Оглавление

Введение

. Понятие биофармации

. Развитие биофармации

. Фармацевтические факторы эффективности лекарственных препаратов

.1 Физическое состояние лекарственного вещества

.2 Химическая модификация препарата

.3 Вспомогательные вещества

.4 Вид лекарственной формы и пути ее введения

.5 Технологический процесс

. Биологическая доступность лекарств

.1 Факторы, влияющие на биодоступность лекарств

.2 Влияние взаимодействия лекарственных средств на биодоступность

.3 Комбинированные лекарственные препараты и принципы их применения

.4 Биоэквивалентность лекарственных средств

.5 Определение биологической доступности лекарственных веществ методами in vivo

.6 Определение биологической доступности лекарственных веществ методами in vitro

. Биофармация - теоретическая основа технологии лекарств

Вывод

Список литературы

Введение

Среди других фармацевтических наук (фармацевтическая химия, фармакогнозия) технология ЛФ занимает своеобразное положение. По определению профессора А.А. Иовского, она является вершиной фармации, ее завершающим этапом. Технология ЛФ как наука имеет прикладной характер. Ее развитие способствует достижения в области химии, физики, биологии и др.

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

Биофармацию можно определить как науку, изучающую биологическое действие лекарственных препаратов в зависимости от их физико-химических свойств, лекарственные формы, технологии приготовления. Впервые основные положения биофармации были сформулированы в работах Вагнера.

Биофармация ни в коей мере не подменяет собой фармакологию. Она не изучает механизм действия биологически активного вещества, точки его приложения. Биофармация призвана создавать лекарственный препарат в определенной лекарственной форме, удобной для приема, хранения, транспортировки.

1. Понятие биофармации

Основная задача биофармации в технологии лекарств заключается в максимальном повышении терапевтической эффективности лекарственных веществ и снижении до минимума возможного побочного их действия на организм.

Исходя из этого, в мировой фармацевтической практике доклинические и клинические исследования при создании новых лекарственных препаратов включают в себя биофармацевтический скрининг, связанный с влиянием фармацевтических факторов на высвобождение, фармакокинетику, фармакодинамику и токсикодинамику лекарственных веществ.

Биофармация - это научная дисциплина фармации, занимающаяся исследованием влияния физических и физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ в лекарственных препаратах, производимых в различных лекарственных формах, но в одинаковых дозах, на их терапевтический эффект. Возникновение биофармации было подготовлено всем ходом поступательного развития фармации, медицины, химии и других наук. Именно на стыке нескольких отраслей знаний и берет свое начало биофармация.

Появилась она после установления фактов терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов, то есть лекарственные препараты одного состава, но приготовленные разными фармацевтическими предприятиями, отличались терапевтической эффективностью. Это было обусловлено рядом причин: степенью измельченности лекарственных веществ, подбором вспомогательных веществ и различием технологических процессов, так называемых фармацевтических факторов. В специальной литературе термин "фармацевтические факторы" получил распространение, прежде всего в связи с клиническим подтверждением экспериментальных данных о существовании зависимости между эффективностью лекарственных препаратов и методами их получения.

Основоположниками биофармации считаются американские ученые Леви и Вагнер, благодаря работам которых был принят термин "биофармация".

Учитывая, что терапевтическая эффективность лекарственных препаратов определяется процессами их абсорбции, распределения и элиминации из макроорганизма, биофармация уделяет особое внимание изучению этих процессов, равно как и влиянию на них физико-химических свойств лекарственных веществ.

Таким образом, главной целью биофармации как науки является теоретическое и экспериментальное обоснование создания новых лекарственных препаратов и совершенствование имеющихся с учетом повышения их терапевтического эффекта и уменьшения побочного действия на организм.

При решении указанных задач важную роль играют исследования по оценке биологической доступности (БД) лекарственных препаратов. Это означает, что в фармацевтический комплекс знаний, где ранее единственными критериями служили их физико-химические константы, вводятся новые положения, имеющие чисто биологическое, медицинское обоснование.

В связи с этим крайне необходима профессиональная подготовка специалистов (провизоров) в области биофармации.

адачи биофармации как учебной дисциплины:

обучение студентов деятельности провизора как технолога-исследователя;

изучение теоретических основ, приобретение профессиональных умений и навыков в выборе структуры исследований при разработке составов и технологии новых лекарственных препаратов;

прогнозирование фармакокинетических процессов биологически активных веществ в процессе применения лекарственных препаратов в различных лекарственных формах;

использование основ биофармации в обосновании оптимальной технологии экстемпоральных лекарственных форм.

2. Развитие биофармации

Несмотря на то, что понятие биофармации введено в 60-е годы ХХ столетия, многие экспериментальные данные были получены задолго до этого. Так, известны эмпирические наблюдения древних врачевателей, например, Ибн Сины, о влиянии добавок меда и некоторых растительных средств на уровень действия лекарственных веществ. В XIX веке зарубежные и отечественные ученые экспериментально установили зависимость скорости всасывания и эффективности лекарственного вещества от пути его введения; доказали влияние поверхностно-активных веществ на процессы всасывания лекарств. Стала очевидной несостоятельность прежних методов оценки лекарственных препаратов, которые сводились в основном к их товароведческой характеристике и стандартизации по количественному содержанию действующих ингредиентов. Однако эти факты оставались незамеченными фармацией вследствие недостаточного научного обоснования.

С чисто технологическим подходом к лекарственным препаратам невозможно было объяснить различие в действии лекарственных препаратов, выпускаемых различными заводами производителями, хотя содержание в них лекарственных веществ соответствовало норме. Такое явление было названо терапевтической неэквивалентностью.

Наличие терапевтической неэквивалентности не укладывалось в привычные представления и находилось в противоречии с тем, что количества действующих веществ в идентичных лекарственных формах, изготовляемых различными производителями при соответствии их требованиям аналитической нормативной документации, не оказывают одинаковый терапевтический эффект.

Причина различной эффективности лекарственных препаратов объяснялась за счет индивидуальных особенностей организма больного. Последующие результаты биофармацевтических исследований оказались настолько значительными, что в комплексе медико-биологических наук оформилось новое направление, отражающее биологическую оценку готовых лекарственных средств и препаратов. Так возникла биофармация, которая призвана решать вопросы взаимосвязи и взаимоотношений лекарственных препаратов, как особых физико-химических систем, так и макроорганизма как биологической системы.

Определенное значение в развитии биофармации имеют работы зарубежных ученых: Халабала (Чехия), 3атурецкого, Крувчинского (Польша), Мюнзеля (Швейцария), Трандафилова (Болгария) и др. Существенный вклад в биофармацию внесли такие исследователи, как Гороховцев (1877), Манассейн (1878), 3асецкий (1880), Шацки (1900). Их идеи о зависимости терапевтического действия от различных факторов и на сегодняшний день составляют краеугольный камень биофармацевтической концепции.

ХХ век время бурного развития биофармации. В 70e годы в академии медицинских наук СССР (АМН СССР) было создано отделение "Биофармация" под председательством члена-корреспондента АМН профессора Антонины Ивановны Тенцовой. Научный совет президиума АМН СССР "Фармакология и фармация" разработал целевую программу биофармацевтических исследований. При головном институте по проблеме "Фармация" был открыт биофармацевтический центр.

В настоящее время во многих странах в фармацевтических вузах существуют кафедры биофармации. Интерес к биофармации как к научному направлению становится все более глубоким, и все большее количество ученых занимаются биофармацевтическими исследованиями.

На сегодняшний день биофармации удалось успешно решить ряд задач научной фармации и медицины и оказать существенное воздействие на дальнейшее развитие теории современного лекарствоведения.

3. Фармацевтические факторы эффективности лекарственных препаратов

Все фармацевтические факторы, которые оказывают влияние на биологическое действие лекарственных препаратов, можно разделить на пять групп:

физическое состояние лекарственного вещества;

простая химическая модификация лекарственного вещества;

вспомогательные вещества (их природа, физическое состояние и количество);

лекарственная форма и пути ее введения в организм;

технологический процесс.

Тщательное исследование известных случаев терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов показало, что активность действующего вещества (лекарственного средства), его высвобождение из лекарственной формы и всасывание находятся в тесной зависимости от фармацевтических факторов.

Поэтому изучение последних является обязательным с точки зрения биофармации ввиду их существенного влияния на динамику биодоступности лекарственных веществ, стабильность лекарственных препаратов в процессе хранения и многие другие показатели.

3.1 Физическое состояние лекарственного вещества

Под физическим состоянием лекарственных веществ понимают:

степень измельчения или дисперсность (величина частиц) лекарственных веществ;

полиморфизм лекарственных веществ;

агрегатное состояние (аморфность, кристалличность, форма и характер кристаллов);

физико-химические свойства (рН, растворимость, оптическая активность, электропроводимость, температура плавления);

поверхностные свойства лекарственного вещества (поверхностное натяжение, электрофильность и т. д.);

степень чистоты (вид и количество загрязнений, в том числе наличие микроорганизмов, аллергенов, вяжущих веществ и др.).

Физическое состояние лекарственных веществ оказывает влияние на стабильность лекарственного препарата в процессе хранения, терапевтическую эффективность, скорость всасывания, распространения и выведения его из организма.

Наиболее существенно влияют на фармакотерапию степень измельчения и полиморфизм лекарственных веществ. Измельчение лекарственных веществ - это наиболее простая, но в, то, же время одна из наиболее важных технологических операций, выполняемая фармацевтом при приготовлении различных лекарственных форм. От размера частиц зависит скорость и полнота всасывания лекарственного вещества, а также его концентрация в биологических жидкостях, главным образом в крови, при любых способах его назначения в виде различных лекарственных форм.

Однако выбор степени измельчения лекарственного вещества должен быть научно обоснован. Нельзя считать оправданным стремление получить в каждом случае микронизированный порошок, поскольку в ряде ситуаций резкое уменьшение размеров частиц лекарственного вещества может вызвать инактивацию вещества, быстрое выведение его из организма или может проявиться нежелательное (токсическое) действие на организм, а также снижение стабильности препарата.

Таким образом, лекарственное вещество в лекарственном препарате должно иметь оптимальную степень измельчения, от которой зависит его биодоступность.

Большое влияние на терапевтическую активность лекарственных средств оказывают также полиморфные модификации.

Полиморфизм (от греческих слов "poli"-много, "morphe"-форма) - это способность химического вещества образовывать в различных условиях кристаллы, отличающиеся друг от друга классом симметрии или формой, физическими, а иногда и химическими свойствами. Известно, что полиморфные модификации образуют многие химические и в том числе лекарственные вещества. Со времени открытия полиморфизма углерода Дэви (1809) (графит, уголь и алмаз) подробно изучены переходы одних полиморфных модификаций в другие. Как подчеркивается исследователями, химический состав остается неизменным, что и принимается в основном за оценку качества.

Существует семь кристаллографических систем (сингоний): моноклинная, диклинная, тригональная, тетрагональная, гексагональная, ромбическая, кубическая, которые служат для идентификации лекарственных веществ.

И.Я. Андроник и Ф.В. Вабилев издали атлас дифрактограмм кристаллических лекарственных веществ и разработали информационно-поисковую систему для идентификации кристаллических лекарственных веществ по их дифракционным спектрам. Использование атласа и автоматизированной системы поиска позволяют ускорить идентификацию лекарственных веществ.

Учет и рациональное использование явлений полиморфизма лекарственных веществ исключительно важны в фармацевтической и медицинской практике. Полиморфные модификации одного и того же вещества характеризуются различными константами стабильности, температурой фазовою перехода, растворимостью, что в конечном итоге и определяет как стабильность вещества, так и его фармакологическую активность.

Особое значение имеет растворимость различных полиморфных модификаций, так как от нее зависит абсорбция (всасывание) лекарственных веществ. Процесс растворения также оказывает влияние на эффективность лекарственных препаратов.

Лекарственное вещество как дисперсная фаза, несомненно, взаимодействует с жидкостью, то есть с дисперсионной средой. При этом происходит та или иная химическая реакция, ответственная за изменение биологической активности веществ.

Жидкости классифицируют на полярные, полуполярные и неполярные. В зависимости от химической природы лекарственного вещества и растворителя, энергии взаимодействия в жидких лекарственных формах образуются ионные, молекулярно-дисперсные системы или грубодисперсные взвеси. В процессе приготовления могут наблюдаться экзо- или эндотермические явления, контракция. Все это необходимо учитывать при приготовлении жидких лекарственных форм, научно обосновывая технологические приемы и состав лекарственного препарата.

Растворимость веществ зависит в большой мере от их поверхностных свойств, в том числе от степени их измельчения. Обычно более растворимые вещества быстрее высвобождаются из лекарственных форм, быстрее всасываются, быстрее проявляют лечебное действие. В то же время для пролонгирования действия более пригодны труднорастворимые лекарственные вещества.

Особенно значительное воздействие на растворимость лекарственных препаратов оказывает выбор вспомогательных веществ солюбилизаторов, сорастворителей, поверхностно-активных препаратов, что в свою очередь может повысить эффективность препарата. Это подтверждает необходимость направленного использования вспомогательных веществ, а также выбора технологического способа получения лекарственных форм.

На терапевтическую активность лекарственных веществ существенное влияние оказывают также их оптические свойства. Среди оптических изомеров нет химического различия, но каждый из них вращает плоскость поляризациионного луча в определенном направлении. Несмотря на то, что химический анализ полностью подтверждает наличие одного и того же вещества в лекарственных препаратах с различными изомерами, они не будут терапевтически эквивалентны.

При всасывании препарата в желудочно-кишечном тракте большую роль играет степень ионизации вещества. В зависимости от концентрации водородных ионов лекарственные вещества могут быть в ионизированной или неионизированной форме. Показатель рН влияет также на растворимость, коэффициент распределения лекарственных веществ, мембранный потенциал и поверхностную активность.

Безводные лекарственные вещества и кристаллогидраты имеют разную растворимость, что приводит к изменению их фармакологического действия. Например, быстрее растворяются безводные формы кофеина, ампициллина, теофиллина по сравнению с их кристаллогидратами, а, следовательно, и быстрее всасываются.

.2 Химическая модификация препарата

Под термином простая химическая модификация лекарственных средств понимают такой фактор, когда одно и то же вещество может быть использовано в качестве лекарственного средства в разных химических соединениях (соль, основание, кислота, эфир, комплексное соединение и другие), в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества.

С точки зрения официальных стандартов замена одних веществ другими правомочна и не должна вызывать возражений и влиять на терапевтическую эффективность, так как вещества имеют аналогичное фармакологическое действие. Однако при клиническом применении простых модификаций лекарственного вещества получают различные результаты, обусловленные их фармакокинетикой.

Биофармация уделяет серьезное внимание изучению фактора простой химической модификации, ибо учет его влияния на фармакокинетику лекарственных веществ позволяет значительно повысить эффективность лекарственного вмешательства, уменьшить расход лекарственных препаратов, резко повысить стабильность многих лекарственных веществ и их препаратов.

На основании биофармацевтических исследований доказано: произвольная замена какого-либо иона в молекуле лекарственного вещества, исходя из чисто технологических или экономических соображений недопустима.

.3 Вспомогательные вещества

Вспомогательные вещества бывают природного, синтетического и полусинтетического происхождения. При приготовлении лекарственных форм они могут выполнять различные функции: растворителей, солюбилизаторов, стабилизаторов, основ, ПАВ, загустителей, эмульгаторов, консервантов, корригентов, красителей и т. д. К таким веществам относятся: крахмал, глюкоза, вода очищенная, спирт этиловый, вазелин, масло какао, тальк, бентониты, аэросил, парафин, пшеничная мука, полиэтиленоксиды, различные производные целлюлозы и др.

На протяжении всей многовековой истории фармации вспомогательные вещества рассматривались как индифферентные вещества в фармакологическом и химическом отношениях, выполняющие роль формообразователей. Они добавлялись к лекарственным веществам с целью придания им соответствующей формы, удобной для применения, транспортировки и хранения. В производстве лекарственных препаратов использовались наиболее доступные и дешевые вещества. При этом не учитывалось влияние природы и количества вспомогательных веществ на биологическую активность лекарственных веществ.

Вместе с тем ни один фармацевтический фактор не оказывает столь существенного и сложного влияния на действие лекарственного препарата как вспомогательные вещества. Биофармация впервые дала научное обоснование применению вспомогательных веществ и показала полнейшую несостоятельность эмпирического отношения к ним, унаследованного фармацией еще из далекого прошлого.

Благодаря биофармацевтическим работам было установлено, что вспомогательные вещества - это не индифферентная масса, используемая в чисто технологическом отношении. Они обладают определенными физико-химическими свойствами и в зависимости от природы субстанции могут усиливать, снижать, изменять характер действия лекарственных веществ под влиянием различных причин и сочетаний (комплексообразования и адсорбции, молекулярных реакций и так далее), в результате чего может резко изменяться скорость и полнота всасывания лекарственного препарата. Взаимодействие между лекарственными и вспомогательными веществами происходит как в процессе приготовления лекарственных препаратов, так и в процессе их хранения.

Таким образом, механизм влияния вспомогательных веществ на биодоступность может быть различным. Основной причиной изменения биологической активности является химическое взаимодействие между ингредиентами в системе "лекарственное вещество - вспомогательное вещество" с образованием комплексов полимеров, мицелл, ассоциатов мицелл, макромолекул ВМС, хемосорбции и др. Образующиеся соединения могут быть весьма прочными или, наоборот, легко разрушаемыми, характеризоваться высокой поверхностной активностью или сбалансированной энергией системы, усиливать или ослаблять основную фармакологическую реакцию лекарственного вещества и т. д.

Вспомогательные вещества могут свести к минимуму терапевтическое действие лекарственного вещества, усилить его вплоть до токсического проявления или вовсе изменить.

Глинистые минералы обладают адсорбционными свойствами и задерживают высвобождение алкалоидов, анестетиков, антибиотиков и других препаратов. Магния трисиликат и магния оксид способствуют деструкции стероидных гормонов. Вспомогательные вещества могут не только снижать фармакологическое действие лекарственных средств, но и образовывать соединения, которые, наоборот, характеризуются высокой степенью растворения и биодоступностью.

Иногда при определенном композиционном составе вспомогательные вещества ставятся действующими веществами, а активные ингредиенты - вспомогательными веществами. Например, маннит выполняет роль наполнителей в таблетках, а в жидких лекарственных формах действует как слабительное. Необоснованное применение вспомогательного вещества может привести к снижению, усилению, изменению лечебного эффекта или полной потере лечебного действия лекарственного вещества.

3.4 Вид лекарственной формы и пути ее введения

Многочисленными исследованиями о влиянии лекарственной формы на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов установлено, что оптимальная активность лекарственного вещества достигается только при его назначении в рациональной лекарственной форме. Кроме того, в этом случае можно избежать многих побочных эффектов лекарственных препаратов на организм.

Лекарственная форма - это рациональная с фармакологической точки зрения, удобная для приема и хранения форма лекарственного вещества, обеспечивающая его оптимальный терапевтический эффект при минимуме побочного действия.

Лекарственная форма представляет собой структурную единицу, как фармакотерапии, так и промышленного производства.

Важнейшей задачей при разработке и приготовлении лекарственной формы является обеспечение оптимальных условий для высвобождения и последующего всасывания субстанции. Данным условиям подчинены все остальные требования, которым должна отвечать лекарственная форма.

Фармация рассматривала лекарственную форму как средство транспортировки лекарственного вещества в организм. Сравнительные исследования той или иной лекарственной формы не проводились, а сложившаяся практика показала, что из всех лекарственных форм наибольшей популярностью пользуются таблетки (50% всех ГЛС). В педиатрической практике до 70% составляют жидкие лекарства. Это можно объяснить тем, что пероральный путь самый удобный, хотя и не всегда эффективный. При введении "per os" многие лекарственные вещества подвергаются энзиматическому расщеплению, теряют активность, раздражают слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, вступают в химическое взаимодействие при различных рН среды от 2 до 8. При этом продукты разложения вызывают различные осложнения.

Резорбционные процессы вследствие индивидуальности каждого препарата и патологии больного различны, поэтому лекарственные средства имеют и разную биодоступность.

Лекарственная форма влияет на терапевтическую активность в комплексе с другими фармацевтическими факторами. На основании многочисленных биофармацевтических исследований и научного обоснования влияния данного фактора можно создавать лекарственные препараты с заданными фармакокинетическими свойствами, в которых заложен определенный фармакологический эффект: синергизм, потенцирование, антагонизм, пролонгирование, дифференцированное или направленное действие, расширение антибактериального спектра и др. При этом заданный терапевтический эффект обеспечивается не только структурой лекарственной формы, но и возможностью задействовать физиологические особенности организма.

Появились в медицинской практике и успешно применяются в фармакотерапии новые лекарственные формы на основе микро- и монокапсулирования, спансулы, депо-препараты, псевдопорошки и псевдосуспензии, а также липосомы, иониксены, коллагены и др.

Выбор рациональной лекарственной формы оказывает положительное влияние на терапевтическое действие лекарственных препаратов. Так, замена таблетированных форм теофиллина, эуфиллина, дипрофиллина, дигоксина на ректальные суппозитории значительно увеличивает их биологическую доступность. Применение ректальных форм этих препаратов позволяет уменьшить их дозу. Суппозиториями можно заменить введение этих препаратов в виде инъекций, так как ректальный путь введения по биодоступности приравнивается к инъекционному и позволяет не травмировать больного. Кроме того, при внутривенном пути введения препараты быстро выводятся из организма, а после ректального назначения некоторых лекарственных препаратов в виде суппозиториев и микроклизм наблюдается пролонгирование их действия.

Согласно статистике примерно 30% больных испытывают трудности при приеме таблеток и капсул, поэтому они измельчают таблетки и вскрывают капсулы. 23% пациентов предпочитают растворимые лекарственные формы. С учетом этого промышленность налаживает выпуск последних.

Выбор лекарственной формы одновременно определяет и способ (путь) введения лекарственного препарата в организм. Каждый путь введения имеет свои преимущества, но не каждый из них эффективен. В силу тех или иных причин иногда даже внутривенное введение препарата не обеспечивает биодоступность.

Таким образом, лекарственная форма должна быть удобной для применения, выгодной и рациональной не только с экономической, эстетической сторон, но прежде всего с точки зрения фармакодинамики препарата и обеспечения современных требований фармакотерапии.

3.5 Технологический процесс

Технологические (производственные) процессы - это методы, которые состоят из определенных технологических приемов и операций.

До 60-х годов ХХ столетия способу приготовления лекарственных препаратов как фактору, который влияет на эффективность препарата, не придавали существенного значения. Это в большой степени способствовало отчуждению науки о методах приготовления лекарственных средств от клинических дисциплин, превращению ее в одну из отраслей общей технологии общего товароведения.

При таком подходе к лекарственным препаратам не учитывалось, что их поведение в организме может зависеть от фармацевтической технологии. В аптеках и на заводах лекарственные препараты готовились в точном соответствии с положениями общей технологии и оценивались исходя из товароведческих принципов по массе, консистенции, геометрической форме, содержанию действующих веществ и др.

Открытие в условиях клиники зависимости терапевтической эффективности лекарственных препаратов от способов их приготовления означало принципиально новое понимание процессов фармацевтической технологии. Часто изменения в веществе нельзя определить химическими методами, и только биологическая оценка является достоверной при определении доброкачественности лекарственного средства.

Биофармацевтические исследования позволили дать научное объяснение роли технологических процессов, способов получения лекарственных препаратов в развитии эффекта.

В настоящее время доказано, что способ получения лекарственного препарата во многом определяет стабильность лекарственного вещества, скорость его высвобождения из лекарственной формы, интенсивность всасывания и в конечном итоге его терапевтическую эффективность.

В зависимости от физико-химических, физико-механических и других характеристик лекарственных форм применяют специфические методы их приготовления и аппаратуру.

В технологическом процессе приготовления лекарственных форм имеются повторяющиеся операции, общие для ряда стадий производства лекарственных препаратов. В производственных процессах при приготовлении лекарственных средств в аптеках или на заводах применяются различные технологические приемы: измельчение, растворение, сушка, фильтрование, стерилизация, замораживание и др.

Технологические стадии имеют свои параметры и режимы, которые указываются в технологическом регламенте. Несоблюдение этих параметров приводит к определенному изменению лекарственных веществ во время обработки, поскольку все виды механического, лучевого, теплового, звукового и других воздействий вызывают деструкцию (механокрекинг) молекул. Известны явления криолиза, пиролиза, фотолиза, радиолиза, механолиза, вызывающие механические превращения в веществе, которые ответственны за инактивацию действующих веществ или за токсичность полученных соединений.

В результате механокрекинга молекул появляются свободные радикалы, которые в свободнорадикальной реакции могут вступать в химическую связь с кислородом, образуя токсичные пероксидные соединения, или могут взаимодействовать между собой, образуя неактивные полимеры.

Качество упаковки и срок хранения лекарственного препарата, наличие оболочки также оказывают существенное влияние на терапевтическую активность.

4. Биологическая доступность лекарств

Генерические препараты содержат то же активное вещество, в той же дозе и в той же лекарственной форме, что и соответствующее оригинальное средство. В то же время клиническая практика показала, что препараты, имеющие одни и те же активные вещества в одинаковой дозе, но выпускаемые различными производителями, существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими побочных эффектов.

Биологическое действие лекарственных веществ в значительной степени определяется особенностями их попадания в системный кровоток, а также в те органы и ткани, в которых происходит их специфическое действие. Это свойство препаратов характеризует понятие биодоступности. Именно с различиями в биодоступности в большинстве случаев связаны различия в терапевтической эффективности препаратов, содержащих одни и те же активные вещества.

Биодоступность (БД) - часть введенного лекарственного вещества, которая попадает в системный кровоток при пероральном, внутримышечном, ингаляционном и других путях введения. Очевидно, что при внутрисосудистом введении БД вещества будет равна 100%, а при других путях введения значительно ниже и почти никогда не достигает 100%. Чаще всего биодоступность лекарства определяют путем сравнительного изучения изменений концентрации лекарственного вещества в плазме крови, при назначении исследуемой и стандартной лекарственных форм.

Биодоступность лекарственных препаратов (ЛП) также зависит от распадаемости, растворения и высвобождения лекарственных веществ (ЛВ) из лекарственной формы, поэтому оценка фармако-технологических параметров является обязательной при разработке состава новых препаратов, а также при контроле их качества на производстве.

4.1 Факторы, влияющие на биодоступность лекарств

Влияние путей введения ЛП на биодоступность: пероральный способ введения лекарств.

Большинство лекарственных веществ назначают перорально, то есть через рот. Этот путь введения лекарств наиболее простой и удобный. Влияние на биодоступность могут оказать:

ферменты ЖКТ;

состав и температура пищи;

характер жидкости, используемый для запивания лекарств;

диеты.

Ректальный путь введения лекарств.

Ректальный путь введения лекарств обеспечивает их быстрое всасывание (через 7-10 мин). Он используется в целях, как местного, так и общего действия. При ректальном пути введения лекарственных веществ уже через 515 мин в крови создается минимальная терапевтическая концентрация. Это объясняется наличием в прямой кишке густой сети кровеносных и лимфатических сосудов, хорошей всасываемостью лекарственных веществ, растворимых как в воде, так и в жирах, через слизистую оболочку прямой кишки. Вещества, абсорбирующиеся в нижней части прямой кишки, через нижние гемороидальные вены попадают в системный кровоток, минуя печеночный барьер. Тот факт, что при ректальном пути введения лекарства не подвергаются деструкции ферментной системой печени в результате "эффекта первичного прохождения", значительно повышает их биодоступность по сравнению с пероральным введением.

При ректальном пути введения на биодоступность могут оказать влияние индивидуальные особенности кровоснабжения прямой кишки, состояние ее слизистой.

Ингаляционный путь введения лекарств.

При ингаляционном пути введения лекарственное вещество через слизистую оболочку бронхов быстро всасывается в системный кровоток, не подвергаясь первичному метаболизму в печени. При данном пути введения на биодоступность препаратов могут повлиять сопутствующие заболевания бронхолегочной системы, курение, а также состояние кровообращения в бронхопульмональной системе.

Влияние температуры тела и окружающей среды.

Температура тела и окружающей среды оказывает значительное влияние на течение физиологических и биохимических процессов в организме.

В условиях повышения температуры и влажности воздуха отдача тепла из организма в окружающую среду затрудняется и может осуществляться только при напряжении механизмов физической терморегуляции. Затруднение теплоотдачи приводит к перегреванию организма. Повышение температуры тела сопровождается резким возбуждением ЦНС, дыхания и кровообращения, усилением обмена веществ. Обильное потоотделение приводит к обезвоживанию организма, сгущению крови, уменьшению объема циркулирующей жидкости, нарушению электролитного баланса. Все это, в свою очередь, влияет на процессы всасывания, распределения и метаболизма лекарств, их биодоступность.

Влияние температурного фактора на фармакокинетику лекарств обязательно надо учитывать в клинической практике в тех случаях, когда лекарства назначаются больным с резко нарушенной терморегуляцией.

Влияние возраста и пола человека.

Возраст человека также влияет на биодоступность лекарств. Для молодых больных характерны более высокие показатели всасывания, выведения, наименьшее время достижения максимальной концентрации лекарств; для старых - более высокое значение периодов полувыведения лекарств.

При назначении лекарств детям необходимо помнить, что у детей до полутора лет биодоступность лекарств, принятых внутрь, лишь немногим отличается от таковой у взрослых. Однако их всасывание происходит очень медленно. В результате в плазме крови создаются небольшие концентрации, часто недостаточные для достижения терапевтического эффекта.

С древних времен замечены различия в действии лекарств, обусловленные полом. Время пребывания лекарства в организме женщин значительно больше, чем у мужчин, соответственно и уровень концентрации лекарственных веществ в крови женщин выше. Считается, что это связано с относительно большим содержанием "инертной" жировой ткани у женщин, которая играет роль депо.

Влияние биоритмов.

Одним из самых мощных факторов, влияющих на человека и эффективность лекарственной терапии, является действие биоритмов. Каждая клетка нашего организма чувствует время чередование дня и ночи. Для человека характерно повышение в дневные часы и снижение в ночные физиологических функций.

В основе биологической ритмики организма лежит ритмика обмена веществ. У человека обменные (преимущественно катаболические) процессы, обеспечивающие биохимическую основу активности, ночью достигают минимума, тогда как биохимические процессы, обеспечивающие накопление субстратных и энергетических ресурсов, достигают максимума. Вопросы действия лекарственных веществ на организм в зависимости от времени суток, сезонов года изучает хронофармакология, которая устанавливает принципы и правила рационального приема лекарств, изыскивает схемы их применения для лечения десинхронозов. При рассогласовании биоритмов организма с датчиками времени развивается десинхроноз, который является признаком физиологического дискомфорта. Значительным колебаниям в течение суток подвергается интенсивность всасывания, транспорта и распада различных лекарственных веществ.

Влияние патологических процессов и индивидуальных особенностей организма

Существенное значение в реакции организма на лекарство имеет его исходное состояние. Многие патологические процессы приводят к нарушению барьерной функции биологических мембран, изменению проницаемости биологических барьеров. Важное значение имеют также процессы, сопровождающиеся изменением электролитного гомеостаза тканей, что вызывает механическое растяжение мембран. Наличие патологических процессов также обусловливает измененную реактивность клеток и тканей по отношению к лекарственным веществам.

Влияние алкоголя.

Алкоголь отрицательно влияет на проявление терапевтического эффекта многих лекарств и является причиной появления опасных осложнений. Этанол воздействует на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов различными путями.

Влияние курения.

На действие лекарственных препаратов могут влиять вещества, поступающие в организм при курении. Никотин активирует Н-холинорецепторы, что приводит к активации симпатических и парасимпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников, нарушению функции ЦНС. Стимуляция мозгового слоя надпочечников ведет к сужению периферических сосудов, что нарушает кровоснабжение многих органов и тканей. Активация парасимпатических ганглиев повышает секрецию кислого желудочного сока, что играет роль при всасывании лекарств. В целом ряде случаев влияние курения на биодоступность и терапевтическую эффективность лекарств требует дальнейшего изучения.

Таким образом, при назначении лекарственных препаратов и оценке их терапевтической эффективности и токсичности необходимо обязательно учитывать действие многочисленных факторов внешней и внутренней среды.

4.2 Влияние взаимодействия лекарственных средств на биодоступность

С практической точки зрения важно помнить, что даже фармакологически индифферентные составные части лекарственного средства могут вступать во взаимодействие с другим веществом, влияя на его биодоступность. Лекарственное средство также способно вступать в своеобразное взаимодействие с самим собой. При повторном приеме оно может индуцировать микросомальное окисление чужеродного вещества и тем самым ускорять свой собственный метаболизм (классический пример барбитураты).

Фармацевтическое взаимодействие.

Этот вид взаимодействия между лекарственными веществами происходит вне организма. Поскольку в абсолютном большинстве случаев такие взаимодействия нежелательны, их называют несовместимостью. Предупреждение подобных взаимодействий профессиональная задача провизора. В качестве типичных причин возникновения фармацевтического взаимодействия назовем следующие:

неправильное хранение лекарственных веществ;

смешивание различных лекарственных средств в одном шприце;

нестабильные инфузионные растворы;

адсорбция вещества на поверхности пластмассы, из которой изготовлены флакон, шприц, система для инфузии.

Фармакокинетическое взаимодействие.

Лекарственные препараты могут взаимодействовать друг с другом при их всасывании, транспорте, в процессе биотрансформации и выведения. Результатом этого взаимодействия является изменение концентрации лекарственного вещества в плазме крови, то есть меняется его биодоступность, и, следовательно, терапевтическая эффективность.

Всасывание. Лекарственные препараты могут, как угнетать, так и стимулировать всасывание друг друга. Наиболее значительно нарушается всасывание лекарственного вещества в тех случаях, когда препарат связывается или становится нерастворимым под влиянием другого препарата.

Распределение. Если больной одновременно принимает два препарата с высоким сродством к одним и тем же белкам, то может произойти вытеснение одного препарата из комплекса с белком и увеличение его содержания в крови в свободной, фармакологически активной форме. В результате повысится не только его терапевтическая эффективность, но и токсичность. Изменения рН также могут влиять на распределение лекарственных веществ, если рН последних находится в пределах физиологических значений.

Биотрансформация. В процессе неспецифических окислительных реакций на первом этапе метаболизма возможна конкуренция за "обладание" ферментами между лекарственными веществами, другими экзогенными веществами, а также эндогенными лигандами. Это может приводить к усилению действия лекарств.

Выведение с мочой и желчью. Лекарственные средства могут взаимодействовать и на стадии их выведения из организма. Наибольшее значение имеют два пути выведения лекарственных веществ почками и с желчью. Взаимодействие препаратов на стадии их выведения из организма может привести к возникновению как системных, так и местных (почечных) побочных эффектов. Препараты, выводящиеся с желчью, попадают в кишечник, где они реабсорбируются или удаляются с калом в неизменном виде или в виде метаболитов, образующихся под влиянием ферментов кишечника, бактерий и т. д. Препараты, влияющие на секрецию и выведение желчи, будут оказывать соответствующее влияние на выведение липофильных лекарств.

Фармакодинамическое взаимодействие.

Лекарственные вещества могут взаимодействовать на уровне рецепторов или медиаторов. Такого рода взаимодействие называют фармакодинамическим. В этом случае биодоступность препаратов не меняется.

Преднамеренное фармакодинамическое взаимодействие может использоваться с целью:

усиления желаемых терапевтических эффектов

обоюдного дополнения действия

ослабления нежелательных эффектов

Нередко при правильно разработанных схемах лечения все три цели достигаются одновременно.

Влияние на медиаторы. Для ряда лекарств основой механизма действия является влияние на медиаторы. Эффективность таких препаратов существенно изменяется при одновременном приеме лекарственных веществ, оказывающих воздействие на те же медиаторы. Изменение чувствительности рецепторов. Некоторые препараты изменяют чувствительность тканей к другим лекарственным средствам. Механизм сенсибилизации рецепторов не всегда вполне ясен.

Лекарственные препараты могут изменять местные транспорт, биотрансформацию и связывание с неактивными участками ткани других веществ. Эти, в сущности, кинетические изменения, тем не менее, относят к фармакодинамическому взаимодействию препаратов, так как они происходят в области специфических рецепторов и тесно связаны с механизмом действия лекарственных веществ.

.3 Комбинированные лекарственные препараты и принципы их применения

Явление взаимодействия лекарственных веществ на практике используется при назначении комбинированных препаратов. Комбинированные препараты - это лекарственные формы, содержащие два и более активных фармакологических вещества. Близкое понятие комбинированная терапия подразумевает одновременное применение двух и более монокомпонентных препаратов.

Принципы рациональной комбинированной терапии.

. Назначать только те лекарства, для которых у пациента есть четкие показания.

. Комбинированные препараты назначать только в случае четких показаний к комбинированной терапии.

. Применять комбинированные препараты только в случае "типичного" течения заболевания.

. Применять комбинированные препараты только на этапе поддерживающей терапии.

. Давать пациенту четкие указания о возможных взаимодействиях препаратов, принимаемых внутрь, с пищей и другими лекарственными препаратами.

. Отдавать предпочтение комбинированным препаратам при необходимости длительного лечения "недисциплинированных" пациентов.

.4 Биоэквивалентность лекарственных средств

С понятием биодоступности тесно связано понятие биоэквивалентности. Два лекарственных средства считаются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность лекарственного вещества после назначения в одинаковой дозе и одинаковой лекарственной форме. В настоящее время изучение биоэквивалентности является основным видом медико-биологического контроля качества генерических препаратов. Внедрение определения биоэквивалентности как метода позволяет сделать обоснованное заключение о качестве, эффективности и безопасности сравниваемых препаратов на основании меньшего объема первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении клинических испытаний.

На сегодняшний день существуют регламенты изучения биоэквивалентности ВОЗ (1996), ЕС (1992), Российской Федерации (1995, 2000). В них изложены основные обоснования необходимости проведения исследований биоэквивалентности. Эти исследования обязательно проводят, если существует риск отсутствия биоэквивалентности или риск снижения фармакотерапевтического действия и клинической безопасности препарата.

По своей сущности исследования биоэквивалентности представляют собой особый вид фармакокинетического исследования. Прежде всего, необходимо подчеркнуть, что изучение биоэквивалентности - это клинические испытания, где субъектом исследования выступает человек. Поэтому к таким исследованиям предъявляются все те официальные требования и положения, что и ко всем другим клиническим испытаниям.

.5 Определение биологической доступности лекарственных веществ методами in vivo

В опытах in vivo определяют содержание лекарственных веществ или метаболитов в крови или интенсивность выделения их из организма животных.

Исследования обычно проводят на крупных лабораторных животных- собаках, кроликах и др. Препарат вводят в соответствии со спецификой той или иной лекарственной формы из расчета определенного количества на 1 кг массы тела животного. После забора проб (кровь, моча) через определенные промежутки времени определяют количественное содержание в них препарата. По скорости всасывания или выделения лекарственного вещества или его метаболитов из организма судят о рациональности технологических процессов, лекарственной формы. Как указывалось выше, исследования биологической доступности проводят в форме сравнительных экспериментов, в которых лекарственное вещество сравнивают со стандартной лекарственной формой того же лекарственного вещества. Стандартной лекарственной формой может быть раствор, вводимый внутривенно (при определении абсолютной биологической активности) или иным способом (в исследованиях относительной биологической доступности).

Помимо оценки биологической доступности по общему количеству лекарственного вещества или его метаболитов, выделившихся с мочой, о ней можно судить при измерении всей области, которую занимает кривая, характеризующая изменение концентрации лекарственного вещества в плазме во времени. Эту область можно определить с помощью соответствующей методики численного интегрирования, например с помощью формулы тралении.

.6 Определение биологической доступности лекарственных веществ методами in vitro

Методы in vitro позволяют судить о биологической доступности лекарственного вещества 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 лекарственных веществ из лекарственных форм.

Высвобождение лекарственного вещества базируется также на процессе диффузии.

Методы определения эффективности высвобождения лекарственных веществ применимы для всех пероральных и формированных ректальных лекарственных форм. С целью использования этого метода в настоящее время предложено много приборов различной конструкции.

В основе всех методов растворения лежат принцип дезинтеграции лекарственной формы (механическое разрушение) и диффузия включенного в нее лекарственного вещества в растворяющую среду. Растворяющей средой может быть вода или жидкость, имитирующая ту или иную биологическую жидкую среду (желудочный сок, кишечный сок и т. д.). В ряде конструкций приборов растворяющая среда не удаляется из емкости прибора на протяжении всего времени определения; в других конструкциях по мере высвобождения (растворения) вещество периодически удаляется из емкости прибора. В приборах первого типа необходимый для процесса растворения и диффузии переход концентрации достигается путем естественной или принудительной (большей частью перемешиванием) конвекции растворяющей среды. В настоящее время в научных и практических (контрольно-аналитическая служба) биофармацевтических исследованиях наибольшее распространение нашли методы и приборы, позволяющие осуществить периодическое удаление высвободившегося лекарственного вещества.

Приборы подобного рода сложны по конструкции и работают на основе адсорбционного, разделительного и диализного методов. Адсорбционный метод основан на поглощении растворяющегося препарата адсорбентами (активированный уголь, бентониты и т. д.) при последующем определении препарата в отфильтрованном адсорбенте. При разделительном методе используется способность полного перехода высвобождающегося в водной фазе препарата в органический растворитель с другой плотностью (например, хлороформом). Диализный метод является наиболее простым, широко распространенным и в аппаратурном оформлении самым разнообразным. Метод пригоден для любых лекарственных форм с водорастворимыми препаратами. Обычно в качестве диализной мембраны используют пленки из натуральных или полимерных материалов различной природы (переживающая кожа животных, стенка желудка и кишки, яичная оболочка, целлофан, поливинилхлорид, пленки из ацетата целлюлозы, полиамида и т. д.). В качестве среды, в которую диализируют лекарственное вещество, можно применять воду: изотонический раствор хлорида натрия, раствор Рингера и т. д. Процесс обычно ведется в термостате при 37°С. Аппаратурное оформление может быть различным.

В настоящее время наиболее часто используют прибор для диффузионного высвобождения лекарственных веществ, предложенный Мюллеманом.

5. Биофармация - теоретическая основа технологии лекарств

Биологическая доступность (БД) лекарственных форм - один из важных критериев оценки терапевтической эффективности лекарств в процессе разработки их состава и технологии. Тщательное изучение биофармацевтических характеристик лекарств необходимо в тех лекарственных формах, которые содержат системно действующие лекарственные вещества и в которых процессу абсорбции должен предшествовать процесс высвобождения. Биофармацевтические исследования малоактуальны при разработке инъекционных лекарственных форм, так как при их введении отсутствуют процессы высвобождения и абсорбции, то есть лекарственное вещество поступает непосредственно в кровь, а с ней к нужному органу. Исключение в данном случае составляют парентеральные лекарственные формы, обладающие пролонгированным действием и обеспечивающие равномерную или контролируемую подачу лекарственных веществ в кровоток.

Наукоемкий процесс разработки и внедрения нового лекарственного препарата включает в себя несколько этапов, а его продолжительность составляет от 10 до 15 лет. Кроме того, реализация данного процесс возможна лишь при участии различных специалистов химиков, технологов, фармакологов и др.

По результатам предварительного изучения лекарственного вещества и с учетом всей известной информации о лекарственной форме осуществляют собственно поиск оптимальных значений фармацевтических факторов с обязательным изучением биофармацевтических аспектов, структурно-механических, физико-химических и других свойств получаемых композиций будущего лекарственного препарата. При этом исследования должны быть спланированы таким образом, чтобы вести направленный поиск с рациональным числом опытов и минимальной ошибкой эксперимента. На всех стадиях поиска необходимыми являются анализ и стандартизация лекарственных средств.

Последующее проведение фармакокинетических и фармакологических исследований дает возможность достоверно оценить биологическую значимость выбранных в результате эксперимента фармацевтических факторов и установить оптимальный состав лекарственной формы.

Вывод

Сегодня биофармацевтические исследования по созданию лекарственных препаратов перешли на качественно другой уровень - уровень конструирования целенаправленных систем доставки лекарственного вещества к органу-мишени.

Таким образом, анализ вышеизложенного позволяет определить биофармацию как экспериментально-теоретическую базу для разработки лекарственных препаратов оптимального состава. Учитывая физико-химические свойства вспомогательных веществ, используя специальные технологические приемы, можно корректировать скорость и степень процессов всасывания лекарственного вещества, скорость его распределения в тканях и выведения, добиваться пролонгации действия, регулировать в заданном направлении биодоступность препарата. Все это дает возможность на основе одной и той же субстанции создавать более эффективные и менее токсичные лекарственные формы.

биофармацевтический лекарство препарат технология

Список литературы

1. Проф. И.И. Перцева и проф. И.А. Зупанца "Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств". Харьков.1999г.

. Интернет

. Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. М.: Издательский центр "Академия", 2004.

. Академик А.И. Тихонов "Биофармация" Харьков 2003г.

. Кондратьева Т.С. Технология лекарственных форм. М.: Медицина, 1991

. Синев Д.Н., Гуревич И.Я. Технология и анализ лекарств. М.: Медицина, 1989