МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІНСТИТУТ ПІДВИЩЕННЯ КВАЛІФІКАЦІЇ СПЕЦІАЛІСТІВ ФАРМАЦІЇ
КАФЕДРА ЗАГАЛЬНОЇ ФАРМАЦІЇ ТА БЕЗПЕКИ ЛІКІВ

ФАРМАЦЕВТИЧНА НАУКА ТА ПРАКТИКА: ПРОБЛЕМИ, ДОСЯГНЕННЯ, ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ НАУКА И ПРАКТИКА: ПРОБЛЕМЫ, ДОСТИЖЕНИЯ, ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

PHARMACEUTICAL SCIENCE AND PRACTICE: PROBLEMS, ACHIEVEMENTS, PROSPECTS

МАТЕРІАЛИ
III НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ ІНТЕРНЕТ-КОНФЕРЕНЦІЇ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

15-16 квітня 2021 року
м. Харків

Харків
НФаУ
2021

УДК 615:001:378
Ф 24

Конференція зареєстрована в Укр ІНТЕІ МОН України
від 16.09.2020 р. № 404

Редакційна колегія: проф. Л. В. Галій, проф. Л. І. Шульга, проф. О. Ф. Пімінов, проф. В. М. Толочко, доц. К. О. Бур'ян, доц. В. А. Якущенко, доц. С. В. Огарь, доц. С. М. Ролік-Аттіа, доц. О. В. Файзуллін, доц. Т. Д. Губченко, ст. викл. Н. А. Домар, ас. К. С. Безкровна

Ф 24 **Фармацевтична** наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку = Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, prospects : матер. III наук.-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 15-16 квіт. 2021 р. / ред. кол. : Л. В. Галій та ін. – Х. : НФаУ, 2021. – 460 с.

Збірник містить матеріали III науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю «Фармацевтична наука та практика: проблеми, досягнення, перспективи розвитку», де розглянуто теоретичні та практичні питання за науковими напрямками: синтез, аналіз, стандартизація біологічно активних сполук і лікарських засобів; фітохімічні дослідження; фармацевтична технологія, біотехнологія та гомеопатія; менеджмент та маркетинг у фармації, фармакоекономічні дослідження; експериментальна та клінічна фармакологія і фармацевтична опіка; сучасна освіта та підготовка спеціалістів фармації та медицини у закладах вищої освіти.

Видання призначено для широкого кола наукових, науково-педагогічних працівників, викладачів закладів вищої освіти.

Матеріали подаються мовою оригіналу. За достовірність матеріалів відповідальність несуть автори.

The collection contains the materials of the IIIrd scientific-practical Internet conference with international participation «Pharmaceutical science and practice: problems, achievements, development prospects». The publication considers theoretical and practical issues in the scientific areas: synthesis, analysis, standardization of biologically active compounds and drugs; phytochemical studies; pharmaceutical technology, biotechnology and homeopathy; management and marketing in pharmacy, pharmacoeconomic research; experimental and clinical pharmacology and pharmaceutical care; modern education and training of specialists in pharmacy and medicine in institutions of higher education.

The publication is intended for a wide range of scientific, scientific and pedagogical workers, teachers of institutions of higher education. Materials are provided in the original language. The authors are responsible for the reliability of the materials.

УДК 615:001:378

© НФаУ, 2021

УДК 378.046-021.68 : 615.453 : 615.014.2

ВПЛИВ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ НА БІОДОСТУПНІСТЬ ПРЕПАРАТІВ У ТВЕРДИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

Домар Н.А., Шульга Л.І., Пімінов О.Ф., Огарь С.В.
Кафедра загальної фармації та безпеки ліків,
Національний фармацевтичний університет,
м. Харків, Україна
farmtex-ipksf@nuph.edu.ua

Анотація. Представлено розгляд твердих лікарських форм з точки зору впливу фармацевтичних факторів на їх біодоступність та ефективність. Показано, що суттєвий вплив чинять такі чинники: фізичний стан діючих та допоміжних речовин, види та кількість допоміжних речовин, технологічний процес, лікарська форма та спосіб застосування.

Ключові слова: тверді лікарські форми, таблетки, капсули, гранули, фармацевтичні фактори, біодоступність.

Вступ. Найчисленнішою групою ліків на фармацевтичному ринку світу й України, вважають тверді лікарські засоби (ЛЗ) (таблетки, капсули, гранули тощо). Серед їх численних переваг можна відзначити медико-фармацевтичні (зручність застосування, можливість регулювання всмоктування активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) за місцем локалізації, поєднання несумісних за фізико-хімічними властивостями і терапевтичною дією речовин), виробничі (висока продуктивність та економічність, повна автоматизація виробництва та ін.), а також експлуатаційні (компактність, зручність транспортування, зберігання, відпуску. Ефективність фармакотерапії визначається біодоступністю оральних ЛЗ, яку у порядку зменшення можна представити наступним чином: розчини – емульсії – суспензії – оральні порошки – гранули – капсули – таблетки.

Метою статті є систематизація знань щодо впливу фармацевтичних чинників на біодоступність та ефективність ЛЗ у твердих ЛФ.

Матеріали та методи. У роботі були використані теоретичні методи аналізу, синтезу та узагальнення.

Результати та їх обговорення. Біодоступність твердих лікарських форм (ЛФ) залежить від швидкості розпадання та розчинності, на які впливають медико-біологічні та фармацевтичні чинники, серед останніх – найбільше значення мають фізичний стан активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ) та допоміжних речовин (ДР), якісний та кількісний стан ДР, технологічний процес, вид ЛФ.

Фізичний стан. Від розміру часток АФІ залежить абсорбція, тому технологічний процес виробництва багатьох ЛФ передбачає попереднє подрібнення порошкоподібних полідисперсних систем АФІ та ДР. У разі капсульованих ЛЗ більш дрібні кристали дозволяють вмістові капсул швидше вивільнитись з ЛФ та абсорбуватись.

Допоміжні речовини. Вплив якісного та кількісного складу ДР на

ефективність твердих ЛЗ пов'язаний зі здатністю певних ДР забезпечувати більш повне вивільнення та абсорбцію АФІ, запобігати небажаним взаємодіям АФІ з біологічними рідинами або ферментами організму та ін. Основними групами ДР, що є складовими ЛЗ у твердих ЛФ є наповнювачі (розріджувачі), зв'язувальні речовини, розпушувачі (дезінтегранти), ковзні, змащувальні речовин, барвники та ароматизатори [2].

На біодоступність більшою мірою впливають наповнювачі, зв'язувальні речовини й розпушувачі. Зв'язувальні ДР, що додаються при вологому гранулюванні, частіше за все, сповільнюють абсорбцію та біодоступність, а розпушувачі – її прискорюють. Змащувальні ДР, створюють гідрофобну плівку на поверхні гранул, тому їх додавання до таблеткової маси при опудрюванні грануляту збільшує час розпадання ЛЗ. Наявність барвників та ароматизаторів не впливає на біодоступність через їх незначну кількість. ДР, що входять до складу шипучих таблеток та гранул, представлені, здебільшого, кислотами та карбонатами або гідрокарбонатами, що сприяє газоутворенню при контакті з водою. Саме тому такі ЛФ розпадаються ще до потрапляння в організм, під час розчинення або диспергування, і тому абсорбція АФІ з них відбувається швидше. Серед ДР ліків з модифікованим вивільненням наявні пролонгатори дії та гастрорезистентні речовини, що забезпечують відстрочене вивільнення АФІ та/або стійкість ЛФ до дії шлункового соку. У зв'язку з цим змінюється час і місце розпадання та розчинення вказаних ЛФ, що впливає на абсорбцію АФІ, яка відбувається повільніше, ніж, наприклад, у розчинних та шипучих ЛФ.

ДР капсул знаходяться і в оболонці, і входять до вмісту капсули. Завдяки наявності желатину у складі оболонок, вони мають високу біодоступність – біополімерна желатинова оболонка швидко набухає та розчиняється в ШКТ, вивільнюючи вміст капсули і забезпечуючи всмоктування АФІ. Вміст капсули залежно від її виду може бути у твердому, рідкому або м'якому стані; містити наповнювачі, розчинники, змащувальні, розпушувальні речовини тощо. ДР оболонки і вмісту призначені для забезпечення фізико-хімічних властивостей та стабільності ЛФ, а також вивільнення вмісту капсул у шлунку або кишечнику. ДР оболонки більшою мірою чинять вплив на місце вивільнення, а ДР вмісту – на швидкість вивільнення та всмоктування. Завдяки ДР, у разі необхідності, забезпечується пролонгація дії при додаванні ДР-пролонгаторів всмоктування як до складу оболонки капсули, так і до її вмісту. ДР, що уповільнюють розчинення вмісту капсули, в основному, є складовими гранул, пелет, мікродраже. Таким чином, якісний та кількісний склад ДР, що входять до складу твердих ЛЗ, має вплив на фармакокінетику АФІ, оскільки ДР можуть вступати у взаємодію з біологічними рідинами організму (вмістом ШКТ, елементами лімфи тощо) [1].

Технологічний процес впливає на швидкість вивільнення АФІ з твердих ЛЗ і, відповідно, на їх біодоступність. Таблетки отримують методами прямого пресування та гранулювання (сухого, вологого, структурного). При застосуванні методу вологого гранулювання, розміри частинок збільшуються і зменшується питома поверхня, отже частинки будуть довше розпадатися. Укрупнення часток не таке суттєве при сухому гранулюванні або прямому пресуванні [3].

Методи одержання капсул також впливають на розпадання, розчинність і, як наслідок, біологічну доступність капсульованих ЛЗ. Тверді капсули мають частіше твердий вміст (порошки, гранули тощо), забезпечують швидке розчинення оболонки та, як правило, уповільнене розчинення вмісту. Вміст м'яких капсул може бути від рідкого до пастоподібного. М'які капсули, отримані пресуванням, мають більш товсту оболонку, і, відповідно, більший час розчинення вмісту. У разі отримання капсул крапельним методом оболонка капсул більш тонка, тому спостерігається швидке вивільнення вмісту з АФІ. Отже, час вивільнення вмісту капсул залежить від характеру желатинової оболонки, від вмісту капсули та від методу одержання (рис.).

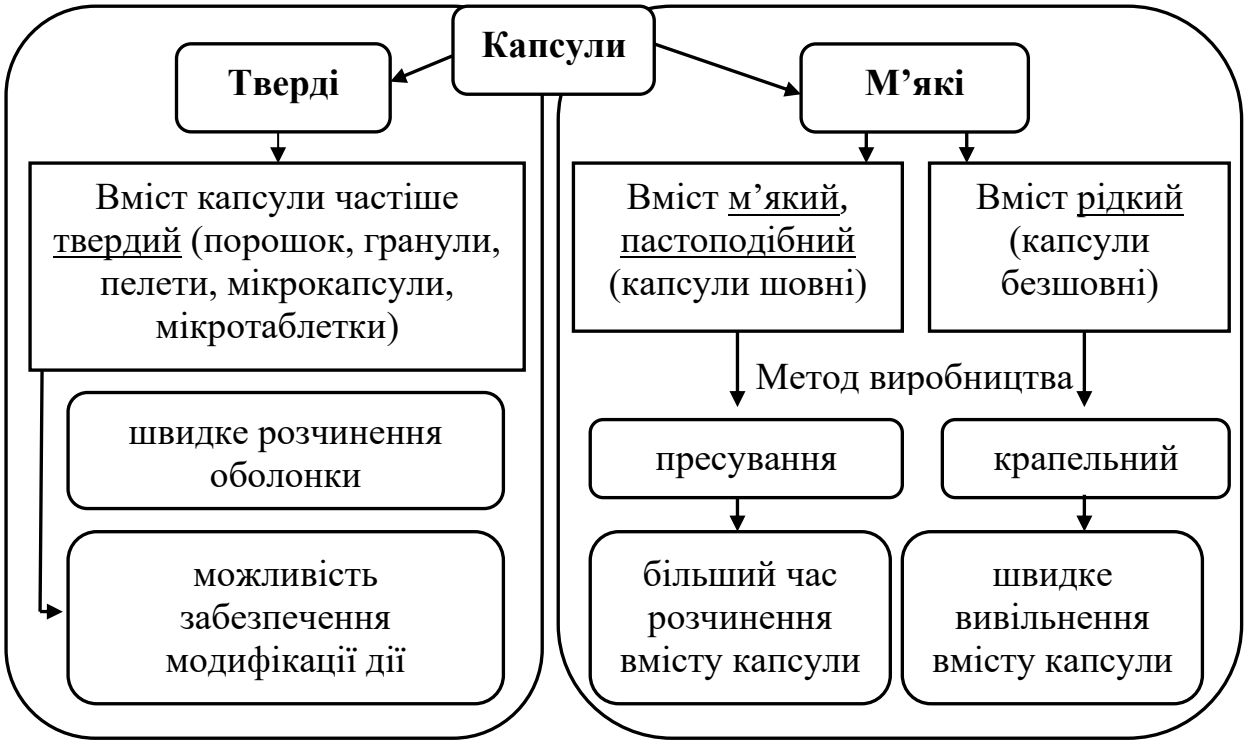

Рис. Вплив виду та технології на біодоступніть ЛЗ у формі капсул

Лікарська форма – ще один вагомий чинник, який впливає на біодоступність та ефективність фармакотерапії. Таблетки, згідно з класифікацією ДФУ, можуть бути без оболонки, вкритими оболонкою, в тому числі кишковорозчинними, для диспергування у ротовій порожнині або у воді, для розсмоктування, жувальні, шипучі тощо; капсули розрізняють тверді, м'які, з модифікованим вивільненням, кишковорозчинні, облатки; гранули – шипучі, вкриті оболонкою, з модифікованим вивільненням та кишковорозчинні.

Спосіб застосування твердих ЛФ як важливий фактор впливу на ефективність ЛЗ вже достатньо вивчено та обов'язково зазначено в інструкції для медичного застосування. Так, наприклад, для оптимального вивільнення, забезпечення розпаду та розчинення більшість таблеток, гранул та капсул приймають у положенні стоячи, запиваючи водою [3]. Особливості застосування ЛЗ у твердих ЛФ представлено у таблиці. Отже, на вітчизняному фармацевтичному ринку наявні таблетки та гранули, що попередньо розчиняють

або диспергують у воді, таблетки, що розжовують, також такі, що ковтають цілими. Ділити таблетки дозволено лише за умови, коли це передбачено на виробництві (відсутність оболонки, наявність риски, не передбачене модифіковане вивільнення АФІ, забезпечується рівномірний розлом тощо). Вміст твердої капсули заборонено висипати та приймати окремо (якщо інше не зазначено у інструкції для медичного застосування).

Таблиця

Способи застосування твердих ЛФ

Тверді лікарські форми ▪ приймають у положенні стоячи ▪ запивають теплою кип'яченою водою до 100 мл			згідно з інструкцію до медичного застосування
Таблетки. Капсули. Гранули			
▪ попередньо розчиняють у воді	▪ ковтають цілими; ▪ не ділять; ▪ не розжовують	▪ розжовують; ▪ попередньо подрібнюють	▪ застосовують у ротовій порожнині
- таблетки та гранули шипучі; - таблетки розчинні; - таблетки, гранули, що диспергують у воді	- таблетки, капсули, гранули з модифікованою дією, кишковорозчинні; - таблетки та гранули, вкриті оболонкою	- таблетки жувальні; - таблетки без оболонки, що мають; - подразливу дію на слизову оболонку шлунку	- таблетки, що диспергують у ротовій порожнині; - оральні ліофілізати; - таблетки, капсули сублінгвальні; - таблетки букальні

Висновки. Показано визначальний вплив на біодоступність таблеток, капсул, гранул таких фармацевтичних факторів як фізичний стан АФІ та ДР, кількісний та якісний склад ДР, технологічний процес, спосіб застосування, що потрібно брати до уваги при фармацевтичній розробці препаратів у даних ЛФ.

Література

1. Гуреєва С. М., Демчук М. Б., Грошовий Т. А. Дослідження асортименту допоміжних речовин, які використовують в лікарських засобах, що зареєстровані на території України. Фармацевтичний часопис. 2013. № 2. С. 34-40.

2. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність : навч. посіб. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / авт.-уклад. : І. М. Перцев та ін. ; ред. І. М. Перцева ; Харків : Золоті сторінки, 2010. 600 с. – Режим доступу : http://dspace.nuph.edu.ua/handle/123456789/2129

3. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків : навч. посіб. / за ред. І. М. Перцева. – 2-ге вид., перероб. та допов. Вінниця : НОВА КНИГА, 2007. 728 с.