**Содержание**

# Введение

# 1.Последствия недостаточного синтеза коллагена в организме

# 2.Коллаген, как вспомогательное вещество в фармацевтической технологии

# 3.Коллаген в технологии лекарственных форм и его применение

# Заключение

# Список литературы

# Введение

Коллаген – фибриллярный белок, составляющий основу соединительной ткани организма (сухожилие, кость, хрящ, дерма и т. п.) и обеспечивающий ее прочность и эластичность. Коллаген присутствует во всех организмах — от вирусов до многоклеточных. Коллагеновые структуры не обнаружены только у растений. [2]

Ученые долго не могли понять молекулярное строение коллагена. Только в 30-х годах прошлого века появилось первое доказательство того, что коллаген имеет постоянную структуру на молекулярном уровне. С того времени много выдающихся ученых, включая Нобелевских лауреатов, таких как Фрэнсис Крик, Лайнус Полинг, Александр Рич, Ада Йонат, Хелен Берман, Вилеайнур Рамачандран работали над строением мономера коллагена.

Несколько противоречащих друг другу моделей (несмотря на известную структуру каждой отдельной пептидной цепи) дали дорогу для создания троично-спиральной модели, объяснившей четвертичную структуру молекулы коллагена.

Коллаген составляет до 30% общего белкового состава тела млекопитающих. Структурная и химическая стабильность коллагена, его физические особенности обусловлены уникальной организацией трёхспиральной макромолекулы, появлением и образованием трёхмерной сети межмолекулярных связей различной природы.

Аминокислотный состав коллагена отличается от состава всех других белков. Он характеризуется присутствием оксипролина и оксилизина, которые в составе других белков не встречаются. Эти аминокислоты играют необычайно важную роль в стабилизации трёхспиральной конформации молекул белка.

Продуктом денатурации коллагена является желатин. Температура денатурации макромолекулы коллагена близка к температуре фибриллогенеза. Это свойство молекулы коллагена делает ее максимально чувствительной к мутационным заменам.

Синтез коллагена – сложный ферментативный многостадийный процесс, который должен быть обеспечен достаточным количеством витаминов и минеральных элементов. Синтез протекает в фибробласте и ряд стадий вне фибробласта. Важный момент в синтезе – реакции гидроксилирования, которые открывают путь дальнейшим модификациям, необходимым для созревания коллагена. [13]

Катализируют реакции гидроксилирования специфические ферменты. Так, образование 4-оксипролина катализирует пролингидроксилаза, в активном центре которой находится железо. Фермент активен в том случае, если железо находится в двухвалентной форме, что обеспечивается аскорбиновой кислотой (витамин С). Дефицит аскорбиновой кислоты нарушает процесс гидроксилирования, что влияет на дальнейшие стадии синтеза коллагена - гликозилирование, отщепление N- и С-концевых пептидов и др. В результате синтезируется аномальный коллаген, более рыхлый. Эти изменения лежат в основе развития цинги.

В настоящее время описано 28 типов коллагена, которые кодируются более чем 40 генами. Они отличаются друг от друга по аминокислотной последовательности, а также по степени модификации – интенсивности гидроксилирования или гликозилирования. Общим для всех коллагенов является существование одного или более доменов, содержащих тройную спираль и присутствие их во внеклеточном матриксе. Более 90 % всего коллагена высших организмов приходится на коллагены I, II,III и IV типов.

***Актуальность темы.*** Коллагены представляют собой наиболее распространенную группу животных белков. Будучи по своему составу структуральными протеинами, они являются главным органическим компонентом системы поддержки животного организма, костей, хрящей, связок, соединительной ткани и кожи. Кроме того они являются значительным компонентом стенок сосудов, основных мембран, роговиц и некоторых органов тела.

Таким образом, биологическое значение коллагена достаточно велико. Патологические формы и формы деградации коллагена являются причиной ряда заболеваний соединительной ткани и групповым образом обозначаются в качестве коллагеновых заболений (коллагенозов). Эти заболевания характеризуются поражением органов, а именно, суставов, сердца, сосудов, мышечной и кожной ткани. [4]

Коллаген играет важную роль также в процессе старения организма, когда органы, имеющие в качестве главного органическим компонента коллаген, не в состоянии выполнять нормальные физиологические функции.

# 1.Последствия недостаточного синтеза коллагена в организме

**коллаген коллагеновый волокно фармацевтический**

Структурным компонентом соединительной ткани являются коллагеновые волокна, состоящие в основном из коллагена. Основная функция коллагена заключается в том, чтобы поддерживать специфическую структуру органов и тканей в процессе развития организма. Способность коллагена упорядочивать и стабилизировать клетки, с которыми он контактирует, определяется тем, что он сам строго упорядочен и стабилен.

***Биосинтез коллагена*** осуществляется в фибробластах и клетках неисчерченной мышечной ткани в соответствии с генетическим кодом. Информация, передаваемая через мРНК, реализуется в рибосомах в виде полипептидных цепей, которые затем уже внеклеточно претерпевают ряд превращений, ведущих к образованию зрелого нерастворимого коллагена. [9]

Знание этих этапов важно потому, что нарушение каждого из них может проявиться в виде различных заболеваний соединительной ткани наследственного и ненаследственного характера. Мутация гена, кодирующего синтез коллагена, может изменить аминокислотный профиль первичной полипептидной цепи, а это, в свою очередь, может отразиться на прочности всей фибриллы.

При этом следует отметить, что коллагену свойственно особенное соотношение аминокислот и их расположение в цепи. Из всех аминокислот треть приходится на глицин, который занимает каждое третье место в полипептидной цепи. Естественно, что нарушение генетического кода, дефицит материала (глицина) или соответствующего фермента могут привести к нарушению синтеза всей молекулы коллагена.

Образовавшиеся в рибосомах первичные полипептидные цепи (α-цепи) далее проходят еще несколько этапов, четыре из которых можно назвать критическими, потому что нарушение именно их чаще всего приводит к патологическим последствиям.

*I этап – гидроксилирование лизина и пролина*. Присоединение к названным аминокислотным остаткам ОН-групп, необходимое для того, чтобы между тремя первичными аминокислотными цепями, объединенными между собой, возникли ковалентные связи и началась спирализация тройной молекулы. Для осуществления этого этапа необходимо наличие активных лизин - или пролингидроксилазы и кофактора аскорбиновой кислоты.

*II этап – образование альдегидных группировок в результате дезаминирования лизина и оксилизина*. Альдегидные группировки двух соседних а-цепей, взаимодействуя между собой, образуют поперечные ковалентные связи, необходимые для дальнейшей стабилизации молекул коллагена.

Поперечные связи особенно нужны там, где одна фибрилла заканчивается и начинается другая и где они примерно на протяжении 1/4 длины накладываются одна на другую. Для осуществления второго этапа синтеза коллагена необходимо присутствие лизиноксидазы и меди в качестве кофактора.

*III этап – гликозилирование коллагена*. Молекула коллагена всегда содержит некоторое количество углеводов в виде глюкозы или гликозилгалактозы. Эти углеводы присоединены к гидроксилизину. Реакция катализируется двумя ферментами – галактозилтрансферазой и гликозилтрансферазой. Присоединения углеводов играет роль в транспорте готовых молекул коллагена из фибробластов в межклеточное пространство, для их укладки и для дальнейших конформационных изменений. [12]

*IV этап – секреция коллагена в интерцеллюлярный матрикс*. После того как коллаген прошел первые этапы синтеза и образовались тройные спирали, последние покидают клетку. Этот процесс затрудняется, если нарушено гидроксилирование пролина и лизина.

Контроль за синтезом коллагена осуществляется на всех его этапах. В рибосомах этот процесс ограничивается количеством свободного оксипролина. На последующих этапах он зависит от специфических ферментов, обеспечивающих гидроксилирование и гликозилирование. На масштабы внутриклеточного синтеза коллагена влияет также его количество, находящееся вне клеток. В этом отношении определенное значение имеют теплопептиды, то есть неспирализованные концы проколлагена, отщепляемые при созревании. В их действии на синтез коллагена в клетке наблюдается обратная зависимость, то есть чем больше полипептидов вне клетки, тем меньше синтез.

Из неспецифических факторов, влияющих на синтез коллагена, следует назвать ионы кальция, железа, α-кетоглутарат, аскорбиновую кислоту. *Цинга* всегда ассоциируется с нарушением коллагенового метаболизма. В клеточных культурах скорбутных животных накапливается незрелый коллаген. Тот факт, что для реакции гидроксилирования требуется а-кетоглутарат, говорит о связи между синтезом коллагена и энергетикой клетки.

Коллаген после его секреции становится неотъемлемой частью межклеточного вещества. В регуляции синтеза коллагена принимают участие также гормоны. В экспериментах с применением радиоактивных изотопов показано, что у гипофизэктомированных животных синтез коллагена снижается. Кроме того, снижается сопротивление сухожилий к растяжению.

Выше было сказано, что биосинтез коллагена и последующее образование фибрилл и волокон соединительной ткани – сложный, многоступенчатый процесс. Исследование показали, что гидроксилирование пролина и лизина осуществляется специальными ферментами в присутствии атмосферного кислорода, ионов железа, аскорбиновой кислоты и α-кетоглутората, как активатора ферментов. Нарушение этого процесса, в случае блокады или недостатка вышеперечисленных факторов, приводит к синтезу атипичного, легко разрушающегося коллагена. [17]

Так, недостаток витамина С тормозит гидроксилирование пролина и лизина и служит причиной такого тяжелого заболевания, как цинга. В случае других нарушений синтеза коллагена возникают такие заболевания, как *ревматоидный артрит, остеоартроз, склеродермия* и ряд других не менее тяжелых заболеваний

Нарушения синтеза коллагена лежат в основе таких наследственных заболеваний, как дерматоспораксис у животных, *латиризм, синдром Элерса-Данлоса, врожденный остеогенез* (болезнь стеклянного мужчины, врожденный рахит, врожденная ломкость костей), *болезнь Марфана*. Характерным проявлением этих заболеваний является повреждение связочного аппарата, хрящей, костной системы, наличие пороков сердечных клапанов.

Болезни коллагена, в том числе так называемые коллагенозы, возникают из-за множества причин. Это возможно из-за мутации в гене, приводящей к изменению формы коллагеновой молекулы, или ошибки в пострансляционной модификации коллагена. Также болезни могут быть вызваны недостатком или «неправильной работой» ферментов, вовлеченных в биосинтез коллагена – дефицит ферментов гидроксилирования, гликозилтрансфераз, N-проколлагеновой и С-проколлагеновой пептидаз, лизилоксидаз с последующим нарушением поперечных сшивок, дефицит меди, витаминов В6, C. При приобретенных болезнях, таких как цинга, восстановление баланса ферментов до нормального может привести к полному излечению.

Практически любая генная мутация, ведет к утрате или изменению функций коллагена, что, в свою очередь, отражается на свойствах тканей и органов. Генные мутации в коллагеновом домене могут привести к изменению формы тройной спирали, путем вставки/делеции аминокислоты или замены Gly на другое основание.

Мутации в неколлагеновых доменах могут привести к неправильной сборке α-цепей в надмолекулярные структуры (фибриллы или сети), что также ведет к утрате функций. Мутантные a-цепи способны образовывать трех-спиральный комплекс с нормальными a-цепями. В большинстве случаев, такие комплексы не стабильны и быстро разрушаются, однако такая молекула может и нормально выполнять свою роль, если не затронуты функционально важные области. Большинство болезней, вызванных мутациями в коллагеновых генах, являются доминантными. [7]

# 2.Коллаген, как вспомогательное вещество в фармацевтической технологии

Перспективным вспомогательным веществом в технологии мазей, суппозиториев, растворов для инъекций, глазных лекарственных пленок и других лекарственных форм является коллаген. Предполагается, что лекарственное вещество, попадая в «петли» молекул коллагена, образует соединение – включение типа клатратов, обеспечивая тем самым пролонгированное действие.

Вспомогательные вещества должны отвечать основному требованию – раскрыть всю гамму фармакологических свойств препарата, обеспечить оптимальное действие лекарственного вещества. Правильный выбор вспомогательных веществ позволяет снизить концентрацию лекарственного вещества при сохранении терапевтического эффекта.

Одна из перспективных задач в технологии лекарств – это поиск новых вспомогательных веществ из числа биоадекватных природных полимеров. Такие вспомогательные вещества близки по структуре тканям и жидкостям организма, могут легко метаболизироваться и утилизироваться организмом. [1]

Кроме того многие белки понижают токсичность ряда лекарственных веществ, что позволяет вводить эти препараты в значительно большей дозе. В качестве такого биоадекватного полимера целесообразно использовать коллаген, наиболее распространенный и доступный белок животного мира.

Медико-биологические свойства коллагена – способность ускорять заживление ран, усиливать адгезию тромбоцитов и вызывать гемостаз и другие свойства при отсутствии антигенности обусловили его широкое применение в реконструктивной хирургии.

Физико-химические свойства и изменчивость их в зависимости от содержания белка, влаги, рН среды, наличия сшивающих агентов, различных электролитов и других веществ, температуры позволяют изучать коллаген в качестве вспомогательного вещества в технологии различных лекарственных форм.

Введение в фармацевтическую технологию нового вспомогательного вещества требует, прежде всего, наличия его стандартной субстанции. С этой целью для получения лекарственных форм на основе коллагена разработаны и ***стандартизированы следующие субстанции:***

- 2%-ный раствор коллагена

- масса коллагеновая

- коллаген сухой фармацевтический.

*Раствор коллагена 2%-ный* представляет собой продукты растворения в 0,2 – 0,5м уксусной кислоте щелочно-обработанной дермы крупного рогатого скота. Молекулы коллагена в этом растворе сохраняют характерную для нативного белка трехспиральную структуру и находятся в форме димеров, тримеров и т. д., температура денатурации 44°, характеристическая вязкость 12 – 16 дл/г, изоэлектрическая область осаждения находится в интервале рН 4,2 – 8,5 в зависимости от ионной силы. Уксусная кислота обладает бактерицидными свойствами, и при концентрации более 0,25м растворы коллагена сохраняют свойства при комнатной температуре длительное время.

*Масса коллагена* – это механически диспергированная нейтральная щелочно-обработанная дерма с концентрацией белка – 6 – 10%. Сохраняют ее в замороженном состоянии; она легко растворяется в уксусной кислоте и обладает всеми свойствами раствора коллагена. [19]

*Коллаген сухой фармацевтический* – это лиофильно высушенная и дополнительно размельченная до мелких волоконец масса коллагена. Он легко регидратируется в водно-солевых растворах с образованием соответствующих субстанций.

Вспомогательные вещества в технологии лекарств должны нести определенные ***формообразующие функции***. С этой точки зрения изучены реологические, поверхностно-активные (отношение к жирам, нерастворимым порошкам) и пленкообразующие свойства диспергированного коллагена.

*Реологические свойства* слабо кислых и слабо щелочных дисперсий коллагена были изучены с помощью вискозиметра при скорости деформации сдвига в диапазоне 0,2–1,3 • 10-3 с-1. Дисперсии коллагена при концентрации белка выше 1,5% представляют тиксотропные вязкопластичные системы, течение которых начинается после приложения некоторого напряжения сдвига. Реологические свойства дисперсий коллагена близки к таковым основ, применяемых в технологии мазей и линиментов (Тенцова А. И., Грецкий В. М.).

Для оценки *поверхностно-активных свойств* дисперсий коллагена Определяли их способность совмещаться с различными жирами и порошкообразными веществами, нерастворимыми в воде. Установили, что диспергированный коллаген в концентрации выше 0,5% образует стойкие эмульсии типа M/B с рыбьим жиром, персиковым, подсолнечным, облепиховым, вазелиновыми маслами. Эмульсии, полученные механическим и ультразвуковым диспергированием, не расслаиваются в течение года, обладают вязко-пластическими свойствами, при небольших усилиях равномерно распределяяются на поверхности кожи и слизистых оболочек.

Высоковязкие дисперсии коллагена являются хорошими стабилизаторам и суспензионных систем. Они хорошо совмещаются с гидрофильными (костный порошок) и гидрофобными (стрептоцид) веществами, 1,6 – 2,5% – ные дисперсии коллагена способны инкорпорировать до 600% (на сухой белок) костной муки или стрептоцида. Образуемая суспензионная система устойчива в течение длительного времени. [3]

*Диспергированный коллаген обладает выраженной пленкообразующей способностью*. При сушке на воздухе или в обезвоживающей среде тонкого слоя дисперсии получают прозрачные нехрупкие пленки. После замораживания с последующей сублимацией растворителя получали высокопористые структуры – губки, плотность которых зависела от исходной концентрации белка.

Результаты исследования реологических, поверхностно-активных, пленкообразующих свойств диспергированного коллагена указывают на перспективность применения его в качестве вспомогательного вещества в технологии мягких, жидких и твердых лекарственных форм.

На основе стандартных субстанций с учетом их физико-химических свойств и применением различных технологических приемов получены и изучены такие лекарственные формы, как губки, плеши, порошки, мази, растворы.

Одним из критериев оценки влияния вспомогательного вещества на активность готового лекарственного средства является определение его способности высвобождать лекарственный препарат из лекарственной формы. В опытах in vitro (метод диализа через полупроницаемую мембрану) установлено, что лекарственные препараты, не имеющие электрически заряженных групп, не взаимодействуют с коллагеном (не образуют прочных связей) и практически полностью диффундируют из лекарственной формы в диализную среду. [5]

Пролонгированный эффект действия этих лекарственных препаратов определяется в основном лекарственной формой на основе коллагена и структурной стабильностью в ней коллагена. В случае химического взаимодействия коллагена с лекарственным веществом или введения в коллагеновую основу биологически активных веществ высокой молекулярной массы возможно более длительное их высвобождение, связанное со скоростью лизиса коллагена в организме.

Все изложенное позволяет заключить, что коллаген по физико-химическим и биологическим свойствам может быть использован в качестве вспомогательного вещества в технологии различных лекарственных форм.

# 3.Коллаген в технологии лекарственных форм и его применение

Уникальная молекулярная структура коллагена, наличие на его поверхности большого количества активных функциональных группировок позволяют использовать его в качестве матрицы для иммобилизации различных биологически активных и лекарственных веществ.

Преимущество коллагена перед синтетическими полимерами, применяемыми с этой целью, заключается в том, что он полностью утилизируется организмом. [16]

Вследствие обратимости связей коллаген в комплексах при введении в макроорганизм способен подвергаться лизису, а возможность регулирования скорости лизиса применением дубящих веществ позволяет создавать пролонгированные лекарственные препараты с различными сроками действия.

К настоящему времени наиболее изучены комплексы коллагена со многими веществами. К примеру, в *комплексе коллагена с гепарином* установлено, что пролонгированный антикоагуляционный эффект связан с существованием достаточно прочного коллаген-гепаринового комплекса. После растворения в крови имеются агрегаты-молекулы гепарин-коллагена, которые функционируют достаточно активно до тех пор, пока полностью не деградирует белковая часть комплекса, после чего гепарин инактивируется обычным путем.

Важное значение имеют *взаимодействие коллагена с антибиотиками*. Коллаген не только пролонгирует действие антибиотиков, но в ряде случаев снижает их токсичность. Есть также сведения об иммобилизации ферментов на коллагене. Так, описан метод иммобилизации уреазы на порошках коллагена, модифицированных дезаминированиеам, метилированием и сукцинированием.

В последние годы работы ряда ученых были направлены на создание *комплексов коллагена с нейролептическими свойствами*. В этой области заслуживает внимания комплекс, созданный на основе β-фенил-γ-аминомасляеой кислоты и коллагена. [21]

В качестве геля для пролонгированных лекарственных препаратов чаще используют растворы высоко молекулярных соединений различной концентрации, что позволяет регулировать время пролонгирования. К таким веществам относятся метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и натрий карбоксиметилцеллюлоза (1%), поливинилпирролидон, коллаген и другие высоко молекулярные соединения, (пример – глазные капли в виде 10% раствора сульфацил натрия, пролонгированные 1% метилцеллюлозы).

Недавно была создана лекарственная форма аминазина на коллагене, обладающей пролонгированным антистрессовым действием. Иммобилизацию проводилась методом включения в гель, который позволяет максимально сохранить нативность иммобилизованного соединения, защищает его от воздействия внешней среды и микроорганизмов.

Препарат был получен путем введения сухого аминазина в продукты растворения коллагена, полученные из сухожилий крупного рогатого скота методом предварительной щелочно-солевой обработки с последующим растворением в уксусной кислоте. Аминазин добавляли из расчета 25мг на 1мг 1%-ного коллагенового геля. Характер взаимодействия коллагена с аминазином определяли с помощью дифференциально-термического анализа.

Установлено, что термограмма денатурации полученного препарата до температуры 37° в основном совпадает с термограммой денатурации ПРК. Температура денатурации в том и другом случае была равна 34°, то есть термостабильность коллагена в препарате не изменялась, что свидетельствует об отсутствии достаточно прочных связей его с аминазином при использовании указанного метода иммобилизации.

Полученные результаты подтвердились и при испытаниях действия препарата in vivo. По сравнению с чистым аминазином полученный препарат медленнее всасывается и обладает значительно меньшей токсичностью, что можно объяснить применением в качестве растворителя более вязкого вещества – коллагена. [6]

Коллаген представляет собой белок соединительной ткани, который получают из кожи крупного рогатого скота. В воде он набухает с образованием гелей. Коллаген способен к солюбилизации лекарственных веществ, имеющих в своем составе аминокарбоксильные группы. Преимущества основы заключаются в том, что она полностью абсорбируется и утилизируется при введении в организм, стимулирует процессы регенерации поврежденных тканей, обладает большой сорбционной и слабой антигенной способностью, не имеет токсических и канцерогенных свойств. В фармации используют в основном 2 – 3%-ные (для глазных мазей) гели для лечения ран.

В медицине на основе коллагена были разработаны различные средства *для быстрой остановки кровотечений* (средства местного гемостаза), *для лечения ран, ожогов, трофических язв, пролежней*, а также лекарственные формы (мягкие и жидкие), *специальные пластыри и губки* (губка гемостатическая коллагеновая, губка коллагеновая с метилурацилом, губка коллагеновая с сангвиритрином и др.).

Повышенное содержание аминокислот в коллагене гарантирует быстрое восстановление тканей и их укрепление. Но есть некоторая особенность, белок коллаген плохо усваивается организмом человека, а особенно модифицированный белок.

Лишь с использованием метода расщепления молекулы коллагена, образуется «активный» гидролизованный коллаген, который максимально усваивается организмом. Благодаря данному методу появляется максимально сбалансированный комплекс аминокислот, которые участвуют в развитии и восстановлении тканей. Препараты на основе гидролизованного коллагена могут улучшить иммунную систему, вывести токсины, замедлить процессы старения, восстановить ткани при больших нагрузках и пр.

Все чаще *гидролизованный коллаген входит в состав БАД*ов. Данные препараты предназначены для укрепления связок и суставов, для повышения эластичности кожи, а также для укрепления ногтей, волос. Гидролизованный коллаген показан при высоких нагрузках, в качестве дополнения к питанию при занятиях спортом, а также после травм. Такие препараты весьма часто назначают в послеоперационный период. [18]

Коллаген широко используется в косметике в качестве увлажнителя, поскольку он обладает высокой способностью впитывать воду. В косметике используется ***три вида коллагена***:

- растительный - из протеина пшеницы;

- животный - из кожи крупного рогатого скота;

- морской - из кожи рыб.

*Коллаген животного происхождения* считается наименее эффективным, поскольку он не обладает способностью проникать в клетки кожи. По этой причине косметика с коллагеном данного вида будет соответственно наименее эффективной.

Косметика, содержащая *растительный коллаген*, является очень эффективной, однако и достаточно дорогой, поскольку добывать коллаген данного вида намного сложнее, чем животного вида. Растительный коллаген прекрасно усваивается кожей.

Косметика, содержащая *морской коллаген*, также является эффективной, в виду того, что сам морской коллаген по своей структуре очень похож на наш собственный. Однако есть одно но, косметика с данным видом коллагена способная вызвать аллергическую реакцию.

*Коллаген и его гидролизаты часто входят в рецептуры разнообразных кремов и эликсиров* как влагоудерживающие и питательные компоненты. Эффективность таких косметических средств объясняется тем, что гигроскопическая коллагеновая пленка действует наподобие влажного компресса. А значит, снижается трансэпидермальная потеря воды кожей.

Благодаря гигроскопическим свойствам коллагена повышается влажность рогового слоя кожи, что дает основания считать косметический крем или эликсир с коллагеном надежным защитным средством, а, следовательно, геронтопротектором. Действие активных компонентов косметических средств на основе коллагена:

- стимулируют коллагеновый синтез, делают кожу мягкой и эластичной;

- разглаживают морщины, выглаживают кожу;

- стимулируют активность кожи;

- стимулируют натуральную регенерацию кожи, регулируют процессы оживления ороговевшей кожи;

- увлажняют;

- разглаживают и осветляют кожу.

*Инъекционные растворы коллагена* стали первым биологическим препаратом для заполнения морщин. Они не устарели и не потеряли актуальности до сих пор, широко применяются, в том числе и в комбинации с другими методиками. [8]

Инъекционный коллаген является идеальным средством для разглаживания тонких морщинок над верхней губой. Для коррекции тонких морщин в уголках глаз также можно применять инъекционный коллаген.

Перспективная форма – *интраокулярные лекарственные пленки*, получаемые на основе коллагена с гентамицина сульфатом и тримекаином. Они подшиваются в переднюю камеру глаза при хирургических операциях, постепенно высвобождая лекарственные вещества. Глазные лекарственные пленки полностью растворяются на десятые сутки.

Пролонгирующее действие интраокулярных и глазных пленок на основе коллагена подтверждено экспериментальными исследованиями, предложено использовать пленки с различными лекарственными веществами. Приоритет в развитии исследований по использованию коллагена в технологии лекарственных форм подтвержден различными авторскими свидетельствами.

При подогревании влажного коллагена на определенную температуру происходит выраженное структуральное изменение, сопровождаемое повышенным набуханием и наличием измененных физико-химических свойств.

Данный видоизмененный коллаген не обладает стойкостью к обыкновенным протеазам и находится на гораздо более низкой ступени конфигурации. Речь идет о желатине. В широком смысле слова желатин служит для обозначения растворимых и нерастворимых продуктов, хотя для потребностей технической практики название желатин применяется лишь для обозначения растворимых продуктов, обладающих большей вязкостью и более светлой окраской по сравнению с клеем. [10]

Превращение коллагена в желатин обычно происходит при температуре около 60°C, однако оно зависит от кислотно-щелочного равновесия (рН), ионной силы, состава раствора и степени ковалентного сетчатого прорастания коллагена. Вследствие этого превращения меняется конформация полипептидных цепочек, одновременно освобождается энергия связей и возрастает энтропия.

Данное превращение является преимущественно необратимым, после охлаждения кристаллическая конформация уже произвольно не восстанавливается, хотя структура все же до некоторой степени выказывает реверсивный характер. Макроскопически тепловое превращение наиболее выраженным способом проявляется тем, что осевая длина коллагеновых волокон сокращается на 1/3 – 1/4 часть их первоначальной длины. Температура, при которой наблюдается первое стягивание длины, обозначается в качестве температуры стягивания. Эта температура на 5 вплоть до 15°C ниже температуры фазового превращения.

Первоначально упорядоченная коллагеновая структура в результате влияния трансформации меняется на неупорядоченное состояние. Это вызвано тем, что в большинстве случаев коллагеновое состояние стабилизуется лишь слабыми нековалентными связями (водородной, полярной, гидрофобными контактами и т.д.), которые является теплочувствительными и при подогреве их связующая энергия понижается. Повышение температуры ведет к такому состоянию, когда обе величины находятся в равновесии и дальнейшее повышение температуры вызывает внезапное крушение упорядоченной структуры.

Модификация коллагеновой структуры, вызывающая образование термически постоянных, например, ковалентных поперечных связей, приводит к выраженному сдвигу температуры трансформации в область высших величин. Если коллаген денатурируют в присутствие веществ, понижающих энергии стабилизующих связей, например, мочевины, то температура трансформации понижается. Если понижение настолько велико, что трансформация типа коллаген-желатин наступает уже при нормальной температуре, то речь идет о так называемом химические индуцированном превращении в желатин. [14]

При температуре подогрева происходит лишь незначительное растворение нормального коллагена физиологически зрелой коллагенной ткани. Это вызвано ковалентным сетеообразованием, которое наступает в процессе старения. На изменение энтальпии в данном превращении типа коллаген – желатин уходит до 65 Дж г -1 сухого коллагена.

Общая энтропия составляет порядка 0,2 Дж K-1 g-1, однако из этой величины лишь приблизительно 7,5 . 10 -5 Дж К-1 g-1 приходится на изменение конформации главных цепочек, и главная доля, следовательно, расходуется на повышение объема коллагеновой полимерной сети, возрастание смесительной энтропии. Таким образом, вода играет важную роль при трансформации коллагена в желатин. Данное превращение в сухом состоянии не наступает даже при таких температурах, которые ведут к пиролитическому разложению протеинов.

*Раствор желатина*. Желатин представляет собой продукт частичного гидролиза коллагена, содержащегося в хрящах и костях животных. Почти бесцветные или слегка желтоватые гибкие листочки или куски. В холодной воде сильно набухает и размягчается, в горячей воде растворим.

Rp.: Gelatinae 20,0

Aquae destillatae 200,0

Misce. Da. Signa. Для клизмы

Желатин измельчают, заливают в фарфоровой чашке водой и оставляют на 2 – 3 ч для набухания. Затем нагревают при помешивании на водяной бане при температуре 40 – 50° до полного перехода желатина в раствор,

Желатин также используют для изготовления гидрофильных гелей. Гели содержат от 1 до 3% желатина, до 30% глицерина и 70-80% воды. Его также используют для приготовления защитных паст. В косметических мазях, предназначенных для жирной кожи лица или для рук, количество желатина не должно превышать 3%. [11]

Желатин-глицериновые гели как основу для мазей и суппозиториев изготавливают в концентрации по массе следующим образом. В тарированной фарфоровой чашке желатин заливают водой и оставляют для набухания при комнатной температуре на 45 – 60 мин. К набухшему желатину добавляют глицерин и нагре вают на водяной бане не выше 55 – 60°С до получения прозрачно го раствора вязкой консистенции.

Rp.: Papaverini hydrochloride 0,5

Euphyllini 1,5

Massae gelatinosae q.s. ut fiat supp. №10

M.D.S. По 1 суппозиторию на ночь.

Масса 1 свечи – 3,0. Количество суппозиторнгой массы: 3,0 х 10 = 30,0

Масса лекасртвенных веществ: 0,5 + 1,5 = 2,0

2,0 – 30,0

Х – 100,0 х = 6,7 С% лекарственных веществ больше 5 %, значит надо учитывать объем, занимаемый лекарственными веществами.

Расчеты жировой основы:

1/Еж папаверина гидрохлорида = 0,63

1/Еж эуфилдина= 0,8

М ж.о. = 3 х 10 – 0,63 х 0,5 – 1,5 х 0,8 = 28,5

М жел. – глиц. основы = 28,5 х 1,21 = 34,49

Состав основы: желатина 1 часть

глицерина 5 части

воды 2 частей

8 частей

Желатина: 34,49 – 8 ч

х – 1 ч х = 4,31

Воды: 34,49 – 8ч

х - 2 ч х = 8,62

Глицерина: 34,49 – 8,62 – 4,31 = 21,56

Технология:

Желатин заливаем водой на 30 минут, добавляем глицерин, нагреваем до растворения. В основе растворяют эуфиллин и добавляют измельченный папаверина гидрохлорид. Перемешивают и разливают в охлажденные и смазанные вазелиновым маслом формы. Ставят в холодильник. [15]

# 

# Заключение

Коллаген выполняет множество функций в организме человека. Он защищает ткани от механических повреждений. Такая защитная функция возможна благодаря прочному строению волокон коллагена. Коллаген участвует во взаимодействии на межклеточном и межтканевом уровне.

Коллаген поддерживает активную жизнедеятельность слоя эпидермиса. Но главная задача коллагена – восстановительная функция - в случае повреждения участка кожи или мышцы, принимать участие в скорейшем восстановлении и обновлении клеток. Как видим, роль этого белка весьма велика. [20]

Но, как уже было сказано, процессы старения неотвратимы, и синтез коллагена замедляется, результатом этого становится:

- старение кожи;

- боли в суставах;

- недомогание;

- быстрая утомляемость;

- ломкость сосудов;

- мышечное напряжение;

- ослабление костной структуры;

- снижение двигательной активности;

- ухудшение общего состояния.

Нарушения синтеза коллагена лежат в основе многих заболеваний. Коллаген используют в медицине, в косметической и пищевой промышленности. В медицине, в результате долгих исследований, на основе коллагена были разработаны различные средства для остановки кровотечений, для лечения ран, трофических язв, а также специальные пластыри и губки.

# Список литературы

1.http://pharm-referatiki.ru/fa/docman/farmatsevticheskaya-tehnologiya/programma-po-aptechnoy-tehnologii-lekarstv-dlya-podgotovki-studentov/details.html

2.http://revolution./medicine/

3.www.medvestnik.iatp.by/doc\_2005/mv\_52/day\_spravk.html

4.www.provizor.ru/modules.

5.Агжихин И.С. Технология лекарств. – М.: Медицина, 1980

6.Вспомогательные вещества, используемые в технологии мягких лекарственных форм (мазей, гелей, линиментов, кремов) (обзор) / О. А. Семкина, М. А. Джавахян, Т. А. Левчук и др. // Химико-фармацевтический журнал: научно-технический и производственный журнал. - 2005.

7.Гендролис Ю.А. Глазные лекарственные формы в фармации. – М.: Медицина, 1988.

8.Государственная Фармакопея СССР. XI изд., вып. 2. – М.: Медицина, 1990.

9.Государственный реестр лекарственных средств. – М.: Бюро по регистрации лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения МЗ РФ. 2002.

10.Губин М.М. Изготовление лекарственных средств в условиях аптечного производства // Новая аптека. — 2002. — №1.

11.Кованова В. В., Сыченикова И. А. Коллагенопластика в медицине. Москва, «Медицина» 1978.

12.Кондратьева Т.С., Иванова Л.А. и др. Технология лекарственных форм / Под. ред. Т.С. Кондратьевой. В 2-х томах, т. 1. – М.: Медицина, 1991.

13.Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. М.: Издательский центр «Академия», 2004. – 464 с.

14.Мазуров В. И. Биохимия коллагеновых белков. Москва, "Медицина", 1974

15.Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов на Дону: Медицина, 2002 – 448с.

16.Руководство к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарственных форм /И.М.Перцев, Р.К.Чаговец – К.: Вища шк. Головное изд-во, 1987.

17.Синев Д.Н., Марченко Л.Г., Синева Т.Д. Справочное пособие по аптечной технологии лекарств. – СПб.: СПХФИ, 1992.

18.Справочник фармацевта. - М.: Медицина, 1981.

19.Технология лекарственных форм / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Е.Т. Чижова; Под ред.И.И. Краснюка и Г.В. Михайловой. – М.: издательский центр «Академия», 2004. – 464с.;

20.Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм: Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов) / И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова, Г.П. Матюшина, Т.В. Денисова, О.Н. Григорьева, В.И. Скляренко; Под ред. И.И. Краснюка. – М.: издательский центр «Академия», 2005. – 44 печ. л.;

21.Фармацевтическая технология: учебное пособие /Под ред. В.И.Погорелова. – Ростов н/Д: Феникс, 2002.