

Лекция № 4

**БИОФАРМАТИЧЕСКИЕ
ОСНОВЫ ТЕХНОЛОГИИ
ЛЕКАРСТВ.**

**ВЛИЯНИЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ
НА БИОДОСТУПНОСТЬ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

План

1. Влияние способов введения лекарственных веществ на их биодоступность (влияние пищи, состояния желудочно-кишечного тракта).
2. Биодоступность и физиологические факторы, влияние на биодоступность индивидуальных особенностей организма.
3. Биофармацевтические аспекты различных лекарственных форм.

Путь введения оказывает значительное влияние на биодоступность лекарственных веществ.

ПЕРОРАЛЬНЫЙ СПОСОБ ВВЕДЕНИЯ. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ С ПИЩЕЙ

Лекарственные препараты воздействуют на организм неодинаково, в зависимости от того, когда они принимаются: до еды, во время или после еды. Большинство принятых перорально лекарственных веществ подвергаются значительному воздействию ферментов и различных высокоактивных веществ ЖКТ, выделяемых во время и после приема пищи, что существенно влияет на их БД.

В период приема пищи и после него кислая среда желудка достигает $\text{pH} = 2,9-3,0$, а тонкого кишечника — $8,0-8,4$, что оказывает значительное влияние на ионизацию, стабильность лекарств, скорость их прохождения по пищеварительному тракту и всасывание в кровь. Так, кислота ацетилсалициловая при pH секретирующего желудка от 1 до 3 находится практически полностью в неионизированной форме и вследствие этого (за счет хорошей растворимости в липидах) практически полностью всасывается. Прием аспирина вместе с пищей увеличивает количество препарата, превращающегося в форму соли, скорость его всасывания в желудке снижается до значений, примерно совпадающих со скоростью всасывания аспирина в тонком кишечнике, а БД в целом снижается.

Под воздействием кислой среды и ферментов желудка инактивируются эритромицин, бензилпенициллин, панкреатин, питуитрин, инсулин и целый ряд других препаратов. Гексаметилентетрамин полностью распадается на аммиак и формальдегид. Однако при наличии протеолитических ферментов быстрее всасываются тетрациклины и изониазид.

Состав и температуры пищи также влияет на процесс всасывания лекарственного вещества. Обычная смешанная пища содержит вещества растительного, животного и минерального происхождения. Кроме того, в пищу вводятся различные пищевые добавки, которые могут активно взаимодействовать с лекарственными веществами и влиять на их биологическую доступность — в одних случаях повышать растворимость и всасывание лекарств, в других, образуя нерастворимые или труднорастворимые комплексы (например, с белками, дубильными веществами, дипептидами) с составными частями пищи, уменьшать их всасывание.

Белковая пища (яйца, сыр, молоко, горох, фасоль) снижает фармакологический эффект дигитоксина, хинидина, циметидина, кофеина, теofilлина, тетрациклина и пенициллина, антикоагулянтов, сердечных гликозидов и сульфаниламидов.

Жиры (особенно содержащие высшие жирные кислоты) уменьшают выделение желудочного сока, замедляют перистальтику желудка, что приводит к задержке пищеварительных процессов и транспортировки пищевой массы. Под влиянием пищи, богатой жирами, значительно увеличивается всасывание многих

Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с пищей



лекарственных веществ, особенно жирорастворимых, например противоглистных, антикоагулянтов, сульфаниламидов, гризеофульвина, анаприлина, дифенина, жирорастворимых витаминов А, D, E, K, карбамазепина и др.

Наличие в пище большого количества углеводов (сахар, конфеты, варенье) замедляет моторику желудка, задерживает всасывание в кишечнике изониазида, кальция хлорида. Пища замедляет всасывание феноксиметилпенициллина, натриевой соли оксациллина, ампициллина, рифампицина, линкомицина гидрохлорида, кислоты ацетилсалициловой, глибенкламида, изониазида и т.д.

Жидкость, которая используется для запивания, также может оказывать на процесс всасывания ЛВ. Большинство фруктово-ягодных и овощных соков кислые и могут разрушать кислотонеустойчивые соединения, например ампициллина натриевую соль, циклосерин, эритромицин (основание), бензилпенициллина калиевую соль. Соки могут замедлить всасывание ибупрофена, фурсемида, усилить фармакологический эффект адебита, барбитуратов, диакарба, невиврамона, нитрофуранов, салицилатов.

ВЛИЯНИЕ ПИЩИ НА ВСАСЫВАНИЕ ЛВ (БЕЛОУСОВ Ю.Б., ГУРЕВИЧ К.Г., 2005)

Замедление	Отсутствие Влияния	Снижение	Повышение
Амоксициллин	Глибенкламид	Тетрациклины	Гидралазин
Ацетидсалициловая кислота	Нитрозепа	Фенацетин	Гипотиазид
Буметанид	Преднизолон		Гризеофульвин
Дигоксин	Хлорпропамид		Дифенин
Нитросорбид	Теofilлин		Карбамазепин
Цефалоспорины	Изониазид		Лабеталол
Нитрофураны	Кетоконазол		Соли лития
Сульфаниамиды	Леводопа		Метопролол
Фенобарбитал	Пенициллины		Пропранолол
Фуросемид	Рифампицин		Спинолактон
Фенацетин	Сульфален		Эритромицин
	Теofilлин		

Некоторые лекарства, обладающие раздражающим действием на слизистую ЖКТ, запивают молоком. С молоком и молочными продуктами смешивают лекарства для приема их грудными детьми. Молоко может изменять лекарственную субстанцию и уменьшать БД, например, бензилпенициллина, цефалексина.

Некоторые больные, принимая лекарство, не запивают его вовсе, что не рекомендуется делать, поскольку капсулы, таблетки, драже, прилипая к отдельным частям внутренней поверхности пищевода и ЖКТ, разрушаются, не достигая места всасывания.

Правильный подбор лечебного питания при назначении лекарств позволяет существенно повысить их БД, а следовательно, уменьшить их дозировку, избежать нежелательных побочных явлений при сохранении должной эффективности.

РЕКТАЛЬНЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ ЛВ

Ректальный путь введения лекарств (через прямую кишку) обеспечивает их быстрое всасывание. Значительное влияние на БД при данном способе введения оказывают индивидуальные особенности кровоснабжения прямой кишки, состояние ее слизистой (с возрастом при систематическом употреблении слабительных и систематическом недостатке растительной клетчатки в пище функциональное

состояние слизистой кишки ухудшается). Изменения pH кишечника, так же, как изменения pH желудка, существенно влияют на степень ионизации и всасывание лекарственных веществ.

На процесс кишечной абсорбции оказывают воздействие вегетативная нервная система, эндокринная система, биологически активные пептиды. Кроме того, ряд заболеваний прямой кишки (геморрой, трещины аноректальной области, проктит) ухудшают БД лекарственных препаратов, вводимых ректально.

ИНГАЛЯЦИОННЫЙ ПУТЬ ВВЕДЕНИЯ

При данном пути введения на БД препаратов могут повлиять сопутствующие заболевания бронхолегочной системы, курение (как фактор, способствующий развитию хронического бронхита с соответствующей перестройкой структуры стенки бронхов), а также состояние кровообращения в бронхопульмональной системе.

ВЛИЯНИЕ НА БИОДОСТУПНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ДРУГИХ ФАКТОРОВ

Состояние центральной нервной системы, общего тонуса организма регулируют интенсивность кровообращения в различных органах и тканях и в определенной мере интенсивность биотрансформации лекарственных веществ в метаболиты. Это находит отражение в изменении абсолютной и общей биодоступности лекарств.

Возраст человека также влияет на БД лекарств. Для молодых больных характерны более высокие показатели всасывания, выведения, наименьшее время достижения максимальной концентрации лекарств.

Значительное влияние на БД ЛВ могут оказывать биоритмы. В основе биологической ритмики организма лежит ритмика обмена веществ. У человека обменные (преимущественно катаболические) процессы, обеспечивающие биохимическую основу активности, ночью достигают минимума, тогда как биохимические процессы, обеспечивающие накопление субстратных и энергетических ресурсов, достигают максимума. Главным фактором, определяющим биологическую ритмику, являются условия существования организма. Учет физиологических ритмов является обязательным условием для обоснования оптимального времени приема лекарств.

Транквилизаторы, например, 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. А острая токсичность атропина сульфата, платифиллина гидротартрата, метацина и других

холинолитиков намного выше ночью, в неактивную фазу суток. Большая чувствительность к снотворным и наркозным средствам наблюдается в вечерние часы, а к анестетикам в стоматологии — в 14–15 ч дня (в это время и рекомендуется удалять зубы).

Следующим фактором, оказывающим значительное влияние на БД ЛВ, являются **патологические процессы и индивидуальные особенности организма**. Многие патологические процессы приводят к нарушению барьерной функции биологических мембран, изменению проницаемости биологических барьеров. В первую очередь это патологические процессы, способствующие свободнорадикальному окислению липидов, воспалительные процессы, приводящие к активации фосфолипаз и гидролизу ими мембранных фосфолипидов, изменению электролитного гомеостаза тканей, что вызывает механическое (осмотическое) растяжение мембран, обуславливает измененную реактивность клеток и тканей по отношению к лекарственным веществам (часто в комбинации с влиянием и на фармакокинетику). Например, стресс может усилить процесс возбуждения и ослабить торможение в коре головного мозга.

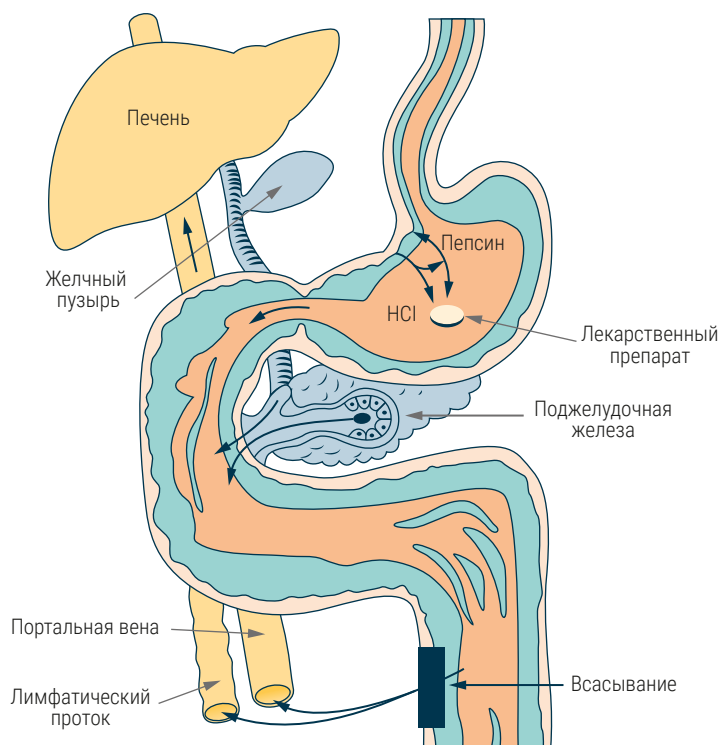
Алкоголь также оказывает влияние на фармакодинамику и фармакокинетику лекарственных препаратов за счет изменения проницаемости гистогематических барьеров, а также структуры и функции клеточных мембран, нарушения активности ферментов, повышения секреции желудочной слизи и снижения всасывания лекарств в желудке; индукции микросомальных ферментов печени и как следствие изменение скорости и уровня биотрансформации лекарственных веществ.

Особенности фармакокинетики лекарственных веществ, а также их биологическую доступность необходимо учитывать в процессе разработки состава и технологии лекарственных форм. Поэтому далее рассмотрим особенности биодоступности лекарственных веществ из различных лекарственных форм.

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Перорально применяют растворы, эмульсии, суспензии и различные виды дозированных лекарственных форм (таблетки, гранулы, капсулы, пилюли и др.). Лекарственные вещества, содержащиеся в них, могут быть абсорбированы в любой части желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поскольку строение его мембраны это позволяет.

Однако основным местом всасывания служит верхний отдел тонкой кишки. В определенной степени при растворимости вещества в кислой среде и оптимальном коэффициенте распределения проявляется также абсорбционная способность желудка. Анатомические и физиологические свойства этих двух частей ЖКТ, которые особенно важны для абсорбции перорально принятых лекарственных веществ.



Всасывание лекарственных веществ при введении внутрь

ЖИДКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Растворы. Растворы, с биофармацевтической точки зрения, наиболее физиологичны и эффективны по сравнению с другими лекарственными формами. Лекарственные вещества, принимаемые в виде растворов, обладают хорошей биологической доступностью — быстрее всасываются и скорее оказывают лечебное действие. Залогом высокой эффективности лекарственного вещества является введение его в лекарственную форму в растворенном состоянии.

Помимо растворимости веществ, в растворах на абсорбцию влияют также состав растворителя, его pH, вязкость, поверхностное натяжение.

Известно, что вода очищенная и другие растворители обладают ограниченной растворяющей способностью. Чаще всего в растворах в качестве растворителя

используют воду или воду с добавлением спирта этилового, пропиленгликоля, глицерина и т. п., которые улучшают растворимость многих лекарственных веществ. Для повышения растворимости используют комплексообразователи, солюбилизаторы, сорастворители (мочевину, ПВП, полиэтиленгликоль, многоосновные оксикислоты, диметилсульфоксид и др.). Все эти вещества оказывают непосредственное влияние на БД лекарственных веществ. Улучшая растворимость, а тем самым и абсорбцию, они улучшают БД, но могут ее и ухудшить, образуя комплексы с лекарственными веществами.

Жидкие гетерогенные дисперсные системы. Абсорбция лекарственных веществ, применяемых в форме эмульсий и суспензий, протекает в основном в верхней части тонкой кишки, поскольку для абсорбции из желудка они не обладают достаточной растворимостью в воде. Жидкое состояние этих препаратов способствует их быстрому проникновению на место абсорбции, оказывает влияние на повышение секреции ЖКТ и возбуждает перистальтику. Быстрому переходу из желудка в кишечник препятствуют высокое содержание липидов в эмульсиях и повышенная вязкость эмульсионных, а также суспензионных систем. Вспомогательные вещества, содержащиеся в этих лекарственных формах, вступают во взаимодействие с кишечной мембраной и, как правило, улучшают ее проницаемость.

Высокая вязкость дисперсионной среды считается фактором, который замедляет диффузию лекарственного вещества в мембране, что проявляется в замедлении абсорбции.

Специфицировать же влияние вязкости на БД нелегко, поскольку вязкость влияет и на перистальтику ЖКТ, и, кроме того, вещества, с помощью которых достигается большая вязкость, часто изменяют pH, диэлектрические характеристики и осмотическое давление жидкой среды, образуя со многими веществами (особенно полисахаридами) комплексы и осадки.

Воздействие ПАВ на абсорбцию проявляется в том, что они изменяют проницаемость мембраны, улучшают смачивание поверхности, вследствие чего влияют на растворимость, а также скорость растворения.

Лучшее смачивание достигается небольшим количеством ПАВ, которого достаточно для ускорения растворения многих гидрофобных веществ. При ассоциации с поверхностно-активной молекулой эффективное вещество приближается к месту абсорбции, в результате чего этот фактор возрастает.

Влияние ПАВ на абсорбцию проявляется не только в повышении смачиваемости поверхности и изменении свойств абсорбционных мембран, но и в способности солюбилизовать гидрофобные вещества. В результате перехода менее растворимого вещества в раствор повышается, с одной стороны, его БД, а с другой — вещество фиксируется в мицеллах, что затрудняет его диффузию к месту абсорбции. Это явление возникает тогда, когда концентрация ПАВ превышает критическую концентрацию мицеллообразования.

Растворяющая способность компонентов дисперсионной среды. Для улучшения степени дисперсности в жидкие гетерогенные системы в большинстве случаев из технологических соображений добавляют этанол, сорбитол, глицерин, пропиленгликоль, димексид и т.п. Эти вещества ускоряют и увеличивают абсорбцию, во-первых, за счет растворения части суспендированного вещества, а во-вторых, благодаря своей большой липофильности облегчают переход лекарственных веществ через мембрану.

Величина поверхности. В суспензиях величина поверхности зависит от размеров диспергированных частиц. Величина поверхности частиц суспендированного лекарственного вещества часто является решающим фактором для растворения и абсорбции. Путем измельчения частиц растворимость лекарственного вещества увеличивается незначительно, а скорость растворения возрастает существенно. Ускорение растворения способствует более быстрой абсорбции, хотя она протекает по законам диффузии.

Для обеспечения высокой БД не величина частиц является решающей, а их эффективная поверхность, которая зависит от взаимодействия между размером частиц и поверхностным натяжением дисперсионной среды. Данное явление также объясняет, почему абсорбция из лекарства, содержащего большее количество слизистых веществ, протекает медленнее, чем из таблетки.

Эмульсии характеризуются большой поверхностью диспергированной фазы. Однако это преимущество в значительной степени парализуется очень медленной транспортировкой лекарственного вещества (диффузия) к мембране.

Преимущество эмульсий заключается в том, что ЛВ во внутренней фазе не подвержено влиянию желудочного сока. Помимо этого, маслянистое ЛВ, ассоциированное с молекулами жира из пищи, может попасть через лимфу в системную циркуляцию. Так, например, объясняется абсорбция витамина А из жировых систем. Из систем вода/масло (в/м) была достигнута абсолютная абсорбция инсулина и высокомолекулярных соединений (ВМС).

Абсорбционные исследования сульфадиазина, индоксола или гризеофульвина доказали, что БД эмульсионных систем лучше БД остальных оральных лекарственных форм. Для абсорбции лекарственных веществ из эмульсий решающим фактором выступает концентрация лекарственного вещества в водной фазе. При ограниченной растворимости в водной фазе важно взаимное соотношение объемов обеих фаз.

Образование комплексов. Как и в остальных лекарственных формах, в суспензиях и эмульсиях возможно образование комплексов, которые ухудшают БД. Взаимодействия возникают с консервантами, корригентами, красителями, а также с компонентами пищи, и с другими лекарственными веществами.

Суспензии. Высвобождение и резорбция лекарственных веществ из суспензий определяется в значительной степени концентрацией ПАВ. Сочетание нескольких

вспомогательных веществ для стабилизации суспензий предполагает решение двух задач: во-первых — повышение устойчивости суспензий, а во-вторых — увеличение или хотя бы сохранение биологической активности лекарственного вещества при оптимуме устойчивости самой лекарственной формы.

ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Пероральные таблетки. БД лекарственных веществ, принятых в таблетированной форме, обеспечивается распадаемостью таблетки при соприкосновении с пищеварительными соками, а именно в первой фазе оказывается воздействие на зерна гранулята и дальше на первичные частицы лекарственных и вспомогательных веществ. Они же, в свою очередь, растворяются в пищеварительных соках и в соответствии со своими свойствами абсорбируются в желудке или тонкой кишке. Поэтому распадаемость и растворение таблеток относятся к важным показателям их качества.

На растворимость таблеток оказывают влияние следующие факторы: размер частиц, вспомогательные вещества, их соотношение между собой и технологические параметры процесса таблетирования. Установлено, что на растворение в большей степени, чем на распадаемость, влияет подбор вспомогательных веществ и давление прессования.

Оральные таблетки (таблетки для использования в ротовой полости) — обычно это таблетки без оболочки, которые содержат лекарственные вещества с локальным и системным воздействием. Состав таблеток обеспечивает постепенное высвобождение и местное действие активного вещества (веществ) или высвобождение и всасывание действующего вещества (веществ) в определенных участках полости рта. Они делятся на щечные (буккальные) и подъязычные (сублингвальные).

В щечных таблетках содержатся действующие на систему вещества. Они закладываются в пространство между десной и щекой, где свободно растворяются. Так применяются в основном стероидные гормоны. Подъязычные таблетки практически сходны с щечными, но с той разницей, что закладываются они под язык, то есть на место, покрытое слизистой оболочкой с большим числом сосудов. Подъязычные таблетки с нитроглицерином должны очень быстро распадаться и растворяться, для остальных таблеток лучше, когда они распадаются медленно, тогда растворенное ЛВ абсорбируется лучше и вступает в действие, а не сглатывается со слюной. Абсорбция лекарственных веществ, которые высвобождаются из щечных и подъязычных таблеток, происходит с помощью сосудов полости рта, богатых мукозой. С точки зрения абсорбции, этот способ имеет огромное преимущество. Щечное и подъязычное употребление лекарства используется для введения препаратов, применяемых в малых дозах (например нитроглицерин, половые гормоны, валидол, гомеопатические лекарственные средства).

Капсулы. Капсулы — твердые лекарственные средства с твердой или мягкой оболочкой разной формы и вместимости. Обычно капсула содержит одну дозу лекарственного вещества. С точки зрения абсорбции, можно отдельно говорить об оболочке и содержимом капсулы.

В состав оболочек капсул, кроме желатина, включают пластификаторы для придания эластичности (глицерин, сорбит, ПЭГ); консерванты для предотвращения микробной контаминации (нипагин, нипазол, кислоты салициловая, сорбиновая); красители, придающие эстетический вид (титана диоксид, железа оксид, бета-каротин); гидрорегуляторы для сохранения необходимой влажности капсул (производные крахмала, полипептиды); дезинтегранты для быстрого высвобождения лекарственных веществ или введения газов в капсульную массу (аминокислоты, твины, натрия гидрокарбонат).

Оболочка капсулы после употребления либо разрывается, либо растворяется, высвобождая содержимое капсулы. Введение в желатин дезинтегрантов позволяет ускорить этот процесс. В некоторых случаях быстрое разрушение целостности капсулы не наступает. Гастроинтестинальные жидкости проникают вовнутрь капсулы, растворяют ее содержимое, и образовавшийся раствор проходит через стенки капсулы в пищеварительный тракт. Разумеется, стенки капсулы потом постепенно смягчаются и разрушаются, а в конечной фазе содержимое полностью высвобождается.

При необходимости локализации действия лекарственных веществ в тонком кишечнике возможно применение кишечнорастворимых капсул, устойчивых к действию желудочного сока. Такие капсулы получают введением отвердителей (натрия альгината и других), обработкой формальдегидом, нанесением пленочных покрытий на заполненные капсулы (производные метилцеллюлозы, сополимеры, природные воски и др.) или изменением свойств содержимого капсул (покрывают пленкой гранулы или микрокапсулы).

В настоящее время можно создавать в виде капсул различные по локализации и времени действия лекарственные препараты.

В зависимости от состава желатиновой массы капсулы могут быть твердые и мягкие. В технологии мягких капсул наполнитель помещается еще в мягкую оболочку, которая в дальнейшем может подвергаться определенной обработке, в результате чего эластичность оболочки может быть утрачена. В случае же с твердыми капсулами их заполняют только после того, как они полностью сформированы.

Содержимое мягких капсул бывает жидким (масла, растворы, суспензии) или пастообразным (пасты, мази, гели). Твердые капсулы можно заполнять как твердыми (порошками, гранулами, микрокапсулами), так и жидкими компонентами, запечатывая место соединения крышечки и корпуса (сваривая, запаивая или нанося пленочное покрытие).

РЕКТАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Ректальные лекарственные препараты могут действовать локально или системно. Преимущества ректальных лекарственных форм заключаются в том, что значительная часть всосавшихся в прямой кишке лекарственных веществ, минуя печень, попадает в большой круг кровообращения.

Это достигается тогда, когда основа суппозитория после расплавления или растворения не распространяется по всей оболочке ампулы прямой кишки, а остается в ее нижней части. Полностью исключить прохождение через печень невозможно. Миновать печень может только часть лекарственного вещества и то только при первой циркуляции после его поступления в организм. Когда ЛВ уже в крови, оно закономерно поступает также и в печень. Считается, что при ректальной абсорбции в первой фазе в печень поступает только 20% абсорбированного вещества (при пероральном приеме — 100%).

Основными условиями действия лекарственных веществ, вводимых ректально, являются высвобождение их из лекарственной формы, всасывание через биологические мембраны и транспортировка с током крови лимфы к месту воздействия.

Высвобождение лекарственного вещества из ректальной формы — начальная и очень важная стадия обеспечения эффективности ректальной терапии.

В суппозиториях, на процесс абсорбции влияют: растворимость лекарственного вещества, размер его молекул, связанные со способностью проникания через мембрану, размер частиц и взаимодействие лекарственных веществ с основой.

Если основа нерастворима в воде, лимитирующим фактором для ее абсорбции является диффузия лекарственного вещества из нее. Если же она растворима в воде, то абсорбция зависит от скорости растворения и главное от последующего проникания через слизистую оболочку кишки (мембрану). Растворимые в воде лекарственные вещества из жировых основ проявляют большую скорость абсорбции. Высвобождение лекарственных веществ из гидрофильных основ осуществляется постепенно, поскольку медленно происходит их растворение в небольшом количестве ректальной жидкости.

Добавлением эмульгаторов (натрия лаурилсульфата, сорбимакрогеля олеата и других) количество абсорбированного вещества можно повысить до 45 %. Однако необходимо иметь в виду, что жировые основы различаются по химическому составу и что абсорбция, например, из синтетических глицеринэфирных основ (витепсол), как правило, больше, чем из масла какао.

Гидрофобные вещества, введенные в организм в жировых основах, медленно диффундируют из основы в небольшое количество ректальной жидкости. Лекарственные вещества, малорастворимые в липидах, суспендированные в суппозиториях (концентрация больше, чем насыщенная), диффундируют в ректальную жидкость значительно быстрее.

Несмотря на все трудности обобщения сведений о БД ректально применяемых лекарств, можно сформулировать положение о выборе основы: чем лучше растворимо ЛВ в воде, тем выше вероятность для быстрой и полной абсорбции, тем лучше абсорбция из основы, которая в воде нерастворима.

Ректальная абсорбция носит характер проникания, протекающего по законам диффузии, и поэтому всасывание через мембрану зависит от концентрации лекарственного вещества в ректальной жидкости. Чем выше эта концентрация, тем быстрее и значительнее его абсорбция. Поскольку мембрана имеет липоидный характер, вещества проходят через нее в неионизированной форме. Высвобождение суспендированного лекарственного вещества из основы происходит тем быстрее, чем меньше размер частиц.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, НАНОСИМЫЕ НА КОЖНЫЕ ПОКРОВЫ И СЛИЗИСТЫЕ ОБОЛОЧКИ

МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Мягкие лекарственные формы (линименты, мази, кремы, гели, пасты) предназначены для применения на наружной поверхности человеческого тела. Как правило, они состоят из вспомогательных (мазевой основы) и лекарственных веществ.

На скорость абсорбции лекарственных веществ из мазей влияют:

- ▶ коэффициент диффузии лекарственного вещества в роговом слое;
- ▶ распределительный коэффициент между роговым слоем и основой;
- ▶ концентрация растворенного лекарственного вещества в основе;
- ▶ доля свободного и недиссоциированного лекарственного вещества;
- ▶ величина поврежденной поверхности.

Косвенно на скорость абсорбции влияет толщина рогового слоя.

Физико-химические свойства лекарственных веществ (растворимость, дисперсность, строение их молекул, полиморфизм, гидрофильно-липофильный баланс (ГЛБ), степень ионизации и другие) определяют их сродство к биомембранам и проникновение через ионные каналы.

В линиментах, мазях и кремах с растворенным лекарственным веществом очень важным фактором является степень его диссоциации. Через биомембраны проникают только недиссоциированные молекулы. Диссоциацию можно приостановить, например, в гидрогелях и гидрокремах регулировкой pH их основ.

Важной величиной, влияющей непосредственно на скорость абсорбции, является концентрация растворенного лекарственного вещества в мази (креме). Доказано, что максимально достигаемая концентрация равна насыщенной кон-

центрации лекарственного вещества в основе. Опытами на моделях было установлено, что высвобождение, как первое действие при абсорбции, находится в корреляции не с концентрацией растворенного вещества и не с ее распределительным коэффициентом между основой и водой, а с производным этих обеих величин.

Вещества, плохо растворимые и нерастворимые в воде (норсульфазол, левомицетин, тетрациклин, анестезин и другие), слабее высвобождаются из гидрофобных мазевых основ по сравнению с гидрофильными. Таким образом, влияние лекарственного вещества на абсорбцию, растворимость необходимо рассматривать во взаимосвязи с характером основы.

Фармакокинетическая активность лекарственных веществ зависит от их степени дисперсности. В суспензионных линиментах, мазях и кремах размер частиц оказывает влияние на скорость растворения лекарственного вещества в основе, а также на его способность проникать в роговой слой, размер пор в котором не превышает 100 мкм. С повышением дисперсности частиц вещества увеличивается его способность диффундировать из носителя, а значит, увеличивается его концентрация на границе мазь — кожный покров.

Кортикостероиды, сульфаниламиды, левомицетин, ароматические амины быстрее и наиболее полно высвобождаются из мазей и всасываются через кожу, будучи измельченными до микрокристаллического или микронизированного состояния. С учетом данного фактора при создании новых лекарств в форме мазей появляется возможность снижения дозировки лекарственных веществ с сохранением необходимого терапевтического эффекта последних.

В мягких лекарственных формах тип основы, ее реологические свойства, наличие ПАВ и растворителей оказывают влияние на процесс всасывания. Установлено, что при накожном нанесении БД лекарственных веществ выше, если используются основы гидрофильные и эмульсионные типа м/в, а не гидрофобные, жировые или эмульсионные типа в/м.

По признаку высвобождения и всасывания лекарственных веществ мазевые основы можно расположить в таком порядке: **растворы и гели гидрофильных ВМС — эмульсионные основы типа м/в — эмульсионные основы типа в/м — абсорбционные основы — гидрофобные основы**. Абсорбция лекарственных веществ не всегда коррелирует с их диффузией из мазей. Например, мази витаминов А, С, многих сульфаниламидов, резорцина, левомицетина и других антибиотиков более эффективны на основах, являющихся гелями полиэтиленоксида и других ВМС, чем на жировых. Тестостерон лучше всасывается из мазей на эмульсионной основе типа в/м по сравнению с гелями и эмульсиями типа м/в. Кислота салициловая, никотинаты, флюокртолон более интенсивно всасываются из мазей на эмульсионных основах типа м/в, вазелине и хуже — на основе гидрогелей ПЭО.

На высвобождение и БД лекарственных веществ в мягких лекарственных формах влияют их солюбилизация и вязкость основ. Так, некоторые вспомогательные вещества способствуют образованию полиморфных структур лекарственных веществ, что обуславливает их бионезэквивалентность. Например, в присутствии твина-80 образуется наиболее активная полиморфная форма метилпреднизолона.

Всасывание лекарственных веществ из мазей возрастает при использовании активаторов всасывания (усилителей проницаемости). Активаторы всасывания (этиловый, цетиловый спирты, цетилпальмитат, цетилмеристат, ДМСО, диметилформамид, масло терпентиновое, ПЭО, ПАВ и другие) могут усилить проникание лекарственных веществ через кожу, растворяя липидные компоненты кожного покрова или действуя как соразтворители, увеличивая термодинамическую активность лекарственных субстанций в роговом слое.

Причиной изменения проницаемости биологической системы мембран, которой является кожа, считается взаимодействие молекул эмульгаторов с компонентами мембран (фосфолипидами, протеинами и водой). Эти взаимодействия, вероятно, проявляются в изменении эпидермальной мембраны. Если мембранные липиды служат барьером при диффузии воды, то впоследствии взаимодействие эмульгаторов с фосфолипидами может облегчить транспортировку воды и ионов через кожу.

Вмешательством в структуру биомембран, которая ускоряет процесс всасывания, является также гидратация рогового слоя. Вазелин, ингибируя перспирацию, гидратирует роговой слой, но несмотря на это, абсорбция лекарственных веществ из вазелина бывают очень низкими.

В значительной степени воздействует на БД лекарственного вещества его взаимодействие с основой. ЛВ может связываться с основой химически или физически. Каждая такая связь влияет уже на высвобождение, поскольку образовавшийся комплекс отличается от свободного лекарственного вещества величиной молекулы, растворимостью, коэффициентом диффузии и коэффициентом растворения. Известны взаимодействия лекарственных веществ с фенольной группой, с макрогелями и их соединениями, например ПВП, карбоксиметилцеллюлозой и тому подобное, далее известны реакции катионовых лекарственных веществ с анионовыми вспомогательными веществами (эмульгаторами) и, наоборот, мицеллярные комплексы ПАВ с лекарственными веществами и т.п.

На эффективность мазей влияет способ их приготовления (внедрение в основу, порядок смешивания компонентов и т.д.). Так, например, количество кислоты салициловой, высвобождающейся из мази, увеличивается в случае смешивания ее с готовой консистентной эмульсионной основой, а не с каким-либо из компонентов. Кроме того, скорость высвобождения кислоты салициловой из мази выше в случае смешивания ее с основой при комнатной температуре, чем при температуре плавления основы.

ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

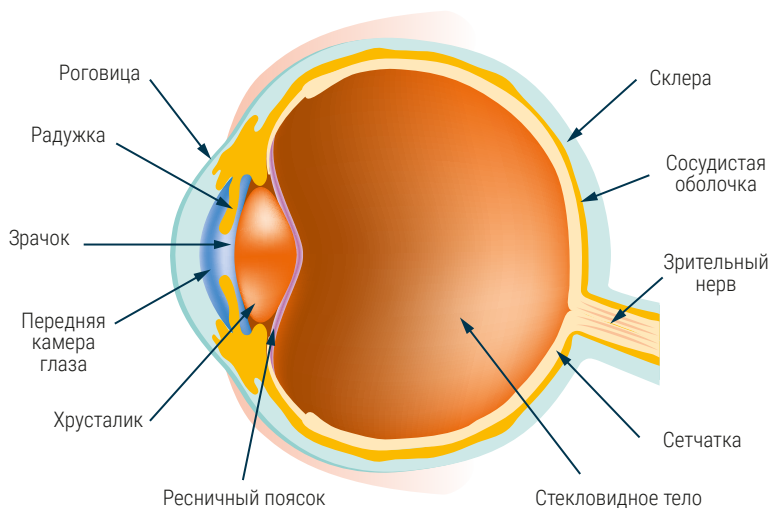
Лекарственные препараты для офтальмологии представляют собой особую группу среди лекарств.

Глазные лекарственные средства — это стерильные жидкие, мягкие или твердые препараты, предназначенные для нанесения на глазное яблоко и (или) конъюнктиву или введения в конъюнктивальный мешок. Их классифицируют на глазные капли, глазные примочки, глазные спреи, глазные мягкие лекарственные средства, глазные вставки.

Пористая структура сосудистой оболочки глаза и кровеносных сосудов реснитчатого тела позволяет диффундировать лекарственным веществам с молекулами достаточно большого размера, однако плотные ткани пигментированного эпителия сетчатки, а также избыточное давление перед ней камеры затрудняют дальнейшую миграцию молекул.

Воспалительные процессы и другие патологические повреждения барьера кровь — водянистая влага приводят к достаточно свободному прониканию в ткани глаза ряда лекарственных веществ даже в высоких концентрациях, в то время как в ткани здорового глаза они практически не поступают.

Установлено, что эпителий реснитчатого тела транспортирует органические ионы из водянистой влаги задней камеры в кровь посредством механизма, характерного для почечных канальцев.



Анатомо-физиологические особенности глаза

При местном назначении в форме глазных капель и мазей вводимое ЛВ очень быстро распространяется по всему организму. Результаты исследований абсорбции ряда радиоактивных ЛВ, назначенных в форме глазных капель, показывают, что лишь незначительная часть препарата через небольшой после введения промежуток времени остается в глазу, большая же часть поступает в другие ткани. Несмотря на быстрое удаление лекарственных веществ из глазных сред в результате оттока при местном применении, терапевтический уровень, необходимый для реализации клинического эффекта, поддерживается довольно долго.

При местном применении лекарств в глазной практике следует учитывать, что вытекание части препаратов из конъюнктивного мешка, элиминация через слезоносовую проток снижают их эффективность. Более надежной является аппликация лекарственных средств на глазное яблоко, особенно эффективная при использовании импрегнированных лекарственным веществом мягких контактных линз, что обычно практикуется в случае длительного местного лечения глаукомы пилокарпина гидрохлоридом. При назначении антибиотиков и кортикостероидов эффективными считаются субконъюнктивные и ретробульбарные инъекции с предварительным местным введением 4%-го раствора лидокаина или другого анестетика. При этом сохранение высокой концентрации лекарственных веществ в тканях глаза отмечается в течение длительного времени.

Важным этапом в создании офтальмологических препаратов является исследование зависимости степени и скорости проникания лекарственного вещества в ткани глаза от пути введения. Прохождение лекарственных веществ через неповрежденную роговицу объясняется их различной способностью к растворению во внутриглазных жидкостях. Роговицы, через которую диффундируют внутрь глаза большинство назначаемых местно лекарственных веществ, представляет собой попеременно чередующиеся слои липидов и воды. Химический анализ роговицы показал, что концентрация липидов в ее эпителиальном и эндотелиальном слоях в 100 раз выше, чем в строме. В результате проницаемость этих слоев для веществ липофильной природы значительно выше, чем, например для электролитов, для которых наружная и внутренняя оболочки роговицы фактически непроницаемы. Наоборот, строма сравнительно легко пропускает электролиты, но служит преградой на пути веществ липофильной природы.

Практически всем лекарственным веществам, легко проникающим в глаз после местной аппликации, присуща способность находиться в равновесном состоянии в ионизированной и неионизированной формах. Вещества, являющиеся электролитами или неэлектролитами, сквозь неповрежденную роговицу не проникают.

Эпителиальный слой конъюнктивы обладает теми же структурными и физиологическими свойствами, что и эпителий роговицы.

Способность избирательно адсорбировать лекарственные вещества в зависимости от их гидро- или липофильности характерна для всех участков роговицы. Фиброзная же оболочка глазного яблока — склера, хотя и представляет собой твердый структурный элемент глаза, такой селективной проницаемостью не обладает.

Еще одним барьером в системе кровь — ткань глаза являются тонкостенные сосуды радужки.

В рассматриваемой структуре проницаемости глазных тканей особое положение занимает цилиарный эпителий. Он абсорбирует ионы одних веществ и свободно пропускает другие. Таким образом, глазные мембраны — сложная абсорбирующая система, обуславливающая неравномерное распределение лекарственных веществ в глазных тканях и жидкостях.

В то же время некоторые вещества избирательно концентрируются внутриглазными жидкостями. Так, уровень кислоты аскорбиновой в камерной влаге существенно (в 20 раз) превышает ее концентрацию в крови (1247,4 и 56,7–62,37 мкмоль/л соответственно). Тот факт, что кислота аскорбиновая может концентрироваться в камерной влаге, позволяет без опасений назначать витамин С внутрь и с полным основанием рассчитывать на проникание его в ткани глаза в достаточном количестве.

Многочисленными исследованиями установлено, что водные растворы лекарственных веществ значительно быстрее проникают в глазные среды по сравнению с масляными и практически любыми другими путями введения. Однако в этих случаях период сохранения терапевтической концентрации лекарств короче, чем при использовании масляных растворов и особенно микрокристаллических суспензий.

Растворы высокомолекулярных соединений и полимерные основы для мазей способствуют более медленному поступлению лекарств в ткани и жидкости глаза, пролонгируя их действие.

Существенное влияние на всасывание и проявление терапевтического действия лекарственных веществ оказывают разнообразные стабилизаторы, почти всегда используемые при получении глазных лекарств в форме растворов. Они могут замедлять всасывание, искажать физиологический аспект, а иногда вызывать раздражающую и токсическую реакции. Так, стабильность витамина В, являющегося составным компонентом многих глазных капель, снижается в присутствии обычных антиоксидантов — натрия сульфита, бисульфита и метасульфита, что требует при выборе стабилизаторов для глазных лекарственных средств тщательного исследования вопросов совместимости.

В офтальмологической практике применяют вещества, улучшающие проницаемость глазных мембран для лекарственных веществ. К числу таких веществ относится дикаин, назначаемый больным глаукомой при различных диагностических обследованиях и оперативном вмешательстве. Закапывание 0,25–0,5%-го раствора дикаина в глаз приводит к повышению проницаемости роговицы в 6–10 раз.

Фермент гиалуронидаза, расщепляющий молекулу кислоты гиалуроновой и тем самым снижающий ее вязкость, ускоряет проникание в ткани лекарственных веществ, введенных в глаз в виде растворов, эмульсий или суспензий.

Ускорение всасываемости многих лекарственных веществ, применяемых в офтальмологии, отмечено при добавлении в состав лекарств для глаз (как жидких, так и мазей) ДМСО.

С целью замедления всасывания лекарственных веществ в кровяное русло рекомендуется комбинировать их с адреналином или временно сдавливать слезные каналы. Этот же эффект может быть достигнут введением микрокристаллических суспензий, отличающихся пониженной скоростью абсорбции. Применение с этой целью масляных растворов, несмотря на их нежное действие на конъюнктиву и высокую устойчивость по отношению к микрофлоре, не получило широкого распространения вследствие того, что тонкий слой масла, покрывая роговицу, существенно ухудшает зрение.

В глазных мазях значительное влияние на эффективность лекарственных средств оказывают основы. Наличие гидрофильных компонентов в основах способствует более быстрому прониканию лекарственных веществ через роговицу. Применение липофильных основ, наоборот, приводит к замедлению всасывания действующих веществ, однако не позволяет продлить терапевтический эффект препаратов настолько, чтобы его можно было назвать пролонгированным.

С точки зрения биофармации, глазные капли, примочки, мази, кремы, гели для местного применения имеют низкую БД из-за быстрого предрогового выведения, абсорбции на конъюнктиве, частичной полноты использования введенной дозы из-за лакримации (гиперсекреторное слезотечение) и нормальной слезо-текучести, в результате чего эффективность использования препаратов при закапывании не превышает нескольких процентов.

По сравнению с традиционными офтальмологическими препаратами растворимые, нерастворимые и биорастворимые глазные вставки (ocuser) обладают лучшей БД благодаря увеличению времени контакта препарата с поверхностью глаза, а также возможности обеспечения пролонгированного высвобождения лекарства.

Высвобождение лекарств из этих систем контролируется слезной жидкостью, проникающей через мембрану, и способствует достижению необходимого внутреннего давления, что позволяет управлять высвобождением лекарства из резервуара.

Скорость высвобождения лекарства из диффузионных систем характеризуется тремя периодами. Начальная скорость высвобождения обычно высокая, что соответствует достижению состояния равновесия между резервуаром и поверхностью глаза. Затем скорость уменьшается до некоторого постоянного значения, что соответствует равномерной скорости высвобождения лекарства. В третьем

периоде происходит окончательное уменьшение скорости высвобождения, что соответствует снижению количества лекарства. Таким образом, биофармацевтические исследования, тесно связанные данными фармакокинетики, вносят большой вклад в проблему безопасного применения глазных лекарственных средств, помогают установить зависимость лечебного эффекта лекарственного препарата от его физических, химических и биологических свойств.

НАЗАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Назальные лекарственные средства — это жидкие, мягкие или твердые лекарственные препараты, предназначенные для введения в носовую полость с целью оказания местного или системного действия. К ним относятся капли, спреи, аэрозоли, промывания, назальные порошки, назальные палочки, назальные мягкие лекарственные средства.

Через слизистую оболочку носа могут проникать лекарственные вещества, растворимые в воде и в жирах. При воспалении слизистой ее проницаемость возрастает. Абсорбция слизистой оболочки носа зависит от молекулярной массы вещества. Лекарственные препараты не должны нарушать защитную функцию слизистой носа, так как на регенерацию эпителия требуется неделя, а на восстановление отмерших ресничек — три месяца. Гидрофильные назальные формы с физиологической точки зрения практически не нарушают функцию движения ресничек. Масляные препараты, смешиваясь со слизью, не достигают полного контакта со слизистой оболочкой носа. Масло также покрывает слизистую оболочку, препятствует ее активности, и лекарственные вещества из него плохо проникают в слизистую оболочку. Для нормального функционирования реснитчатого эпителия важное значение имеют осмолярность и pH назальных растворов. Наиболее благоприятны препараты с осмолярностью, соответствующей 0,5–4%-м растворам натрия хлорида. Комфортность в применении обеспечивают растворы с pH = 6,5...8.

При разработке технологии назальных капель для растворения действующих веществ рекомендуется применять буферные растворы, которые способствуют увеличению химической стабильности. Если применяемые буферные компоненты не обеспечивают должное осмотическое давление, в раствор добавляют изотонирующие агенты в требуемом количестве.

Учитывая недостатки, связанные с кратковременным действием водных растворов, большое внимание при приготовлении назальных капель уделяют пролонгированию действия лекарственных веществ. Наиболее часто с этой целью применяют желатин, ПВП, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, ПЭГ, спирт поливиниловый, производные кислоты полиакриловой. Например, 1–2%-й раствор метилцеллюлозы или 0,2–1%-е производные кислоты полиакриловой оказывают незначительное влияние на транс-

портную функцию реснитчатого эпителия. Наиболее удобно и экономично использовать в качестве основ биосовместимые полимеры, способные растворяться в биологических средах с заданной скоростью.

Назальные мягкие лекарственные средства рассматриваются как мягкие лекарственные средства для местного применения и должны соответствовать предъявляемым к ним требованиям.

Этот вид лекарственной формы обеспечивает пролонгированное действие лекарственного вещества вследствие замедления транспортной функции реснитчатого эпителия и защиту слизистой носа от высыхания и патогенных факторов.

Оптимальной мазевой формой для носа являются гидрогелевые мази, при приготовлении которых достигается наиболее полное соответствие физиологическим показателям, таким как pH и изотоничность. При замедлении транспортной функции они оказывают пролонгированное местное действие с увлажняющим эффектом. В качестве основ для гелей оправдали себя производные метилцеллюлозы и кислоты полиметилакриловой.

Эпителий слизистой носа пронизан сетью кровеносных и лимфатических сосудов, что обеспечивает большую сорбционную поверхность и прямой путь для лекарственного вещества в системный кровоток. С учетом этого в полость носа могут вводить препараты, применяемые не только для местного, но и для системного воздействия. Интраназальный путь введения лекарств является одной из самых заметных альтернатив инъекционному введению из-за его большей безопасности в отношении инфицирования больного. Уже давно были сделаны удачные попытки вводить через нос четвертичные аммониевые соединения, пептидные лекарственные средства, гетерогенные соединения и др. Назальный путь введения также используют для вакцинации.

В настоящее время интерес к исследованиям в области создания интраназальных лекарственных средств возрастает.

УШНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Ушные лекарственные средства — это жидкие, мягкие или твердые лекарственные формы, предназначенные для закапывания, распыления, вдувания или прикладывания к слуховому каналу и для промывания с целью очищения. К ним относятся ушные капли и аэрозоли, ушные промывки, ушные мази, ушные тампоны, порошки для вдувания или сухие аэрозоли.

Местное применение ушных препаратов на неповрежденное ухо охватывает лишь наружный слуховой канал, и только при перфорировании барабанной перепонки возможно их проникание в полость среднего уха.

Лекарства, применяемые для лечения ушных заболеваний, имеют локальное действие. Поскольку концентрация лекарственного вещества, а также исполь-

зуемые его количества невелики, то воздействие на систему можно исключить полностью.

Эпителий наружного уха в меньшей степени, чем эпителий носа, подвержен раздражению, поэтому к ушным препаратам не предъявляется требование соответствия физиологическим показателям организма.

Препараты, вводимые в среднее ухо, должны отвечать требованиям стерильности и изотоничности. Если такие препараты применяются для лечения травмированного или прооперированного уха, они также не должны содержать консервантов и должны быть помещены в одноразовую упаковку.

При некоторых заболеваниях гиперосмотический эффект является частью терапии. Он достигается как растворителями (спиртом, глицерином, пропиленгликолем), так и другими вспомогательными веществами, входящими в состав ушных препаратов, которые с точки зрения биофармации оказывают существенное влияние на высвобождение и фармакокинетику лекарственных веществ. Некоторые ушные препараты применяют в теплом виде, вследствие этого они должны быть термостабильными.

Масляные растворы для отологии малоактуальны из-за отсутствия осмотического эффекта. Ушные мази предназначены для аппликации на наружный слуховой канал. Для достижения осмотического эффекта, такого же, как в каплях, в состав ушных мазей вводят современные этиленгликолевые основы.

Для интенсификации терапии и продления действия лекарств широко используют тампоны, пропитанные растворами или мазями. Менее болезненны для восприимчивого к боли эпителия ушные порошки для вдувания или сухие аэрозоли. При вдувании они проникают достаточно глубоко, достигая барабанной перепонки, а при ее перфорировании — среднего уха. Мелко измельченное вещество хорошо прилипает и обеспечивает быстрое терапевтическое действие.