

ҚР ДЕНСАУЛЫҚ САҚТАУ МИНИСТРЛІГІ
С.Ж.АСФЕНДИЯРОВ АТЫНДАҒЫ
ҚАЗАҚ ҰЛТТЫҚ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РК
КАЗАХСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ С.Д.АСФЕНДИЯРОВА



Основные принципы продления действия ЛВ

ВЫПОЛНИЛА: БЕКТУРСЫН М.
ПРОВЕРИЛА: ИБАЙДУЛАЕВА Г.С.



- Многие современные лекарственные вещества, введенные в организм, быстро выделяются из кровяного русла, частично инактивируются или поглощаются тканями. Для лечения же ряда хронических заболеваний требуются препараты, медленно и равномерно выделяющие свои активные компоненты при инъекции и в то же время не оказывающие местного или общего отрицательного действия на больного. Повышение активности и продление действия лекарственных веществ можно осуществить разными путями.



- В настоящее время установлено, что пролонгирование действия лекарственных веществ может быть обеспечено за счёт уменьшения скорости высвобождения их из лекарственной формы, депонирования лекарственного вещества в органах и тканях, снижения степени и скорости инактивации лекарственных веществ ферментами и скорости выведения из организма. Известно, что максимум концентрации лекарственного вещества в крови прямо пропорционален введенной дозе, скорости всасывания и обратно пропорционален скорости выделения вещества из организма.



- Физиологические методы - это методы, которые обеспечивают изменение скорости всасывания или выведения вещества под воздействием различных факторов (физических факторов, химических веществ) на организм.
- Наиболее часто это достигается следующими путями:
- охлаждение тканей в месте инъекции лекарства;
- - использование кровососной банки;
- введение гипертонических растворов;
- введение вазоконстрикторов (сосудосуживающих средств);
- подавление выделительной функции почек (например, применение этамида для замедления выведения пенициллина)



- Однако необходимо отметить, что эти методы могут быть довольно не безопасными для пациента, в связи с чем мало используются. В качестве примера можно привести совместное применение в стоматологии местных анестетиков и вазоконстрикторов для продления местноанестезирующего действия первых за счёт сокращения просвета кровеносных сосудов. Побочно при этом развивается ишемия тканей, что приводит к снижению поступления кислорода и развитию гипоксии вплоть до некроза ткани.



- Химические методы - методы пролонгирования, посредством изменения химической структуры лекарственного вещества путем комплексообразования, замены одних функциональных групп на другие, полимеризации, этерификации, образования труднорастворимых солей и пр.



- При этом лекарственные вещества основного характера присоединяют к катионитам с сульфогруппами - $O-SO_2$ (создающимися при контакте с жидкостью рН 2,0) или с кар-бокисловыми группами (рН 5,0-6,0). Последние отдают катионы в желудочном соке очень быстро, в то время как сульфокатиониты - значительно медленнее. Процесс ионного обмена в желудочно-кишечном тракте продолжается значительное время, а скорость освобождения лекарственного вещества на всем протяжении желудочно-кишечного тракта остается приблизительно одинаковой и в случае присоединения лекарственного вещества к сильным ионитам (например, сульфоионитам) зависит от ионной силы пищеварительных соков и почти не зависит от рН. Освобождение лекарственного вещества замедляется в результате свободной диффузии молекул этого вещества сквозь сеть полимерных цепей, образующих ионит. При этом скорость освобождения изменяется, в зависимости от размера частиц ионита, а также от количества разветвлений полимерных цепочек.



- Вещества кислого характера, например производные барбитуровой кислоты, с целью пролонгирования присоединяют к анионитам. Однако в желудочно-кишечном тракте такие вещества освобождаются не более чем на 80 %.
- Иониты с адсорбированными на них лекарственными веществами выпускаются в форме твердых желатиновых капсул с крышечками или в форме таблеток. Препаратами указанного типа являются таблетки, содержащие лекарственные вещества, связанные с катионитами (например, алкалоиды: эфедрин, атропин, гиосциамин, гиосцин, резерпин) или с анионитами (барбитураты).



- Лекарственные вещества, содержащие свободные аминокетогруппы, для продления их терапевтического действия связывают с танином. Аминотаниновый комплекс образуется в результате реакции спиртового раствора лекарственного вещества с избытком танина. Затем комплекс осаждают водой с йодом и подвергают вакуумной сушке. Комплекс нерастворим, но в присутствии электролитов или при понижении рН способен постепенно освобождать лекарственное вещество. Выпускается в виде таблеток



- Образование комплексных соединений с лекарственными веществами может быть осуществлено при помощи полигалактуроновых кислот (полигалактуроновый хинидин), карбоксиметилцеллюлозы (дигитоксин) или декстрана (например, препарат «Изодекс», который представляет собой комплекс изониазида и радиационно-активированного декстрана).



- Технологические методы пролонгирования действия лекарственных веществ получили наибольшее распространение, чаще всего используются на практике. В этом случае продление действия достигается следующими приемами:



- . Повышение вязкости дисперсионной среды. Этот способ обусловлен тем, что при увеличении вязкости растворов замедляется процесс всасывания лекарственного вещества из лекарственной формы. На данном принципе основано применение в инъекционных формах в качестве растворителей жирных масел (оливкового, перского), этилолеата. В случае инъекционных форм возможно применение как истинных масляных растворов, так и масляных суспензий (в том числе микронизированных). В данных лекарственных формах выпускаются препараты гормонов и их аналогов, антибиотиков и иных веществ (к примеру, «Синэстрол» - масляный раствор синтетического эстрогена гексэстрола, масляная суспензия амоксициллина).



- Пролонгирующий эффект можно получить и при использовании в качестве дисперсионной среды других неводных растворителей, таких как полиэтиленоксиды, пропиленгликоль.



- Кроме использования неводных сред, можно применять и водные растворы с добавлением к ним веществ, увеличивающих вязкость - природных, полусинтетических и синтетических полимеров: производных целлюлозы (метилцеллюлозы (0,5-2%), натрий-карбоксиметилцеллюлозы (0,5-1%)), поливинилового спирта (1,5%), аубазидана (0,1-0,3%), поливинилпирролидона, желатина, декстрана, коллагена, альгинатов и др. Например, глазные капли с пилокарпина гидрохлоридом, приготовленные на дистиллированной воде, вымываются с поверхности роговицы глаза через 6-8 мин. Эти же капли, приготовленные на 1% растворе метилцеллюлозы и имеющие большую вязкость, а значит, и адгезию к поверхности всасывания, удерживаются на ней в течение 1 ч.



- В последнее время широкое распространение в фармацевтической практике получило заключение действующих веществ в гели и гидроли высокомолекулярных соединений. Они применяются в качестве пролонгаторов в мягких лекарственных формах (мазях, линиментах, пластырях), а также могут служить компонентами (резервуарами) макромолекулярных систем как матричного, так и мембранного типа.

Иммобилизация лекарственных веществ.



- Лекарственные формы иммобилизованные - лекарственные формы, в которых лекарственное вещество физически или химически связано с твердым носителем - матрицей с целью стабилизации и пролонгирования действия. Это может обеспечиваться за счет неспецифических ван-дер-ваальсовых взаимодействий, водородных связей, электростатических и гидрофобных взаимодействий между носителем и поверхностными группами лекарственного вещества.



- Вклад каждого из типов связывания зависит от химической природы носителя и функциональных групп на поверхности молекулы лекарственного соединения. Иммобилизация лекарственного вещества на синтетических и природных матрицах позволяет уменьшить дозы и частоту введения лекарственного препарата, защищает ткани от его раздражающего воздействия. Препараты в иммобилизованных лекарственных формах способны благодаря наличию сополимерной матрицы адсорбировать токсические вещества.



- Сополимеры, используемые в качестве матриц при иммобилизации ЛВ, должны отвечать ряду требований:
- строго определенная молекулярная масса;
- отсутствие остаточных мономеров с высокой токсичностью;
- узкое молекулярно-массовое распределение и высокая степень композиционной однородности, т.к. распределение функциональных групп, участвующих в образовании связей при иммобилизации, должно быть равномерным.
- Физическая иммобилизация лекарственных веществ приводит к созданию твердых дисперсных систем (ТДС); лекарственные формы с химически иммобилизованными лекарственными веществами относят к системам терапевтическим химическим. В настоящее время в медицинской практике используют иммобилизованные формы некоторых ферментов, гормонов, аминокислот, поли- и моносахаридов, нуклеозидов, антибиотиков, стероидов.