи, змішування, виливання супозиторної маси в форми, охолодження і т. д. ; при отриманні таблеток - подрібнення, сушіння, просіювання, змішування, грануляцію, пресування, покриття таблеток оболонками.

Завдяки популярності таблеток, їх переважному застосуванню порівняно з іншими лікарськими формами, вони стали однією з основних лікарських форм в середині ХХ століття і виявилися найбільш вивченими в фармацевтичному і біофармацевтичному відношенні. Більш того, широкому дослідженню піддаються всі стадії отримання таблеток з метою з'ясування впливу постадійних операцій на їх фізико-механічні властивості і фармакотерапевтичну ефективність. Особливо ретельному експериментальному вивченню піддалися такі операції, як грануляція, пресування, сушка і т. д. Теоретично і досвідченим шляхом вже в 60-і роки минулого століття була обгрунтована необхідність раціонального селективного підходу до використання стадій таблетування при приготуванні таблеток.

У меншій мірі вивчено вплив технологічних операцій на фізико-механічні та біофармацевтичні характеристики при отриманні інших лікарських форм (суспензії, емульсії, лініменти, аерозолі та ін.).

У технологічному процесі приготування лікарських форм є і повторювані операції, загальні для ряду стадій виробництва лікарських препаратів. У виробничих процесах при приготуванні лікарських засобів в аптеках або на заводах застосовуються раз-особисті технологічні прийоми: подрібнення, розчинення, сушка, фільтрування, стерилізація, заморожування і ін.

Важливу роль при приготуванні лікарських препаратів грають і суб'єктивні чинники. Особливо це стосується дрібносерійного виробництва. Наприклад, в

аптеці вибір технологічних операцій і прийомів залежить від кваліфікації і рівня знанні фахівця, його виробничого досвіду, аналітичного мислення, ситуації і так далі, і всі ці фактори можуть впливати на якість виробленої продукції.

Фармацевт повинен мати високий рівень підготовки, щоб враховувати різні змінні фактори при приготуванні лікарських препаратів.

**Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:**

**Питання:**

1. Класифікація допоміжних речовин і їх роль при приготуванні лікарських форм.
2. Вплив природи допоміжних речовин на швидкість всмоктування лікарських засобів і їх терапевтичну ефективність.
3. Сучасні методи визначення ефективності лікарських препаратів.

**Загальне матеріальне та навальньо-методичне забезпечення лекції:**

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

**Питання для самоконтролю:**

1. Класифікація допоміжних речовин і їх роль при приготуванні лікарських форм.
2. Вплив природи допоміжних речовин на швидкість всмоктування лікарських засобів і їх терапевтичну ефективність.
3. Сучасні методи визначення ефективності лікарських препаратів.
4. Методи «in vitro» (прямий дифузії через мембрану, «агарових пластинок», хроматографический, тест розчинності та ін.).
5. Методи «in vivo», які проводяться на лабораторних тваринах, здорових людях-добровольцях, ізольованих органах при одноразовому і багаторазовому введенні.
6. Сучасні методи визначення концентрації лікарських речовин в біологічних рідинах (кров, сеча, виділення організму).
7. Мікробіологічні і акантозний тести.
8. Графічний метод розрахунку площі фармакокінетичною кривою і ступеня всмоктування ліків. Визначення константи всмоктування та елімінації.
9. Радіоізотопний метод.
10. Кореляція методів «in vitro» і «in vivo» при визначенні біодоступності лікарських речовин.

**Список використаних джерел:**

**Основна література:**

7. 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. Днепр: ЧМП «Экономика». 2018.- 250 с.

8. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
9. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
11. 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.
12. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

#### **Додаткова література:**

10. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
  11. 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.
- 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.

#### **Лекція № 6-7**

**Тема:** «Біологічна доступність лікарських речовин» - 4 год.

**Актуальність теми:** біофармації – одна з фундаментальних природничих наук. Вона допомагає зрозуміти природні явища, бере участь у формуванні світогляду кожної людини. Біофармації являє собою теоретичну базу, необхідну для вивчення спеціальних дисциплін, прищеплює навички прогнозування властивостей та реакційної активності лікарських речовин, які використовують у фармації та медицині.

**Мета:** В результаті лекції здобувачі повинні ознайомитись з предметом, завданнями, методами та історією розвитку біофармації, сформулювати знання про місце біофармації у системі природничих наук та у навчальному процесі майбутніх провізорів, а також основних понять та законів провізорів, історію виникнення, розвитку, сучасного трактування та застосування значення біофармації для медицини та фармації; засвоїти поняття біофармації. Ознайомитися з усіма фармацевтичними факторами, та їх впливом на дію лікарських засобів.

**Основні поняття:** біодоступність, AUC<sub>0-t</sub>.

**План і організаційна структура лекції:**

№№ п.п.	Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції.	Тип лекції, оснащення лекції.	Розподіл часу.
1	2	3	4	5
<p>I</p> <p>1.</p> <p>2.</p> <p>III</p> <p>3.</p>	<p><i>Підготовчий етап</i></p> <p>Визначення навчальних цілей.</p> <p>Забезпечення позитивної мотивації.</p> <p><i>Основний етап</i></p> <p>Викладення лекційного матеріалу.</p> <p>План:</p> <p>1. Визначення поняття біодоступності.</p> <p>2. Фактори, що впливають на біологічну доступність ліків.</p> <p>3. Вплив шляхів введення на біодоступність.</p> <p>4. Вплив температури тіла і навколишнього середовища</p> <p>5. Вплив віку і статі людини.</p> <p>6. Вплив біоритмів.</p> <p>7. Вплив магнітного поля і метеорологічних факторів.</p> <p>8. Вплив патологічних процесів та індивідуальних особливостей організму.</p>	<p>I</p> <p>II</p>	<p>Лекція комбіно́ва</p> <p>Слайди</p>	<p>1%</p> <p>2%</p> <p>90%</p> <p>2%</p> <p>3%</p>

Ш	<p>9. Вплив алкоголю. 10. Вплив куріння . 11. Вплив взаємодії лікарських засобів на біодоступність.</p> <p><i>Заключний етап</i> Резюме лекції, загальні висновки. Відповіді лектора на можливі запитання. Завдання для самопідготовки студента.</p>	Ш	Список літератури, питання, завдання.	2%
---	--	---	---------------------------------------	----

### Структурно-логічна схема змісту лекції

#### План:

1. Визначення поняття біодоступності.
2. Фактори, що впливають на біологічну доступність ліків.
3. Вплив шляхів введення на біодоступність.
4. Вплив температури тіла і навколишнього середовища
5. Вплив віку і статі людини.
6. Вплив біоритмів.
7. Вплив магнітного поля і метеорологічних факторів.
8. Вплив патологічних процесів та індивідуальних особливостей організму.
9. Вплив алкоголю.
10. Вплив куріння .  
Вплив взаємодії лікарських засобів на біодоступність.

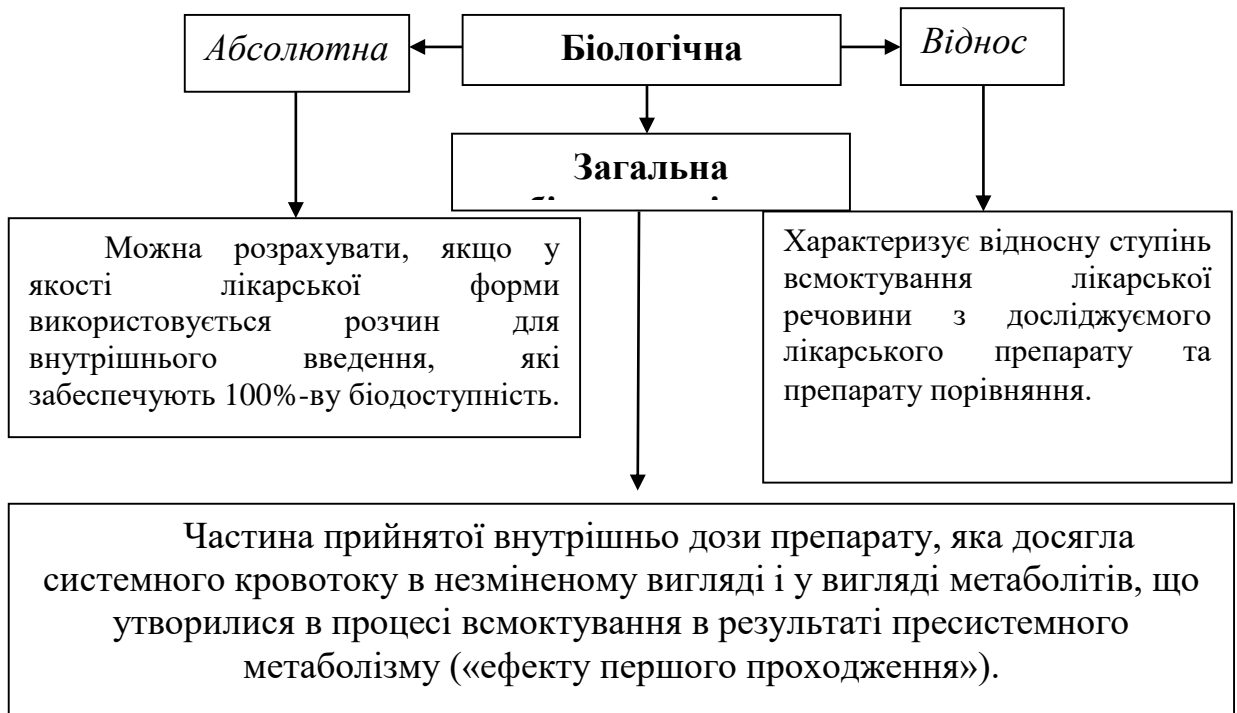
#### Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)

Біофармація поряд з тестом фармацевтичної доступності пропонує встановлювати специфічний критерій для оцінки впливу фармацевтичних факторів на всмоктуваність лікарського засобу - *біологічну доступність* - ступінь, в якій лікарська речовина всмоктується з місця введення в системний кровоток і швидкість, з якою цей процес відбувається.

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%.

**Біологічна доступність** - ступінь, в якій лікарська речовина всмоктується з місця введення в системний кровоток і швидкість, з якою цей процес відбувається.

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, призначеній в тій же дозі, але у вигляді стандартної лікарської форми (Б), тобто  $БД = (A : B) * 100$



### Фактори, що впливають на біологічну доступність ліків

- Вплив шляху введення
- Вплив температури тіла і навколишнього середовища
- Вплив віку і статі людини
- Вплив магнітного поля і метеорологічних факторів
- Вплив патологічних процесів та індивідуальних особливостей організму
- Вплив алкоголю
- Вплив куріння
- Вплив взаємодії лікарських засобів на біодоступність

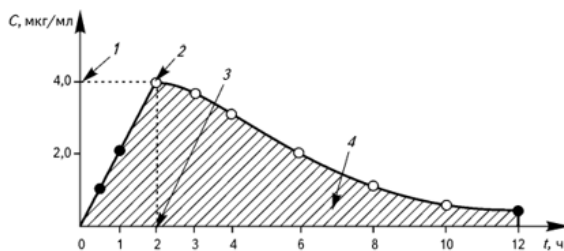


Відповідно до рекомендацій ВООЗ ООН мірою біологічної доступності є ставлення (у відсотках) кількості всмоктування лікарської речовини, призначеної в досліджуваній лікарській формі (А), до кількості всмоктування тої ж лікарської речовини, призначеної в тій же дозі, але у вигляді стандартної лікарської 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.

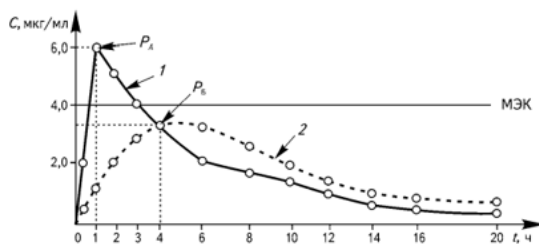
Основні параметри фармакокінетики, які використовуються при вивченні біодоступності лікарських препаратів, представлені на мал. 1.



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

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

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.

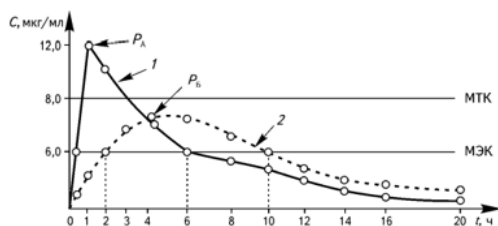


- 1 - лікарська форма А; 2 - лікарська форма Б;
- Р - пік концентрації лікарської речовини;
- МЕК - мінімальна ефективна концентрація

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

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.



1 - лікарська форма А;  
 2 - лікарська форма Б;  
 P - пік концентрації лікарської речовини;  
 AUC<sub>A</sub> = 34,4 (мкг / мл)-год, AUC<sub>B</sub> = 34,2  
 (мкг / мл)-год

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):

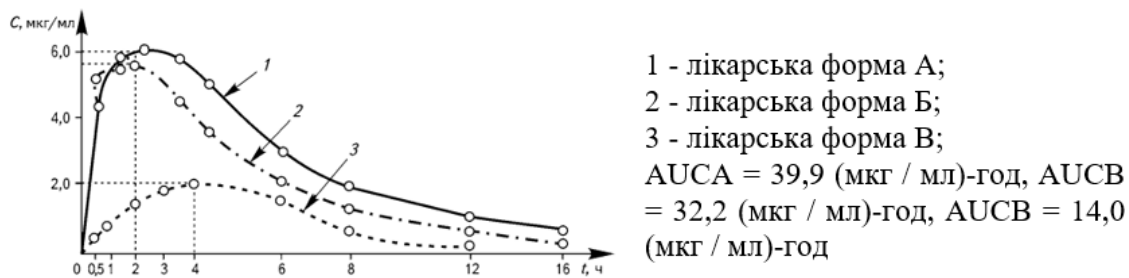
Другим важливим параметром є час досягнення максимальної концентрації речовини у біологічній рідині P, оскільки відображає швидкість всмоктування речовини і швидкість настання терапевтичного ефекту. З мал. 3. випливає, що P при використанні лікарської форми А досягається через 1 годину, а в лікарській 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:

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.

### 1. Фактори, що впливають на біологічну доступність ліків

Лікарський препарат відразу потрапляє в системний кровоток тільки при внутрішньосудинному введенні. При всіх інших способах введення цьому передують 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.

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 відстають 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.

## **2. 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 жовчю для забезпечення процесу травлення.

В період прийому їжі і після нього кисле середовище шлунку досягає  $\text{pH} = 2,9 \dots 3,0$ , а тонкого кишечника -  $8,0 \dots 8,4$ , 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 аспірину разом з їжею збільшує кількість препарату, що перетворюється в форму солі, швидкість його всмоктування в шлунку знижується до значень, приблизно співпадаючих зі швидкістю всмоктування аспірину в тонкому кишечнику, а біодоступність в цілому знижується.

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.

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, щавлі, шпинаті), стерини, фітостерини, іони важких металів та інші хімічні і фармакологічно активні речовини. 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, багатой жирами, значно збільшується всмоктування багатьох лікарських речовин, особливо жиророзчинних, наприклад протиглістних, антикоагулянтів, сульфаніламідів, гризеофульвіну, анаприліну, дифеніну, жиророзчинних вітамінів А, D, Е, 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.

#### **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 нітрофуранов, саліцилатів.

При підсолоджування 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. 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.

#### **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, мінаючи 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.

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.

### **3. Вплив температури тіла і навколишнього середовища**

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.

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.

### **4. 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 рефлекс, які виникають, ведуть до швидкого очищення кишечника і зменшення біодоступності препаратів.

### **5. 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 неспанья. 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).

Протягом доби спостерігається неоднакова чутливість організму до оптимальних і токсичних доз ліків. В експерименті встановлено 10-кратна різниця летальності щурів від еленіуму 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).

### **7. 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 кровоносних 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.

### **8. 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.

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.

## **9. 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 ендогенних 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.

## **10. 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. 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.

### **11. Вплив взаємодії лікарських засобів на біодоступність**

Під такою взаємодією розуміють якісну і кількісну зміну ефекту одного лікарського засобу під впливом іншого. З практичної точки зору важливо пам'ятати, що навіть фармакологічно індиферентні складові частини лікарського засобу можуть вступати у взаємодію з іншою речовиною, впливаючи на його біодоступність. Лікарський засіб також здатен вступати в своєрідну взаємодію з самим собою. При повторному прийомі він може індукувати мікросомальне окислення чужорідної речовини і тим самим прискорювати свій власний метаболізм (класичний приклад — барбітурати). Ліки можуть також погіршувати свій власний вплив на органи (прикладом може служити виникнення опіатної толерантності). У клінічній практиці явище взаємодії ліків необхідно постійно враховувати з наступних причин:— майже кожен госпіталізований хворий під час перебування в стаціонарі отримує кілька лікарських препаратів (іноді налічується до 40! речовин, призначених одному пацієнтові), численні готові лікарські препарати являють собою комбінацію двох і більше речовин, значне число хворих, які перебувають на амбулаторному лікуванні, споживають такі ліки, як проносні засоби, анальгетики, снодійні та ін. З усіх можливих взаємодій тільки близько 1— 10 % становлять ризик розвитку небажаних ефектів, однак ризик взаємного зниження ефективності істотно вище. До нових повідомлень про лікарські взаємодії завжди слід ставитися дуже уважно. Кількість можливих взаємодій на перший погляд надзвичайно велика, хоча клінічне значення мають далеко не всі. Розрізняють три види взаємодій: фармацевтична, фармакокінетична і фармакодинамічна.

**Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:**

**Питання:**

1. Біофармація як наукова дисципліна і її значення при розробці складу і технології лікарських форм.
2. Історія розвитку біофармації.
3. Основні поняття і терміни біофармації.

## **Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:**

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

### **Питання для самоконтролю:**

1. Біофармація як наукова дисципліна і її значення при розробці складу і технології лікарських форм.
2. Історія розвитку біофармації.
3. Основні поняття і терміни біофармації.
4. Основні завдання біофармації на сучасному етапі та їх роль для практичної охорони здоров'я.
5. Поняття про фармацевтичні фактори, що впливають на терапевтичну ефективність лікарських засобів, їх класифікація.
6. Фізичний стан лікарських і допоміжних речовин в лікарських формах і його вплив на швидкість вивільнення і всмоктування препаратів.
7. Вплив агрегатного стану лікарських засобів на фармакологічна дія.
8. Вплив ступеня дисперсності лікарських речовин на терапевтичну дію лікарських препаратів.
9. Вплив кристалічної структури і поліморфізму лікарських речовин на фармакологічну активність лікарських препаратів.
10. Вплив природи розчинника, розчинності, ступеня в'язкості і рН середовища на всмоктування лікарських засобів.
11. Ступінь чистоти лікарського препарату і її вплив на фармакотерапію.
12. Залежність терапевтичної активності лікарських засобів від виду і якості упаковки.

### **Список використаних джерел:**

#### **Основна література:**

13. 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. Днепр: ЧМП «Экономика». 2018.- 250 с.
14. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
15. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
16. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
17. 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.



18. 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.: «МОРИОН», 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.
- 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.

### **Лекція № 8**

**Тема:** «Вплив шляху введення та простої хімічної модифікації лікарських препаратів на процес їх всмоктування» - 2 год.

**Актуальність теми:** біофармації – одна з фундаментальних природничих наук. Вона допомагає зрозуміти природні явища, бере участь у формуванні світогляду кожної людини. Біофармації являє собою теоретичну базу, необхідну для вивчення спеціальних дисциплін, прищеплює навички прогнозування властивостей та реакційної активності лікарських речовин, які використовують у фармації та медицині.

**Мета:** засвоїти теоретичний матеріал та набути практичні навички з врахування впливу різноманітних екзогенних та ендогенних факторів на біологічну доступність лікарських препаратів; знати їх класифікацію та механізми впливу на біодоступність і можливість запобігання дії небажаних факторів у технологічному процесі.

**Основні поняття:** Біофармація, LADMER, ефективність, еквівалентність, фармакокінетика.

#### **План і організаційна структура лекції:**

<b>№№ п.п.</b>	<b>Основні етапи лекції та їх зміст.</b>	<b>Цілі у рівнях абстракції.</b>	<b>Тип лекції, оснащення лекції.</b>	<b>Розподіл часу.</b>
--------------------	--	--	--	---------------------------

1	2	3	4	5
I	<p><b><i>Підготовчий етап</i></b></p> <p>Визначення 1. навчальних цілей.</p> <p>Забезпечення 2. позитивної мотивації.</p> <p><b><i>Основний етап</i></b></p> <p>Викладення лекційного матеріалу.</p>	I	Лекція комбінова	1%
II	<p>План:</p> <p>3. 12. Типи фармацевтичних факторів, які впливають на біодоступність..</p> <p>13. Фізичний стан лікарських речовин біофармації.</p> <p>14. Подрібнення лікарських речовин</p> <p>15. Поліморфізм лікарських речовин</p> <p>16. Розчинність лікарських речовин</p> <p>17. Хімічна модифікація</p> <p>18. Допоміжні речовини</p> <p>19. Види лікарської форми та шляхи її введення в організм</p>	II	Слайди	90%
				2%
				3%
				2%

III	<p>20.Технологічні процеси</p> <p><i>Заключний етап</i></p> <p>Резюме лекції, загальні висновки.</p> <p>Відповіді лектора на можливі запитання.</p> <p>Завдання для самопідготовки студента.</p>	III	Список літератури, питання, завдання.	
-----	--	-----	---------------------------------------	--

### Структурно-логічна схема змісту лекції

#### План:

1. Характеристика фармацевтичних факторів, що впливають на біодоступність.
2. Оптимальна ступінь дисперсності лікарських речовин.
3. Оптичні, електрофізичні властивості активної речовини.
4. Приклади поліморфізму лікарських речовин.
5. Умови утворення різних поліморфних модифікацій.
6. Вплив допоміжних речовин на модифікацію фармакокінетичних показників лікарських препаратів.
7. Вплив технологічних процесів на біодоступність.
8. Вплив лікарської форми і шляхів її введення в організм на біодоступність

#### **Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)**

**Біофармація** (біофармація) — наука, яка вивчає діалектичні взаємозв'язки ліків як фізико-хімічних систем та макроорганізму як біологічної системи з урахуванням змінних фармацевтичних та біологічних чинників, що супроводжують транспортування ліків і суттєво впливають на ефективність фармакотерапії. Кінцеве і головне завдання Біофармація пов'язане з оптимізацією дії ліків — підвищення їх терапевтичної активності й безпеки шляхом створення оптимальних за складом, властивостями й видом лікарської форми. Тому як науковий напрямок вона тісно пов'язана з фармацевтичною технологією, фармакокінетикою, фармакологією та токсикологією. Термін «біофармація» прийнятий у 1961 р. головним чином завдяки роботам J. Levi і J. Wagner, присвяченим встановленню явища терапевтичної нееквівалентності

ліків, які повністю відповідали вимогам фармакопеї та іншим специфікаціям, мали однаковий склад, тотожні лікарські форми, але відрізнялися за методами виготовлення або використаними допоміжними речовинами. Пояснити терапевтичну нееквівалентність таких ліків було неможливо без докорінного перегляду всієї спадщини фармації і формування нового фармацевтичного мислення. Такий новий погляд щодо дії ліків був згодом сформульований у вигляді біофармацевтичної концепції, яка базувалась на точних експериментальних даних, отриманих за допомогою високочутливих методів та впровадження нової техніки (приладів) у медико-біологічні та фармацевтичні дослідження. Цією концепцією було визнано біологічну значимість впливу змінних фармацевтичних чинників на прояв терапевтичної ефективності ліків, які слід урахувати на етапі формування їх складу та виробництва. Тому фармацевтичні чинники часто називають «технологічними» або «виробничими».

Вплив фармацевтичних та біологічних (фізіологічних, біохімічних) змінних чинників можна простежити за такою фармакокінетичною схемою дії пероральних ліків: кількість лікарської речовини у ЛП → вивільнення та її кількість у місці всмоктування → біотрансформація та кількість лікарської речовини (метаболітів) у кров'яному руслі і тканинах → екскреція лікарської речовини (метаболітів) різними шляхами (через нирки, ШКТ, легені, шкіру) з організму. Наведена схема демонструє тісний взаємозв'язок усіх змінних чинників та їх вплив на ефективність ліків. Перш ніж абсорбуватися, лікарська субстанція повинна вивільнитися з певної лікарської форми (таблетки, супозиторія, мазі тощо), продифундувати до поверхні всмоктування. Саме на цьому етапі технологічні чинники зумовлюють швидкість та повноту вивільнення речовини з фармацевтичної системи, яка залежить від її складу, технології та властивостей. Сам процес всмоктування (див. *Абсорбція ліків*) переважно є також дифузійним і залежить від багатьох чинників як технологічного, так і біологічного (вік, стать, стан організму тощо) характеру. Біохімічні чинники домінують на завершальному етапі — екскреції активної речовини (метаболітів) з організму. Вивчення біохімічних чинників (прерогатива фармакогенетики) є важливим для оцінки ферментативної повноцінності і

ступеня активності відповіді організму на введення ЛП, до складу яких входять певні лікарські речовини. Отже, ефективність ліків може бути визначена тільки при вивченні як фармацевтичних, так і біологічних змінних чинників, кожний з яких зумовлює домінуючий вплив на окремих етапах їх «життя», починаючи зі створення та виробництва і закінчуючи раціональним використанням (див. *Взаємодія ліків, Взаємодія ліків та їжі, Лікувальне харчування*). Тому спеціальними біофармацевтичними дослідженнями є вивчення впливу на ефективність ЛП таких фармацевтичних чинників, як хімічного (див. *Проста хімічна модифікація*) та фізичного стану активних речовин, оптимальне використання допоміжних речовин, виду лікарської форми і технологічних операцій та процесів.

Фізичний стан активної речовини з точки зору біофармацевтичної концепції — сукупність її властивостей: здатність до поліморфізму, дисперсність; оптичні, електрофізичні та інші характеристики (агрегатний стан, фільність, форма кристалів тощо), які зумовлюють інтенсивність процесів розчинення, дифузії, фазового переходу, всмоктування тощо, що, в свою чергу, впливає на біодоступність (див. *Біологічна доступність*). Найбільш суттєвими з цієї групи чинників є поліморфізм, дисперсність та оптична активність.

Поліморфізм — це здатність речовин утворювати декілька кристалічних модифікацій, ідентичних у хімічному відношенні, але різних за кристалічною структурою, внаслідок чого вони мають різні фізичні властивості. Утворення численних поліморфних модифікацій пояснюється різними умовами перебігу технологічних процесів (температура, тиск, природа розчинника, характер наявних домішок тощо) при отриманні активних речовин, особливо при кристалізації та очищенні, сушінні, подрібненні, грануляції, таблетуванні. Це підтверджує необхідність дотримання певних вимог Належної виробничої практики при їх отриманні. Явище поліморфізму має широке розповсюдження в природі серед багатьох органічних речовин, особливо серед гормонів, антибіотиків, сульфаніламідів, похідних барбітурової і саліцилової кислот та ін. Так, рибофлавін та норсульфазол мають по 2, кортизон ацетат — 5, ацетилсаліцилова кислота — 6 поліморфних форм, які мають різну розчинність,

$T_{пл}$ , стійкість до окиснення та деструктивних процесів тощо. Така відмінність за фізичними властивостями, в свою чергу, впливає як на швидкість і ступінь абсорбції діючих речовин, так і на стабільність ЛП. Знання явища поліморфізму є важливим розділом біофармації і дозволяє активно впливати на ефективність фармакотерапії.

Про те, що *дисперсність активних речовин* може впливати на швидкість їх розчинення та всмоктування, відомо давно, але наукове трактування медичної значимості цього чинника було сформульоване в період досліджень випадків терапевтичної нееквівалентності ліків. Подрібнення речовини приводить до збільшення площі поверхні, а отже, і до збільшення вільної поверхневої енергії (сили неврівноважених молекулярних сил на поверхні речовини). За другим законом термодинаміки кожне тіло прагне до зменшення вільної поверхневої енергії. У зв'язку з цим тонкоподрібнені діючі речовини краще розчиняються, всмоктуються, краще адсорбують виділення шкіри тощо, тобто прагнуть до насичення вільної поверхневої енергії та мають більшу терапевтичну активність незалежно від того, в якій лікарській формі вони знаходяться. Доведено, що анальгезивна дія мікронізованих часток ацетилсаліцилової кислоти у 2 рази вища, ніж часток, отриманих при звичайному механічному подрібненні; це справедливо й для багатьох активних речовин з антикоагуляційною, антисептичною, діуретичною та іншою дією. При застосуванні однакових доз сульфадимезину мікронізованого та звичайно подрібненого визначається в крові на 40% більше в першому випадку, а максимум концентрації спостерігається на 2 год раніше. Чим менший розмір часток хлорамфеніколу, тим швидше він накопичується у кров'яному руслі, а при молекулярному стані дисперсності (в ПЕГ 400) його терапевтична активність підвищується в декілька разів. Проте в деяких випадках підвищення ступеня дисперсності активних речовин (при пероральному застосуванні пеніциліну, еритроміцину) може призвести до зниження терапевтичної активності ліків, що пояснюється підсиленням процесів їх гідролітичної деструкції або зниженням стабільності в присутності біологічних рідин та інших компонентів ШКТ. Спостерігаються випадки, коли з підвищенням дисперсності діючої речовини збільшуються небажані токсичні

реакції (нітрофурантіон) або, навпаки, коли подразнення слизової оболонки травного тракту значно зменшується (ацетилсаліцилова кислота). Тому при виробництві ліків у кожному конкретному випадку вихідна субстанція повинна подрібнюватись до такого ступеня, при якому забезпечується оптимальна лікувальна ефективність і виявляється мінімальна небажана побічна дія ліків.

Оптичні, електрофізичні властивості активної речовини також впливають на прояв їх фармакологічної активності. Між оптичними ізомерами хлорамфеніколу та синтоміцину немає хімічної різниці, що підтвердить і хімічний аналіз, але в клінічній практиці виявлено у 2 рази вищу ефективність хлорамфеніколу, ніж синтоміцину. А лівообертальний ізомер пропілнорадреналіну виявляє бронхорозширювальний ефект навіть у 800 разів вищий за його правообертальний ізомер. Отже, фармакологічна активність речовини визначається не тільки будовою та розміром (масою) молекули, але і її структурними та стеричними (положенням окремих замісників молекули у просторі) властивостями. Так, транс-амін (гранілципромін) виявляє антидепресивну дію зі збуджувальним ефектом, тоді як цис-амін зберігає антидепресивну дію, але є транквілізуючим компонентом і є менш токсичним, що дуже цінується в практичній медицині. При всмоктуванні крізь ліпідний бар'єр (стілки шлунка, кишечника, шкіри) помітний вплив має *ступінь іонізації, коефіцієнт розподілу діючої речовини* тощо. Безводні модифікації теofilіну, кофеїну, ампіциліну, деяких гормонів більш стабільні, швидше розчиняються (не витрачається енергія на руйнування кристалів) та всмоктуються, забезпечуючи більш високу концентрацію речовини в біорідинах порівняно з відповідними кристалогідратами.

Допоміжні речовини — це велика група матеріалів природного і синтетичного походження, за допомогою яких отримують різні лікарські форми, де вони зумовлюють технологічні, споживчі, економічні характеристики та терапевтичну ефективність ліків. До деяких лікарських форм (мазі, супозиторії та ін.) вони входять у великих кількостях і суттєво впливають на прояв лікувальної дії ліків. Найбільшим досягненням біофармації є відмова від домінуючого поняття ролі допоміжних речовин як індиферентних

формоутворювачів. Будучи своєрідними носіями (матрицею), допоміжні речовини здатні взаємодіяти як з діючими речовинами (див. *Взаємодія допоміжних речовин*), так і зовнішнім середовищем (вмістом ШКТ, стінками судин, тканинною рідиною, киснем повітря тощо) у процесі виготовлення, зберігання та застосування ЛП. Залежно від характеру взаємодії між компонентами фармацевтичної системи її ефективність може суттєво змінюватись або не змінюватись (таблиця). Тому неприпустиме необґрунтоване сполучення діючих та допоміжних речовин. Необхідно вивчати їх можливу взаємодію та вплив останньої на прояв ефективності і стабільності ЛП.

Таблиця. Вплив взаємодії діючих і допоміжних речовин на прояв ефективності ліків

<b>Діюча речовина</b>	<b>Допоміжна речовина</b>	<b>Ефективність фармацевтичної системи</b>
Фенобарбітал натрію	ПЕГ 4000	Відсутня
Барбітал-натрію	ПЕГ 4000	Присутня
Хлорамфенікол	Полівініл-піролідон	Нижча, ніж у антибіотика
Хлорамфенікол	ПЕГ 400	Вища в десятки разів, ніж у антибіотика

Одним із головних завдань біофармацевтичних досліджень є вивчення селективного впливу допоміжних речовин на модифікацію фармакокінетичних показників ЛП та отримання його оптимальної лікарської форми. Наукове обґрунтування раціонального використання допоміжних речовин має значення при розробленні складу будь-яких ліків, особливо ліків для дітей та геріатричних хворих, прогнозуванні їх дії та стабільності.

Лікувальну значимість виду лікарської форми як структурної одиниці не тільки товарознавства, але й фармакотерапії було висвітлено у другій половині минулого століття. Раніше вона характеризувала основні показники



(стабільність, тотожність та кількість субстанції в ЛП) офіційної специфікації, а також зручність застосування ліків, точність дозування, зовнішній вигляд, запах, смак, економічність (комплектність, умови транспортування, зберігання) та деструкції (розпаданя, термін повної деформації). Сьогодні, не відкидаючи зазначених характеристик, лікарська форма має нове тлумачення як чинник, що зумовлює зручність застосування і зберігання ЛП, забезпечує його оптимальний терапевтичний ефект при мінімальній небажаній дії, а також оптимальні умови для вивільнення з подальшим всмоктуванням діючої речовини. Цьому підпорядковані усі інші вимоги до лікарської форми як основного «реалізатора» фармакотерапевтичного ефекту (тому забороняється її емпіричний вибір або необґрунтована заміна). На сьогодні відомі випадки, коли тільки вид оптимальної лікарської форми дозволяє забезпечити бажаний результат та уникнути небажаної побічної дії ЛП.

Під технологічними процесами розуміють цілеспрямовані виробничі дії: технологічні прийоми та перколяції, пов'язані з обробкою (переробкою) вихідної сировини (АФІ, допоміжних речовин, ЛРС), напівпродуктів, які використані при одержанні ЛП у певній лікарській формі. Б.ф. вимагає теоретичного обґрунтування впливу використаних технологічних процесів на фармакокінетичні та фармакодинамічні показники готового продукту (ЛП). Доведено, що навіть найпростіші технологічні прийоми можуть суттєво впливати на характер дії ліків. Так, змінюючи температуру при змішуванні масляного дисперсійного середовища і водної дисперсної фази, можна отримати охолоджувальну дію різної сили псевдоемульсій та кольд-кремів. Додавання ВМС до очних крапель змінює їх в'язкість, адгезивну здатність і термін контакту із слизовою оболонкою, внаслідок чого збільшується термін їх терапевтичної дії. Покриття таблеток, драже, гранул оболонками дозволяє уникнути подразливої дії на слизову оболонку, захистити діючу речовину від деструктивного впливу різних чинників зовнішнього середовища, або локалізувати її місце вивільнення та створити більш високу концентрацію в шлунку або кишечнику, що має певне значення при застосуванні проносних, глистогінних та інших ЛП, або отримати ліки пролонгованої дії.

Таким чином, біофармацевтична концепція збагатила фармацевтичну технологію новими теоретичними положеннями та ідеями щодо раціонального використання діючої речовини з метою створення таких ЛП, які б максимально відповідали вимогам сучасної фармакотерапії. В освітньому напрямку вона вимагає підготовки фармацевтичних кадрів з ширшим медичним світоглядом та постійного удосконалення професійних знань. Виходячи з цього, біофармацію необхідно вважати сучасною фармацевтичною теорією, знання основних положень якої є обов'язковим для усіх фахівців цієї галузі.

Різноманітні фактори впливу на біологічну доступність лікарських препаратів суттєво змінюють ступінь їх терапевтичного ефекту. Вони можуть підсилювати його або, навпаки, зменшувати. Окрім цього, фармацевтичні фактори можуть усувати побічну дію лікарського препарату або сприяти її проявам. Від фармацевтичних факторів залежать процеси всмоктування, біотрансформації і елімінації препаратів з організму. Тому при розробці складу і технології нових лікарських препаратів та удосконаленні існуючих необхідно враховувати можливий вплив фармацевтичних факторів на їх фармакодинаміку і фармакокінетику.

**Фармацевтичні чинники**, які впливають на ступінь і тривалість фармакологічної дії ЛП, поділяють на 5 основних груп: фізичний стан лікарських речовин, проста хімічна модифікація, допоміжні речовини, вид лікарської форми і шляхи її введення в організм, технологічні процеси. Всі ці чинники суттєво змінюють ступінь терапевтичного ефекту ЛП. Вони можуть посилювати або, навпаки, зменшувати його. Крім того, Ф.ч. можуть усувати побічну дію ЛП або сприяти її проявам. Від Ф.ч. залежать процеси всмоктування, біотрансформації та елімінації препаратів з організму. Тому при розробленні складу і технології нових ЛП та вдосконаленні існуючих необхідно враховувати можливий вплив Ф.ч. на їх фармакодинаміку та фармакокінетику. Фізичний стан лікарської речовини містить такі чинники, як розмір часток (дисперсність), агрегатний стан, оптична активність, поверхневий натяг, рН розчину, поліморфізм та ін. Проста хімічна модифікація лікарської речовини — стан, при якому одна й та ж сама лікарська речовина використовується в різних хімічних формах: сіль, кислота,

основа, ефір, комплексна сполука та ін. Допоміжні речовини, які застосовують у технології ЛП, також впливають на фармакологічну дію, при цьому має значення їх природа і кількість. Тому із існуючого широкого асортименту допоміжних речовин їх вибір повинен бути індивідуальним для кожного препарату. Оптимальна активність ЛП досягається призначенням його в раціональній лікарській формі, яка, у свою чергу, визначає шлях уведення. Технологічні процеси (операції, обладнання), які застосовуються при приготуванні ЛП, також змінюють силу його терапевтичної дії. Спосіб одержання ЛП визначає його стабільність, тобто тривалість зберігання та якість, впливає на його біотрансформацію в організмі. Недотримання певних умов технології виробництва призводить до виникнення терапевтичної нееквівалентності.

**Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:**

**Питання:**

1. Класифікація допоміжних речовин і їх роль при приготуванні лікарських форм.
2. Вплив природи допоміжних речовин на швидкість всмоктування лікарських засобів і їх терапевтичну ефективність.
3. Сучасні методи визначення ефективності лікарських препаратів.

**Загальне матеріальне та навальное-методичне забезпечення лекції:**

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
  - ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

**Питання для самоконтролю:**

1. При приготуванні олійної емульсії фармацевт у ступку відважив камфору, розтер її з декількома краплями спирту етилового, додав твін-80, воду очищену та олію рицинову. Ретельно перемішав товкачиком. Оцініть

правильність дій фармацевта.

2. Лікар прописав хворому мазь сірчану 33% для лікування корости, фармацевт приготував мазь на вазеліні. Укажіть помилку фармацевта

3. Фармацевт старанно розтер вісмуту субнітрат з частиною води, додав решту води. Частину готової суспензії змішав з цукровим сиропом і все переніс у відпускний флакон. Видайте критичну оцінку його діям.

### **Список використаних джерел:**

#### **Основна література:**

19. 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. Днепр: ЧМП «Экономика». 2018.- 250 с.

20. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.

21. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.

22. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.

23. 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.

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

#### **Додаткова література:**

3. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с

4. 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.

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.

### **Лекція № 9-10**

**Тема:** «Молекулярна маса, розчинність, кислотність, лужність, агрегатний стан та поліморфізм як фізико - хімічні фактори, що впливають на біодоступність ліків» - 4 год.

**Актуальність теми:** біофармації – одна з фундаментальних природничих наук. Вона допомагає зрозуміти природні явища, бере участь у формуванні світогляду кожної людини. Біофармації являє собою теоретичну базу, необхідну для вивчення спеціальних дисциплін, прищеплює навички прогнозування властивостей та реакційної активності лікарських речовин, які використовують у фармації та медицині.

**Мета:** Набути практичних навичок прогнозування впливу фізикохімічних факторів на фармакокінетичні характеристики, динаміку біодоступності, терапевтичну дію лікарських засобів та стабільність лікарських препаратів в процесі зберігання. Опанувати методи визначення основних фізикохімічних властивостей, які впливають на біодоступність лікарських засобів. Вміти проаналізувати можливий вплив речовини на організм з урахуванням певних кількісних характеристик.

**Основні поняття:** Молекулярна маса, розчинність лікарських засобів..

**План і організаційна структура лекції:**

№№ п.п.	Основні етапи лекції та їх зміст.	Цілі у рівнях абстракції.	Тип лекції, оснащення лекції.	Розподіл часу.
1	2	3	4	5
I	<b>Підготовчий етап</b>	I		
1.	Визначення навчальних цілей.		Лекція комбінова	1%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			2%
	<b>Основний етап</b>			
	Викладення лекційного матеріалу.			90%
II	План:	II	Слайди	
3.	1. Лікарські речовини, що добре розчиняються і добре всмоктуються. Для			

III	<p>таких речовин не потрібно визначати тест «розчинення», тому що діюча речовина протягом кількох хвилин переходить в розчин. 2. Лікарські речовини, що добре розчиняються, але погано всмоктуються. 3. Лікарські речовини, що погано розчиняються, але добре всмоктуються.</p> <p><b>Заключний етап</b></p> <p>Резюме лекції, загальні висновки.</p> <p>Відповіді лектора на можливі запитання.</p> <p>Завдання для самопідготовки студента.</p>	III	Список літератури, питання, завдання.	2% 3% 2%
-----	---	-----	---------------------------------------	----------------

**Структурно-логічна схема змісту лекції**

## **План:**

1. Лікарські речовини, що добре розчиняються і добре всмоктуються. Для таких речовин не потрібно визначати тест «розчинення», тому що діюча речовина протягом кількох хвилин переходить в розчин.
2. Лікарські речовини, що добре розчиняються, але погано всмоктуються.
3. Лікарські речовини, що погано розчиняються, але добре всмоктуються.

## **Зміст лекційного матеріалу (текст лекції)**

Молекулярна маса та розчинність лікарських засобів - важливі фізикохімічні фактори, що впливають на всмоктування, розподіл та екскрецію лікарської речовини. Від розчинності залежить ступінь всмоктування та обрання відповідного шляху введення лікарського препарату. Виділяють чотири групи лікарських речовин за розчинністю і всмоктуваністю: 1. Лікарські речовини, що добре розчиняються і добре всмоктуються. Для таких речовин не потрібно визначати тест «розчинення», тому що діюча речовина протягом кількох хвилин переходить в розчин. 2. Лікарські речовини, що добре розчиняються, але погано всмоктуються. 3. Лікарські речовини, що погано розчиняються, але добре всмоктуються. Для попередження нерозчинності речовин в рідких лікарських формах можна використати просту хімічну модифікацію: Прикладом впливу простої хімічної модифікації може бути використання активних речовин у вигляді кислот, лугів, солей, етерів тощо, у структурі яких не змінюється відповідальна за фармакологічну дію частина молекули. Для покращення розчинності використовують: а) заміну нерозчинної лікарської речовини її фармакологічним аналогом (кодеїну - кодеїну фосфатом, теофіліну - еуфіліном, барбіталу - бірбіталомнатрію, еритроміцину його ефіром - пропіонатом еритроміцину, натрієвої солі бензилпеніциліну - калієвою сіллю, аскорбінової кислоти аскорбінатом натрію); б) додавання допоміжних речовин, здатних покращити розчинність за рахунок комплексоутворення (наприклад, калію йодиду для розчинення кристалічного йоду у водних і спиртових розчинах); в) додавання речовин, що створюють оптимальне значення рН (натрію гідрокарбонату, кислоти борної, буферних розчинів). Отже, вивчення простої

ОНМедУ, кафедра Технології ліків Практичне заняття №10. «Молекулярна маса, розчинність, кислотність, лужність, агрегатний стан та поліморфізм як фізико-хімічні фактори, що впливають на біодоступність ліків.» Методична розробка практичного заняття, ОПП «Фармація, промислова фармація», 5 курс, фармацевтичний факультет, Дисципліна: «Біофармація» стр. 2 хімічної модифікації активної речовини дозволяє підвищити ефективність фармакотерапії шляхом покращення біодоступності. 4. Лікарські речовини, що погано розчиняються та погано всмоктуються. Для цієї групи препаратів переважно використовувати парентеральні способи введення. Серед фізико-хімічних характеристик лікарських речовин, що впливають на всмоктування та екскрецію, велике значення має відносна молекулярна маса. Наприклад, за даними Нігом та співавторів із сечею виділяються тільки речовини, що мають молекулярну масу меншу за 300. У випадках коли молекулярна маса речовини більше 300, пропорційна частина лікарського препарату виділяється з жовчю. Одним з показників здатності речовини проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр крім молекулярної маси є полярність поверхні молекул. Істотний вплив на шляхи біотрансформації лікарського засобу може мати проста хімічна модифікація. Нова функціональна група, введена в молекулу речовини, у результаті хімічних реакцій, що протікають в організмі, може змінити його розчинність та, в свою чергу, характер і силу терапевтичної дії як убік підвищення його фармакологічної активності (проліки), так і убік його зниження. При цьому змінюється ефект першого проходження через печінку, що є основним органом метаболізму більшості лікарських препаратів. У результаті метаболізму речовина може стати електрофільною по хімічній природі і взаємодіяти з біологічними макромолекулами, викликаючи токсичні явища, мутагенез, канцерогенез і т.п. Прикладом простої хімічної модифікації може бути переведення в солі. Наприклад, алкалоїд хінін-основа може бути переведений в солі: сульфат, хлорид, бромід. Їх розчинність різна і становить 1:800, 1:34, 1:16 відповідно, що, в свою чергу, визначає неоднакову біодоступність та вираженість протималярійної дії. Фармацевтична промисловість випускає наступні лікарські форми хініну гідрохлориду: таблетки по 250 і 500 мг і 50%



розчин в ампулах по 1 мл. Хініну гідробромід, розчинність якого в два рази вище, ніж у хініну гідрохлориду, через можливість побічної дії - явища «бромізму» практично не використовують. Істотний вплив на екскрецію має рН лікарських препаратів. Препарати, що мають кислотні властивості, швидко виводяться при лужній реакції сечі. І навпаки, слабкі основи - при кислому середовищі сечі. Наприклад, елімінація морфіну гідрохлориду, кодеїну фосфату, хініну сульфату, новокаїну збільшується при кислій реакції сечі, а в лужному середовищі швидше виводяться похідні барбітурової кислоти, саліцилатів і сульфаніламідні препарати.

**Ефективність ліків** (лат. *Effectus* — дія або *efficio* — дію) — показник, що характеризує суму позитивних ефектів прояву бажаної лікувальної дії певного ЛП. Терапевтична дія ліків визначається їх якісним і кількісним складом, який формується в процесі розроблення та виробництва й оцінюється під час доклінічного вивчення та клінічних випробувань і зазвичай доповнюється певними технологічними стандартами виробництва й контролю якості. Ефективність, як і безпека, є основними показниками їх якості, за які несе відповідальність власник реєстраційного посвідчення в порядку чинного законодавства, що є ресурсом для здійснення фармаконагляду.

Чинники, від яких залежить ефективність ліків, поділяються на *основні* [хімічна будова, мол. м., доза, ступінь гідратації, структурні, просторові (положення окремих замісників молекули), електрофізичні (ступінь іонізації, коефіцієнт розподілу в біорідині) та інші характеристики АФІ] та *другорядні (перемінні) чинники*, які можуть суттєво впливати як на якісні, так і кількісні показники Е.л. Відповідно до біофармацевтичної концепції усі перемінні чинники мають біологічну значущість впливу на Е.л. і, в свою чергу, поділяються на фармацевтичні (технологічні, виробничі) та біологічні (фізіологічні та біохімічні), які мають тісний взаємозв'язок і зумовлюють швидкість і повноту вивільнення та всмоктування АФІ з фармацевтичної системи.

На етапі створення й виробництва ліків домінують такі фармацевтичні чинники: *фізичний стан АФІ* (здатність до поліморфізму, дисперсність, агрегатний стан, фільність, форма кристалів тощо), зумовлюючий інтенсивність

процесів дифузії (вивільнення та всмоктування), що впливає на біодоступність *Оптимальне поєднання АФІ з допоміжними речовинами*, впливає на технологічні, споживчі, економічні характеристики та терапевтичну дію; *науково обґрунтований вибір технології та виду лікарської форми*, які забезпечують передбачені фізико-хімічні, фармакокінетичні та фармакодинамічні показники ЛП або контрольоване вивільнення та адресну доставку АФІ, дозволяють уникнути небажаного впливу чинників зовнішнього середовища, забезпечують зручність застосування та зберігання ЛП.

На ефективність ліків суттєво впливають також пов'язані між собою *біологічні* (фізіологічні та біохімічні) перемінні чинники (вік, стать, маса тіла, імунний статус, генетичні особливості пацієнта; наявність у ШКТ корисної мікрофлори та активність ферментів, коферментів і вітамінів, наявність супутніх захворювань, особливо печінки та нирок, характерність перебігу основного захворювання тощо). Необхідно враховувати нераціональне застосування ліків, особливо їх несумісність та взаємодію з іншими ЛП при одночасному прийомі, наркотиками, алкоголем, ДД, продуктами харчування тощо. На ефективність ліків можуть впливати також навколишнє середовище (температура, променева енергія, магнітне поле, метеорологічні, гіпо- та гіпербаричні умови), хронофармакологічні особливості ЛП, біоритмічний статус пацієнта, час та умови застосування ліків протягом доби; інформованість спеціалістів (лікаря, фармацевта) щодо фармакотерапевтичного досьє пацієнта, готовність останнього виконувати надані рекомендації стосовно використання ліків, економічні та безліч інших чинників.

Біологічні ритми — коливання зміни та інтенсивності процесів життєдіяльності, в основі яких лежать зміни метаболізму біологічних систем, зумовлені впливом зовнішніх і внутрішніх чинників. Природу, механізми та значення біологічні ритми. вивчає хронобіологія (грец. *chronos* — час). До зовнішніх чинників належать: зміна освітленості (фотоперіодизм), температури (термоперіодизм), можливо, магнітного поля, інтенсивності космічних випромінювань; припливи і відпливи, сезонний і сонячно-місячний вплив. Внутрішні чинники — це нейрогуморальні процеси, які перебігають у певних,

спадково закріплених темпі та ритмі. Для більшості біологічних ритмів. характерна ендогенність генерування, мала мінливість сталої тривалості циклів протягом онтогенезу. Частота біологічних ритмів. становить від декількох часток секунди до декількох років. Б.р., викликані внутрішніми чинниками зміни активності з періодом від 20 до 28 год, називаються цілодобовими, або циркадіанними, ритмами. Періодичним коливанням в організмі людини піддається більшість фізіологічних процесів, з яких докладно вивчені добові коливання температури тіла. У регуляції добової періодики функцій беруть участь гіпоталамус, епіфіз, стріатум, гіпокамп і деякі інші структури головного мозку. При патології відзначають спотворення багатьох фізіологічних процесів. Напр., у осіб із гіпертонічною хворобою II і III стадії в нічний час настає не зниження, як у здорових людей, а підвищення всіх показників АТ, периферичного опору з одночасним зниженням систолічного і хвилинного об'ємів крові. Ці гемодинамічні зрушення призводять до погіршення стану хворих у нічний час. Неузгодженість ритму біологічних годин і фотоперіодизму в осінню і весняну пори року є причиною загострення хронічних захворювань органів дихання, серцево-судинної системи, ШКТ тощо. Розмноження деяких паразитів в організмі також має виражену періодичність, що визначається частково біологічними ритмами «хазяїна». Коливання метаболізму з періодом у десяті й соті частки секунди властиві нейронним біологічним годинникам. Ці ритми виявляють у зміні реактивних властивостей нейронів. Вони ж визначають деякі психофізіологічні закономірності, зокрема тривалість простих і складних сенсомоторних реакцій, залежність величини відчуття від інтенсивності сигналів, граничні значення інформаційного обсягу короткочасної пам'яті тощо. Біологічні ритми — циклічні коливання в різних системах організму.

Основними характеристиками біологічних ритмів. є: період або частота коливань (кількість коливань за одиницю часу), їх амплітуда (величина максимального відхилення показника в той чи інший бік від середнього значення чи рівня коливань), рівень, фаза і форма. Період коливань визначається інтервалом часу між сусідніми максимумами або мінімумами показника стану організму. Фаза коливання характеризує стан коливального процесу в момент

часу; вимірюється в частках періоду, а у випадку синусоїдальних коливань — у кутових і дугових одиницях. За формою умовно виділяють такі види фізіологічних коливань: імпульсні, синусоїдальні, релаксаційні, змішані. Класифікація фізіологічних ритмів за Халбергом (F. Halberg) базується на величині періоду коливань. Біологічні ритми класифікують також за їх співвідношенням із періодичними змінами геофізичних чинників і позначають як функціональні (напр. періодичні зміни інтенсивності транспірації та обміну в рослинах, ритм серцевих скорочень, дихання, цикли рухової активності — ходіння). Якщо період ритмів збігається з періодами геофізичних циклів або близький чи кратний їм, то їх називають адаптивними або екологічними. До них відносять добові, припливні, місячні і сезонні ритми. У біології розглядаються адаптивні ритми з позицій загальної адаптації організмів до середовища проживання, а у фізіології — з погляду виявлення внутрішніх механізмів такої адаптації і вивчення динаміки функціонального стану організму протягом тривалого періоду. За ступенем залежності від зовнішніх періодичних процесів виділяють екзогенні, набуті (звичні) та ендогенні ритми. Хвороба найчастіше загострюється навесні й восени. Погіршення перебігу гіпертонічної хвороби частіше спостерігається взимку, розвиток гострого інфаркту міокарда найбільш імовірний восени та взимку. Пік кількості самогубств у більшості країн припадає на травень. Таким чином, перспективною є сезонна профілактика багатьох захворювань. Біологічні ритми визначають нестаціонарність ефектів ЛП і їхніх фармакокінетичних параметрів. Напр., ранковий прийом діазепаму, амітриптиліну, пропранололу, нітросорбїду супроводжується більш повним і швидким усмоктуванням, ніж вечірній або нічний прийом. Цитостатики більш ефективні в ті години, коли мітотична активність максимальна (щодо пухлин системи крові це друга половина дня). Отримано дані, що введення цитостатиків о 14-й і 19-й годині прискорює настання ремісії при гострих лейкозах порівняно зі стандартними схемами лікування. Максимум впливу сечогінних препаратів припадає на першу половину дня. Найвища ефективність від прийому глюкокортикоїдів відзначається в ранкові години у зв'язку з підвищенням чутливості гормональних рецепторів. З іншого боку, ліки здатні впливати на Б.р.

Так, один з механізмів дії кофеїну зводиться до гальмування ферменту фосфодіестерази, що спричиняє підвищення частоти розрядів нервових клітин. Антибіотики, гальмуючи синтез білка в рибосомах, порушують ритм розподілу бактеріальних клітин. У сучасних умовах хронобіологія, хрономедицина і хронофармакологія набувають усе більшого значення. Їхній розвиток дозволяє краще зрозуміти глибинні механізми життєдіяльності і підвищити якість профілактики та лікування багатьох захворювань.

Необхідно зазначити, що потенційна (визначена) ефективність ліків може змінюватися при зберіганні їх у неналежних (не передбачених НТД) умовах.

**Матеріали щодо активації здобувачів вищої освіти під час проведення лекції: питання, ситуаційні задачі тощо:**

**Питання:**

1. Лікарські речовини, що добре розчиняються і добре всмоктуються. Для таких речовин не потрібно визначати тест «розчинення», тому що діюча речовина протягом кількох хвилин переходить в розчин.
2. Лікарські речовини, що добре розчиняються, але погано всмоктуються.
3. Лікарські речовини, що погано розчиняються, але добре всмоктуються.

**Загальне матеріальне та навальнo-методичне забезпечення лекції:**

- навчальні приміщення – аудиторія кафедри;
- обладнання - комп'ютер, таблиці;
- устаткування – мультимедійний проектор;
- ілюстративні матеріали – презентація, слайди.

**Питання для самоконтролю:**

1. Фармацевт старанно розтер вісмуту субнітрат з частиною води, додав решту води. Частину готової суспензії змішав з цукровим сиропом і все переніс у відпускний флакон. Видайте критичну оцінку його діям..

**Список використаних джерел:**

**Основна література:**

25. 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. Днепр: ЧМП «Экономика». 2018.- 250 с.
26. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
27. Настанова СТ-Н МОЗУ 4242-7.1:2005 «Лікарські засоби. Настанова з клінічних досліджень. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності» - Київ, 2018.
28. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.2:2018 Лікарські засоби дослідження біоеквівалентності. – Київ, 2018. – 77 с.
29. 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.
30. Біофармація: навчальний посібник / упоряд.: Борисюк І.Ю., Фізор Н.С., Акішева А.С Одеса, ОНМедУ, 2020. - 98 с.

#### **Додаткова література:**

5. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. – 3-тє вид. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с
  6. 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.
- 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.