

**АО «Медицинский университет Астана»
Кафедра фармацевтических дисциплин**

**Биофармацевтические аспекты
лекарственных форм.**



**Выполнила: Ерназар Б.
Группа: 403 фарм
Принял: Жакыпбеков К. С.**

Астана, 2017 г.

План:

Введение

- 1. Биофармация - теоретическая основа технологии лекарственных форм**
 - 2. Фармацевтические факторы**
 - 3. Биологическая доступность лекарственных препаратов и методы ее определения**
 - 4. Вспомогательные вещества. Влияние на биологическую доступность и стабильность лекарственных форм**
 - 5. Классификация вспомогательных веществ**
 - 6. Активаторы всасывания. Влияние на биодоступность в различных лекарственных формах**
- Литература**

Введение

Среди других фармацевтических наук (фарм. химия, фармакогнозия) технология ЛФ занимает своеобразное положение. По определению профессора А.А. Иовского, она является вершиной фармации, ее завершающим этапом. Не зная свойств лекарственных веществ (изучаются фармацевтической химией), лекарственного растительного сырья (изучается фармакогнозией), невозможно правильно изготовить ЛФ.

Новым в технологии является биофармацевтическое направление, которое сложилось в самостоятельное учение в начале 60-х годов текущего столетия.

Биофармация (раздел фармацевтической науки, изучающий взаимосвязь между физико-химическими свойствами лекарственных средств в конкретной ЛФ и их фармакологическим действием) появилась после установления фактов терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов, т.е. ЛП одного состава, но изготовленные разными предприятиями, отличались по эффективности.

Это было обусловлено рядом причин: измельченностью ЛВ; подбором вспомогательных компонентов и различием технологических процессов - т.н. фармацевтическими факторами. Каждый из перечисленных факторов сам по себе является определяющим в фармакологическом действии ЛП.

Биофармация - теоретическая основа технологии лекарственных форм

Биофармация как самостоятельное направление фармацевтической науки сложилось в начале 60-х годов. Толчком к возникновению биофармации послужили полученные в эксперименте на животных данные о значительном различии в биологической активности лекарственных препаратов в зависимости от применяемой технологии, используемых вспомогательных веществ, их физического состояния.

Биофармация ни в коей мере не подменяет собой фармакологию. Она не изучает механизм действия биологически активного вещества, точки его приложения. **Биофармация** как бы принимает от фармакологии лекарственного вещества с установленным спектром действия, точками их приложения. Но это биологически активное вещество еще не пригодно для применения. А вот создавать ЛП в определенной лекарственной форме, удобной для приема, хранения, транспортировки призвана фармация.



Для этого ЛВ измельчают, растворяют, смешивают. Придают им различные ЛФ, используя разнообразные вспомогательные вещества, применяя многочисленные механические приемы, машины, аппараты и т.д.

При этом одни стороны биологического действия могут быть усилены, другие ослаблены или вообще активность препарата сведена на нет. Изучение этих изменений, процессов, факторов, влияющих на терапевтическую эффективность ЛП и составляет **главную задачу биофармации.**

Особое влияние на терапевтическую эффективность ЛП оказывают следующие факторы, которые названы **фармацевтическими.**

Фармацевтические факторы

химическая модификация препарата (соль, кислота, наличие эфирных связей, комплексные соединения);

физико-химические, состояние лекарственного вещества (форма кристалла, размеры частиц, наличие или отсутствие заряда на их поверхности и т.д.);

вспомогательные вещества, их природа, количество;

вид лекарственной формы и пути введения;

фармацевтическая технология.

Химическая модификация ЛВ обязательно учитывается при разработке новых лекарственных препаратов. Она обуславливает кинетику высвобождения и всасывания ЛП. Однако в практической деятельности провизора - технолога этот фактор значения не имеет. Для провизора-технолога наибольшее значение имеют такие факторы, как физическое состояние ЛВ, наличие вспомогательных веществ и их природа. Эти факторы необходимо учитывать при выборе технологии ЛП.

Физико-химическое состояние ЛВ оказывает значительное влияние на его биологическую активность. Известна, способность химических соединений иметь различную структуру, характеризующуюся в каждом конкретном случае специфической совокупностью свойств. Геометрическая форма и состав образующихся кристаллов существенно зависят от характера растворителя, скорости кристаллизации, температура процесса, от примесей, величины давления и др. факторов.

Вопросам измельчения в фарм. технологии придается особое значение. Известно, что с ум. размера частиц резко ув. поверхностная энергия измельчаемого ЛВ. При тонком измельчении ЛВ лучше растворяются, быстрее и полнее участвуют в химических реакциях и т.д. Измельчение может существенным образом влиять на терапевтическую активность ЛВ вследствие изменения процессов их всасывания. Это происходит при изменении растворимости ЛВ, скорость которой прямо пропорционально площади поверхности и обратно пропорционально величине частиц вещества.



Не менее важное значение в технологии ЛФ имеет правильный **выбор вспомогательных веществ**. До самого недавнего времени во вспомогательных веществах видели только индифферентные формообразователи, значение которых сводилось к приданию соответствующей формы и объема ЛВ с целью удобства его приема, транспортировки, хранения.



Однако открытия последних десятилетий привели к осознанию биологической роли вспомогательных веществ. Они могут усиливать, снижать действие лекарственных веществ или изменять его характер под влиянием различных причин (комплексообразование, молекулярные реакции и др.)

Применение тонких высокочувствительных **методов анализа препаратов** (газо- жидкостной, тонкослойная хроматография, рентгеноструктурный анализ, спектрофотометрия) позволили установить самые тесные взаимоотношения лекарственных и вспомогательных веществ.

Такие обычно применяющиеся вспомогательные вещества, как желатин, крахмалы, полиэтиленоксиды, производные целлюлозы, неионоактивные ПАВ способны вступать в реакции взаимодействия (в частности, комплексообразование) с лекарственными веществами самой различной природы, образуя соединения, характеризующиеся иными, чем исходные вещества, свойствами.

Перспективным вспомогательным веществом в технологии мазей, суппозиториев, растворов для инъекций, глазных лекарственных пленок и др. лекарственных форм **является коллаген**. Предполагается, что ЛВ, попадая в «петли» молекул коллагена, образует соединение - включение типа клатратов, обеспечивая тем самым пролонгированное действие.

Вспомогательные вещества должны отвечать основному требованию - **раскрыть всю гамму фармакологических свойств препарата, обеспечить оптимальное действие ЛВ.**

Правильный выбор вспомогательных веществ позволяет снизить концентрацию ЛВ при сохранении терапевтического эффекта.



Значение лекарственной формы.

Оптимальная активность ЛВ достигается только назначением его в рациональной, научно обоснованной ЛФ. Выбор ЛФ определяет и способ введения ЛВ в организм. **Эффективность лекарственного вещества зависит от того, какой путь совершит оно до того, как попадает в кровь.** При ректальном способе ЛВ попадает в кровь, минуя печень, и не подвергается химическому воздействию ее ферментов, желудочного сока и желчи. Поэтому оно, всасывается через 7', а при пероральном - через 30'.

Значение технологических факторов.

Способ получения ЛФ во многом определяет стабильность препарата, скорость его высвобождения из ЛФ, интенсивность всасывания.

Например, выбор способа гранулирования таблеток обуславливается сохранностью лекарственного вещества в ЛФ. Перспективны технологии многослойных таблеток и спансул (желатиновых капсул, наполненных гранулами) для обеспечения пролонгированного и дифференцированного действия.



Биологическая доступность ЛП и методы ее определения

Для того чтобы оказать терапевтический эффект, ЛВ должно быть доставлено в те органы или ткани, в которых осуществляется его специфическое действие. При внутрисосудистом введении лекарственное вещество сразу и полностью попадает в кровеносное русло. При других путях введения (перорально, внутримышечно, подкожно и т. д.), прежде чем попасть в кровоток, ЛВ должно пройти ряд биологических мембран клеток (слизистой желудка, клеток печени, мышц и т. д.) и только какая-то часть его попадает в системный кровоток. Эффект препарата во многом зависит от того, какая часть введенного ЛС попадает в системный кровоток. Этот показатель характеризует **биологическую доступность лекарственного**



INVITRO®



Методы in vitro позволяют судить о биологической доступности ЛВ по его конкретному количеству, высвободившемуся из той или иной лекарственной формы.

В связи с установлением в большинстве случаев корреляции между скоростью растворения и скоростью всасывания лекарственных веществ метод определения скорости растворения может рассматриваться **как основной метод определения эффективности высвобождения растворимых ЛВ из ЛФ.**

Вспомогательные вещества. Влияние на биологическую доступность и стабильность лекарственных форм.

Вспомогательные вещества - это дополнительные вещества, необходимы для приготовления лекарственного препарата. Вспомогательные вещества должны быть разрешены к медицинскому применению соответствующей нормативной документацией. Создание эффективных лекарственных препаратов требует применения большого числа вспомогательных веществ.

До недавнего времени к вспомогательным веществам предъявляли **требования фармакологической и химической индифферентности**. Однако выяснилось, что эти вещества могут в значительной степени влиять на фармакологическую активность лекарственных веществ: **усиливать действие лекарственных средств или снижать их активность, изменять характер действия под влиянием разных причин, а именно комплексообразования, молекулярных реакций и др.**

Вспомогательные вещества оказывают влияние на резорбцию (высвобождение) лекарственных веществ из лекарственных форм, усиливая ее или замедляя, т.е. при использовании вспомогательных веществ можно регулировать фармакодинамику лекарственных веществ (совокупность эффектов, вызываемых лекарственным веществом) и их фармакокинетику (изменение во времени концентрации лекарственных веществ в органах и тканях). Так, например, мази, содержащие антибиотики, и изготовленные на вазелине, в силу плохой резорбции малоэффективны.

Вспомогательные вещества оказывают влияние не только на **терапевтическую активность** лекарственного вещества, но и на физико-химические характеристики лекарственных форм в процессе их изготовления и хранения. Добавление различных стабилизирующих веществ обеспечивает высокую **эффективность** лекарственных препаратов в течение длительного времени, что имеет не только большое медицинское, но и экономическое значение, так как позволяет **увеличить срок годности** лекарственных препаратов.



Классификация вспомогательных веществ

По ряду причин: разнообразие химической природы, влияние на лекарственные формы (стабильность, пролонгирование, исправление вкуса и т.д.) и их терапевтическую эффективность, предлагаемая классификация не может считаться совершенной, хотя является достаточно удобной.

В основе классификации вспомогательных веществ лежит ряд признаков: природа, влияние на технологические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм.

Вспомогательные вещества классифицируют

По происхождению

По химической структуре

В зависимости от влияния на физико-химические характеристики и фармакокинетику лекарственных форм

Синтетические и полусинтетические

Природные

Модифицированные крахмалы, полиакрилаты, ПВП, ПЭГ

Мономеры
Полимеры

Органические

Неорганические

Углеводы:
крахмал
камеди
альгинаты

Белки:
желатин
коллаген

Жиры:
растительные масла,
свиной жир

Бентониты,
тальк,
аэросил

Стабилизирующие
Солюбилизирующие
Формообразующие
Пролонгирующие
Корректирующие

Формообразующие вещества - это группа веществ используется в качестве дисперсионных сред (вода или неводные среды - этанол, глицерин) в технологии жидких лекарственных форм, наполнителей для твердых лекарственных форм, основ для мазей и суппозиториев.

Формообразующие вещества дают возможность изготовить лекарственные формы, исходя из агрегатного состояния, создавать необходимую массу или объем, придавать определенную геометрическую форму и обеспечивать другие физические требования, предъявляемые к лекарственным формам.

Стабилизирующие вещества (стабилизаторы).

Стабильность - свойство лекарственных средств сохранять физико-химические и микробиологические свойства в течении определенного времени с момента выпуска.



Стабилизацию лекарственных препаратов следует рассматривать как весьма актуальную комплексную проблему в целом: устойчивость лекарственных форм, представляющих собой дисперсные системы (растворы, суспензии, эмульсии), устойчивость лекарственных веществ (химических соединений различной природы) и устойчивость лекарственных препаратов к микробной контаминации.

Существует три типа стабилизирующих вспомогательных веществ:

**I. стабилизаторы физико-химических
(дисперсных) систем: в основном имеют
большое значение для неоднородных систем.**

2. Стабилизаторы химических веществ

используют в процессе изготовления и длительного хранения лекарственных препаратов.

Этот вид стабилизации имеет большое значение для лекарственных форм, подвергающихся различным видам стерилизации, особенно термической.

В технологии лекарственных форм использую добавление стабилизаторов, тормозящих окислительно-восстановительные процессы в растворах лекарственных веществ и ряда вспомогательных компонентов, так как окисление физиологически активных веществ происходит довольно часто.

3. Противомикробные стабилизаторы (консерванты) используют для предохранения лекарственных препаратов от микробного воздействия. Это желатоза, органические соединения.

Солюбилизирующие вещества (солюбилизаторы) - применяют с целью увеличения растворимости труднорастворимых или практически нерастворимых лекарственных веществ.



Пролонгирующие

вещества (пролонгаторы) -

вспомогательные вещества, увеличивающие время нахождения лекарственных веществ в организме.

Использование пролонгированных лекарственных форм вызвано отрицательными явлениями, возникающими при быстром выведении лекарственных веществ из организма или быстрым разрушением в нем и поэтому вводят вещества, однократный прием которых сохранял бы в организме в течение длительного или заданного времени терапевтически активную концентрацию лекарственного вещества, в том числе поступление лекарственного вещества с заданной скоростью.

Корректирующие вещества (корригенты) - группа вспомогательных веществ, применение которых дает возможность исправлять вкус, цвет, запах различных вспомогательных веществ.

Это сиропы, сахароза, фруктоза. Необходимо учитывать возможность изменения всасываемости лекарственных веществ из скорректированных лекарственных форм.

Известно, например, что сахарный сироп и некоторые фруктовые сиропы снижают резорбцию антибиотиков из скорректируемых ими форм. При подборе корректирующих веществ следует учитывать основные положения теории вкуса.





Таким образом, применение вспомогательных веществ представляет актуальную проблему современной технологии лекарственных форм, а получение же новых позволит создавать принципиально новые высокоэффективные лекарственные формы, удобные для применения и имеющие достаточно длительные сроки годности.

Активаторы всасывания. Влияние на биодоступность в различных лекарственных формах

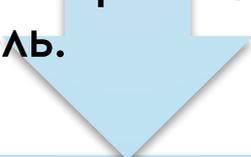
В качестве активаторов всасывания в настоящее время применяют диметилсульфоксид (ДМСО), диметилформамид и т. д. ДМСО увеличивает проницаемость клеточных мембран для многих лекарственных веществ (например, антибиотиков, нитроглицерина, бутадиона и т.д.). Он усиливает эффект лекарственных веществ в 10 раз, что позволяет снизить их концентрацию без потери эффективности. ПАВ влияют на биодоступность лекарственных веществ путем повышения проницаемости клеточных мембран, в связи с чем в малых концентрациях проявляют свойства активаторов всасывания.



Одним из способов повышения биодоступности и терапевтической эффективности лекарственных препаратов, содержащих труднорастворимые вещества, является **повышение их растворимости в лекарственной форме.**



Повышение растворимости достигается путем использования смеси растворителей (сорастворение). Этот прием основан на том, что смесь растворителей зачастую обладает большей растворяющей способностью, чем индивидуальный растворитель.



Сорастворителями при этом могут служить глицерин, полиэтиленгликоль, этиленгликоль, спирт бензиловый, бензилбензоат, этилолеат, пропиленгликоль, ДМСО, твины и др.

Литература

- Ажгихин И.С. Технология лекарств. -М.:Медицина, 2004 г. 511стр.
- Ажгихин И.С.,Гандель В.Г. Методическая разработка лабораторных занятий по основам биофармации. г.Перьмь,2003 г.-101стр.
- Бобылев Р.В., Грядунова Г.П., Иванова Л.А. и др., под ред. Ивановой Л.А. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 2/ - М.: Медицина, 1991 .- 544 с.
- Кондратьева Т.С., Иванова Л.А. , Зеликсон Ю.И. и др.; Под ред.. Кондратьевой Т.С. Технология лекарственных Форм: Учебник в 2-х тонах. Том 1/: - М.: Медицина, 1991.- 496 с.
- Муравьев И.А. Технология лекарств. - М.:Медицина, 2001г.752стр.
- Инструкции и приказы по изготовлению лекарственных форм.
- Журналы "Фармация", "Фармацевтический вестник".