



Министерство здравоохранения Украины
Запорожский государственный медицинский
университет

**БІОФАРМАЦІЯ
ОСНОВИ
ВИРОБНИЦТВА
ЗАСОБІВ**

**– ТЕОРЕТИЧНІ
ОПТИМАЛЬНОГО
ЛІКАРСЬКИХ**

Кафедра фармакогнозии,
фармацевтической химии и
технологии лекарств ФПО

ПЛАН

- **1. Вступ.**
- **2. Напрямок досліджень у біофармації.**
- **3. Основні напрямки сучасних біофармацевтичних досліджень.**
- **4. Біофармацевтичні характеристики допоміжних речовин.**
- **5. Транспорт речовин в організмі людини (біотрансформація).**
- **6. Роль лікарської форми та шляху введення у організм.**
- **7. Фармацевтичні фактори, що впливають на біодоступність, біоеквалентність і стабільність ліків.**

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

- Біофармацію визначають як науку, що вивчає біологічну дію ліків залежно від фізико - хімічних властивостей, виду лікарської форми, технології приготування, ін. змінних чинників.
- Основним у біофармації є визнання біологічного значення фармацевтичних процесів, що протікають при отриманні ліків і розгляд ліків, в якості складних фізико - хімічних систем, здатних вступити в певні взаємодії з системою живого організму

Видатні вітчизняні учені, що внесли внесок у розвиток біофармації :

- І.С. Ажгіхін - професор, зав. відділом Інституту моря і океану АН РФ, що уперше(спільно з проф. А.І.Тенцовой) видав в 1975 р. монографію по біофармацевтичних дослідженнях "Лікарська форма і терапевтична ефективність ліків".
- А.І.Тенцова - проф. кафедри заводської технології ліків І Московської медичної академії, творець вітчизняної школи учених по проблемах біофармації.
- І.А. Муравйов - професор кафедри технології ліків П'ятигорської фармацевтичної академії, творець школи вітчизняних технологів фітохіміків; їм і його школою розробляються проблеми по встановленню значення різних змінних(фармацевтичних) чинників в підвищенні якості і ефективності екстракційних препаратів. Плідно в області біофармації нині працюють професори: Перців І.І.(мазі), Борзунов Е.Е. (пігулки), Башура Г.С. (аерозолі), Кондратьєва Т. С. (очні ліки).

Фармацевтична допустимість

- Важнейшим показателем, предлагаемым биофармацией, является **фармацевти-ческая доступность** (или тест растворимости, согласно старой терминологии), выражающая в количественных величинах (параметрах) степень, в которой действующее вещество высвобождается (растворяется) из лекарственного препарата и скорость, с которой этот процесс происходит.

$$\frac{dC}{dt} = K(C_0 - C)$$

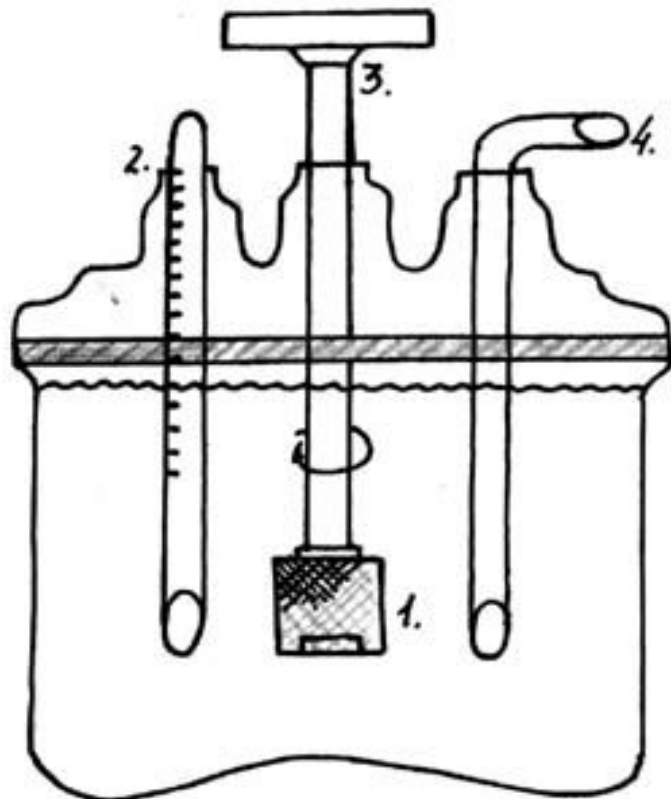
- скорость растворения (высвобождения);

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

C_0 - исходное содержание вещества в лек. препарате;

C - содержание вещества в препарате через время t .

Прибор для определения скорости растворения



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

- В приборах этого типа используются: а) адсорбционные; б) разделительные; в) диализные методы.

ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ И ПОНЯТИЯ.

- В соответствии с Законом Украины «Про лікарські засоби» приводим отдельные термины и понятия, общие для технологии лекарств и биофармации.

Лекарственные средства – вещества или их смеси природного, синтетического или биотехно-логического происхождения, которые применяются для профилактики, диагностики и лечения заболеваний человека или изменения состояний и функций организма.

НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ ПО БИОФАРМАЦИИ

- Исследование влияния простой химической модификации на процессы высвобождения веществ из лекарственной формы, их фармакокинетику, а также стабильность самой лекарственной формы.
- Исследование влияния физического состояния лекарственных веществ на скорость высвобождения и всасывания лекарственных веществ, на стабильность, свойства лекарственной формы.
- Исследование влияния природы и количества вспомогательных веществ на высвобождение и фармакокинетику лекарственных веществ, а также на стабильность лекарственной формы в процессе их хранения и применения.
- Исследование влияния производственных процессов - методов приготовления лекарств - на выделение из лекарственной формы и кинетику в организме лекарственных веществ, а также стабильность лекарственной формы.
- Исследование влияния вида лекарственной формы на высвобождение и фармакокинетику.

Готові лікарські засоби

(лікарські препарати, ліки, медикаменти) – дозовані лікарські засоби в такому вигляді і стані, в якому їх застосовують.

До готових лікарських засобів відносять таблетки, мазі, капсули, ампульні розчини, спансули, гранули та ін.

Действующие вещества (субстанции)

- биологически активные вещества, которые могут изменять состояние и функции организма или обладают профилактическим, диагностическим или лечебным действием и используются для производства готовых лекарственных средств.

Вспомогательные вещества

- дополнительные вещества,
необходимые для приготовления
готовых лекарственных средств.

Государственный реестр лекарственных средств Украины

- нормативный документ, который содержит сведения о лекарственных средствах, разрешенных для производства и применения в медицинской практике.

Фармакопейная статья

- нормативно-технический документ, который устанавливает требования к лекарственному средству, его упаковке, условиям и сроку хранения, методам контроля качества лекарственного средства.

Державна Фармакопея України

- правовий акт, який содержит общі вимоги до лікарських засобів, фармакопейні статті, а також методики контролю якості лікарських засобів.

Качество лекарственного средства

- совокупность свойств, которые придают лекарственному средству способность удовлетворять потребителей соответственно своему назначению и соответствуют требованиям, установленным законодательством.

Биологическая доступность (БД)

- определяет степень и скорость поступления (всасывания) лекарственных веществ в живой организм.

Фармакокинетические показатели (ФКП)

- величины, характеризующие перемещение лекарственного вещества в живом организме от всасывания и поступления в биологическую жидкость, биотрансформации и метаболизма, до выведения известными путями (с мочой, слезой, потом и др.).

Фармацевтическая доступность (ФД)

определяют степень и скорость высвобождения (выделения, растворения) лекарственных веществ из лекарственной формы, препарата.

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

- $K_{вс}$ (всасывания) – константа скорости всасывания, характеризующая интенсивность поступления лекарственного вещества в организм за единицу времени. Размерность: ч⁻¹; мин⁻¹, сек⁻¹
- $K_{элим}$ (константа выделения [элиминация]), характеризующая интенсивность высвобождения организма от лекарственного вещества. Размерность: ч⁻¹; мин⁻¹, сек⁻¹ .

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

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{K_{элим}} ;$$

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

СПЕЦИФИЧЕСКИЕ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ТЕРМИНЫ

- **Переменные факторы - фармацевтические факторы** - иногда их называют биофармацевтическими факторами - это наиболее существенные процессы, сопровождающие изготовление лекарства и отдельные компоненты лекарства, характеризующиеся определенными свойствами.

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

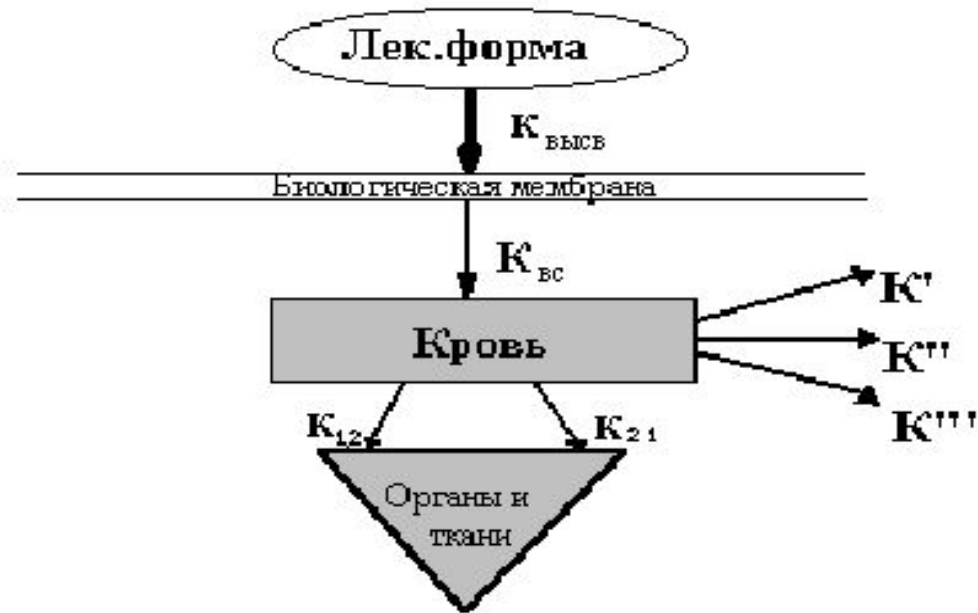
Из других поверхностных свойств лекарственных веществ особого внимания с точки зрения влияния на фармакотерапевтическую эффективность заслуживает **полиморфизм**.

Как известно, многие вещества обладают способностью образовывать несколько кристаллических модификаций, различающихся показателями кристаллической структуры и, как следствие этого, характеризующиеся различными физическими свойствами.

Лекарственная форма и пути введения.

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

Схема транспорта лекарственного вещества



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

1. Цельная мембрана, без пор
2. Мембрана с носителями для транспорта определенных веществ
3. Мембрана со специфическими носителями для осуществления активного транспорта против градиента концентрации с затратой энергии.
4. Мембраны, имеющие поры, через которые могут проникать молекулы воды, не электролиты и мелкие ионы.

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

- ***Конвективная диффузия*** (фильтрация). Этим механизмом всасываются небольшие молекулы с радиусом от 5 - 6 Å и до 150 Å через поры мембраны, наполненные водой. Вещества с молекулярной массой до 150 легко проникают через поры. Допустимым пределом для конвективного всасывания являются соединения с молекулярной массой до 400. Эффективность конвективного всасывания (фильтрация) зависит от осмотического давления, вязкости жидкости, площади пор, их количества и толщины мембраны.

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

- *Эндоцитоз* (фагоцитоз и пиноцитоз). И.И. Мечников в 1878 г. обнаружил, что лейкоциты могут заглатывать целую бактерию.
- *Эндоцитоз* - процесс транспорта твердых и жидких материалов из внеклеточного пространства внутрь клетки. Он подразделяется на фагоцитоз, когда клетки "заглатывают" твердые тела и на пиноцитоз, когда поглощаются капли жидких веществ.
- Итак, эндоцитоз - специальная транспортная система, при которой клетки обволакивают маленькие твердые или жидкие частицы и поглощают их в форме вакуоли, имеющей сечение 750 \AA , которая отделяется от мембраны клетки и оттуда попадает в ток крови или лимфы.

Дякую за
увагу!