**Министерство здравоохранения и социальной защиты ПМР.**

**НОУ МО «Тираспольский межрегиональный университет»**

**Фармацевтический факультет.**

**Специальность: Фармация 060108.65.**

**Курс V.**

**Курсовая работа по Фармацевтической химии.**

**Студентки: Котович Ольги**

**Группа ФП-502**

**Тема: «Способы стерилизации растворов»**

**Научный руководитель: Тряпицына Т.П**

**Бендеры 2010.**

Содержание

Ведение

Цель

Задачи

Глава 1.

* 1. Биодоступность.
  2. Биодоступность пероральных препаратов
  3. Механизмы всасывания
  4. Всасывание
  5. Распределение
  6. Выведение

Глава 2.

2.1 Особенности всасывания витаминов и микроэлементов

2.2 Изучение биоэквивалентности как одного из видов клинического исследования

2.3 Полиморфизм лекарственных веществ. Развитие представлений о полиморфизме лекарственных и биологически активных веществ

2.4 Влияние полиморфизма и псевдополиморфизма на фармакотехнологические и биофармацевтические свойства лекарственных веществ

2.5 Относительная стабильность полиморфных модификаций и ее влияние на биодоступность лекарственного вещества

Глава 3.

Вывод

Список литературы

**Введение.**

При огромном количестве лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке, огромное значение уделяется созданию именно тех препаратов, которые будут быстрее усваиваться в организме и как можно быстрее, оказывать фармакологический эффект.

Это не простая задача, так как лекарство само по себе содержит огромное количество компонентов, которые могут либо улучшать всасываемость препарата в организме, либо наоборот нарушать ее. Фармацевтическая промышленность всегда в поисках именно того препарата который будет оказывать свой эффект непосредственно в очаге болезни. К примеру, пусть это будет препарат, применяемый при онкологическом заболевании. Необходимо чтобы этот препарат попадал именно в очаг заболевания непосредственно в саму опухоль и оказывал именно там фармакологический эффект. Последние разработки в этой области дают свои результаты. Так биологической промышленностью получены уникальные виды микроорганизмов из водорослей северного моря, которые действуют как транспортные системы по доставке лекарственного препарата непосредственно в очаг заболевания. В Америке из яда скорпиона выделен белок, который в составе с радиоактивным йодом (I 134) дают положительные результаты в лечении рака. Так как белок работает как транспортная система, которая доставляет радиоактивный йод в очаг заболевания. Сам же прием препарата йода не дает такого результата, так как йод не доходит до очага и не усваивается в ЖКТ.

Поэтому важно чтобы препарат обладал необходимой биодоступностью.

Это необходимо для усвоений и всасывания его в организме больного. Если же препарат не будет обладать необходимой биодоступностью, он просто не нужен будет на рынке и его вытеснят более активные и продуктивные препараты фирм. Целесообразно и важно создавать препарат который будет действительно помогать и оказывать задуманный фармакологический эффект.

**Целью**: Целью курсовой работы является изучение биодоступности лекарственных веществ и факторы, влияющие на биодоступность.

**Задачи:**

1. Понятие биодоступности ее роль и значение в медицине.
2. Биодоступность конкретных лекарственных препаратов.
3. Особенности биодоступности при изучении новых видов лекарственных препаратов.

**ГЛАВА 1.**

**1.1 Биодоступность.**

Биодоступность (обозначают буквой F) в фармакокинетике и фармакологии — величина введенной дозы неизмененного лекарства, которая достигла системного кровообращения, и которая является одной из важнейших фармакокинетических характеристик лекарственного средства. При внутривенном введении биодоступность лекарства составляет 100 %. Если же данное вещество введено другими путями (например, перорально), то его биодоступность уменьшается, в результате его неполного всасывания и метаболизма, которому это лекарственное средство подвергается в результате первого прохождения.

Биодоступность является также одним из существенных параметров, применяемых в фармакокинетике, учитываемых при расчете режима дозирования для путей введения лекарственных средств, отличающихся от внутривенного. Определяя биодоступность некоторого лекарства, мы характеризуем количество терапевтически активного вещества, которое достигло системного кровотока и стало доступно в месте приложения его действия .

Абсолютная биодоступность — это отношение биодоступности, определенной в виде площади под кривой «концентрация-время» (ППК) активного лекарственного вещества в системном кровотоке после введения путем, иным, чем внутривенный (перорально, ректально, чрезкожно, подкожно), к биодоступности того же самого лекарственного вещества, достигнутой после внутривенного введения. Количество лекарственного вещества, всосавшегося после невнутривенного введения, является лишь долей от того количества лекарства, которое поступило после его внутривенного введения. Такое сравнение возможно лишь после проведения уподобления доз, если применяли разные дозы для разных путей введения. Из этого следует, что каждую ППК корректируют путем деления соответствующей дозы.

В целях определения величины абсолютной биодоступности некоторого лекарственного вещества проводят фармакокинетическое исследование с целью получения графика «концентрация лекарственного вещества по отношению ко времени» для внутривенного и невнутривенного введения. Другими словами, абсолютная биодоступность — это ППК для откорректированной дозы, когда ППК, полученное для невнутривенного введения, разделено на ППК после внутривенного введения (вв). Формула расчета показателя F для некоторого лекарственного вещества, введенного перорально(по), выглядит следующим образом.

[ППК]по\* ДОЗАвв

F= ──────────────

[ППК]вв\* ДОЗАпо

Лекарство, введенное внутривенным путем, имеет величину биодоступности, равную 1 (F=1), тогда как лекарственное вещество, введенное другими путями, имеет величины абсолютной биодоступности меньше единицы.

Относительная биодоступность — это ППК определенного лекарства, сравнимая с другой рецептурной формой этого же лекарства, принятой за стандарт, или введенной в организм другим путем. Когда стандарт представляет внутривенно введенный препарат, мы имеем дело с абсолютной биодоступностью.

Факторы, которые влияют на биодоступность. Абсолютная биодоступность некоторого лекарственного средства, введенная несосудистым путем, обычно меньше единицы (F ‹ 1,0). Разные физиологические факторы уменьшают биодоступность лекарств до их попадания в системный кровоток. К числу таких факторов относятся:

физические свойства лекарственного средства, в частности, гидрофобность, степень диссоциации на ионы, растворимость),

лекарственные формы препарата (немедленное высвобождение, применение вспомогательных веществ,

методы производства, измененное — замедленное, удлиненное или длительное высвобождение,

введено ли лекарственное средство натощак или после приема пищи,

различия в течение суток,

скорость опорожнения желудка,

индуцирование/ингибирование другими лекарственными средствами или пищей.

взаимодействие с другими лекарствами (антацидами, алкоголем, никотином),

взаимодействие с отдельными продуктами питания (грейпфрутовый сок, помело, клюквенный сок).

белки-переносчики, субстрат для белка-переносчика (напр., P-гликопротеин).

состояние желудочно-кишечного тракта, его функция и морфология.

Индуцирование ферментами проявляется в виде увеличения скорости метаболизма, напр., фенитоин (противоэпилептический препарат) индуцирует цитохромы CYP1A2, CYP2C9,CYP2C19 и CYP3A4.

Ингибирование ферментами характеризуется снижением скорости метаболизма. Напр., грейпфрутовый сок угнетает функцию CYP3A → это сопровождается повышением концентрации нифедипина.

Индивидуальные вариации различий в метаболизме

Возраст: Как общее правило, лекарственные средства метаболизируются медленее во время внутриутробного развития, новорожденными и в гериатрических группах.

Фенотипические различия, энтерогепатическое кровообращение, диета, пол. Болезненное состояние, например, печеночная недостаточность, слабая деятельность почек. Каждый из перечисленных факторов может вариировать от больного к больному (межиндивидуальная вариабельность) и даже у одного и того же больного за определенный период времени (внутрииндивидуальная вариабельность). Существуют и другие влияния. Так, поступило ли лекарство во время приема пищи или вне его, повлияет на всасывание препарата. Лекарственные средства, принятые одновременно, могут изменить всасывание и метаболизм в результате первичного прохождения. Кишечная моторика меняет скорость растворения лекарства и влияет на темп его разрушения кишечной микрофлорой. Болезненные состояния, влияющие на метаболизм в печени или функцию желудочно-кишечного тракта, также привносят свой вклад.

Относительная биодоступность весьма чувствительна к характеру лекарственной формы и применяется для характеристики биоэквивалентности двух лекарственных препаратов, как это видно из соотношения Исследование/Стандарт в ППК. Максимальная концентрация лекарственного препарата, достигнутая в плазме или сыворотке (Cmax) обычно используется для характеристики биоэквивалентности.

**1.2** **Биодоступность пероральных препаратов.**

В условиях интенсивного развития фармацевтической промышленности и огромного разнообразия препаратов для перорального приема у специалистов возникает необходимость обновлять свои знания о препаратах этой категории и процессах, происходящих в организме при их всасывании.

Современные фармацевтические технологии позволяют изменять в определенном диапазоне фармакокинетические параметры перорально принимаемого лекарственного средства. Как правило, эти технологии направлены на повышение биодоступности лекарственного средства и/или уменьшение риска возникновения нежелательных реакций. Объективной характеристикой количества всосавшегося вещества является площадь под кривой концентрация–время (AUC).

На основные фармакокинетические параметры перорально принятого препарата (максимальная концентрация, время ее достижения, период полувыведения, константа скорости элиминации и др.), кроме его физико–химических свойств, существенное влияние могут оказывать состояние желудочно–кишечного тракта пациента и физиологические процессы в системе пищеварения.

В связи с этим представляется важным рассмотреть факторы, влияющие в организме человека на биодоступность лекарственной формы при пероральном приеме.

Физиологические процессы в ЖКТ, влияющие на биодоступность пероральных лекарственных форм

При пероральном приеме активное вещество таблетки (пока она не растворилась) проходит последовательно ротовую полость, пищевод, желудок, тонкий кишечник.

В ротовой полости таблетка обволакивается слюной. Многие лекарственные формы для перорального приема покрыты специальной оболочкой, препятствующей воздействию на них ферментов слюны, поэтому препараты, назначаемые перорально, не рекомендуется разжевывать.Длина тонкой кишки – 5 м (двенадцатиперстной – 27–30 см). Пища находится в желудке от 30 мин. до полутора часов, в тонкой кишке – около 4 часов. Как правило, те же самые временные промежутки сохраняются и для лекарственных препаратов, принятых через рот.

Процесс усвоения некоторых лекарственных веществ начинается уже в желудке. Играет роль не только кислотность желудочного сока, но и время опорожнения желудка. У больных с высокой кислотностью желудочного сока вследствие спазма пилорического отдела замедляется опорожнение желудка, в результате чего всасывание лекарственных средств также замедляется. При анацидном состоянии опорожнение желудка наступает быстро, и это приводит к ускорению всасывания лекарственных средств и более быстрому наступлению фармакодинамического эффекта.

Из желудка лекарственное средство поступает в двенадцатиперстную кишку, куда открывается общий желчный проток и проток поджелудочной железы. Компоненты желчи способствуют растворению липофильных препаратов, оболочек, капсул, таблеток с кишечнорастворимым покрытием. В кишечнике активное вещество высвобождается из лекарственной формы и взаимодействует с кишечным соком. При этом соли желчных кислот могут образовывать с некоторыми лекарственными средствами нерастворимые комплексы, что приводит к снижению их биодоступности.

Большинство перорально принимаемых веществ всасывается в тонком кишечнике, имеющем чрезвычайно развитую поверхность (около 200 м2). Скорость поступления в системный кровоток при этом зависит от кровоснабжения кишечника в зоне всасывания.

На процесс всасывания лекарственных веществ существенное влияние оказывает пища. Для большинства лекарственных средств характерно замедление всасывания под влиянием пищи, связанное с замедлением опорожнения желудка. Особенно замедляет эвакуацию желудочного содержимого горячая, кислая, жирная, чрезмерно соленая или сладкая пища, а также пища густой консистенции. Но в некоторых случаях длительное пребывание лекарственных средств в желудке, способствует их более полному растворению и после перехода химуса в тонкую кишку биодоступность может повыситься (например, нитрофурантоин, гипотиазид). В связи с этим прием лекарственных препаратов связывают с режимом питания .

Во–первых, пища может выступать в качестве механического барьера, препятствующего контакту лекарственного средства с эпителием кишечника. Во–вторых, ряд продуктов могут оказывать влияние на рН содержимого желудка. В–третьих, пища может взаимодействовать с лекарственными средствами с образованием хелатных комплексов.

Препарат рекомендуется принимать до еды, если нужно быстро создать высокую концентрацию в крови. В остальных случаях считается целесообразным назначать лекарственные препараты после еды.

Лекарственные средства, характеризующиеся значительной биотрансформацией при первом прохождении через печень, целесообразно принимать сразу после еды, при этом их биодоступность увеличивается за счет уменьшения пресистемной элиминации.

Следует отметить, что снижение биодоступности при приеме с пищей некоторых лекарственных препаратов не считают показанием к их назначению перед едой, так как при этом лекарственное средство может оказать раздражающее действие, вызвать обострение гастрита, язвенной болезни и способствовать развитию диспептических явлений.

Учитывая особенности фармакокинетики витаминов, их целесообразно принимать во время еды.

Энтеральный (пероральный) путь введения лекарственного средства является самым распространенным в практической медицине.

Он наиболее удобен и относительно безопасен для пациента. Однако для самого препарата это наиболее долгий и трудный путь, в результате которого происходят естественные потери самого активного вещества, достигающего рецепторного аппарата. В связи с этим некоторые вещества не имеют лекарственной формы для приема внутрь, так как они разрушаются ферментами желудочно–кишечного тракта (например, инсулин и другие белки), кислой средой желудка (например, бензилпенициллин).

**1.3 Механизмы всасывания.**

Самый простой механизм транспорта лекарственных веществ – пассивная диффузия через мембраны клеток кишечной стенки (энтероцитов). Скорость всасывания в этом случае пропорциональна градиенту концентрации веществ и существенно зависит от их растворимости в мембране (наиболее легко таким путем всасываются липофильные неполярные вещества). Диффузии, как правило, подвергаются электролиты, находящиеся в недиссоциированном состоянии. Растворимость и степень ионизации лекарственного средства определяются рН содержимого желудка и кишечника. Необходимо подчеркнуть, что лекарственные средства путем пассивной диффузии хорошо всасываются не только в тонкой, но и толстой, и прямой кишках, что служит основой для разработки многих лекарственных средств с замедленным выделением действующего вещества, а также введения лекарственных средств ректальным путем.

Вода, электролиты и малые гидрофильные молекулы (например, мочевина) транспортируются в кровь другим механизмом – фильтрацией через поры в эпителии кишечника.

Активный транспорт, использующий специализированные механизмы клеточных мембран и молекулы–переносчики, обеспечивает всасывание гидрофильных полярных молекул, неорганических ионов, аминокислот, пиримидинов. Он требует для своего осуществления затрат энергии и характеризуется избирательностью, насыщаемостью, возможностью транспорта против градиента концентрации. При активном транспорте часто наблюдается конкуренция веществ за общий транспортный механизм (например, при усвоении некоторых витаминов и минеральных веществ). Степень всасывания зависит от дозы препарата, так как возможен феномен «насыщения белков–переносчиков».

Основной механизм всасывания ксенобиотков (синтезированных) лекарственных веществ – пассивная диффузия, активный транспорт используется редко. Для веществ природного происхождения, таких как аминокислоты, витамины, эссенциальные микроэлементы и др., в организме имеются специализированные активные транспортные механизмы. В этом случае основной путь усвоения – активный транспорт, а пассивная диффузия начинает играть роль только при очень высоких концентрациях. Лекарственные вещества с большими молекулами или комплексы лекарственного вещества с крупной транспортной молекулой всасываются путем пиноцитоза. При этом происходит инвагинация мембраны клетки кишечного эпителия и образование пузырька (вакуоли), заполненного захваченной жидкостью вместе с лекарством. Вакуоль мигрирует по цитоплазме клетки к противоположной стороне и освобождает содержимое во внутреннюю среду организма. Однако пиноцитоз не имеет существенного значения для всасывания лекарственных средств и используется лишь в редких случаях (например, при усвоении комплекса цианокобаламина с белком – внутренним фактором Кастла) .

Фильтрация через поры имеет значение для всасывания лекарственных средств с молекулярной массой менее 100 Да.

Современные технологии управляемого высвобождения в производстве лекарственных средств.

Современные аналитические методы позволяют определять в плазме крови сверхнизкие концентрации исследуемых лекарственных веществ, что дает возможность строить фармакокинетическую кривую с большой точностью и, соответственно, с большей определенностью судить о ее параметрах. Это в сочетании со знанием механизма усвоения конкретного вещества при пероральном приеме позволяет целенаправленно разрабатывать его лекарственную форму.

Для пероральных таблетированных препаратов применяются такие технологические приемы, как:

– использование вспомогательных веществ;

– гранулирование;

– микрокапсулирование;

– применение специального прессования;

– покрытие оболочками и т.д.

С их помощью можно изменять время распада таблетки, скорость растворения или выделения лекарственного вещества, место выделения и длительность нахождения в определенной зоне желудочно–кишечного тракта (над окном всасывания). А это, в свою очередь, определяет скорость и полноту всасывания, динамику концентрации лекарственного вещества в крови, то есть биодоступность препарата .

К сожалению, большинство применяемых в фармацевтике технологий производства таблетированных препаратов не позволяют независимо влиять на время и на место усвоения активного вещества, так как обычно препарат непрерывно продвигается по желудочно–кишечному тракту вместе с пищевым комком или химусом. То есть задержка времени высвобождения активного вещества неизбежно сдвигает место высвобождения ниже по пищеварительному тракту. Для некоторых конкретных препаратов предлагаются оригинальные методы решения этой проблемы: таблетки из микрочастиц с адгезивными свойствами, которые «приклеиваются» к слизистой оболочке, или таблетки, разбухающие в желудке настолько, что плавают на поверхности и/или не могут пройти через пилорический сфинктер в кишечник .

На скорость распада таблетки в желудке влияет способ их производства. Так, обычные (прессованные) таблетки прочнее тритурационных (формованных). Скорость распада зависит и от вспомогательных веществ, используемых для придания необходимых свойств таблетируемой смеси (сыпучесть, пластичность, прессуемость, содержание влаги и т.д.).

Кишечнорастворимые таблетки получают путем покрытия их желудочно–резистентной оболочкой или прессованием гранул или микрокапсул, предварительно покрытых такими оболочками. При необходимости оболочки могут обеспечивать и более длительную задержку растворения, чем на 1 час, который таблетка проводит в желудке.

Оболочка может быть достаточно толстой, например, сахарной, которая иногда имеет большую массу, чем ядро таблетки, содержащее лекарственное вещество. Тонкие пленочные оболочки (менее 10% от массы таблетки) могут выполняться из целлюлозы, полиэтиленгликолей, желатина, гуммиарабика.

Подбором оболочки и введением дополнительных веществ можно достичь замедления нарастания концентрации активного вещества в крови, что важно для снижения риска развития нежелательной реакции и/или сдвинуть время достижения максимума на несколько часов, если требуется продлить действие препарата и тем самым сократить кратность приема в целях повышения комплаентности.

Таблетки пролонгированного действия (ретард), например, обычно получают прессованием микрогранул лекарственного вещества в биополимерной оболочке или распределеннием в биополимерной матрице. При постепенном (послойном) растворении основы или оболочки высвобождаются очередные порции лекарственного вещества.

Современные высокотехнологичные способы доставки позволяют достичь постепенного равномерного высвобождения лекарственного вещества. Например, за счет создания осмотического давления внутри капсулы с действующим веществом. На этом принципе созданы новые лекарственные формы известных препаратов нифедипина (Procardia XL, Pfeizer), оксибутина хлорида (Ditrophan XL, Ortho–McNeil), метилфенидата (Concerta, ALZA) .

Управляемое (контролируемое) высвобождение может достигаться использованием в таблетках микрокапсул с лекарственным веществом, покрытых специальным полимером. После растворения внешнего слоя внутрь капсулы начинает поступать жидкость и по мере растворения ядра происходит постепенное высвобождение и диффузия лекарственного вещества через мембрану капсулы .

Основным фактором, ограничивающим производство и использование подобных лекарственных форм, остается условие необходимости высвобождения всего действующего начала за время прохождения таблеткой основных мест всасывания лекарственных средств в желудочно–кишечном тракте – 4–5 часов.

Проблемы использования технологий управляемого высвобождения для производства комбинированных препаратов

Особые технологические проблемы ставят перед разработчиками комбинированные препараты, содержащие несколько активных веществ, требующих для оптимального всасывания различных условий. Разумеется, если требования к месту и времени усвоения для компонентов одинаковы, можно просто таблетировать смесь или при необходимости (например, для ограничения контакта между компонентами при хранении) предварительно гранулировать и капсулировать компоненты.

Если компонентам требуются различные отделы ЖКТ для оптимального всасывания (желудок и тонкий кишечник или проксимальные и дистальный отделы тонкого кишечника), то таблетки прессуют из гранул с разными скоростями растворения. В этом случае возможно также использование технологий многослойного таблетирования или контролируемого высвобождения (с несколькими компартментами).

Если компоненты комплексного препарата должны усваиваться в разное время (но в одном месте желудочно–кишечного тракта), то альтернативы раздельному приему нет. Примером могут служить некоторые пероральные контрацептивы.

Обычно в состав комбинированного лекарственного средства не включают компоненты, отрицательно влияющие на сохранность, усвоение или фармакологическое действие друг друга. С витаминно–минеральными комплексами дело обстоит гораздо сложнее. Многие из них содержат в одной таблетке десятки компонентов, между которыми возможны описанные антагонистические взаимодействия. Закономерны следующие вопросы. Насколько целесообразно объединение в одной таблетке такого большого количества биологически активных веществ? Могут ли современные фармацевтические технологии создать такую лекарственную форму, которая обеспечила бы оптимальное всасывание всех компонентов при одновременном приеме?

**1.4 Всасывание**

Полнота и скорость всасывания лекарственного вещества определяют его биодоступность. Она характеризуется долей попадающего в кровь лекарства от общего его количества, введенного в организм. Биодоступность зависит от ряда факторов, включающих путь введения препарата, его физические и химические свойства, а также физиологические особенности принимающего его человека.

Единицей лекарственного средства является та или иная его форма, содержащая определенную дозу активного вещества — таблетка, капсула, свеча, пластырь или ампула. Активное вещество обычно объединено с другими компонентами. Например, таблетки — это смесь действующего средства и добавок, которые выполняют роль растворителей, стабилизаторов, размельчителей и формообразующих компонентов. Смесь гранулируют и прессуют в форму таблетки. Время, необходимое для ее растворения, зависит от вида и количества добавок, а также степени их спрессованности. Изготовители лекарственных препаратов подбирают эти параметры так, чтобы скорость и объем всасывания были оптимальными.

Если таблетка растворяется и активное вещество высвобождается слишком быстро, его концентрация в крови может вызывать чрезмерную реакцию. С другой стороны, если растворение таблетки и высвобождение лекарственного средства происходит недостаточно быстро, большая его часть будет проходить по кишечнику и выводиться с каловыми массами, не попадая в кровь в нужном количестве. Понос или слабительные средства, ускоряющие прохождение пищевой массы через желудочно-кишечный тракт, уменьшают всасывание препарата. Таким образом, на биодоступность лекарственного средства влияют пища, другие лекарства и болезни желудочно-кишечного тракта.

Желательно, чтобы лекарства с одинаковым международным названием имели схожую биодоступность. Химически эквивалентные препараты содержат одно и то же активное действующее средство, но могут иметь различные неактивные компоненты, влияющие на скорость и объем всасывания. Действие препаратов, изготовленных разными фармацевтическими фирмами, нередко отличается даже при одинаковой дозе активного вещества. Лекарства биоэквивалентны, если они не только содержат один и тот же активный компонент, но и создают одинаковую его концентрацию в крови через определенное время. Биоэквивалентность гарантирует сходный лечебный эффект, поэтому биоэквивалентные препараты взаимозаменяемы.

Некоторые лекарства изготовлены таким образом, чтобы их активные компоненты высвобождались в течение 12 часов или более. Существуют специальные лекарственные формы препаратов, которые обеспечивают медленное поступление действующего вещества в кровоток (препараты пролонгированного действия). Например, частицы лекарственного средства в капсуле покрыты слоями полимеров (химических веществ) разной толщины, подобранными с таким расчетом, чтобы полимеры растворялись в желудочно-кишечном тракте в разное время.

Некоторые таблетки и капсулы имеют защитное покрытие, предотвращающее повреждение слизистой оболочки желудка раздражающими веществами типа аспирина или разрушение активных компонентов в кислой среде желудка. Эти лекарственные формы покрыты материалом, который начинает растворяться только при контакте с менее кислой средой или с пищеварительными ферментами тонкой кишки. Однако такое покрытие не всегда растворяется полностью, и у многих людей, особенно пожилых, эти таблетки в неизмененном виде попадают в каловые массы. На всасывание препарата после приема внутрь влияют и другие свойства твердых лекарственных форм (таблеток и капсул). Например, капсулы состоят из действующих веществ и добавок, окруженных желатиновой оболочкой. Намокая, желатин набухает и позволяет содержимому проникнуть наружу, а сама оболочка, как правило, быстро разрушается. Кроме того, на скорость всасывания влияет размер частиц активного вещества и неактивных компонентов. Лекарства всасываются быстрее из капсул с жидким, а не твердым содержимым.

**1.5 Распределение.**

После того как лекарство попало в кровоток, оно быстро разносится по всему организму, поскольку кровь совершает полный круг по кровеносной системе в среднем за 1 минуту. Однако переход лекарственного средства из крови в ткани тела может происходить медленно. Лекарство поступает в различные ткани с неодинаковой скоростью в зависимости от его способности проникать через мембраны клеток. Например, средство для наркоза тиопентал быстро попадает в мозг, а антибиотик пенициллин — медленно. Как правило, жирорастворимые препараты проходят через мембраны клеток легче, чем водорастворимые.

Большинство лекарственных средств после всасывания распределяются в организме неравномерно. Одни из них задерживаются в крови или мышцах, а другие скапливаются в определенных органах — щитовидной железе, печени или почках. Существуют лекарства, которые прочно связываются с белками крови и покидают кровоток очень медленно, в то время как многие средства быстро переходят из крови в другие ткани. Иногда в каком-то месте создается такая высокая концентрация препарата, что оно превращается в его «депо» в организме, таким образом увеличивая продолжительность терапевтического эффекта. Некоторые лекарства циркулируют в крови в течение нескольких дней после прекращения их приема, поскольку они продолжают постепенно высвобождаться из ткани, где произошло их накопление.

Кроме того, распределение лекарственных средств зависит от индивидуальных особенностей больного. Например, людям крупного телосложения, имеющим больший объем тканей и циркулирующей крови, требуется большее количество препарата. В организме человека, страдающего ожирением, может задерживаться значительное количество лекарств, которые откладываются в жировой ткани, в то время как у худощавых людей таких «возможностей» относительно немного. Накопление лекарственных средств в жировой ткани также замечено у пожилых людей, потому что доля жировой ткани в организме с возрастом увеличивается.

**1.6 Выведение.**

Лекарства либо подвергаются метаболизму (видоизменяются) в организме, либо выводятся в неизмененном виде. Метаболизм — это процесс, в ходе которого происходит химическое изменение лекарственных средств. В основном он протекает в печени. Продукты метаболизма (метаболиты) могут быть неактивны, а могут иметь похожую или отличающуюся от исходного препарата активность и токсичность. Некоторые лекарства (пролекарства) применяют в неактивной форме, а активными они становятся и вызывают желаемые эффекты после соответствующего превращения. Эти активные метаболиты выводятся в неизмененной форме (главным образом с мочой или калом) или подвергаются дальнейшим преобразованиям и в конечном счете также выводятся из организма.

Печень содержит ферменты, благодаря которым происходят химические реакции окисления, расщепления и гидролиза лекарств, а также ферменты, присоединяющие к лекарству другие вещества в ходе реакции конъюгации. Конъюгаты (молекулы лекарственного средства с присоединенными веществами) выводятся с мочой.

У новорожденных метаболические ферментные системы развиты только частично, поэтому метаболизм многих лекарств у младенцев затруднен и, следовательно, им требуется меньшее количество лекарственного средства на единицу веса тела, чем взрослым. В то же время дети от 2 до 12 лет нуждаются в большем количестве лекарств. Подобно новорожденным, у пожилых людей тоже уменьшена ферментативная активность, и они не способны видоизменять (метаболизировать) лекарства, как молодые люди. В итоге новорожденные и пожилые люди, как правило, нуждаются в меньших, а подростки в больших дозах лекарственных средств на единицу веса тела.

Термин выделение (экскреция) обозначает процессы, с помощью которых организм освобождается от лекарства. Главными органами выделения являются почки. Они особенно важны для удаления водорастворимых препаратов и их метаболитов.

Почки фильтруют лекарство из крови и выводят с мочой. На их выделительную способность оказывают влияние многие факторы, например состояние почек и скорость кровотока через них, существование нарушений, препятствующих оттоку мочи. Кроме того, лекарственные средства или их метаболиты должны быть растворимы в воде и не слишком сильно связаны с белками плазмы крови. Скорость, с которой выделяются некоторые лекарства, имеющие кислотные или основные (щелочные) свойства, зависит от кислотности мочи.

По мере старения человека функциональные возможности почек уменьшаются. При выделении лекарств почка 85-летнего человека работает приблизительно в половину мощности по сравнению с почкой 35-летнего. Множество болезней, особенно высокое артериальное давление, сахарный диабет и хронические почечные инфекции, а также воздействие больших количеств токсических веществ, могут ухудшать способность почек выводить лекарства.

Если работа почек нарушена, врач скорректирует дозу лекарства, выведение которого осуществляется прежде всего через эти органы, учитывая естественный процесс снижения функции почек с возрастом. Однако более точный способ рассчитать нужную дозу состоит в том, чтобы оценить функции почек с помощью специального анализа крови (измерение количества креатинина в ее сыворотке), иногда в сочетании с анализом мочи (измерение количества креатинина в моче, собранной за 12–24 часа).

Некоторые лекарства удаляются из организма с желчью благодаря работе печени. Они поступают в желудочно-кишечный тракт и либо выводятся с калом, либо повторно всасываются из кишечника и поступают в кровоток, либо разрушаются. Существуют препараты, которые в небольшом количестве выводятся со слюной, потом, грудным молоком и даже выдыхаемым воздухом. Для человека, страдающего болезнью печени, необходимо скорректировать дозу лекарственного средства, выделяемого в основном через этот орган. Но простых способов оценить функцию печени, связанную с метаболизмом лекарств, подобно тем, что используют для оценки функции почек, не существует.

**ГЛАВА 2.**

**2.1 Особенности всасывания витаминов и микроэлементов.**

Рассмотрим особенности всасывания витаминов в желудочно–кишечном тракте.

Все витамины подразделяются на два класса в зависимости от их растворимости: жирорастворимые (липофильные) и водорастворимые (гидрофильные). К первым относятся витамины A, D, E и K, ко вторым – все витамины группы B, витамины С и H (биотин). Естественно, что растворимость существенно влияет на всасывание.

Жирорастворимые витамины могут перейти в водную среду лишь в составе мицелл, образующихся при эмульгировании желчью (солями желчных кислот) жиров в проксимальном отделе тонкого кишечника. Там же происходит всасывание этих витаминов, т.е. их освобождение из мицелл внутрь клеток кишечной стенки (энтероцитов), транспорт особыми гликопротеинами (хиломикронами) из цитоплазмы энтероцитов в лимфу и кровь. Всасывание жирорастворимых витаминов происходит в основном путем пассивной диффузии и зависит от наличия жиров в химусе.

При всасывании водорастворимых витаминов пассивная диффузия играет заметную роль только при приеме нагрузочных (высоких) доз. При приеме витаминных комплексов, содержащих компоненты в профилактических дозах, основное значение имеет активный транспорт. Механизм транспорта различен для разных витаминов.

В состав профилактических витаминно–минеральных комплексов наиболее часто включают в виде солей следующие макро– и микроэлементы: кальций, магний, железо, медь, йод, селен, цинк, марганец.

Как и витамины, эти минералы всасываются в основном в тонком кишечнике. Для активного транспорта во внутреннюю среду большинству из них требуются переносчики. Однако специфичность транспортного процесса не так велика, как в случае витаминов. Поэтому для минералов нередка конкуренция за общий транспортный механизм, когда присутствие в кишечнике одного минерала снижает всасывание другого. Так, в присутствии кальция и магния усвоение железа может снизиться на 50%.

Минералы могут снижать всасывание и некоторых витаминов, влияя на их растворимость или нарушая работу специфических механизмов активного транспорта. Так, ионы кальция и магния уменьшают растворимость витамина в присутствии меди, цинка или железа снижается всасывание рибофлавина.

Известны также примеры межвитаминного взаимодействия, когда один витамин инактивирует другой или нарушает его всасывание.

Так, витамин С окисляет кобаламин уже в таблетке и блокирует его всасывание при растворении таблетки в пищеварительном тракте.

Для эссенциальных микронутриентов, входящих в состав комбинированных витаминно–минеральных препаратов, известны десятки подобных негативных взаимодействий.

К сожалению, рассмотренные выше современные лекарственные формы выпуска витаминно–минеральных комплексов могут предотвратить только часть таких нежелательных взаимодействий.

Наиболее просто предотвратить нежелательный контакт компонентов в период хранения. Например, раздельное гранулирование смесей, содержащих витамины С и В12, позволяет предохранить последний от окисления.

Но если требуется учесть несколько подобных взаимодействий, то усложнение технологического процесса оказывается неприемлемым по экономическим соображениям.

Нежелательных взаимодействий микронутриентов в желудочно–кишечном тракте, когда компоненты–антагонисты имеют разные места всасывания, можно избежать, если использовать при таблетировании отличающиеся по времени растворения гранулы или делать многослойные таблетки. К сожалению, большинство микронутриентов наилучшим образом усваиваются в одной и той же зоне желудочно–кишечного тракта – в проксимальном отделе тонкого кишечника, который химус проходит за достаточно короткое время (около 3 ч).

Например, для того чтобы предотвратить снижение усвоения железа из таблетки витаминно–минерального комплекса, предлагалось помещать железо в труднорастворимое ядро таблетки, а кальций и другие двухвалентные металлы вводить в растворимый внешний слой . К сожалению, метод оказался неэффективным, так как к моменту высвобождения и растворения ядра таблетка покидала оптимальное для всасывания в ЖКТ место.

Практически невозможно технологическими приемами снизить эффект негативных взаимодействий витаминно–минерального комплекса на метаболических путях организма. Для этого требуется согласованное изменение фармакокинетики компонентов.

Максимально эффективным методом предотвращения негативных взаимодействий между компонентами витаминно–минеральных комплексов на сегодняшний день является разделение приема микронутриентов–антагонистов по времени с интервалом в 4 часа.

**2.2 Изучение биоэквивалентности как одного из видов клинического исследования.**

В настоящее время в нашей республике значительно возросло количество заявок на регистрацию отечественных и зарубежных лекарственных препаратов. Подавляющее большинство из них — генерические препараты, т.е. лекарственные средства, выпускаемые различными фармацевтическими компаниями после прекращения срока действия патента на оригинальный препарат.

Клиническая практика показала, что препараты, имеющие одни и те же активные вещества и даже лекарственные формы и дозы, но выпускаемые различными производителями, существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими побочных эффектов.

В последние годы в результате развития фармакологии, внедрения высокочувствительных методов исследования, таких, как жидкостная и газовая хроматография, радиоиммунный и ферментно-химический анализ, стало возможным в полной мере понять и оценить роль особенностей технологии производства, качественного и количественного состава вспомогательных веществ лекарственной формы и многих других факторов в действии лекарственных средств.

В большинстве случаев различия в терапевтической эффективности препаратов, содержащих одни и те же активные вещества, обусловлены изменением их биодоступности — количества лекарственного вещества, которое попадает в системный кровоток, и скорости, с которой этот процесс происходит. В связи с этим возникло новое понятие — биоэквивалентность.

Два лекарственных препарата считают биоэквивалентными, если они фармацевтически эквивалентны, имеют одинаковую биодоступность и после назначения в одинаковой дозе являются сходными, обеспечивая должную эффективность и безопасность (WHO, 1994, 1996).

Оценку биоэквивалентности лекарственных средств в настоящее время считают одним из основных методов медико-биологического контроля качества генерических препаратов, т.е. таких лекарственных средств, которые содержат одно и то же активное вещество в одинаковой дозе и в той же лекарственной форме, что и соответствующее оригинальное средство.

Фармакотерапевтическое действие препарата зависит от многих факторов (биодоступность, состояние печени и почек и т.п.). Особенно трудно бывает предсказать возможную концентрацию лекарственного средства в крови при:

наличии сопутствующих заболеваний;

применении взаимодействующих препаратов;

нарушении всасывания и низкой биодоступности;

заболевании печени и почек;

нарушении связывания лекарственных веществ с белками крови;

генетически обусловленных особенностях метаболизма препаратов.

В таких ситуациях концентрация препарата может оказаться слишком низкой или слишком высокой. В первом случае снижается эффективность лечения, во втором — повышается риск возникновения побочных реакций.

В связи с этим при исследовании биоэквивалентности необходимо очень тщательно подходить к подбору его участников.

Прежде всего необходимо подчеркнуть, что изучение биоэквивалентности — это клинические испытания, где субъектом исследования является человек. Поэтому к таким исследованиям предъявляют те же требования, что и ко всем другим клиническим испытаниям.

Изучение биоэквивалентности следует проводить в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики в целях гарантии качества представляемых данных и защиты прав, здоровья и благополучия исследуемых.

ВОЗ рекомендует следующие подходы к отбору испытуемых.

Контингент исследуемых для изучения биоэквивалентности должен быть максимально однородным. Чтобы снизить разброс получаемых данных, в основном это должны быть здоровые добровольцы. Должны быть представлены точные критерии включения/исключения. Желательно, чтобы в исследовании участвовали мужчины и женщины (для женщин оценку риска нужно определять индивидуально и они должны быть предупреждены о возможном риске для плода в случае беременности). В исследование включают лиц в возрасте от 18 до 55 лет. Масса их тела должна быть в пределах возрастной нормы для данного пола. Предпочтительно, чтобы испытуемые были некурящими. В противном случае они должны быть идентифицированы как таковые. Пригодность добровольцев к участию в исследовании должна быть подтверждена с помощью стандартных лабораторных тестов, данных анамнеза и физического обследования. До и в процессе исследования можно проводить специальные медицинские обследования, необходимость которых обусловлена особенностями фармакологических свойств изучаемого препарата.

В некоторых случаях корректнее включать в исследование пациентов, а не здоровых добровольцев. Такая ситуация может возникнуть, если исследуемое лекарственное средство обладает известными побочными действиями и здоровью добровольцев может быть нанесен серьезный ущерб (например, при изучении лекарственных препаратов, используемых в онкологии, при лечении ВИЧ-инфекции).

При исследовании биоэквивалентности минимальное число испытуемых — 12 человек.

Проведение исследования и его дизайн должны базироваться на знаниях фармакокинетики и фармакодинамики исследуемого лекарственного вещества.

При этом должны быть обеспечены стандартные условия для испытуемых на период проведения исследования, а именно:

пищевой и водный режим (стандартная диета);

полное исключение или ограничение приема лекарственных средств до и в период проведения исследования;

двигательный режим;

режим дня;

исключение употребления алкоголя, кофеина, наркотических средств, концентрированных соков;

время пребывания в исследовательском центре;

время окончания исследования.

Особенностью дизайна таких исследований является то, что каждый испытуемый получает как стандартный препарат, так и тестируемый. Отдают предпочтение перекрестному методу с равномизированным распределением добровольцев.

**2.3 Полиморфизм лекарственных веществ. Развитие представлений о полиморфизме лекарственных и биологически активных веществ.**

Полиморфизм веществ до недавних времен рассматривался химиками как редкая игра природы, не имеющая практического значения. Впервые это явление отметил в 1788 г. немецкий химик М.Г. Клапорт. В 1942 г. было известно более 1200 органических полиморфных соединений, сегодня их насчитывается более 10 000. По мнению американского химика У. Мак-Кроуна, «каждое соединение имеет различные полиморфные модификации и… число модификаций, выявляемых для данного соединения, зависит от времени и средств исследователя». Академик В.И. Вернадский назвал полиморфизм «общим свойством материи».

Полиморфизм в органической химии является скорее правилом, чем исключением.

Исследование полиморфизма биологически активных органических соединений и, прежде всего лекарственных веществ, началось в конце 30-х годов прошлого столетия. В 1937 г. был обнаружен полиморфизм сульфаниламида, в 1941 г. выделены и изучены рентгенографически его полиморфные модификации. Первый обзор о фармацевтическом применении полиморфизма был опубликован в 1969 г. В 80-е годы в отдельную область выделилось термодинамическое направление в изучении полиморфизма.

В настоящее время полиморфизм выявлен у более чем 70 % лекарственных веществ практически всех фармакологических групп. Он оказался чрезвычайно важным фактором, определяющим лечебный эффект фармацевтических субстанций и лекарственных форм, существенно влияющим на параметры их биологической активности.

Полиморфные изменения лекарственных веществ могут явиться причиной быстрой инактивации препаратов, изменения физических показателей готовых лекарств, химической несовместимости ингредиентов в одной и той же лекарственной форме. Полиморфные модификации ряда широко применяемых лекарственных веществ заметно различаются по химической стабильности, гигроскопичности, прессуемости. В зависимости от типа связей в кристалле, окружающих условий, химической структуры они могут переходить в свои менее активные, стабильные аналоги. Полиморфные превращения наиболее характерны для лекарственных и вспомогательных веществ в суспензиях, мазях, суппозиториях, гранулах, таблетках, капсулах, спансулах, аэрозолях с твердой дисперсной фазой.

В США тесты на полиморфизм включены в требования FDA для аналитического контроля новых лекарственных средств, утвержден набор методик его выявления и изучения. Фармакопеи ряда стран содержат перечень лекарственных веществ, имеющих полиморфные модификации. 23-я Фармакопея США указывает на наличие полиморфизма для более чем 10 лекарственных веществ, в том числе индометацина, этаминал-натрия, плаквенила, тетракаина гидрохлорида.

**2.4 Влияние полиморфизма и псевдополиморфизма на фармакотехнологические и биофармацевтические свойства лекарственных веществ.**

Физико-химические свойства кристаллов в конечном итоге обусловливают: прессуемость; сыпучесть; гигроскопичность; химическую стабильность; биодоступность лекарственных веществ. Например, кубические кристаллы парацетамола прессуются лучше, чем игольчатые, что объясняется их легкой перегруппировкой, возникновением лучшего контакта и более прочных связей. Различие в гигроскопичности может быть проиллюстрировано на примере ледокаина и дикаина, для которых потеря в массе при высушивании составляет до 3,5 %, и до 0,5% соответственно. Различие в биодоступности обусловливает биофармацевтическую неэквивалентность химически идентичных лекарственных веществ, с которой связана их терапевтическая (клиническая) неэквивалентность.

Термин «биологическая доступность» до сих пор не унифицирован и допускает различные толкования, не стандартизирован также метод ее определения. В данном случае под биодоступностью понимается системная биодоступность, определяемая непосредственно по концентрации лекарственного вещества в жидкостях организма.

Скорость растворения аморфной модификации новобиоцин-кислоты в 10 раз выше, чем кристаллической. Соответственно при назначении новобиоцина той и другой формы из расчета 12,5 мг/кг массы в плазме крови определяется только его аморфная модификация. Кристаллическая форма новобиоцина практически не всасывается. Официнальный препарат всасывается значительно менее интенсивно, чем аморфная его форма, являющаяся метастабильной. В водной среде, например в суспензии, аморфная модификация медленно превращается в кристаллическую, что проводит к исчезновению терапевтического эффекта.

В группе снотворных лекарственных веществ - барбитуратов - также выявлена неэквивалентность как физико-химическая, так и биофармацевтическая. Например, обнаружено влияние кристаллического строения бензонала на характер судорог и продолжительность снотворного эффекта.

Хлорамфеникола пальмитат имеет 4 полиморфные модификации: 3 кристаллические (А, В, С) и 1 аморфную. Последняя фактически не проявляет биологической активности, так как очень медленно гидролизуется in vivo в свободный хлорамфеникол. Наибольшей активностью из них обладает форма В. Только она обеспечивает надежную и самую значительную концентрацию антибиотика. Открыты также две полиморфные формы метилпреднизолона, обладающие различной растворимостью in vitro и in vivo. Многочисленны примеры влияния псевдополиморфизма на биодоступность лекарственных веществ. Например, безводная форма ампициллина при 37 °С на 20 % более растворима в воде, чем его тригидрат. Поэтому время, необходимое для растворения 50 % безводного ампициллина, значительно меньше. Соответственно, при назначении безводной формы антибиотика в виде пероральных суспензий и капсул отмечается более раннее достижение пика концентрации в плазме крови и более высокое его содержание, чем в случае применения тригидрата. Различной биодоступностью обладают кристаллические полиморфные формы преднизолона. В опытах с деструкцией клеток коры надпочечников при имплантации формы l-фторпреднизолона атрофия коры развивалась в 1,5 раза интенсивнее, чем в случае применения его d-моногидрата. Подобное обстоятельство, несомненно, должно учитываться в клинике. Скорость растворения безводных форм кофеина, теофиллина, глютетимида значительно выше, чем их сольватных форм. И наоборот, сольватные формы фторкортизона и сукцинилфатиазола растворяются легче их несольватных форм. Трибутилацетат гидрокортизона в виде моноэтанолсольвата всасывается в 4 раза быстрее его безводного аналога.

Применяя ту или иную полиморфную форму лекарственного вещества, можно влиять не только на уровень его абсорбции и фармакотерапевтической активности, но и изменять время действия лекарственного вещества.

В результате реакции с хлоридом цинка осажденный инсулин превращается в труднорастворимый комплекс, который, в зависимости от рН, может быть аморфным или кристаллическим. Аморфный цинк-инсулин действует быстро и непродолжительно, кристаллический всасывается значительно медленнее. Сочетание в инъекции обеих форм обеспечивает сбалансированное поступление гормона в организм, характеризующееся средним значением времени действия аморфной и кристаллической форм.

Различие в продолжительности местноанестезирующей активности обнаружено у дикаина и ледокаина: 0,3 % раствор ледокаина обеспечивает длительность анестезии не менее 40 мин., а раствор дикаина той же концентрации - не более 15 мин.

Изменяя фармакокинетику лекарственного вещества, полиморфизм может оказывать влияние на его токсичность.

Например, токсичность дикаина в 3 раза превышает токсичность его полиморфной формы. Таким образом, полиморфизм имеет исключительное значение для клинической практики с точки зрения повышения эффективности препаратов, нивелирования их побочных действий, а также сокращения экономических затрат. Выбор на основе биофармацевтических исследований наиболее активных полиморфных модификаций лекарственного вещества позволит снизить дозы применяемых препаратов.

**2.5 Относительная стабильность полиморфных модификаций и ее влияние на биодоступность лекарственного вещества.**

Так как полиморфизм обусловлен различием в расположении молекул в кристаллической структуре, полиморфные модификации одного вещества характеризуются различным запасом свободной энергии.

При постоянных температуре и давлении различие в свободной энергии полиморфных модификаций может быть вычислено следующим образом: ?Gt = RT In [Cs(B)/ Cs (A)]?, где Cs - растворимость полиморфных модификаций А и В при температуре Т. Величина ?Gt в значительной степени связана с силами молекулярного взаимодействия и представляет по существу разность энергий связи.

В заданных условиях полиморфная форма, имеющая наименьшую свободную энергию, является наиболее стабильной, поэтому другие формы будут трансформироваться в нее.

Переход одной полиморфной модификации в другую обязательно сопровождается тепловым эффектом и скачкообразным изменением свойств. Различают монотропные и энантиотропные превращения. Первые необратимы. Для вторых возможны взаимные переходы с изменением температуры, давления, влажности и др. Однако не всегда такой переход осуществляется легко, часто наблюдается задержка превращения, в результате чего одна из модификаций становится термодинамически менее стабильной или метастабильной.

Изменение энтальпии для различных переходов определяется разностью теплот растворения метастабильной (В) и стабильной (А) форм: ?НВ?А = Нs (В) - ?Нs (А). Энтропия перехода полиморфных модификаций при данной температуре Т может быть найдена по уравнению: ?St = (?НВ?А - ?Gt)/T. При температуре перехода ?Gt = 0 выражение упрощается: ?St = ?НВ?А/Т. Следует заметить, что приведенные соотношения выполняются при условии соблюдения закона Генри.

Эти термодинамические уравнения позволяют фармацевту (и/или химику) рационально подходить к созданию пригодной для дальнейшего фармакологического исследования фармацевтической субстанции (отобрать менее энергетически полиморфную форму, получить предварительное представление о ее возможной стабильности).

При кристаллизации твердого тела из раствора или расплава первой образуется наименее устойчивая фаза, которая по величине свободной энергии наиболее близка к раствору (правило В. Оствальда).

Именно поэтому метастабильные модификации обладают меньшим внутренним сцеплением молекул, что выражается в их повышенной растворимости. Растворимость лекарственного вещества в воде представляется наиболее важным его физическим свойством.

Растворение играет роль лимитирующей стадии и абсорбции лекарственного вещества из желудочно-кишечного тракта.

Вот почему именно метастабильные формы вызывают особый интерес при создании фармацевтической субстанции.

Имеется разнообразный арсенал методов и средств, с помощью которых можно затормозить переход метастабильных кристаллических модификаций в стабильные. Повышают устойчивость метастабильных полиморфных форм некоторые вспомогательные вещества, которые, наряду с формообразующими функциями, могут обладать и стабилизирующим действием - метилцеллюлоза, поливинилпирролидон, натрия альгинат и пропиленгликольальгинат.

Если для превращения одной полиморфной формы в другую требуется малое количество энергии, то в условиях in vivo эти формы легко переходят друг в друга. Поэтому, если вместо одной полиморфной модификации лекарственного вещества применяется другая, его биодоступность не претерпевает существенных изменений.

**ГЛАВА 3.**

**Вывод**

Изученный материал показывает, что биодоступность играет важную роль в создании современного и эффективного препарата. Так же препарат сам по себе может иметь полиморфные модификации, которые могут либо улучшать препарат, либо ухудшать его. Биодоступность важна в фармацевтической науке, так как помогает создавать новые препараты.

Любой фармацевт должен знать биодоступность препаратов с которыми он работает, так как пациенту важно когда подействует препарат как он будет влиять на организм.

Так же важно знать какие препараты друг друга нейтрализуют. Это тоже может влиять на биодоступность препарата. Или сводить на нет весь терапевтический эффект.

Если фармацевт не владеет данного рода информацией, у него могут возникнуть проблемы при замене препаратов при его работе на фармацевтическом производстве. Так же изменение технологического процесса при производстве лекарственного препарата может привести к тому, что могут образовываться полиморфные модификации, не являющиеся задуманным ранее препаратом. Соответственно это уже не тот препарат, который задумывался. Он уже не будет оказывать тот терапевтический эффект, не так будет всасываться или выводиться, или что хуже оказывать много побочных действий.

Поэтому одной из первостепеннейших задач фармацевта производить и отпускать, тот препарат, в котором фармацевт уверен и знает все о препарате.

**Список литературы.**

1. Харкевич Д.А. Фармакология. Учебник для студентов высших медицинских учебных заведений. Москва, Изд. дом «ГЭОТАР–МЕД». 2001.

2. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового человека. Москва, «Колос». 2002.

3. Коржавых Э.А., Румянцев А.С. Таблетки и их разновидности, Российские аптеки, 2003 г., №12.

4. О.С.Медведев в печати

5. Theeuwes F. Elementary osmotic pump. J. Pharm. Sci. 64, 1987–1991 (1975).

6. Theeuwes F. et al. Elementary osmotic pump for indomethacin. J. Pharm. Sci. 72, 253–258 (1983).

7. Semenchuk M. R. Avinza Elan. Curr. Opin. Investig. Drugs. 3, 1369–1372 (2002).

8. Gianguido Rindi and Umberto Laforenza. Thiamine Intestinal Transport and Related Issues: Recent Aspects. Proc Soc Exp Biol Med 2000 224: 246–255

9. Zempleni J., Galloway J.R. and McCormick D.B. Pharmacokinetics of orally and intravenously administered riboflavin in healthy humans. Am J Clin Nutr 1996 63: 54–66

10. Paul Holman M.A., B.Chir., M.R.C.Psych. Reprinted from. Journal of Australian College of Nutritional & Environmental Medicine Vol. 14 No. 1; July 1995: pages 5–16 PYRIDOXINE – VITAMIN B–6

11. EUROPEAN COMMISSION. HEALTH & CONSUMER PROTECTION DIRECTORATE–GENERAL. Directorate C – Scientific Opinions. C3 – Management of scientific committees II; scientific co–operation and networks. Scientific Committee on Food. SCF/CS/NUT/UPPLEV/42 Final. 28 November 2000

12. Traber M.G., Rader D., Acuff R.V., Ramakrishnan S., Brewer H.B., Kayden. Vitamin E

dose response studies in humans using deuterated RRR–alpha–tocopherol. Am J Clin Nutr 1998; 68:847–53.

13. Pereira S P, Shearer M J, Williams R, Mieli–Vergani G. Intestinal absorption of mixed micellar phylloquinone (vitamin K1) is unreliable in infants with conjugated hyperbilirubinaemia: implications for oral prophylaxis of vitamin K deficiency bleeding. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2003; 88: F113–F118.

14. US Patent 4 752 479.

15. Ших Е.В. Витаминный статус и его восстановление с помощью фармакологической коррекции витаминными препаратами. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук. РАМН. Москва, 2002.