

Фармакология

Фармакологическая коррекция нарушенных функций

Лекарственные формы и вспомогательные вещества

Лекарственная форма

- Придаваемое лекарственному средству или лекарственному растительному сырью удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект

Общие требования к лекарствам

- 1. Соответствие лечебному назначению, биодоступность лекарственного вещества в данной лекарственной форме и соответствующая фармакокинетика.
- 2. Равномерность распределения лекарственных веществ в массе вспомогательных ингредиентов и отсюда точность дозирования.
- 3. Стабильность в течение срока годности.
- 4. Соответствие нормам микробной контаминации, удобство приема, возможность корригирования неприятного вкуса; компактность.
- 5. Соответствие специфическим требованиям, отраженным в ГФ или других нормативных документах.

Вспомогательные вещества

Вспомогательные вещества - это дополнительные вещества, необходимые для придания лекарственному средству соответствующей лекарственной формы.

Вспомогательные вещества

Терапевтическая эффективность

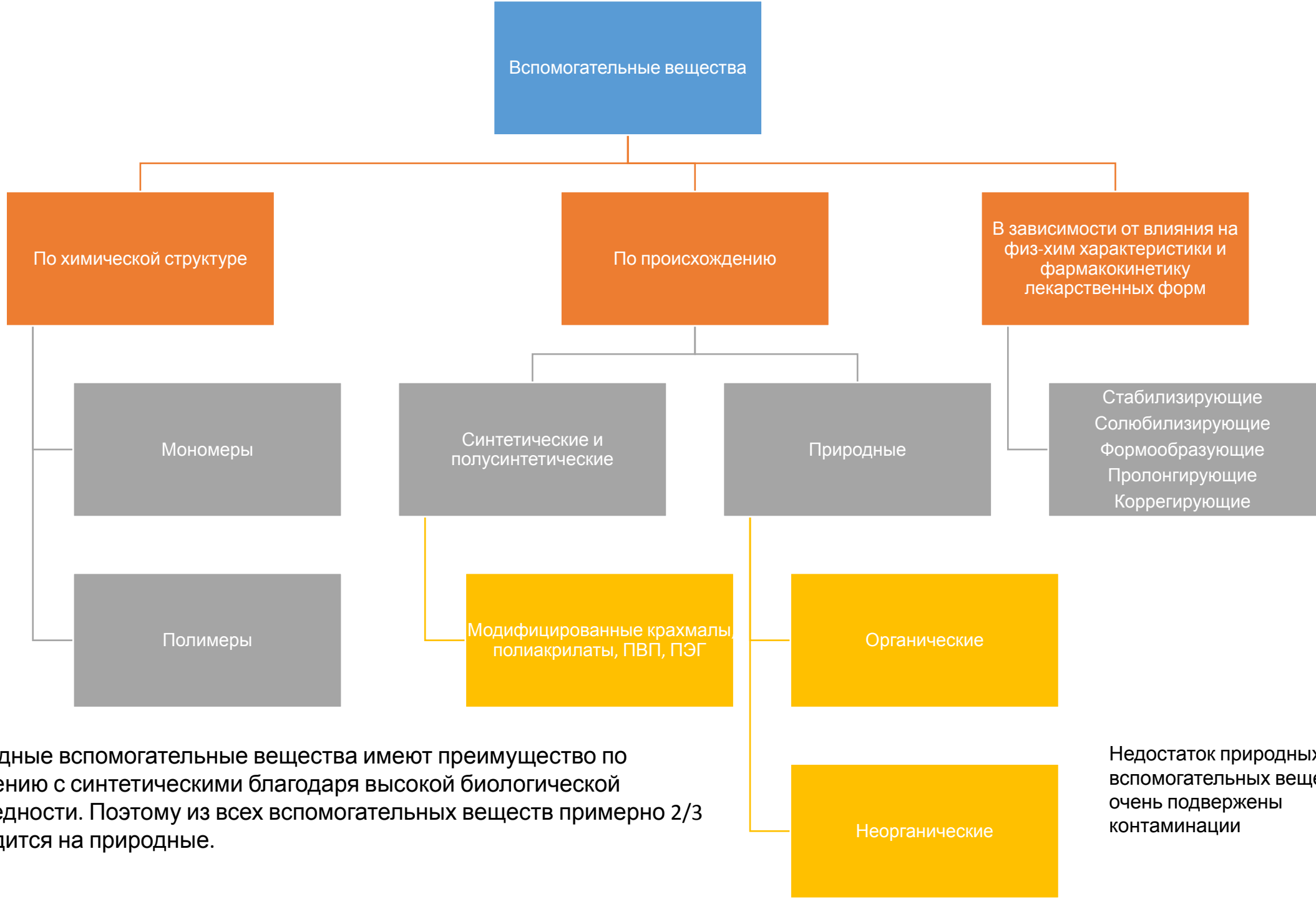
- Резорбция
- Локализация действия
- Фармакокинетика
- Фармакодинамика

Другие свойства

- Стабильность (физико-химическая, антимикробная, химическая)
- Пролонгирование действия
- Органолептические свойства

Требования к вспомогательным веществам

- 1. Обеспечивать лекарственному препарату надлежащие свойства
- 2. Биосовместимость, нетоксичность
- 3. Отсутствие негативного влияния на органолептические свойства
- 4. Химическая и физико-химическая совместимость с лекарственными препаратами, а так же упаковочными материалами
- 5. Микробиологическая чистота
- 6. Возможность подвергаться стерилизации (термической, радиационной et c)
- 7. Доступность и дешевизна



Природные вспомогательные вещества имеют преимущество по сравнению с синтетическими благодаря высокой биологической безвредности. Поэтому из всех вспомогательных веществ примерно 2/3 приходится на природные.

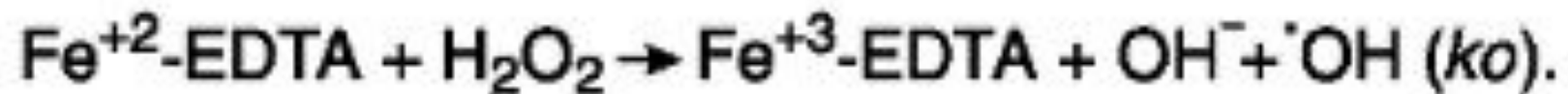
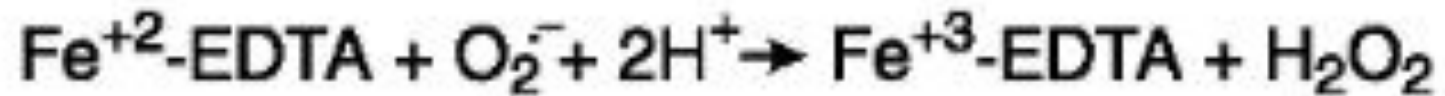
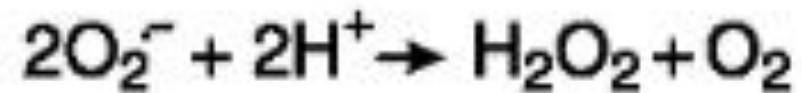
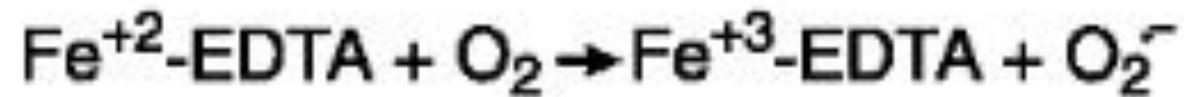
Недостаток природных вспомогательных веществ: очень подвержены контаминации

Стабилизирующие вещества (стабилизаторы).

Стабильность – свойство лекарственных средств сохранять физико-химические и микробиологические свойства в течение определенного времени с момента выпуска. Особенно чувствительны к окислению ненасыщенные жиры и масла, соединения с конъюгированными двойными связями, альдегидными и фенольными группами.

- стабилизаторы дисперсных систем
- стабилизаторы химических веществ (антиоксиданты)
- противомикробные стабилизаторы (консерванты)

- АО, которые ингибируют процесс окисления, реагируя со свободными радикалами первичных продуктов окисления, чем прекращают развитие цепной реакции (бутилоксианизол, бутилокситолуол, токоферолы, каротиноиды).
- Восстанавливающие АО - вещества, имеющие более низкий окислительно-восстановительный потенциал, чем лекарственное вещество. Окислению последних предшествует окисление АО. В качестве АО данного класса используют: производные серы низкой валентности (натрия сульфит и метабисульфит, ронголит, метионин), кислоту аскорбиновую и др.
- Дополнительный - синергисты АО - вещества, собственное антиокислительное действие которых незначительно, однако они способствуют усилению действия других АО, например образуя комплексы с ионами металлов, катализирующих окисление, или регенерируя АО в исходные молекулы. Это кислоты: лимонная и винная, ЭДТА, трилон Б.



Противомикробные вещества

Вещества данного класса используют для предохранения лекарственных препаратов от микробного воздействия. Противомикробные стабилизаторы делят на 2 класса: антисептики и консерванты

- Антисептики - вещества, подавляющие рост микробов, снижающие их количество. Действие антисептиков более эффективное, чем консервантов.
- Консерванты- вещества, замедляющие рост микроорганизмов. Консерванты позволяют сохранить стерильность лекарственных препаратов или предельно допустимое число непатогенных

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

Природные вспомогательные вещества (органические)

Крахмал - смесь полисахаридов, состоящих из полимеров D-глюкозы 80-90% и 20-10% воды.

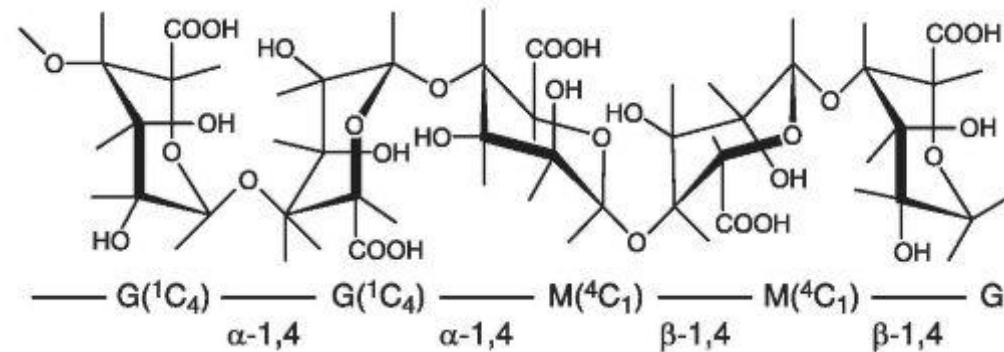
Используют практически во всех лекарственных формах, в том числе в:

- таблетках в качестве наполнителя и порофора;
- пилюлях (в смеси с глюкозой и сахаром) в качестве наполнителя; в мазях в качестве загустителя;
- суспензиях и эмульсиях в качестве стабилизатора (10% раствор);
- качестве сорбента энтеральных лекарственных форм.

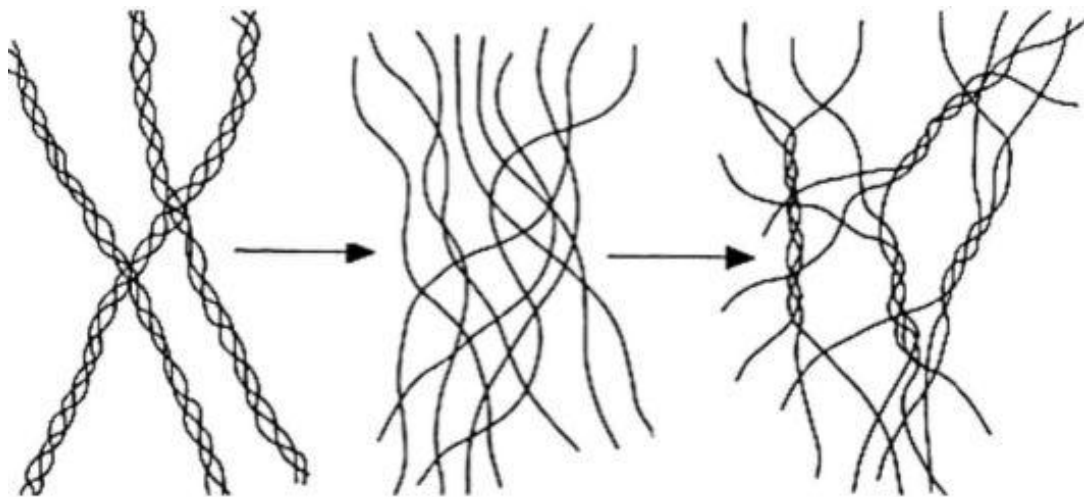
- Альгинаты (*Alginata*) - полисахариды водорослей, состоящие из связанных 1,4-остатков D-маннуроновой кислоты

Используют как

- Загустители
- Стабилизаторы
- Связующие для эмульсий и мазей
- Разрыхлители



Желатин (*Gelatina*) представляет собой продукт неполного гидролиза коллагена, содержащегося в коже, соединительных тканях и костях животных. Он состоит из аминокислот, большинство которых являются незаменимыми

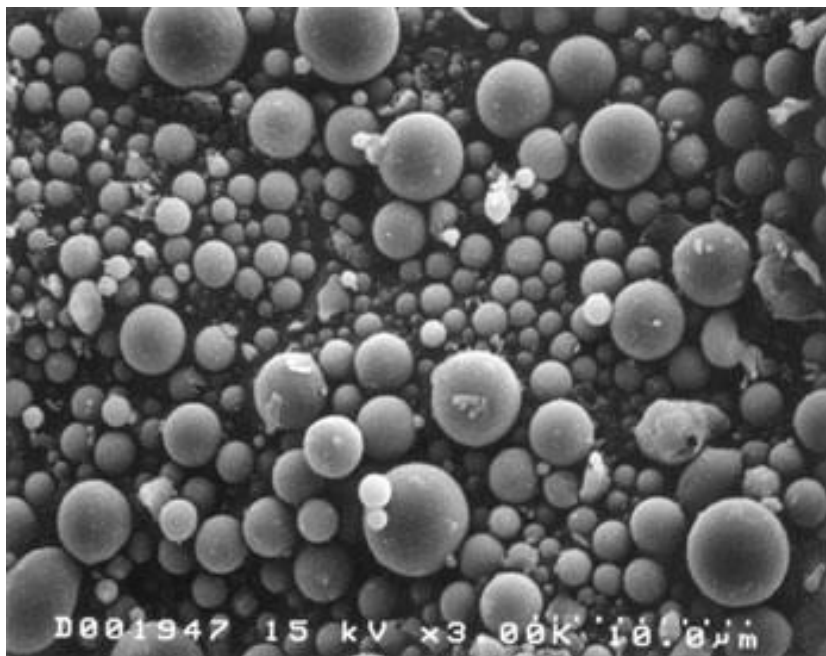


Природные вспомогательные вещества (неорганические)

Бентониты - природные неорганические полимеры. Встречаются в виде минералов кристаллической структуры с размерами частиц менее 0,01 мм. Имеют сложный состав и представляют собой алюмогидросиликаты с общей формулой $A_12O_3 \times SiO_2 \times nH_2O$.



Аэросил (*Aerosilum*) - коллоидный кремния диоксид. Аэросил представляет собой очень легкий белый высокодисперсный микронизированный, с большой ($>100\text{м}^2/\text{г}$) удельной поверхностью порошок



Полусинтетические вспомогательные вещества

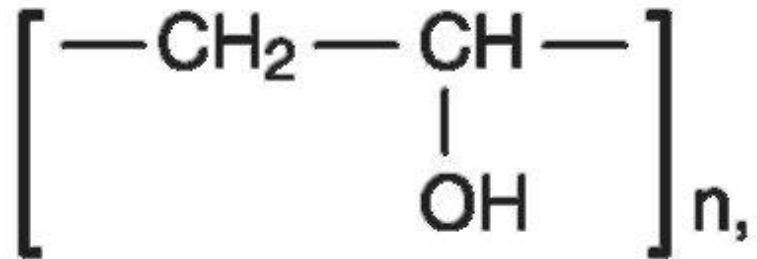
Метилцеллюлоза (МЦ) $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_3)]_n$ - сложный метиловый эфир целлюлозы. Наибольшее техническое значение имеет водорастворимая МЦ (степень замещения $g = 140-200$, содержание групп OCH_3 - 23,5-33%).

Карбоксиметилцеллюлоза - сложный эфир целлюлозы общей формулы $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2COOH)]_n$. Наибольшее практическое значение имеет натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы: $[C_6H_7O_2(OH)_{3-x}(OCH_2COONa)]_n$.

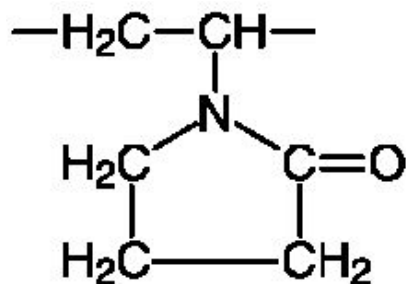
При нагревании с кислотой или в результате ферментативного гидролиза длинные цепи крахмала разрушаются на более простые молекулы с образованием низкомолекулярных декстринов, растворимых в воде (декстрин, полидекстрин и мальтодекстрин). Декстрины могут быть поперечно сшиты - так, что цепи образуют петлю. Циклодекстрины - вещества, используемые в качестве солюбилизаторов гормонов и жирорастворимых витаминов.

Синтетические органические вещества

Поливинол - полимер винилацетата. Поливинол (поливиниловый спирт - ПВС) относится к синтетическим полимерам алифатического ряда, содержащим гидроксильные группы (рис. 5.20). Поливинолы различают по молекулярной массе: олигомеры (4000-10 000); низкомолекулярные (10 000-45 000); среднемолекулярные (45 000-150 000); высокомолекулярные (150 000-500 000).

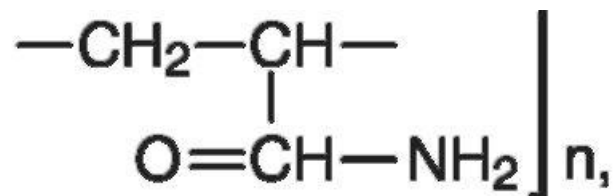


- Поливинилпирролидон (ПВП) представляет собой полимер N-винилпирролидона. ПВП получают полимеризацией мономера винилпирролидона (рис. 5.21). Наиболее часто применяется ПВП, имеющий молекулярную массу 12 600-35 000. Он растворим в воде, спиртах, глицерине, легко образует комплексы с лекарственными соединениями: витаминами, антибиотиками, йодом.



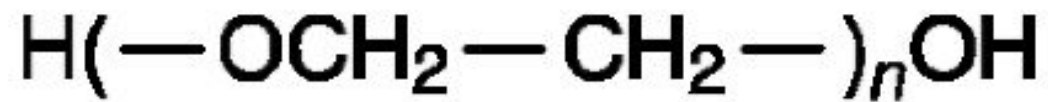
Полиакриламид (ПАА) (*Polyacrilamidum*) (рис. 5.22) - полимер белого цвета, без запаха, растворим в воде, глицерине. Водные растворы ПАА являются типичными псевдопластическими жидкостями.

Получен и биорастворимый полимер, широко используемый для создания лекарственных биорастворимых глазных пленок, которые обеспечивают максимальное время контакта с поверхностью конъюнктивы.

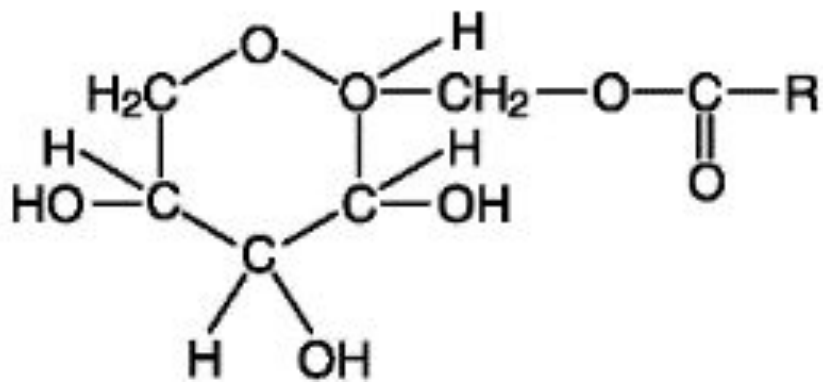


Полиэтиленоксиды (ПЭО) , или полиэтиленгликоли (ПЭГ), получают путем полимеризации этиленоксида в присутствии воды и калия гидроксида.

ПЭО-400 представляет собой вязкую прозрачную бесцветную жидкость, ПЭО-1500 - воски (температура плавления - 35-41 ? С), ПЭО-4000 - твердое вещество белого цвета (температура плавления - 53-61 ?С).

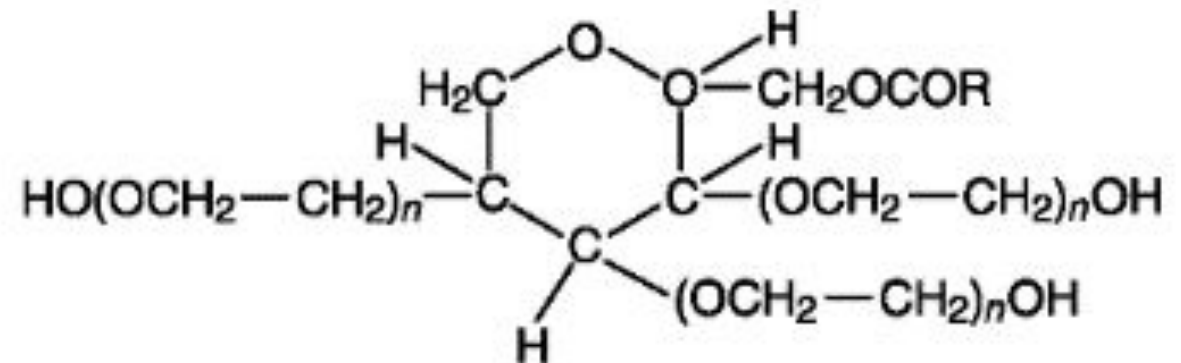


- Спены - эфиры сорбитана с высшими жирными кислотами:

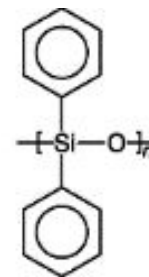
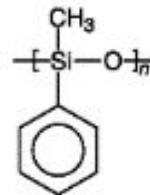
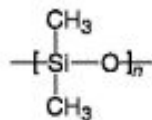
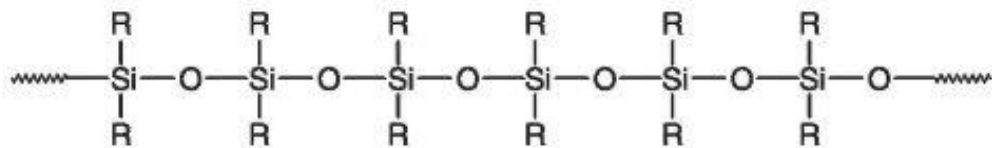


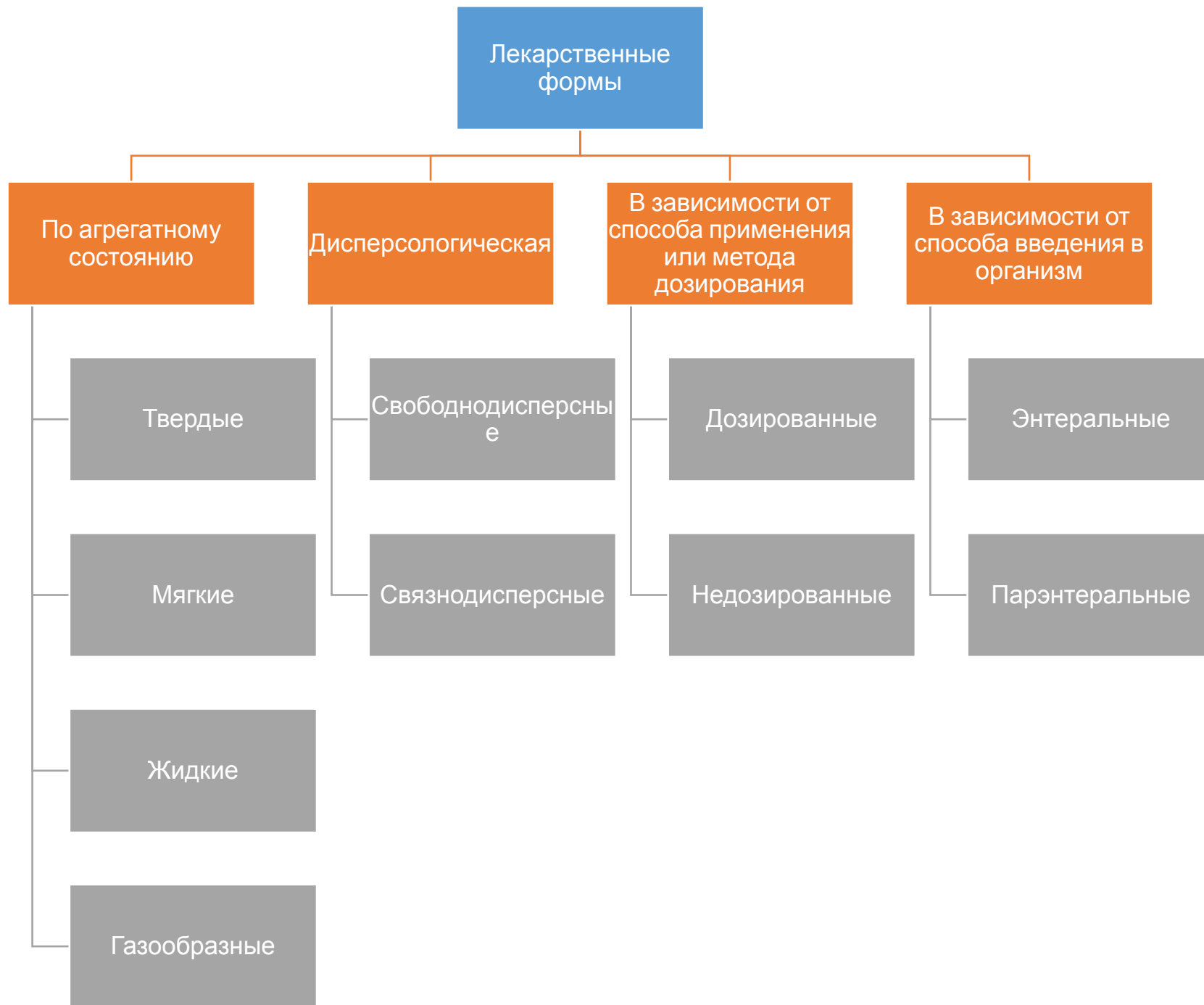
Твины (*Twins*) - моноэфиры полиоксиэтилированного сорбитана (спена) и высших жирных кислот. К медицинскому применению разрешен твин-80, представляющий собой моноэфир олеиновой кислоты.

Твин-80 является неионогенным ПАВ. Он хорошо растворим в воде, маслах растительных и минеральных



Силиконы - кремнийорганические полимеры.





Твердые лекарственные формы

- **Таблетки** - дозированная лекарственная форма, получаемая путем прессования или формирования лекарственного средства, лекарственных смесей и вспомогательных веществ.
- **Драже** - дозированная лекарственная форма шарообразной формы, получаемая путем многократного наслаивания лекарственных средств и вспомогательных веществ на гранулы.
- **Гранулы** - однородные частицы (крупинки, зернышки) лекарственных средств округлой, цилиндрической или неправильной формы размером 0,2-0,3 мм.

Порошки - лекарственные формы, обладающие сыпучестью; различают:

- порошки простые (однокомпонентные) и сложные (из 2 и более компонентов);
- разделенные на отдельные дозы и неразделенные.

Сборы - смесь нескольких видов изрезанного, истолченного в крупный порошок или цельного лекарственного сырья растений

Капсулы - дозированные порошкообразные, гранулированные, иногда жидкие лекарственные средства,

заклученные в оболочку из желатина, крахмала, иного биополимера.

Спансулы - капсулы, в которых содержимым является определенное количество гранул или микрокапсул.

Карандаши лекарственные (медицинские) - цилиндрические палочки толщиной 4-8 мм и длиной до 10 см с заостренным или закругленным концом.

Пленки лекарственные - лекарственная форма в виде полимерной пленки.

Мягкие лекарственные формы

Мази - лекарственные формы мягкой консистенции для наружного применения;

Пластыри - лекарственная форма для наружного применения в виде пластичной массы, обладающей способностью после размягчения при температуре тела прилипать к коже; пластыри наносятся на плоскую поверхность тела.

Суппозитории (свечи) - твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы, предназначенные для введения в полости тела (ректальные, вагинальные свечи); суппозитории могут иметь форму шарика, конуса, цилиндра, сигары и т.д.

Пилюли - дозированная лекарственная форма в виде шарика весом от 0,1 до 0,5 г, приготовленная из однородной пластической массы, содержащей лекарственные средства и вспомогательные вещества; пилюля весом более 0,5 г называется болюсом.

Жидкие лекарственные формы

- **Растворы** - лекарственные формы, полученные путем растворения одного или нескольких лекарственных средств.
- **Суспензии (взвеси)** - системы, в которых твердое вещество взвешено в жидком и размер частиц колеблется от 0,1 до 10 мкм.
- **Эмульсии** - лекарственные формы, образованные нерастворимыми друг в друге жидкостями.
- **Настои и отвары** - водные вытяжки из лекарственного растительного сырья или водные растворы стандартизированных экстрактов.

- **Слизи** - лекарственные формы высокой вязкости, а также приготовленные с применением крахмала или его содержащего растительного сырья.
- **Линименты** - густые жидкости или студнеобразные массы.
- **Пластыри жидкие** - лекарственные формы, оставляющие эластичную пленку при нанесении на кожу.
- **Сиропы лекарственные** - раствор лекарственного вещества в густом растворе сахара.
- **Настойки** - спиртовые, водно-спиртовые или спирто-эфирные прозрачные извлечения из лекарственного растительного сырья, полученные без нагревания и удаления экстрагентов.
- **Экстракты** - концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья; различают жидкие, густые, сухие виды экстрактов.

Газообразные лекарственные формы

- **Аэрозоли** - лекарственные формы в специальной упаковке, в которой твердые или жидкие лекарственные средства находятся в газе или в сжиженном газообразном растворителе.

Дисперсологическая классификация ЛФ

Все сложные ЛФ по своей природе являются разнообразными дисперсными системами. Распределенное вещество составляет дисперсную фазу системы, а носитель - непрерывную дисперсионную среду.

В современной классификации дисперсных систем различают 2 основные группы:

- свободнодисперсные системы;
- связнодисперсные системы.

Свободнодисперсные системы (системы без связей между частицами)

- Эти системы характеризуются отсутствием взаимодействия между частицами дисперсной фазы. Благодаря этому они могут свободно перемещаться друг относительно друга под влиянием теплового движения или силы тяжести.
- Частицы дисперсной фазы не связаны друг с другом в одну сплошную сетку. Такие системы обладают текучестью и всеми свойствами, характерными для жидкостей.
- Данные системы называют дисперсными, так как дисперсная фаза измельчена по 3 измерениям: длине, ширине и толщине. В зависимости от наличия или отсутствия дисперсионной среды и ее агрегатного состояния системы подразделяют на несколько подгрупп.

А. Системы без дисперсионной среды

- большая удельная поверхность;
- соответствующий запас свободной поверхностной энергии;
- повышенные адсорбционные свойства;
- подчиненность частиц действию силы тяжести (сыпучесть).

Б. Системы с жидкой дисперсионной средой

- a) растворы - гомогенные системы с максимальным измельчением дисперсной фазы (1-2 нм), связанной с растворителем при отсутствии поверхности раздела между фазами;
- b) золи, или коллоидные растворы. Размеры поперечника частиц не превышают 100 мкм, намечается граница раздела между фазами (ультрамикрогетерогенные системы);
- c) суспензии (взвеси) - микрогетерогенные системы с твердой дисперсной фазой и жидкой дисперсионной средой. Граница раздела между фазами видна невооруженным глазом. Размеры поперечника частиц не превышает 100 мкм;
- d) эмульсии - дисперсные системы, состоящие из 2 жидкостей, нерастворимых или слабо растворимых друг в друге, фаза и среда - жидкости взаимонесмешивающиеся. Размеры поперечника капель жидкой фазы не превышают 20 мкм;
- e) комбинации перечисленных систем.

В. Системы с пластичной или упруговязкой дисперсионной средой

- бесформенные системы, имеющие вид сплошной общей массы (мази, пасты), которым нельзя придавать геометрическую форму;
- формированные системы, имеющие определенные правильные геометрические формы (свечи, шарики, палочки).

Связнодисперсные системы

Эти системы состоят из мелких частиц твердых тел, соприкасающихся друг с другом и спаянных в точках соприкосновения за счет молекулярных сил, образуя в дисперсионной среде своеобразные пространственные сетки и каркасы. Частицы фазы лишены возможности смещаться и могут совершать лишь колебательные движения.

Связнодисперсные системы без дисперсионной среды - это твердые пористые тела, полученные путем сжатия или склеивания порошков (гранулы, прессованные таблетки).

Пропитанные связнодисперсные системы. В настоящее время эта подгруппа не объединяет лекарственные формы. Она включает основы, которые используют для изготовления мазей, суппозиториев.

