**Вопрос 1**

**Биофармация. История возникновения. (Термины не надо)**

**Биофармация** – наука, изучающая действие лекарственных препаратов в

зависимости от физико-химических свойств действующего начала и вспомогательных веществ, лекарственной формы, технологии изготовления.

Основоположниками биофармации стали ***Вагнер и Леви*** в ***60-х годах 20 века***.

Толчком к развитию стал случай: при назначении в одной из клиник США таблеток бисгидрооксикумарина (антикоагулянта), приобретенного от двух различных фармацевтических фирм, содержащих одинаковые дозы, было обнаружено, что таблетки одной фирмы оказались в 2 раза активнее таблеток из другой фирмы – это первый случай (получивший широкую огласку) терапевтической неэквивалентности ЛС.

**Терапевтическая неэквивалентность ЛС** – случаи, когда ЛС, полностью

соответствующие требованиям ГФ, формальным критериям, содержащие равные количества одного и того же действующего в-ва тождественных лек.форм, различающихся только методами приготовления или видом вспомогательных в-в, оказывали разный терапевтический эффект

Биофармация начала развиваться после установления фактов терапевтической

неэквивалентности ЛП. Началось целенаправленное изучение влияния фармацевтических факторов на скорость наступления и силу фармакологического эффекта, на характер всасывания, транспорта, биотрансформации, распределения и выведения из организма лекарственных веществ их метаболитов.

Вклад Российских ученых: Шубин и Коган в учебниках по технологии ЛС

отмечали влияние вспомогат.в-в, степени измельчения ЛВ на процессы всасывания. Первые работы по биофармации были публикованы профессорами Сеновым, Тенцовой, Ажгихиным

***Основной задачей биофармации в современной технологии лекарств*** является

максимальное повышение терапевтической эффективности лекарственных веществ и снижение до минимума возможного побочного их действия на организм.

**Основные направления биофармацевтических исследований включают:**

* Разработку экспериментально-теоретических основ биофармацевтических исследований;
* Изучение влияния фармацевтических и других переменных факторов на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из лекарственных форм;
* Изучение фармакокинетики лекарственных препаратов для оптимизации состава вспомогательных веществ и способов введения препаратов;
* Изучение механизмов биофармацевтических процессов, происходящих при взаимодействии компонентов готовой лекарственной формы с белками и липидами мембран различных клеток;
* Разработку высокочувствительных и избирательных методов анализа фармакологически активных субстанций в биологических жидкостях человека и животных;
* Поиск новых модуляторов биодоступности (изменяющих ее параметры);
* Создание новых лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами, которые должны обеспечивать оптимальную биодоступность действующих веществ;
* Изучение биоэквивалентности лекарственных препаратов

**Вопрос 2**

**Понятия о степени биологической доступности, абсолютной и относительной биологической доступности**

**Биологическая доступность (БД)** – параметр ЛС, отражающий количество

неизмененного действующего вещества, достигающего системного кровотока (степень всасывания), относительно вводимой дозы ЛС.

$$БД=\frac{А}{Б}×100\%$$

А – количество поступившего в кровь лекарственного вещества, назначенного в исследуемой лек. форме

Б – количество поступившего в кровь лекарственного вещества, назначенного в той же дозе, но в виде стандартной лекарственной формы (в/в)

* ***Биодоступность, равная 100%, может быть только при внутривенном пути***

***введения, в других случаях она гораздо ниже, поскольку полнота и скорость всасывания зависит от биологических и фармацевтических факторов.***

**Виды биодоступности:**

1. **Абсолютная биодоступность –** величина, характеризующая долю препарата, поступившего в кровоток при внесосудистом введении по отношению к его количеству, после введенного внутривенно

$$F=\frac{\left[AUC\right]пер. ×доза(внутривен)}{\left[AUC\right]внутривен. ×доза(пер)}$$

[AUC]пер – площадь под кривой концентрации в-ва, введенного перорально

[AUC]внутривен. – площадь под кривой концентрации в-ва, введенного в/в

Доза(внутривен) – дозировка ЛВ, введенного в/в

Доза(пер) – дозировка ЛВ, введенного перорально

1. **Относительная биодоступность** – величина, характеризующая степень поступления в кровоток лек. в-ва из испытуемого препарата по отношению к степени поступления в кровоток лек. в-ва из эталонного препарата при одном и том же пути введения
* Относительная БД определяется для определения различий в БД между

сериями препаратов, для ЛС при изменении технологии производства, для ЛП, выпущенных различными производителями, для различных лек.форм

$$RF=\frac{\left[AUC\right]а×доза(б)}{\left[AUC\right]б×доза(а)}$$

[AUC]а и[AUC]б – площадь под кривой концентрации ЛВ, выпущенного в ЛФ А и Б

Доза(а) и Доза (б)– дозировка ЛВ, в лекарственных формах А и Б

**Вопрос 3**

**Способы определения биологической доступности, их сравнительная характеристика.**

**Биологическая доступность (БД)** – параметр ЛС, отражающий количество

неизмененного действующего вещества, достигающего системного кровотока (степень всасывания), относительно вводимой дозы ЛС.

***Существует 2 метода определения биодоступности:***

1. Фармакодинамический
2. Фармакологический

**Фармакодинамический метод** **определения БД** – основан на определении

выраженности фармакологического эффекта путем измерения фармакодинамических или биохимических реакций на лекарственное вещество или его активные метаболиты

Метод является более сложным, поэтому определение БД чаще проводится с

помощью фармакокинетического метода

**Фармакодинамический метод in vivo** − изучение терапевтического действия ЛС.

Примеры проведения исследования:

* Сосудосуживающая проба для проверки эффективности местных кортикостероидов
* Аллергические реакции при оценке антигенных свойств субстанций,

наносимых на кожу

* Побледнение кожи при определении доз стероидных гормонов в формах

для местного применения

* Потеря чувствительности в случае применения местноанестезирующих веществ (лидокаин и др.) И др.

Недостатки фармакодинамического метода:

* Реакция на ЛС выражает порог их действия и не дает представления о количественном выражении степени БД,
* Не все субстанции вызывают четко регистрирующую местную или общую реакцию при введении их в организм.

**Фармакокинетический метод –** основан на измерении изменения концентрации

ЛВ в плазме крови во времени или путем определения общего количества ЛВ или его метаболитов, выделившихся с мочой после введения одной или повторных доз.

В этом методе выделяют 3 способа определения БД:

* С использованием лабораторных методик и приборов (in vitro)
* С использованием живых организмов (in vivo)
* С забором тканей/клеток, разделением и аутотрансплантацией (in sutu)

**IN VIVO**

**А) Оценка степени биодоступности с применением однократной дозы**

Степень БД определяется по результатам исследования содержания

вещества в крови после однократного его назначения.

Концентрацию ЛВ в организме нужно проследить в течение 3х периодов

полураспада в организме или больше. При внесосудистых способах введения ЛВ нужно установить время достижения Maxконц.

Для построения фармакокинетической кривой, по которой будет определена

зависимость концентрации от времени, необходимо не менее 7 раз взять пробу крови, чтобы построить 3-4 точки на восходящей и нисходящей ветвях кривой (что вызывает неудобство у испытуемых)

Чтобы знать фармакокинетические характеристики лекарственного вещества,

необходимо, чтобы ЛВ не метаболизировало в организме (или знать его метаболиты, которые требуется определять)

Метод неприемлем, если лекарственный препарат реабсорбируется в кишечнике и

печени (потому что будет повторное поступление его в кровь)

Для определения ЛВ или его метаболитов необходимы специфические и

высокочувствительные аналитические методы. (ГЖХ, ВЖХ)

**Б) Оценка степени биодоступности с применением повторяющихся доз**

Этот метод предпочтительнее в условиях клиники, где исследования проводятся на

больных, получающих лекарство регулярно в соответствии с курсом лечения.

Пробы на анализ берут после достижения устойчивой конц. ЛП в крови, которая

формируется после введения от 5 до 10 доз и зависит от периода полураспада препарата в организме. Пробы забирают через строго определенное время.

Взятие проб на анализ может быть закончено в течение первого интервала между

дозами и требует меньшего забора проб крови. Биодоступность измеряется в течение одного интервала между дозами, после достижения устойчивой концентрации.

В этом случае определяют максимальную концентрацию для стандартной

ЛФ, а затем через установленный интервал времени назначают вещество в исследуемой ЛФ и также определяют его максимальную концентрацию в крови.

При назначении повторяющихся доз в крови содержится большее количество препарата, что облегчает проведение аналитических определений и повышает их точность.

**В) Оценка степени биодоступности по определению содержания выделяемого с мочой вещества или его метаболитов**

Определение степени БД по содержанию выделяемого с мочой вещества

предусматривает выполнение ряда условий:

* Выделение хотя бы части вещества в неизменном виде;
* Полное и тщательное опорожнение мочевого пузыря при каждом заборе проб;
* Время сбора мочи, как правило, равняется 7-10 полупериодам нахождения

препарата в организме. (т.к. именно за этот период успевает выделиться из организма 99,9% введенного лекарственного вещества)

**IN VITRO**

**(подробнее см. вопрос 30)**

Опыты in vitrо, основанные на определении скорости высвобождения (растворения)

действующих веществ из ЛФ, дают информацию о переходе препаратов в “доступное” в физиологическом отношении состояние – в раствор, из которого они и могут абсорбироваться.

Для этого используют методы:

* Прямой диффузии через мембрану
* «Агаровых пластинок»
* Хроматографический тест растворимости

**IN SITU**

Изолируют сегмент определенного участка кишечника и перфузируют его

раствором ЛВ. Об уровне всасывания судят по изменению концентрации вещества в перфузируемой жидкости или по его появлению в крови.

На транспорт веществ через перфузируемые органы in situ оказывает влияние

концентрация, величина РН, осмотическое и гидростатическое давление растворов, толщина пристеночного слоя.

***Метод изолированного кишечника крыс***: широко применяется при изучении резорбционных и ферментативных процессов, а также для фармокинетических и биофармацевтических исследований. Изолированный кишечник воспроизводит все возможные пути всасывания веществ, а также метаболические процессы. Инкубированные отрезки тонкого кишечника крыс сохраняют жизнеспособность, резорбционные и ферментативные свойства в течение 2х часов.

**Вопрос 4-5**

**Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарственных препаратов: а) пути введения; б) взаимодействия лекарственных средств (фармацевтических, фармакокинетических, фармакодинамических); в) другие факторы (патологические признаки, температура тела и окружающей среды, возраст человека)**

**Биологическая доступность (БД)** – параметр ЛС, отражающий количество

неизмененного действующего вещества, достигающего системного кровотока (степень всасывания), относительно вводимой дозы ЛС.

**Влияние путей введения на биологическую доступность** (подробнее см. вопрос 14)**:** при внутривенном пути введения лекарство попадает полностью в кровоток и биодоступность составляет 100%. При других путях введения только часть ЛС попадает в кровоток и биодоступность почти никогда не достигает 100%. Т.к. на неё влиют:

* Ферменты ЖКТ
* Состав и температура пищи
* Жидкость, которой запивают лекарство
* рН ЖКТ
* Заболевания

**Влияние взаимодействий лекарственных средств на биологическую доступность:**

***1. Фармацевтическое*** – физико-химические реакции между ЛС ещё до их поступления в организм. В абсолютном большинстве случаев такие взаимодействия нежелательны, их называют несовместимостью.

Причины: неправильное хранение, смешивание различных ЛС в одном шприце,

нестабильные инфузионные растворы, адсорбция вещества на поверхности пластмассы, из которой изготовлены флакон, шприц и др.

***2. Фармакокинетическое*** – влияние одного ЛС на фармакокинетику другого, изменяющее его концентрацию в плазме крови.

* **Всасывание:** могут, как угнетать, так и стимулировать всасывание друг друга.

Значительно нарушается всасывание ЛВ в тех случаях, когда препарат связывается или становится нерастворимым под влиянием другого препарата.

*Пример: тетрациклины при взаимодействии с 2-х и 3-хвалентными ионами*

*металлов образуют комплексы, которые нерастворимы под влиянием другого препарата.* Так же уменьшают всасывание адсорбенты *(уголь, полисорб,коалин),* препараты действующие на перистальтику ЖКТ *(холинолитики, слабительные),* сосудосуживающие ЛС *(задерживают всасывание местных анестетиков).*

* **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.

*Пример: салицилаты вытесняют варфарин.*

Изменение рН так же влияет на распределение ЛС.

*Пример: снижение рН способствует проникновению аспирина в клетку.*

* **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, что может приводить к усилению действия лекарств. Многие ЛС способны ускорять синтез или увеличивать активность ферментов, катализирующих превращение других ЛС. В результате индукции ферментов уменьшается период полувыведения, а после отмены индуктора период полувыведение возрастает.

*Пример: индуцирующее действие фенобарбитала, которое может*

*сопровождаться снижением антиангулянтного действия варфарина.*

Некоторые вещества могут ускорять метаболизм эндогенных веществ.

*Пример: фенобарбитал увеличивает биотрансформацию билирубина, витаминов К и Д.*

* ***Выведение:*** многие ЛС представляют собой слабые щелочи или кислоты, поэтому

их растворимость зависит от степени ионизации, которая зависит от рН.

Изменения рН могут вызвать другие препараты, которые как следствие могут снижать выведение ЛС с мочой.

*Пример: препараты, ощелачивающие мочу, повышают выведение барбитуратов и*

*салицилатов.*

Так же ЛС могут снижать канальцевую секрецию => ухудшать выведение.

*Пример: фуросемид подавляет выведение левомецитина.*

Препараты, влияющие на секрецию и выведение желчи, оказывают влияние на выведение липофильных лекарств *(цефалоспорины, пенициллины)*.

**3. Фармакодинамическое** – влияние ЛС на рецепторы и медиаторы. В этом случае биодоступность не изменяется. Конкурировать за специфические рецепторы могут как агонисты, так и антагонисты.

*Пример: атропин и холиномиметики.*

Многие препараты оказывают влияние на медиаторы, однако эффективность таких препаратов изменяется при одновременном применении ЛС, оказывающих воздействие на одни и те же медиаторы.

*Пример: курареподобные и антихолинэстеразные средства.*

Препараты способны изменять чувствительность тканей к другим ЛС.

*Пример: диуретики повышают чувствит миокарда к сердечным гликозидам.*

**Влияние заболеваний:**

* При патологических процессах (печёночная/сердечная недостаточность, болезни ЖКТ) биодоступность снижается.
* Люди с заболеваниями СС и нервной системами, значительно чувствительнее к магнитным бурям.

**Влияние возраста:**

* У детей до полутора лет биодоступность лекарств, принятых внутрь, отличается от взрослых незначительно. Однако их всасывание происходит очень медленно. В результате в плазме крови создаются небольшие концентрации, часто недостаточные для достижения терапевтического эффекта.
* Для молодых больных характерны более высокие показатели всасывания, выведения, наименьшее время достижения максимальной концентрации лекарств; для пожилых — более высокое значение периодов полувыведения лекарств.
* У детей легкораздражимая прямая кишка, поэтому это может приводить к быстрому выведению ЛС и уменьшению биодоступности.
* У детей всасывание ЛС через кожу происходит легче, чем у взрослых.

**Влияние температуры:**

* При повышении температуры (при лихорадке), наблюдается затруднение теплоотдачи, что приводит к перегреванию. Обильное потоотделение приводит к обезвоживанию организма, уменьшению объема циркулирующей жидкости, что, в свою очередь, влияет на биодоступность лекарств.
* Снижение температуры тела приводит к замедлению всасывания ЛС.

Более подробно – см. вопросы 20,21

**Вопрос 6**

**Характеристика фармакодинамического метода определения биологической доступности фармацевтических субстанций.**

См. вопрос 3

**Вопрос 7**

**Фармацевтический фактор, технологический процесс и его содержание.**

**Фармацевтические факторы:**

* Простая химическая модификация лекарственного вещества
* Физическое состояние лекарственного вещества
* Лекарственная форма и пути её введения в организм
* Вспомогательные вещества (их природа, физическое состояние и количество)
* Технологический процесс.

**Фактор «Технологический процесс»** – специальные методы изготовления ЛФ и

связанные с ними разнообразные технологические операции и стадии.

**Обычные технологические операции:**

* Нагревание
* Плавление
* Сушка
* Измельчение
* Смешивание
* Извлечение
* Просеивание
* Грануляция
* Процеживание
* Фильтрация
* Испарение
* Прессование
* Покрытие оболочками

Способ получения лекарственного препарата определяет:

* Стабильность лекарственного вещества,
* Скорость его высвобождения из лекарственной формы,
* Интенсивность всасывания
* Его терапевтическую эффективность.

**Технический регламент** – документ, в котором указываются параметры и режимы технологических стадий. Несоблюдение этих параметров приводит к изменению лекарственных веществ во время обработки.

Например: могут образовываться свободные радикалы, которые могут вступать в

химическую связь с кислородом, образуя токсичные пероксидные соединения, или могут взаимодействовать между собой, образуя неактивные полимеры.

***Рибофлавин***в форме драже, изготовленный по различающейся технологии, приводил к различному уровню концентрации вещества в плазме крови - от 100% до 88% и 52% и были колебания показателей вещества в моче.

Также есть терапевтическая неэквивалентность одинаковых ЛФ ***эритромицина, преднизолона, тетрациклина,*** выпускаемых различными предприятиями.

На таблетки ***ацетилсалициловой кислоты*** могут влиять технолог. операции**:**

**1. Увлажнение.** Ранее готовили методом влажной грануляции с использованием в

качестве увлажнителя слизь крахмала, но в процессе увлажнения массы может произойти гидролиз ацетилсалициловой кислоты с образованием салициловой и уксусной кислот.

**2. Сушка.** Возможно образование шести полиморфных соединений, а

терапевтически эффективна только форма №2. При неправильно выбранном методе сушки и сушильной установки гранулы склонны к аутогезии, агломерации и слёживаемости. Такие препараты высвобождают меньшее количество лекарственного вещества и обладают плохими технологическими характеристиками: медленнее распадаются, неравномерно дозируются.

**3. Опудривание.** Влияет на стабильность таблеток и на распадаемость. При

опудривании гранул стеариновой кислотой или её солями наблюдается гидролиз ацетилсалициловой кислоты.

**4. Прессование.** При большом давлении образуются крупные агломераты

ацетилсалициловой к-ты, уменьшается радиус пор таблеток, уменьшается истираемость, увеличивается прочность таблеток и время распадаемости, уменьшается растворимость ацетилсалициловой к-ты, что приводит к пониженной абсорбции препарата.

***Это происходит вследствие:***

* увеличения размера кристаллов
* образования полиморфных модификаций
* трансформации вспомогательных веществ, затрудняющей высвобождение действующего вещества
* образования комплексов со вспомогательными веществами.

Также необоснованно большое выбранное давление прессования может привести к ***побочному действию****.*

Например: таблетки ацетилсалициловой к-ты, полученные при высоком

давлении,вызывают образование язв,

эрозий и кишечное кровотечение. Лучше готовить таблетки ацетилсалициловой кислоты прямым прессованием через предварительно направленную кристаллизацию.

**Для мазей** важна основа, которая будет хорошо высвобождать ЛВ.

Например: 5% мазь ***пиромекаина*** на коллагене обладает анестезирующим эффектом в 8 раз большим, чем требуется. Пролонгированное действие обусловлено тем, что пиромекаин попадает в петли молекул коллагена и образует соединения-включения.

**В суппозиториях** велика роль вспомогательных в-в, так как они составляют большую часть массы. Например: ***ацетилсалициловая к-та*** лучше всасывается из суппозиториев, содержащих полиэтиленгликолевую основу.

**Условия гранулирования:** гранулят жаропонижающего препарата «Антигрипп», полученный в лопастном смесителе, теряет качество в 6 раз быстрее, в сравнении с образцами, приготовленными грануляцией в псевдоожиженном слое.

В аптеке выбор технологических операций и приемов зависит от квалификации и уровня знаний специалиста, его производственного опыта, аналитического мышления, ситуации. Фармацевтический работник должен иметь высокий уровень подготовки, чтобы учитывать различные переменные факторы при приготовлении лекарственных препаратов.

**Вопрос 8**

**Значение фармацевтического фактора «Технологический процесс» в совершенствовании технологии лекарственных форм.**

(см. Вопрос №7)

**Вопрос 9**

**Влияние степени дисперсности лекарственных веществ на их биодоступность из лекарственных форм.**

 **Степень измельчения (дисперсность)** – физическое состояние ЛВ.

Дисперсность ЛВ оказывает влияние на:

* Сыпучесть порошкообразных материалов;
* Однородность смешивания;
* Точность дозирования;
* Скорость и полноту всасывания лекарственного вещества;
* Концентрацию ЛВ в биологических жидкостях при любых способах его назначения в виде различных ЛФ.

***Уменьшение размера частиц может оказывать положительное влияние на биодоступность в след.случаях:***

1. В таблетках, распавшихся в желудке, величина частиц значительно превосходит

размер частиц порошка, вследствие чего и концентрация действующего вещества после приема таблетки ниже, чем после приема порошка.

1. Если ацетилсалициловую кислоту измельчить в 30 раз больше, чем товарный

образец, получаемый с завода, анальгетический эффект возрастает в два раза.

1. Препарат кальциферол способен всасываться и оказывать лечебное действие

только тогда, когда размер частиц менее 10 мкм.

1. Установлено, что при использовании микронизированного сульфадиазина его

максимальная концентрация в крови людей достигается на 2ч раньше, чем при его назначении в виде порошка обычной степени измельчения.

***Нельзя в каждом случае использовать микронизированный порошок, поскольку***

***это может вести к негативным последствиям:***

1. Увеличение степени дисперсности эритромицина ведет к снижению его

противомикробной активности при пероральном приеме, т.к. снижается стабильность в присутствии пищеварительных соков и увеличивается поверхность контакта с биолог.жидкостями

1. Перевод бисгидроксикумарина в микронизированное состояние приводит к

ускорению его всасывания и летальному исходу

1. Прием нитрофурантоина в виде сверхтонкого порошка увеличивает токсичность

препарата => быстро всасывается, создавая высокие конц. в крови, при этом наблюдаются общие и местные токс. реакции, в т.ч. раздражение слизистых пищеварительного тракта. Поэтому в ЛФ используется в виде крупных кристаллов.

1. Резорцин в мази вводится в виде суспензии, а не раствора (молекулярное

состояние), так как иначе проявятся его токсические свойства.

***Поэтому необходима строгая регламентация размеров частиц вещества при***

***разработке аналитической нормативной документации на лекарственные препараты***

**Вопрос 10.**

**Биофармацевтические факторы. Их характеристика и классификация.**

(вопрос – краткое описание всех фарм. факторов, более подробно – в других вопросах)

**Все фарм. факторы можно разделить на пять групп:**

* Простая химическая модификация лекарственного вещества (11)
* Физическое состояние лекарственного вещества (доп. вопрос)
* Вспомогательные вещества (12-13)
* Лекарственная форма и пути ее введения в организм (14);
* Технологический процесс (7-8)

Исследования случаев терапевтической неэквивалентности лекарственных

препаратов показали, что активность действующего вещества, его высвобождение из лекарственной формы, всасывание, стабильность лекарственных препаратов в процессе хранения и другие показатели находятся в тесной зависимости от фармацевтических факторов.

**1. Простая химическая модификация лекарственных веществ** – использование

веществ в виде различных солей, кислот, оснований и других соединений, в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества. На практике простую химическую модификацию используют для изменения вкуса, запаха, повышения стабильности, улучшения растворимости и всасывания.

Пример: при производстве таблеток или капсул эритромицина иногда заменяют

эритромицин-основание на его эфир – пропионат эритромицина. Фарм. активность антибиотика не изменится. Но при приеме эфира эритромицина, концентрация его в крови будет в 2-4 раза выше, чем при приёме основания эритромицина (можно уменьшить дозировку – экономия ЛВ на производстве)

**2. Под физическим состоянием лекарственных веществ понимают:**

(дополнительно см. доп. вопрос)

**Измельчение лекарственных веществ** – наиболее простая и важная

технологическая операция, выполняемая при приготовлении различных лекарственных форм. От размера частиц зависит скорость и полнота всасывания лекарственного вещества, а также его концентрация в биологических жидкостях, при любых способах его назначения в виде различных лекарственных форм.

Например: при использовании микронизированного сульфадиазина eгo

максимальная концентрация в крови достигается на два часа раньше, чем при его назначении в виде порошка обычной степени измельчения. При этом максимальные концентрации сульфадиазина в крови оказываются на 40% выше, а общее количество всосавшегося вещества – на 20% больше.

**Полиморфизм** – способность одного и того же химического вещества

образовывать в различных условиях несколько кристаллических модификаций, отличающихся друг от друга классом симметрии или формой, физическими, а иногда и химическими свойствами.

Образование различных полиморфных модификаций может происходить в ЛФ при:

замене растворителей; при введении в жидкие или мягкие лекарственные формы различных вспомогательных веществ; при сушке, очистке, приготовлении лекарственных препаратов; в процессе хранения.

Примеры: у ацетилсалициловой к-ты 2 полиморфные формы, одна из

которых биологически активней другой в 1,5 раза. У левомицетина 4 полиморфные формы, из них 100%-ной активностью обладает только одна.

**3. Вспомогательные вещества** – вещества неорганического или органического

происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств.

В зависимости от влияния на физико-химические хар-ки и фармакокинетику ЛФ:

* Стабилизирующие,
* Солюбилизирующие,
* Формообразующие,
* Пролонгирующие,
* Корригирующие,
* Эмульгирующие.

***Требования к вспомогательным веществам:***

1. Должны быть химически или физико-химически совместимыми с лекарственными веществами, упаковочными и укупорочными средствами, а также с материалами технологического оборудования;
2. Соответствовать медицинскому назначению лекарственного препарата;
3. Быть биологически безвредными и биосовместимыми с тканями организма, не оказывать аллергизирующего и токсического действий;
4. Придавать лекарственной форме требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические, органолептические и др.

***В результате взаимодействия ЛВ и вспомогат. в-ва может:***

**1.** Взаимодействие веществ практически не влияют на скорость и полноту

всасывания лекарственных веществ;

**2.** Изменяется качество всосавшегося вещества: образующиеся продукты

деструкции лекарственных веществ могут обусловить возникновение не характерных для основного вещества эффектов. Лечебное действие препарата будет соответствовать ожидаемому;

Например: Маннит выполняет роль наполнителей в таблетках, а в жидких

лекарственных формах действует как слабительное

**3.** Образующиеся комплексы, нестехиометрические соединения как результат

взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ могут облегчить высвобождение вещества из ЛФ, повысить его растворимость, способствовать всасыванию или наоборот – вызовут ингибирование вышеназванных процессов.

Например:

* В присутствии поливинилпирролидона (ПВП) резко уменьшается антимикробная активность левомицетина
* ПВП повышает скорость всасывания и эффективность салициламида и преднизолона
* Глинистые минералы обладают адсорбционными свойствами и задерживают высвобождение алкалоидов, анестетиков, антибиотиков и других препаратов.

**4. Лекарственная форма** – придаваемое ЛВ или ЛРС удобное для применения

состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект.

Главной задачей при разработке и приготовлении ЛФ является обеспечение

оптимальных условий для высвобождения и последующего всасывания субстанции.

По степени высвобождения и соответственно лучшей биологической доступности

все пероральные лекарственные средства можно расположить в такой ряд:

*растворы—эмульсии—суспензии—порошки—гранулы—таблетки.*

Выбор ЛФ одновременно определяет и способ 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.

Примеры: при терапии хориогонином в виде инъекций наблюдаются изменения

эмоционального состояния больного, аллергические реакции, а введение препарата в виде суппозиториев не оказывает побочных явлений.

При явлениях сердечной декомпенсации рациональными ЛФ препаратов

сердечных гликозидов считают инъекции и ректальные формы, так как пероральный прием вызывает раздражение кишечника (изъязвление, кровотечение, боли), что связано с нарушением всасывающей способности слизистых оболочек у таких больных.

**5. Технологический процесс** – специальные методы изготовления лекарственных

форм и связанные с ними разнообразные технологические операции и стадии.

Способ получения лекарственного препарата во многом определяет:

* Стабильность лекарственного вещества;
* Скорость его высвобождения из лекарственной формы;
* Интенсивность всасывания;
* Терапевтическую эффективность

К технологич. процессам относят: нагревание, плавление, сушку, измельчение,

смешивание, извлечение, просеивание, грануляцию, процеживание, фильтрацию, испарение, прессование, покрытие оболочками и т.д. Особенно хорошо изучены такие операции, как грануляция, увлажнение, сушка, прессование, опудривание.

Примеры: в процессе увлажнения массы может произойти гидролиз

ацетилсалициловой к-ты с образованием салициловой и уксусной кислот.

В процессе сушки гранулята возможно образование шести полиморфных

соединений ацетилсалициловой к-ты, а терапевтически эффективна только форма №2.

При неправильном методе сушки гранулы склонны к аутогезии, агломерации,

слёживаемости. Лек. формы из таких гранул высвобождают меньшее кол-во ЛВ, медленнее распадаются, неравномерно дозируются, могут цементироваться.

**Вопрос 11**

**Простая химическая модификация фармацевтической субстанции, ее определение и влияние на биодоступность и терапевтическую эффективность лекарственного средства.**

**Простая химическая модификация лекарственных веществ** – использование веществ в виде различных солей, кислот, оснований и других соединений, в которых полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы вещества.

**Влияние на биодоступность:**

**Пример:** при производстве таблеток или капсул эритромицина иногда заменяют отсутствующий эритромицин основание на его эфир – пропионат эритромицина. При приеме эфира эритромицина, концентрация его в крови в 2-4 раза выше, чем при приёме основания эритромицина (лучше биодоступность = можно использовать меньшие дозировки = экономия)

**Влияние на растворимость и как следствие биодоступность:**

**Пример**: Алкалоид хинин-основание может быть переведён в соли: сульфат, хлорид, бромид, которые имеют лучшую растворимость, что отражает неодинаковую выраженность противомалярийного действия. Хинина бромид имеет наибольшую растворимость из солей, но его не используют из-за возможного побочного действия – явления «бромизма», поэтому испольуют гидрохлорид.

**Явление стереоизомерии также оказывает влияние на действие ЛС:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **R-изомер** | **S-изомер** |
| **Хинина сульфат** | Имеет большую антиаритмическую активность | Меньшая активность |
| **Ибупрофен** | Неактивен | Сильный анальгетик (активнее рацемата в 2р) |
| **Талидамид** | Снотворное, седативное средство | Токсичный, тератогенный препарат |
| **Амлодипин** | Вызывает отеки | Гипотензивное, антиангинальное |
| **Омепразол** | Противоязвенное | Активнее, чем рацемат |
| **Пахикарпина гидрохлорид/спартеин** | Пахикарпина гидрохлоридСтимулирует родовую деятельность | СпартеинАнтиаритмическое |

! ***Недопустимо в процессе производства лекарственного препарата изменять лекарственное вещество*** (недопустима произвольная замена какого-либо иона в молекуле лекарственного вещества), это должно быть научно обосновано.

 Также недопустимо без соответствующего контроля менять поставщика этого вещества (фармацевтической субстанции), что часто происходит из чисто технологических и экономических соображений.

**Вопрос 12**

**Фармацевтический фактор «вспомогательные вещества», его содержание. Механизм влияния вспомогательных веществ на биодоступность лекарственных веществ из лекарственной формы.**

**Вспомогательные вещества** – дополнительные вещества, необходимые для

приготовления ЛП и/или придания ему определённых свойств.

В технологии лекарств разрешается использовать только вспомогательные

вещества, разрешенные к медицинскому применению соответствующей НД: ГФ и ФС

***Требования к вспомогательным веществам:***

**1. Соответствие медицинскому назначению ЛП** (обеспечение проявления

надлежащего фарм. действия ЛС с учетом его фармакокинетики) Вспомогат. в-ва не должны оказывать влияния и изменить биологическую доступность ЛС

**2.** Используемые кол-ва должны быть биологически безвредны и биосовместимы с

тканями организма, а также не оказывать аллергизирующего и токсического действия

**3. Соответствие формообразующих св-в изготовляемой лекарственной форме.**

Вспомогательные вещества должны придавать ЛФ требуемые свойства: структурно-механические, физико-химическиеи, следовательно, обеспечивать биодоступность. Вспомогательные вещества не должны оказывать (-) влияния на органолептические свойства ЛП: вкус, запах, цвет и др.

**4. Отсутствие физ-хим взаимодействия с ЛВ, упаковочными и укупорочными**

**средствами, а также материалом оборудования в процессе приготовления ЛП и при их хранении.** Следствием различных взаимодействий может быть снижение эффективности, а в отдельных случаях даже проявление токсических свойств ЛП.

**5. Соответствие степени чистоты изготовляемого ЛП (как конечного**

**продукта) требованиям предельно допустимой микробной контаминации;** возможность подвергаться стерилизации, поскольку вспомогательные вещества иногда являются основным источником микробного загрязнения ЛП;

**6. Экономическая доступность.**

***Классификация вспомогат. в-в по происхождению:***

* Природного происхождения – имеют более высокую микробную контаминацию,

поэтому меньше хранятся

* Синтетического – дешевле в производстве, дольше хранятся (т.к. меньше

микробная контаминация)

* Полусинтетического

***Классификация вспомогат. в-в по функциям:***

* Растворители
* Солюбилизаторы
* Стабилизаторы
* Основы
* ПАВ
* Загустители
* Эмульгаторы
* Консерванты
* Корригенты
* Красители и т.д

Недопустимо применение какого бы то ни было вспомогательного вещества вместе

с лекарственным веществом в виде определенной лекарственной формы без специального исследования возможных видов их взаимодействия и влияния взаимодействия лекарственного и вспомогательного вещества на фармакокинетику вещества в конкретной лекарственной форме.

**Основная причина изменения биологической активности –** химическое

взаимодействие между ингредиентами в системе «ЛВ-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.

**Степень взаимодействия вспомогат. в-ва и ЛВ определяется энергией физико-химической или химической связи:**

* Если связь непрочная, то процесс может быть обратим, поскольку организм

справится с этой связью, может расщепить, видоизменить ее, и лекарственное вещество будет утилизировано.

* Если образовалась прочная связь, процесс может стать необратимым, т.к.

организме отсутствуют условия для разрушения этой связи и тогда вспомогат. в-ва могут свести к минимуму терапевтическое действие ЛВ, усилить его вплоть до токсического проявления или вовсе изменить.

**В результате взаимодействия ЛВ и вспомогат. в-в:**

**1.** Взаимодействие веществ практически не влияют на скорость и полноту

всасывания лекарственных веществ;

**2.** Изменяется качество всосавшегося вещества: образующиеся продукты

деструкции лекарственных веществ могут обусловить возникновение не характерных для основного вещества эффектов. Лечебное действие препарата будет соответствовать ожидаемому;

Например:использование метилцеллюлозы пролонгирует нахождение ЛВ в тканях

**3.** Образующиеся комплексы, нестехиометрические соединения как результат

взаимодействия лек. и вспомогат. веществ могут ***снизить*** высвобождение вещества из ЛФ, его растворимость, всасывание

Например:

* Фенобарбитал в полиэтиленгликоле слабо растворяется и, как следствие, не всасывается.
* В присутствии поливинилпирролидона (ПВП) резко уменьшается антимикробная активность левомицетина
* Глинистые минералы обладают адсорбционными свойствами и задерживают высвобождение алкалоидов, анестетиков, антибиотиков и других препаратов.
* Гидрофильная (полиэтиленоксидная) основа обеспечивает более интенсивное высвобождение вещества сравнительно с маслом какао (в 1,5 раза) и основой витепсол (в 1,9 раза).
* Магния трисиликат и магния оксид способствуют деструкции стероидных гормонов

Или же вспомогат. в-ва могут ***повысить*** высвобождение вещества из ЛФ, его растворимость, всасывание:

* ПВП повышает скорость всасывания и эффективность салициламида и преднизолона
* Сапонины усиливают процессы всасывания глюкозы в ЖКТ.
* Натрия лаурилсульфат ускоряет всасывание пенициллина
* Скорость всасывания теофиллина из ЖКТ удается повысить добавлением этанола

**4.** При определенном композиционном составе вспомогательные вещества

становятся действующими веществами, а активные ингредиенты – вспомогат. в-вами

Например: маннит выполняет роль наполнителей в таблетках, а в жидких

лекарственных формах действует как слабительное

А такие действующие вещества, как уретан, антипирин, хинин, применяются для

солюбилизации и пролонгирования ряда лекарственных веществ, изменяя уровень фармакокинетик

**Вопрос 13**

**Влияние различных групп вспомогательных веществ на биодоступность лекарственных веществ из разных лекарственных форм: а) поверхностно-активных веществ на биодоступность из гетерогенных систем; б) наполнителей, связывающих, скользящих, и др. групп из таблеток; в) формообразующих, ПАВ из суппозиториев; г) компонентов основ из мазей.**

***1. Вспомогательные вещества могут свести к минимуму терапевтическое***

***действие ЛВ, усилить его вплоть до токсического проявления или вовсе изменить.***

Например: комплекс амфетамина с карбоксиметилцеллюлозой практически не

всасывается и соответственно не обеспечивает фармакологический эффект.

Фенобарбитал в полиэтиленгликоле слабо растворяется и, как следствие, не

всасывается. Комплексы теофиллинфенобарбитал и кальций тетрациклиновый –труднорастворимые соединения и практически не всасываются.

***2. Вспомогательные вещества могут не только снижать фармакологическое***

***действие ЛС***, ***но и образовывать соединения, которые, наоборот, характеризуются высокой степенью растворения и БД***

Например: ПВП с преднизолоном; поливинилпирролидон с гризеофульвином; ПВП

с салициламидом; сорбит с салициловой кислотой; норсульфазол с мочевиной.

**А. Влияние ПАВ на биодоступность из гетерогенных систем**

**Гетерогенные** системы – с., имеющие 2 и более фаз

С точки зрения биофармации и фармакокинетики ЛП будет обладать необходимой

биологической доступностью только в том случае, если ЛВ будет представлено в наиболее выгодном состоянии для резорбтивного процесса.

Наиболее приемлемыми являются гомогенные дисперсные системы

(растворы, аэрозоли и др.). Если ЛВ находится в грубодисперсном (гетерогенном) состоянии, то необходимо создать условия в ЛФ или в момент применения в организме больного для перевода из грубодисперсного состояния в ионно- или молекулярно-дисперсное.

***Поверхностно активные вещества (ПАВ)*** *–* амфифильные молекулы, которые

накапливаются в пространстве между гидрофобными и гидрофильными соединениями и снижают поверхностное натяжение. ПАВ обычно используются в качестве эмульгаторов, солюбилизаторов, детергентов и веществ, улучшающих смачивание.

***Стабилизирующие ВВ для эмульсий и суспензий*** – эмульгаторы (желатоза,

производные метилцеллюлозы, твин 80, поливинилпирролидон, бентониты и др.)

***Благодаря использованию стабилизаторов:***

* Есть возможность изготовления и использования ЛП из трудно- или нерастворимых ЛВ
* Обеспечивается пролонгированность действия ЛВ
* Можно осуществить различные способы введения, в т.ч. и инъекционное

Например: применяя комплекс поливинилового спирта или поливинилпирролидона

(ПВП) с твином-80, можно получить суспензию сульфадиметоксина, которая создает более высокий уровень препарата в крови, чем суспензия, приготовленная без комплекса вспомогательных веществ.

**Б. Влияние наполнителей, связывающих, скользящих, и др. групп на БД из таблеток**

***Вспомогательные вещества, используемые при производстве таблеток:***

* Наполнители (разбавители)
* Стабилизаторы
* Плёнкообразователи
* Связующие компоненты
* Разрыхлители
* Антифрикационные (скользящие, смазочные)
* Корригенты**Разбавители:** они в значительной мере определяют стабильность ЛВ, степень и

скорость его усвоения, органолептические свойства таблеток (свекловичный сахар, лактоза, натрия хлорид, мочевина, кальция сульфат, основной карбонат магния, глицин, маннит, сорбит, крахмал).

Например: ранее считали, что лактоза является индифферентным веществом, но

когда заменили CaSO4 на лактозу в таблетках фенитоина (дифенина) это привело к увеличению концентрации фенитоина в крови в несколько раз, что привело к летальным исходам при лечении эпилепсии.

* Присутствие лактозы в имплантационных таблетках с тестостероном увеличивает

скорость всасывания тестостерона, но уменьшает скорость всасывания пентабарбитала и снижает активность изониазида.

* При совместном назначении ацетилсалициловой кислоты с лактозой наблюдается

резкое угнетение процессов её всасывания и снижается её терапевтическая активность.

**Разрыхлители:**способствуют быстрому механическому разрушению

таблетки в жидкой среде, что необходимо для скорейшего высвобождения ЛВ. (неионогенные ПАВ: твины и спены)

Например: введение твина-80 вколичестве до 0,5% от общей массы таблетки

уменьшает время распадаемости и ускоряет всасывание противоэпилептических средств.

Но при увеличении конц. твина-80 до 3% возможно снижение прочности и стабильности таблеток.

* Фирма, выпускающая таблетки дигоксина, ввела в пропись для улучшения

внешнего вида спен, который способствовал всасыванию дигоксина в течение нескольких минут и, как следствие, приводил к передозировке препарата => летальный исход

**Склеивающие вещества** используются в таблеточном производстве для придания

прочности таблеткам, они могут влиять на скорость растворения ЛВ

(слизь крахмала, сахарный сироп, водный раствор метилцеллюлозы, спиртовой раствор этилцеллюлозы, водный раствор NаКМЦ, раствор ОПМЦ, водный раствор ПВП).

Например: ВМС, растворимые в неполярных растворителях, увеличивают скорость

растворения фенобарбитала, преднизолона, метилдофы. Гидрофильные склеивающие вещества уменьшают скорость их растворения. При этом время распадаемости таблеток в обоих случаях остается одним и тем же.

* В присутствии поливинилпирролидона резко снижается антимикробная активность

левомицетина. Но введение ПВП в состав таблеток с преднизолоном, гризеофульвином повышает их всасывание и эффективность.

С увеличением концентрации и вязкости раствора склеивающего вещества

возрастает прочность таблеток и ухудшается распадаемость. Избыточное количество склеивающих веществ может явиться одной из причин цементации таблеток при хранении и значительного уменьшения их биологической доступности.

**Скользящие вещества** улучшают сыпучесть таблетируемой массы (крахмал

картофельный с содержанием 3-5% влаги, тальк, каолин, аэросил, стеариновая кислота, её соли и др. смазывающие вещества). В ряде случаев скользящие вещества могут вступать во взаимодействие с лекарственными веществами.

Например: стеариновая кислота и её соли кальция и магния реагируют с

ацетилсалициловой кислотой с образованием кислот салициловой и уксусной.

Фенобарбитал в присутствии таблетки ПЭО-4000 образует прочный

нерастворимый комплекс и поэтому не всасывается и не оказывает терапевтического действия. В то же время присутствие ПЭО не мешает проявлению терапевтического эффекта для других противоэпилептических средств.

*Скользящие вещества* *гидрофобного характера* − тальк, стеараты, углеводороды –

затрудняют проникновение пищеварительных жидкостей в пористую систему таблетки, ухудшая её распадаемость и всасывание.

Чем выше содержание скользящего вещества, тем хуже распадаемость и резорбция,

что нежелательно, так как не обеспечивается необходимая концентрация лекарственного вещества в крови.

**В. Влияние формообразующих в-в, ПАВ на БД из суппозиториев**

Гидрофильная (полиэтиленоксидная) основа обеспечивает более чем в 2 раза

интенсивное высвобождение пироксикама сравнительно с традиционной промышленной (заводской) основой. Гидрофильная основа оказалась преимущественней масла какао (в 1,5 раза) и основы витепсол (в 1,9 раза).

Введение даже небольшого кол-ва ДМСО в суппозитории, содержащие кислоту

ацетилсалициловую, норсульфазол, эфедрин – резко увеличивает скорость абсорбции ЛВ

Стрептомицина сульфат ограниченно всасывается при ректальном введении

суппозиториев, изготовленных на масле какао. Добавление поверхностно-активных веществ (наилучший эффект обеспечивает твин-80 (кривая 5) позволяет создать в крови кроликов

**Г. Влияние компонентов основ на БД из мазей.**

Мази аскорбиновой кислоты более эффективны на основах, являющихся гелями

ПЭО, МЦ, чем на жировых, мази резорцина более эффективны – на основе гидрогелей ПЭО, Na-КМЦ, полиакрила, маисового крахмала

Мази, приготовленные на вазелине, оказывают поверхностное действие, так как

вазелин плохо проникает в кожу и преграждает доступ лекарственного вещества к тканям (мази сульфаниламидов, фенолов, антибиотиков и др.).

Замена вазелин-ланолиновой основы на ПЭГ-400 в комбинированной мази

отечественного производителя «Левосин» позволила в 20-80 раз повысить ее антимикробное действие. Оказалось, что при растворении левомицетина в ПЭГ-400 чувствительность различных микроорганизмов к нему возрастает. Антимикробный спектр других антибиотиков при применении подобных основ также возрастает, за исключением пенициллина

**Вопрос 14**

**Фармацевтический фактор «лекарственная форма и путь введения» и его значения в терапевтической эффективности лекарственных средств.**

По агрегатному состоянию лекарственные формы бывают:

* **Твердые ЛФ:** сборы, порошки, таблетки, свечи, горчичники, капсулы.
* **Жидкие ЛФ:** растворы, суспензии, эмульсии, капли, настои, отвары,

микстуры, примочки.

* **Мягкие ЛФ:** мази, пластыри, суппозитории, капсулы желатиновые, пасты.
* **Газообразные ЛФ:** газы, пары, аэрозоли.

**Поколения лекарственных форм:**

* **1 поколение:** неизменное (немодифицированное) высвобождение

Всасывание и распределение ЛС основано только на физ-хим свойствах ЛС.

Это таблетки, мази, суппозитории

* **2 поколение:** модифицированное высвобождение – пролонгированные ЛФ

**Форма депо:**

* Инъекционные формы: раствор масляный, суспензию депо, суспензию масляную, суспензию микрокристаллическую, суспензии инсулинов, микрокапсулы для инъекций, микросферы для инъекций;
* Имплантационные формы: таблетки депо, таблетки подкожные, капсулы подкожные (капсулы депо), пленки интраокулярные, терапевтические системы глазные и внутриматочные.

**Форма ретард** – энтеральные пролонгированные ЛФ, обеспечивающие создание в организме запаса лекарственного средства и его последующее медленное высвобождение. Применяются преимущественно перорально.

* **3 поколение:** контролируемое высвобождение (направленные системы доставки):

пероральные, трансдермальные системы доставки ЛС

Дополнительно: см. приложение (методы пролонгирования, системы доставки)

***Выделяют 2 основных пути введения ЛС: энтеральный и парентеральный***

**1. Энтеральные пути введения** – обеспечивают введение лекарственного средства

в организм через слизистые оболочки ЖКТ.

**1.1. Пероральное введение** – введение лекарства в организм путем проглатывания.

Лекарственное вещество, абсорбируемое из верхнего отдела ЖКТ, подвергается действию ферментов в кишечной стенке, которые могут его метаболизировать. Абсорбированное лекарство попадает в систему воротной вены и переносится в печень – основной орган, где происходит метаболизм лекарственных веществ.

**ЛФ:** твердые и жидкие лекарственные формы (таблетки, драже, капсулы, растворы,

сиропы и др.).

**Преимущества:**

* Наиболее физиологический метод введения лекарственного вещества, удобен и прост.
* Не требуется специально обученный персонал для введения.
* Метод безопасен.

**Недостатки**

* Медленное поступление лекарственного вещества в системный кровоток.
* Скорость всасывания непостоянна и зависит от наличия пищи в ЖКТ, его моторики (если моторика снижается, скорость всасывания падает).
* На принятые внутрь лекарственные средства воздействуют ферменты желудка и кишечного сока, метаболические ферментные системы печени, которые разрушают часть вещества еще до того, как оно проникнет в системный кровоток.
* Невозможно применять лекарства, которые плохо всасываются в ЖКТ (например, антибиотики аминогликозиды) или разрушаются в нем (например, инсулин).
* Лекарственное средство может вызвать язвенное поражение ЖКТ (например, кортикостероиды).
* Этот путь введения неприемлем при отсутствии у пациента сознания, если у пациента неукротимая рвота или опухоль пищевода, имеются массивные отеки

**1.2. Ректальный путь** – введение лекарства через анальное отверстие прямой

кишки. Всасывание вещества осуществляется в систему геморроидальных вен: верхней, средней и нижней. Из верхней геморроидальной вены вещество попадает в систему воротной вены и проходит через печень, после чего оно поступает в нижнюю полую вену. Из средней и нижней геморроидальных вен лекарство поступает сразу в систему нижней полой вены, минуя печень.

**ЛФ:** мягкие лекарственные формы (суппозитории, мази) или растворы (при помощи микроклизмы).

**Преимущества:**

* Часть лекарства избегает метаболизма в печени, сразу поступая в системный кровоток.
* Можно использовать у пациентов с рвотой, стриктурами пищевода, массивными отеками, нарушением сознания.
* На лекарство не действуют пищеварительные ферменты.

**Недостатки:**

* Психологический фактор: данный путь введения может не нравиться или чрезмерно нравиться пациенту.
* Возможно раздражающее действие лекарства на слизистую оболочку прямой кишки.
* Ограниченная поверхность абсорбции.
* Непостоянная скорость всасывания и степень всасывания лекарственного средства.

Зависимость абсорбции от наличия фекальных масс в кишке.

* Требуется специальное обучение пациента технике введения.

**1.3. Сублингвальное (под язык) и суббукальное (в полость между десной и щекой) введение –** ЛС всасывается в вены слизистой оболочки ротовой полости и далее последовательно поступает в верхнюю полую вену, правые отделы сердца и малый круг кровообращения. После этого лекарство доставляется в левые отделы сердца и с артериальной кровьюпоступает к органам мишеням.

**ЛФ:** твердые (таблетки, порошки), некоторые из жидких форм (растворы) и аэрозоли.

**Преимущества:**

* На лекарство не действуют пищеварительные ферменты желудка и кишечника.
* Лекарство полностью избегает первичного печеночного метаболизма, поступая сразу в системный кровоток.
* Быстрое начало действия, возможность управлять скоростью всасывания лекарства (за счет посасывания или разжевывания таблетки).
* Действие лекарства можно прервать, если лекарство выплюнуть.

**Недостатки:**

* Можно вводить только высоко липофильные вещества: морфин, нитроглицерин, клонидин, нифедипин или вещества с высокой активностью, т.к. площадь абсорбции ограничена.
* Избыточное выделение слюны при рефлекторной стимуляции механорецепторов полости рта может спровоцировать заглатывание лекарства.

**2. Парентеральное введение** – путь введения лекарственного средства, при котором

оно поступает в организм минуя слизистые ЖКТ (в ткани, сосуды, полости)

**2.1. Инъекционное введение –** все способы, при которых повреждается

целостность покровных тканей. Они осуществляются при помощи шприца и иглы. Основное требование к данному пути введения – обеспечение стерильности лекарственного средства и асептического выполнения инъекции.

**2.1.1. Внутривенное введение** – лекарство вводится сразу в кровеносное русло.

ЛВ может вводиться струйно медленно или быстро (болюсом), а также капельным способом.

**ЛФ:** жидкие, которые явл. истинными р-рами или лиофилизированные порошки (предварительно растворив их).

**Преимущества:**

* Непосредственное введение лекарства в кровь и практически мгновенное развитие эффекта.
* Высокая точность дозирования.
* Можно вводить вещества, которые разрушаются в ЖКТ.

**Недостатки:**

* Невозможно вводить масляные растворы, эмульсии и суспензии, если они не прошли специальной обработки.
* Очень сложная техника манипуляции, которая требует специально обученного персонала.
* В органах с хорошим кровоснабжением могут создаваться токсические концентрации вещества в первые минуты после введения.
* Возможно инфицирование и воздушная эмболия при неправильной технике.

**2.1.2. Внутримышечное введение –** после попадания в мышечное волокно,абсорбция ЛВ происходит в систему полых вен. Объем вводимого раствора не должен превышать 10 мл.

**ЛФ:** все виды жидких лекарственных форм и растворы порошков.

**Преимущества:**

* Эффект через 10-15 мин
* Можно вводить масляные растворы и эмульсии, а также депо-препараты, которые обеспечивают сохранение эффекта несколько месяцев.
* Сохраняется высокая точность дозирования.
* Можно вводить раздражающие вещества, т.к. ткани мышц не содержат много рецепторов.

**Недостатки:**

* Требуется специально обученный персонал для выполнения инъекции.
* Возможно повреждение сосудисто-нервных пучков при выполнении инъекции.
* Невозможно удалить депо-препарат, если требуется прекращение лечения.

**2.1.3. Подкожное введение –** игла шприца прокалывает кожу и входит в гиподерму, лекарственное вещество после введения всасывается сразу в систему полых вен. Объем раствора не должен превышать 1-2 мл.

**Преимущества:**

* Эффект сохраняется дольше, чем при внутривенном или внутримышечном введении этого же лекарства.
* Можно вводить лекарства, которые разрушаются в ЖКТ.

**Недостатки:**

* Всасывание происходит достаточно медленно из-за низкой скорости кровотока.

Если периферическое кровообращение нарушено, то эффект может не развиться вообще.

* Нельзя вводить вещества, которые обладают раздражающим действием и сильные сосудосуживающие средства, т.к. они могут вызывать некроз.
* Риск инфицирования раны.
* Требуется специальное обучение пациента или помощь персонала.

**2.1.4. Интратекальное введение** – введение лекарственного вещества под оболочки мозга (субарахноидально или эпидурально). Выполняют путем инъекции вещества на уровне поясничных позвонков.

* При эпидуральном введении лекарство поступает в пространство между костным каналом позвонков и твёрдой оболочкой мозга.
* При субарахноидальном введении лекарство поступает в пространство между тканями мозга и мягкой мозговой оболочкой.

**Преимущества:**

* Создается высокая концентрация лекарства в тканях мозга и ликворе.
* Можно вводить средства, которые не проникают через ГЭБ.

**Недостатки:**

* Чрезвычайно сложная техника инъекции.
* Риск травмы тканей мозга и перепадов внутричерепного давления.
* Невозможно обеспечить введение неистинных растворов (суспензий, эмульсий).

**2.2. Ингаляционное введение** – введение лекарственного вещества путем вдыхания его паров или мельчайших частиц. Глубина введения аэрозолей зависит от величины частиц - чем меньше, тем дальше в легкие проникнет лекарство. Лекарство проходит через стенку альвеолы и бронхов и попадает в капилляр, затем с током крови поступает в левые отделы сердца и, по артериальным сосудам, доставляется к органам мишеням.

**ЛФ:** газы (закись азота), летучие жидкости, аэрозоли и порошки.

**Преимущества:**

* Быстрое развитие эффекта в связи с хорошим кровоснабжением и большой поверхностью абсорбции легких
* В случае заболевания дыхательных путей лекарство доставляется непосредственно в очаг поражения и можно уменьшить вводимую дозу лекарства и, следовательно, вероятность развития нежелательных эффектов.

**Недостатки:**

* Необходимо использовать специальные ингаляторы для введения лекарственного вещества.
* ЛС частично попадает в ЖКТ
* Требуется обучение пациента синхронизации дыхания и ингаляции лекарства.
* Нельзя вводить лекарства, оказывающие раздражающее действие или вызывающие бронхоспазм.

**2.3. Трансдермальное введение** – аппликация на кожу лекарственного вещества для обеспечения его системного действия. Используют специальные мази, кремы или TTS (трансдермальные терапевтические системы – пластыри), чаще всего содержащие гормональные препараты.

**Преимущества:**

* Можно обеспечить длительное и равномерное поддержание концентрации лекарственного вещества в организме за счет его медленной абсорбции.
* Лекарственное вещество всасывается через кожу в систему нижней или верхней полой вены минуя печень и не подвергаясь в ней первичному метаболизму.

**Недостатки:**

* Медленное начало действия и непостоянная скорость абсорбции лекарства (зависит от места аппликации и вида лекарственной формы).
* Можно вводить только высоко липофильные вещества.

**2.4. Местное нанесение.** Включает аппликацию лекарства на кожу, слизистые оболочки глаз (конъюнктиву), носа, гортани, влагалища с целью обеспечения высокой концентрации лекарства в месте нанесения, как правило, без системного действия.

**Преимущества:**

* Высокая действующая концентрация ЛС в месте введения
* Избегаются нежелательные системные эффекты данного ЛС

**Недостатки:**

* При нарушении целостности кожных покровов препарат может попасть в системный кровоток – проявление нежелательных системных эффектов.

**Выбор пути введения** **лекарства зависит**:

* От его способности растворяться в воде или неполярных растворителях (маслах)
* От локализации патологического процесса и степени тяжести заболевания

**Вопрос 15
Зависимость терапевтической активности лекарственных средств**

**от вида и качества упаковки.**

**Упаковка -** средство, комплекс средств, обеспечивающих защиту продукции от

окружающей среды, от повреждений и потерь и облегчающих процесс обращения: транспортирование, хранение, реализация

**Классификация упаковки:**

1. **Первичная** – индивидуальная упаковка, в которой имеется непосредственный контакт упаковываемого препарата с материалом упаковки;
2. **Вторичная** (групповая) – объединяющая некоторые количества первичных упаковок;
3. **Транспортная** - в которой продукция доставляется до мест распределения

или реализации.

**Требования к упаковке:**

1. Упаковка должна надежно защищать от возможности воздействия внешней среды в процессе транспортировки и хранения, независимо от условий внешней среды - в течение периода годности лекарства. Упаковка должна быть газо- и паронепроницаемая.
2. Она должна быть непроницаемой для заключенного в нее лекарства (предотвращать миграцию в-ва в окружающую среду)
3. Материал упаковки должен быть химически индифферентен (не должен взаимодействовать с препаратом, не должен поглощать или выделять каких-либо соединений, не должен подвергаться микробиологическому воздействию)
4. Упаковка должна быть не бьющейся, способной выдерживать различные напряжения и удары в процессе транспортировки.
5. Упаковка должна быть экономически целесообразной.
6. Упаковка должна быть носителем научной и рекламно-эстетической информации.

**1. Стекло** – наиболее удовлетворительный материал упаковки

Достоинства:

* Совместимо практически со всеми, используемыми в фармации соединениями (за исключением только HF).
* Стерилизуется любым методом
* Непроницаемо для газов и практически не сорбирует из растворов лекарственного вещества.

Недостатки:

* Хрупкость
* Опасность стеклянных осколков
* Значительный вес

**2. Пластмассы,** используемые в фармации, на основе полимеров – полиэтилена,

полипропилена, поливинилхлорида, полистирола.

В процессе получения пластмасс используют различные вещества –

антиоксиданты, красители, пластификаторы, стабилизаторы и т.д., которые могут мигрировать в лекарства из упаковки, и наоборот, из растворов лекарственных веществ возможна адсорбция различных ингредиентов стенкой пластмассовой тары.

В результате может происходить: загрязнение ЛП, хим. процессы инактивации ЛП

***Примеры взаимодействия ЛП с пластмасс. упаковокой:***

* Таб. пенициллина, помещенные в упаковку из полистирена инактивируются,

вследствие проницаемости этого полимера для водяных паров.

* Суспензия тетрациклина, помещенная в контейнер из полиэтилена, легко разрушается под действием О2, кот. свободно диффундирует через пластмассовую стенку.
* Пропилпарабен, фенол, сорбиновая кислота и другие антибактериальные ЛП при хранении их в нейлоновом (полиамидном сосуде) в течение одной недели при 30°С инактивируются более, чем на 60%. (если заменить нейлон полиэтиленом или полистиреном – такого не наблюдается)

**3. Металлы –** в металлических тубах выпускают дисперсные системы мягкой

консистенции: пасты, мази, кремы и т.п.

В этом случае также следует учитывать возможное взаимодействие:

* Стабильность мазей, содержащих в основе высшие спирты, резко нарушается если их отпускать в алюминиевых тубах
* Алюминиевые тубы приводят к быстрой порче ртутьсодержащих мазей.

**4. Резина –** из нее чаще всегоприменяют пробки. Из резины в раствор могут

переходить различные соединения, могущие вступать во взаимодействие с активными компонентами ЛП или катализировать реакции.

Резиновые пробки подвергаются специальным методам очистки.

ЛФ одноразового назначения (тюбик-капельницы, шприц-тубы, мази по

0,5г в пластмассовой таре и т.д.), - как метод повышения антимикробной стабильности ЛС, позволяющий максимально сузить область применения консервантов. К одноразовым упаковкам относятся: контурные ячейковые и безъячейковые

упаковки для таблеток и драже, контурные ячейковые упаковки для суппозиториев.

|  |  |
| --- | --- |
| Виды лекарственных форм | Материал упаковки |
| ЭкстрактыНастойкиРастворы | Флаконы стеклянные, укупоренные пробкой или капельницей, закрытые винтовой крышкой |
| Глазные капли | Флакон стеклянный с крышкой-капельницей. Полимерная емкость с нанесенной надписью. |
| Инъекционныерастворы | Ампула стеклянная с нанесенной надписью. Флакон стеклянный с резиновой пробкой, алюминиевым колпачком. Полимерная емкость. |
| Мази | Банка стеклянная, закрытая винтовой крышкой или в «нахлобучку». Тубы металлические с внутренним лаковым покрытием |
| Аэрозоли | Флакон стеклянный с укупорочным средством, с клапаном или дозирующим клапаном. Емкость алюминиевая с укупорочным средством, с клапаном и дозирующим клапаном. |

**Вопрос 16**

**Понятие стабильности лекарственных препаратов.**

**Роль стабилизаторов в технологии лекарственных препаратов.**

**Стабильность** – неизменность физико-химических, биофармацевтических и

фармакотерапевтических свойств ЛП. Срок годности ЛП устанавливается на основе результатов исследования показателей стабильности.

***Причины уменьшения стабильности:***

1. ***Физические:*** испарение, расслаивание, сублимация изменение консистенции, укрупнение частиц дисперсной фазы и др.;
2. ***Химические***: гидролиз, омыление, окисление, рацемизация, фотохимические и энзиматические реакции;
3. ***Биологические***: изменение физико-химических свойств ЛП под влиянием жизнедеятельности микроорганизмов

Способы (методы) стабилизации можно разделить на 3 типа:

1. Физические
2. Химические

**ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ:** основаны на защите ЛВ от неблагоприятных

воздействий внешней среды, использовании высокочистых ингредиентов, вспомогательных веществ и современного технологического оснащения в технологии ЛС

***Для повышения стабильности жидких ЛФ:***

**1. Использование неводных растворителей** – для повышения стабильности жидких

готовых лек.препаратов (ГЛП) применяют малополярные жидкости пропиленгликоль, полиэтиленгликоль.

Пример: ампулированный препарат эритромицина (раствор соли этого антибиотика

в полиэтиленгликоле). Перед парентеральным введением содержимое ампулы может быть предварительно растворено в воде для инъекций, в среде которой ЛП быстро разрушается (поэтому и не хранят водные р-ры)

**2. Обезвоживание лекарств** – для предотвращения гидролиза. Так готовят

инъекционные формы антибиотиков, гормонов, ряда витаминов, барбитуратов.

Пример: водные р-ры бензилпенициллина и окситетрациклина сохраняют

активность 1-2 сут., а эти же обезвоженные препараты активны в течение 2-3 лет.

Пример: вместо р-ров выпускают обезвоженный гранулят или сухие порошки

пероральных ЛФ, которые непосредственно перед употреблением растворяют.

***Для повышения стабильности таблетированных ЛФ:***

**1. Использование защитных покрытий –** они надёжно защищают ингредиенты

таблетки от разложения в процессе хранения, от контакта с микрофлорой среды, от воздействия пищеварительных соков желудка.

Например: дражировочные, пленочные и прессованные покрытия

Используют также: раздельное гранулирование, покрытие гранул оболочками,

покрытие кристаллов ЛВ защитными оболочками и последующим прессованием, многослойные таблетки.

**2. Замедление и устранение ОВР** за счёт освобождения дисперсионной среды от

свободного кислорода при помощи нагреванием, в частности воды, до 100°С (20-30 мин) или пропусканием через растворитель газов (азота, СО2).

**3.** **Применение кларатообразования** для стабилизации легко окисляющихся в-в. Клатратные соединения способны образовывать вещества, имеющие полости в

кристаллической решетке: мочевина, α- циклодекстрин, целлюлоза, амилоза, дезоксихолевая кислота и др.

Кларатные соединения образовываются в случае соответствия размеров молекул

включающегося вещества «гостя» и величины полости клатратообразователя «хозяина». При таблетировании клатратов применяют максимально обезвоженные вспомогательные в-ва и избегают добавления воды.

Пример: валидол – легко испаряющаяся жидкость резкого запаха и вкуса.

Клатрат (3-циклодекстрина с валидолом) – белый кристаллический порошок без запаха. Запах появляется через 30 сек после помещения в рот. Таблетки клатрата обладают большим сроком годности.

**ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ**: предусматривают повышение стабильности ГЛП

путем добавления веществ-стабилизаторов, действие которых основано на угнетении процессов разложения за счет связывания или нейтрализации химических соединений, активизирующих деструкцию ЛВ.

***Методы стабилизации таблетированных ЛВ:***

* Для повышения стойкости ацетилсалициловой кислоты в процессе хранения в таблетируемую массу вносят лимонную кислоту.
* Для стабилизации алкалоидов спорыньи в таблетках используют смесь аскорбиновой и винной кислот
* Применяют раствор HCl для стабилизации новокаина, дикаина, апоморфина и др.

**Использование** **антиоксидантов** (способны к взаимодействию с кислородом) **и**

**комплексообразователей** (связывают тяжелые металлы, катализирующие ОВР).

Для ампулированных ЛП опасно присутствие свободного О2 – он может

инициировать ОВР.

* Для водных инъекционных растворов ЛВ в качестве антиоксидантов используются

сульфиты щелочных металлов, тиогликолевая кислота, тиомочевина, тиоглицерол, аскорбиновая кислота и её эфиры.

* Для масляных растворов – лецитин, пропилгаллат, гидрохинон,

производные α-токоферола и др.

* В качестве комплексообразователей применяются производные ЭДТ-уксусной

кислоты, лимонная и виннокаменная кислоты, дигидроксиэтилглицин.

**Вопрос 17**

**Влияние условий хранения лекарственных препаратов на их стабильность.**

Внешние факторы:

* Температура хранения;
* Действие света;
* Влажность;
* Содержание кислорода и СО2 в воздухе;
* Воздействие микроорганизмов;
* Влияние упаковки.

**1. Влияние температуры:**

С повышением T возрастает скорость хим. реакций, что может стать причиной

нестабильности лекарственного средства. Поэтому большинство лекарственных средств сохраняют качество при температуре от 6 до 25°С.

Снижение T оказывает различное воздействие на лекарственные вещества.

* Ампулированные р-ры, содержащие адреналина гидрохлорида сохраняются при понижении температуры до -43°С.
* Антибиотик эритромицин разрушается в течение неск. дней при низких температурах (около 0°С).
* При многократном замораживании и оттаивании водных растворов происходит их криолиз (разрушение) – особенно чувствительны к нему крахмал, глюкоза, новокаин.

**2. Влияние света:** воздействие света ускоряет разложение, при этом наблюдается

изменение окраски, формы кристаллов, а также полная потеря фарм. активности.

К числу лабильных к свету веществ относятся: антибиотики, витамины, настойки,

экстракты, концентраты, эфирные масла, жирные масла, нитраты, нитриты, амино- и амидосоединенияи и т.д.

Под действием света происходит разложение и:

* Фенолы приобретают окраску – розовую, коричневую
* Тетрациклины темнеют

Для хранения чувствительных к свету ЛВ (AgNO3, прозерин, апоморфин, норадреналин, адреналин) стеклянную тару оклеивают чёрной светонепроницаемой бумагой.

Незначительное кол-во ЛВ на свету хранятся лучше, чем в темноте:

* ЛП, содержащие Fe (II), стабильны или повышают устойчивость к свету других ЛВ

**3. Влажность:**

Пониженная влажность приводит к уменьшению содержания кристаллизационной

воды, что приводит к повышению конц. препарата и изменению его физических свойств (формы кристаллов, растворимости).

Повышенная влажность воздуха влияет на физические свойства гигроскопичных

лекарственных веществ (изменяются внешний вид, окраска, концентрация)

* Гипс жжёный и горчица при поглощении влаги теряют свои качества и становятся

непригодными для применения в медицинских целях.

* ЛРС следует хранить при относительной влажности не выше 50%. Нельзя хранить

в полиэтиленовых пакетах, это приводит к саморазогреванию ЛРС. Оптимальные условия хранения - плотно закрытые широкогорлые стеклянные банки.

**4. Воздействие кислорода:** особенно легко окисляются лекарственные вещества, проявляющие активные восстанавливающие свойства (альдегиды, производные фенотиазина, гидразиды, производные фенолов, амины, тиолы).

Это ведет к снижению их фарм. активности или ее искажению

**5. Воздействие микроорганизмов:** продукты ихжизнедеятельности могут вызывать различные реакции хим. разложения ЛВ

* Сочетание асептических условий приготовления ЛС с последующей их

стерилизацией является одним из надежных методов повышения антимикробной стабильности препарата.

* Организация санитарно-гигиенических мероприятий на химико-фармацевтических

объединениях также направлена на снижение микробной контаминации ЛС.

**6.** **Влияние упаковки:** см. вопрос 15

**Комбинированное влияние факторов внешней среды:** ряд препаратов разлагаются под влиянием не одного, а нескольких факторов.

Пергидроль отличается значительной нестойкостью: препарат разлагается при

повышении температуры, от действия солей тяж. Ме, света, восстановителей и даже от щёлочности стекла. Поэтому его хранят в склянках, покрытых внутри парафином, в прохладном, защищённом от света месте.

**Вопрос 18**

**Понятие эквивалентности лекарственных препаратов. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты**.

**Биоэквивалентность** – явление, при котором два ЛС обеспечивают одинаковую

биодоступность лекарственного вещества после назначения в одинаковой дозе и одинаковой ЛФ. Это основной вид медико-биологического контроля качества дженерических препаратов. Определения биоэквивалентности позволяет сделать заключение о качестве, эффективности и безопасности сравниваемых препаратов

**Виды биоэквивалентности:**

* **Фармакокинетичечкая эквивалентность** – это эквивалентность, выражающееся в сходстве фармакокинетического параметра
* **Фармацевтическая эквивалентность** – это эквивалентность, выражающееся в соответствии качественному и количественному составу
* **Терапевтическая эквивалентность** – это эквивалентность, выражающееся в соответствии эффективности и безопасности фармакотерапии

**Исследование биоэквивалентности:**

***На ком проводится исследование*:** человек

***Кто проводит:*** коллектив специалистов – клинические

фармакологи, врачи-клиницисты, биохимики, химики-аналитики.

***Объект исследования:*** дженерические препараты, предназначенные для

внесосудистого введения (прием внутрь, под язык и другие) при условии, что действие этих препаратов опосредовано появлением ЛВ в системном кровотоке

**Препарат сравнения:** соответствующий оригинальный препарат или его аналог,

нашедший широкое медицинское применение (желательно тот, который производится по лицензии авторов оригинального препарата)

***Документ регламентирующий порядок проведения исследования*:** изучение

биоэквивалентности должно проходить в полном соответствии с принципами «Надлежащей клинической практики» (GСР)

***Смысл исследования:*** каждый из испытуемых получает как изучаемый препарат,

так и препарат сравнения. При отборе добровольцев в группы предпочтение отдается перекрестному методу с рандомизированным распределением добровольцев

**Оригинальное (инновационное) ЛС** – ЛС, которое было впервые

зарегистрировано на основе полной документации в отношении его качества, безопасности и эффективности, защищенное патентом

**Основные характеристики:**

* Длительность разработки (10-15 лет)
* Фармакологический эффект, токсичность, мутагенность и тератогенность которого проверены в доклинических исследованиях на животных
* Прохождение всех фаз клинических исследований в соответствии

со стандартами GСP.

**Воспроизведенное ЛС («генерики», «дженерики»)** – лекарственное средство,

содержащее такое же действующее вещество (ДВ) или комбинацию таких же ДВ в такой же лекарственной форме, что и оригинальное ЛС, и поступившее в обращение после прекращения срока действия патента на оригинальный препарат

***Дженерики должны полностью соответствовать оригинальному продукту по:***

* Составу действующих веществ (вспомогательные вещества могут быть иными)
* Лекарственной форме
* Соответствовать фармакопейным требованиям
* Быть произведенными по стандартам GMP.

**Сравнительная характеристика «брендов» и «дженериков»**

|  |  |
| --- | --- |
| Дженерик | Оригинальный |
| Стоимость разработки в десятки раз дешевле бренда | Огромная стоимость разработки |
| Появление на рынке через несколько лет после истечения срока действия патента на оригинальный препарат | временный интервал от создания активной субстанции до появления на рынке -около 15 лет |
| Эффективностей и безопасность, соотвествующие бренду | Высокая эффективность и безопасность, подтвержденная клиническими исследованиями с соблюдением GCP и принципов доказательной медицины |
| Доступность для широкого использования социально-незащищенными слоями населения | Недоступность для широкого использования социально-незащищенными слоями населения |
| Примеры: * Эднит, Энап
* Спазмол
* Коронал, Кординорм
 | Примеры: * Ренитек
* Но-шпа
* Конкор
 |

**Сходства и различия генетических и оригинальных препаратов**

|  |  |
| --- | --- |
| Сходство  | Различия  |
| * Субстанция
* Доза
* Лекарственная форма
 | * Вспомогательные вещества
* Технология производства
 |
| Фармацевтическая эквивалентность не гарантирует эквивалентности терапевтической |

Несмотря на то, что инновационное и воспроизведенное ЛС содержат одно и то же

действующее вещество в одинаковой дозировке и лекарственной форме, эффективность и безопасность дженерических препаратов может существенно различаться.

**Вопрос 19**

**Абсолютная и относительная биодоступность.**

См. вопрос 2

**Вопрос 20
Влияние физиологического состояния больного на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов.**

**Фармакокинетика** изучает различные этапы прохождения лекарства в организме:

всасывание, связывание с транспортными белками, распределение по органам и тканям, метаболизм, выведение ЛС из организма (что организм делает с ЛС)

**Фармакодинамика** изучает изменение состояния определенных функций

организма в ответ на воздействие лекарственных средств. Фармакодинамика включает механизм развития, характер, силу и длительность фармакологических эффектов лекарственных средств. (что ЛС делает с организмом)

***Факторы физиолог. состояния, влияющие на фармакокинетику и***

***фармакодинамику ЛС:***

**1. Этнические особенности**: у лиц монголоидной расы чаще встречается

недостаточность алкогольдегидрогеназы и, как следствие, их чувствительность к этанолу выше, чем у европейцев

**2. Возраст**: у новорожденных и детей раннего возраста низка скорость всасывания

и способность печени метаболизировать ЛС; у лиц старческого возраста метаболизм ЛС снижен, с возрастом снижается также функция почек);

**3. Пол**: время пребывания ЛС в организме женщин обычно больше, чем у мужчин;

считается, что это связано с относительно бОльшим сдержанием «инертной» жировой ткани у женщин, что играет роль депо

**4. Заболевания**: патология ЖКТ и печени замедляют всасывания и метаболизм ЛС,

патология почек – замедляет выведение ЛС (с учетом этого снижают дозы и кратность приема ЛП)

**5. Индивидуальные особенности:** чувствительность к бутадиону у разных

людей может отличаться в 6-7 раз, к дикумарину в 10-13 раз, что связано с неодинаковой интенсивностью их метаболизма из-за генетически факторов, особенностей рецепторного механизма

**6.** **Влияние употребление алкоголя**

В небольших количествах (до 5%) алкоголь увеличивает выделение желудочного

сока, а в концентрации свыше 30% отчетливо снижает его выделение и тормозит процессы пищеварения.

Обладая липофильными свойствами, алкоголь облегчает проникновение

лекарственных веществ через фосфолипидные мембраны клеток, а в больших концентрациях, поражая слизистую оболочку желудка, еще более увеличивает всасывание лекарств. Являясь сосудорасширяющим средством, он ускоряет проникновение

ЛП в ткани.

Этанол угнетает многие ферменты, что усиливает действие лекарств и приводит к

тяжелым интоксикациям при приеме обычных лечебных доз (нейролептики, анальгетики, противовоспалительные, снотворные, мочегонные, антидепрессанты), часто со смертельным исходом. Смерть наступает вследствие резкого угнетения жизненно важных центров ГМ – дыхательного и сердечно-сосудистого.

**7. Курение:** стимулирует окислительный метаболизм фенацетина,

пропранолола, теофиллина, ноксирона, аминазина, диазепама вследствие чего их эффективность снижается.

Курение снижает терапевтический эффект дексаметазона, фуросемида (лазикса),

пропоксифена и пероральных контрацептивов. В состав ароматизированных сигарет входят кумарины, которые могут усилить действие антикоагулянтов – производных кумарина**.**

**8. Стресс:** увеличиваетчувствительность к ЛП возбуждающего действия

***Особенности метаболизма ЛС у беременных***

**Всасывание ЛС**: сократительная активность ЖКТ и желудочная секреция

снижаются. Всасывание малорастворимых ЛС замедляется. Всасывание других ЛС может усиливаться из-за увеличения времени их пребывания в кишечнике.

**Распределение ЛС:** увеличение объема внеклеточной жидкости, ОЦК, почечной

фильтрации у беременной, а также поступление ЛС в плод и амниотическую жидкость приводят к тому, что плазменная концентрация некоторых препаратов снижается.

**Выведение ЛС**: у беременных увеличена скорость клубочковой фильтрации и

усилена реабсорбция в канальцах (возможно повторное поступление ЛС в кровь)

***Особенности метаболизма ЛС у новорожденных***

**Всасывание ЛС:** у новорожденных значительно снижена секреция HCl в желудке,

опорожнение желудка обычно замедлено и нормализуется только к 6-8 мес => всасывание ЛС происходит медленно, конц. ЛС в крови недостаточно для оказания терапевт. эффекта.

Но через кожу всасывание выше, чем у взрослых.

**Распределение ЛС:** проницаемость ГЭБ для большинства липофильных

препаратов - наркотических анальгетиков, анестетиков, седативных и снотворных препаратов значительно повышена.

При ацидозе (характерном для больных детей) распределение ЛС существенно

изменяется: усвоение тканями кислых препаратов увеличивается, а щелочных снижается (влияние рН на ионизацию слабых электролитов).

**Выведение ЛС:** выделительная функция почек у новорожденных недостаточно

развита; также у детей легко раздражимая слизистая прямой кишки, поэтому возникающие рефлексы ведут к быстрому опорожнению кишечника и уменьшению биодоступности ЛС, вводимых ректально.

***Особенности метаболизма ЛС у пожилых людей***

**Всасывание ЛС**: с возрастом прогрессирует гипокинезия желудка и кишечника,

что приводит к более медленному его опорожнению и к более медленному всасыванию в тонкой кишке. Снижение скорости абсорбции может быть обусловлено также атрофическими изменениями слизистой оболочки желудка и кишечника, снижением кровотока в ЖКТ.

**Распределение ЛС**: распределение большинства ЛС замедляется из-

за снижения скорости кровотока, уменьшения кровоснабжения различных органов и тканей (склерозирование сосудов) и сердечного выброса. Уменьшается концентрация, и изменяются качественные характеристики альбуминов, что снижает связывание ЛС с белками.

**Выведение ЛС**: выделительная функция почек снижается. Неполноценность

печеночного метаболизма и снижение выделительной функции почек заставляют снижать начальные дозы ЛС на 30-50%.

**Вопрос 21
Влияние факторов окружающей среды на фармакотерапию.**

Окружающая среда или климатические условия могут по-разному влиять на действие

того или иного ЛП на организм.

**1. Сезон (УФО):** летом после приема тетрациклина возможны солнечные ожоги

(препарат повышает чувствительность кожи к ультрафиолету)

**2. Температура окружающей среды**: при повышении Т окружающей среды

затрудняется теплоотдача, что приводит к перегреванию тела, в результате всасывание, метаболизм и выведение ЛС протекают быстрее.

Атропин блокирует холинорецепторы в потовых железах, за счет этого происхо­дит

снижение потоотделения. При повышенной Т окр. среды это способствует значительному увели­чению температуры тела, вплоть до теплового уда­ра.

Снижение температуры тела приводит к замедлению всасывания ЛС: локальное

охлаждение тканей приводит к сужению сосудов, что замедляет всасывание, об этом следует помнить при местном применении ЛП)

**3. Повышенная влажность воздуха** – снижает всасывание мазей

**4.** **Парциальное давление О2**: в горах понижается парциальное давление

кислорода, то есть возникает дефицит кислорода (гипоксия) в организме человека, который находится в этих условиях. При гипоксии усиливается действие седативных препаратов, например, валерианы, пустырника.

**5. Магнитное поле:** изменение магнитного поля Земли (т.н. магнитные бури)

снижает эффектив­ность сердечно-сосудистых препаратов при патологии сердечной мышцы, например, дигоксина.

**6. Биоритмы:** для человека характерно повышение в дневные часы и снижение в

ночные физиологических функций (частоты сердечных сокращений, минутного объема крови, артериального давления, температуры тела, потребления кислорода, содержания сахара в крови, физической и умственной работоспособности).

В течение суток наблюдается неодинаковая чувствительность организма к

оптимальным и токсическим дозам лекарств.

* Транквилизаторы проявляют максимальную токсичность в активную фазу суток,

совпадающую с высокой двигательной активностью. Их наименьшая токсичность отмечена во время нормального сна.

* Острая токсичность адреналина гидрохлорида, эфедрина гидрохлорида, мезатона и

других адреномиметиков увеличивается днем и значительно уменьшается ночью.

* Острая токсичность атропина сульфата, платифиллина гидротартрата, метацина и

других холинолитиков значительно выше ночью, в неактивную фазу суток.

* Большая чувствительность к снотворным и наркозным средствам наблюдается в

вечерние часы, а к анестетикам в стоматологии – в 14-15ч дня (в это время и рекомендуется удалять зубы).

Значительным колебаниям в течение суток подвергается интенсивность

всасывания, транспорта и распада различных лекарственных веществ.

Например: время полураспада преднизолона при введении его больным в утренние

часы примерно в 3 раза больше, чем при введении во вторую половину дня. Изменение активности и токсичности препарата может быть связано с периодичностью ферментных систем печени и почечной функции.

**Вопрос 22**

**Взаимодействие лекарственных препаратов с пищей**

При приеме пищи может изменяться **фармакокинетика** и **фармакодинамика**

некоторых ЛП, что может быть причиной недостаточной эффективности лечения и приводить к нежелательным побочным реакциям. При совместном приеме с пищей действие одних препаратов может ускоряться, других наоборот замедляться.

**Влияние пищи:**

**1. Повышающие содержание HCl** в желудке, таких как помидоры, фруктовые

соки, кофеин содержащие напитки, приводят к **уменьшению всасывания** полусинтетических пенициллинов (ампициллин, амоксициллин, амоксиклав).

**2. Молочные продукты** ограничивают всасывание препаратов железа. Также они

снижают всасывание некоторых противогрибковых средств (кетоконазол, клотримазол) из-за высокого содержания кальция, вступающего в реакцию с активными компонентами ЛС, образует хелаты **–** устойчивые соединения, снижающие или полностью подавляющие действенность ЛС. При этом молоко усиливает всасывание витамина D (т.к. он жирорастворимый)

**3. Пища, богатая жирами**, может увеличивать всасывание липофильных

препаратов, т.е. тех, которые растворяются в жирах – жирорастворимых витаминов

*(А, Д, Е, К)*.

**4. Щелочная пища** (молоко, овощи, фрукты, ягоды) усиливаетвыведение кислых

лекарственных веществ (производных салициловой кислоты, барбитуратов) и усиливает эффект основных (щелочных) веществ.

**5. Очень соленая пища** может снизить эффект некоторых препаратов, влияющих

на артериальное давление (диуретики, каптоприл, нифедипин, бисопролол и др. )

**6. Теплые мучные блюда,** **а также сливовое варенье** и повидло нельзя сочетать с

приемом медленно всасывающихся лекарственных препаратов (например, дигоксина), потому что эти продукты ускоряют пищеварение – препарат не успевает подействовать, как уже оказывается выведенным из организма.

**7. «Тираминовый синдром» (сырный) –** сочетание антидепрессантов –

ингибиторов МАО с продуктами, содержащими тирамин/тирозин (сыры, копчености), приводят к сильнейшей головной боли, повышенному сердцебиению, гипертензивному кризу. Причиной являетсяингибирование ферментативного расщепления тирамина, обладающего прессорной активностью => он накапливается => гипертенз. криз

**Влияние напитков:**

**1. Соки** могут изменять метаболизм некоторых групп препаратов – блокаторы

кальциевых каналов (амлодипин, нифедипин), статинов (аторвастатин, розувастатин и др.). ***Поэтому лекарства советуют запивать простой негазированной водой****.*

* Флавоноиды ***сока грейпфрута*** ингибируют изофермент цитохрома Р-450.

Стакан сока грейпфрута в 2 раза замедляет клиренс *нифедипина*, провоцируя выраженную артериальную гипотензию и тахикардию. Замедляет метаболизм и препятствует расщеплению компонентов лекарства – побочные эффекты.

**2. В чае и кофе** содержится танин, который с некоторыми лекарствами

образует нерастворимые формы, что препятствует всасыванию веществ в организм. Кофеин может усилить возбуждающее действие

**Некоторые ЛП принимаются в зависимости от приёма пищи:**

**1. «НАТОЩАК»** - за 20-40 минут до завтрака или в промежутке между двумя приемами пищи через 4 часа после еды, когда желудок пустой

* + Настойки, настои, отвары и им подобные препараты, изготовленные из ЛРС.

Они содержат сумму действующих веществ, некоторые из которых под воздействием соляной кислоты желудка могут перевариваться и переходить в неактивные формы.

* + Препараты, содержащие кальций, лучше всего принимать натощак. Съеденные

вместе с пищей, они могут образовывать нерастворимые осадки.

* + Препараты сердечных гликозидов, если их принять до или во время еды,

перевариваются вместе с едой, не оказывая никакого лечебного эффекта.

* + Спазмолитики

**2. «ДО ЕДЫ»** – за 30 мин. (стандарт – если не указано в инструкции, применяют так)

* + ЛС, которые разрушаются при повышенной кислотности – *Ампициллин*
	+ Антациды, а также средства, ослабляющие раздражающее воздействие пищи на

больной желудок и предупреждающие обильное выделение желудочного сока

* + ЛС, которые могут связываться с пищей – препараты железа, тетрациклин, эритромицин, каптоприл

**3. «ВО ВРЕМЯ ЕДЫ»** - можно через 30 мин. после приёма пищи

* ЛС, которые участвуют в процессе пищеварения – *ферменты, слабительные*
* ЛС, кот. лучше усваиваются с пищей – *поливитаминные препараты*
* ЛС, на метаболизм которых не влияет пища – *супрастин*

**4. «ПОСЛЕ ЕДЫ»** - через 1-2 часа после приёма пищи

* ЛС, которые могут раздражать слизистую желудка и кишечника. Поэтому их

лучше принять тогда, когда желудок заполнен пищей – *НПВС (анальгин),*

*препараты калия, гипотиазид, глюкокортикоиды*

* ЛС, являющиеся компонентами желчи – *Аллохол*

**5. «ПЕРЕД СНОМ**» (за пол часа до сна) – *Снотворные*

**Вопрос 23**

**Понятие о терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов и причины их возникновения.**

**Виды эквивалентности ЛП (см. вопрос 18):**

* Фармацевтическая
* Фармакокинетическая
* Терапевтическая

***Фармацевтическая и фармакокинетическая эквивалентность ЛП не обеспечивают терапевтическую эквивалентность.***

**Терапевтическая неэквивалентность ЛП** – различная лечебная эффективность

ЛП, полностью соответствующих требованиям ГФ, содержащих равные количества одного и того же ЛВ в одних и тех же лекарственных формах, но отличающихся методом изготовления или используемыми вспомогательными веществами.

Основоположниками биофармации стали ***Вагнер и Леви*** в ***60-х годах 20 века***.

Толчком к развитию стал случай: при назначении в одной из клиник США таблеток бисгидрооксикумарина (антикоагулянта), приобретенного от двух различных фармацевтических фирм, содержащих одинаковые дозы, было обнаружено, что таблетки одной фирмы оказались в 2 раза активнее таблеток из другой фирмы – это первый случай (получивший широкую огласку) терапевтической неэквивалентности ЛС.

Оригинальные и воспроизведенные ЛП – см. вопрос 18.

На фарм. рынке России возрос интерес к дженерикам, что обусловлено меньшими

затратами на организацию производства и вывод на рынок по сравнению с ориг. ЛП

Воспроизведенные ЛП более доступны для малоимущих слоев населения, за счет

того, что в их цену не заложены стоимость разроботки препарата и его широких клинических исследований. Однако дженерики должны соответствовать тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, которые предъявляются к оригинальным ЛП. В связи с этим возросло количество проводимых исследований терапевтической эквивалентности, которые были признаны достаточными для подтверждения идентичности (или близкого соответствия) дженерика оригинальному ЛП

***Причины терапевтической неэквивалентности ЛП, выпущенных разными***

***фарм. заводами:***

* Разная первичная упаковка – могут взаимодействовать с ЛП, снижая их активность
* Разные вспомогательные вещества/или их количество – могут усиливать, снижать

действие лекарственных веществ или изменять его характер под влиянием различных причин (комплексообразование, молекулярные реакции и др.)

* Фармацевтическая технология. Способ получения ЛФ во многом определяет

стабильность препарата, скорость его высвобождения из ЛФ, интенсивность всасывания

Сюда можно отнести разность степени чистоты (чистота фарм. субстанции, полученных в Индии и в США очень разнится), а также разность оборудования и квалификации сотрудников

* Несовершенство методов контроля качества на одном из предприятий

**Вопрос 24**

**Оригинальные и дженерические препараты.**

**Замена лекарственных препаратов его аналогами.**

+ см. вопрос 18

**Оригинальные препараты (инновационные ЛС) –** впервые синтезированные

или выделенные из сырья растительного, животного или микробиологического происхождения, прошедшие полный цикл доклинических и клинических исследований лекарственные препараты, активные ингредиенты которых защищены патентом на определенный срок, как правило, на период от 15 до 25 лет.

***По истечении срока действия патента любая фармацевтическая компания***

***может приобрести право на производство собственной версии оригинального ЛП,***

***т. е. создать воспроизведенный препарат.***

**Воспроизведенные ЛС** (лекарственные препараты-дженерики) – лекарственные

средства, которые поступили к обороту по истечении срока действия исключительных патентных прав на оригинальные лекарственные средства.

* Содержит то же действующее вещество в той же дозе и лекарственной форме, как оригинальный, но произведен не разработчиком, а другим производителем и без лицензии разработчика.
* Обладает доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с инновационным ЛП аналогичного состава, обладает таким же действием, что и оригинальный препарат.
* Генерические препараты выпускаются на фармацевтический рынок под международным непатентованным названием (МНН) или новым оригинальным патентованным названием.

Создание и изучение дженериков существенно менее затратно по сравнению с

оригинальными ЛП, поэтому дженерики всегда дешевле.

Неправомерно механически переносить степень эффективности и безопасности оригинального ЛП на воспроизведенный ЛП по ряду существенных причин:

1. ***Оригинальные ЛП изучены по полной программе GxP*** – международная система

обеспечения качества, которая включает требования к проведению доклинических, клинических и постклинических исследований, их производству

1. ***Ведущие компании разрабатывают трудновоспроизводимые ЛП за счет***

***оптимального сочетания фармацевтических факторов:***

* Особых свойств кристаллов лекарственной субстанции
* Специфических свойств вспомогательных веществ
* Использования специальных технолог. приемов и инновационных технологий

Это, как правило, не указывается в патентной литературе => препарат-дженерик не может обладать всеми свойствами оригинального ЛП

**Вопрос 25**

**Методы «in vivo», которые проводятся на живых организмах лабораторных животных, здоровых людях-добровольцах**

Биологическая доступность может быть определена на людях и с использованием лабораторных животных. Определение БД на моделях – животных in vivo предшествует исследованиям на людях.

**На людях БД может быть определена:**

* На здоровых людях-добровольцах;
* На больных, нуждающихся в данном виде лечения.

***Определение БД на лабораторных животных:***

Исследования обычно проводят на крупных лабораторных животных – собаках,

кроликах, лучший вариант – молодые поросята. В эксперименте также могут использоваться белые крысы.

Требования к эксперементу:

* Животные должны быть одного пола, возраста, содержаться в одинаковых

условиях при идентичном режиме питания. Крысы или белые мыши должны быть из одного помета, одной линии.

* В эксперименте использует две группы животных с целью введения стандартной и

исследуемой ЛФ в количестве 20-30 особей, чтобы полученные результаты были достоверны.

Определение биодоступности:

* Препарат вводят в соответствии со спецификой той или иной лекарственной

формы из расчета определенного количества ЛВ на 1 кг массы тела животного. Далее схема проведения эксперимента не отличается от определения БД на людях.

* В случае определения БД лекарственных форм местного действия животных на

определенных стадиях эксперимента забивают и проводят послойное определение концентрации лекарственного вещества в коже и подкожной жировой клетчатке (мази, пластыри) или слизистой оболочке и подслизистых слоях (суппозитории местного действия).

***Определения БД на здоровых людях-добровольцах:*** см 3 вопрос (in vivo)

**Вопрос 26**

**Отличительные особенности в реактивности различных видов животных на введение биологически активных веществ**

**Реактивность организма** – это его способность определенным образом отвечать изменениями жизнедеятельности на воздействие факторов внутренней и окр. среды.

**Виды реактивности:**

**1. Биологическая реактивность (видовая)** – реактивность, которая определяется

наследственными анатомофизиологическими особенностями представителей данного вида. Чем выше в филогенетическом (эволюционном) отношении стоит животное, тем сложнее его реакции на различные воздействия.

Формируется у всех представителей данного вида под влиянием обычных

(адекватных) воздействий окружающей среды, не нарушающих гомеостаза организма. Это реактивность здорового человека (животного). Такую реактивность еще называют физиологической (первичной) - она направлена на сохранение вида в целом.

Примеры: сезонные миграции (передвижения, перелеты) рыб и птиц

* Чума собак и ящур крупного рогатого скота не угрожают человеку.
* Столбняк опасен для человека, обезьян, лошадей и не представляет опасности для

кошек, собак, черепах, крокодилов.

* У акул не встречаются инфекционные заболевания, никогда не нагнаиваются раны;
* Крысы и мыши не болеют дифтерией, собаки и кошки - ботулизмом.
* Собаки более чувствительны к стрихнину, чем кролики (вследствие разной

активности ферментов, разрушающих стрихнин).

* Для собак, по сравнению с кроликами и даже людьми, сульфаниламиды

более токсичны.

* Длительность гексобарбиталового сна у разных видов млекопитающих различна (в

частности, период полураспада гексобарбитала, введенного в дозе 100 мг/кг, у мышей составляет 19 мин, у кроликов – 60 мин, у крыс – 140 мин, а у человека –360 мин).

* ***Групповая реактивность*** – это реактивность отдельных групп особей в пределах

одного вида, объединенных каким-либо признаком, определяющим особенности реагирования всех представителей данной группы на воздействия факторов окр. среды.

Признаки: особенности возраста, пола, конституции, наследственности,

принадлежность к опред. расе, группы крови, типы высшей нервной деятельности и др.

Пример: вирус Биттнера вызывает рак молочной железы только у самок мышей, а у

самцов – только при условии их кастрации и введения эстрогенов.

* ***Индивидуальная реактивность –*** когда *в*оздействие какого-либо фактора

(например, инфекционного агента) на группу людей или животных никогда не вызывает у всех индивидов этой группы совершенно одинаковые изменения жизнедеятельности.

1. ***В зависимости от возраста:*** Выраженность воспалительной реакции в

пубертатном периоде (12-14 лет) – повышается восприимчивость к гнойничковым инфекциям – развиваются юношеские угри.

1. ***В зависимости от пола:*** в женском организме реактивность меняется в связи с

менструальным циклом, беременностью, климактерическим периодом.

**2. Патологическая реактивность или вторичная (болезненно измененная) –**

реактивность, которая возникает под воздействием болезнетворных факторов, вызывающих в организме повреждение и нарушение гомеостаза

* ***Неспецифическая реактивность*** – реактивность, формирующаяся в ответ на

действие неантигенных факторов окр. среды, и представляет собой все изменения в организме, опосредуемые в основном главными системами управления (нервной и эндокринной).

Пример: изменения в организме при геморрагическом или травматическом шоке,

гипоксии, действии ускорений и перегрузок; воспаление, лихорадка, лейкоцитоз, изменении функции поврежденных органов и систем при инфекционных заболеваниях

* ***Специфическая реактивность*** – это способность организма отвечать на действие

антигена выработкой антител или комплексом клеточных реакций, специфичных по отношению к этому антигену, т.е. это реактивность иммунной системы (иммунологическая реактивность).

Ее виды: активный специфический иммунитет, аллергия, аутоиммунные

заболевания, иммунодефицитные и иммунодепрессивные состояния, иммунопролиферативные заболевания; выработка и накопление специфических антител (сенсибилизация), образование иммунных комплексов на поверхности тучных клеток - проявления специфической реактивности.

**Вопрос 27**

**Методы «in vitro», применяемые в биофармации (прямой диффузии через мембрану, “агаровых пластинок”, хроматографический тест, “растворимости” и др.).**

См. вопрос 30 + про биовейвер

**Биовейвер** – это процедура, в соответствии с которой определение

взаимозаменяемости генерических лекарственных средств проводится на основании оценки их биофармацевтических свойств и эквивалентности in vitro в качестве альтернативы исследованиям биоэквивалентности in vivo.

Биовейвер, основанный на БКС (биофармацевтической классификационной

системе) направлен на уменьшение количества исследований биоэквивалентности in vivo, т.е. он может служить заменой биоэквивалентности invivo.

***В основе БКС лежит классификация всех фармацевтических субстанций по***

***водной растворимости и кишечной проницаемости***

* I – высокая растворимость, высокая проницаемость;
* II – низкая растворимость, высокая проницаемость;
* III – высокая растворимость, низкая проницаемость;
* IV – низкая растворимость, низкая проницаемость.

Возможность проведения процедуры зависит от определенных условий. Это

должна быть твердая ЛФ немедленного высвобождения системного действия. ФС должна обладать широким терапевтическим индексом, относиться к I, II или III классу БКС.

ВВ, входящие в состав исследуемых ЛП, не должны влиять на высвобождение ФС при проведении испытаний.

**Биовейвер для I класса БКС**

* Высвобождение более 85% активного ингредиента за 30 мин («быстрая» скорость растворения) в каждой из трех сред с рН 1,2; 4,5; 6,8
* Эквивалентность профилей растворения в каждой из трех сред с рН 1,2; 4,5; 6,8 при использовании вращающейся корзинки (75 об/мин) или лопастной мешалки (100 об/мин).
* Отсутствие рисков (серьезных побочных эффектов, влияния вспомогательных веществ на всасывание).

**Биовейвер для II класса БКС**

* ЛВ – слабая кислота с «высокой» растворимостью при рН 6,8
* Высвобождение более 85% активного ингредиента за 30 мин («быстрая» скорость растворения) при рН 6,8
* Эквивалентность профилей растворения в каждой из трех сред с рН 1,2; 4,5; 6,8 при использовании вращающейся корзинки (75 об/мин) или вращающейся лопасти (100 об/мин). ¬ Отсутствие рисков (серьезных побочных эффектов, влияния вспомогательных веществ на всасывание).

**Биовейвер для III класса БКС**

* Высвобождение более 85% активного ингредиента за 15 мин («быстрая» скорость растворения) в каждой из трех сред с рН 1,2; 4,5; 6,8
* Эквивалентность профилей сравнивать не нужно
* Отсутствие рисков (серьезных побочных эффектов, влияния вспомогательных веществ на всасывание)

**Вопрос 28**

**Современные методы определения концентрации лекарственных веществ в биологических жидкостях (кровь, моча, и другие выделения организма).**

**Биофармацевтический анализ** – новое перспективное направление

фармацевтической химии, задачей которого является разработка способов выделения, очистки, идентификации и количественного определения ЛВ и их метаболитов в биологических жидкостях (моча, слюна, кровь, плазма или сыворотка крови и др).

Органы кровоснабжаются по-разному. Сердце, легкие, печень лучше и быстрее,

поэтому и концентрация ЛВ в них будет отличаться от концентрации мышцах, коже, жировой ткани.
**Метод фармакокинетич. исследования должен иметь:**

* Высокую чувствительность и специфичность
* Возможность работы с малыми объемами проб
* Отличаться быстротой выполнения анализа
* Несложностью обслуживания аналитического прибора
* Надежностью и воспроизводимостью метода
* Универсальностью (пригодностью для анализа различных ЛВ)
* Малой трудоемкостью, большой производительностю
* Возможностью автоматизации процесса анализа.

**1. Иммунологические методы** – основаны на взаимодействии специфических

белковых антител (антисывороток) с анализируемым веществом, выступающего в роли антигена. Чем больше концентрация вещества-антигена, тем больше образуется комплекса антиген-антитело.

***Для колич. анализа процесса этого комплексообразования применяют 2 подхода:***

* С предварительным отделением комплекса (гетерогенные методы)
* Без его отделения (гомогенные методы).

В обоих случаях необходимо определить, сколько вещества-антигена оказалось связанным с антителом.

Методика: пробу биолог. жидкости с неизвестной конц. анализируемого

вещества добавляют к сыворотке, в которой белок-антитело связан в комплекс с тем же веществом (чаще с его модификацией), но так или иначе меченным. Вещество из анализируемой пробы вытесняет из комплекса меченый аналог тем больше, чем выше концентрация вещества в пробе. Определив, сколько меченого аналога оказалось вытеснено, можно рассчитать искомый уровень вещества в пробе.

Иммунологические методы различаются по видам метки в меченом аналоге

анализируемого вещества: радиоактивная метка, свободно-радикальная метка, флюоресцентная метка, энзимная и т.д.

***Преимущества метода:***

* высокая чувствительность определения
* хорошая селективность
* простота проведения анализа
* относительно малый объем образца крови для проведения анализа
* экспрессность.

***Недостатки:***

* Относительно высокая стоимость определения
* Необходимость специфического оборудования
* Далеко не для всех ЛС существуют соответствующие наборы реактивов

**2. Микробиологические методы анализа –** основаны на способности

антибактериальных ЛП вызывать гибель микроорганизмов или задерживать их рост.

**А. Метод диффузии в агар** широко применяется для определения антибиотиков.

Основан на сравнении интенсивности подавления роста тест-микроба препаратом в исследуемой биологической жидкости при известной концентрации препарата.

Методика: исследование активности антибиотиков проводят в чашках Петри, в

которые разливают растопленную на водяной бане агаризированную питательную среду с внесенным в нее тест-микробом.

Растворы стандарта вносят с помощью капельницы в полые цилиндры,

расставленные на поверхности агаризированной среды, или вырезанные в толще среды лунки. Применяют также диски из фильтровальной бумаги, которые пропитаны раствором препарата и испытуемой жидкости и помещают на поверхность агара.

После 16-18-часовой инкубации при 37°С измеряют зоны задержки роста тест-

микроба с помощью циркуля, миллиметровой линейки или с помощью спец. приборов.

***Достоинства:*** простота выполнения, чувствительность

***Недостатки:*** длительность проведения и малая точность определения.

**Б. Метод серийных разведений** – аналогично, только вместо одной биолог. ж.

используют серию ее разведений

**3. Метод хромато-массспектрометрии** для фармакокинетических исследований

является одним из самых избирательных и чувствительных. Данный метод совмещает газовую или жидкостную хроматографию и масс-спектрометрию, которая используется для детектирования веществ, выходящих из хроматографической колонки.

**4. Масс-спектрометрия** – метод исследования веществ, подвергнутых

ионизации, с последующим разделением образовавшихся ионов по их массам и регистрацией количества ионов каждой массы

**5. Хроматографические методы** отличаются высокой чувствительностью,

селективностью и относительной простотой применения, наличия приборов последних поколений, обладающих высокой чувствительностью, полностью автоматизированных, управляемых современными компьютерными программами.

В основе метода лежит различная сорбционная способность каждого хим. в-ва на

том или ином сорбенте (веществе с большой адсорбционной емкостью). Продвигаемая носителем (элюентом) вдоль слоя сорбента смесь веществ из-за разной величины адсорбционных свойств в одних и тех же условиях подвергается разделению.

**Тонкослойная хроматография:** сорбент в виде тонкого слоя на пластинке, а

элюент продвигаться вдоль пластинки за счет капиллярных сил.

**Газовая хроматография:** сорбент упакован в достаточно тонкую стеклянную или

металлическую трубку (колонку), а анализированная смесь – продвигаться вдоль колонки потоком инертного газа (газ-носитель) с определенной скоростью

**Высокоэффективная жидкостная х. (ВЭЖХ):** если в качестве элюента выбран

какой-либо растворитель с малой вязкостью или смесь растворителей, продвигающихся вдоль колонки с помощью насоса высокого давления

После проведения хроматографического разделения необходимо обработать

полученные данные, определить, что мы получили в результате анализа и в каком количестве – это определяется детекторами. В конечном результате мы получаем ***хроматограмму*** – картину разделения, где каждому разделенному веществу соответствует индивидуальный пик.

**6. Иммунохимические методы** используются для определения малых

конц. ЛВ и их метаболитов в биологических жидкостях (крови, моче, тканях), а также для изучения метаболизма и проведения фармакокинетических исследований применяют.

Они основаны на высокочувствительной и специфичной реакции антител с

гаптенами (соответствующими низкомолекулярными биологически активными соединениями) и на способности гаптена, содержащего специально введенную метку, конкурировать за активный центр антитела.

**Процесс подготовки проб для анализа сводится к следующим процедурам:**

1. Получение сыворотки крови.
2. Извлечению препарата в удобной для анализа форме (одно- или многократная

экстракция препарата с помощью различных экстрагентов, твердофазная экстракция или простое осаждение белков тем или иным реактивом).

В последнем случае необходимо помнить, что при осаждении белков сыворотки

крови происходит разбавление образца, что влияет на чувствительность выбранного метода анализа.

1. Сохранение образца в виде сывороточных экстрактов, упаренных образцов после

экстракции, надосадочной жидкости или супернатанта после осаждения или просто сыворотки крови.

**Вопрос 29**

**Графический метод расчета площади фармакокинетической кривой и относительной степени всасывания в зависимости от фармацевтических факторов**

«Фармакокинетическая кривая», или кривая AUC



**Площадь под кривой «концентрация-время»** (AUC С-t) (от момента введения до

момента времени t) – параметр, характеризующий суммарную концентрацию лекарственного препарата в плазме крови в течение всего времени наблюдения и отражает количество лекарственного вещества, поступившего в кровь.

***Площадь под фармакокинетической кривой (AUC) определяется по сумме***

***площадей (AUC1 + AUC2  +... + AUCn) на которые её можно разбить***

Общая площадь AUC будет складываться из площадей прямоугольного треугольника

и трапеции.

1. Площадь прямоугольного треугольника (AUC1) равна полупроизведению катетов



2. Площадь трапеции (AUC2) равна полусумме оснований трапеции, умноженной на высоту.



Подставляя полученные данные в приведенные формулы, получаем площадь под фармакокинетической кривой.

**Относительная биодоступность** – величина, характеризующая степень поступления в кровоток лек. в-ва из испытуемого препарата по отношению к степени поступления в кровоток лек. в-ва из эталонного препарата при одном и том же пути введения

* Относительная БД определяется для определения различий в БД между

сериями препаратов, для ЛС при изменении технологии производства, для ЛП, выпущенных различными производителями, для различных лек.форм

$$RF=\frac{\left[AUC\right]а×доза(б)}{\left[AUC\right]б×доза(а)}$$

[AUC]а и[AUC]б – площадь под кривой концентрации ЛВ, выпущенного в ЛФ А и Б

Доза(а) и Доза (б)– дозировка ЛВ, в лекарственных формах А и Б

**БД ЛС** определяют или с помощью площадей под фармакокинетической кривой (I) или используя максимальные концентрации ЛС в крови (II).

I. БД=$\frac{АUС(Тп-Тп+1)ИССЛ. ⦁ ДСТ ⦁ ТИССЛ }{ АUС(Тп-Тп+1)СТ. ⦁ ДИССЛ ⦁ТСТ }$ ⦁100%

II. БД=$ \frac{Сmax.иссл.. ⦁ ДСТ ⦁ ТИССЛ }{ Сmax.ст.. ⦁ ДИССЛ ⦁ТСТ }$ ⦁100%

БД – степень биологической доступности;

АUС(Тп-Тп+1)ИССЛ. – площадь под кривой в интервале одной дозы в исследуемой ЛФ после достижения стабильной концентрации;

АUС(Тп-Тп+1)СТ. – площадь под кривой в интервале одной дозы в стандартной ЛФ после достижения стабильной концентрации;

ТИССЛ – интервальное время для исследуемой формы;

ТСТ– интервальное время для стандартной формы;

ДСТ– доза ЛС стандартной формы;

ДИССЛ  – доза ЛС исследуемой формы;

Сmax.иссл. – максимальная концентрация ЛС (в интервальное время) исследуемой формы;

Сmax.ст. – максимальная концентрация ЛС (в интервальное время) стандартной формы.

***Константа элиминации Kel (tgα)*** – процент снижения конц. ЛВ в крови в единицу

времени (отражает долю препарата, выводимую из организма за единицу времени). Определяется графически как tg угла, образующийся при пересечении оси абсцисс и фармакокинетической кривой концентрации стрептоцида в полулогарифмических координатах

**Вопрос 30**

**Фармако-технологические методы оценки распадаемости, растворения и высвобождения лекарственных средств из лекарственных препаратов**

**Распадаемость** – это способность таблеток и капсул превращаться в частицы

лекарственных и вспомогательных веществ при соприкосновении с водой (пищеварительными соками).

**Методы оценки распадаемости можно разделить на:**

**1. Статистические методы:** их суть заключается в следующем: таблетку

помещают на сито, а временем распадаемости считают время, необходимое на то, чтобы частицы распавшейся таблетки прошли через сито. Основой недостаток этого метода заключается в том, что отдельные частицы распавшейся таблетки остаются на сите, ячейки которого забиваются клейкими вспомогательными веществами. В связи с этим определение времени распадаемости является неточным.

Поэтому было предложено использование различных индикаторных

приспособлений, например иглы с определенной нагрузкой и проволочной петли, которая

давит на образец таким образом, что после его распада игла проходит через сито и сигнализирует об окончании процесса.

**2. Динамические методы:** в нихиспользуются движения образца в неподвижной

жидкости (круговые, колебательные, поступательные).

**Методы с равномерным вращательным движением образцов.** Для определения

используют устройства с цилиндрическим проволочным барабаном, который вращается

в опытной жидкости. Вращение медленное, до 6 об/мин, что соответствует движению соков в желудке. Для улучшения прохождения через сито частиц распавшейся таблетки

в барабан вкладывают стеклянные палочки

***Методы с колебательным движением образца.*** Для определения используют

устройство с проволочным барабаном из кислотоустойчивого материала, который в верхней части может быть открытым, то есть в него удобно вкладывать испытуемые образцы. Барабан выполняет не вращательное, а колебательное движение приблизительно до угла 85° с частотой 6 циклов/мин. Подобное движение больше соответствует перистальтическим движениям ЖКТ, а таблетка никогда не падает резко, что не удастся предотвратить, п процессе вращения.

***Методы с периодическим движением образца***. Для определения используют

вращающиеся пробирки. Таблетки вкладывают в пробирку, наполненную опытной жидкостью. Скорость вращения должна быть такой, чтобы падающая таблетка не коснулась дна пробирки. Опыт проводят параллельно в пяти пробирках. К недостаткам этого метода относятся трудность поддержания постоянной температуры в процессе опыта, помутнение, образующееся при непрерывном перемешивании содержимого

Поэтому был предложен ряд усовершенствований. Например, пробирку

закрепляли. в термостате, а для устранения погрешностей при наблюдении за помутневшей жидкостью содержимое пробирки по истечении 15 мин процеживали через сито, на котором должен оставаться нераспавшийся или нерастворившийся осадок.

***Описания устройства:*** рабочая часть прибора состоит из жесткой корзинки с

сетчатым дном, поддерживающей шесть цилиндрических стеклянных трубок. Каждая трубка снабжена цилиндрическим диском из прозрачной пластмассы.

Корзинку помещают в жидкость, указанную в соответствующей НД, в стакане

вместимостью 1 л. Температуру жидкости от 36 до 38 °С поддерживают постоянной.

***Методика:*** в каждую из шести трубок помещают одну таблетку или капсулу,

опускают корзинку в сосуд с жидкостью, указанной в общих статьях и НД. Включают прибор, по истечении указанного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток. Препарат выдерживает испытание, если распались все таблетки или капсулы. *Испытание на распадаемость выдержано, когда на сетке;*

* Нет остатка;
* Есть остаток, состоящий из мягкой массы, не имеющей ощутимо твердого несмачиваемого ядра
* Есть только фрагменты покрытия (таблетки) или только фрагменты оболочки на сетке, или, если были использованы диски, фрагменты оболочки, прилипшие к нижней поверхности диска (капсулы).

Посмотреть работу прибора: по ссылке на видео в группе (https://www.youtube.com/watch?v=yEGhgtEI6lg)

**Степень растворения тв. ЛФ** – количество (доля) действующего вещества в

процентах, которое должно перейти в раствор за определенный промежуток времени.

***Во время растворения происходят два процесса:***

* Высвобождение молекул из кристаллических связей
* Их диффузия в растворитель

**Требования к устройствам и методам:**

* Устройство должно быть относительно простым, не сложным в обслуживании, приспосабливаемым к изменяющимся условиям опыта, а при повторном опыте должно давать воспроизводимые результаты;
* Процесс растворения, протекающий в устройстве, должен коррелировать с процессом абсорбции in vivo;
* Устройство должно быть управляемым, обеспечивать изменение скорости, равномерное нетурбулентное перемешивание;
* В процессе растворения образец должен подвергаться только минимальному механическому воздействию для поддержания стандартных условий своей микросреды;
* Устройство должно быть пригодным для распадающихся, нераспадающихся, флотационных, а также мелко измельченных твердых лекарственных форм.

**1. Дисковый метод** – пригоден для определения фактической скорости

растворения. В данном методе таблетка крепится парафином к акриловой рукояти (диску), и с растворителем соприкасается только одна поверхность таблетки. Рукоять с пробой вращается в сосуде, содержащем 200 мл растворителя, при температуре 37 °С. Число оборотов – 300 или 400 в минуту.

**2. Метод с использованием лабораторного стакана:** используется

250 мл растворителя, подогретого до температуры 37°С.Перемешивание обеспечивается пропеллерной мешалкой, расположенной по центру. Число оборотов – 60 об/мин.

**3. Метод вращающейся корзины.** ЛФ помещается в сетчатую корзинку,

корзинка закрепляется на вращающемся валу, опускается в среду и вращается со скоростью от 50 до 100 об/мин

Недостатки:

* Частицы распавшегося образца закупоривают отверстия корзинки и искажают

условия растворения, в основном это происходит с капсулами

* Частицы скапливаются в различных частях емкости и неравномерно попадают в

поток растворителя, то есть растворенное вещество распределено неравномерно в общем объеме растворителя

* На корзинке остаются пузырьки воздуха, которые мешают процессу растворения
* Неправильное расположение рукояти корзинки или ее небольшая деформация

вызывают неправильные колебания, а тем самым меняется общий характер

циркуляции вокруг образца

* Кислота хлористоводородная вызывает коррозию сетки корзинки и ограничивает

срок ее эксплуатации

* Метод не регистрирует изменения во вспомогательных веществах
* Скорость и интенсивность перемешивания велики, и поэтому время,

предназначенное для определения растворения, существенно сокращается в сравнении с временем, установленным при абсорбции in vivo.

***Прибор с корзинкой включает в себя:***

 

1. Цилиндрический сосуд из боросиликатного стекла или другого подходящего

прозрачного материала с полусферическим дном с крышкой 2, замедляющей испарение; в крышке должно быть центральное отверстие для оси мешалки и другие отверстия для термометра 3 и устройств, используемых для извлечения жидкости;

2. Мешалку 4, состоящую из вертикального вала 5, к нижней части которого

прикреплена цилиндрическая корзинка

3. Водяную баню, которая поддерживает постоянную Т среды растворения 37°С.

**Проведение теста на растворимость, используя прибор с лопастью:** ЛФ помещается непосредственно в среду, которая перемешивается с помощью лопастной мешалки, закрепленной на вращающемся валу



**Высвобождение ЛВ** из мягких лекарственных форм (например, мазей)

определяется способностью основы высвобождать ЛВ

***Методы определения высвобождения:***

**1.** **Метод агаровых пластинок.** Метод основан на том, что небольшое количество

исследуемой мази наносят на агаровый гель, который содержит реактив, образующий окрашенные соединения при взаимодействии с лекарственным веществом. По мере диффузии лекарственного вещества из мази окрашенная зона геля увеличивается. Размерами этой зоны и может быть измерена степень диффузии вещества из мази.

**2.** **Микробиологический метод** – является по сути модификацией метода агаровых

пластинок. Данный метод используется в случае, когда действующие вещества обладают антимикробными свойствами. Определенное количество мази вносят в цилиндрическое отверстие, сделанное в 2 % агаровом геле, содержащем стандартную культуру микроорганизма. Микроорганизмы на питательной среде не растут там, где для них образуется минимальное ингибирующее или микробиоцидное действие ЛВ, диффундирующего из мази.

Т.о., вокруг мази образуется зона, в которой микроорганизмы не

размножаются (зона торможения). Диаметр или ширина зоны торможения, характеризующая степень диффузии лекарственного вещества из мазевой основы, измеряется через 24 или 48 ч инкубации чашек Петри с агаром в термостате (37°С). Очевидно, что зона торможения будет отсутствовать при использовании неподходящей мазевой основы.

**3. Хроматографический метод** – в качестве диффузионной среды используется

фильтровальная бумага, увлажненная раствором индикатора. Мазь помещается в центре фильтровальной бумаги в небольшом цилиндре, открытом с обоих концов. Скорость диффузии определяется путем измерения расстояния от наружного края мази до наружного края окрашенной зоны на фильтровальной бумаге.

**4.** **Метод диффузии через мембрану** – метод основан на пассивной диффузии

лекарственного вещества в модельную среду (вода, изотонический раствор, плазма крови, раствор Рингера, раствор РингераЛокка) через полупроницаемую мембрану. Является одним из наиболее распространѐнных методов оценки выcвобождения лекарственного вещества из мази. В качестве мембраны используют различный материал: целлофан, диметилполисилоксан, коллаген, полиамид, этилцеллюлоза или для приближения эксперимента к биологическим условиям применяют мембраны животного происхождения (яичная оболочка, слепая кишка ягненка, брюшина рогатого скота, кожа с затылка кролика и другие).

Процедура исследования заключается в том, что определенное количество мази

помещается в камеру для диализа, которая погружается в физиологический раствор. Исследование проводится при температуре 37 °С. Диффундированное лекарственное вещество определяют обычными химическими или физико-химическими методами. Чтобы приблизить условия опыта к условиям намазывания мази на кожу, использовали устройство, в котором в процессе определения диффузии веществ предусматривается перемешивание мази. Исследование показывает - способна ли мазевая основа высвобождать лекарственное вещество в другую среду.

**МЕТОДЫ С ХИМИЧЕСКОЙ (ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКОЙ) ДЕТЕКЦИЕЙ**

При этих методах для оценки высвобождения лекарственного вещества можно

наблюдать или диффузию в жировой среде, или диффузию в водной среде в форме гидрогеля, или проникание в жидкую среду.

**1. Диффузия в жировой среде** (без перехода через полупроницаемую мембрану) :

образец мази наносится на площадь, обозначенную на фильтровальной бумаге, которая кладется на раствор, представляющий рецепторную фазу. Степень диффузии вещества определяется количественно в рецепторной фазе.

**2. Диффузия в водной среде.** Техника диффузии в среде в форме гидрогеля

аналогична технике опытов с микробиологической индикацией на полотнах питательной среды. Нужно следить, чтобы образец мази имел очень тесный контакт с гелем, поскольку фазовая реакция должна быть выразительной, а граница цветовой зоны – четкой.

Недостатком этих методов является тот факт, что измерение диаметра окрашенной

зоны сопряжено с довольно большой экспериментальной погрешностью. Воспроизводимость результатов зависит от способа подготовки геля и полотна, от химического состава показателя детекции, от постоянства окраски образующегося соединения, продолжительности выдержки и температуры.

**Вопрос 31**

**Нанофармация. Аспекты применения нанотехнологий для создания эффективных и безопасных лекарственных средств. Особенности действия лекарственных средств на основе наноносителей.**

**Нанотехнология** – приоритетное научно-исследовательское направление. Область фундаментальной и прикладной науки, основана на применении наноструктур, систем с целенаправленным контролем и модификациями для получения объектов с новыми химическими, физическими, биологическими свойствами.

**Нанофармация** – использование достижений нанотехнологии в фарм. практике.

**Наноносители –** устройства, с помощью которых возможен целенаправленный транспорт в орган- или ткань-мишень, с использованием технологии контролируемого высвобождения лекарственного вещества. Их получают полимеризацией мицелл. БАВ включается в мицеллы и при определенных условиях высвобождаются.

**Виды наноносителей:**

* **Наносферы (липосомы)** – полимерные пористые матрицы. ЛВ может быть

включено в структуру матрицы или адсорбировано и химически привито в ней.

**Липосомы** – контейнеры для доставки ЛС, они нетоксичны и при определенных

условиях могут поглощаться клетками. Их мембрана сливается с клеточной мембраной, это приводит к внутриклеточной доставке ЛВ. От размеров липосом и физических свойств ЛВ, включенного в ее состав, зависит эффект ЛВ. Липосомы защищают ЛВ от агрессивного действия ферментов. Размеры от 0,03 до 100 мкм.

Примеры: антипаркинсонический препарат ДОФА, противораковые препараты –

антрациклины (дауномицин), винкристин, третиноин. Липосовмальные вакцины – против нескольких штаммов вируса.

* **Нанокапсулы** – ЛВ включено в ядро в виде раствора, либо адсорбировано и химически привито на поверхности полимерной оболочки. Размеры от 20 до нескольких тысяч нм.
* **Наносомы** – фосфолипидные нанокапсулы. Внутриклеточная доставка ЛВ.
* **Нанокристаллы –** увеличивают биодоступность плохо растворимых лекарств. *Рентгеноконтрастные вещества*
* **Полимерные мицеллы** – состоят из менее безопасного материала, чем липосомы.

**Особенности использования наноносителей:**

«Пришивание» к поверхности наноносителя **лиганда**— молекулярного адреса—полученин систем высвобождения ЛВ нацеленного действия.

При в/в введении в крови происходит **опсонизация** – на поверхность наноносителей адсорбируются белки плазмы. Этот процесс предотвращают применением **ПАВ (полиэтиленоксид).** Опсонизированные наноносители подвергаются фагоцитозу и накапливаются в печени, селезенке, легких, лимфатических узлах.

Для получения наноносителей использую синтетические и природные полимеры (полиаминокислоты, поливиниловый спирт, пептиды, полисахариды). Биодеградируемые полимеры при попадании в физиологическую среду подвергаются деструкции (полимолочная кислота).

**Преимущества наноносителей:**

* Наноносители предназначены для перорального, в/в, в/м, инъекционного,

ингаляционного и интраокулярного введения, возможны интра- и трансдермальная подача лекарственных веществ.

* Возможно использование высокотоксичных препаратов, т.к. наноносители

доставляют ЛВ непосредственно в орган-мишень, дозы используются минимальные – эффект – максимальный.

* Снижение токсического эффекта действующего вещества.
* Уменьшение разовой дозы и развития резистентности.
* Решение проблемы биодоступности малорастворимых веществ.

**Примеры:**

* Применение **наночастиц серебра и висмута** для лечения трофических язв (время

заживания раны сокращается в несколько раз), гнойного остеомиелита, бактериального вагиноза, различных видов ожогов, заболеваний ЛОР-органов.

* Материалы с наночастицами серебра, обладающие антибактериальными

свойствами, применяются в виде красок, бесхлорных средств дезинфекции, перевязочных материалов, лака для покрытия катетеров и т.д.

* Использование ***наномоторов*** – фермент АТФ-синтаза – механическое устройство,

образованное двумя совместно работающими роторными наномоторами, обеспечивающими таким образом синтез АТФ.

**Развитие нанотехнологий:**

* Создание новых наноформ лекарственных препаратов, имеющих высокий уровень

биодоступности и стабильности.

* Разработка терапевтических препаратов на основе миниантител;
* Разработка наноформ вакцин, иммунобиологических и иммунопрофилактических препаратов;
* Разработка методов подавления пролиферации клеток с помощью нанопрепаратов;
* Разработка особых полимерных структур на основе наноразмерных материалов с высокой биосовместимостью;
* Разработка систем адресной доставки лекарственных средств с использованием наноматериалов;

**Расширение наноиндустрии** в РФ - создание «РОСНАНО», федеральных программ по развитию наноиндустрии, Совета национальной нанотехнологической сети.

Научно-образовательный центр «Нанотехнологии» Российского университета дружбы народов.

**Вопрос 32**

**Фармацевтическая несовместимость.**

**Фармацевтическая несовместимость** – это такое сочетание ингредиентов, при котором при взаимодействии лекарственных веществ между собой, изменяются их физико-химические свойства и, следовательно, терапевтическое действие.

***НЕ ПУТАТЬ с фармакологической несовместимостью (изменения,***

***происходящие при совместном применении несовместимых ЛС в организме больного).***

**Группы несовместимостей:**

* Протекающие in vitro – при изготовлении и хранении
* Протекающие in vivo – физико-химические, химические, фармакодинамические и фармакокинетические несовместимости в организме пациента

**Фармацевтическую несовместимость in vitro делят на 2 группы:**

1. Физическая или физико-химическая несовместимость (коагуляция коллоидных систем, ВМС, расслоение эмульсий, отсыревание и расплавление порошков, ухудшение растворимости и тд.)
2. Химическая несовместимость (гидролиз, окислительно-восстановительные реакции, реакции нейтрализации, обменное разложение)

**Физико-химическая несовместимость:**

***1. Нерастворимость ингредиентов*** – при смене растворителя или под действием

сильных электролитов с одноименными ионами.

Пример: под влиянием хлорид-иона резко ухудшается растворимость папаверина

Гидрохлорида и он выпадает в осадок.

***2. Несмешиваемость компонентов*** – образуются расслаивающиеся смеси,

Например, при одновременном присутствии жирных масел, парафина, вазелина, дегтя, глицерина и тд.

Пример: касторовое масло не смешивается с вазелином, парафином, др.

углеводородами, если конц. спирта меньше 90%

***3. Коагуляция коллоидов*** – образование агрегатов из-за добавления электролитов,

смены растворителя.

Пример: в колларгол, ихтиол, протаргол нельзя добавлять соли алкалоидов,

водоотнимающие средства, электролиты и тд.

***4. Отсыревание*** может происходить по 2 причинам:увеличение гигроскопичности

смеси, снижение Т плавления

***Увеличение гигроскопичности:*** по отдельности NaBr и КВr не расплываются на воздухе, а в смеси притягивают влагу. Добавление эуфиллинна также приводит к отсыреванию.

***Образование эвтектических смесей:*** их Т плавления ниже комнатной. Такое происходит при сочетании камфоры, ментола, хлоралгидрата и др.

***5. Адсорбция*** – концентрирование веществ из окружающей среды (например

активированный уголь, карбонат кальция, глина белая, аэросил, крахмал). ЛФ таким образом портится и теряет терапевтическое действие.

Иногда на пов-ти осадка, образующихся в жидких ЛФ, адсорбируются ЛВ,

входящие в состав микстуры. Это опасно, если в прописи присутствуют сильнодействующие и ядовитые в-ва.

**Химическая несовместимость:**

***1. Образование осадков*** – при сочетании солей алкалоидов и азотистых оснований

с щелочами (атропин, димедрол, папаверин, дибазол), сердечных гликозидов с галогенами и танинами

***2. Изменение цвета, запаха, выделение газа*** – под влиянием окислителей и

восстановителей, сочетании слабых кислот с сильными основаниями или сильных кислот со слабыми основаниями, при гидролизе.

Легко подвергаются окислению: фенолы, резорцин, пилокарпин, натрия салицилат,

адреналина гидрохлорид, морфина гидрохлорид. Их нельзя прописывать с нитратом серебра, перманганатом калия и др.

***3. Реакции, протекающие без внешних изменений*** – это реакции гидролиза

простых и сложных эфиров, что ведет к образованию неактивных или малоактивных фармакологических продуктов.

Например: гидролиз молекул сердечных гликозидов ч распадом на гликон и

агликон – уменьшение фарм. активности.

***Единственный способ преодоления химической несовместимости – замена компонентов.***

Способы преодоления физико-химической несовместимости:

1. Использование особых технологических приемов без изменения состава:

раздельное растворение, смешивание.

1. Введение в пропись вспомогательных веществ или изменение состава (применения

стабилизаторов, эмульгаторов, антиоксидантов, солюбилизаторов, адсорбентов влаги и др.)

1. Замена некоторых лекарственных веществ (например, KBr на NaBr, кодеин на

кодеина фосфат, кофеина-бензоат натрия на кофеин, натрия тетраборат на борную кислоту)

1. Замена одной лекарственной формы другой, при условии их терапевтической

эквивалентности (таблетку на порошок, истинный раствор на эмульсию и тд)

1. Выделение одного из компонентов прописи – отпускают компонент, который дает

несовместимость, отдельно (Нельзя выделять сильнодействующие, ядовитые и наркотические вещества!!!)

**Действия фармацевта при выявлении несовместимости в рецепте:**

Если в аптеку поступает рецепт, в котором прописаны несовместимые

ЛС, провизор должен связаться с врачом, выписавшим рецепт, затем вместе отредактировать или признать рецепт недействительным. За неправильно выписанный рецепт врач несет ответственность.

Контроль правильности рецептов, которые поступают в аптеку, - обязанность

провизора. Если провизор выдаст ЛФ, приготовленную по неверному рецепту, то виноват он (если в рецепте еще были наркотические, сильнодействующие или ядовитые, то сядет в тюрьму). Именно поэтому фармацевт должен быть информирован о лекарственных препаратах не только в терапевтическом отношении, но и знать их химическую природу, физико-химические свойства (растворимость, рН среды, летучесть, температуру плавления и др.), возможные взаимодействия, реакционную способность и другие характеристики.

**ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ**

**1\***

**«Физическое состояние фармацевтической субстанции» и влияние на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов**

***Под физическим состоянием лекарственных веществ понимают:***

1. Степень измельчения или дисперсность (величина частиц) лекарственных веществ;
2. Полиморфизм лекарственных веществ;
3. Агрегатное состояние (аморфность, кристалличность, форма и характер кристаллов);
4. Физико-химические свойства (рН, растворимость, оптическая активность, электропроводимость, температура плавления);
5. Поверхностные свойства лекарственного вещества (поверхностное натяжение, фильность и т. д.)
6. Степень чистоты (вид и количество загрязнений, в том числе наличие микроорганизмов, аллергенов, вяжущих веществ и др.).

Физ. состояние ЛВ оказывает влияние на стабильность лекарственного препарата в

процессе хранения, терапевтическую эффективность, скорость всасывания, распространения и выведения его из организма.

**Дисперсность –** степень измельчение ЛВ (подробнее – см. вопрос 9)

Она оказывает влияние на:

* Сыпучесть порошкообразных материалов;
* Однородность смешивания;
* Точность дозирования;
* Скорость и полноту всасывания лекарственного вещества;
* Концентрацию ЛВ в биологических жидкостях при любых способах его назначения в виде различных ЛФ

**Полиморфизм** – способность одного и того же хим. в-ва образовывать в

различных условиях несколько кристаллических модификаций, отличающихся друг от друга классом симметрии или формой, физическими, а иногда и химическими свойствами.

***Полиморфизм влияет на агрегатное состояние***

Образование полиморфных модификаций может происходить в жидких и мягикх ЛФ при:

* Замене растворителя
* При введении различных вспомогательных веществ
* При сушке, очистке, приготовлении ЛП
* В процессе хранения

Например:

* ***У ацетилсалициловой к-ты*** есть 2 полиморфные модификации, одна из которых

биологически активней другой в 1,5 раза.

* ***У левомицетина*** четыре 4 формы, из них 100%-ной активностью обладает одна
* Антибиотик ***новобиоцин*** существует в кристаллической и аморфной

модификациях. Аморфная форма растворяется в 10 раз быстрее кристаллической.

***Обычно менее стабильные кристаллические модификации характеризуются большей растворимостью и лучшей всасываемостью.***

* ***Рибофлавин*** (метастабильная форма) растворяется в концентрации 1200 мг/л,

стабильная – 60 мг/л.

* ***У преднизолона форма*** II растворяется в 14 раз быстрее формы I (стабильной)

и в 2 раза быстрее обеспечивает поступление стероида в кровь, чем форма I, при подкожном введении.

* ***Сертралина гидрохлорид*** имеет 5 полиморфных модификаций с различной

антидепрессивной активностью.

* ***Масло какао*** –известны 4 полиморфные модификации: α, β, β1, γ, значительно

отличающиеся по температуре плавления и температуре застывания, удельной массе и т.д.

При использовании масла какао в качестве основы для суппозиториев, необходимо

учитывать полиморфизм данной основы и не перегревать основу при расплавлении, что в итоге приводит к уменьшению Tплавл. (менее 36ºС => начинает плавиться вне тела).

**Псевдополиморфизм –** когда при кристаллизации молекулы растворителя внедряются

в кристаллическую решетку вещества, вызывая ее изменение. Точки плавления и растворимость сольватов и несолаватир. форм в-ва значительно различаться.

**Влияние агрегатного состояния:**

Одно и тоже ЛВ в кристаллическом виде обладает иным спектром действия, чем в

аморфном виде. Различные виды кристаллической структуры одного и того же лекарственного вещества действуют неадекватно

* Суспензия микрокристаллической формы инсулина действует почти в 2 раза длительнее, чем суспензия инсулина аморфной формы.

Т.о., полиморфные модификации одного и того же вещества характеризуются различными константами стабильности, температурой фазового перехода, растворимостью, что, в конечном итоге, и определяет, как стабильность вещества, так и его фарм. активность.

**Растворимость** **веществ** зависит в большой мере от их поверхностных свойств, в

том числе от степени их измельчения

* Более растворимые вещества быстрее высвобождаются из ЛФ, быстрее

всасываются, быстрее проявляют лечебное действие.

* Для создания пролонгированных ЛП используются более труднорастворимые

лекарственные вещества, для кот. создают среду, в которой препарат не растворяется. (Эстрадиола бензоат в масле препарат оказывает терапевтический эффект в течение 3х суток, а при введении его в виде водной взвеси – около трех недель)

Растворимость лекарственных веществ может меняться в зависимости от способов

их перекристаллизации, а в готовых ЛС – от наличия используемых вспомогательных веществ и технологии ЛФ.

**Пути повышения растворимости труднорастворимых веществ (и биодоступности):**

1. ***С помощью солюбилизации***

***Солюбилизация*** – самопроизвольный переход в устойчивый раствор с помощью ПАВ нерастворимых или труднорастворимых в данном растворителе соединений. В

1. ***С использованием индивидуальных или смешанных растворителей***

(бензилбензоат, спирт бензиловый, пропилен-гликоль, полиэтиленгликоль, этилцеллюлоза, димексид, глицерин и др.).

1. ***С использованием гидротропии,*** которая обеспечивает получение гидрофильных

комплексов с органическими веществами, содержащими электронодонорные заместители – полярные радикалы (повышение растворимости в воде слабо растворимых в-в под влиянием хорошо растворимых)

Примеры гидротропных в-в: натрия салицилат, натрия бензоат,

гексаметилентетрамин, новокаин, антипирин, мочевина, глицерин, аминокислоты, оксикислоты, протеины и др

1. ***Путем образования солей и комплексов:***
* Труднорастворимые вещества: основания, кислая форма соединений в щелочи или с натрия гидрокарбонатом переходит в легкорастворимую соль. Т.о. можно перевести в растворимые соединения фенобарбитал, норсульфазол, стрептоцид, осарсол и др. в-аа;
* Получение водных растворов йода с помощью легкорастворимых комплексов йода с йодидами щелочных металлов;
* Для получения водных растворов полиеновых антибиотиков (нистатина, леворина и др.) используют поливинилпирролидон, с которым они образуют комплексные соединения, где нерастворимое в воде вещество и солюбилизатор связаны координативной связью. Эти комплексы хорошо растворимы в воде.
1. ***Синтетический путь –*** введение в структуру молекулы гидрофильных групп: ОН; —СООН; —СН2—СООН; —СН2ОН. Пример: унитиол.

**Оптические свойства:** среди оптических изомеров нет химического различия, но каждый из них вращает плоскость поляризационного луча в определенном направлении

Стереоизомеры не будут терапевтически эквивалентны (подробнее – см. вопрос 11)

**Степень ионизации в-ва** – играет роль при всасывании в ЖКТ, безводные ЛВ или кристаллогидраты имеют разную растворимость, что приводит к изм-ю их фарм. свойства

**Показатель рН** – влияет на растворимость, коэф. распределения ЛВ, мембранный потенциал и поверхностную активность

**2\***

**Лекарственная форма: новые формы и системы доставки ЛС**

**Существует 3 поколения ЛФ:**

**1 поколение** – неизменное (немодифицированное высвобождение)

* распадаемость ЛФ и растворение ЛС – спонтанный процесс
* всасывание и распределение ЛС основано только на физ-хим свойствах ЛС

**2 поколение** – модифицированное высвобождение

* Избегается пики концентрации в плазме крови → лучше переносимость и эффективность
* Снижение частоты применения ЛП→ лучшее соблюдение курса лечения
* Может быть более экономичным

**3 поколение** – направленные системы доставки ЛС (targeted distribution drug delivery systems –TDDS)

Создание новых систем и средств доставки лекарств имеет важное прикладное

значение, направленное на решение основных проблем клинической практики

* Повышение терапевтической эффективности
* Переносимости
* Безопасности лекарственной терапии.

Это направление существует параллельно с развитием фармакологии,

поиском и синтезом новых субстанций для лекарственных средств, отвечающих тем же запросам клинической практики, и является его завершающим этапом.

Контролируя процесс доставки лекарственных средств, можно управлять

терапевтическим эффектом, избежать передозировки или недостаточной эффективности, увеличить продолжительность эффекта, при этом сократив кратность введения и повысив комплайентность больных к терапии.

**По технологии создания ЛФ с модифицируемым высвобождением различают:**

* Монолитные (матричные) системы;
* Резервуарные (мембранные) системы;
* Насосные (осмотические) системы

**Основу монолитной системы** составляет матрикс (матричная или сетчатая

структура), который может характеризоваться различными физико-химическими свойствами, быть растворимым или нерастворимым.

Матрицы могут набухать и медленно растворятся или сохранять свою геометрическую

форму в течение всего пребывания в организме и выводиться в неизменном виде.

* Самые простые и дешевые.
* ЛВ равномерно диспергированои перемешано с носителем (монолитные системы).
* Срок действия − от нескольких недель до года и более.
* Скорость выделения ЛВ, место и время зависят от свойств матрицы (полимер, биополимер, ГАП).
* Материал-носитель ЛВ:
* “неразрушаемые” (силиконовый каучук, триацетатцеллюлоза, этиленвинилацетат);
* биодеградируемые полимеры.

**Резервуарные системы** –ЛВ высвобождается благодаря диффузии.

*Конструкция:*

* Резервуар с ЛВ в твердом, концентрированном или жидком виде;

резервуар окружен полимерной мембраной;

* Внешняя пленка – имеет постоянные свойства (инертность, толщина, состав, пористость), что позволяет стабилизировать во времени выделение ЛВ в окружающую среду.

Контроль времени действия: мембрана изготавливается из биодеградируемых

или полупроницаемых полимеров.

**Трансдермальные терапевтические системы** – это дозированная лекарственная

форма, представляющая собой небольшого размера пленку. ТТС в основном выпускаются в форме пластырей, соответственно они должны отвечать параметрам, характерным для пластырей. Они должны обладать хорошей липкостью, плотно прилегать к коже и не раздражать ее. В составе трансдермальных терапевтических систем есть основа и лекарственное вещество.

**ТТС, как правило, состоят из следующих основных компонентов:**

* **Полимерный матрикс/Резервуар активных веществ.**

Полимеры являются основой пэтча, именно они контролируют процесс высвобождения активных ингредиентов. В настоящий момент используются натуральные полимеры (производные целлюлозы, хитозан и т.д.) и синтетические полимеры (полиакрилат, полипропилен и т.д.)

* **Активные вещества** – в зависимости от поставленной задачи могут быть

разнообразными. Так в антицеллюлитных системах используется L-карнитин и кофеин, для достижения противоотечного эффекта экстракты водорослей и растений, для повышения упругости кожи и омолаживающих эффектов эластин, аминокислотные и пептидные комплексы.

* **Энхансеры** – повышают проходимость рогового слоя, взаимодействуя со

структурными компонентами эпидермиса (протеинами, липидами)

* **Адгезивный слой** – обеспечивает тесный контакт между трансдермальной

системой и поверхностью кожи. Он должен хорошо прилипать и держаться, но при этом легко сниматься, не причиняя травмы коже. Для этой цели широко используют полиакрилаты и силикон.

* **Ламинат** – должен обладать высокой гибкостью, пропускать кислород и не мешать

испарению влаги. Из материалов предпочтительны винил, полиэтилен и полиэстер.

* **Защитный слой** – удаляется непосредственно перед нанесением трансдермального

пэтча на кожу.



**Лекарственные формы пролонгированные -** ЛФ с модифицированным

высвобождением, обеспечивающие увеличение продолжительности действия лекарственного вещества путем замедления его высвобождения.

**Требования к пролонгированным ЛФ.**

1. Концентрация лекарственного вещества по мере высвобождения из препарата не

должна подвергаться значительным колебаниям и должна быть в организме оптимальной в течение определенного периода времени;

1. Вспомогательные вещества, введенные в лекарственную форму,

должны полностью выводиться из организма или инактивироваться;

1. Способы пролонгирования должны быть простыми и доступными в исполнении и

не должны оказывать отрицательного воздействия на организм.

***Депо-формы*** – это пролонгированные ЛФ для инъекций и имплантаций, которые

создают в организме запас действующего вещества, медленно высвобождая в течение длительного периода времени

***Современная номенклатура лекарственных форм депо включает:***

1 – инъекционные формы: раствор масляный, суспензию депо, суспензию масляную, суспензию микрокристаллическую, суспензию

микронизированную масляную, суспензии инсулинов, микрокапсулы для инъекций, микросферы для инъекций;

2 – имплантационные формы: таблетки депо, таблетки подкожные, капсулы подкожные (капсулы депо), пленки интраокулярные, терапевтические системы глазные и внутриматочные.

***Ретард-формы*** – это энтеральные пролонгированные ЛФ, обеспечивающие

создание в организме запаса действующего вещества и его последующее медленное поступление в кровоток. Применяются преимущественно внутрь, реже – ректально.

***В зависимости от технологии получения различают лекарственные формы ретард двух принципиальных типов:***

• лекарственные формы ретард резервуарного типа

• лекарственные формы ретард матричного типа.