

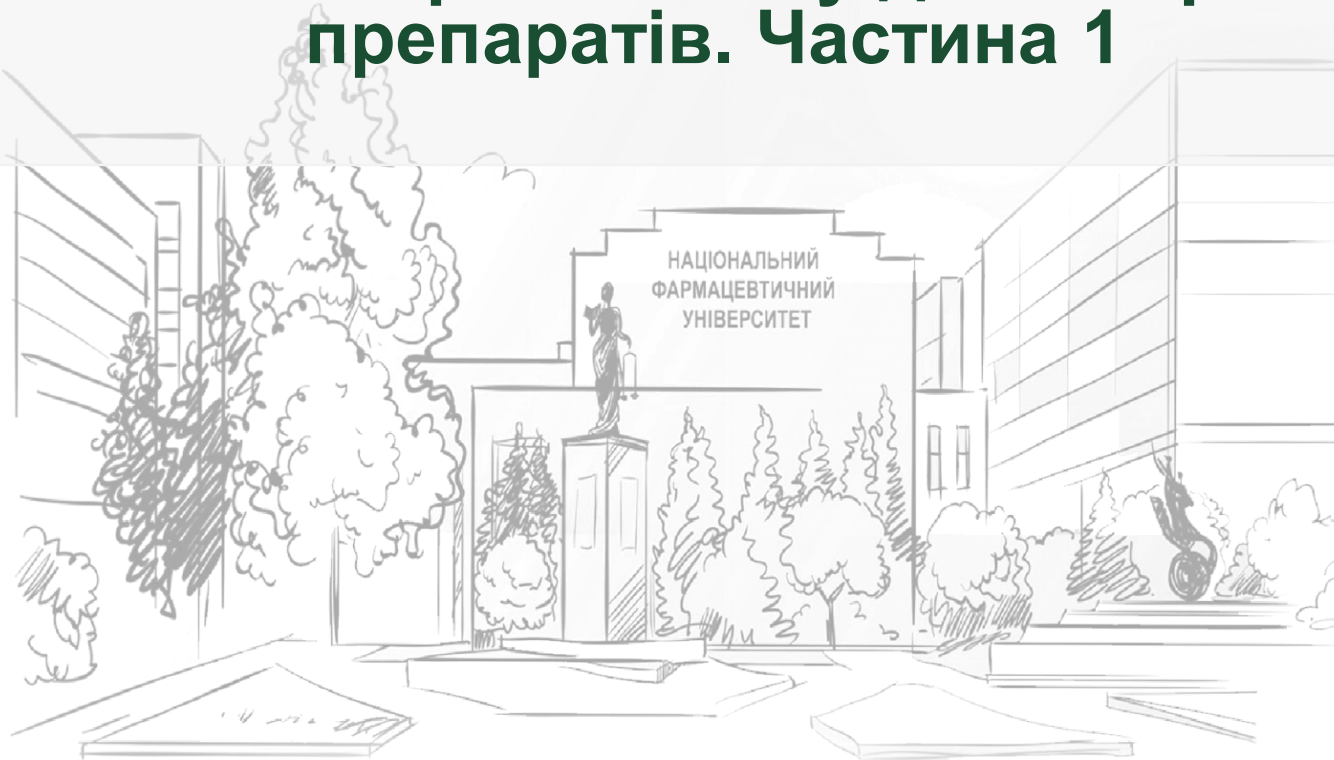


МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ



Кафедра аптечної технології ліків

Фармацевтичні чинники та їх вплив на терапевтичну дію лікарських препаратів. Частина 1



План лекції

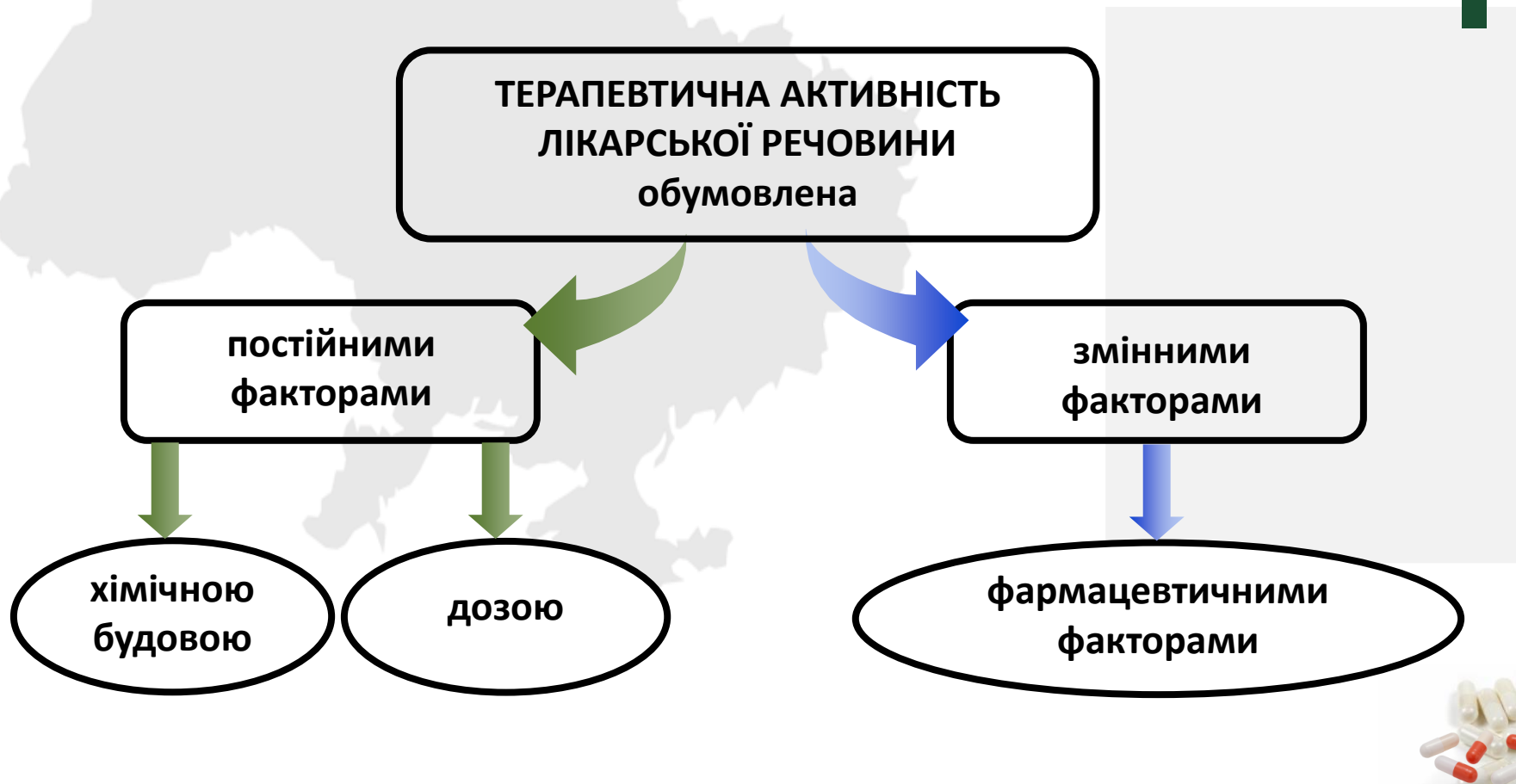


1. **Фармацевтичні фактори та їх класифікація**
2. **Залежність терапевтичної ефективності лікарських препаратів від фізичного стану лікарських речовин**
3. **Вплив дисперсності лікарської речовини на терапевтичну дію лікарського препарату**
4. **Поліморфізм лікарських засобів**
5. **Вплив агрегатного стану лікарського препарату на його терапевтичну активність**
6. **Проста хімічна модифікація лікарських засобів та її вплив на терапевтичну дію лікарських препаратів**



Фармацевтичні фактори та їх класифікація

Основною метою фармацевтичної технології є максимальне використання «фармацевтичних факторів» для забезпечення високої якості лікарських препаратів. Стратегічним завданням біофармації є максимальне підвищення ефективності лікарських засобів та зниження до мінімуму ймовірної небажаної їх дії на організм



ФАРМАЦЕВТИЧНІ ФАКТОРИ



фізичний стан
лікарської
речовини

лікарська
форма та
шлях її
введення

допоміжні
речовини
(їх природа,
фізичний стан
та кількість)

технологічний
процес

проста хімічна
модифікація
лікарських
речовин

Фармацевтичні
фактори
впливають на:

- ✓ активність діючої речовини;
- ✓ її вивільнення з лікарської форми;
- ✓ всмоктування;
- ✓ розподіл в організмі;
- ✓ виведення



Залежність терапевтичної ефективності лікарських препаратів від фізичного стану лікарських речовин

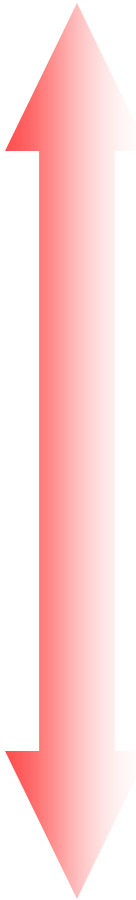
Фізичний стан лікарських речовин впливає на стабільність лікарського препарату в процесі зберігання, терапевтичну ефективність, швидкість всмоктування, розподілу та виведення його з організму

**Фізичний стан
лікарських
речовин**

- ✓ Ступінь подрібнення або дисперсність (розмір частинок) лікарських речовин.
- ✓ Агрегатний стан (тверда, рідка, газоподібна), аморфність, кристалічність, форма та характер кристалів, рН, розчинність, оптична активність, електропровідність, температура плавлення, поверхневий натяг.
- ✓ Поліморфізм лікарських речовин.



На біологічну дію лікарського препарату можуть впливати й інші фактори:



Поверхневі властивості лікарської речовини
(поверхневий натяг, фільність, і т.д.)

Ступінь чистоти (вид та кількість домішок, ступінь чистоти, наявність мікроорганізмів, алергенів, в'язучих речовин та ін.)

Природа розчинника

Наявність оболонки, що захищає лікарський препарат від дії кислот та лугів, метеозумов

Якість упаковки

Термін зберігання



Вплив дисперсності лікарської речовини на терапевтичну дію лікарського препарату

Дисперсність
лікарських
речовин впливає
на :

- ✓ сипучість порошкоподібних матеріалів;
- ✓ насипну масу;
- ✓ однорідність змішування;
- ✓ точність дозування;
- ✓ швидкість та повноту всмоктування лікарської речовини;
- ✓ концентрацію в біологічних рідинах, головним чином в крові, під час будь-яких способах його призначення у вигляді різних лікарських форм

Величина частинок лікарських речовин у таблетках, мікстурах-суспензіях, емульсіях та лініментах **є однією з головних характеристик** даних лікарських форм, яка суттєво впливає на фармакологічну дію лікарського препарату

Наприклад: в таблетках, що розпалися в шлунку, величина частинок значно перевищує розмір частинок порошку, внаслідок чого і концентрація діючої речовини після прийому таблетки нижче, ніж після прийому порошку



Вплив розміру частинок на терапевтичну активність вперше було доведено для сульфаніламідних препаратів, пізніше для стероїдних, похідних фурану, саліцилової кислоти, антибіотиків, для протисудомних, обезболюючих, сечогінних, протитуберкульозних, антідіабетичних та кардіотонічних засобів

НАПРИКЛАД

- Встановлено, що під час використання мікронізованого сульфадіазну, максимальна концентрація його в крові людей досягається на дві години раніше, ніж під час призначення його у вигляді порошку звичайного ступеня подрібнення. При цьому максимальні концентрації сульфадіазину в крові на 40% більше, а загальна кількість речовини, що поглинулася на 20% більше.
- При зменшенні частинок гризеофульвіну з 10 до 2,6 мкм різко зростає його всмоктування у шлунково-кишковому тракті, що дозволяє у два рази знизити його терапевтичну дозу. Отримуючи молекулярний ступінь дисперсності гризеофульвіну в полівінілпіролідіні, вдалося збільшити біологічну доступність цього антибіотику у 7-11 разів навіть в порівнянні з мікронізованою формою лікарської речовини.
- Промисловість випускає таблетки мікронізовані гризеофульвіну, дигоксину, ацетилсаліцилової кислоти. Терапевтична доза мікронізованої кислоти ацетилсаліцилової хімічно визначається як 100%, а за біологічним ефектом у 1,5 – 2 рази більше.



Вплив ступеня подрібнення на процес всмоктування особливо яскраво проявляється у **мазях та супозиторіях**, приготовлених на одній і тій же основі, але з використанням фракцій лікарської речовини, розмір частинок яких помітно відрізняється. Зміна біодоступності препарату в залежності від дисперсності речовини в мазях стало причиною введення більш чіткої методики визначення розмірів частинок в мазях під мікроскопом

Тенцовою А.І. встановлено, що вивільнення **сульфаніламідів, преднізолону, гідрокортизону, кислоти саліцилової** з мазей та їх всмоктування через шкіру знаходиться в прямій залежності від розмірів частинок

Грецьким В.М. доказано, що **стрептоцид, норсульфазол, анестезін, кислота саліцилова** подрібнені до 5-18 мкм, всмоктуються з мазей через шкіру кроликів в значно більших кількостях в порівнянні з речовинами, подрібненими до 150-180 мкм



Вибір ступеня подрібнення лікарської речовини повинен бути науково обґрунтований

Іноді різке зменшення розмірів частинок лікарської речовини може викликати інактивацію речовини, швидке виведення його з організму або може проявлятися небажана (токсична) дія на організм, а також зниження стабільності препарату

З різким збільшенням ступеня дисперсності пеніциліну та еритроміцину знижується їх протимікробна активність при пероральному прийомі.

Це пояснюється посиленням процесів їх гідролітичної деструкції або зниженням їх стабільності в присутності травних соків, а також збільшенням поверхні контакту лікарської речовини з біологічними рідинами

Мікронізований *натрію нітрат* виділяє токсичні оксиди азоту; *бісгідрокумарини* стають отруйними



Це обумовило сувору регламентацію розміру частинок речовини під час розробки аналітичної нормативної документації (АНД) на лікарські препарати

Таким чином, лікарська речовина в лікарському препараті повинна мати оптимальний ступінь подрібнення, від якого залежить його біодоступність



Поліморфізм лікарських засобів

Поліморфізм (від гр. слів “poli” – багато, “morphe” – форма)

Властивість хімічної речовини утворювати в різних умовах кристалізації кристали, які відрізняються один від одного класом симетрії або формою, фізичними, а іноді і хімічними властивостями

хімічний склад лікарської речовини залишається незмінним

призводить до зміни терапевтичної активності лікарського препарату

Деві 1809р.

відкриття поліморфізму вуглецю (графіт, вугілля та алмаз)

А.І. Тенцова
І.С. Ажгіхін
Халеблейне Буше
Халабала

роботи по дослідженню поліморфізму в лікарських речовинах



УМОВИ КРИСТАЛІЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКОЇ РЕЧОВИНИ

- ✓ розчинник,
- ✓ температура,
- ✓ тиск та ін.

чинять вплив на
його

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

- ✓ розчинність,
- ✓ температура плавлення,
- ✓ питома поверхня,
- ✓ міцність,
- ✓ форма та розмір часток та ін.

Під час їх зміни речовина приймає інші фізико-хімічні характеристики та показники біологічної доступності

Утворення різноманітних поліморфних модифікацій спостерігається

під час заміни
розчинників

під час введення
в рідкі або м'які
лікарські форми
різних допоміжних
речовин

під час сушки,
очищення,
приготування
лікарських
препаратів

в процесі
зберігання
лікарських
препаратів

Для модифікацій не існує спеціальних назв та їх позначають літерами α , β і т.д. або цифрами I, II, III і т.д. Аморфна модифікація відрізняється за своїми властивостями від кристалічної. Явище поліморфізму лікарських речовин особливо розповсюджено серед саліцилатів, барбітуратів, сульфаніламідів, гормональних засобів:

1. п'ять поліморфних модифікацій кислоти ацетилсаліцилової, одна з яких біологічно активніше інших в 1,5 раз;
2. резорцин – в двох формах (α і β);
3. левоміцетин існує в чотирьох поліморфних формах (A,B,C,D), з яких 100% активністю володіє одна (B);
4. фенобарбітал зустрічається в одинадцяти поліморфних формах;
5. тетрациклін – 4 форми, найбільш активна – аморфна;
6. тестостерон зустрічається в шести;
7. преднізолон – 6 форм (5 кристалічних, 1 аморфна). Кристалічна форма I в 1,6 раз активніше інших;
8. новобіоцин існує в кристалічній та аморфній модифікаціях. Аморфна форма розчиняється в 10 раз швидше кристалічної;
9. основа для супозиторій – масло какао – має 4 модифікації: скловидна, α , β_1 , β . Температура плавлення від 24-26°C до 34-36,5°C (β).



Вплив агрегатного стану лікарського препарату на його терапевтичну активність



З точки зору біофармації та фармакокінетики лікарський препарат буде володіти необхідною біологічною доступністю тільки в тому випадку, якщо лікарську речовину буде представлено у найбільш вигідному стані для резорбтивного процесу (іоно- або молекулярнодисперсному вигляді).

Тому, **найбільш допустимими є гомогенні дисперсні системи** (розчини, аерозолі та ін.). Якщо лікарська речовина знаходиться в грубодисперсному стані, то необхідно створити умови в лікарській формі або в момент застосування в організмі хворого для переводу грубодисперсного стану в іоно- або молекулярнодисперсний.



Для переводу лікарської речовини в іоно- або молекулярнодисперсний стан застосовують

різні технологічні прийоми

допоміжні речовини

особливі лікарські форми з заданими фармакокінетичним и властивостями

використовують фізіологічні особливості організму (рН середовища шлунку та кишечника, ліпоїдну розчинність, буферні системи крові та ін.)

- ➔ Особливе значення має **розчинність** різних лікарських препаратів, так як від неї залежить їх адсорбція (всмоктування).
- ➔ Лікарська речовина як дисперсна фаза взаємодіє з рідиною, тобто з дисперсним середовищем, проходить хімічна реакція, відповідальна за зміну біологічної активності речовин.



Класифікація рідин:

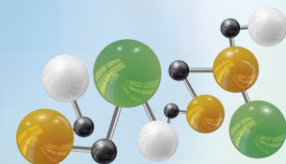
Полярні

Напівполярні

Неполярні

В залежності від хімічної природи лікарської речовини та розчинника, енергії взаємодії в рідких лікарських формах можуть утворюватися:

- ✓ *іонні системи;*
- ✓ *молекулярнодисперсні системи;*
- ✓ *грубодисперсні системи*



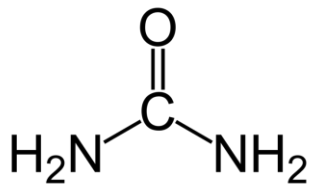
В процесі приготування можуть спостерігатися:

- ✓ **екзотермічні явища;**
- ✓ **ендотермічні явища;**
- ✓ **контракція.**

Розчинність речовин залежить в значній мірі від їх поверхневих властивостей, в том числі від ступеня їх подрібнення.

Важливий вплив на розчинність, фізичну та хімічну активність чинять поверхневі властивості речовини, що залежать від:

- ✓ **технологічного процесу отримання речовини;**
- ✓ **характеру середовища з якого виділяють речовину;**
- ✓ **швидкості кристалізації;**
- ✓ **температури процесу;**
- ✓ **тиску;**
- ✓ **характеру домішок і т.д.**



СЕЧОВИНА

водні
розчини

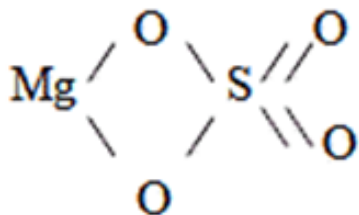
багатогранні
пластинки

спиртові
розчини

тонкі гострі голки

органічні
розчинники

павутиноподібні
агрегати



**МАГНІЮ
СУЛЬФАТ**

водні
розчини

ромбічні стовпчики
та призми

спиртові
розчини

тонкі голки



**Легко
розчинні
речовини**

- ❖ швидше звільняються з лікарських форм;
- ❖ швидше всмоктуються;
- ❖ швидше проявляють лікувальну дію.

**Важко
розчинні
речовини**

- ❖ повільніше звільняються з лікарських форм;
- ❖ повільніше всмоктуються;
- ❖ повільніше проявляють лікувальний ефект, і тому застосовуються для пролонгування дії.

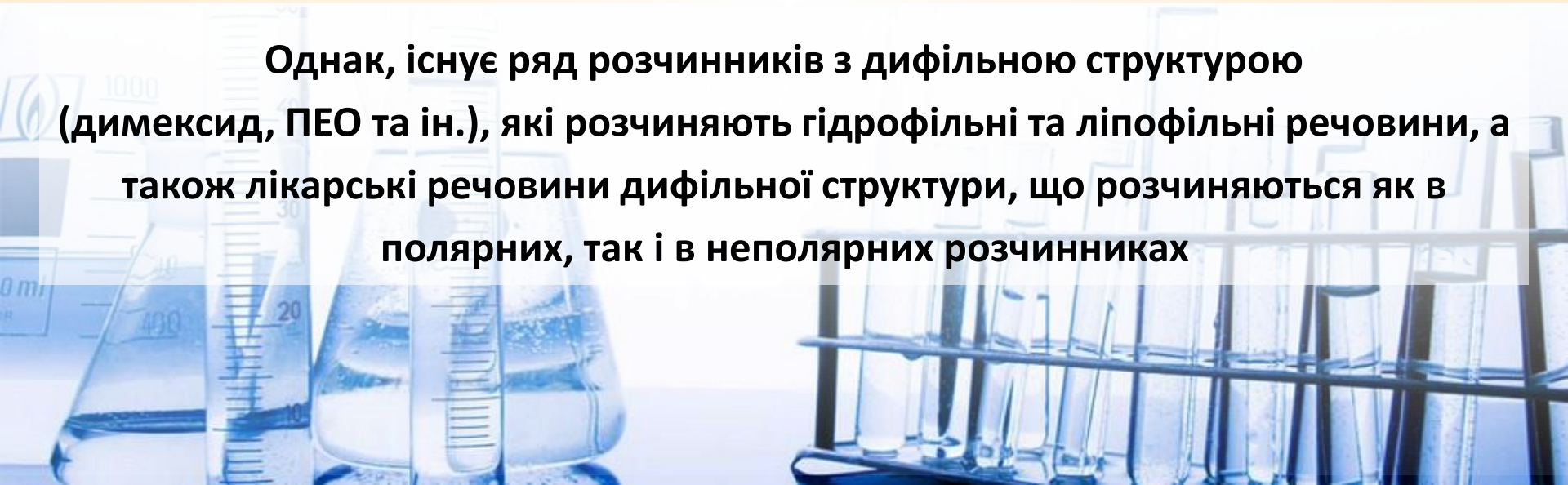


Іноді створюють
середовище, в
якому препарат не
розчиняється

Наприклад:
під час призначення розчину
естрадіолу бензоату в маслі
препарат оказує терапевтичний ефект
протягом 3-х діб,
а під час введення його у вигляді
водної зависі – біля 3-х тижнів

«Подібне розчиняється в подібному» – *similia similibus solventur*

Однак, існує ряд розчинників з дифільною структурою
(димексид, ПЕО та ін.), які розчиняють гідрофільні та ліпофільні речовини, а
також лікарські речовини дифільної структури, що розчиняються як в
полярних, так і в неполярних розчинниках



**РОЗЧИННІСТЬ
ЛІКАРСЬКИХ
РЕЧОВИН
залежить від:**

**способів їх
перекристалізації**

вибору лікарської форми

допоміжних речовин:
❖ солюбілізаторів;
❖ співрозчинників;
❖ ПАР

**технології лікарських
препаратів**

Під час використання важко розчинних лікарських речовин у випадку перорального їх призначення раціональною лікарською формою є тонка суспензія; такі лікарські речовини краще всього призначати у вигляді еластичних капсул, заповнених суспензією



Шляхи підвищення розчинності важко розчинних речовин і тим самим біодоступності



За допомогою **солюбілізації** (колоїдної або спряженої розчинності) – процесу самодовільного переходу в стійкий розчин за допомогою ПАР сполук нерозчинних або важко розчинних в даному розчиннику.



Використання **індивідуальних** або **змішаних** розчинників (бензилбензоат, бензиловий спирт, пропіленгліколь, поліетиленгліколь, етилцелюлоза, димексид, гліцерин та ін.).



З використанням гідротропії, яка забезпечує отримання гідрофільних комплексів з органічними речовинами, що містять **електродонорні замісники – полярні радикали**.

Прикладами гідротропних речовин можуть служити:

- ✓ натрію саліцілат,
- ✓ натрію бензоат,
- ✓ гексаметилентетрамін,
- ✓ новокаїн, антипірін,
- ✓ сечовина,
- ✓ гліцерин,
- ✓ амінокислоти,
- ✓ оксікислоти,
- ✓ протеїни та ін.



Шляхи підвищення розчинності важко розчинних речовин і тим самим біодоступності



Шляхом утворення солей та комплексів:

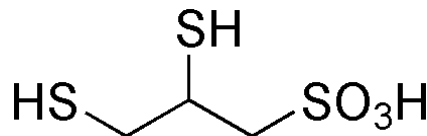
- ✓ **важко розчинні речовини:** основи, кисла форма сполук в лугах або з натрію гідрокарбонатом переходить в легкорозчинну сіль (фенобарбітал, норсульфазол, стрептоцид, осарсол та ін. речовини);
- ✓ **отримання водних розчинів йоду** за допомогою легкорозчинних комплексів йоду з йодидами лужних металів;
- ✓ **для приготування водних розчинів полієнових антибіотиків** (ністатину, леворину та ін.) використовують полівінілпіролідон, з яким вони утворюють комплексні сполуки, пов'язані координаційним зв'язком. Ці комплекси добре розчинні в воді.



Синтетичний шлях – введення в структуру молекули гідрофільних груп:

- ✓ OH,
- ✓ -COOH,
- ✓ CH₂-COOH,
- ✓ -O₃H,
- ✓ -CH₂O₃H.

Приклад: унітіол



На терапевтичну активність лікарських речовин суттєвий вплив чинять:

Оптичні властивості

Серед оптичних ізомерів нема хімічної різниці, але кожен з них повертає площину поляризованого променя в певному напрямку. Незважаючи на те, що хімічний аналіз повністю підтверджує наявність однієї й тієї ж речовини в лікарських препаратах з різними ізомерами, вони не будуть терапевтично еквівалентні

Ступінь іонізації речовини

В залежності від концентрації іонів гідрогену лікарські речовини можуть бути у іонізованій або неіонізованій формі. рН впливає також на розчинність, коефіцієнт розподілення лікарських речовин, мембранний потенціал і поверхневу активність

Наявність в молекулі кристалізаційної води

Безводні лікарські речовини та кристалогідрати мають різну розчинність, що призводить до зміни їх фармакологічної дії. Наприклад, швидше розчиняються безводні форми кофеїну, ампіциліну, теофіліну, в порівнянні з їх кристалогідратами, а значить і швидше всмоктуються

**На основі біофармацевтичних досліджень
доведено, що фізичний стан лікарської
речовини суттєво впливає на терапевтичну
активність лікарського препарату**



Проста хімічна модифікація лікарських речовин та її вплив на терапевтичну дію лікарських препаратів

Одна й та ж речовина може бути використана в якості лікарського засобу у вигляді різних хімічних сполук (**сіль, основа, кислота, ефір, комплексна сполука та ін.**), в яких повністю зберігається відповідальна за фармакологічний ефект частина молекули речовини



Наприклад:

новокаїн – основа і новокаїну гідрохлорид-сіль;

кодеїн – основа і кодеїну фосфат-сіль;

кофеїн – основа і кофеїн-бензоат натрію-сіль;

альгінова кислота та натрієва або кальцієва солі

кислоти альгінової

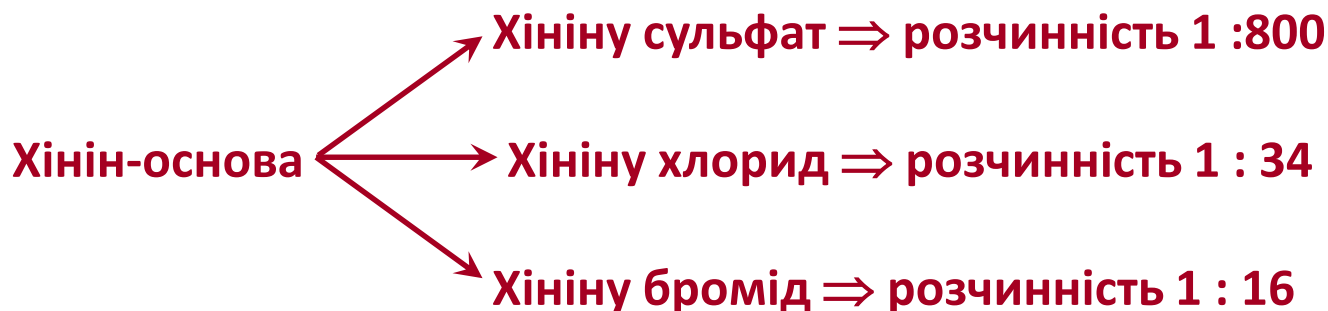


Заміна одних речовин іншими при їх використанні в фармакотерапії здійснюється шляхом перерахунку на молекулярну масу або одиниці дії.

Наприклад: 1,0 кодеїну фосфату – 0,75 кодеїну основи і т.д.

Однак, клінічне застосування простих модифікацій лікарської речовини показує різні результати, обумовлені їх фармакокінетикою.

Ці речовини мають різну фармакокінетику, перед усім швидкість всмоктування, зберігаючи основну дію.



Кислота аскорбінова
[H⁺]



Натрію аскорбінат
[Na⁺]



Препарат, зберігаючи основну функцію вітаміну С, отримує здатність змінювати в більшій мірі електролітний баланс організму і проявляти не характерні для кислоти аскорбінової властивості
(подавляє функцію інсулярного апарату у хворих сахарним діабетом)

Так як проходить явище *висолювання, на ізотонічному розчині неможна готувати розчини:*

- ✓ *етмозіну,*
- ✓ *амфотеріцину Б;*
- ✓ *партусистену;*
- ✓ *гексаметилентетраміну.*

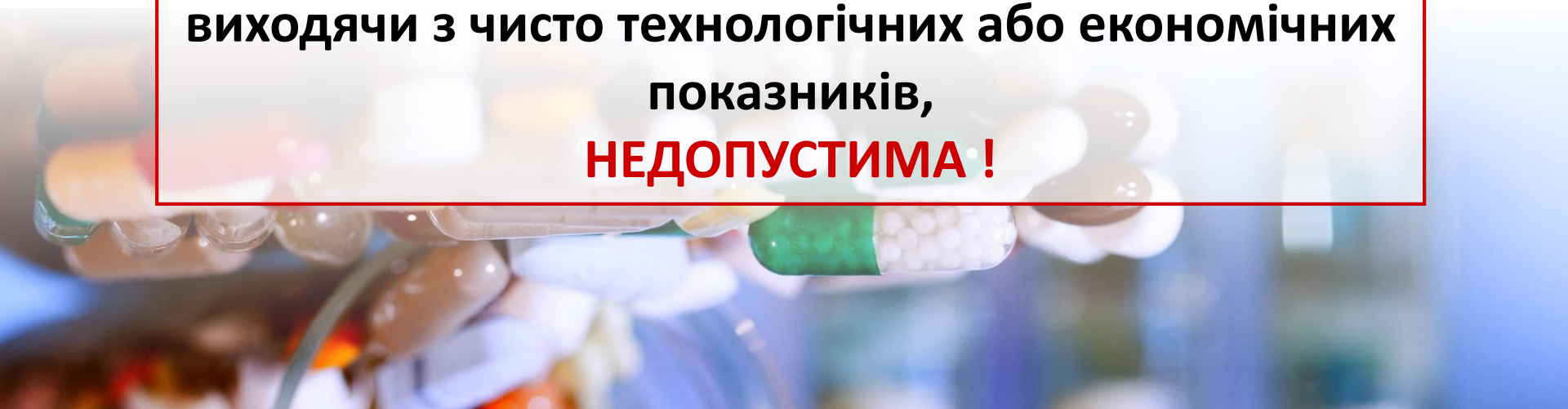
Глюкозу не рекомендують сполучати:

- ✓ *з речовинами лужного характеру ⇒ вона зменшує активність*
- ✓ *еуфіліном;*
- ✓ *гексаметилентетраміном;*
- ✓ *кофеїн-бензоата натрієм та ін. лікарськими препаратами в результаті зміни рН середовища;*
- ✓ *з серцевими глікозидами ⇒ вони легко піддаються гідролізу;*
- ✓ *з есенціале для ін'єкцій ⇒ опалесценція.*



Біофармація приділяє велику увагу вивченню фактору простої хімічної модифікації, так як врахування його впливу на фармакокінетику лікарських речовин дозволяє значно **збільшити ефективність фармакотерапії, зменшити дози лікарських препаратів, різко збільшити стабільність багатьох лікарських речовин та їх препаратів**

На основі біофармацевтичних досліджень
доведено що
**довільна заміна будь-якого йону в молекулі
лікарської речовини,**
виходячи з чисто технологічних або економічних
показників,
НЕДОПУСТИМА !



ДЯКУЮ ЗА УВАГУ!



Національний фармацевтичний університет
вул. Пушкінська, 53, м. Харків, 61002

E-mail: mail@nuph.edu.ua
<https://nuph.edu.ua>