

tă o dispersie mecanică — unguent polifazic (emulsie-suspensie), cu conținut de substanță puternic activă (novocaină) solubilă în apă, acid salicilic, precum și sulf precipitat, insolubil în apă, excipient.

CAPITOLUL 6. NOȚIUNI DE BIOFARMACIE

Studiul mecanismelor de acțiune a substanțelor medicamentoase asupra organismului sub toate aspectele este prerogativa farmacologiei, iar natura acțiunii acestora este studiată de o ramură a farmacologiei — farmacodinamica. În ultimele decenii, în cadrul farmacodinamicii a apărut o nouă latură, farmacocinetica, care cercetează absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea substanței medicamentoase în funcție de doza administrată și de timp. Iar după 1960 a apărut o nouă disciplină de frontieră, derivată din tehnologia medicamentelor și ancorată mai ales la farmacologia clinică, — biofarmacia (gr. *pharmakon* — medicament, *bios* — viață; cu alte cuvinte — despre viața medicamentului), termenul fiind atribuit acestei științe de către savanții G. Levy și I. G. Wagner.

Ca ramură științifică a farmaciei, biofarmacia cercetează acțiunea factorilor farmaceutici asupra efectului farmacoterapeutic al medicamentului. Obiectul de studiu al ei îl constituie interacțiunea dintre preparatul medicamentos, ca sistem fizico-chimic, și macroorganism, ca sistem biologic. Biofarmacia este deci o știință de actualitate, principiile căreia favorizează elaborarea medicamentelor cu acțiune terapeutică optimă.

Prepararea medicamentelor, fiind subordonată scopului terapeutic scontat, avea pînă nu demult ca țel realizarea în primul rînd a medicamentelor exact dozate în forme medicamentoase acceptabile pentru administrare. Calitatea medicamentului trebuia să corespundă exigențelor Farmacopeii sau altor documente de normare; cît privește efectul farmacoterapeutic, acesta era considerat problemă de cercetare în etapa de confirmare clinică a remediului. Însă condițiile tradiționale de calitate, cum ar fi identitatea, puritatea, doza, stabilitatea și altele, nu mai sînt suficiente pentru a caracteriza medicamentul din punct de vedere biofarmaceutic. Există medicamente care corespund întru totul acestor condiții, efectul terapeutic al lor fiind scăzut, inexistent sau chiar toxic — acest lucru s-a evidențiat mai reliefat în cazurile de neechivalență terapeutică sau de acțiune terapeutică neadecvată.

Neechivalența terapeutică a medicamentului are loc atunci cînd una și aceeași substanță medicamentoasă prescrisă în aceleași doze și în aceleași forme medicamentoase, însă preparată de diferiți producători sau în tranșe diferite, manifestă la administrare activități terapeutice diferite. Concepțiile farmaceutice clasice nu puteau explica acest fenomen, cercetările mai recente au confirmat însă că asupra efectului terapeutic al medicamentului influențează diferiți factori, numiți farmaceutici și dependenți, mai ales de elaborarea

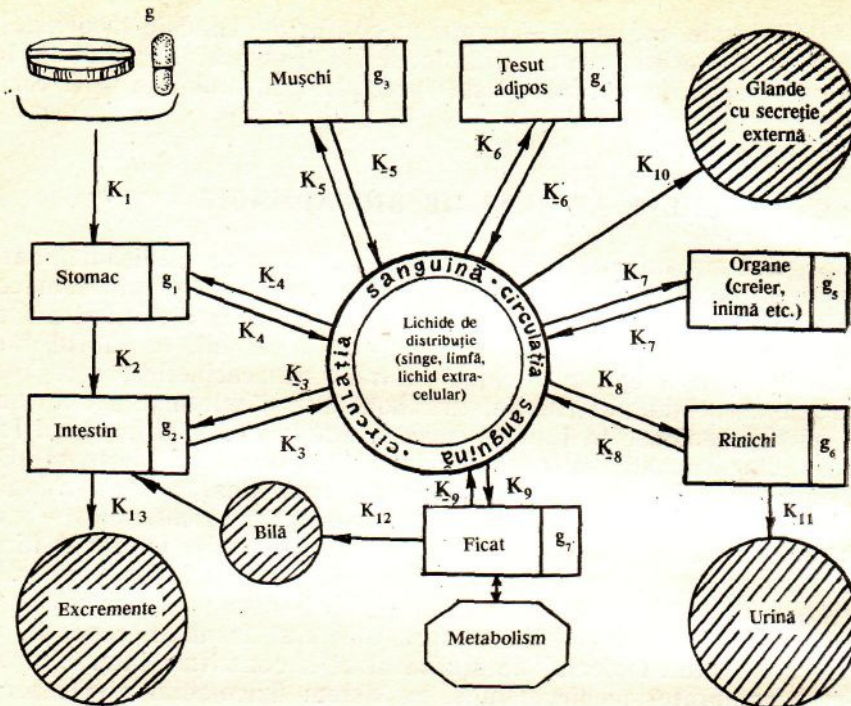


Fig. 20. Modul de dizolvare, difuziune, absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare a substanței medicamentoase administrate oral (capsulă, comprimat, pulbere etc.):

g — doza substanței medicamentoase în forma medicamentoasă; g_1, g_2 — masa substanței medicamentoase la locul de absorbție; $g_3...g_7$ — masa substanței medicamentoase în organe, mușchi, țesuturi; K_1, K_2 — constantele de dizolvare; K_3, K_4 — constantele de absorbție; $K_5...K_9$ — constantele de distribuție; $K_{10}...K_{13}$ — constantele de eliminare

formei medicamentoase, — factori care pot fi clasificați în cinci grupe:

- starea chimică a substanței medicamentoase (acid, bază, sare, eter, ester, complex etc.);
- starea fizică a substanței medicamentoase (cristalină, amorfă, polimorfă, hidrată, marimea particulelor);
- starea și cantitatea substanțelor auxiliare;
- tipul formelor medicamentoase și modul de administrare;
- procedeele tehnologice aplicate.

Calea parcursă de substanța medicamentoasă începînd cu forma medicamentoasă administrată pînă la locul de acțiune farmacologică este destul de complicată și în caz de administrare pe cale orală poate fi reprezentată schematic (fig. 20).

După administrare, în tractul gastrointestinal comprimatul începe a ceda substanța medicamentoasă, ultima dizolvîndu-se în locul cedării. Procesul decurge cu o anumită viteză, în funcție de proprietățile fizico-chimice ale substanței medicamentoase, și se caracterizează prin anumite constante (K_1, K_2).

Din tractul gastrointestinal substanța medicamentoasă, sub formă de soluție, începe a se absorbi în sânge și alte lichide de distribuție cu o anumită viteză (K_3 , K_4). Organismul, în linii generale, poate fi considerat alcătuit din mai multe compartimente, în care ajunge cota-parte din doza substanței medicamentoase administrate, procesul real fiind mult mai complicat.

Din sânge și alte lichide de distribuție, substanța medicamentoasă este transportată în diferite organe și țesuturi — are loc procesul de distribuție, destul de rapid și reversibil. Între concentrația substanței medicamentoase din țesuturi și organe și circulația sanguină există un echilibru de difuzie; distribuția dintr-un compartiment în altul are loc cu o anumită constantă de viteză (K_5 , K_6 , K_7 , K_8 , K_9). După repartizare, substanța medicamentoasă este supusă procesului ireversibil de biotransformare (metabolizare).

Concomitent cu procesele de distribuție are loc eliminarea substanței medicamentoase din organism, atât în stare liberă, cât și sub formă de metaboliți; constantele vitezei de eliminare (K_{10} , K_{11} , K_{12} , K_{13}) sînt de obicei mai mici decît cele ale vitezei de distribuție.

Procesele de dizolvare, difuzie, absorbție, distribuție, metabolizare și eliminare determină concentrația sanguină a substanței medicamentoase, timpul evoluției sale în organism și efectul terapeutic. În acest ansamblu de procese prin care coolează medicamentul deosebim trei etape importante: farmaceutică (cedarea substanței medicamentoase din forma medicamentoasă, dizolvarea și difuziunea ei), farmacocinetică (absorbția, distribuția, metabolismul și eliminarea substanței medicamentoase) și farmacodinamică (interacțiunea substanței medicamentoase cu receptorii, reacția biologică și efectul farmacoterapeutic) — (fig. 21).

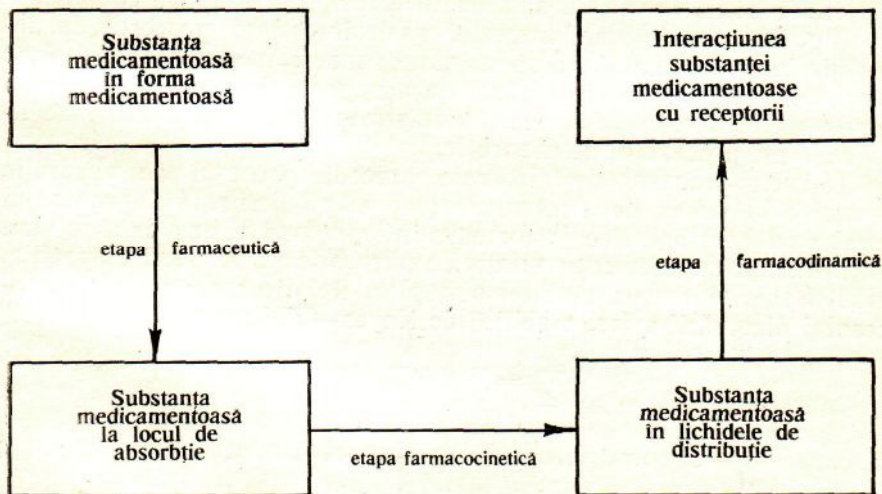


Fig. 21. Etapele evoluției medicamentului în organism

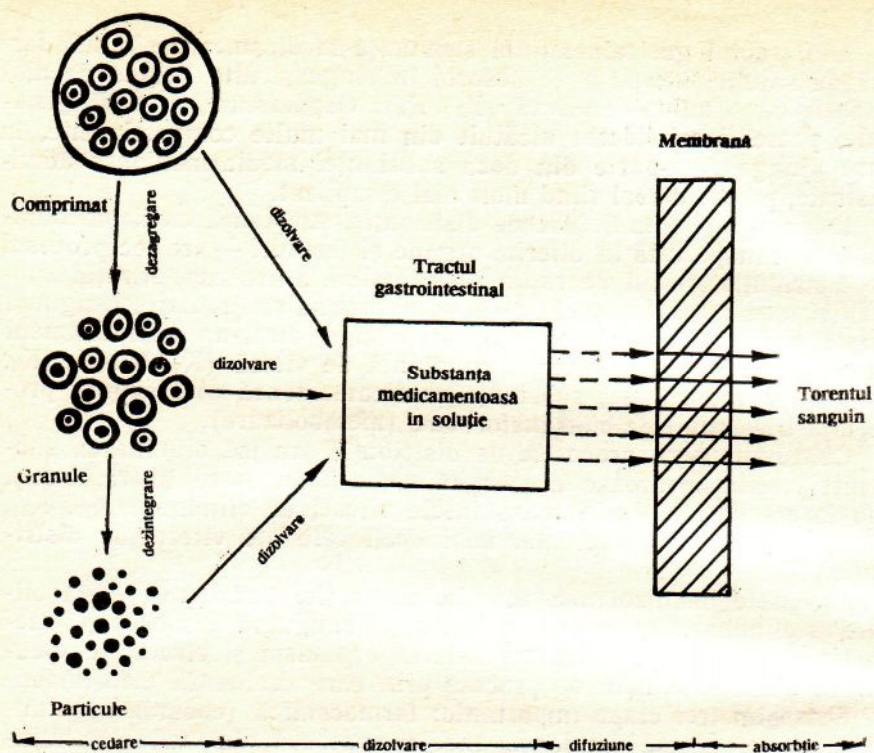


Fig. 22. Componentele etapei farmaceutice în administrarea orală a comprimate-
lor (după R. Dugal)

Etapa farmaceutică influențează în mare măsură funcționarea celorlalte două. La rândul său, ea se distinge prin câteva componente (fig. 22): în lichidele tractului gastrointestinal procesul de absorbție începe numai după ce substanța medicamentoasă se dizolvă. Deci, procesele de dezintegrare, dezagregare și dizolvare ale unei forme medicamentoase solide administrate peroral prezintă faze limitrofe ale procesului de absorbție.

Intrucât procesul de dizolvare precedă procesul de absorbție atunci când viteza de dizolvare este o etapă limitrofă a procesului total de absorbție, orice factor care influențează viteza de dizolvare va influența de asemenea viteza de absorbție și, respectiv, apariția, intensitatea și durata reacției biologice. Relația matematică a procesului dizolvării a fost stabilită de Noyes—Whitney:

$$\frac{dC}{dt} = K \cdot S \cdot (C_s - C_t),$$

în care $\frac{dC}{dt}$ exprimă viteza de modificare a concentrației în timp; K — constanta; S — suprafața solidului care se dizolvă; C_s — con-

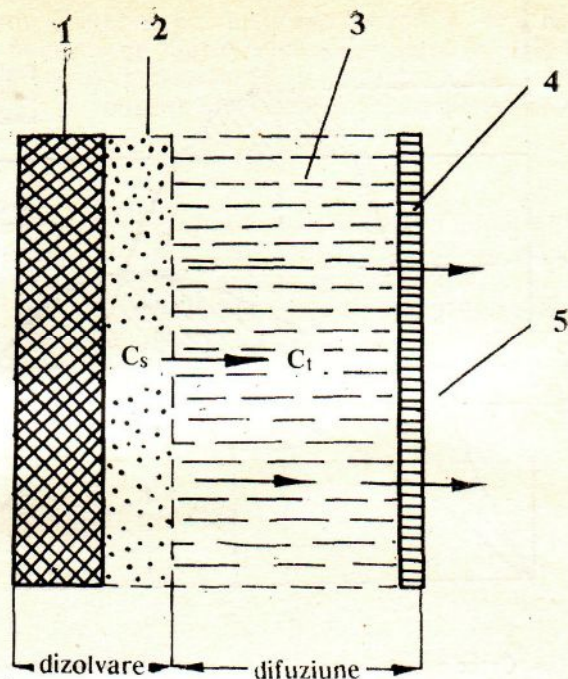


Fig. 23. Schema difuziunii de pe suprafața plană a unui solid ce se dizolvă (după K. Münzel):
 1 — solid; 2 — strat de difuzie; 3 — conținut gastrointestinal; 4 — perete intestinal; 5 — vas sanguin.

concentrația substanței solide dizolvate în soluția saturată a stratului de difuzie din jurul particulei ce se dizolvă; C_t — concentrația substanței în mediul de dizolvare la un moment dat, t .

Constanta K este egală cu raportul coeficientului de difuziune D al substanței și grosimea stratului de difuzie n : $K = \frac{D}{n}$. Termenul $C_s - C_t$ din ecuație prezintă gradientul de concentrație între stratul de difuzie, care înconjoară particula sub formă de peliculă staționară de soluție saturată, și concentrația substanței în interiorul lichidului (fig. 23).

Viteza de dizolvare și difuziunea substanței medicamentoase vor fi în funcție de așa factori ca suprafața specifică — S (mărimea particulelor), solubilitatea de saturație — C_s (temperatura, pH, starea sării, mărimea particulelor, solvatarea, stările amorfă și cristalină, umectarea), coeficientul de difuziune — D , (masa moleculară, temperatura, viscozitatea), grosimea stratului de difuzie — n (agitația, viteza de curgere), factorii tehnologici (în cazul comprimatelor: dezagregarea, substanțele auxiliare, forța de compresiune, mărimea granulelor etc.).

Procesul de difuziune poate fi influențat de așa-numiții factori fiziologici. O barieră serioasă pentru procesul de difuziune poate

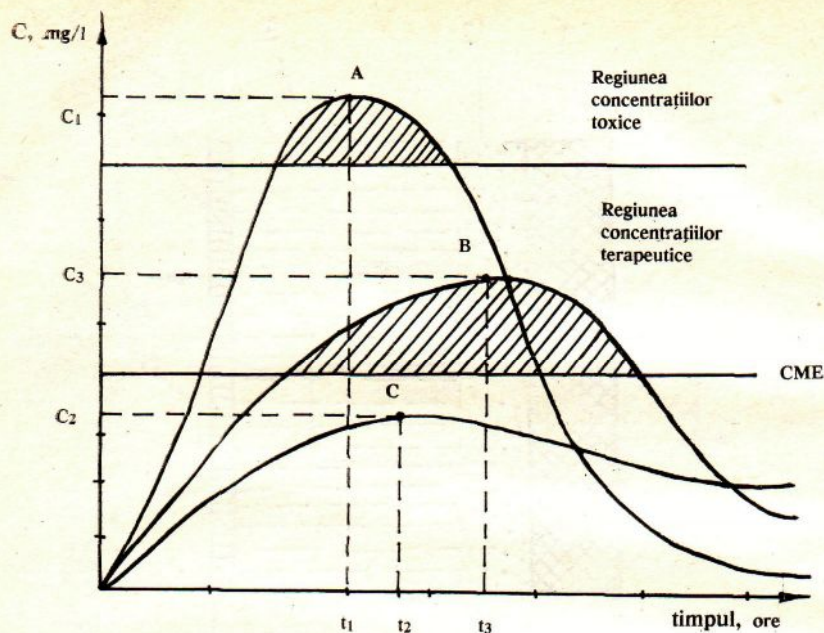


Fig. 24. Curbele hipotetice ale concentrațiilor sanguine ale substanței medicamentoase administrate în trei forme medicamentoase (A, B, C) conținând aceeași doză: CME — concentrația minimă efectivă; $C_1...C_3$ concentrațiile sanguine; $t_1...t_3$ — timpul concentrațiilor maxime

fi mucina — poliglucid ce protejează mucoasa intestinului de acțiunea distructivă a sucurilor gastrice și se poate forma cu multe substanțe medicamentoase compuși complecși, în majoritate insolubili. La fel, tripsina și pancreatina provoacă diacilarea multor substanțe organice, acizii biliari solubilizează multe substanțe mărindu-le solubilitatea și difuzia, fiind capabili de a forma și compuși insolubili.

Pentru a reacționa cu receptorii, substanța medicamentoasă trebuie să atingă un nivel de concentrație, numit concentrație minimă eficientă. Dacă concentrația sanguină a substanței va fi mai mică decât concentrația minimă eficientă, efectul terapeutic nu va avea loc, iar când concentrația sanguină o va depăși pe cea terapeutică, vor fi posibile efecte toxice.

Concentrația sanguină a substanței medicamentoase este unul dintre cei mai importanți parametri biofarmaceutici, scopul principal fiind menținerea în organism a concentrației sanguine terapeutice (fig. 24). Conform conceptului biofarmaceutic, va fi optimă forma medicamentoasă B, care asigură pe un anumit timp concentrația terapeutică eficientă fără a cauza efecte toxice.

La echilibrul de difuzie, concentrația substanței medicamentoase în diferite compartimente ale organismului este repartizată la egal.

Pentru a caracteriza substanța medicamentoasă a fost introdus termenul «volum aparent de distribuție» (V_d), care indică raportul dintre concentrația totală a substanței medicamentoase nemodificate în organism (C_t) și concentrația substanței în sînge (C_s):

$$V_d = \frac{C_t}{C_s}.$$

Schimbarea concentrației sanguine a substanței medicamentoase în funcție de timp depinde de constantele vitezelor de absorbție și eliminare, precum și de volumul aparent de distribuție.

Un alt parametru biofarmaceutic, timpul de înjumătățire biologică ($t_{1/2}$) a concentrației substanței medicamentoase, indică perioada de timp în care concentrația ei în organism se reduce grație metabolismului și excreției la jumătate:

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{K_{el}}.$$

Timpul de înjumătățire biologică depinde de constanta de viteză a procesului de eliminare (K_{el}). Dacă considerăm că ultimul se caracterizează printr-o reacție de ordinul întâi (în aceleași intervale de timp se elimină cantități egale de substanță), atunci $t_{1/2}$ este unul dintre cei mai importanți parametri, care poate asigura concentrația sanguină eficientă evitînd efectul toxic. Deci, substanțele cu $t_{1/2}$ mare se vor administra cu o frecvență mai mică decît cele cu $t_{1/2}$ redus. Valoarea $t_{1/2}$ va depinde de doza administrată, metabolismul substanței, funcția rinichilor, starea fiziologică a organismului, vîrsta bolnavului și altele.

Substanțele medicamentoase pot avea valori foarte variate ale $t_{1/2}$; spre exemplu, valoarea acidului acetilsalicilic este 0,25 ore, ampicilinei — 0,9, streptomisinei — 2,4, clonidinei — 8, nitrazepamului — 31, fenobarbitalului — 90, digitoxinei — 164 ore.

Ansamblul procesului de absorbție și eliminare poate fi reprezentat grafic prin curbele de distribuție (concentrația în funcție de timp), care ne oferă posibilitatea de a determina diferiți parametri biofarmaceutici.

INFLUENȚA FACTORILOR FARMACEUTICI ASUPRA EFECTULUI FARMACOTERAPEUTIC AL SUBSTANȚEI MEDICAMENTOASE

Starea chimică a substanței medicamentoase

Dependent de originea chimică, substanțele medicamentoase pot fi sub formă de acid, bază, sare, eter, complex etc. De starea chimică a substanțelor depinde în mare măsură solubilitatea lor. Majoritatea substanțelor medicamentoase prezintă acizi slabi sau baze slabe, solubilitatea lor fiind în funcție de pH. Cunoașterea acestui fapt permite pronosticarea comportamentului substanțelor medicamentoase în diferite regiuni ale tractului gastrointestinal.

De obicei, cu creșterea pH-ului viteza de dizolvare a acizilor slabi crește, iar a bazelor slabe scade. Viteza de dizolvare a acizilor slabi va fi deci minimă în stomac și va crește în regiunile alcaline ale tractului gastrointestinal, în timp ce viteza de dizolvare a bazelor slabe va fi optimă în stomac. Uneori, pentru a mări solubilitatea acizilor slabi în sucul gastric, se recurge la adăugarea substanțelor alcaline cu caracter de tampon, care va determina creșterea pH-ului în stratul de difuziune fără a modifica semnificativ pH-ul sucului gastric. Spre exemplu, pentru a mări solubilitatea în sucul gastric a acidului acetilsalicilic, în comprimat se adaugă un aditiv alcalin (magneziu oxid, aluminiu oxid).

Viteza de dizolvare a substanței medicamentoase în organism depinde în mare măsură și de caracterul sării. De obicei, sărurile alcaline ale acizilor slabi (natriu salicilat) se dizolvă mult mai repede decât acizii liberi corespunzători într-un mediu cu același pH. O sare formată dintr-o bază slabă și un acid tare (novocaină clorhidrat) va disocia puternic acid în stomac, iar viteza de dizolvare în intestin va fi mărită comparativ cu baza (novocaina). Un exemplu ce demonstrează reliefat influența tipului sării asupra vitezei de absorbție și cantității de substanță absorbită este fenoximetilpenicilina (penicilina V) și sărurile sale (fig. 25).

Absorbția substanțelor medicamentoase în tractul gastrointestinal depinde și de gradul de ionizare, care indică raportul dintre forma disociată și forma nedisociată a moleculei. Gradul de ionizare al unei substanțe medicamentoase este în funcție de pKa-ul substanței și pH-ul mediului în care ea se dizolvă. Această depen-

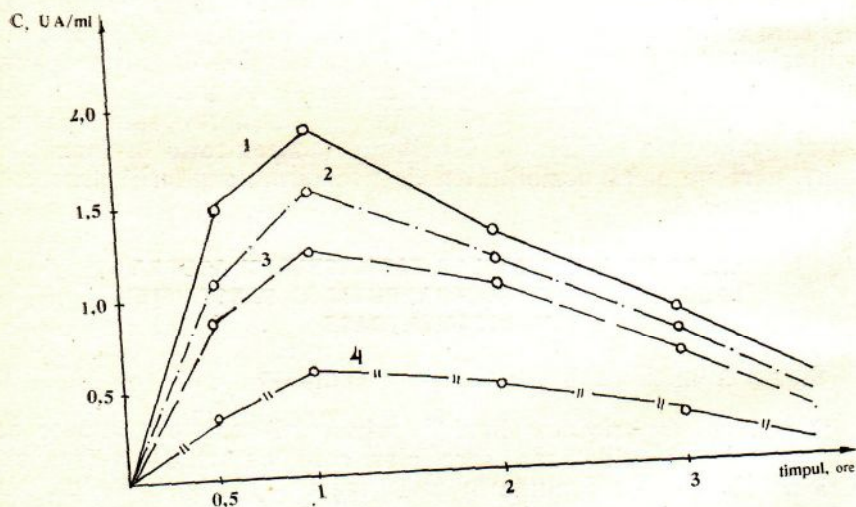


Fig. 25. Concentrațiile sangvine după administrarea a 200 000 UA fenoximetilpenicilină:
 1 — fenoximetilpenicilină-kaliu; 2 — fenoximetilpenicilină-calcium; 3 — fenoximetilpenicilină acidă; 4 — fenoximetilpenicilină-natriu (după I. G. Wagner)

dență este redată prin ecuațiile Henderson—Hasselbach:

$$pKa - pH = \lg \frac{C_n}{C_i} \quad (\text{pentru acid slab});$$

$$pKa - pH = \lg \frac{C_i}{C_n} \quad (\text{pentru bază slabă}),$$

unde C_n este concentrația molară a substanței neionizate (nedisociate), C_i — concentrația molară a substanței ionizate (disociate), ambele fiind exprimate în mol/l.

Cînd pKa-ul substanței este egal cu pH-ul mediului, raportul dintre forma nedisociată și disociată este de 1:1 (50% neionizate și 50% ionizate). Acest lucru trebuie cunoscut, deoarece forma neionizată este mai bine solubilă în lipide și, respectiv, absorbită mai bine.

Acizii slabi se găsesc în mediul cu valoarea pH-ului scăzută într-o proporție predominantă a formei neionizate, deci vor fi ușor absorbiți în stomac, pe cînd bazele slabe vor fi absorbite mai greu. În mediul alcalin al intestinului bazele slabe se vor absorbi mai intens, deoarece va predomina forma nedisociată a lor (fig. 26).

Absorbția gastrointestinală a acizilor și bazelor slabe depinde și de solubilitatea formelor neionizate în lipide, caracterizată prin coeficientul de repartiție lipid/apă:

$$Kr = \frac{C_l}{C_a},$$

unde C_l exprimă cantitatea de substanță dizolvată în lipide, iar C_a — cantitatea de substanță dizolvată în apă.

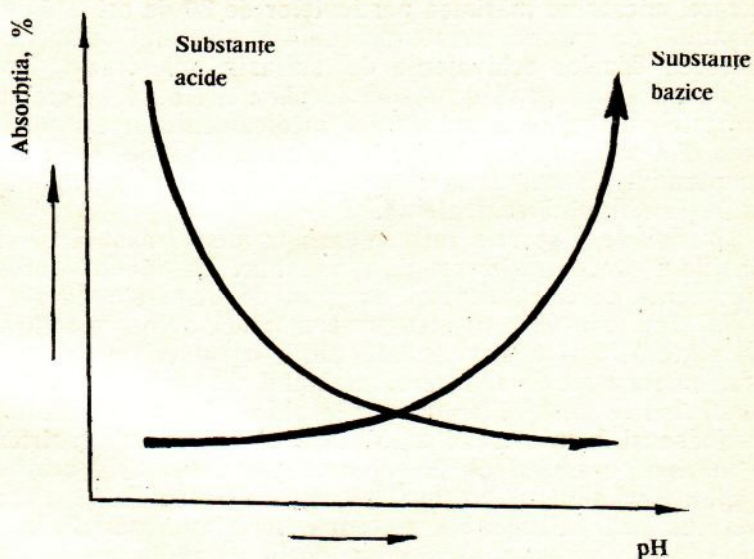


Fig. 26. Schema absorbției substanțelor medicamentoase în intestin

Cu cît este mai mare valoarea coeficientului de repartiție, cu atît este mai mare procentul de substanță absorbit. Spre exemplu, derivații barbiturici (barbitalul, fenobarbitalul și pentobarbitalul), avînd aproximativ aceleași constante de disociere posedă diferite procente de absorbție, lucrul acesta fiind explicat prin coeficienții diferiți de repartiție. Coeficientul de repartiție pentru barbital este 0,7, iar procentul absorbit 12, pentru fenobarbital, respectiv, 4, 8 și 20, pe cînd pentru pentobarbital —28,0 și 30%. Deci, prin modificarea structurală a moleculei pot fi obținute substanțe medicamentoase cu absorbție planificată. În acest scop, spre exemplu, a fost sintetizat esterul propionic al eritromicinei: administrarea orală a eritromicinei propionat creează concentrații sanguine de 2—4 ori mai mari comparativ cu eritromicina bază. Coeficientul de repartiție lipid/apă al propionatului este de 180 ori mai mare decît al bazei; în mediul sucului intestinal ($\text{pH}=7-8$) există mai multe forme neionizate ale esterului comparativ cu baza liberă.

Starea fizică a substanței medicamentoase

Dintre proprietățile fizice ale substanței medicamentoase, cele mai importante sînt: dimensiunea particulelor, starea amorfă, starea cristalină, polimorfismul. Mărimea eficace a suprafeței substanței solide care se dizolvă influențează esențial viteza de dizolvare a ei. Cu sporirea gradului de dispersie, crește considerabil energia superficială a substanței; în consecință, se majorează activitatea fizică și chimică a substanței, care, la rîndul său, mărește solubilitatea substanței, ceea ce influențează direct procesul de absorbție și efectul terapeutic. Ca exemplu poate servi acidul acetilsalicilic, la care, micșorînd mărimea particulelor de 30 de ori față de mărimea obișnuită, se observă creșterea dublă a efectului terapeutic. Administrarea dozelor echivalente de sulfazin micronizat, comparativ cu dozele avînd grad de dispersie obișnuit, duce la creșterea concentrației sanguine a substanței medicamentoase cu 40%. Micșorarea dimensiunii particulelor de griseofulvină de la 10 pînă la 2,6 μm permite reducerea dozei eficace cu 50%, asigurîndu-se o concentrație sanguină echivalentă.

Gradul de dispersie influențează în mare măsură și timpul de apariție a concentrației sanguine maxime. La administrarea dozelor echivalente de cloramfenicol cu grad de dispersie diferit (50, 200 și 800 μm) concentrația sanguină maximă a fost stabilită, respectiv, peste 1, 2 și 3 ore. Alteori, ca în cazul eritromicinei, micronizarea poate duce la reducerea efectului terapeutic ca urmare a intensificării procesului de distrucție hidrolitică a substanței medicamentoase și a micșorării stabilității ei în tractul gastrointestinal.

Mărirea gradului de dispersie poate duce și la creșterea toxicității ca rezultat al creșterii vitezei de absorbție și a intensității efectului farmacologic: s-a stabilit o toxicitate mărită de 1,7 ori a paracetamolului micronizat comparativ cu pulberea obișnuită.

Mărirea particulelor trebuie cercetată în special la pulberi, sus-

pensii, unguente, supozitoare, comprimate. Gama dimensiunilor particulelor trebuie să fie precizată pentru fiecare substanță în parte, dependent de forma medicamentoasă și de scopul terapeutic.

Substanțele medicamentoase pot exista atât în stare cristalină, cât și în stare amorfă. Cele cristaline pot avea formă anhidră, sau cu incluziuni de molecule de apă de cristalizare, formele anhidre avînd o viteză de dizolvare mai mare (cafeina, teofilina).

În funcție de condițiile de perezistalizare și caracterul solvenților, pot fi obținute cristale cu formă geometrică diferită (polimorfism). Din punct de vedere chimic, polimorfii unei substanțe sînt identici, însă diferă după proprietățile fizice: solubilitate, viteză de dizolvare, configurația și dimensiunea cristalelor, punct de topire, densitate etc. Aceste deosebiri determină stabilitatea și efectul terapeutic al substanței medicamentoase (spre exemplu, cloramfenicolul stearat are două modifcații polimorfe — amorfă și cristalină — dintre care cea cristalină nu este practic absorbită în tractul gastrointestinal).

Insulina precipitată cu zinc clorid prezintă un complex insolubil, care poate fi în funcție de pH amorf sau cristalin. În cazul necesității unei acțiuni rapide și de scurtă durată, se recomandă folosirea zinc-insulinei amorse, care se absoarbe destul de repede, pe cînd zinc-insulina cristalină este absorbită lent și asigură o acțiune prolongată. La asocierea ambelor forme vom obține în organism o absorbție balansată.

Sub două modifcații polimorfe există acidul acetilsalicilic: forma II este cu 50% mai solubilă decît forma I și de 1,5 ori mai efice (fig. 27).

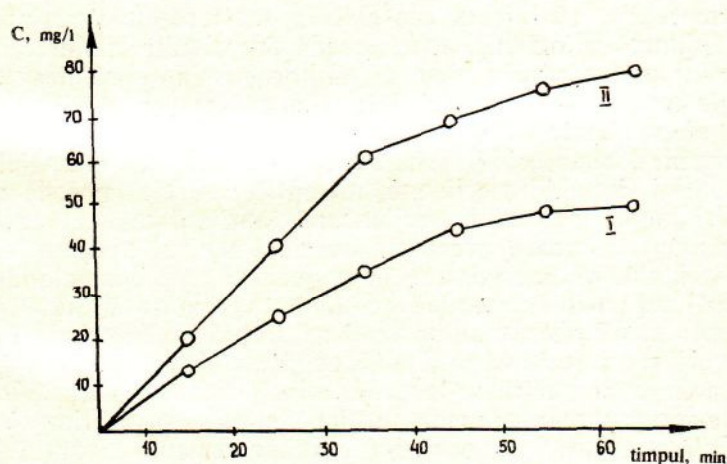


Fig. 27. Concentrațiile sanguine de salicilat după administrarea orală a acidului acetilsalicilic în două modifcații polimorfe: I și II (după R. Tawashi)

Modificațiile polimorfe pot fi stabile și metastabile. Formele metastabile posedă o viteză de dizolvare și o reacție chimică mai mare decât cele stabile, fiind mai active terapeutic, dar avînd și stabilitate mică. De obicei, formele metastabile tind să evolueze în forme stabile, care sînt mai puțin solubile, și, respectiv, mai puțin eficace. Iată de ce selectarea polimorfilor metastabili activi necesită o realizare tehnologică specială, care ar diminua termodinamica lor. În acest scop, se utilizează substanțe auxiliare corespunzătoare și se alege o formă medicamentoasă adecvată.

Substanțele auxiliare, natura și cantitatea lor

Majoritatea formelor medicamentoase sînt realizate folosind substanțe auxiliare — excipienți, solvenți, diluanți, agenți de dispersie, aglutinanți etc., dintre care cei mai răspîndiți în practica farmaceutică sînt compușii macromoleculari hidrofili, substanțele tensioactive și gliceridele sintetice cu caracter lipofil. Aceste substanțe se folosesc pe larg la prepararea suspensiilor, emulsiilor, soluțiilor, unguentelor, supozitoarelor, comprimatelor și erau considerate pînă nu demult componente biologice inerte. Conform concepției biofarmaceutice, însă, substanțele auxiliare nu pot fi absolut inerte fizico-chimic și biologic, întrucît modifică viteza de absorbție a medicamentului și stabilitatea lui. Spre exemplu, substanțele tensioactive pot influența considerabil biodisponibilitatea medicamentului, acționînd prin scăderea tensiunii superficiale în sistemele bifazice, formarea de complecși cu caracter liofil, modificarea permeabilității celulare, solubilizarea substanțelor nepolare etc.

În medicamentele transdermale, substanțele auxiliare determină gradul de penetrare al substanțelor active. Din punct de vedere biofarmaceutic, un interes deosebit la acest capitol prezintă dimexidul (dimetilsulfoxidul), care posedă proprietăți distincte, este un penetrant puternic prin piele al multor substanțe medicamentoase, mărește gradul de permeabilitate a membranelor celulare, sporînd astfel efectul terapeutic. La concret, dimexidul este un bun penetrant pentru streptocidă, acid salicilic, butadionă, estradiol, heparină, antibiotice, hidrocortizonă, nitroglicerină etc., posedă proprietăți fiziologice puternice, acționează antiinflamator, antipiretic, bactericid, accelerează procesele de tratament al plăgilor deschise. Spre exemplu, la încorporarea în unguentul cu prednizolonă a 20% dimexid, acțiunea terapeutică crește în așa măsură încît doza de substanță medicamentoasă poate fi micșorată de 10 ori, fără a pierde eficacitatea; deci, poate fi obținut și un efect economic sporit.

O atenție deosebită se acordă corectorilor de gust, folosiți pe larg la prepararea formelor medicamentoase pediatrice (mixturi, suspensii, emulsii). Siropurile (de zahăr, zmeură, lemn-dulce, ci-reșe, vișine, portocale etc.) micșorează esențial absorbția substanțelor medicamentoase: spre exemplu, corecția gustului soluției 5% de calciu clorid cu amestec de corecție din sirop de coacăză (50%), acid citric (0,6%) și esență de zmeură (3 picături) duce la micșo-

rarea concentrației sanguine a calciului clorid cu 50%, comparativ cu soluția ce nu conține corector. Acest fapt va fi luat în considerație mai ales la administrarea antibioticelor și sulfamidelor.

Drept exemplu de substanță auxiliară ce prezintă interes biofarmaceutic poate servi colagenul — polimer biologic. Substituirea excipienților clasici, vaselinei și lanolinei, cu colagen permite micșorarea dozei principiilor active, toxicității substanțelor medicamentoase, păstrând efectul lor terapeutic. Colagenul însuși posedă proprietăți de regenerare a țesuturilor organismului: în peliculele oftalmice cu dexametazonă preparate și destinate pentru determinarea purtătorului de gen al glaucomei conținutul substanței active s-a micșorat de 100 de ori față de testurile aplicate anterior.

Folosirea gentamicinei sulfat sub formă de pelicule intraoculare preparate cu colagen a substituit complet injecțiile subconjunctivale, care provoacă la supradozare tulburări vestibulare și afectarea toxică a rinichilor. Includerea colagenului în concentrație de 0,05% în soluția de trimecaină 1% pentru injecții sporește de 3 ori acțiunea anestetică a trimecainei comparativ cu soluția apoasă.

O argumentare biofarmaceutică deosebită se va acorda selectării substanțelor auxiliare la prepararea formelor medicamentoase în care conținutul lor poate alcătui pînă la 95% (unguente, supozitoare, comprimate). Experimental, este bine determinată dependența vitezei de absorbție a substanțelor medicamentoase administrate în supozitoare, în funcție de caracterul excipientului: dacă se urmărește o acțiune sistemică asupra organismului, se va alege un excipient în care substanța activă nu va fi solubilă și va fi, deci, încorporată în masa de supozitoare sub formă de suspensie. Trebuie evitat cazul de încorporare în excipienții lipofili a substanțelor medicamentoase hidrosolubile sub formă de emulsie tip A/U, deoarece ele vor fi cedate mai greu.

La selectarea excipienților se va ține cont de factorii principali ce influențează viteza de absorbție și cantitatea de substanță absorbită pe cale rectală: vîscozitatea masei topite, capacitatea de adeziune față de mucoasă, timpul de topire, și coeficientul de partaj al substanței active între mucoasa rectală și excipient, ultimul fiind ales în fiecare caz individual. Cercetarea absorbției salicilamidei din supozitoare preparate cu unt de cacao, PEG-uri și gliceride semisintetice a constatat cele mai mari concentrații sanguine în supozitoarele cu PEG. Absorbția acidului acetilsalicilic este aproximativ egală atît din PEG, cît și din untul de cacao, iar ibuprofenul, practic insolubil în apă, este mai biodisponibil din supozitoarele preparate cu gliceride semisintetice de tipul *Witepsol*.

Utilizarea în calitate de diluanți a zaharozei, lactozei și calciului carbonat la prepararea comprimatelor cu dibazol și papaverină clorhidrat oferă posibilitatea de a obține efecte hipotensive diferite: în comprimatele cu calciu carbonat acest indice atinge 21% la papaverină clorhidrat și 19% la dibazol, pe cînd în cele cu zaharoză — respectiv 35% și 34%.

Substanțele auxiliare, starea și cantitatea lor prezintă factori

farmaceutici dintre cei mai însemnați, ce pot modifica esențial efectul terapeutic al medicamentului; deci, și argumentarea utilizării lor din punct de vedere biofarmaceutic este prerogativa farmacistului.

Forma medicamentoasă și modul de administrare a ei

Medicamentul prezintă o formă materială a unității dialectice dintre substanța medicamentoasă, substanțele auxiliare și procedeele tehnologice corespunzătoare, interacțiunea cărora determină caracterul efectului terapeutic al formei medicamentoase, care se manifestă prin evaluarea disponibilității biologice a substanței medicamentoase.

Alegerea tipului de formă medicamentoasă este în funcție de esența bolii, natura și proprietățile fizico-chimice ale substanței medicamentoase, modul de administrare determinat de primii factori, posibilitățile tehnologice de incorporare a substanței medicamentoase într-o formă sau alta, sortimentul de substanțe auxiliare, farmacocinetica substanței medicamentoase etc.

Biodisponibilitatea formei medicamentoase depinde în primul rând de viteza cu care substanța medicamentoasă este eliberată în lichidele biologice la locul de administrare. Formularea medicamentului este, deci, determinată de principiul de cedare a substanței medicamentoase: imediat (asigură biodisponibilitate maximă) și lent (manifestă biodisponibilitate cu retenție). În primul caz se alege o formă termodinamic activă (soluții apoase administrate oral și injectabil, suspensii apoase, supozitoare cu acțiune sistemică etc.), iar în al doilea cedarea prelungită este controlată prin formulări speciale (comprimate acoperite cu filme, drajeuri, sisteme terapeutice etc.).

Concentrația sanguină a substanței medicamentoase nemodificate poate fi influențată considerabil de calea de administrare. Substanța medicamentoasă administrată oral este supusă semnificativ procesului de metabolizare la nivelul tractului gastrointestinal și ficatului; pierderea unei fracțiuni însemnate din doza administrată este numită efect al primului pasaj hepatic și intestinal. Medicamentele administrate transcutan, subcutan, intramuscular, sublingual, prin mucoasa bucală sau într-o venă periferică (femurală, cefalică sau jugulară) intră direct în circulația venoasă periferică, în țesuturi și organe. Din doza administrată traversează ficatul în timpul primului pasaj mai puțin de 30% din substanța medicamentoasă.

Un interes aparte pentru biofarmacie prezintă calea rectală de absorbție a medicamentelor. Se consideră că rectul oferă trei căi de absorbție: venoasă directă, limfatică și venoasă indirectă prin ficat (fig. 28). Această dispoziție anatomică explică faptul că substanțele medicamentoase din supozitor se absorb, în majoritatea lor, prin primele două căi, evitând bariera hepatică, deoarece venele hemoroidale inferioare și mijlocii transportează principiile active

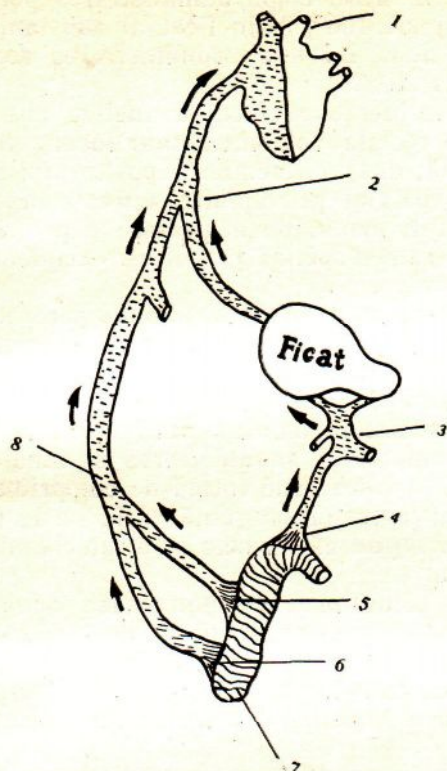


Fig. 28. Schema sistemului venos al rectului:

1 — vena cavă superioară; 2 — vena cavă inferioară; 3 — vena porta; 4 — vene hemoroidale superioare; 5 — vene hemoroidale mijlocii; 6 — vene hemoroidale inferioare; 7 — rect; 8 — vena iliacă.

prin intermediul venei iliace nemijlocit în vena cavă inferioară. Iată de ce unele medicamente supuse metabolismului intens în ficat sînt mai active administrate rectal decît oral.

Există însă și alte concepții, care explică fenomenul de absorbție a principiilor active și de către venele hemoroidale superioare, vehiculîndu-le prin ficat. Căile de absorbție din rect depind mai ales de localizarea supozitorului în ampula rectală. Concomitent, masa topită sau dizolvată a supozitorului se etaleză, de obicei, pe o suprafață mai mare a mucoasei rectale, substanța cedată putînd fi preluată de toate venele hemoroidale.

Nu se va exclude și posibilitatea de absorbție a unor substanțe medicamentoase prin intermediul vaselor limfatice ce irigă ampula rectală, de unde primele trec direct în circuitul sanguin general.

Pasajul hepatic nu poate fi evitat completamente, deoarece dacă substanța medicamentoasă nu face primul pasaj, ea trece ulterior

în circuitul sanguin prin ficat. După administrarea perorală rezultă, de obicei, un pasaj de 100% prin ficat al substanței absorbite din tractul gastrointestinal, iar după administrarea rectală primul pasaj constituie pînă la 20%.

Dintre factorii ce influențează farmacocinetica absorbției principiilor active pe cale rectală vom menționa: localizarea supozitorului în ampula rectală; durata retenției supozitorului în rect; pH-ul lichidului rectal și pKa-ul principiului activ; concentrația substanței în lichidul rectal; modul de dispersare a principiului activ (dizolvat în excipient sau suspendat); natura excipientului, acțiunea agenților de promovare.

Dacă ne referim la formele medicamentoase perorale, biodisponibilitatea lor descrește în următoarea ordine: soluții > emulsii > suspensii > pulberi > capsule > comprimate > comprimate acoperite cu filme > drajeuri > forme cu cedare retard controlată.

S-a observat o deosebire în biodisponibilitate și la formele perorale solide. Spre exemplu, la administrarea spironolactonei (remediu diuretic) în aceleași doze sub formă de comprimate, capsule, drajeuri și granule, concentrația sanguină variază de la 0,06 pînă la 3,75 $\mu\text{g/l}$, indiferent de faptul că formele medicamentoase corespundea exigențelor normative.

Biodisponibilitatea soluțiilor medicamentoase apoase este influențată mai ales de viscozitatea mediului de dispersie, acțiunea tensioactivilor, stabilitatea chimică, contaminarea microbiologică, posibilitatea formării de complecși. Soluțiile apoase asigură de obicei o absorbție rapidă a substanțelor medicamentoase pe care le conțin.

Viteza de absorbție în emulsiile farmaceutice este condiționată în primul rînd de coeficientul de partaj al substanței medicamentoase între faza uleioasă și lichidele biologice apoase, precum și de natura agentului de emulsionare.

În suspensiile farmaceutice faza dispersată o prezintă substanțele medicamentoase solide insolubile sau greu solubile în solvent. Factorii ce determină biodisponibilitatea suspensiilor sînt: forma și dimensiunile particulelor; natura agentului de dispersie; viscozitatea mediului de dispersie.

Ca vehicul, pentru multe substanțe medicamentoase sînt folosite pe larg capsulele operculate. Biodisponibilitatea lor depinde în acest caz de mărimea particulelor încorporate în capsulă, forma cristalină a lor, substanțele auxiliare folosite la granulare, starea de împachetare a particulelor în capsulă etc.

Printre cele mai răspîndite forme medicamentoase, dar și printre cele mai dificile din punct de vedere biofarmaceutic, se numără comprimatele. Dificultatea ține aici de procesul de comprimare, care reduce considerabil suprafața specifică a particulelor de substanțe ce contactează cu lichidele biologice la dizolvare. La general, operația propriu-zisă de presare este precedată de granulara uscată sau umedă — proces de transformare a particulelor pulberii substanței medicamentoase prin intermediul substanțelor auxiliare (di-

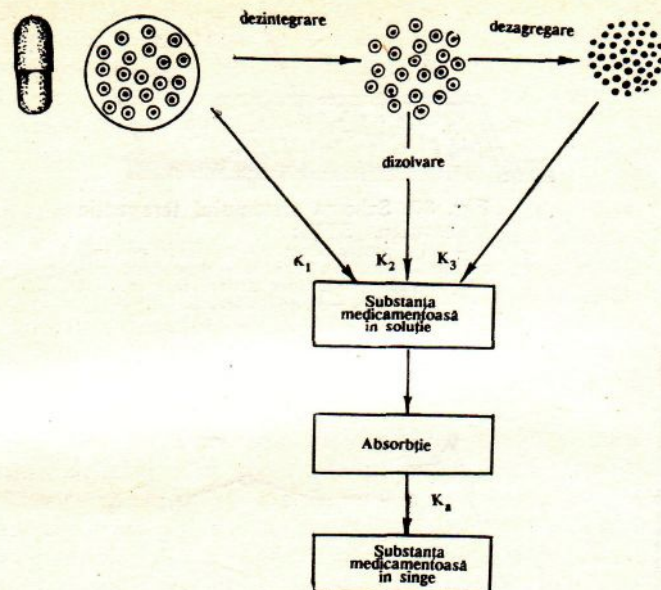


Fig. 29. Schema proceselor de dezintegrare-dezagregare-dizolvare a substanței medicamentoase din comprimat sau capsulă (după I. G. Wagner)

luanți, aglutinanți, dezagreganți) în granule, care se amestecă apoi cu lubrifianți și se supun comprimării.

Biodisponibilitatea substanței medicamentoase comprimate depinde de procesul invers comprimării, care are loc la contactul cu lichidele tractului gastrointestinal: pulbere \rightleftharpoons granule \rightleftharpoons comprimate. Absorbția în acest caz este în funcție de etapele de dezintegrare și dezagregare a comprimatului (fig. 29).

Valorile constantelor de viteză ale proceselor de dizolvare din comprimatul intact (K_1), din granule (K_2) și din pulberea substanței medicamentoase (K_3) descresc în ordinea: $K_3 > K_2 > K_1$. În cazul substanțelor greu solubile în apă procesele de dezintegrare și dezagregare vor controla viteza absorbției (K_a) a substanței medicamentoase. Factorii ce influențează biodisponibilitatea substanței medicamentoase din comprimate sînt: mărimea particulelor; forma cristalelor; substanțele auxiliare și posibilitatea interacțiunii lor cu substanțele medicamentoase; forța de compresie; umiditatea și temperatura la granulare; mărimea și forma comprimatelor etc.

Prezintă interes terapeutic absorbția substanțelor medicamentoase prin pielea intactă în sistemul circulator, cu scopul acțiunii sistemice. Această cale de administrare reduce la minimum variabilitatea efectului terapeutic, micșorează efectul primului pasaj și supradozarea în etapa inițială a tratamentului, permite aplicarea unor substanțe cu indici terapeutici limitați și cu perioadă de semi-

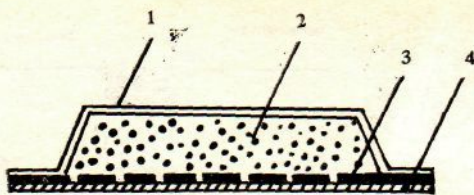


Fig. 30. Schema sistemului terapeutic transcutan (STT):
 1 - folie protectoare; 2 - rezervor cu substanță medicamentoasă; 3 - membrană microporoasă (copolimer etilen/vinil acetat);
 4 - bandă adezivă.

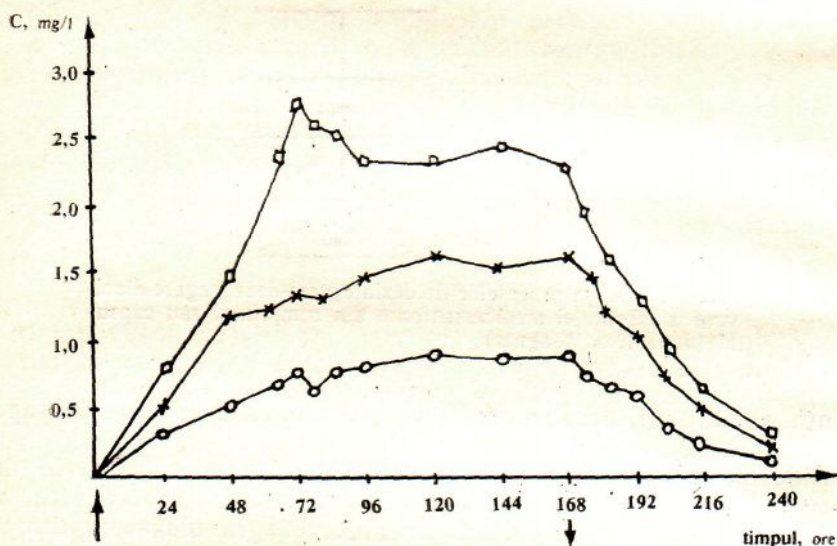


Fig. 31. Nivelele plasmatice ale clofelinei după aplicarea STT Catapres cu diferite suprafețe active ale sistemului; o - 3,5 cm²; x - 7,0 cm²; □ - 10,5 cm²; ↑ - aplicare; ↓ - îndepărtare

existență mică. Pielea, care prezintă de obicei o barieră împotriva diferitelor substanțe, poate absorbi în anumite condiții selectiv apă și multe substanțe medicamentoase. Căile principale de absorbție transcutană sînt următoarele: transepidermică (intercelulară și transcelulară); prin glandele sebacee; prin foliculii liloși și canalele sudoripare.

Absorbția substanței medicamentoase prin piele este influențată în mare parte de proprietățile ei (solubilitate, masa moleculară, starea de ionizare, coeficientul de partaj lipid/apă, concentrație, efectul cheratolic etc.), de difuzia din vehicul la suprafața pielii, gradul de penetrație (prezența substanțelor tensioactive), de condițiile fiziologice ale pielii, modul și durata aplicării remediei

etc. Formele transcutane pot prezenta pelicule sau microrezervoare adezive (fig. 30), asigurând de obicei o cedare programată a substanței medicamentoase. Spre exemplu, sistemul terapeutic transcutan (STT) cu conținut de clofelină *Catapres TTS* aplicat pe piele asigură o absorbție programată astfel, încît după 72 ore se stabilește o concentrație sanguină constantă timp de 7 zile, care după înlăturarea sistemului, în următoarele 3 zile, treptat scade, ceea ce permite un tratament favorabil al hipertensiunii moderate (fig. 31).

Absorbția prin mucoasa orală poate fi pentru multe substanțe medicamentoase o alternativă a căilor parenterală și rectală de administrare. Acest avantaj este determinat în primul rînd de viteza sporită a apariției nivelelor sanguine înalte: substanța medicamentoasă evită acțiunea distructivă a sucurilor gastrice și efectul primului pasaj hepatic și intestinal, iar doza ei poate fi ușor verificată.

Formulările sînt comparativ mai ieftine, formele medicamentoase prezentînd de obicei în acest caz pelicule sau comprimate mucoadezive. Absorbția are loc aici prin două moduri esențiale: sublingual și bucal, cînd substanța medicamentoasă este plasată între mucoasele gingivală și a obrazului sau localizată pe o anumită regiune a mucoasei. Astfel se administrează alcaloizii, barbituricele, steroizii, heterozidele cardiotonice, hormonii etc. și nu se administrează substanțele medicamentoase cu acțiune iritantă și cu gust neplăcut. Pentru a evita pierderile de substanțe în salivă, comprimatele pot fi acoperite cu un strat protector (fig. 32).

Substanțele acide sau bazice se absorb prin mucoasa orală datorită difuziei pasive în membrana lipidică, care depinde mai ales de coeficientul de partiție lipid/apă.

Designul formei medicamentoase optime, precum și modul de administrare sînt probleme de importanță primordială a biofarmaciei. Utilizarea indometacinei, spre exemplu, ca un foarte activ antiinflamator, provoacă în comprimate sau capsule reacții adverse: tulburări digestive, leziuni ale mucoasei gastrointestinale, sîngerări, dereglări ale sistemului nervos central (cefalee, amețeli, stare convulsivă etc.). Aceste reacții pot fi atenuate puțin prin micșorarea dozelor, iar administrarea rectală în supozitoare în aceleași doze evită complet dereglările gastrointestinale și diminuează considerabil complicațiile din partea sistemului nervos central.

Procedeele tehnologice de preparare a medicamentelor

Operațiile tehnologice sînt folosite pe larg la prepararea medicamentelor, începînd cu sinteza substanței medicamentoase și terminînd cu produsul finit. Ele sînt în funcție de diferiți factori: felul formei medicamentoase; deosebirea esențială a schemei tehnologice de comprimare de cea de înfiolare; nivelul teoretic și tehnologic de producție; asigurarea cu utilaj necesar; factura substanțelor auxiliare etc.

Grație cercetărilor biofarmaceutice, poate fi stabilită destul de

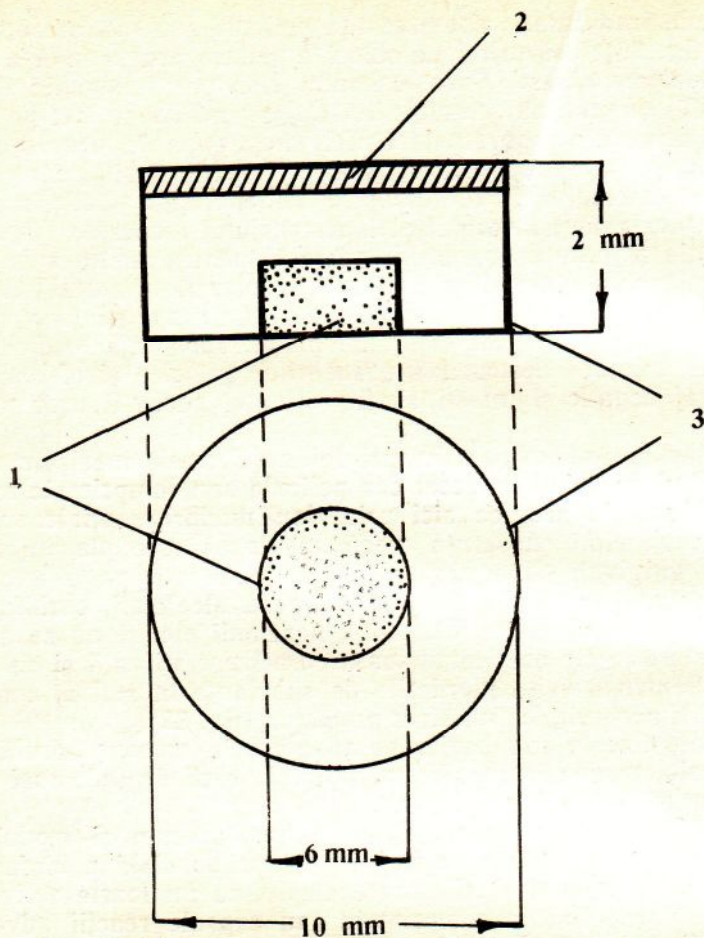


Fig. 32. Schema comprimatului mucoadeziv:

1 — discul adeziv cu substanța medicamentoasă; 2 — stratul protector;
3 — matrița cu componentul mucoadeziv

exact influența operațiilor tehnologice asupra efectului farmacoterapeutic al substanței medicamentoase. La prepararea comprimateelor, spre exemplu, fiecare operație tehnologică este diferențiată și bine determinată, mai ales granulara și comprimarea. Procedul de granulare umedă este cel mai responsabil și poate influența esențial proprietățile fizico-mecanice ale comprimatului, stabilitatea chimică a principiilor active și substanțelor auxiliare, iar în fine — activitatea terapeutică a substanței medicamentoase.

Utilizarea diferitelor lichide de umectare și de aglutinare, amestecarea, contactul amestecului cu suprafețe metalice, schimbul de temperaturi în procesul de uscare etc. pot cauza transformări polimorfe ale substanței medicamentoase și modificări farmacocinetice ale ei. Spre exemplu, în funcție de agentul de granulare conți-

nutul alcaloizilor din rauwolfie scade cu 14% în lichid apos și cu 8% în lichid alcoolic. Granularea umedă duce la pierderea completă a activității penicilinei, iar folosirea în calitate de agenți de granulare a soluției de carboximetilceluloză provoacă micșorarea însemnată a activității terapeutice a neomicinei, aceasta datorându-se formării unui compus complex greu solubil. Același procedeu, aplicat la un compus format din analgină și amidopirină, duce la cimentarea comprimatelor, ceea ce dificultează dezagregarea și micșorează viteza de dizolvare a preparatului.

Procedeul de comprimare depinde nemijlocit de forța de compresiune, mărimea căreia este selectată în funcție de proprietățile amestecului comprimat, cu scopul obținerii unor comprimate având rezistență mecanică respectivă. De mărimea forței de compresiune depinde caracterul de legătură al particulelor în comprimat, mărimea particulelor rezultate la dezagregarea comprimatului în tractul gastrointestinal, posibilitatea transformărilor polimorfice etc. În aceeași compoziție, atât viteza de dizolvare cât și cea de absorbție depind în mare măsură de forța de compresiune (acid salicilic, fenobarbital), tipul de granulare (natriu salicilat, analgină), tipul agentului de granulare (fenacetină, prednizolon) etc.

Disponibilitatea biologică și metodele de determinare a ei

Pentru a efectua o farmacoterapie rațională, care ar putea asigura eficacitatea și securitatea substanței medicamentoase, este necesar un criteriu cert, capabil să prevadă activitatea terapeutică a medicamentului. Un astfel de criteriu este biodisponibilitatea, care poate răspunde la următoarele întrebări: ce parte din doza substanței medicamentoase a fost absorbită? cu ce viteză se absoarbe substanța? cât timp și în ce concentrație substanța se află în circuitul sanguin? Ea poate fi determinată prin metodele farmacocinetică și farmacodinamică: prima este bazată pe măsurările concentrațiilor sanguine ale substanței medicamentoase în funcție de timp sau ale vitezei de eliminare a acesteia din organism cu urina, iar a doua se reduce la măsurările efectelor farmacodinamice sau ale reacțiilor biochimice la administrarea substanței medicamentoase sau metaboliților ei. Cercetările biodisponibilității se efectuează prin experiențe paralele, în care forma medicamentoasă examinată se compară cu cea standard, ultima fiind cea mai disponibilă (substanța medicamentoasă se ia în aceleași doze).

Biodisponibilitatea (*BD*) poate fi exprimată în procente, utilizând următoarea relație:

$$BD\% = \frac{ASC_c}{ASC_s} \cdot 100,$$

unde ASC_c este aria de sub curba concentrației sanguine în timp a formei medicamentoase cercetate (testate); ASC_s — aria de sub curba concentrației sanguine în timp a formei medicamentoase standard (de referință).

În funcție de forma medicamentoasă standard, deosebim biodis-

ponibilitate absolută și relativă. Pentru determinarea biodisponibilității absolute, ca formă standard servește soluția injectabilă intravenoasă, iar pentru determinarea celei relative — soluția de uz intern (substanță solubilă) sau suspensia substanței micronizate (substanță insolubilă) — în cazul formelor medicamentoase perorale, soluția (suspensia) sub formă de microclismă — în cazul supozitoarelor.

ASC este un parametru ce reflectă mărimea și viteza absorbției substanței medicamentoase. În cazul cînd se administrează o doză unică a substanței medicamentoase, iar eliminarea se exprimă printr-un proces de ordinul întâi, ASC este direct proporțională cu fracțiunea de substanță medicamentoasă absorbită din doza administrată. Parametrul în discuție poate fi determinat prin regula trapezoidală (fig. 33); toate ASC se împart în trapezi dreptliniari, înălțimea laturilor cărora corespunde concentrațiilor sanguine la timpul dat.

Se calculează ASC după următoarea relație:

$$ASC \text{ (mg/ml) \cdot oră} = t \cdot \left(\frac{x_1 + x_6}{2} + x_2 + x_3 + x_4 + x_5 \right),$$

unde x_1, x_2, \dots, x_6 exprimă înălțimea laturilor trapezilor; mg/ml , t — timpul, ore (intervale egale). Raportul ASC-lor în procente exprimă biodisponibilitatea substanței medicamentoase din forma cercetată.

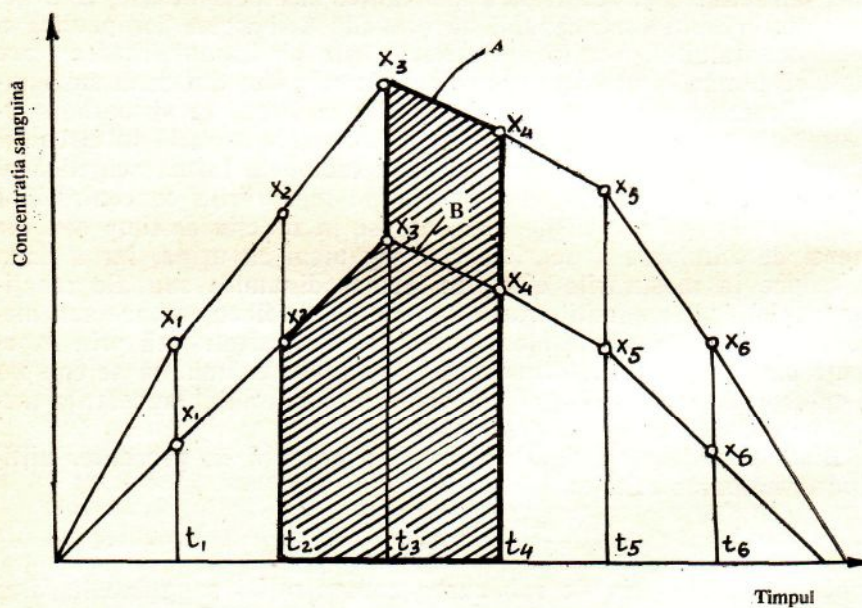


Fig. 33. Curbele concentrațiilor sanguine în timp ale substanței medicamentoase, administrate în aceeași doză:

A — forma medicamentoasă de referință;
B — forma medicamentoasă cercetată

Biodisponibilitatea trebuie cercetată mai ales la formele medicamentoase cu conținut de substanțe destinate tratamentului și profilaxiei maladiilor serioase. Ea se caracterizează prin dependență **esențială dintre doză și efectul farmacologic, indice terapeutic mic** și solubilitate dificilă în apă. Determinarea biodisponibilității este necesară și la formele medicamentoase acoperite cu filme și care au o acțiune prolongată, precum și produse de diferite întreprinderi sau în tranșe diferite.

De regulă, biodisponibilitatea se cercetează la voluntari sănătoși sau la bolnavi care utilizează medicamentul dat în tratament. Cercetările *in vivo*, desigur, nu pot fi utilizate pe larg, deoarece apar probleme de prelevare frecventă a probelor sanguine pentru dozare, precum și chestiuni de echitate. Astfel, a fost propusă folosirea unui test de determinare a vitezei de dizolvare, justificat și logic legat de caracteristicile absorbitive ale medicamentului, mai ales la administrare perorală.

La determinarea experimentală a vitezei de dizolvare sînt folosite diferite metode și aparate (mai mult de 200 tipuri, cu diverse medii de dizolvare — apă, sol. 0,1 N HCl, sol. 0,1 N NaOH, soluții-tampon, sucuri gastrointestinale sintetice etc.). Ele pot fi grupate conform procedurii utilizat la difuziune — prin convecție naturală sau forțată a solvatului. În convecția naturală, comprimatul contactează cu o porțiune de mediu de dizolvare nouă numai datorită diferenței de densitate, iar în cea forțată, dependent de tehnica de agitare, există metode de determinare prin rotație, oscilație sau în-

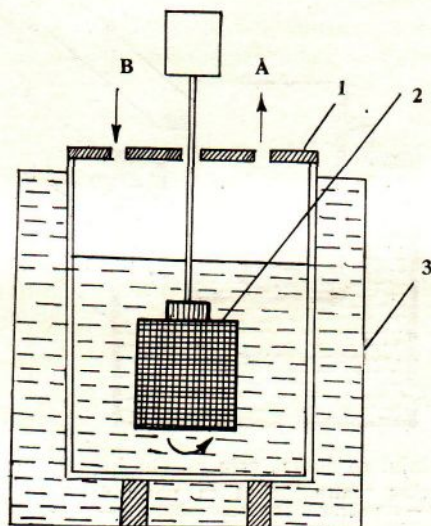


Fig. 34. Schema aparatului «coș rotativ»:

1 — pahar cu mediu de dizolvare; 2 — coș; 3 — baie-termostat;
A — prelevarea probelor; B — restituirea volumului utilizat
pentru analiză

vîrtire, cea mai răspîndită fiind metoda «coșului rotativ», oficializată de Farmacopeea de Stat. Esența acestei metode constă în următoarele: într-un pahar cu mediu de dizolvare, se rotește cu viteză ce poate fi reglată un coș din fire de oțel, cu mărimea ochiurilor precizată, în care se introduce comprimatul (fig. 34).

Pentru formele medicamentoase moi (unguente, supozitoare) se aplică metoda de dializă prin membrana semiimpermeabilă, propusă de L. Krowczynski: un tub de sticlă se închide la un capăt cu membrana de dializă, iar în interiorul lui, pe membrană, se aplică proba de unguent sau supozitor, apoi tubul se fixează într-un pahar cu 50 ml soluție de dializă, care se termostatează la temperatura $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (fig. 35). Probele se extrag din mediul de dizolvare la perioade de timp definite, se calculează parametrii disponibilității farmaceutice ale unguentului sau supozitorului — constanta vitezei de dizolvare (K_d) și timpul necesar pentru ca 50% din cantitatea substanței medicamentoase din formularea respectivă să fie cedată soluției ($t_{50\%}$).

Modificările în viteza de dizolvare a substanței medicamentoase pot indica schimbări eventuale și în biodisponibilitatea substanței medicamentoase. Astfel, metodele *in vitro* pot servi ca screening pentru cercetările preventive privind biodisponibilitatea, mai ales în cazul unui grad înalt de corelare a datelor cantitative ale dizolvării cu absorbția *in vivo*.

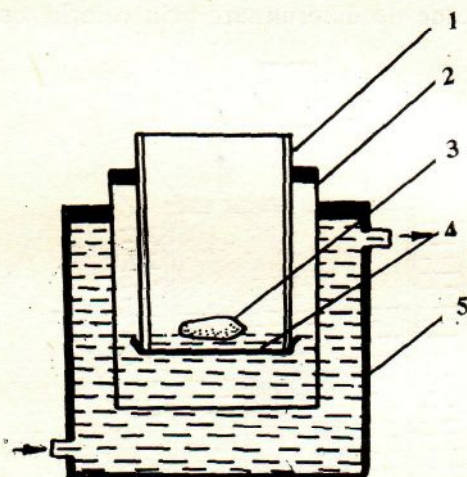


Fig. 35. Schema aparatului de dializă prin membrană:
1 — tub de sticlă; 2 — pahar pentru dializă cu mediu de dizolvare; 3 — supozitor; 4 — membrană semiimpermeabilă; 5 — baie-termostat.