

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

КАФЕДРА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

**ТЕКСТЫ ЛЕКЦИЙ ПО ПРЕДМЕТУ  
“ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ”**

Тексты лекций обсуждены и одобрены на заседании  
Кафедры 23 ноября 2006 г протокол N 7

Составители: Проф.Назарова З.А.  
Доц. Туреева Г.М.

Ташкент - 2006

## ЛЕКЦИЯ

### ТЕМА : "СОВРЕМЕННЫЕ ЛЕКАРСТВА НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИХ РАЗВИТИЯ"

Продолжительность обучения - 2 часа

Цель обучения : Дать понятия по технологии лекарств нового поколения и специальных лекарственных

форм, а также особенности их в отличие от традиционных лекарств

#### План

- 1.Основные пути развития технологии лекарств нового поколения
- 2.Характеристика специальных лекарственных форм и лекарств нового поколения
- 3.Особенности в технологии лекарств нового поколения и СЛФ
- 4.Основные направления совершенствования лекарств с регулируемым и направленным действием биологически активных веществ
- 5.Механизм их действия и пути высвобождения лекарственных веществ (ЛВ) из ЛФ с регулируемой и направленной доставкой к органам, тканям или клеткам
- 6.Факторы, влияющие на высвобождение ЛВ из лекарств с регулируемой и направленной доставкой их к органам, тканям и клеткам
- 7.Выводы

Одной из основных задач МЗРУ является подготовка высококвалифицированных кадров, которые должны быть профессионально подготовленными, хорошо знающими функциональные обязанности и теоретически подготовленными, а также владеть навыками по обеспечению населения высокоэффективными лекарственными средствами. Они должны уметь правильно информировать больных о действии лекарств.

Новая программа составлена на основе документов НАП ВОЗ, принятых во всем мире как надлежащий стандарт, поэтому Вы студенты обязаны знать как документы ВОЗ, так и национальные стандарты, выработанные Ташфарми МЗ РУ, в том числе и закон РУ о лекарственных средствах и фармацевтической деятельности, вышедший 25.04.1997г. Изучение современных лекарств нового поколения, а также СЛФ базируется на знании технологии традиционных ЛФ (таблетки, суппозитории, мази и др.), а также ф/химии, фармакологии, фармакогнозии, в совокупности обеспечивающие рациональную фармакотерапию. Например, в течение нескольких семестров вы изучали биофармацию, биологическую доступность ЛФ и методы их определения.

Биофармацевтические исследования базируются на данных фармакокинетики. Фармакокинетика изучает процессы абсорбции, метаболизма, распределения и элиминации лекарственных веществ т.е. судьбу лекарств в организме человека путем определения концентрации препаратов и их метаболитов в биожидкостях (крови, лимфе, моче, слюне и т.д.).

Фармакодинамика изучает какое действие оказывает организм на лекарство. Лекарство в ЖКТ и путь его действия показан на схеме:

Увеличение	абсорбция	распределение	уменьшение	
действия	-----	//////////	действием	элиминация
	равновесие	концентрации		
	лекарства в ЖКТ.			

Всасывание, распределение и выведение препаратов из организма является взаимосвязанными процессами, протекающими во времени.

При однократном введении в организм большого ЛВ в виде ЛФ в крови и тканях создается определенная его концентрация, изменяющаяся во времени в зависимости от всасывания, распределения биотрансформации (метаболизма) и элиминации (выделения), что обусловле-

но длительностью пребывания ЛВ в организме и зависит от периода его биологического полураспада. Сколько % удалилось из биологических систем организма, оно разное (в среднем 3-6ч) поэтому требуется многократное введение ЛВ в течение суток.

В связи с этим применяются препараты пролонгированного действия, которые освобождают дозу ЛВ непрерывно в течение определенного периода, тем самым сохраняют оптимальный уровень его в организме и устраняют излишнее повышение и понижение его концентрации.

Основные принципы продленного действия сводятся к:

- 1) замедлению всасывания
- 2) замедлению биотрансформации
- 3) уменьшению скорости выделения

Сначала для парентеральных:

пенициллин,инсулин путем замедления всасывания или образованием труднорастворимых соединений ЛВ (солей,эфиров),соли пенициллина или комплекс инсулина со щелочным протамином или нейтральным глобулином стероидные гормоны с образованием эфиров с ЖК

ЛФ перорального применения:

По механизму действия оральные препараты делятся на:

- 1) препараты с периодическим освобождением определенных доз ЛВ- препараты повторного действия
- 2) препараты с постоянным и равномерным освобождением ЛВ, т.е. препараты поддерживающего действия.

Это достигается в технологическом отношении 2-мя методами:

Физическими:

I.покрытие оболочками:

- 1)кристаллических ионитах , частиц ЛВ
- 2)гранулятов
- 3)таблеток

Химическими:

II.смешивания ЛВ

- с веществами,за-медляющими всас-ваемость,биотрансформацию - и выделение

III.образование не рас-

творимых ионов , адсорбция на

образование ком

(каркасов табле-

Препараты повторного действия в виде таблеток и драже: вещества отделены барьерным слоем: пленочным, прессованным или дражированным. Таблетки типа дуплекс состоят из ядра,барьерного кислотоустойчивого слоя и наружного слоя ЖКТ слой кишечник  
Длительность действия 8-12ч.,дуплекс-драже также

Препараты поддерживающего действия: \_спансулы- .микродраже, помещают в твердые желатиновые капсулы с крышечками,таблетки ретард-микродраже,подвергают прессованию (как таблетки,но с мягкими вспомогательными веществами как жиры).

Дурула с нерастворимым каркасом. ЛВ освобождается вымыванием как губка, поры которой заполнены ЛВ с лактозой и получают прессованием.

Пролонгирование химическими способами

а)связывают с таннином

б)связывают катиониты с сульфогруппой происходит полный обмен в ЖКТ

в)образование комплексных соединений с ЛВ в результате происходит соединение с полигалактуроновой кислотой , КМЦ, декстраном

Основным направлением является совершенствование регулируемости и направленности действия биологически активных веществ, чтобы уменьшить дозу, устранить раздражение ЛВ ЖКТа и уменьшить частоту побочных явлений.

Пероральные: таблетки многослойные  
капсулы  
микрокапсулы  
микродраже

Иммобилизованные препараты. ЛВ связано с матрицей с целью стабилизации и продления действия ( иммобилизованные ферменты). В ТД ЛВ сплавляют или растворяют в матрице, затем растворитель отгоняют.

Терапевтическая система " Орос" действует за счет осмотического давления. Транс-дермальные терапевтические системы предназначены для введения лекарств в организм с заранее заданной скоростью.

Перспективным оказалось использование магнитоуправляемых лекарственных форм для направленной доставки лекарственных веществ к определенным органам и тканям.

Большие перспективы в области лекарственной терапии связывают с направленной доставкой лекарственных веществ к органу, ткани или клеткам. Направленная доставка позволяет значительно снизить токсичность лекарственных веществ и экономно их расходовать, так как, по имеющимся данным, около 90% применяемых в настоящее время лекарственных средств не достигает цели. Ряд авторов предлагают разделить существующие системы доставки на три большие группы с учетом размеров носителей, механизма действия и уровня доставки препаратов (см. ниже)

Поколения носителей	1	2	3
Мишени	Органы	Ткани	Клетки
Размеры, мкм	> 1	< 1	< 1
Носители	Микрокапсулы Микросферы	Нанокпсулы Наносферы Липосомы	Антитела Гликопротеиды

Доставки ЛВ направленного действия к органам, тканям и клеткам можно ярко представить из следующего рисунка 1.

Известно, что каждый орган человеческого организма выполняет определенную функцию и в совокупности образуют систему. Имеется 7 таких систем: из них на рис. приводится выделительная система. Значит, лекарства I поколения оказывают свое действие на органы, а II поколения распределяются в тканях, лекарства нового поколения III группы как бы выполняют роль не носителя (транспорта), а в организме вырабатывают антитела против бактерий, вирусов, токсинов, вещества данным в организм. Их используют наиболее часто в качестве элементов "узнавания", обеспечивающих высокий уровень избирательности действия ЛВ при направленной доставке с использованием носителя, снабженного элементом "узнавания".

Всем известно, что в возникновении многих хронических заболеваний наряду с экологическими факторами немаловажную роль играют используемые методы лечения и лекарственные препараты.

Вот уже полвека как проблема - "кризис медицины" ставит перед специалистами многие проблемы. Всегда ли верна выбранная методика лечения? Часто лечение в основном направлено против симптомов болезни, а факторы, вызывающие само заболевание остаются на втором плане.

Для предотвращения нежелательных побочных эффектов, используемых медикаментов, а так же для излечения многих хронических заболеваний многие врачи в последнее время обращаются к безвредным, высоко терапевтически эффективным, направленным на общее оздоровление человеческого организма нетрадиционным методам лечения.

Среди них особый интерес вызывает гомеопатия и гомеотерапия.

Гомеопатия в переводе с греческого означает: *homios*-подобие и *pathos*-заболевание. Основываясь на этом, гомеопатия лечит по принципу "подобия" лекарствами, которые у здоровых людей вызывают симптомы схожие с симптомами заболевания, только лекарства даются в малых дозах и потенцированного действия. Всем нам известно то, что научная медицина, именуемая в гомеопатии - аллопатией (*allos*-другой и *pathos*-заболевание) лечит по принципу "противоположностей".

С каждым годом все больше и больше людей обращаются в гомеопатический отдел за лекарственной помощью.

Гомеопатия это система лечения, созданная в начале XIX в. немецким врачом Самуэлом Ганеманом.

Основатель гомеопатии Ганеман родился в 1755г. в Майсене (Германия) умер в Париже 1843 г. Главный труд Ганемана "Органон врачебного искусства", который начинается с целенаправленного эксперимента: какую реакцию вызывает лекарство у здоровых испытуемых?

Экспериментируя на самом себе в 1790г. Ганеман обнаружил, что прием настоя коры хинного дерева вызывает такие же симптомы как малярия, которую лечили хиной. Он сделал вывод, что симптомы малярии это проявление сопротивляемости организма и что хина ее активизирует.

Ганеман стал развивать эту идею и испробовал большое количество разнообразных лекарственных веществ на организм человека. Эксперименты показали что: 1. каждое лекарство вызывает специфическое воздействие. 2. Воздействие лекарства должно быть рассчитано так, чтобы последовала рациональная реакция. 3. Реакция зависит от исходного состояния организма. 4. Маленькое раздражение имеет стимулирующий эффект благодаря реакции организма. 5. Соразмерность раздражения определяется самим субъектом в виде его реакции. Отсюда отчетливо видна разница в подходах к лечению у аллопатов и гомеопатов. Если у больного раздражен кишечник, то аллопат пытается лечить успокаивающими средствами, а гомеопат - раздражающими, только в малых дозах. Принцип гомеопатии - естественная болезнь и специфическая, искусственная болезнь, вызванная лекарством, должны совпадать по своей схожести. Гомеопатическая терапия имеет целью побудить присущую организму регуляцию к само выздоровлению. Управление саморегуляцией организма возможно только при соответствии лекарства исходному состоянию больного, которое распознается по индивидуальным реакциям, т.е. по симптомике. Болезнь-это нарушение, управляемое в центре энергии, поддерживающее жизнь, которую Ганеман назвал, духоподобной жизненной силой.

Гомеопаты считают недопустимой гомеопатию в тех случаях, где нет подобно действующего агента, и где организм не в состоянии реагировать на подобно действующий агент. Отсюда следует отрицание универсальности гомеопатии и признание необходимости других методов терапии. Например, ни один мыслящий и знающий дело гомеотерапевт не станет применять лекарственный агент для исправления поперечного положения плода, т.к. он имеет радикальный способ-поворот, не станет лекарственно лечить паховую или пупочную грыжу: а направит больного к хирургу для соответствующей операции. Но с другой стороны далеко не каждый аппендицит или мастоидит, или мастит он признает подлежащим оперативному вмешательству, потому что гомеотерапия этих процессов дает лучший результат, чем хирургия, а в особенности рентгенотерапия. Понимая нормальную жизнь организма, как движение, заключающееся в непрерывной реакции организма на соотношение его условием эндо- и экзогенного характера, врач гомеопат рассматривает патологическое состояние организма, как ту же самую жизнь, протекающую в измененных эндо-и экзогенных условиях. Из повседневных наблюдений врач знает, что в определенных границах без всякого постороннего вмешательства организм приходит в индивидуально ему свойственное неустойчивое равновесие с окружающими его условиями. Отсюда он заключает, что организм обладает различными реактивными возможностями и именно эти возможности возвращают организм к неустойчивому равновесию и что субъективные и объективные симпто-

мы, появляющиеся с момента нарушения неустойчивого равновесия и постепенно угасающие с восстановлением его, являются адекватным выражением реактивно восстановительных процессов протекающих в элементах организма, недоступных в данное время нашему исследованию.

Такое понимание патологии организма обязывает врача в зависимости от обстоятельств, варьировать методы своего вмешательства. В тех случаях когда причина процесса ясна и легко устранима, ее необходимо устранить. Например, как это делается при острых отравлениях, попаданиях инородных тел, повреждении сосудов и т.д. В тех случаях, где причина не определена, или не представляется возможности, непосредственного устранения, например, большинства инфекций, надо усилить реактивную способность организма. В то же время назначить тот или иной агент, способный усилить реакцию организма в каждом данном случае заболевания, можно только зная реактивную деятельность организма именно в этом случае и учитывая внешние условия данного момента. Принимая реальность закона подобия за данное, не подлежащее сомнению, он избирает лечебный агент, наиболее совпадающий по своему патогенезу с наблюдаемым патологическим случаем, и немедленно его применяют.

За небольшими исключениями гомеопатия употребляет те же лекарства, что аллопатия, заимствованные из трех царств природы. Единственная разница в том что мы употребляем их обязательно в самом чистом виде, без малейших примесей, которые могли бы изменять их свойства.

Эти свойства могут употребляться, как и в аллопатии в виде настоек и порошков, но и во избежании обострений, а так же для развития у некоторых из них скрытых свойств, вещество разжижают путем разведения и растираний.

Настойки готовятся из смеси чистого спирта с только что выжатым соком свежих растений или путем вымачивания сухого растения.

Порошки готовятся или из самого растертого вещества или из смеси его с молочным сахаром.

Разведения настоек и порошков производят путем прибавления новой дозы растворителя (спирт, дистиллированная вода, молочный сахар) с этим новым препаратом поступают так же как с первым: таким же способом всегда в определенной порции, приготавливая целую серию разведений, из которых каждая содержит сотую часть предшествующего, они называются сотенными.

Употребляются так же и десятичные разведения, но лишь первые три (они содержат одну десятичную часть предшествующего). Разведения готовятся из самих веществ, если они растворимы, путем простого добавления обычного растворителя-спирта, дистиллированной воды или глицерина. Употребляются также разведения из нерастворимых веществ, после того, как путем растирания их молекулы делятся настолько, что остаются во взвешенном состоянии молекулами жидкости. Таким образом, после сотенного растирания можно приготовить жидкие разведения самих металлов. В таком же состоянии они находятся в растворе или суспензии. Мы знаем только, что с этого момента твердое вещество исчезает в растворителе, и после известного числа встряхиваний, смесь делается настолько полной, что при отстаивании не дает никакого осадка. Гомеопатические лекарства назначаются в трех главных формах: порошках, жидкостях и крупинках (гранулы).

В порошках даются животные, растительные и минеральные вещества и растирания из них.

В виде жидкости крепкие настойки и разведения.

Крупинки представляют из себя маленькие шарики из чистого сахара, пропитанными тинктурами или разведениями. Каждая крупинка обычно соответствует капле жидкого лекарства. Они особенно удобны в дороге или в детской практике.

Обычно употребляемые разведения (жидкие или растирания) следующие: 1,3,12,18,24,30,100,200,100. Они называются

низкие разведения - от 1 до 6  
средние разведения - от 6 до 12  
высокие разведения с 18  
очень высокое разведение с 100

Опыт показал, что как общее правило в острых случаях лучше употреблять целые вещества или низкие разведения.

При хронических заболеваниях средние или очень высокие разведения. При нервных заболеваниях или когда подобие между симптомами болезни и лекарством полное, полезно употреблять высокие и очень высокие разведения.

Что касается повторений приемов лекарства то: в острых случаях оно дается часто, например каждый час, в хронических случаях реже 1-2 раза в день: очень редко при употреблении очень высоких разведений (одна доза 200 разведения сульфура раз в 8 или 15 дней). Еще очень важно соблюдать следующие правила:

Всякий раз как вы заметите ухудшение, отмените лекарство. Если за ухудшением следует улучшение, не давайте лекарства пока улучшение продолжается. Если же после временного ухудшения, больной возвращается в прежнее состояние - перемените лекарство. Надо строго различить произошло ли ухудшение вследствие действия лекарства или по ходу болезни. Под лекарственным ухудшением нужно понимать обострение симптомов болезни от гомеопатического лекарства, вызывающего у здорового человека подобные же симптомы, т.е. ухудшение сопровождающееся обычно улучшением при отмене лекарства. Здесь происходит явление, подобное постоянно наблюдающемуся при лечении минеральными водами.

Если назначенное лекарство дает весьма определенное улучшение - отмените лекарство, пока это улучшение продолжается, наоборот, если состояние больного заметно не изменится, продолжайте давать это лекарство или ищите более подобное.

Наконец когда правильно избранное средство не действует, следует: или переменить разведение: или давать реактивное лекарство (сульфур) или назначить одновременно конституциональное средство (например калькарея карбоника)

Не забывайте запрещать употребление кофе, чая, спиртных напитков, пряностей в продолжение гомеопатического лечения по той простой причине, что эти вещества являются антидотами для большинства наших лекарств

### Становление и развитие отечественной гомеопатии

Известие о новом методе лечения - гомеопатии в Россию пришло в 20-е годы XIX века. В Петербурге его привез Д. Адам в 1824 г., познакомившись в Германии с Ганеманом. Увлекаясь более агрономией, чем медициной, доктор испытывал на себе действие лекарственных веществ, как это делали врачи из окружения Ганемана, но практической гомеопатией не занимался.

В 1826 г. по приглашению княжны Голицыной в Петербург приезжает гомеопат из Лейпцига, доктор Герман. Он становится семейным врачом Остермаенов-Толстых, Голицыных, адмирала Мордвинова. Вскоре к нему переходит врачебная практика во многих домах Петербурга.

1834 г. была открыта гомеопатическая аптека в Риге, в 1835 - в Киеве. Были предприняты попытки гомеопатического лечения в нескольких военных госпиталях. В Риге в 1821 г. гомеопатию практиковал доктор Штегеман, в 1824 г. появляется фундаментальная работа, посвященная гомеопатическому лечению. Ее автором был доктор Замен. В 30-40 г. XIX в. в Петербурге насчитывалось около 40 врачей гомеопатов. В 1832 г. Швейкерт защитил диссертацию на основании опытов, сделанных в собственной больнице "Об успехах гомеопатического метода". В 1835 г. на русском языке было издано 20 книг, в том числе перевод "Органона" С. Ганемана. В 1868 г. в Петербурге организуется общество врачей гомеопатов. В 1870 г. общество обосновало лечебницу, в которой врачи вели бесплатный прием больных. Во второй

половине XIX в. интерес врачей к гомеопатии значительно возрос, увеличилось, число гомеопатических аптек насчитывающихся около 40. Появились гомеопатические общества.

1880 г. Боянус применил гомеопатические лекарства в хирургическом отделении и написал книгу "Опыт приложения гомеопатии к хирургии.". Он же был автором монографии "Гомеопатия в России" изданной в 1882г. в конце XIX века в России было более 150 врачей - гомеопатов. В 1893 г. в Петербурге началось строительство специальной гомеопатической больницы. Очень активным деятелем был доктор Бразоль, который прочитал курс лекций по гомеопатии. В 1889 г. Лекции вышли отдельным изданием. В 1911г Бразоль представляя Россию на VII Международном гомеопатическом конгрессе. В 1913г состоялся I Всероссийский съезд последователей гомеопатии.

С начала XXв. на Украине издавался толстый гомеопатический журнал "Вестник гомеопатической медицины".

В 1935 г в Киеве стал работать врачом -гомеопатом Попов основатель киевской гомеопатической школы. За годы советской власти гомеопатия не получила должного развития. Она оставалась не санкционированной, т.е. официально не разрешенной, но и не запрещенной.

Советская гомеопатия так же переживала много трудностей. Главная ее особенность в те годы это- дефицит коллегияльных общении. До Октябрьской революции и за годы советской власти в Узбекистане гомеопатия не получила широкого распространения, врачи-гомеопаты, в основном занимались индивидуальной частной практикой и лекарства, отпускаемые больным изготавливали сами.

С получением Независимости в Нашей Республике, как и в других странах СНГ, возрос интерес к гомеопатии, как безвредному и эффективному методу лечения.

Санкционированную основу развития гомеопатии в Узбекистане дал приказ Министерства Здравоохранения РУз N95 от 17 февраля 1992 г. "Развитие в медицинской практике гомеопатического метода лечения и оказание лекарственной помощи населению гомеопатическими лекарственными средствами"

В соответствии с этим приказом впервые в нашей Республике в 150-ой аптеке открылся гомеопатический отдел ,специализированный на изготовлении гомеопатических лекарственных средств. Был создан "гомеопатический центр" при ГлавТашкентстрое, занимающийся лечением больных. На базе ТашФарМИ при сотрудничестве врача гомеопата из Индии господина Сульджит Кумар Бала прошли в 1992 году подготовку группа врачей гомеопатов. По инициативе ректора ТашФарМИ академика С.И.Искандарова в 1996 году создана кафедра специальных лекарственных форм, занимающаяся подготовкой специалистов гомеопатов, где студенты слушают курс лекций посвященный гомеопатическим лекарственным формам. В 1998 году при фармакопейном комитете МЗРУз создан гомеопатической отдел, который занимается стандартизацией и разрешением к внедрению в практику гомеопатических лекарственных средств.

Гомеопатическое лекарство не восполняет отсутствующего вещества, оно не способствует компенсации отдельной системы прямым путем, оно не обладает противоположно направленным подавляющим свойством. Оно регулирует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Технология лекарственных форм/под ред. Кондратьевой Т. С., 1990.- С.498.
2. Технология лекарственных форм/под ред. Л.А.Ивановой.-М., 1991.- 542 с.
3. Монитор основных лекарств/Материалы ВОЗ.-1998, NN 7,8.-С.10-12.
4. В.Швабе. Гомеопатические лекарственные средства .М:1991

## ЛЕКЦИЯ

**ТЕМА : "СПЕЦИАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ.ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВА"**

Продолжительность обучения - 2 часа

Цель обучения: Дать сведения о характеристике, классификации, целях создания, особенностях технологии специальных лекарственных форм.

#### ПЛАН

- 1)Технология специальных лекарственных форм значение, задачи
- 2)Место гомеопатии в общей медицине
- 3)Основные принципы гомеопатической системы лечения, теории.
- 4)Механизм действия ,характеристика гомеопатических лекарств

Технология лекарств включает в себя общую часть и специальную.В задачу технологии специальных лекарственных форм входит освещение вопросов разработки лекарственных форм, применяемых в первую очередь, в гомеопатической системе лечения, педиатрической, гериатрической,а также косметологической и ветеринарной практике. Если в предыдущей лекции были рассмотрены вопросы повышение эффективности фармакотерапии путем создания лекарственных форм нового поколения: пролонгированных, с направленным действием.Однако эта задача может быть решена также и путем использования лекарств, учитывающих индивидуальные особенности организма.Этой проблеме отвечают специальные лекарственные формы.

Всем известно,что в возникновении многих хронических заболеваний, наряду с экологическими факторами, немаловажную роль играют используемые методы лечения и лекарственные препараты.

Вот уже полвека как проблема - "кризис медицины" ставит перед специалистами многие проблемы.Всегда ли верна выбранная методика лечения.Часто лечение в основном направлено против симптомов болезни, а факторы, вызывающие само заболевание остаются на втором плане.

За последние годы в практике здравоохранения наметился определенный синтез современных и традиционных методов лечения. Для предотвращения нежелательных побочных эффектов,используемых медикаментов, а так же для излечения многих хронических заболеваний многие врачи в последнее время обращаются к безвредным, высоко терапевтическим эффективным ,направленным на общее оздоровление человеческого организма, нетрадиционным методам лечения.

Наряду с использованием иглоукалывания,фитотерапии,гипнотерапии и т.п. значительно увеличился интерес к гомеопатии.

Гомеопатия в переводе с греческого означает : *homios* - подобие и *pathos* - заболевание.Основываясь на этом,гомеопатия лечит по принципу "подобия" лекарствами,которые у здоровых людей вызывают симптомы, схожие с симптомами заболевания,только лекарства даются в малых дозах и потенцированного действия. Всем нам известно то,что научная официальная медицина ,именуемая аллопатией (*allos* -другой и *pathos* - заболевание) лечит по принципу "противоположностей".

С каждым годом все больше и больше людей обращаются в гомеопатический отдел за лекарственной помощью.Т.к.почти 200 летняя практика подтвердила эффективность гомеопатической терапии.

Существует много определении гомеопатии - Гомеопатия – это терапевтическая наука о лечении,основанн на симптоме подобие.(Стюрт Клаус) - Гомеопатия - это наука, основанная на симптоме подобия

#### Место гомеопатии в общей медицине

Гомеопатическое лекарство не восполняет отсутствующего вещества,оно не способствует компенсации отдельной системы прямым путем,оно не обладает противоположном направленным подавляющим свойством. Оно регулирующие воздействует на центральные процессы управления в организме (регуляции) Каждый живой организм в соответствии с

внутренним законом жизни стремиться к поддержанию равновесия.Его обеспечивают соответствующие реакции на внутренние и внешние раздражители.

Способность к поддержанию динамического равновесия - отличительный признак больного и здорового организма.

Гомеопатия ставит целью активизировать самоизлечения.Она помощник самопомощи организма.Управлять саморегуляцией организма можно только с учетом исходного состояния каждого больного в отдельности.

Согласно гомеопатической концепции болезнь - это нарушение центральной управляющей и поддерживающей жизнь энергии. ("Жизненные силы по Ганеману") В рамках общей медицины гомеопатия - это особая форма регулирующей терапии,основанной на трех принципах :а)испытания лекарств на здоровых; б)учет индивидуальной клинической картины заболевания;в)правило подобия, сравнения экспериментальных лекарственных симптомов с индивидуальной картиной заболевания.

Т.о.,гомеопатия - это регулирующая терапия,цель которой воздействие на процессы саморегуляции с помощью лекарств,подобранных строго индивидуально с учетом реакции больного.Эта система лечение создана в начале XIX в.немецким врачом С.Ганеманом, которой сформулировал основные принципы.

Немецкий врач Самуил Ганеман родился 10.04.1755 г в г.Мейсе на Эльбе,умер 02.07.1843 г в Париже.

Чрезвычайно способный к языкам он совмещал учебу (в Лейпцигском университете) с работой переводчика.Он овладел греческим,латынским,английским,французским и арабскими языками.Благодаря своей переводческой деятельности он глубоко познал медицину,фармакологию,химию.

После окончания Лейпцигского университета Ганеман работал врачом в разных городах Германии.У него было несколько конфликтов с властями.

Ганеман изучил и обобщил опыт основоположников научной медицины сочинения Гиппократ,Диоскорида,Корнелия Цельса,Галена,Ибн Сины.У некоторых древних авторов Ганеман встретил указания на применение лекарственных средств по принципу подобия.Например,Гиппократ писал: "Врачует больного его природа,врач должен помогать,болезнь производится подобным и подобным же больной восстанавливает свое здоровье".в 1790 г Ганеман решил проверить утверждение Von Cullena (шотландского фармаколога), на которого он наткнулся при переводе *Materia Medica* о действии коры хинного дерева,связанное с возбуждающим желудок действием.Это утверждение побудило его на проведение экспериментов на себя (испытание действие лекарств на себе-это был час рождения гомеопатии.Её первый принцип был открыт в эксперименте : - действие лекарства должно быть проведено на здоровых.При испытании коры хинного дерева на себе Ганеман отметил изменения состояния,напоминающие течение малярии:Он отмечал что при приеме пилюль хины по 4 шт 2 раза в день у него проявляются все известным симптомы,перемежающейся лихорадки, но без повышения  $t_{50_0}$  тела,короче проявились все симптомы,свойственные малярии : притупление чувств,скованность суставов и особенно неприятное ощущение онемелости,которое,казалось,распространяется по костям всего тела.После прекращения опыта он стал здоровым.Насколько реальна проверка на здоровых можно видеть из повседневного опыта.Каждый испытал действие лука на себя при очистке. Лекарственный патогенез : слезотечение, першение,чихание.Раздражающее действие лука на слизистую оболочку носа и глаз - точный опыт.Также достоверно,что катаральный насморк, при котором используется препарат лука в гомеопатии ,сопровождается подобным раздражением глаз и носовых ходов. Экспериментируя на самом себя в 1790 г Ганеман обнаружил,что прием настоя коры хинного дерева вызывает такие же симптомы как малярия,которую лечили хиной. Он сделал вывод,что симптомы малярии это проявление сопротивляемости организма и что хина ее активизирует.

Ганеман стал развивать эту идею и испробовал действие большого количества разнообразных лекарственных веществ на организм человека. Эксперимент показали что

- 1.каждое лекарство вызывает специфическое воздействие.
- 2.Воздействие лекарства должно быть рассчитано так,чтобы последовала рациональная реакция.
- 3.Реакция зависит от исходного состояния организма.
- 4.Маленькое раздражение имеет стимулирующий эффект благодаря реакции организма.
- 5.Соразмерность раздражения определяется самим субъектом в виде его реакции.

На основании результатов многочисленных экспериментов и обобщении данных по действию лекарств на организм, Ганеман сформулировал свой первый принцип о необходимости использования действия лекарств на здоровых людях, с целью определения симптомов "искусственной болезни" т.к., как он утверждал," Каждое лекарство вызывает в человеческом организме своего рода болезнь".Поэтому необходимо знать симптомы это искусственной болезни для успешного лечения .Сейчас по современной терминологии это называется "лекарственный патогенез".

Обосновав важность этого изучения, т.е. лекарственного патогенеза, Ганеман в 1796 г в своём опубликованном труде "Опыт нового принципа для открытия целебных свойств лек.веществ" сформулировал второй основной принцип- принцип подобия.

Так как каждое лекарство в организме вызывает своего рода болезнь" искусственную", "то для лечения преимущественно хронических болезней нужно применять такие лекарства,которые могут вызвать подобную искусственную болезнь и таким образом излечить болезнь " Simila similibus" Испытание л-в на здоровых вызывает у них искусственную болезнь,симптомы которой по воз-ти д.б. аналогичными симптомам болезни,которую нужно исцелить.Правило подобия,впервые изложенное в публикации в 1796г приобрело следующую классическую форму:"Чтобы лечить верно,безопасно,быстро и надёжно подбирай в каждом конкретном случае такое л-во,которое может вызывать состояние,подобное тому страданию, которое предстоит исцелить.

Этот пункт проясняет различия терапевтического подхода аллопатов и гомеопатов.

Например:у человека повысилась температура,у него пылающее лицо,расширенные зрачки,учащенное сердцебиение,чувство слабости .Врач гомеопат отмечает все эти симптомы,затем отыскивает лекарство, которое,как показали проведенные научные исследования,вызывает все эти симптомы у здорового человека.Исходя из закона подобия врач может выбрать препарат (наиболее подобный),который необходим,сопоставляя симптомы,наблюдающиеся у больного и симптомы,которых вызывает лекарство у здорового человека.Если у больного раздражен кишечник,то аллопат пытается лечить успокаивающими средством, а гомеопат -раздражающими, только в малых дозах. Принцип гомеопатии-естественная болезнь и специфическая,искусственная болезнь,вызванная лекарством,должны совпадать своей в похожести.

Гомеопатическая терапия имеет целью побудить присущую организму регуляцию к самовыздоровлению.Управление саморегуляцией организма возможно только при соответствии лекарства исходному состоянию больного,которое распознается по индивидуальным реакциям,т.е.симптоматике.Болезнь-это нарушение,управляемое в центре энергии,поддерживающей жизнь,которую Ганеман назвал,духоподобной жизненной силой.

Гомеопаты считают недопустимой гомеопатию в тех случаях,где нет подобно действующего агента.

Для послабляющего действия алоэ как прямого раздражителя кишечника, требуются его большие дозы.Если кишечник уже раздражен например, при колите,исцеления достигают применением малых доз алоэ,вызывая раздражение кишечника,как бы имитируя искусст.болезнь. Если состояниераздражения уже существует как болезнь,то алоэ в малых дозах его устраняет.Т.е. процессы,которые возникают под влиянием пр-та,им же и лечат-

ся. Это основное исходное положение обуславливает важность изучения патогенеза лекарств.

Первоначально при испытании лекарств Ганеман применял л-ва в весомых дозах без обработки. При этом он заметил, что применение лекарств в издревле применяемой форме не оптимальный вариант лечения.

Он пришел к выводу, о необходимости совершенствовать приготовление лекарств, привести к оптимуму количественное и качественное соотношение. Кроме того, он видел, что чувствительность к лекарствам и реакция на них у разных индивидуумов различны, и разные типы реагирования людей учитывал в индивидуализированной терапии. Эту цель Ганеман достиг путем минимизации дозы и повышения активности за счет обработки л-в (растирания, разведения со взбалтывания). Получаемая таким образом лек. форма обладала оптимальным лечебным свойством при отсутствии побочных действий. Рабочий процесс приготовления таких лекарств он назвал потенцированием и динамизацией. (Potentia-возть, способность и Dinamis-сила).

Процесс последовательных разбавлений имеет важное значение для повышения эффективности гомеопатических лекарств. В результате многочисленных последовательных разведений их сила неожиданно возрастает, появляются новые с-ва, лекарство может вызвать обострение болезни, но затем излечение наступает быстрее. По мнению некоторых ученых (проф. Возианов А.), изучающих дей-е высоких разведений лекарств и выдвигающих свою концепцию метода гомеопатии, действующее начало гомеопатических лекарств определяется как информационно-энергетическое поле. Видимо, при приготовлении лекарств освобождается энергия и информация, затраченная природой на его создание. Кроме того, по их мнению, точкой приложения гомеопатических лекарств является, предположительно, информационно-энергетическое поле человека, а в результате резонанса возбуждается деятельность главных физиологических центров регуляции.

Т.о. закон потенцирования- "минимальной дозы" 3-ий закон, принцип гомеопатии, который относится к приготовлению лекарств. Препарат приготавливается путем последовательных разведений, чередующихся со встряхиваниями, которые могут продолжаться до тех пор пока в конечном пр-те уже не будет содержаться молекул в-ва. Такие малые дозы называют потенциями, слабые разведения-слабые потенции, а более сильные разведения- как высокие потенции.

Дозы: 1) при заболеваниях органов (морфологических поражениях) использую низкие разведения обычно от 1 до 6.

2) при функциональных расстройствах применяют средние разведения обычно от 6 до 12,

3) при психических симптомах т.е. при психосоматической симптоматике- высокие разведения, обычно, от 18 и выше (по данным некоторых гомеопатических школ высокими принято считать разведения выше 30). Разведения выше 100 считают очень высокими.

Однако это деление условное, т.к. различные гомеопатические школы используют различные разведения.

Как правило спектр действия по мере разведения увеличивается: например, чистотел при разведении 3 оказывает органотропное действие на болезнь желчного пузыря, при разведении 30 он используется при подострых и хронических заболеваниях гепатобилиарной системы, выше 30 - при хронических заболеваниях гепатобилиарной системы.

## ПОТЕНЦИРОВАНИЕ

После того как испытанием на здоровом человеке определен характер болезнетворного действия определенного вещества на организм (на основании субъективных ощущений, как например, режущая боль и объективных наблюдений, напр. высокая температура) т.е. найден патогенез этого в-ва, приступают к его динамизации (или потенцированию) чтобы превратить его в лекарство для больного, страдающего болезнью с аналогичными симптомами.

Для этого 1ч исходного материала смешивают с 9ч разбавителя (спирт для жидкостей и молочный сахар для твердых тел) и производят взбалтывание или растирание) в течение определенного времени. Получается 1-ое десятичное разведение (растирание), которое обозначают знаком x1. Из 1 десятичного разведения берут 1ч и смешивают ее с 9ч разбавителя. После взбалтывания (растирания) как указано в гомеопатической фармакопее, получают 2-ое десятичное разведение или 2x, затем также последовательно получают 3-е десятичное или 3x, затем x4 и т.д. Так готовятся потенции из лекарств по десятичной шкале.

Потенцирование делится и по сотенной шкале, когда последующее разведение содержит действующего вещества в 100 раз меньше, чем предыдущее. В этом случае степень разведения обозначается просто цифрой.

При поисках гомеопатически специфического лечебного средства необходимо внимательно выбирать и фиксировать яркие, особенные, необычные и своеобразные (характерные) для данного больного признаки и симптомы болезни (ключевые симптомы).

Гомеопатический метод не органичивается только этими принципами. Помимо трех основных принципов есть в гомеопатической системе лечения еще и дополнительные принципы: это индивидуальная картина болезни, модальности, конституциональные особенности, ключевые симптомы.

#### Индивидуальная картина болезни.

Симптомы, наблюдаемые у больных это ориентиры для поиска гомеопатических лекарств. Гомеопатия это индивидуализированная терапия, которая учитывает не только специфические симптомы, но и прежде всего индивидуальные особенности течения болезней. Симптомы несут информацию как об этиологии и локализации нарушений, так и о характере изменений психического и соматического состояния больного. При этом важно выявить факторы, влияющие на характер течения болезни (модальности). Исходя из этого следует отметить, что гомеопатия ставит задачу излечения болезни в корне, а не устранения отдельных симптомов. Устранение симптомов прямым путем часто рекомендует официальная фармакология (при боли назначают анальгетики, при запоре - слабительные), однако это не цель гомеопатической терапии. Поиск всех симптомов у больного путем сбора анамнеза, наблюдения и исследования служат решению главной задачи - найти соответствующее, подобно действующее лек. средство. Оно и будет содействовать восстановлению здоровья путем стимулирования саморегуляции.

Гомеопатия придает большое значение конституциональным особенностям. К конституциональным особенностям относят: строение тела, особенность тканей (дряблые, упругие) цвет кожи, волос, температура кожи, с-ва кожи, осанка, жесты, мимика. Еще Ганеман наблюдал, что некоторые лекарства особенно хорошо действуют при определенных физических особенностях больных. Например: в отношении *Ac. nitricum* отмечено, что это л-во больше подходит для брюнетов, меньше для блондинов.

Гомеопатия основана на лечении личности т.е. их состояния.

В настоящее время существует много различных теорий объясняющих эффективность гомеопатического лечения. Одна из них, выдвигаемая в последние годы объясняет эффективность метода гомеопатического лечения следующим образом: причина болезни в нарушении ауры, а одной из причин нарушения ауры - вибрации которые вызывают заболевание. Сила гомеопатического лечения, заключаемая в методе их приготовления, позволяет освободить так называемую скрытую энергию или создать электрическое поле вокруг каждой частички измельченного лек. в-ва.

Сырьем для гомеопатических л-в служит весь мир природы: растения, животные, минеральные вещества, а также хим. соединения. Позднее для приготовления лекарств стали использовать как исходный материал "продукты" болезни под названием нозоды. К ним относятся прежде всего старый туберкулин, дифтерийный токсин, собственная кровь. Эти примеры показывают насколько плодотворной и современной является гомеопатия, которая непрерывно развивается.

За небольшими исключениями гомеопатия употребляет те же лекарства, что аллопатия, единственная разница в том что их употребляют обязательно в самом чистом виде, без малейших примесей, которые могли бы изменять их свойства.

Настойки готовятся из смеси чистого спирта с только что выжатого сока растений или путем настаивания сухого растения.

Порошки готовятся или из самого растертого вещества или из смеси его с молочным сахаром.

Разведения настоек и порошков производят путем прибавления новой дозы растворителя (спирт, вода, молочный сахар), с новым препаратом поступают так же как с первым: таким же способом всегда в определенной порции, приготавливают целую серию разведений из которых каждая содержит сотую часть предшествующего.

В порошке даются животные, растительные и минеральные вещества и растирания из них.

В виде жидкости крепкие настойки и разведения.

Рецепты на гомеопатические средства отличаются некоторыми особенностями: название препарата пишется на латинском языке в именительном падеже, обозначается концентрация (разведение) средства, но количество препарата не указывается, обозначается лекарственная форма:

1. Ignatia 3 (исходные эссенции и настойки обозначают перечеркнутыми овалом 0).

Когда больному прописывают несколько лекарственных форм, перед наименованием пишется порядковый номер.

#### Краткая история развития гомеопатии

Основатель гомеопатии-немецкий ученый, врач и фармацевт Самюэль Ганеман (1755-1843гг.) в 1796 году опубликовал первые результаты своих исследований по гомеопатии, а в 1810 году вышел в свет его труд "Органон врачебного искусства".

С 1821 года немецкие врачи на практике стали применять гомеопатический метод лечения.

В 30-50-х годах XIX века гомеопатический метод с успехом применялся при лечении тысяч больных в Европе и Северной Америке во время эпидемий холеры и брюшного тифа.

В 1900 году по решению Международного гомеопатического конгресса был открыт памятник Самюэлю Ганеману в США, близ Вашингтона.

В начале XX века в России появились гомеопатические лечебницы, открылись первые гомеопатические аптеки в Санкт-Петербурге.

#### Становление и развитие отечественной гомеопатии

Известие о новом методе лечения-гомеопатии в Россию пришло в 20-е XIX века. В Петербург его привез Д.Адам в 1824г., познакомившись в Германии с Ганеманом. Увлекаясь более агрономией, чем медициной, доктор испытывал на себе действие лекарственных веществ, как это делали врачи из окружения Ганемана, но практической гомеопатией не занимался.

В 1826г. по приглашению княжны Голицыной в Петербург приезжает гомеопат из Лейпцига, доктор Герман. Он становится семейным врачом Остермаенов-Толстых, Голицыных, адмирала Мордвинова. Вскоре к нему переходит врачебная практика во многих домах Петербурга.

1834г была открыта гомеопатическая аптека лечения в нескольких военных госпиталях. В Риге в 1821г. гомеопав Риге, в 1835 г в Киеве. Была предпринята попытки гомеопатического лечения в нескольких военных госпиталях. В 1821 г гомеопатию практиковал доктор Штегеман, в 1824г появляется фундаментальная работа посвященная гомеопатическому лечению. Ее автором был доктор Замен. В 30-40г. XIX в. в Петербурге насчитывалось около 40 врачей гомеопатов. В 1832 Г.Швейкерт защитил диссертацию на основании опытов, сделанных в собственной больнице "Об успехах гомеопатического метода". В 1835г. на русском языке было издано 20 книг, в том числе перевод "Органона" С.Ганемана.

В 1868 Г. в Петербурге организуется общество врачей гомеопатов.

В 1870 Г. общество обосновало лечебницу в которой врачи вели бесплатный прием больных. Во второй половине XIX в. интерес врачей к гомеопатии значительно возрос, увеличилось, число гомеопатических аптек насчитывающихся около 40. Появились гомеопатические общества.

1880г. Боянус применил гомеопатические лекарства в хирургическом отделении и написал книгу "Опыт приложения гомеопатии к хирургии. Он был автором монографии "Гомеопатия в России", изданной в 1882г. В конце XIX века в России было более 150 врачей - гомеопатов.

В 1893 Г. в Петербурге началось строительство специальной гомеопатической больницы. Очень активным деятелем был доктор Бразоль, который прочитал курс лекции по гомеопатии. В 1889 г. лекции вышли отдельным изданием. В 1911г. Бразоль представлял Россию на VII

Международном гомеопатическом конгрессе. В 1913г. состоялся I Всероссийский съезд последователей гомеопатии.

В 1924г. было создано Всероссийской гомеопатическое общество.

После октябрьской революции Луначарский объявил гомеопатия реакционным учением и хотя официального запрета не последовало, развитие гомеопатии в России значительно замедлилось.

В 1935 г в Киеве стал работать врачом гомеопатом Попов - основатель Киевской гомеопатической школы.

В 1938 году Всероссийское гомеопатическое общество было расформировано, многие врачи-гомеопаты подверглись репрессиям.

В 1968 году министр здравоохранения СССР Б.В. Петровский обратился в Верховный Совет СССР с предложением запретить гомеопатию, и развитие гомеопатии затормозилось на 20 лет.

За годы советской власти гомеопатия не получила должного развития. Она оставалась не санкционированной, т.е. официально не разрешенной, но и не запрещенной.

Советская гомеопатия также переживала много трудностей. Главная её особенность в те годы - это дефицит коллегиальных общений.

175 лет этот метод лечения известен в России. Особенно широко он стал применяться после официального разрешения Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ использовать метод гомеопатии в практическом здравоохранении (приказ Минздрав медпрома N335 от 29.11.1995г) Стала проводится последипломная подготовка врачей по гомеопатии. Гомеопатические препараты были внесены в Государственный реестр лекарственных средств РФ. Успешно защищаются докторские и кандидатские диссертации, как по гомеопатическому методу лечению, так и по созданным гомеопатическим лекарственным средствам.

В 1990 г было создано и в 1991 году официально зарегистрировано Российское гомеопатическое общество, которое начало активную деятельность по возрождению российской гомеопатии.

В 1991 году в Москве состоялась первая международная конференция по гомеопатии.

В 1995 году создан Международный концерн "ЭДАС", ставший крупнейшим в стране производителем высококачественных гомеопатических лекарств.

В 1996 году созданы Научно-организационный и Учебно-методический центры МЗ РФ, образован Координационный совет по гомеопатии МЗ РФ.

В 1996 году в Российском университете дружбы народов открылась первая в стране кафедра гомеопатии.

В настоящее время в Германии 25 процентов врачей используют в своей практике гомеопатический метод лечения и две трети населения лечатся гомеопатическими лекарствами. Во Франции и Англии гомеопатический метод лечения применяют соответственно 32

и 45 процентов медиков. В Индии насчитывается более 100 тысяч специалистов-гомеопатов, имеется 124 учебных гомеопатических заведения.

#### Состояние вопроса гомеопатии в Узбекистане

До Октябрьской революции и за годы советской власти в Узбекистане гомеопатия не получила широкого распространения, врачи-гомеопаты, в основном занимались индивидуальной частной практикой и лекарства, отпускаемые больным изготавливали сами.

С получением Независимости в Нашей Республике, как и в других странах СНГ, возрос интерес к гомеопатии, как безвредному и эффективному методу лечения.

Санкционированную основу развития гомеопатии в Узбекистане дал приказ Министерства Здравоохранения РУз N95 от 17 февраля 1992г. "Развитие в медицинской практике гомеопатического метода лечения и оказание лекарственной помощи населению гомеопатическими лекарственными средствами".

В соответствии с этим приказом впервые в нашей Республике в 150-ой аптеке открылся гомеопатический отдел, специализированный на изготовлении гомеопатических лекарственных средств. Были открыты кабинеты при МСЧ ГлавТашкентстрое и городском онкологическом диспансере, занимающиеся лечением больных. На базе ТашФарМИ при сотрудничестве врача гомеопата из Индии господина Суджит Кумар Бала прошли в 1992 году подготовку группа врачей гомеопатов и сотрудники нашей кафедры. На базе нашей кафедры было организовано 2 хозрасчетных цикла по обучению гомеопатии провизоров. По инициативе ректора ТашФарМИ академика С.И.Искандарова в 1996 году создана кафедра специальных лекарственных форм, занимающаяся подготовкой специалистов гомеопатов, где студенты слушают курс лекций посвященный гомеопатическим лекарственным формам. В 1998 году при фармакопейном комитете МЗРУз создан гомеопатический отдел, который занимается стандартизацией и разрешением к внедрению в практику гомеопатических лекарственных средств (был издан приказ МЗ Руз-N 142 от 30.03.98г, утверждающий порядок экспертизы и регистрации гомеопатических лекарств).

#### Современное состояние производства гомеопатических лекарств

Наибольшим спросом пользуются гомеопатические препараты таких фирм, как Биологише Хайльмиттель Хеель (Германия), Рихард Биттнер (Австрия), Лаборатория Буарон (Франция), Боб Уоли Энтерпрайзес, Инк (США), Немецкий Гомеопатический союз (Германия).

В России основными производителями гомеопатических препаратов являются: Международный концерн "Эдас", ООО "Доктор Н", Производственная фирма "Материя медика", ТОО "Гомеофарм". Кроме того, только в Москве имеется 7 гомеопатических аптек, где изготавливаются гомеопатические монопрепараты в условиях аптечного производства. Гомеопатические аптеки имеются и в ряде других городов России. Из республик Центральной Азии гомеопатические аптеки имеются в Казахстане и Киргизии.

С 1960 г. под руководством доктора Рекивега впервые стали выпускаться комплексные гомеопатические препараты в Германии фирмой "Heel". До настоящего времени эта фирма является ведущей в мире по выпуску гомеопатических лекарственных средств.

В Казахстане действует также гомеопатический центр при фармацевтическом Институте.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. В. Швабе Гомеопатические лекарственные средства. М.: 1950
2. Попова " Материя медика "
3. Шаррет Ж. Практическое гомеопатические лекарства введение. Киев, 1990.
4. Линицкий Т.М. Основные проблемы гомеопатии. М. 1935 г.
5. Келлер Г. Гомеопатия. 1990 г.
6. Фаррингтон лекции. США. 1922 г.
7. Kent Я.Т. Филадельфия лекции о гомеопатических Materta Medica 1923
8. Крылов А.А., Песонина С.П., Крылов Г.С. Введение в гомеопатию С.П. 1992
9. Гранникова Т.А. Краткое руководство по гомеотерапии Санкт-Петербург, 1991 г.
10. Технология лекарственных форм под ред. Т.С. Кондратьевой., т 1, М. 1991 г., с.474-484

## ЛЕКЦИЯ

### ТЕМА: "ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ДОЗЫ, РАЗВЕДЕНИЯ. НТД И РУКОВОДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ГОМЕОПАТИИ. ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ВОДНЫЕ И СПИРТО-ВОДНЫЕ РАСТВОРЫ"

Продолжительность лекции - 2 часа

Цель обучения : Дать характеристику особенностей гомеопатического метода лечения. Дать сведения о гомеопатических дозах и разведениях, гомеопатической фармакопее, особенностях технологии гомеопатических водных и водно-спиртовых растворах.

#### ПЛАН ЛЕКЦИИ:

1. Методы лечения гомеопатии (конституциональный, на основе объективных и субъективных симптомов и по реперториуму)
2. Новые электроakupунктурные диагностики по Р. Фоллю и З. Габовичу и применение гомеопатических препаратов.
3. Гомеопатические дозы и разведения, используемые в гомеопатической системе лечения.
2. Гомеопатическая фармакопея, структура и функции.
3. Классификация гомеопатических лекарственных форм.
4. Технология гомеопатических водных и водно-спиртовых растворов.

На 1-ой лекции по гомеопатии был отмечен тот факт, что гомеопатическое лечение основано на законе подобия. Ганеман, основоположник гомеопатии, установил 3 принципа и он, впервые, приводит лекарственный патогенез в гомеопатии, как существующий в аллопатии патогенез болезней. В лекарственном патогенезе имеется два признака: конституциональный подход и объективные, субъективные данные о больном. В гомеопатии обнаруживается сущность болезни, т.е. по Ганеману болезнь надо вскрывать, а затем вылечивать больного.

Значит гомеопат должен обладать искусством лечения. Понятие о конституции имеет глубокое значение в гомеопатии. Конституция в биологическом понимании это комплекс индивидуальных физиологических и анатомических особенностей человека, складывающийся в его реакции на различные воздействия. Чтобы узнать конституцию больного, необходимо изучить его морфологические, физиологические и психологические стороны.

Морфология - включает строение скелета, мышц и др. Физиология включает в себя его функциональные особенности, его темперамент. Психология - включает его интеллект, психику, кроме этого необходимо описание объективных и субъективных данных больного.

Объективные симптомы: обнаруженные врачом гомеопатом, выявленные путем опроса родственников, близких, и результаты анализов. Субъективные симптомы это то, что говорит сам больной, внутреннее чувство организма, его образ жизни, (характер боли: жгучее, колющее), привычки и т.д.

Когда гомеопат имеет полную картину о конституции, объективных и субъективных данных, он сопоставляет симптомы больного с симптомами лекарства или с лекарственным патогенезом из Материи medica.

Учитывается также теория Ганемана "о миазмах", которая дает понятие о типе человека. Понятие Миазмы происходит от греческого слова Meia - муха; миазы - заболевания, вызываемые личинками мух. Отсюда Миазмы обозначают заразные начала, попадающие в человеческий организм из окружающей среды (воздуха, воды, почвы) микробы, бактерии и др.

Миазмы, полученные от наследственности или заработанные самим собой, которые вызывают глубокие изменения в организме и в конечном счете в конституции человека.

Доказано,какое глубокое и сильное динамическое действие оказывают минеральные вещества на человеческий организм.

В гомеопатии установлено,что на конституцию огромное влияние имеют именно три вида солей:

калькареа карбоника  
калькареа фосфорика  
калькареа флюорика

Отсутствие,уменьшение или избыток одной из этих солей нарушает организм настолько,что некоторые авторы сочли возможным выделить три основные конституции,соответствующие патогенезам трёх указанных солей:

#### 1.Морфология

Конституция калькареа карбоника

Преобладание масса тела относительно к росту: голова непропорционально высока,избыток жирового слоя,живот большой.

Ребенок этой конституции начинает ходить поздно,он слабый.

Конституция калькареа фосфорика

Преобладание длины по отношению к массе тела,высокие,с узкой грудью,руки и ноги длинные и худые.

Конституция калькареа флюорика

Неправильное развитие костей (деформации), ассиметрия лица,неправильная посадка зубов,слабые суставные связки,эластичность волокон сосудов,соединительной,мышечной ткани, гипертрофия желез и ганглий.

#### 2.Физиология-темперамент

1.Общее замедление обмена кровообращения, застой лимфы,жировая инфильтрация.

Лечение по принципу подобия лекарства и болезни (синдромальный и нозологический подход).

Селективная гомеопатия- новые методы лечения путем медикаментозного тестирования по Р.Фолю.

Проблема объективного выбора лекарства,потенции,дозы,частоты и длительности приёмов остается одной из актуальных проблем гомеопатии.

Одним из наиболее доступных,объективных новых методов,позволяющих гомеопату выбрать наиболее подходящее лекарство,и прогнозировать реакцию организма на выбранную потенцию является метод Р.Фоля- немецкого гомеопата.Метод основан на переносе спектрально-волновых характеристик лекарственных препаратов в память микрокомпьютера.Метод разработан в Мед.центре русско-американского предприятия "СВЕЛЕН",прибор электроakupунктурной диагностики "Пэлад".Его постоянное запоминающее устройство позволяет вместить информацию о 2047 препаратах.

Метод Р.Фоля связан с воздействием на акупунктурные точки кистей и стоп,включая в электрическую цепь "аппарат-больной" различные лекарственные средства,записанные в памяти компьютера.

Организм пациента с учетом волновых характеристик,присущих спектру имеющихся у него заболеваний,вступает в непосредственную биологическую связь с тестируемым лекарством,и положительная или отрицательная реакция обследуемого организма,отчётливо проявляется на индикаторе прибора.Особенностью прибора является возможность подбора не одного,а нескольких лекарственных средств одновременно. Когда одно лекарство оценено как положительно влияющее на состояние больного,оно оставляется в памяти прибора,затем тестируются другие.

Метод З.Габовича заключается в диагностике функционального состояния внутренних органов и тестирования препаратов,основанный на электропунктуре точек,информация о функции каждого органа снимается аппаратом "Тест",благодаря принципу обратной связи

по показаниям прибора выявляется индивидуальная чувствительность отдельных органов к медикаменту, а также продуктам питания, кометике, украшениям.

Принцип метода: - получение в течение 15-20 мин информации о работе сердечно-сосудистой, дыхательной систем, пищеварительного тракта, эндокринной, иммунной, лимфатической систем и отдельных органов, подбор индивидуальной дозы гомеопатических препаратов.

#### Гомеопатическая фармакопея

Для регламентации номенклатуры и качества гомеопатических средств в качестве фармакопеи используется книга "Гомеопатические лекарственные средства" (1967), которая является переводом немецкого издания "Руководства по описанию и изготовлению гомеопатических лекарств". Автор Вильмар Швабе в 1950г издана. Руководство В.Швабе используется гомеопатическими аптеками более чем 70 странах Европы и Америки. Руководство состоит из 3-х частей:

1. Введения
2. Общей части
3. Специальной части

#### **ОБЩАЯ ЧАСТЬ**

##### А. Гомеопатическая фармация

Гомеопатические лекарства изготавливаются из растений, минеральных веществ и веществ животного происхождения. В гомеопатических аптеках изготавливаются из различных ЛВ эссенции, настойки, растворы, растирания с определенным содержанием лекарственных веществ, которые в дальнейшем разводятся согласно определенным правилам.

Основная задача фармацевта - точное соблюдение этих предписаний с целью обеспечения действия тончайших разведений лекарственных веществ. Здесь же приводятся правила хранения и выдачи лекарств.

Основные формы гомеопатических лекарств приготавливаются с соблюдением правил, изложенных в 9-ти параграфах. В параграфах 1,2,3,4 изложены правила приготовления эссенций и tinkтур из свежесобранных растений, а также из сухих растений и свежих животных тканей и насекомых (муравьи, пчелы, медузы), в параграфы 5,6 изложены правила приготовления водных и спиртовых растворов из минеральных и химических соединений. В параграфах 7,8,9 описывается приготовление порошковых растираний (тритураций) из сухих (§7), жидких веществ минерального происхождения (§9). Эти правила, изложенные в 9-ти параграфах, необходимо точно выполнять, чтобы лекарства были бы наиболее эффективными и при проверке их капиллярно-люминисцентным методом давали бы правильную картину.

В фармакопее приводятся также описания необходимой специальной аппаратуры и оборудования.

Приводятся способы разведения по десятичной или сотенной шкале по правилам, указанным в главе "Технология приготовления гомеопатических лекарственных средств".

##### Раздел Б. Технология приготовления гомеопатических лекарственных средств.

Раздел I. Приготовление лекарств из растительного и животного мира. Описываются особенности приготовления, дается описание 4-х параграфов.

Раздел II. Приготовление лекарств из минеральных веществ и химических соединений описывается в §5-7.

Раздел III. Приготовление лекарственных растираний из жидких веществ любого происхождения описывается в §8 и 9. Приводятся десятичная и сотенная шкала. Приготовление разведений из различных лекарственных средств. А. Разведения жидких веществ

Б. Приготовление порошковых растираний (тритураций) В. Приготовление жидких разведений из растираний. Технология приготовления гранул (крупинок) таблеток, мазей, масел, оподельдоков и наружных спиртов, свечей.

Оборудование и аппаратура: пресс, ткань, ступки, сита, воронки мясорубка, таблеточный пресс.

Вспомогательные вещества : спирт, вода, глицерин, молочный сахар, вазелин, ланолин, растительные масла.

Номенклатура:

Если Аконит, то готовится только "Аконитум напеллус", есть и "Аконитум ликокто- нум", Белладонна (Атропа белладонна) В рецепте пишется кактус грандифлорус, а ботани- ческое наименование, цереус грандифлорум.

Плумбум, отпускается Плумбум металликум приводятся сокращения.

## В. Общие методы исследования гомеопатических лекарственных препаратов

А. Жидкие : плотность, содержание спирта, содержание экстракта, жирных масел, сухой остаток, содержание алкалоидов, нерастворимый осадок в эссенциях, их окраска, содержание восстановителей, капиллярный анализ и капиллярно-люминисцентный анализ эссен- ций, тинктур и разведений.

Б. Общие методы исследования растираний: под лупой или микроскопом в прямом све- те, однородность, размер частиц, содержание действующих веществ.

### III. Специальная часть

Условные сокращения и основные средства

Приведено описание 514 лекарственных средств, наиболее употребляемые в гомеопатии. В разделе "Дополнительные средства" приведено описание реже употребляемых гомеопати- ческих средств. Приводится также алфавитный указатель гомеопатических средств по латин- скому алфавиту.

При описании лекарственного средства в специальной части указывается название на ла- тинском и русском языках затем приводится наименование исходного вещества служащего для приготовления лекарства: растение, химическое соединение животное или выделение желез. Затем даются методики приготовления и проверка лекарственных форм, их характе- ристика (капиллярная картина эссенций и тинктур).

## ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ РАСТВОРЫ И РАЗВЕДЕНИЯ

Концентрации (потенции, разведения) в которых готовят и используют гомеопатические средства, обозначают по десятичной и сотенной шкале.

Гомеопатическая шкала разведений.

Десятичная шкала	Сотенная шкала
1x-----1/10	1. -----1/100
2x-----1/100	2. -----1/10000
3x-----1/1000	3. -----1/1000000
4x-----1/10000	4. -----1/100000000
5x-----1/100000	5. -----1/10000000000
6x-----1/1000000	
7x-----1/10000000	
8x-----1/100000000	
9x-----1/1000000000	
10x-----1/10000000000	

Десятичные разведения обозначают цифрами с косым крестиком: 1x, 2x... и т.д., сотенные обозначают арабскими цифрами-1, 2.. и т.д.

Разведения определяют дозу ,т.е. потенцию применяемого гомеопатического лекарства. Степень разведения лекарства определяет спектр действия препарата :органотропное, функциональное или воздействие на психосоматическую сферу.

Как правило низкими считаются разведения от 1 до 6, средними- от 6 до 12, высокими от 18 -100. Разведения выше 100 относятся к очень высоким.

### Solutiones 2s et dilutiones (Potenciones) homoeopathicae

Из минеральных веществ и химических соединений приготавливаются водные или спиртовые растворы, а также тритурации по следующим правилам:

#### *§5 водные растворы*

Берется 1 в.ч. ЛВ, растворяется в 9 в.ч. очищенной воды, затем раствор фильтруется. Содержание ЛВ в растворе, приготовленном по §5а= 1:10 и раствор соответствует первому десятичному разведению. §5б берется 1 в.ч. ЛВ, растворяется в 99 в.ч. очищенной воды. Затем раствор фильтруется. Содержание ЛВ в растворе =1:100 и раствор соответствует первому сотенному разведению.

#### ПРИГОТОВЛЕНИЕ РАСТВОРОВ КИСЛОТ ПО §5

Для приготовления растворов кислот по §5 за единицу принимается чистая кислота в зависимости от её плотности и % содержания, которое описывается для каждой кислоты в отдельности.

Примеры: по §5а Ацидум ацетикум-96%. Готовится в соотношении 1:10.

Для чего, кислоты уксусной берется 10,5 в.ч. и воды очищенной 89,5 частей, по §5 Ацидум муриатикум 24,3-25,25% 1:10. Для чего, кислоты берется 10 в.ч. и воды очищенной 15 частей.

Для приготовления раствора Ацидум бензоикум берется 1 в.ч. кислоты и 9 частей 90% спирта (§6а).

Раствор Ацидум фосфорикум-берется 10 в.ч. 25% кислоты и 15 частей воды очищенной.

Раствор кислоты муравьиной берется 10 в.ч. 24-25% кислоты и 15 ч. воды очищенной.

Растворы этаноловые готовят согласно параграфа 6. Для этого 1 весовую часть вещества растворяют в 9 частях (параграф 6а) или в 99 частях (параграф 6б) этанола. Получают разведения 1х и 1С, соответственно.

Спиртовые растворы готовят из ЛВ легко растворимых в спирте. Для приготовления спиртовых растворов применяется 96%, 90%, 70%, 60%, 45% спирт в зависимости от растворимости исходного вещества. Какой концентрации необходимо взять спирт указывается в фармакопее или других НТД. Всегда применяется только спирт этиловый, отвечающий полностью требованиям ГФХІ. Разведение спирта проводится в аптеках в соответствии с алкоголетрическими таблицами ГФХІ, ГОСТов, приказа N435 от 1990г. при 20\_50\_0С с учетом явлений контракции.

Разведения жидких веществ (растворов, эссенций, тинктур, приготовленных по вышеописанным параграфам производят в помещении защищенном от непосредственного воздействия солнечного света. Применяемые для этого склянки должны иметь объём на 1/2-1/3 большие объёма разводимого вещества.

Наименование лекарства и разведения, для которого предназначена склянка, указывают как на пробке, так и на склянке. А именно, при сотенных разведениях перед цифрой ставят букву "С" при десятично "Д". Разведения больших количеств производят нижеуказанным способом и работают с весовыми соотношениями, при разведении малых количеств работают с каплями. Причем каждое разведение приготавливают посредством 10 сильных взбалтываний сверху вниз.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. В. Швабе "Гомеопатические лекарственные средства"(1967)
2. Попова В.Д. "Материя медика "
3. Крылов А.А., Песонина С.П., Крылов Г.С. Введение в гомеопатию С.П.1992г.

4. Материя медика 1923г.
5. Липницкий Т.М. Основные проблемы гомеопатии М. 1935г.
6. Шаррет Ж. Практическое гомеопатическое лекарствоведение. Киев, 1990.
7. Келлер Г. Гомеопатия. 1990 г.
8. Kent Я.Т. Филадельфия. Лекции о гомеопатических Materta Medica 1923
9. Гранникова Т.А. Краткое руководство по гомеотерапии Санкт-Петербург, 1991 г.
10. Технология лекарственных форм под ред. Т.С. Кондратьевой., т 1, М. 1991 г., с.474-484

## **ЛЕКЦИЯ**

### **ТЕМА: "ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ЭССЕНЦИИ И ТИНКТУРЫ"**

Продолжительность лекции - 2 часа

Цель обучения: Дать сведения о характеристике, классификации и способах приготовления гомеопатических эссенций и тинктур

#### **ПЛАН ЛЕКЦИИ:**

1. Характеристика гомеопатических эссенций и тинктур
2. Способы приготовления эссенций и тинктур
3. Разведение и применение гомеопатических эссенций и тинктур
4. Оценка качества эссенций и тинктур
5. Сложные гомеопатические спирты

#### Приготовление гомеопатических лекарств из растительного и животного мира

Из растительного сырья готовят тинктуры и эссенции, из сырья животного происхождения - тинктуры.

При приготовлении эссенций и тинктур из растительного сырья особое внимание обращают на время заготовки. Как правило время сбора указано в частных статьях.

#### **ЭССЕНЦИИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ESSENTIONES HOMOEOPATHICAE**

Эссенции гомеопатические-жидкие лекарственные формы, представляющие собой смесь равных частей свежесжатого сока растений и спирта, а также спиртовые извлечения из свежих растений, получаемые без нагревания и удаления экстрагента.

При приготовлении эссенций используют растительное сырьё, отвечающее требованиям соответствующей нормативно-технической документации.

Эссенции готовят исключительно из свежих растений, собранных в различные времена года, в зависимости от употребляемой для данного препарата части растения.

Плоды и семена собирают летом или осенью в период полного их созревания (если нет предписания собирать их незрелыми). Сердцевину деревьев собирают до наступления весны, прежде чем распускаются почки. Траву срезают поверх коренных листочков (вся надземная часть) в период указанный для каждой травы.

Кору с деревьев, с ветвей и с надземных корней собирают :

- а) со смолистых деревьев и кустарников - во время почкования;
- б) с несмолистых деревьев и кустарников -осенью, в период покоя.

Корни выкапывают во время, указанное при описании соответствующего растения, а если не указано, то:

- у однолетних растений перед созреванием семян; - у двухлетних - весной на втором году; - у многолетних - осенью.

Побеги деревьев и кустарников собирают первого года. При употреблении всего растения собирают все надземные и подземные части.

Для получения эссенций используют различные способы. При выборе способа приготовления эссенций решающим фактором является содержание сока в свежих растениях, которое принимается за лекарственную единицу, наличие в растениях эфирных масел, смол, соединений камфоры.

- Для приготовления эссенций могут быть использованы следующие способы:

1 Способ применим для получения эссенций из растений, не содержащих смол, эфирных масел или соединений камфоры и дающих при размельчении и прессовании, 60% и более сока. В данном случае эссенции готовят следующим: мелкоизмельченную, превращенную в кашу растительную или части растения, тщательно отжимают под прессом. К полученному соку добавляют равное количество 90% этилового спирта, взбалтывают, оставляют для отстаивания на 8 суток при температуре не выше 10 С и фильтруют. Эссенции должны быть прозрачными. Содержание лекарственного вещества в эссенциях, приготовленных указанным способом, равно 1:2.

2 Способ применим для получения эссенций из растений, не содержащих эфирных масел, смол, а также соединений камфоры и дающих при размельчении и прессовании менее 60% сока. К измельченному растению добавляют 90% этиловый спирт, в количестве 1/2 от массы измельченного растения, сильно растирают до получения густой кашицы. Затем добавляют ещё 90% этиловый спирт в количестве равном количеству сока, содержащегося в массе растения, перемешивают, оставляют в течение 8-14 дней для мацерации. Полученное извлечение сливают, массу отжимают прессом. Обе жидкости смешивают, отстаивают при температуре не выше 10 С в течение 8 суток и фильтруют. Эссенции должны быть прозрачными. Содержание лекарственного вещества в эссенции, приготовленной указанным способом 1:2.

3 Способ применим для получения эссенций из растений, содержащих жирное масло, смолы, соединения камфоры и дающих при прессовании менее 60% сока. Измельчают растение, заливают 90% спиртом этиловым, которого берут в половинном количестве от массы измельченного растения, растирают до получения густой кашицы. Затем добавляют еще 90% спирта в массе равной двойному количеству сока содержащегося в массе растения, перемешивают, оставляют для мацерации на 8-14 суток и далее поступают как указано при получении эссенции по способу 11. Содержание действующего вещества в эссенции 1:3. Особенности приготовления эссенций из отдельных растений приведены в частных статьях.

#### Определение содержания сока в растении.

Определение содержания сока в растении необходимо проводить при получении эссенций по II и III способу. Содержание сока в растении вычисляют по формуле:

$$X = \frac{100 a}{100 - b}; \text{ где}$$

X - содержание сока в растении, %;

a- содержание влаги в растении, %;

b- содержание сухого остатка сока, %

Определение содержания влаги. Около 1 г (т.н.) мелкоизмельченной массы растения сушат при 100 С в течение 5 часов, затем охлаждают в эксикаторе 30 мин и взвешивают.

2 Определение сухого остатка сока. 0 5 мл выжатого и профильтрованного сока растения помещают во взвешенный бюкс, выпаривают на водяной бане досуха и сушат 2 часа при 100 С, затем охлаждают в эксикаторе 30 мин и взвешивают. В случае если размельченная масса очень слизиста или содержание сока столь мало, что его нельзя сразу выжать, то к измельченному количеству растения прибавляют равное количество воды, тщательно перемешивают, оставляют на 24 часа и отфильтровывают. В отфильтрованном соке проводят определение содержания сухого остатка. Содержание сока в данном случае вычисляют по формуле:

$$100 (a+b)$$

$$X = \frac{\dots}{100 - v}$$

При изготовлении гомеопатических эссенций и их разведений должны соблюдаться санитарные требования в соответствии с действующими инструкцией по санитарному режиму.

По микробиологической чистоте эссенции и их разведения должны соответствовать требованиям ГФ Х1, вып.2, с.193.

Разведение эссенций. Для приготовления первого десятичного разведения из эссенции, содержащей 1/2 действующего лекарственного вещества 2 части эссенции смешивают с 8 частями 45% спирта. Для приготовления первого десятичного разведения из эссенции, содержащей 1/3 действующего лекарственного вещества 3 части эссенции смешивают с 7 частями 70% этилового спирта.

Методы испытания. В эссенциях определяют содержание действующих веществ, по методикам указанным в частных статьях, содержание спирта (ГФ Х1, вып.1, с.26) или плотность (ГФХ1, вып.1, с.24), сухой остаток, окраску, нерастворимый в воде осадок в экстрагируемом остатке эссенции, проводят капиллярный и капиллярно-люминесцентный анализ.

Определение сухого остатка. 0.5 мл эссенции помещают во взвешенный бюкс, выпаривают на водяной бане досуха и сушат 30 мин при 105 С, затем охлаждают в эксикаторе 30 мин и взвешивают.

Определение нерастворимого в воде осадка в экстрагируемом остатке эссенции. 0.25 г эссенции выпаривают на водяной бане и непродолжительное время сушат при температуре 105 С. После охлаждения остаток разбавляют водой, растирают и фильтруют через точно взвешенный фильтр, промывают водой. Затем фильтр высушивают и взвешивают. Содержание нерастворимого осадка вычисляют по отношению к 100 частям экстрагируемого осадка тинктуры.

Окраску эссенций определяют визуально при дневном отраженном свете на матово-белом фоне, рассматривая слой жидкости толщиной 10 мм.

Капиллярный и капиллярно-люминесцентный анализ эссенций проводят по методу "Плана". Из фильтровальной бумаги одного сорта в направлении перпендикулярном текстуре бумаги нарезают полоски шириной 2 см и длиной 25 см, подвешивают их в цилиндрическом стеклянном сосуде, высотой 5 см и диаметром 3 см так, чтобы концы бумажных полосок касались дна сосуда. В сосуд помещают обычно 5 мл исследуемой эссенции. Сосуд ставят в умеренно теплое помещение и через 24 часа или к моменту когда вся жидкость будет поглощена, полоски вынимают, просушивают и просматривают при дневном или ультрафиолетовом свете на матово-белом фоне.

Хранение в упаковке, обеспечивающей стабильность препарата в течение указанного срока годности, в прохладном, защищенном от света месте.

Пример: Приготовить эссенцию Туйи (*Thuja occidentalis*) из 120 сырья, если сухой остаток сока = 1,12%, а влажность сырья = 58,3%. Сначала необходимо рассчитать количество сока по вышеприведенной формуле:

$$X = \frac{100 \cdot 58,3}{100 - 1,12} = 58,96\%$$

Т.о., в 120 г сырья содержится:

$$120 \cdot 58,96$$

$$x = \frac{\dots}{100} = 70,75 \text{ г сока}$$

$$100$$

Следовательно, количество спирта, необходимое для приготовления эссенции равно:  $120 : 2 + 70,75 \times 2 = 201,5 \text{ г}$

## НАСТОЙКИ ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ - TINCTURAE HOMOEOPATHICAE

Настойки гомеопатические представляют собой прозрачные жидкие спиртовые, спирто-водные или спирто-эфирные извлечения из растительного сырья.

Содержание ЛВ - 1:10, готовятся гомеопатические настойки согласно §4. Приготовление настоек по §4 производится путем двухдневной мацерации, с последующим применением метода перколяции.

Для этого сухие растения измельчают в грубый порошок. Берется 1 часть этого порошка и 10 в.ч. спирта.

Сначала 1 в.ч. лекарственного порошка смешивается с половинным количеством приготовленного спирта и оставляют на 2 дня в хорошо закрытом сосуде. Смесь надо часто взбалтывать, через 2 дня лекарственная масса перекладывается в перколятор и заливается требующимся количеством спирта. Прохождение через перколятор регулируется так, чтобы в минуту стекало примерно 20 капель, постепенно доливается такое количество спирта, чтобы на 1 в.ч. ЛВ приходилось 10 частей содержимого перколятора.

В случае невозможности применить метод перколяции, можно провести приготовление спиртовой настойки по §4 методом мацерации.

Для этого, 1 в.ч. измельченного растения заливают 10 в.ч. спирта и оставляют на 8 суток при температуре 10 С при ежедневном взбалтывании. Затем жидкость сливается, масса отжимается прессом и обе жидкости смешиваются, отстаиваются 8 дней и фильтруются.

### Приготовление тинктуры по §4 из свежих животных тканей

Берется 1 в.ч. тщательно растертого в фарфоровой ступке животной ткани и заливается 10г спирта соответствующей крепости в стеклянном сосуде и при частом встряхивании настаивается в течение 14 дней. Затем настойка сливается, остаток отжимается, после чего обе жидкости соединяются вместе и отстаиваются 8 дней, через 8 дней жидкость фильтруется.

Содержание ЛВ в тинктуре, приготовленной по §4-1:10

Примеры :тинктура алоэ приготавливается методом мацерации на 60% спирте.

Apis на 60% спирте:

Арника (90%) применяется при аллергии, антигистаминное средство.

Берберис (60%) при почечной и желчнокаменных болезнях

Календула (60%) ожоги, гангрена, язвы,

Кантарис (90%) шпанские мушки, при пиелонефритах, цистите, уретрите, при болезнях моче-

вых путей, Капсикум (90%), Хина (60%) применяется при анемиях, при слабости, после тя-

желых болезней, Цинна (90%) противоглистное средство, Коккуллос (90%), Коффея (60%)

невроз, бессоница, головная боль, неврозность, Колоцинт (90%) мигрень, поражение трой-

ничного нерва, Эвкалипт (90%) грипп, ОРЗ, Гранатум (90%) при запорах, Игнация (60%) нару-

шение психики, плохое настроение, Инекакуана (60%) бронхит, гастрит, лорингит, Ледум - бо-

гульник (60%) ревматизм, при укусах насекомых, Нукус вомика (60%) действует на централь-

ную и вегетативную нервную систему, симптомы психики (тип холерик).

## ПРИГОТОВЛЕНИЕ СПИРТОВОЙ НАСТОЙКИ (ТИНКТУРЫ) ИЗ ЭССЕНЦИЙ

Кроме вышеназванных методов тинктуры могут быть приготовлены также из эссенций.

Приготовление тинктуры из эссенций, приготовленных по §§ 1 и 2:

Берутся 2 части эссенции и 8 частей 45% спирта и смешиваются. Содержание ЛВ 1:2.

Приготовление тинктуры из эссенций, приготавливаемых по §3: Берутся 3 части эссенции и 7 частей 60% спирта и смешиваются. Содержание ЛВ 1:3.

### Методы испытаний тинктур:

Гомеопатические тинктуры должны быть прозрачны и иметь специфический цвет и запах. Подлинность настоек устанавливают с помощью качественных реакций методом хроматографии в тонком слое сорбента или другими ф/х методами указанными в частных статьях.

Качество тинктур оценивают по следующим показателям:

- содержание спирта,
- плотность,
- сухой остаток,
- содержание тяжелых металлов,
- содержание действующего вещества.

#### ПРИГОТОВЛЕНИЕ ИЗ ТИНКТУР СПИРТОВ ДЛЯ НАРУЖНОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ

Спирты для наружного употребления приготавливаются смешиванием спиртовых настоек с 70% спиртом, с разным % содержанием настойки, именно:

- Спирт Апис - 3%
- Спирт Арника - 10%
- "- Спонгия - 10%
- "- Аконит - 5%
- "- Кантарис - 5%

Кроме вышеуказанных спиртов приготавливается по специальной прописи :

Спирт ЛОРИ

- Рус 0 - 10,0
- Бриония 0 - 20,0
- Белладонна 0 - 30,0
- Капсикум 0 - 20,0
- Ледум 0 - 30,0

Готовят путем последовательного смешивания исходных настоек и эссенций в порядке возрастания концентрации спирта.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Технология лекарственных форм. Под. ред. Кондратьевой Т.С., М., "Медицина", 1991г, т.с.333.
2. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства М.1991г.
4. Шаррет Ж. Практические гомеопатические лекарствоведение.-Киев,1990.-с.190-192.
6. Попова Г.Д. Гомеопатические препараты "Materia medica " НВЦ, "Ламо" -1991,-1192с.

## ЛЕКЦИЯ

### ТЕМА:"ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ"

Продолжительность лекции-2 часа

Цель обучения: Рассмотреть характеристику и особенности технологии твердых гомеопатических лекарственных форм:тритураций,гранул,таблеток

#### План

- 1.Характеристика,технология,оценка качества и разведение гомеопатических тритураций.
- 2.Технология гомеопатических гранул (крупинок,пилюль) способ их применения
- 3.Гомеопатические таблетки

В гомеопатии помимо жидких находят применение твердые ЛФ: тритурации, гранулы, таблетки.

### Triturationes homoeopathicae

Тритурации гомеопатические (ТГ) (порошковые растирания) - это смеси сухих лекарственных веществ, настоек, эссенций растворов или их разведений с молочным сахаром (лактоза) т.к. она не гигроскопична и по удельному весу близок к лекарственным веществам

Тритурации - порошковые растирания широко применяются в гомеопатической практике. Врач-гомеопат выписывает в рецепте тритурации следующим образом:

1. Belladonna 3 Trit - (применяется при воспалительных процессах, эпилепсия, ревматизм, головная боль)

2. Allium sera 3 Trit - из настойки

3. Graphites 3 X Trit - (применяется при мокнущей сыпи, экземе, опухоли лимфатических желез. На кончике пера утром и вечером)

Из эссенций:

2. Belladonnae 3 Trit - (воспалительные заболевания, ревматизм, головная боль)

3. Graphites 3 X Trit - из твердых веществ. (применяется при мокнущих сыпях, экземе)

4. Glonoinum 6 Trit. - из водного раствора. (при расстройствах мозговых кровообращений, судорогах у детей)

Тритурация - слово хорошо знакомо в технологии сложных порошков (аллопатических) вы сталкивались при приготовлении порошков из ядовитых и сильнодействующих веществ - тритурации разбавление наполнителем - в данном случае лактозой в силу её положительных качеств (не гигроскопичность)

В приготовлении гомеопатических тритураций есть общие моменты с тритурациями, применяемыми в аллопатической практике: наполнитель, использование метода растирания тщательного в ступках фарфоровых, однако есть и особенности, характерные для гомеопатических тритураций, такие как:

1. степень разбавления если 1:10 1:100 не более 0,05, то в гомеопатической практике используются разбавления от 1:100 и выше 3X, 3, 6, 12, и и т д

2. Тритурации готовят не только из сухих веществ, но и из гомеопатических настоек, эссенции, растворов.

3. Процесс приготовления гомеопатических тритураций длительный и состоит из повторяющихся операций (растирание, соскабливание и в целом длится не менее 1 часа (§ 7, 8, 9,))

Изготовление тритураций: I - готовят в соотношении 1:10 (десятичное разведение) или 1:100 (сотенное разведение) Для получения 1 X разведения 1 г лекарственного вещества тщательно растирают и смешивают с 9г лактозы, а 1 с равно 0,1 + 9,9 лактозы.

При изготовлении тритураций должны соблюдать требования санитарии в соответствии с действующей инструкцией по санитарному режиму.

При изготовлении (Т) вручную используются только фарфоровые ступки. Применение металлической ступки не допускается. Гигроскопические вещества следует растирать только в подогретых ступках.

При этом следует помнить, что приготовление тритураций это не простое перемешивание лекарственных веществ с молочным сахаром, а самое тщательное его растирание и измельчение, позволяющее получать микрочастицы. Поэтому сам технологический процесс приготовления тритураций (растираний) должен занимать не менее 1 час.

Так как многочисленные экспериментальные данные показывают, что при приготовлении 1 X растираний из окрашенных веществ (например Купрум металликум) каждые 10 мин проверяют под микроскопом пробу Купрум и измеряют величину частиц, примерно только через 60 мин, получается однородная картина, хотя для невооруженного глаза масса кажется однородной. При этом для получения однородной смеси изготовление растираний по гомеопатической фармакопее необходимо руководствоваться следующими правилами:

§ 7 Из сухих веществ 1 X = 1+9 исходный 1 C = 99+1ч.

Рассчитанное количество лактозы делят на части равные и 1-ую помещают в ступку и в течение короткого времени растирают, чтобы закрыть поры.

Затем добавляют все количество лекарственного вещества, растирают с усилием в течении 6 мин, после чего порошок сгребают и соскабливают со стенок ступки в течение 4 мин с помощью шпателя или целлулоидной пластинки. Опять растирают 6 мин, сгребают и соскабливают в течении 4 мин. Далее добавляют вторую часть лактозы снова растирают 6 мин, сгребают и соскабливают в течении 4 мин. Повторяют эти операции еще раз. Наконец добавляют оставшуюся 3-ю часть лактозы и поступают, как указано выше. Минимальное время, требующееся для всего процесса изготовления Т., составляет не менее 1ч. Растирая и смешивая таким же способом 1ч 1 X или 1,1C разведения с 9 г или 99г лактозы получают 2х или 2с разведения. Процесс растирания и смешивания с той же продолжительностью и интенсивностью требуется соблюдать для получения тритурации всех разведений. Например Graphites 3х Trit Если необходимо 10 г приготовить, то выполняют последовательно три стадии:

- 1)приготовление 1х - 1+9 - 1 час
  - 2)приготовление 2х - 1+9 - 1 час итого 3 часа
  - 3)приготовление 3х - 1+9 - 1 час
- 1 : 1000

Почему именно этот приём т.е. прием последовательного разбавления используют ( а не путем 1г -- до 1000 г). Т.к. из предыдущих лекций вы знаете, что одним из принципов гомеопатии является- динамизация, то есть потенцирование действия лекарств при их последующем разбавлении ( не только в растворах, но и в твердых тритурациях , т.е. скрытые силы возрастают)

Приготовление тритураций из жидких препаратов 1) § 8 - из спиртовых - и водных растворов 2) § 9 - из эссенций и тинктур

Для получения тритураций из жидких препаратов, в частности водных и спирто-водных растворов руководствуются правилами, изложенных в § 8 гомеопатической фармакопеи , в частности : для приготовления 1 с разведения необходимо взять 2 капли водного раствора вещества ( 0,1 ) или 4 капли спиртового (0,1г) и 9,9 г лактозы и по выше указанным правилам готовят тритурацию.

Для получения тритураций из гомеопатических эссенций и тинктур необходимо руководствоваться правилами § 9.

Чтобы приготовить тритурацию из тинктуры необходимо взять 1ч тинктуры (1:10) и смешать с 99 ч лактозы - 1с

Для получения тритураций из эссенций необходимо 2ч эссенции, приготовленных по § 1 или § 2 смешать с 99 ч лактозы 3 ч эссенции, приготовленных по § 3 смешать с 99ч лактозы в обоих случаях получается 1с разведения и по выше изложенным правилам растирают.

Например : Belladonna 3 Trit приготовить -10 г тритурации

1ч + 99 г лактозы - 1с

1ч (1с) + 99 г лактозы - 2с

1ч (2с) + 99 г лактозы - 3с

Тритурации в количестве более 1 кг рекомендуется готовить механическим способом, для этого используются машины (смесители), снабженные соскабливающим приспособлением, обеспечивают получение требуемого качества по размеру частиц и другим показателям.

При изготовлении Т с помощью машины сначала растирают и смешивают треть лактозы. После этого прибавляют всё количество лекарственного вещества и смешивают его с лактозой. Далее добавляют последовательно вторую, а затем третью порцию лактозы и тщательно смешивают.

Время изготовления Т с помощью машины должно быть не менее 1ч. Применение других машин допустимо, если будет обеспечено соответствие требованиям по размеру частиц тритураций. Тип смесителя и режим его работы определяют экспериментально и указывают в регламенте производственного процесса.

Приготовление тритураций из следующих гомеопатических препаратов :

Alumina 3x и выше

Хининум муриатикум 2x и выше

Хининум сулфурикум 3x и выше

KBr, KCl, KJ, NaCl

Graphites 3 Trit

Calcium carbonicum 3 Trit

рецепт пример : Argentum nitricum 3 Trit

Утром и вечером на кончике пера

Технология на 10г 1ч + 9ч = 1x -- 1+9=2x 1+9=3x

### Жидкие разведения тритураций

К 1ч тритурации лекарственных веществ в разведении 3с добавляют 79 частей воды и 20ч 90 % спирта и взбалтывают - получается 4с. Для приготовления 5с - 1ч 4с + 99 ч 45 % спирта. Последующие разведения также готовятся аналогично.

Жидкие разведения из порошков (тритураций) готовят следующим образом. Берут 1 весовую часть тритурации лекарственного вещества в третьем сотенном разведении и растворяют в 79 весовых частях воды, добавляют 20 весовых частей 90 % этанола и взбалтывают 10 раз в сосуде наполненном на 2/3 объема. Получается разведение 4 (четвертое сотенное). Если 1 весовую часть разведения 4 смешать с 99 весовыми частями этанола (взбалтывать 10 раз), то получается разведение 5. Следующие сотенные разведения готовят смешением 1 весовой части предыдущего разведения и 99 весовыми частями 45 % этанола.

Однородность: Т. должны быть однородны по измельченности и смешиванию. Основная масса готовой Т должна состоять из частиц размером 25 мкм и менее. Не должно быть частиц размером более 50 мкм.

Размер частиц Т определяют с помощью микроскопа, снабженного окулярным микрометром (при увеличении окуляра 15 S и объектива 8 S) Однородность смешивания Т, содержащих металлы и окрашенные ЛВ, определяют путем рассматривания смеси на расстоянии 20-25 см под лупой, дающей увеличение от 7 S до 20 S. ЛВ должно быть равномерно распределено в носителе и не должно обнаруживаться отдельных частиц.

*Определение подлинности и количественного содержания ЛВ.*

Проводят в Т 1-го, 2-го и 3-его десятичного разведения (как указано в частных статьях). Отклонения в содержании ЛВ. (если нет других указаний) не должны превышать: + 5% (при содержании 10 % или 1 % вещества (1 или 2 ое десятичное разведение) + 10 % (при содержании 0,1 % вещества (3-е десятичное разведение) Т. четвертого десятичного разведения, содержащие ядовитые и сильнодействующие лекарственные вещества, требующие осторожного обращения и особого хранения должны быть проверены по методикам, приведенным в частных статьях.

Хранение: В плотно закрытой стеклянной таре, в сухих и если необходимо, прохладном, защищенном от света месте (в зависимости от физико-химических свойств действующих веществ) Таким образом, Т хранят в небольших количествах и на непродолжительный срок (не более 5 суток). Перед каждым использованием Т следует тщательно перемешивать в ступке (но не встряхивать) Т, содержащие ядовитые и сильнодействующие вещества в 1-ом, 2-ом и 3-ем разведении требуют соблюдения особых условий хранения.

"Гранулы гомеопатические" Granula homeopathica

Гранулы гомеопатические (ГГ) - твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения в качестве гомеопатического средства. ГГ получают путем нанесения (насыщения) на гранулы, состоящие из вспомогательных веществ (сахарозы тростниковой или лактозы) и жидких препаратов, растворов лекарственных веществ или их смесей.

Технология ГГ основана на адсорбции действующих веществ из водно-спиртового раствора на гранулы сахара.

Сахарные гранулы изготавливаются из чистого тростникового сахара высшего качества, гранулы должны растворяться без осадка. Для получения сахарных гранул используется метод дражирования, получают на кондитерских фабриках. На мелкие зернышки сахара в дражировочных котлах наносят склеивающее вещество сахарный сироп (1 кг сахар + 250 мл Н\_42\_00) + сахарную пудру.

Для равномерного нанесения ЛВ на исходную гранулу они должны быть строго определенного размера. Размер гранул приведен в таблице. Размер определяют ситовым методом или путем подсчета количества гранул в определенной массе навески гранул (табл).

Изготовление: Гранулы гомеопатические изготавливают обычно 2мя способами:

Способ 1. На исходные гранулы наносят водно-спиртовое гомеопатическое разведение ЛВ. Способ основан на адсорбции ЛВ на гранулы. Для этого на 100 г (1000) исходных гранул берут 1 г (10 г) соответствующего гомеопатического разведения жидкого препарата, тритурации или их смеси, приготовленного на 70 % (62 % м) спирте. Используются разведения начиная с 3с и выше на 70 % спирте. При этом содержание спирта в разведении должно быть не менее 68 % по объему (60 % м). Для равномерного распределения наносимого вещества исходные гранулы предварительно смачивают 70 % (62 % м) спиртом, который добавляют из расчета на 1 г (10 г) или 100 г (1000 г) гранул.

Нанесение лекарственного препарата на гранулы производят методом перемешивания в механических смесителях или вручную (до массы 1 кг) в стеклянных плотно закрытых сосудах. Рабочий объем смесителя должно быть в 1,5 - 2 раза больше загружаемой массы гранул. Процесс перемешивания в механических смесителях производят в течение 3-4 мин, при ручном способе - в течение 10 мин.

Влажные гранулы высушивают на воздухе при комнатной температуре до постоянной массы (в соответствии с технологическим регламентом)

На исходные гранулы нельзя наносить гомеопатические разведения приготовленные из летучих и пахучих веществ, а также из всех кислот в разведении ниже 3с. Пример: Belladonna Gran 3 по § 1 сначала 1х получают: 2ч + 8ч 45 % спирта

$$1 + 9 - 45 \% = 2 \text{ х} = 1 \text{ с}$$

$$1 + 99 - 45 \% = 3 \text{ с}$$

$$1000 - 10$$

$$100 - 0,1$$

$$20 \text{ г гранул } 0,2 - 3$$

$$0,2 - 70 \% \text{ спирта}$$

Способ 2. На исходные гранулы многократно, равномерно наслаивают гомеопатические разные лекарственные вещества на 64 % сахарном сиропе с подсушиванием между операциями. Этот способ используют для нанесения водных жидких препаратов (растворов, извлечений) - А, тритураций - Б, смесей препаратов - В, с низкими десятичными разведениями и в случаях, когда способ 1 с применением спирта нежелателен.

А. Наслаивание жидких препаратов. Для изготовления 100 г ГГ берут 1 г жидкого препарата встряхивают с 9 г сахарного сиропа и полученные 10 г смеси равномерно наслаивают на (100 - х) граммов исходных гранул, где х - количество сахара в сахарном сиропе в гр.

Б. Наслаивание тритураций. Для изготовления 100 г ГГ 10 г тритурации встряхивают с 20 г сахарного сиропа (полученную смесь равномерно наслаивают на (100 - X - Y) граммов ис-

ходных гранул ,где X - количество сахара (г) в сахарном сиропе,У - количество вспомогательного вещества содержащегося в тритурации (г)

В.Наслаивание смеси.Смеси изготавливают путем совместного встряхивания гомеопатического разведения жидких препаратов и (или) тритураций в сахарном сиропе.

Для получения 100 г ГГ 1 г смеси встряхивают с 9 г сахарного сиропа и 10 г этого разведения равномерно наслаивают на (100 -х-у) грамм исходных гранул.

Наслаивание гомеопатических разведений ЛВ в сахарном сиропе на гранулы производят в дражировочных котлах с регулируемым подогревом. Исходные гранулы помещают в котел, предварительно подогретый до 37-42\_5о\_0С и медленно вращают до тех пор пока вся масса гранул нагреется до той же температуры.Гомеопатические разведения ЛВ в сахарном сиропе вливают в котел постепенно, небольшими равными порциями,через равные промежутки времени.По окончании наслаивания нагревание дражировочного котла прекращают,а вращение его продолжают для высушивания гранул до постоянной массы. Количество лекарств нанесенное на гранулы существенно не изменяет их средний диаметр и других физико-химических показателей.Поэтому для характеристики гранул используют показатели исходных гранул (табл 1)

Описание:ГГ должны быть однородны по окраске и размеру иметь шаровидную форму.Оценку внешнего вида гранул определяют путем визуального осмотра невооруженным глазом в массе навески гранул, взвешенной с точностью до 0,01 г,рекомендуемой для подсчета их количества (табл 1)

Распадаемость:10 гранул помешают в коническую колбу (100 мл) + 50 мл воды (37\_5о\_0С).Колбу медленно покачивают 1-2 раза в секунду (праводят не менее 3х определенных). ГГ должны распадаться в течение не более 5 мин. В 5г точной навески ГГ количество слипшихся гранул не должно превышать 1 %.

Подлинность и количественное содержание - по частной статье.

Микробиологическая чистота.Гранулы должны отвечать требованиям ГФ XI в 2.с.193

Упаковка.В упаковке, предохраняющей от внешних воздействий и обеспечивающих их качество при транспортировке и хранении .Для гранул с ядовитыми и сильнодействующими веществами должна быть предупредительная надпись "Беречь от детей"

Применение. Сублингвально

Хранение в сухом ,защищенном от света месте

Срок годности в частных статьях

#### Таблетки гомеопатические Tabulettae homoeopathicus

Таблетки гомеопатические - это твердые дозированные ЛФ для внутреннего применения,полученные прессованием гомеопатических тритураций.В качестве ВВ используют лактозу,крахмал,кальция и магния стеарат и другие вещества,разрешенные к медицинскому применению.Количество крахмала не более 10 %,кальция и магния стеарата 1 % от массы таблеток (за исключением указанных в частных НДТ).

Масса гомеопатических тритураций в одной таблетке,как правило,составляет от 0,1 г - или 0,25 г ,если нет других указаний в частных ФС ВФС.Вспомогательные вещества добавляют к этой массе.

Приготовление: Таблетки получают из тритураций гомеопатических, по технологиям,принятым при изготовлении таблеток.

Методы испытаний:таблетки гомеопатические должны отвечать требованиям ГФХ1. Определяют : внешний вид ,цвет,прочность на истирание,распадаемость,среднюю массу,микробиологическую чистоту, однородность дозирования,подлинность ЛВ,отклонение в содержании ЛВ при их дозировке до 0,001 г не должны превышать + 15 % если нет других указаний.

Количественное содержание и подлинность в соответствии с НДТ. Упаковка должна обеспечивать их качество в процессе хранения.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Технология лекарственных форм. Под ред. Кондратьевой Т.С., М., "Медицина", 1991г, т.с.333.
2. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства М.1991г.
3. Шаррет Ж. Практические гомеопатические лекарствоведение.-Киев,1990.-с.190-192.
4. Попова Г.Д. Гомеопатические препараты "Materia medica " НВЦ,"Ламо" -1991,-1192с.

## ЛЕКЦИЯ

### ТЕМА:ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ МАЗИ,ЛИНИМЕНТЫ,ОПОДЕЛЬДОКИ И СУППОЗИТОРИИ

Продолжительность обучения - 2 часа

Цель обучения: Дать сведения о характеристике,классификации,особенностях технологии мягких гомеопатических лекарственных форм:мазей, суппозиторииев, оподельдоков.

#### ПЛАН

- 1)Классификация гомеопатических мягких лекарственных форм
- 2)Технология гомеопатических мазей и оподельдоков
- 3)Гомеопатические суппозитории,характеристика и особенности технологии.
- 4)Оценка качества гомеопатических мягких лекарственных форм.

### ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ МАЗИ,ЛИНИМЕНТЫ,ОПОДЕЛЬДОКИ И СУППОЗИТОРИИ

#### Unguentum homoeopathical

Кроме гомеопатических гранул,гритураций,капель находят применение также в гомеотерапии и мягкие лекарственные формы,хотя и резче:мази,масла, линименты,оподельдоки,суппозитории.

Гомеопатические мази-мягкие лекарственные формы для наружного применения,состоящие из основы и ЛВ,равномерно в ней распределенных.Они представляют собой высоковязкие массы,способные образовывать на поверхности кожи или слизистой оболочки ровную,не сползающую сплошную пленку. По дисперсологической классификации мази должны быть отнесены к свободным всесторонне дисперсным бесформенным системам с пластично-упруго вязкой дисперсионной средой. Мази одна из древнейших лекарственных форм,значение которой велико и в современной медицине, а также при гомеопатическом методе лечения.

Применение мазей в гомеопатии также оправдано:хотя гомеопатическое лечение в большинстве случаев основывается на применении лекарства внутрь в виде гранул,капель,порошков,чтобы как-бы,повысив защитные силы организма изнутри уничтожить болезнь и её признаки. Однако,по миазмам у больных с псорой появляются часто фурункулы, дерматиты,сыпи,воспаления суставов ,раны,т.е.при лечении внешних признаков болезни могут с успехом применяться гомеопатические препараты в форме мазей,линиментов,масел,спиртов наружных и оподельдоков.Чтобы болезнь излечивалась не только изнутри,но и быстрее были устранены внешние (кожные) её проявления,т.е. при назначении внутрь в различных разведениях лекарств,одновременно назначаются наружно в виде мазей,масел,линиментов.

Область применения мазей весьма широкая.(дать классификацию мазей по таблице).

Основную группу мазей составляют типичные лечебные мази,применяемые в дерматологии для наружной терапии разнообразных заболеваний кожи,её травм и повреждений.

Так как мази-это лекарственная форма,состоящая из основы,как правило,более чем на 80% и лекарственных веществ,то роль и значение основ в технологии гомеопатических мазей весьма важны и разнообразны.Основы обеспечивают необходимую массу мази,и соответственно,надлежащую концентрацию ЛВ,мягкую консистенцию,а также скорость и степень высвобождения лекарственных веществ.

Основу следует рассматривать как активную часть мази,т.к. лечебный эффект мазей обуславливается совместным действием лекарственных веществ и основы. Чем удачнее выбрана основа,тем активнее будет протекать высвобождение ЛВ.

В гомеопатической фармакопее в качестве вспомогательных веществ при изготовлении мазей рекомендуются вазелин и ланолин. Однако,со времени издания этой фармакопеи арсенал мазевых основ значительно пополнился.

Сейчас применяется широкий ассортимент мазевых основ (показать таблицу классификации мазевых основ). Напомню Вам, что основы по своему отношению к воде делятся на три группы: гидрофобные, гидрофильные и амфифильные.

Дать краткую характеристику основ по таблице.

Согласно современным требованиям выбор основ должен производиться в соответствии с физико-химической совместимостью компонентов основы с ЛВ и с учетом применения мази: поверхностного или резорбтивного действия ЛВ.

#### ТЕХНОЛОГИЯ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ МАЗЕЙ

Мази из гомеопатических препаратов изготавливают по правилам, изложенным в ГФХІ, в.2, с.145.

Лекарственные вещества вводят с учетом их физико-химических свойств и растворимости в воде или основах:

1. ЛВ, растворимые в основе вводят путем растворения их в основе. Пример: широко применяемая в гомеопатии мазь от насморка

Ментол 10,0            Mentholi 10,0

Олеум эвкалипти 10,0    Oleum Eucalypti 10,0

Вазелин 1000,0        Vaselinum 1000,0

Технология. В выпарительной чашке на водяной бане расплавляют вазелин. В теплом вазелине (45-50\_50\_0С) растворяют масло эвкалиптовое.

2. ЛВ, растворимые в воде вводят путем предварительного растворения в минимальном количестве воды.

Acidum nitricum 10% из 1х

Ацидум нитрикум

Сначала готовится первичное десятичное разведение азотной кислоты 25:, принимая её за единицу, для чего берется 10 в.ч. кислоты и смешивается с 15 в.ч. очищенной воды.

Из 1х берется 10 в.ч. и добавляется 9 в.ч. ланолина и 81 часть вазелина, тщательно перемешивают до получения однородной массы.

Применяется при лишайных, гнойничковых высыпаниях на коже, кровоточающих процессах.

3. ЛВ, не растворимые ни в воде, ни в основе вводят путем тщательного их диспергирования, ибо их фармакологическая активность во многом зависит от дисперсности твердой фазы.

Гомеопатическая мазь 1) Ацидум салициликум 3% или 2) Ацидум бензоикум 2% 3) Мазь графит 1% Ung. Graphites 1%

Мазь сульфур сублиматум 10%

Sulfur sublimatum 10%

Для приготовления вышеуказанных гомеопатических мазей необходимо придерживаться правил ГФ ХІ изд., т.е. учитывать количество твердой фазы.

Если содержание твердой фазы составляет 5% (1,2,3 примеры), то их диспергируют в присутствии вспомогательной жидкости, близкой к основе, взятой в количестве 1/2 от массы твердой фазы (правило Дерягина). В качестве вспомогательной жидкости можно взять: вазелиновое масло, растительные масла, глицерин, вода и др.

Если основа-вазелин, то для приготовления мазей по примеру 1,2,3 необходимо порошкообразные вещества растирать с вазелиновым маслом:

-для кислоты салициловой 1,5г

-для кислоты бензойной 1г

-для графита 0,5г соответственно.

Диспергирование твердых веществ в присутствии жидкостей, понижает твердость частиц, облегчает их измельчение за счет расклинивающего действия [плакат на кафедре]. После получения тонкой однородной пульпы при перемешивании в 2-3 приема добавляется вазелин до получения однородной мази.

Если содержание твердой фазы составляет 5 и более %, то ЛВ измельчают в ступке с частью расплавленной основы (1/2 от твердой фазы). Пример. Мазь сульфур сублиматум 10%

Технология. В теплой ступке тщательно растирают серу с частью расплавленной основы и затем к тонко измельченной пульпе по частям добавляют вазелин и перемешивают.

#### КОНЦЕНТРАЦИИ ЛВ В МАЗЯХ

Согласно указаний гомеопатической фармакопеи мази готовят 10%, если нет других указаний в частных статьях, из несильнодействующих, а из сильнодействующих 5%.

Для многих мазей концентрация ЛВ в мази указана в гомеопатической фармакопее стр. 26-28.

Примеры:

Мазь и масло Апис 3% Мазь эмульсионного типа

Аконит 5% В подогретой ступке после выпаривания

Кантарис 3% спирта смешивают с вазелином до однородности, можно добавить б/в ланолин

Цимицифуга 10%

Хлорэтон 0,5%

Спонгия 5%

Бриония 10%

Фитолякка 10%

Ац. нитрикум + б/в ланолин

меркуриус коррози + вазелин

Ац.бензоикум 2% мазь суспензионного типа по пра-

салициликум 3% вилу Дерягина

арсеникум 10%

графит 1%

гепар сульфур 1%

сульфур сублиматум 1%

Меркуриус биодатус 10%

Ац.карболикум 2%

Хлорэтон 0,5%

Мазь Плазмин

Календула

Фитолякка

Бриония

вазелин

ланолин

Мазь Кориза

Ац. карбоникум 7,5

бихл. 1,5

натрий хлоратум 15,0

Адреналин 30,0 1:1000

ол ментолум

25,0

ол эвкалиптум по 15,0

Вазелин 1500,0г

Мазь альбумина

Гидраргирум

KNO

Боракс 1,5

Белок кур.яйца

Ланолин 150,0

Вазелин 150,0

Unguentum Belladonna 1x для смазывания кожи вокруг раны

Phus toxicodendran-сумах ядовитый сосудистое средство

Петролеум-горное масло 4x (60%) от экземы волосистой части рук, стопы

Sulfur при золотухе, фурункулы

Графит мокнущий зуд, воспаление кожи

Nepar sulfur нагноения, гнойные выделения

## ГОМЕОПАТИЧЕСКИЕ ЖИРНЫЕ ЛИНИМЕНТЫ

### Гомеопатические линименты

по современной классификации относятся масла, оподельдоки и наружные спирты. По другому они называются ещё жидкими мазями, представляющие собой густые жидкости, применяемые наружно путем втирания их в кожу.

В зависимости от входящих жирных растительных масел (персиковое, абрикосовое, оливковое, подсолнечное и вазелиновое различают (Olimenta)

2) Saponimenta-основой являются алкоголи натриевого мыла, плавящегося при температуре тела.

В гомеопатии находят применение как жирные, так и мыльные линименты. Среди жирных линиментов наибольшее распространение находят линименты растворы

Линименты растворы, представляющие собой однородные смеси жидких препаратов.

В гомеопатии известны масла: масло хлорэтан 1%;

масло цимицифуги 10%

-"- спонгии 5%

Апис 3%

Аконита 5%

Бриония 10%

Кантарис 3% Oleum Apis 10,0 для смазывания-как правило они го-

товятся из несильнодействующих средств 10% из сильнодействующих 5%

### ПРИГОТОВЛЕНИЕ ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ОПОДЕЛЬДОКОВ

Это мыльные линименты -Saponimenta основной являются алкоголи натриевого мыла студневидной консистенции, плавящиеся при температуре тела. Жидкие оподельдоки относятся к спиртовым линиментам. В гомеопатии оподельдок готовят смешиванием 2-х частей мыльного спирта и 1г воды и 1г 96% спирта. Пример: Мыльный спирт 2г

Вода 1г

Спирт 96% 1г

При изготовлении оподельдока исходят из медицинского мыла (Na), при невысоких концентрациях которого удается для включения различных ЛВ (эфир, рр NH OH, камфора и т.д.). Они легко при втирании всасываются.

2) Оподельдок рус\_0 состоит: 3ч. из тинктуры и 97ч. из приготовленного оподельдока мыльного спирта: порошок мыла растворяют в 90% спирте в колбочке (в горлышко которого вставлена воронка, выполняющая роль холодильника) при нагревании на водяной бане жидкость быстро фильтруют через бумажный фильтр. В горячем растворе растворяют необходимые ЛВ. т.к. прописи оподельдоков могут включать самые разнообразные ЛВ (Муравьев П) мыльные растирания, приготовленные в спиртовых растворах калийного мыла носят название жидких оподельдоков.

Мыльный спирт (435 пр.ФС 42-1199-78)

Едкого кали плавленного 23г

Масла подсолнечного рафинированного или хлопкового 100г

Воды 75г

Спирта 90% 300г

2) Технология\_0. В варочном котле с паровым обогревом (100-150\_50\_0С) добавляют масло и нагревают, затем прибавляют едкое кали и спирт. После образования однородной смеси прибавляют по частям воду и нагревают до полного омыления (смесь принимает вид блестящей просвечивающей массы, растворимой в горячей воде без выделения жира.

### СУППОЗИТОРИИ

Применение их в гомеопатии позволяет обеспечить более быстрое всасывание ЛВ, если необходимо оказать общее воздействие на организм, а также в тех случаях, когда патологические процессы локализованы в области прямой кишки. В значительной степени эффектив-

ность суппозитория зависит от вида основы. Хотя в руководстве ШВАБЕ рекомендовано в качестве основы масло какао, однако в настоящее время ассортимент их расширен другими как: желатин, глицин ПЭО, ГХМ-5Т и др. которые внедрены в фармацевтическую практику.

Суппозитории состоят из основы и лекарственных веществ. С точки зрения биофармации эффективность действия в суппозиториях ЛФ определяют не только действующим веществом, но и его основой.

Выбор основы: универсальной основы нет и не может быть. В мировой практике насчитывается более 100 видов основ.

Если раньше основу рассматривали как наполнитель, то в настоящее время как активного участника фармакодинамики лекарственного вещества.

#### Классификация основ

В качестве основ используется весьма обширная группа веществ природного и синтетического происхождения.

1. гидрофобные (нерастворимые в воде)
2. гидрофильные (растворимые в воде)

Указанная классификация обусловлена принципиальным различием в механизме деформации основ, введенных в виде суппозитория, а следовательно, и различными условиями высвобождения и всасывания лекарственных веществ из основ.

Главные требования которым должны отвечать гидрофобные основы: низкая температура плавления (не выше 37,50 °C), достаточная твердость, малый интервал между  $t_{пл}$  и  $t_{застывания}$ , достаточная вязкость, физиологическая индифферентность, стойкость в процессе хранения, отсутствие взаимодействия с ЛВ, и полностью плавиться в прямой кишке.

В настоящее время в большинстве случаев используются нерастворимые в воде основы, а именно жиры и продукты их переработки.

Наиболее известными основами этой группы являются масло какао, гидрогенизаты.

В качестве гидрофильных основ для изготовления суппозитория применяются масло какао, сплавы МК с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с восками, парафином и др.

Наиболее известной основой является масло какао - температура плавления 31-36 °C, получают прессованием из семян какао (шоколадной дерево), хорошо смешивается с лекарственными веществами, можно готовить методом выливания и ручным формованием. Совместима с большим количеством лекарственных веществ и является хорошей индифферентной в физиологическом отношении основой.

Отрицательные стороны: при хранении при  $t > 10$  °C оно подвергается фазовым превращениям модификации (полиморфные) плавящиеся при  $t = 24-26$  °C, прогоркает (прогоркшее - масло - белого цвета), импортный продукт. Поэтому исследования ведутся по частичной замене масла какао или полной. Заменителем является жир из ядер плодов коричника японского *Oleum cinnamomium*. Предложен в 1957 году в качестве заменителя масла какао.

Очень перспективны гидрогенизированные жиры и их сплавы с ПАВ, уплотнителем масла какао, парафином, воском.

ГЖ перспективны тем, что в отличие от масла какао они производятся больше т.е. более доступны, дешевле, больше отвечают запросам клиники.

Гидрогенизированные жиры получают путем насыщения двойных связей в молекуле непредельных кислот моно и диглицеридов (атомами водорода по месту двойной связи) (в промышленности условиях) полученные фракции, близкие по свойствам к маслу какао.

Еще в 30 годы была предьявлена основа бутирол - сплав гидрогенизатов с парафином. В настоящее время на Горьковском ХФЗ в этот сплав вводится 30% масла какао.

+Бутирол - сплав гидрогенизированного жира с парафином.

+В настоящее время вводится основа ВФС-42-836-73 - основа для суппозиторий жировая.

+Масла какао-30% гидрогенизированного подсолнечного масла.

+Кулин (арного) жира "Фритюрного" - 49-60% парафина - 10-21%

+Приготовляют и вливают смешиванием расплавленных при температуре 60-70 °С компонентов до получения однородной массы.

ГХМ 5Т сплав хлопкового масла + 5% Т 42 0 т 4пл 0 36,6-37.

Эмульгаторы улучшают пластические свойства.

Также применяются основы ланоли, лазупол и т.д.

#### Гидрофильные основы

1. Желатино-глицериновая основа

желатина - 1ч

глицерин - 5ч

вода - 2ч

Желатина набухает в воде, затем растворяют при нагревании в глицерине.

Суппозитории готовят только методом выливания, в основном для вагинальных. Преимуществом является легкая всасываемость из них ЛВ. Недостаток - несовместима со многими веществами (электролиты, кислоты, щелочи) вызывают их синергизм (кислоты, щелочи ведут к разжижению и пептизации геля)

2. Мыльно-глицериновая основа

3. ПЭО основа

4. Коллагеновая основа

### ТЕХНОЛОГИЯ

В гомеопатии суппозитории готовятся из различных спиртовых настоек, экстрактов и эссенции путем смешивания масла какао с соответствующими количествами ЛВ.

ЛВ вводят из расчета 2 кап, жидкого экстракта или 20 кап. тинктуры на 1 свечу с предварительным выпариванием.

При необходимости добавляют б/в ланолин для повышения плотности массы (но не более 1 г на 30 г массы).

Готовят методом выкатывания из масла какао. Из других основ методом выливания с учетом коэффициента замещения.

Supp. Алоэ N10

по 1 свече на ночь

Алое - применяется сгущенный и полусгущенный сок листьев. Готовится тинктура 60%.

Технология: Если из тинктуры готовят, то 20 капель  $\times 10 = 200$  капель. Готовится как аллопатические свечи. В подогретой ступке добавляют 200 капель тинктуры  $20 \times 10 = 200$  капель. К выпаренному остатку добавляют измельченное масло какао. Масса уминается, при необходимости добавляется для увеличения пластичности безводный ланолин. Формируют суппозитории, упаковывают в вощеную бумагу и в коробки.

Можно также на желатино-глицериновой основе методом выливания. Анализ лекарственных форм согласно ГФ XI.

#### Контроль качества суппозиторий

Суппозитории должны быть правильной и одинаковой формы.

1. Однородность массы проверяется визуально.

2. Однородность массы определяется на срезе продольном по отсутствию вкраплений, блесков, или кусочков основы. На срезе допускается наличие воздушного стержня.

3. Отклонения в массе суппозиторий допускается в пределах +5%. Среднюю массу определяют взвешиванием 20 суппозиторий с точностью до 0,01г. Отклонения в массе

суппозитория не должно превышать +5% и только два суппозитория могут иметь отклонения +7,5%.

4. Для свечей приготовленных на жировых основах определяется время полной деформации, характеризующей структурно-механические свойства. Определяются в приборе для определения времени полной деформации суппозитория (ГФ Х1)  $t=37_50_0C$ , время деформации должно быть не более 15 минут.

5. Для свечей, приготовленных на гидрофильных основах определяют время растворения. Для этого 1 суппозитория на дно количественной колбы заливают 50 мл воды ( $37_50_0C$ ) Сосуд. через каждую 5 мин. взбалтывают. Суппозитория должен раствориться в течение 1 часа.

#### Определение времени полной деформации

Перед определением суппозитория охлаждают 15 минут на льду.

Проверяют в стеклянном приборе, состоящим из открытой с обеих сторон трубки с капиллярным переходом, стеклянного штока и металлического стержня массой 7,5г и диаметром 2мм. Закрывают пробкой и заполняют водой ( $t=37_50_0C$ ). Перед началом работы прибор помещают в сосуд с циркулирующей водой ( $t=37_50_0C$ ). Суппозитория, предварительно выдержанный на льду в течении 15 минут, вводят в трубку и закрепляют с помощью штока, затем тотчас на суппозитория устанавливают металлический стержень и включают секундомер. Замеряют время от введения суппозитория в трубку до появления стержня внизу сужения трубки. Это время принимают за время полной деформации суппозитория.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Технология лекарственных форм. Под. ред. Кондратьевой Т.С., М., "Медицина", 1991г, т.с.333.
2. Швабе В. Гомеопатические лекарственные средства М.1991г.
3. Назарова З.А. Суртма дорилар технологияси такомиллаштириш айрим й°налишлари, //Кимё ва фармация 1992, N 2,26-27б.
4. Шаррет Ж. Практические гомеопатические лекарствоведение.-Киев,1990.-с.190-192.
5. Тенцова А.И., Грецкий В.М. Современные аспекты исследования и производства мазей.- М-1980,-220с.
6. Попова Г.Д. Гомеопатические препараты "Materia medica " НВЦ, "Ламо" -1991,-1192с.

## ЛЕКЦИЯ

### Тема : " МИКРОКАПСУЛЫ, МИКРОЧАСТИЦЫ, МИКРОСФЕРЫ "

Длительность лекции: - 2 часа.

Цель обучения: Дать понятие о носителях лекарственных веществ нового поколения микрокапсулах, микрочастицах, микросферах. Рассмотреть основные пути их создания и механизмы их действия.

#### План

1. Значение микрокапсул, микросфер и микрочастиц в современной фармации
2. Цели создания микрокапсулированных препаратов
3. Характеристика микрокапсул, микрочастиц и микросфер
4. Основы создания микрокапсул и методы получения:
  - а/ физические
  - б/ физико-химические
  - в/ химические

## 5. Механизмы переноса лекарств с помощью микрокапсул

В фармацевтической технологии широкое распространение получило микрокапсулирование лекарственных веществ. Микрокапсулирование открыло новые пути для повышения эффективности лекарственной терапии. В первую очередь для создания препаратов направленного действия\* для повышения стабильности, пролонгированности лечебного эффекта и других полезных проявлений.

Под микрокапсулированием обычно понимают процесс формирования тонких оболочек, чаще всего полимерных вокруг микроскопических частиц твердых, жидких или газообразных веществ.

Микрокапсулирование как новое направление химической технологии получило развитие в конце 60 х-начале 70х годов.

Придание микрокапсулированным препаратам новых, зачастую необычных физико-химических свойств открыло широкие возможности в различных отраслях народного хозяйства (впервые для получения твердого топлива в 40х годах, в пищевой промышленности для получения искусственной икры в 60 х годах (на основе желатина), для получения новых полимерных покрытий в 70 х годах, для получения витаминизированных кормов, для получения удобрений в сельском хозяйстве и ветеринарии.

Начиная с 70 х годов методы микрокапсулирования стали применяться также в фармацевтической практике. Следует отметить, что использование методов микрокапсулирования позволяет сделать важный шаг в усовершенствовании традиционных (старых) лекарственных форм и создании новых форм медицинских препаратов.

Микрокапсулирование позволяет решить следующие проблемы (цель их создания):

1. Защитить лекарственное вещество от разрушающего воздействия внешней среды (особенно неустойчивых: витамины, гормоны, антибиотики, вакцины и сыворотки).

2. Устранить неприятный вкус или запах препаратов, а также придать им нужный цвет, т.е. коррегировать органолептические свойства лекарств.

3. Изолировать друг от друга в одной готовой лекарственной форме несовместимые вещества.

4. Получать лекарственные препараты, растворение или усвоение которых будет происходить в определенных участках пищеварительного тракта. Например создать микрокапсулы, которые будут устойчивы в кислой среде желудка, но разрушаться в кишечнике.

5. Устранить или уменьшить местно раздражающее влияние некоторых лекарственных веществ на слизистую ЖКТ.

6. Пролонгировать действие лекарственных веществ;

7. Создавать препараты с заданными фармакокинетическими свойствами, т.е. создавать условия при которых капсулируемые вещества будут попадать в организм в заранее заданных оптимальных количествах

8. Упростить технологию переработки и применения вязких, жидких веществ, превратив их в удобные для дозирования и расфасовки хорошо сыпучие порошки.

Толщина, механическая прочность оболочек, их проницаемость для лекарственных веществ и биологических жидкостей зависят от качества материала оболочки и цели использования микрокапсул.

Микрокапсулы имеют размеры которые колеблются в широких пределах: от 1 до 6500 мкм. Но наиболее широко применяемые микрокапсулы имеют размеры в пределах 100-500 мкм. Современная технология дает возможность наносить покрытия на частицы размером менее 1 мкм. Такие частицы с оболочкой называют нанокапсулами (обычно их используют для парентерального применения).

Форма микрокапсул определяется агрегатным состоянием содержимого и методом получения: жидкие и газообразные вещества придают микрокапсулам шаровидную фор-

му, твердые- овальную или неправильногеометрическую. Содержание действующего вещества в микрокапсулах составляет от 15% до 99%. Толщина оболочек обычно 0.1- 200 мкм.

Следует отметить, что фармакокинетика, свойства микрокапсул, а также их технологические свойства, механизм их действия в организме определяется материалом используемой оболочки. В основном применяют 2 типа оболочек микрокапсул в зависимости от выполняемой ими задачи:

1. Оболочки практически непроницаемые для капсулируемого вещества и его растворителей, но растворяющейся или разрушающейся при определенных условиях (температура, рН, давление) или в определенных участках ЖКТ;

2. Оболочки не растворяющиеся и не разрушающиеся в пищеварительном тракте, но проницаемые для воды, желудочного сока и включенных веществ.

Физико-химические и механические свойства микрокапсул и структура их оболочек в каждом случае определяется свойствами микрокапсулируемого вещества, способом и условиями его выделения из капсул, а также назначения их.

Оболочки 1 го типа практически не проницаемы для капсулируемого вещества и сохраняют это свойство, а также достаточную механическую прочность в процессе хранения. Высвобождение лек. вещества из таких микрокапсул происходит при растворении или разрушении оболочки в результате воздействия факторов внешней среды или растворителя. В медицинской практике обычно такие оболочки получают из: желатины, ПВС, ПВП, МЦ, Na-КМЦ, ПАА, аминобензоатов АЦ, АФЦ, МФЦ и других водорастворимых полимеров (табл 1)

Оболочки 2 -го типа нерастворимы в пищеварительном тракте. Капсулируемое вещество через поры оболочки попадает в организм в оптимальных количествах. Такие оболочки применяют при создании микрокапсул из лек. веществ обладающих местнораздражающими свойствами, например ацетилсалициловой кислоты. Инкапсулированная АСК лишена этого недостатка т.к. со слизистыми оболочками ЖКТ контактирует разбавленный раствор АСК, продиффундировавший через оболочку микрокапсул. Таким образом основное отличие оболочек этого типа, в том, что вещество из них высвобождается путем диффузии.

Процесс высвобождения лек. вещества из таких микрокапсул в простейшем виде протекает в три стадии:

- проникновении биологической жидкости в капсулы;
- растворение лек. вещества внутри капсулы;
- выход (диффузия) растворенного вещества наружу благодаря наличию разности концентрации внутри и вне капсулы.

Для получения оболочек оболочек этого типа применяют нерастворимые полимеры: ацетобутират целлюлозы, ЭЦ, ПВХ, ПЭ, АЦ, силиконы, цетиловый спирт. (табл1).

В таких микрокапсулах скорость высвобождения лек. вещества зависит от ряда свойств материала оболочки: толщины и ее пористости и изменяя эти характеристики можно регулировать в требуемом направлении высвобождение лекарств из микрокапсул, что позволяет создавать препараты с контролируемой скоростью высвобождения лек. веществ.

Таблица 1

### ПОЛИМЕРЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИИ

Водорастворимые	Нерастворимые
Желатин	каучук
гуммиарабик	силиконы
крахмал	этилцеллюлоза
поливинилпирролидон ПВП	ацетатцеллюлоза
КМЦ, МЦ, АФЦ, Na-КМЦ	полиэтилен
поливиниловый спирт	полипропилен

	полиметакрилат полиамид и липиды: парафин, спермацет, воск, стеариновая и пальмитиновая кислоты, спирты: цетиловый, стеариловый, лауриловый.
--	---

Современная технология микрокапсулирования позволила получить ряд лек. веществ в виде микрокапсул: ферменты, гормоны, антибиотики, сердечно-сосудистые, снотворные, диагностические. Табл.2

Таблица 2

## НОМЕНКЛАТУРА МИКРОКАПСУЛИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Анальгетические средства: ацетилсалициловая кислота, салицилат натрия, салициламид, индометацин.

Антибиотики: окситетрацилин, левомицетин, ампициллин, эритромицин, тетрацилин, пенициллин-А.

Витамины: никотиновая кислота, аскорбиновая кислота, тиамин хлорид, витамин А, витамин В-6+витамин В-12, витамин Д, рибофлавин.

Стимуляторы: кофеин, сульфат лобелина

Успокаивающие: мепробомат

Ферменты: уреазы, панкреатин, пепсин

Противоядия: натрия тиосульфат

Диагностические средства: сульфат бария

Сердечно-сосудистые: нитроглицерин, изосорбид мононитрат

Спазмолитические средства: эуфиллин, теофиллин. Получены также микрокапсулы слабительных средств (касторовое масло), диуретиков (аммония хлорид), лимонной кислоты, натрия гидрокарбоната, антигистаминных средств (метапирин-фумарат), вакцин (тифозных, столбнячных)

Как правило приготовленные микрокапсулы служат промежуточным продуктом для приготовления других лекарственных форм: порошков, таблеток, спансул, мазей, пластырей, суспензий и т.д.

Микрокапсулирование позволяет получать препараты с пролонгированным действием и регулируемой скоростью высвобождения лек. веществ. На это особое внимание обратим в данной лекции.

Основная группа микрокапсулированных препаратов относится к пролонгированным лекарствам. При этом используются в основном полимеры, относящиеся ко 2 ой группе. При этом длительность действия регулируется размером микрокапсул, пористостью и толщиной оболочки. Большие возможности дало микрокапсулирование при создании пролонгированных форм нитроглицерина. Примером могут служить такие препараты как: нитронг, сустак, оликард, обеспечивающие длительность действия препарата

Разновидностью микрокапсул являются нанокапсулы. Нанокапсулы имеют размеры, измеряемые в нанометрах и состоят из ядра и мономолекулярного слоя полимера. В силу малых размеров их используют для парентерального применения.

Микросферы также относятся к группе микрокапсулированных лекарств. Их строение кинетику высвобождения из них действующих веществ рассмотрим на примере препарата "Olicard-40"-ретард. Рис.1

- 1- слой,содержащий  
изосорбид моонитрат
- 2- дозирующая мембрана
- 3- твердая желатиновая  
капсула

Рис.1. Строение препарата "Olicard-40" с микросферами изосорбид моонитрата.

Препарат содержит микросферы и обеспечивает пролонгированное (на протяжении 24 часов) действие изосорбида моонитрата после приема одной капсулы.

Большие возможности открывают методы микрокапсулирования при создании препаратов направленного действия т.е. препаратов, обеспечивающих всасывание лек.веществ в определенных участках пищеварительного тракта,например созданием кишечнорастворимых микрокапсул на основе полимеров АФЦ,МФЦ.(микрокапсулы левомецетина,панкреатина).

Одним из преимуществ использования методов микрокапсулирования является уменьшение уровня отрицательных реакций препаратов на организм,т.к. это одно из условий, предъявляемым к современным лек. формам, направленное на повышение эффективности фармакотерапии.

Использование микрокапсулирования особенно необходимо когда применение препарата в больших дозах оказывает вредное побочное действие,например на слизистую оболочку ЖКТ.Например ,кристаллический аспирин, попадая на слизистую желудка,вызывает раздражение,вплоть до появления микрокровоизлияний и язв ( при длительном применении. Если его заключить в микрокапсулы ( из диффузионно-проницаемой мембраны) он лишается этого недостатка,поскольку со слизистыми контактирует разбавленный раствор аспирин,продиффундированный через оболочку.По этому принципу создан препарат "Колфарит" -микрокапсулированная АСК.

## ТЕХНОЛОГИЯ МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЯ

Методы микрокапсулирования делятся на физические, физико-химические и химические, в зависимости от того каким путем наносится полимерное покрытие на частицы лекарственного вещества.

**ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ.** Физические методы основаны на механическом нанесении оболочки на частицы веществ. При этом используют методы дражирования, напыления, распыления в псевдооживленном слое, диспергирования в несмешивающихся жидкостях.

Самый простейший способ дражирования. Для получения микрокапсул этим способом в дражировочном котле на частицы лекарственного вещества с помощью форсунки разбрызгивается раствор пленкообразователя. При этом частицы вещества покрываются тонкой полимерной оболочкой. Одновременно идет процесс высушивания покрытых микрокапсул путем подачи в котел теплого воздуха.

Второй метод - метод распыления используется при получении микрокапсул из твердых веществ с жировой оболочкой. Для этого лекарственное вещество диспергируется в растворе или расплаве жироподобных пленкообразующих веществ (воск, цетиловый спирт,моно и дистеарат глицерина ),а затем проводят процесс отвердения оболочки путем распылительной сушки.

Для получения микрокапсул из жидких и твердых веществ применим метод 2 диспергирования в несмешивающихся жидкостях. Сущность этого метода заключается в том, что микрокапсулируемое вещество диспергируется в растворе пленкообразующего вещества. Затем полученная дисперсия(пленкообразователь-лек.вещество) вновь диспергируется

(смешивается) в несмешивающейся с раствором пленкообразователя жидкости. В процессе интенсивного перемешивания происходит процесс формирования оболочек на поверхности частиц.

Метод напыления в псевдооживленном слое. Для получения микрокапсул этим методом, капсулируемое вещество растворяется или эмульгируется в растворе пленкообразователя. Затем полученный раствор с помощью насоса подается в камеру и распыляется с помощью специальных устройств. В этой камере с помощью тонкодисперсного инертного порошка (обычно крахмал) создается псевдооживленный слой. Раствор пленкообразователя с лек. веществом распыляется с помощью форсунки с верхней части камеры. При этом частицы вещества, покрытые жидкой полимерной оболочкой отверждаются попадая в псевдооживленный слой порошка и под действием подаваемого в камеру теплого воздуха.

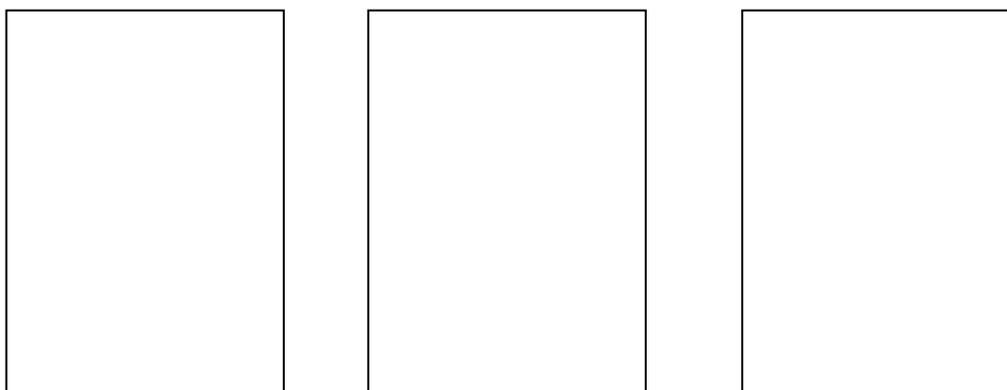
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ основаны на разделении фаз.

Наиболее широко применяемым методом является метод простой коацервации. Коацервация это процесс разделения раствора пленкообразователя под воздействием каких либо факторов ( изменение рН, добавление электролитов, изменение температуры ), на два слоя: с разбавленным и концентрированным содержанием полимера.

Для получения микрокапсул этим методом лекарственное вещество (масла, масляные растворы витаминов, гормоны) эмульгируется в растворе пленкообразователя (раствор желатины) при температуре 50<sup>0</sup>С. При этом образуется эмульсия типа масло/вода. Размер капелек 2-5 мкм. Затем при непрерывном перемешивании в систему добавляют 20% раствор натрия сульфата, под обезвоживающим действием которого раствор желатины подвергается коацервации. Схематичное изображение процесса на рис.2

Рис.2

### ПРОЦЕСС ПОЛУЧЕНИЯ МИКРОКАПСУЛ МЕТОДОМ ПРОСТОЙ КОАЦЕРВАЦИИ



Масляный раствор лекарственного вещества

1 – лекарственное вещество.

2 – раствор полимера образование эмульсии типа в/м.

В результате коацервации образуется гетерогенная система. При понижении температуры коацерват (микрокапли желатина) начинают концентрироваться вокруг частиц лекарственного вещества. Затем эти капли сливаются, образуя сплошную жидкую оболочку из полимера. В процессе охлаждения системы идет отверждение оболочек. Полученные микрокапсулы промывают и высушивают.

Химические методы основаны на образовании полимерных пленок на поверхности частиц вещества в результате реакции полимеризации или поликонденсации. Реакция идет на поверхности раздела фаз при определенных количествах капсулируемого вещества и материала оболочки при определенных концентрациях полимера в растворе. Наибольшее рас-

пространение получили методы межфазной поликонденсации. Метод основан на конденсировании продуктов какой либо химической реакции, происходящей в газовой фазе на поверхности частиц вещества.

Основные условия проведения процесса микрокапсулирования:

1. Выбор метода капсулирования зависит от физико-химических свойств лекарственного вещества, агрегатного состояния, растворимости полимеров в полярных или неполярных растворителях, а также от тех свойств, которыми должно обладать микрокапсулируемое вещество (кислотоустойчивость, водонепроницаемость и т.п.).

2. Материал оболочки должен обеспечивать необходимые фармакокинетические свойства микрокапсулируемого вещества: необходимую скорость диффузии через мембрану или выход вещества через оболочку после ее разрушения.

3. Размер микрокапсул определяют их физико-механические свойства (гранулометрический состав, сыпучесть, насыпная плотность и др.).

4. Основное условие получения микрокапсул из водорастворимых веществ использованы только гидрофобной дисперсионной среды и органических растворителей для растворения полимеров. При капсулировании маслорастворимых веществ дисперсионная среда не должна растворять капсулируемое вещество и смешиваться с полимером.

5. Размер микрокапсул, полученных методом испарения легколетучего растворителя зависит от вязкости дисперсионной среды, концентрации полимера, температуры, соотношения раствора полимера и дисперсионной среды, скорости перемешивания.

Оценка качества микрокапсул проводится по следующим основным показателям: размер микрокапсул, фракционный состав, сыпучесть, содержание действующего вещества, скорость высвобождения содержащегося в них лекарственного вещества.

#### Литература

1. Грядунова Г.А., Козлова Л.М., Литвинова Т.Ш. Руководство к практическим занятиям по заводской технологии лекарственных форм. - Медицина, 1986, с.64-71.

2. Махкамов С.М., Усуббаев М.У., Нуритдинова А.И. Руководство к лабораторным занятиям по технологии лекарственных форм. - Медицина, 1989, с.223-231.

3. Ажгихин И.С. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств. М.: 1977.

4. Берсенова Е.Л. Изучение свойства микрокапсул жирорастворимых витаминов. - Хим. фармац. журн., 1977, N-2, с.131-134.

5. ГФ IX - М., 1968.

6. Донцова Г.И., Воронкова А.И., Берсенова Е.Л., Сурикова И.Г. и др. Разработка технологии микрокапсулирования масляных растворов жирорастворимых витаминов. - Хим. фармац. журн., 1977, N-4, с.111-115.

### ЛЕКЦИЯ - 3

#### Тема : "ЛИПОСОМАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ"

Продолжительность лекции - 2 часа.

Цель обучения: Дать понятие о липосомах как переносчиков лекарств 2 го поколения, охарактеризовать механизмы доставки лекарств с помощью липосом, основы их получения, ознакомить с современной номенклатурой липосомальных лекарственных форм.

## План

1. Понятие о липосомах и их характеристика.
2. Липосомы - системы доставки лекарств к органам, механизмы доставки.
3. Использование липосом в медицине, современная номенклатура.
4. Проблемы, решаемые при получении липосомальных лекарств.

### Понятие о липосомах, характеристика.

Одно из требований предъявляемых к лекарственным формам нового поколения (ЛФНП) - это достижение их направленности - т.е. способность лекарственной формы (ЛФ) доставлять лекарственные вещества (ЛВ) к нужным органам, тканям, клеткам. Это позволяет в значительной степени повысить терапевтическую эффективность лекарств, уменьшить побочные действия, обеспечить в нужных местах высокой концентрации действующих веществ и экономичность терапии. Это особенно актуально для лечения различных тяжелых заболеваний, локализующихся на первоначальном этапе в определенных органах и системах (инфаркт миокарда, раковые заболевания, инфекционные и т.д.)

Однако химиотерапевтические средства, необходимые для лечения их, к сожалению, рассеиваются по всему организму, и при этом не всегда достигается необходимая терапевтическая концентрация в нужных органах, пораженных заболеванием, а также проявляются побочные действия этих веществ на другие органы и системы (например выраженная кардиотоксичность многих цитостатиков).

Это приводит к тому, что приходится отказываться от эффективных препаратов, которые хорошо лечат болезнь или снижать их дозу и применять менее эффективные. Поэтому проблема создания высокой концентрации ЛВ в пораженных органах, не затрагивая остальные части организма очень сложная проблема, которая решается путём изыскания различных носителей. Поэтому вопросы изучения и внедрения в фармацевтическую практику разнообразных носителей лекарств очень актуальны.

- Ранее были рассмотрены микрокапсулы как носители лекарств 1 поколения.

В данной лекции - цель рассмотреть перспективы использования липосом как носителей лекарственных веществ в организме. Многочисленные исследования показали перспективность использования липосом как транспортеров лекарств.

Ранее было сказано, что липосомы (Л) - относятся к носителям лекарств 2-го поколения т.к. избирательно доставляют вещества к тканям.

В настоящее время использование липосом является перспективным направлением позволяющим достичь высокой степени избирательности.

### Характеристика липосом их свойства.

Рассмотрим что такое липосомы. Липосомы - это искусственно получаемые сферические частицы образованные биомолекулярными липидными слоями в пространстве между которыми находится среда формирования. Слово липосома - состоит из "липо" - жир, "сома" - тело.

Чтобы оценить эффективность липосомы как переносчиков ЛВ в организме - хочу дать краткую историческую справку. В начале 60 х годов ведущий исследователь Кембриджского института физиологии животных А.Бангем, проводя свои исследования с клетками и тканями открыл интересное и важное явление : выделяя из животных тканей очищенные фосфолипиды он обратил внимание на то, что липиды при взбалтывании их суспензии способны самопроизвольно образовывать мелкие шаровидные частицы, мицеллы. Об-

разованные мицеллы (сферические частицы) были им названы липосомами и в своих экспериментах он использовал их как модель клеточной мембраны.

Чем же обусловлено это свойство липидов самопроизвольно образовывать такие сферические образования т.е. липосомы.

Липиды, образующие оболочку липосом, представляют собой нерастворимые в воде вещества, близкие по своим свойствам к жирам. Они являются составным компонентом клеточных мембран (до 80 %).

Липиды обладают амфифильными свойствами, т.е. включают в себя как гидрофильные так и гидрофобные группы. При взбалтывании в воде полярные липиды самопроизвольно образуют мицеллы (микроскопические капельки) в которых углеводородные хвосты (гидрофобные части) липидов упрятаны во внутрь, а гидрофильные головки обращены наружу, взаимодействуя с водным окружением. Если концентрация липидов в воде высока, то мицеллы слипаются и возникает плоский бимолекулярный слой (бислой). Наслаивая бислои друг на друга, можно получить многослойные липидные структуры. В зависимости от природы содержащихся в них жирных кислот фосфолипидные бислои имеют толщину от 6 до 7 нм .

Бислои липидов легко получить энергично встряхивая водные суспензии фосфолипидов. При этом также образуются липосомы- замкнутые пузырьки воды, окруженные непрерывным липидным бислоем.

Т.о, амфифильность липидов является основным фактором, обуславливающим их свойство самопроизвольно, будучи выделенными из клеточных мембран, при взбалтывании их образовывать замкнутые пузырьки. Липосомы могут иметь один бислои и при этом толщина оболочки находится в пределах 6-7 -100нм ,их называют униламелярными. Если же при формировании липосом образуются несколько бислоев, то размеры их находятся в пределах 2- 10 мкм и их называют мультиламелярными.

Наблюдая эти процессы под электронным микроскопом А.Бангем в своих исследованиях использовал липосомы как модель клеточной мембраны. В результате своих научных наблюдений он выявил ряд свойств липосом, которые оказались ценными в дальнейшем при создании липосомальных лекарственных форм.

Для того чтобы понять на чем основана эффективность липосом как носителей лекарств, рассмотрим что происходит при их взаимодействии с клетками в зависимости от липидного состава оболочки:

1. Липосомы просто адсорбируются на клеточной поверхности;
2. Связавшись с клетками, липосомы "заглатываются" или (эндоцитируются). Внедрившись в клетки липосомы разрушаются ферментами клеток;
3. Липосомы просто сливаются с мембраной клеток. В этом случае мембрана липосом становится частью клеточной мембраны;
4. Липосомы обмениваются своими липидами с клеточной мембраной;

После того как были опубликованы результаты исследований биологов о свойствах липосом, они привлекли внимание тех исследователей которые занимались изучением возможности направленного транспорта ЛВ в организме. В 1971 английский исследователь, сотрудник центра клинических исследований (г Херроу) Грегори Грегориадис впервые предложил и начал изучать липосомы с целью доставки ЛВ в организме.

Как носители ЛВ в организме липосомам присущи целый ряд важных качеств:

1. сродство, по составу, с природными клеточными мембранами ( липиды составляют от 20-до 80%массы клеток);
2. это их качество, при правильном подборе компонентов, обуславливает их нетоксичность и не иммуногенность, т.е. их введение в организм не вызывает негативных явлений;

3. Универсальность, т.е. благодаря их полусинтетической природе можно широко варьировать их размеры, характеристики, состав поверхности. Это позволяет включать в липосомы широкий круг лекарственных веществ;

4. Липосомы легко разрушаются в организме, высвобождая доставленные вещества, надежно укрытые в пути, что обуславливает отсутствие побочных реакций.

5. Эффективность их связана также с характером взаимодействия с поверхностью клеток. (4-механизма).

Большое значения для взаимодействия липосом с клеточной поверхностью имеет "материал" из которого они сделаны. Если фосфолипиды, выделены из каких либо определенных клеток, то способность липосом соединяться именно с этими клетками значительно возрастает.

Например, введенные внутривенно липосомы распределяются в основном в печени, селезенки, костном мозге, в очаге воспаления и инфекции, в месте локализации раковых клеток.

Время элиминации липосом зависит от их размера. Липосомы малых размеров имеет более длительный период элиминации. Кроме того, время пребывания липосом в организме зависит от состава липидной мембраны: чем больше для липидов, тем более длительное пребывание их в организме. Высвобождение действующих веществ из липосом происходит путем диффузии через фосфолипидную оболочку, путем адсорбции с поверхности или путем деградации их.

Очень важным преимуществом липосом является то, что они, в зависимости от состава липидной оболочки, способны избирательно взаимодействовать с определенными тканями. При этом липосомы преимущественно собираются около тех тканей, липидный состав которых близок по строению к липидом оболочки липосом.

Какой из этих видов взаимодействий преобладает, зависит от многих факторов, в этом числе, от агрегатного состояния липосом. Если липосомы "твердые", они, главным образом, адсорбируются, если "жидкие" то преимущественно происходит слияние и обмен липидами.

В зависимости от размеров, физико-химических свойств и липидного состава варьируют фармакокинетические параметры липосом: скорость всасывания ЛВ с места инъекций, а также из плазмы крови, доставка к органам-мишеням, распределение в органах и тканях.

На следующих примерах можно раскрыть сущность избирательности действия липосом:

1. При создании липосомальной лек. формы строфантидина в качестве оболочки использовали кардиолипин- д специфический липид сердечной мышцы (компонент мембран митохондрий сердечной мышцы). Цель создания таких липосом- добиться направленного транспорта строфантидина к сердечной мышце, т.к. липосомы, сформированные из кардиолипина, избирательно достигают ее в силу родства их с липидами сердечной мышцы.

2. Создана липосомальная форма пирацина. При этом в качестве оболочки липосом использовали фосфогликолипиды, которые близки по строению к фосфолипидам поджелудочной железы и поэтому достигается направленный транспорт этих липосом к этому органу, где обеспечивается высокая концентрация препарата. В опытах *in vivo* на крысах было доказано, что концентрация пирацина, при введении их в виде липосом, была в 2 раза выше в области поджелудочной железы. Кроме того использование липосомального пирацина ускорило его всасывание через кожу.

Выявленные специфические свойства липосом оказались очень ценными при их использовании в области экспериментальной онкологии. Именно в этой области впервые были успешно применены липосомы для направленного транспорта химиотерапевтических средств. Это позволило повысить дозы этих веществ и уменьшить их побочные действия

(т.к. достигается направленность действия липосомальных лек.форм цитостатических препаратов в силу чего уменьшаются их побочные эффекты.)

Например, были проведены исследования (А.Габизоном, Израиль) по изучению эффективности противоопухолевого препарата адриамицина (на мышях), заключенного в липосомы. Сам адриамицин в высоких дозах весьма токсичен (в первую очередь для сердечной мышцы). При введении в/в адриамицина в липосомальной форме концентрация его в печени и селезенки, где находились опухолевые клетки, примерно в 10 раз превосходила уровень концентрации этого препарата, введенного без липосом. При этом уровень адриамицина был значительно ниже в сердечной мышце. Отмечалось значительное торможение роста метастазов в печени по сравнению с введением контрольного чистого адриамицина. Аналогичные исследования были проведены и с другими онкологическими препаратами.

Акларубицин антибиотик активен при остром лейкозе лимфосаркоме, однако у него выраженный побочный эффект-кардиотоксичность. Создана липосомальная инъекционная форма этого препарата с целью уменьшения дозы и снижения токсичности. При сравнении с обычной формой акларубицина (липоф.высушенный порошок по 20мг во флаконах) в опытах *in vivo* на опухолевых клетках мышей отмечено значительное снижение токсичности препарата при введении его в виде липосом.

Выше указанные примеры свидетельствуют о возможности повышения эффективности фармакотерапии если вводить ЛВ в виде липосом.

В основном это связано с их способностью адсорбироваться на поверхности тканей, клеток.

Однако способность липосом проникать внутрь клеток также открывает широкие возможности в повышении эффективности лечения многих тяжелых заболеваний, в т.ч. вирусных, паразитарных. Использование липосом для доставки лекарств внутриклеточно - важный скачок в обеспечении эффективности фармакотерапии.

Внутриклеточное расположение микроорганизмов известное и описанное явление, которое вносит изменения в фармакологическое действие лекарств. В механизме ослабления действия лекарств особое значение имеет фактор их ограниченного проникновения через оболочку (клеточную стенку). В большинстве случаев решающей является именно степень проникновения препаратов во внутриклеточную среду к месту локализации возбудителя.

Многие ЛВ не способны проникать через клеточную мембрану или ограниченно проникают, что снижает эффективность лечения. В настоящее время известно, что липосомы захватываются клетками, способными к фагоцитозу - макрофагами, лимфоцитами и т.п. и, следовательно, могут использоваться для транспорта ЛВ, которые пассивно не проникают через цитоплазматическую мембрану. Это имеет очень большое значение, т.к. во многих случаях микроорганизмы - возбудители болезней (бруцеллез, малярия, СПИД, гепатит и т.д.) прячутся внутри клетки, защищаясь от иммунной системы, а также от действия лекарств. Болезнь приобретает хроническое течение. В таких случаях липосомы, благодаря их выраженной способности проникать внутрь клеток и вводить туда свое содержимое, могут помочь в лечении инфекционных заболеваний, т.к.способствуют проникновению ЛВ через клеточные мембраны, которая является для некоторых из них непреодолимым препятствием.

Учитывая эти свойства липосом, в настоящее время созданы липосомальные формы целого ряда ЛВ: антибиотиков, сульфаниламидов, противораковых препаратов. Например, для гентамицина, пенициллина, канамицина, стрептомицина разработаны липосомальные формы.

Эффективность липосом доказана при лечении паразитарных заболеваний (лейшманиоз) на мышях. Препарат солюсурьмин в липосомах оказался в 200 раз эффективнее обычного. Также и противомаларийные препараты в липосомах оказались более эффективными.

Ампициллин в липосомах оказался в 90 раз эффективнее обычного. Отмечено увеличение активности хлорамфеникола в липосомах. Если обычной препарат клафоран неспособен

бен проникать в лейкоциты человека и в силу этого не эффективен при внутриклеточном инфицировании, то липосомальный препарат накапливается в лейкоцитах и лимфоузлах и эффективно уничтожает бактерии при минимальных концентрациях - 1-10 мкг/мл.

Т.о., использование липосом дает возможность повысить эффективность лечения, т.к. есть возможность уменьшить дозы, уменьшить аллергические и иммунные реакции.

Очень перспективным направлением является использование липосом для трансдермального переноса ЛВ. Многочисленными исследованиями показана способность липосом ускорять проникновение веществ через кожу. Так, при лечении различных аллергических заболеваний кожи рациональным оказалось использование кортикостероидов, антибиотиков, сульфаниламидов в виде липосом. При нанесении крема или мази с этими липосомами достигалась эффективность лечения, т.к. всасывание липосомальных препаратов через кожу повышалась в 5-10 раз.

Особенно перспективны липосомы при лечении сахарного диабета. Введение инсулина, пока только в виде п/к инъекций, со временем приводит к тяжелым осложнениям. Пероральный прием неприемлем - разрушения в ЖКТ. Поэтому создание пероральной формы инсулина является актуальным. Уже созданы в ряде институтов (Харьков и институт биохимии Руз) липосомальные формы инсулина, которые проходят клинические исследования.

Так, в институте биохимии АНРУЗ получены липосомы сахароснижающего действия на основе сульфатидов и цереброзидов (компонентов цитоплазматических мембран) и доказана их эффективность при лечении сахарного диабета. Созданы липосомы на основе лецитин-холестерина (7:1) с инсулином. Кроме того, включение инсулина в липосомы дает возможность пролонгировать действие. С каждым годом номенклатура липосомальных препаратов растет.

Фирма "Реем" (ФРГ) стала выпускать липосомальный препарат для борьбы с расширением вен. Итальянская фирма "Фидия" выпустила лекарственный препарат "липосом-форте" для стимуляции гипофиза (вводится в/в). Фирма "Виторган" (ФРГ) выпустила липосомальный гомеопатический препарат найпарадент для лечения пародонтоза, в США одна из фирм уже проводит клинические испытания препарата Амфотерицина В в липосомах для лечения лейшманиоза и грибковых заболеваний, разработаны липосомальные бронхолитические препараты. Также работают над созданием других липосомальных лекарственных препаратов. Один из них липотраст, представляющий собой вераграфин, заключенный в липосомы (применяемый в рентгенодиагностике), уже проходит клинические испытания, препарат липин, предназначенный для снижения уровня продуктов окисления в тканях внутренних органов и в крови. В нашей республике в Институте биохимии ведутся разработки по созданию липосомальной формы вакцины гриппа.

Еще одна перспективная область применения липосом - это косметология. Созданы многочисленные косметические средства на основе липосом.

Одной из первых, в 1986 г, выпустила такой препарат французская фирма "Кристиан Диор" под названием "Каптюр". "Каптюр" представляет собой желе (мазь), содержащую множество липосом, в которых находится экстракт тимуса (железы внутренней секреции) и пептиты (коллаген и эластин). Липосомы с активными веществами при нанесении мази на кожу попадают в поры и затем проникают в клетки, точнее сливаются с клеточной оболочкой и добавляют ей активные вещества и одновременно увлажняют саму оболочку, тем самым замедляют старение кожи. Поэтому крем применяется для омоложения кожи лица.

В России получен крем-гель "Геликс", содержащий липосомы для омоложения кожи лица.

### **Пути получения липосом**

#### **Вспомогательные вещества**

Для формирования липосом используют различные фосфолипиды, полученные из растительных или животных клеток. Например яичный или соевый лецитин, холестерин, другие специфические фосфолипиды: кардиолипин, сульфатиды и т.д. Кроме того, приме-

няются синтетические вещества N-пальмитилсерин, N-пальмитинглицин, фосфатидилхолин. Например, для получения липосом адриамицина была использована смесь фосфатидилхолина, холестерина и сульфатида в соотношении 5:4:1

### **Технология**

До недавнего времени существовало около 20 способов приготовления липосом. Выбор метода зависит от цели, которая при этом преследуется. Наиболее современным и оптимальным является метод, предложенный в 80-х годах в США - метод, в основе которого лежит замораживание липосом с включенными в них ЛВ (иногда многократное с последующим оттаиванием) и последующей сушкой в присутствии различных криопротекторов (веществ, предохраняющих липосомы от разрушения при замораживании, размораживании и сушке). Для этого обычно используют различные сахара (трехалоза, маннит, сахароза, глюкоза). Этот метод - метод Бангема. Преимущество этого метода в том, что он позволяет готовить липосомы без органических растворителей и без использования ультразвука (что неблагоприятно отражается на их качестве). Так были получены липосомы с инсулином-J-125. Для этого использовали яичный лецитин и холестерин (7:1). Получали липосомы методом Бангема. Для этого сначала готовили стандартный раствор фосфолипидов (лецитин+холестерин) в четыреххлористом углероде и с помощью роторного выпарителя освобождались от растворителя. К хорошо высушенной смеси добавляли буферный раствор ЛВ, перемешивали (мешалкой) в течение 10 минут. После этого систему замораживали в жидком азоте (-193 С). Замороженный раствор помещали в камеру сублимационной сушилки и при вакууме (криопротектор 1% сахароза, 1% крахмал) высушивали. После чего очищали липосомы от невключенного в них инсулина путем центрифугирования при 10 тыс.об/мин.

**Получение липосом со строфантидином ацетатом.** В качестве липидной оболочки были использованы лецитин и кардиолипин специфический липид сердечной мышцы для обеспечения направленного транспорта препарата в область сердечной мышцы. Липосомы получали методом Бангема. Для этого сначала готовили растворы липидов (лецитин+кардиолипин). При этом сначала получали 10% раствор лецитина и 0,5% раствор кардиолипина в спирте. Затем сгущали эти растворы с помощью роторного выпарителя и добавляли раствор строфантидина ацетата. Перемешивали с помощью магнитной мешалки и подвергали воздействию ультразвука в течение 10 мин.

### **Применение и проблемы создания липосомальных препаратов**

Липосомы можно вводить перорально, трансдермально и парентерально, при этом в большинстве случаев отмечено повышение терапевтического эффекта лекарственных веществ и пролонгированное действие, что частично обусловлено задержкой лекарственных веществ в системе циркуляции и замедленным разрушением ферментами плазмы.

Одной из важных проблем в создании устойчивых липосомальных лекарственных форм является стерилизация полученных препаратов. Наиболее перспективным путём стерилизации является криорадиационная стерилизация с программируемым замораживанием. Метод заключается в замораживании липосомальной дисперсии, по специальной программе, радиационное облучение замороженной системы стерилизующей дозой и размораживанием. Это позволяет обеспечить надежную стерилизацию и стабильность физико-химических и биологических свойств как самих липосом, так и лекарственных веществ.

Широкое использование липосомальных препаратов сопряжено с решением целого ряда проблем, среди которых основными являются:

- выбор рационального способа введения;
- выбор оптимальных условий стерилизации;
- разработка методов промышленного получения фосфолипидов;
- внедрение простых и экономичных методов получения липосом;

обеспечение стабильности липосом при их хранении.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова А.А. Технология лекарственных форм, М.-1991.т.2,с.12-14.
2. Кобринский Г.Д. Липосомы-транспортеры лекарств. М: Знание 1989, вып. 2, серия "Медицина"
3. Антонов В.Ф. Липосомы. Применение в биологии и медицине. М.-1985.
4. Эргашева М.Ж., Темиров Б.С., Аминов С.Н. Изучение трансдермального переноса в составе липосом // Киме ва фармация.- 1993.-№6.- с.22-25
6. Акрамова Г.С. и др. Вопросы стабилизации липосомальных препаратов с антидиабетическим действием // Киме ва фармация.-1993.-№6.-с. 45-47
7. Кивман Г.Я., Гуляев А.Е. "Преимущество липосомальных форм химиотерапевтических препаратов, перед обычными в действии на бактерии локализованные внутриклеточно // Хим. Фарм. журн.- 1992.- №6.- с.4-8.
8. Чуешов В.И., Чернов М.Ю. и др. Получение липосом с различным лекарственными веществами и изучение их стабильности // Фармацевтический журн.- 1991.- №3.- с.68-71.

## ЛЕКЦИЯ 4

### ТЕМА: "МАГНИТОУПРАВЛЯЕМЫЕ СИСТЕМЫ. АНТИТЕЛА И ГЛИКОПРОТЕИДЫ"

Продолжительность лекции - 2 часа

Цель обучения : Дать основные сведения о магнитоуправляемых системах ( характеристика, особенности технологии ) и механизме транспорта лекарств в организме с их помощью

### ПЛАН

1. Понятие о магнитоуправляемых системах (МУС), необходимость их создания
2. Источники магнитного поля и магнитные материалы (наполнители) их характеристика, классификация
3. Характеристика, классификация магнитных лекарственных форм, особенности их технологии
4. Направленная доставка лекарств в организме с помощью антител и гликопротеидов

Доставка лекарственных веществ с помощью носителей может осуществляться двумя путями: пассивной и активной. При пассивной доставке распределение действующего вещества в организме определяется в основном физико-химическими свойствами носителя. При активной доставке этот процесс регулируется с помощью различных внешних воздействий, например магнитного поля.

Магнитные явления находят применение в решении целого ряда медицинских проблем. Большой интерес вызывает создание и применение препаратов диагностического и лечебного назначения, способных бесконтактно управляться внешним магнитным полем

внутри организма. Создание магнитовосприимчивых лекарственных препаратов позволяет решать следующие лечебно-диагностические и медико-фармацевтические задачи:

- магнитоуправляемое контрастирование в рентгенологических исследованиях;
- исследование скорости кровотока и микроциркуляции;
- транспорт и локальная доставка лекарственных веществ к органу-мишени и создание в органе мишене "депо", обеспечивающего пролонгированное действие лекарств.
- в хирургии для бесшовного соединения тканей кишечника;
- удаления инородных тел;
- магнитохирургической коррекции деформации грудной клетки.

В последние годы значительно возросло число публикаций по использованию постоянных магнитных полей в экспериментальной и клинической медицине. Перспективным оказалось использование комбинированного действия магнитного поля и лекарственных веществ, особенно биотропных свойств магнитного поля (МП). Это объясняется тем, что П обладает биологическим действием. В настоящее время многочисленными исследованиями установлено противовоспалительное, противоотечное, седативное, антимикробное, болеутоляющее действие магнитного поля. Кроме того, установлено, что под воздействием магнитного поля улучшается микроциркуляция и трофика тканей, стимулируются регенеративные и репаративные процессы, повышается неспецифическая резистентность организма. Доказано, что МП повышает переносимость массивных доз при комплексной химиотерапии цитостатиками. Отмечено также гипотензивное действие МП. В силу этого МП широко используется в различных областях медицины: хирургии, травматологии, кардиологии, стоматологии.

## ИСТОЧНИКИ ИСКУССТВЕННЫХ МАГНИТНЫХ ПОЛЕЙ И МАГНИТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

### МАГНИТНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

В качестве магнитных материалов (наполнителей) чаще всего используются ферриты различных структур - соединения Fe O с оксидами других металлов, интерметаллические соединения (кобальтсамариевые сплавы). Металлическое железо используется значительно реже, т.к. легко самовозгорается на воздухе. Наиболее употребляемые магнитные наполнители - это ферриты. Среди них наиболее доступным и дешевым является магнетит - Fe O Fe O . Магнетит отличается своей безвредностью для организма, так как является эндогенным веществом (присутствует в организме человека), а также синтезируется некоторыми бактериями. Его получают с осаждением из растворов солей двух и трехвалентного железа избытком гидроксидов натрия.



Кроме магнетита, находит применение гексаферрит бария - BaFe O .

Перспективным оказалось использование кобальтсамариевых сплавов: SmCo и SmCo

### Источники магнитного поля

В качестве источников магнитного поля используются дисковые и пластинчатые ферритовые магниты разных марок. Рекомендованы к промышленному выпуску ферритовые магниты новых марок - МДМ-2, МДМ-1. В 1980 г. внедрены в серийное производство эластичные магниты. Они представляют собой поликомпозиционные материалы на основе натурального и силоксанового каучука, биосовместимого сополимера винилпирролидона. В качестве магнитного наполнителя в них используется гексаферрит бария или сплав Sm Co. Благодаря высокой эластичности, отсутствию токсических реакций эластичные магниты используют для наружного и внутреннего применения. Эластичные магниты для наружного

применения - аппликаторы, имеют вид пластинок, пленок, колец, бус, браслетов, клипс, поясов.

### МАГНИТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Встречающиеся в литературе термины "магнитные", "ферромагнитные", "магнитоуправляемые", "магниточувствительные" относятся к лекарственным формам, в состав которых входят мелкодисперсные частицы ферромагнитных материалов. В клинике нашли применение различные магнитные лекарственные формы (МЛФ): жидкие, твердые, мягкие. Среди МЛФ можно выделить следующие наиболее изученные или уже применяемые лекарственные формы:

1. Магнитные жидкости (магнитореологические суспензии и эмульсии);
2. Магнитные мягкие лекарственные формы: мази, суппозитории, пластыри;
3. Магнитные ректальные капсулы;
4. Магнитные микрокапсулы и липосомы.

При разработке МЛФ решается комплекс вопросов: выбор магнитного наполнителя, компонентов основы, изучение совместимости с лек. веществами, изучение устойчивости и величины магнитной индукции на поверхности композиции, разработка методик оценки качества, количественного анализа магнитных свойств, исследование микробиологической чистоты, токсичности, а также лечебных свойств.

Необходимым этапом при разработке МЛФ является включение в состав них различных магнитных наполнителей.

### МАГНИТНЫЕ ЖИДКОСТИ

Магнитные жидкости представляют собой коллоидные растворы магнитомягких материалов (магнетит, гексаферрит бария и т.п.). Дисперсионно средой таких композиций могут быть вода, водные растворы лекарственных веществ, вазелиновое масло, физиологический раствор, 25% раствор альбумина, дефибринированная кровь животных. Их используют в рентгенологии, для исследования скорости кровотока, микроциркуляции, а также для магнитоуправляемого транспорта лекарственных веществ. Например, используются магнитные жидкости, стабилизированные ВМС (альбумином, желатином, реополюглокином) в терапии злокачественных опухолей. При подкожном или в/в введении магнитных жидкостей и воздействии магнитного поля обеспечивается локализация в заранее определенных местах организма. Перенос лекарственных веществ в этом случае возможен за счет адсорбции молекул биологически активных веществ на частицах феррофазы. Решение такой задачи позволяет повысить локальную концентрацию лек. веществ в органе-мишене и одновременно снизить общую дозу вводимого лек. вещества.

Наличие в дисперсной фазе магнитных жидкостей атомов железа обуславливает рентгеноконтрастность подобных композиций. Использование рентгеноконтрастных магнитных жидкостей дает возможность целенаправленно перемещать и удерживать их в заданной области с помощью наружного магнитного поля.

Так разработана технология рентгеноконтрастной магнитной жидкости с йодолиполиом. В состав такой жидкости входит: 5% магнетита, 9,9% олеиновой кислоты, 37,5% йодолипола (йодированого подсолнечного масла) и 37,5% оливкового масла. Эта жидкость предназначена для диагностики патологий желудка, особенно при локализации в отделах труднодоступных для традиционных рентгеноконтрастных методов. Особенности технологии этой магнитной жидкости: сначала получают коллоидные частицы феррофазы. Для этого растворяют  $FeSO$  и  $FeCl$  по отдельности в 150 мл воды. Полученные растворы сливают в один сосуд и добавляют раствор аммиака. В результате химической реакции выпадает в осадок магнетит -  $FeO$ . Через час осадок промывают и добавляют к нему стабилизатор - олеиновую кислоту. Стабилизатор обеспечивает образование защитной оболочки на поверхности частиц для предотвращения их слипания. Система перемешивается и затем добавляют йодолипол. Нагревают 30 минут на водяной бане. Затем водную фазу удаляют методом

декантации. Осадок - концентрат - органическая фаза - высушивают при 100 50 0С для освобождения от остатков воды. Образовавшую пасту концентрат смешивают с оливковым маслом и обрабатывают ультразвуком.

Составные части системы: 8-30% магнетит; ПАВ 2-10%, дисперсионная среда до 100%.

Перспективным является использование магнитных эмульсий. Японскими учеными создана магнитная эмульсия типа м/в для локализации жирорастворимых веществ. Магнитные жидкости перспективны также для направленного транспорта лекарственных веществ с целью повышения эффективности фармакотерапии.

Использование магнитных жидкостей перспективно для лечения злокачественных опухолей.

Например: используются магнитные жидкости, стабилизированные ВМС - ПАВ (альбумином, желатином, реополиглобулином в терапии злокачественных опухолей. При в\в и п\к введении магнитных жидкостей и воздействии магнитного поля обеспечивается локализация в заранее определенных местах организма. Перенос лекарственного вещества в этом случае возможен за счёт адсорбции молекул биоактивных веществ на частицах феррофазы.

### **Магнитные мази**

Представляется целесообразным разработку новых мягких лекарственных форм в виде магнитных мазей пригодных для лечения наружных кишечных свищей. В настоящее время разработан метод получения магнетитовой пасты-концентрата на медицинском вазелиновом масле. Магнетитовые пасты представляет собой продукт черного цвета с металлическим блеском, максимально обогащенные мелкодисперсным магнетитом. С использованием стандартизованной магнетитовой пасты приготовлены магнитные мази на вазелин-ланолиновой основе, содержащие метилурацил 5% и диоксидин 1%.

Магнитные мази с метилурацилом и диоксидином готовили на вазелин-ланолиновом основе 1:1. Для придания мази магнитных свойств в её состав вводили частицы магнитного наполнителя магнетита ( $Fe_3O_4$ ), т.к. он имеет низкую токсичность ( $D_{50} = 10 \text{ г/кг}$ ) и относительно дешев, не вызывает побочных действий при введении в организм и обладает бактерицидным и бактериостатическим свойством.

Для приготовления магнитных мазей сначала получали магнетитовую пасту концентрат (56% коллоидный магнетит и 44% раствор олеиновой кислоты в вазелиновой масле (1:1) для сохранения дисперсности частичек магнетита. Затем смешивали ее с вазелин-ланолиновой основой (ВЛО).

Технология приготовления:

- 1) приготовление ВЛО (1:1)
- 2) гомогенизация лекарственного вещества с частью ВЛО - получение пульпы
- 3) смешивание пульпы с магнетитовой пастой концентратом и частью ВЛО (2:1)

Доказана совместимость всех компонентов. Для стерилизации используется гамма облучение. Мази сохраняют устойчивость в течении 1,5 лет в тубах. Также созданы мази на гидрофильных основах - коллаген и МЦ.

В биофармацевтических исследованиях была показана химическая совместимость магнетита с ингредиентами магнитной мази. Кинетика высвобождения метилурацила из 5 % магнитной мази не уступала заводской метилурациловой мази на вазелин - ланолиновой основе, выпускаемой Горьковским ХФЗ. Приготовленные магнитные мази М.М. оправдали себя в опытах *in vivo* при закрытии наружных кишечных свищей. Кроме того, показано ускорение заживления, отсутствие выраженного отека в зоне свищевого канала. Благоприятное течение заживления в свищевом канале связано, по-видимому, и с усилением эффективности действия метилурацила в присутствии МП, которое создается самой ММ. Последняя намагничивается под действием наружного постоянного магнита и является внутренним источником МП в патологическом очаге.

## МАГНИТНЫЕ МИКРОКАПСУЛЫ ( ММК )

Иногда эту группу МЛФ называют магнитными микросферами. Идея их создания связана с магнитоуправляемым транспортом лекарств. ММК представляют собой микроконтейнеры, в которых одновременно с ЛВ, инкапсулированы мелкодисперсные частицы магнитных материалов. В некоторых работах в качестве таких контейнеров используются липосомы и нерастворимые полиэлектролитные комплексы. В эксперименте на животных было показано, что с помощью ММК удается повысить локальную концентрацию различных ЛВ в органах - мишенях. Чаще всего используются ферриты. Рекомендованы к использованию магнитные альбуминовые микросферы с ферритом с противоопухолевыми, миорелаксантами, антибиотиками. Созданы МУ микрокапсулы митомицина С, покрытые ЭЦ с одновременным включением магнитных частиц.

## МАГНИТНЫЕ ПЛАСТЫРИ И СУППОЗИТОРИИ ( МПл и МС )

В ряде работ описаны МПл, полученные путем введения мелкодисперсного магнитного наполнителя в пластырную массу, содержащую вспомогательные и ЛВ противовоспалительного и болеутоляющего действия, с последующим нанесением полученной массы на подложку и намагничиванием изделия на специальной установке. В результате вся клеящая поверхность приобретает магнитные свойства.

Проведенные авторами (2) клинические испытания показали высокую эффективность использования индометацинового МПл при лечении миозита, прострела, невралгий и др. Дроказано усиление противовоспалительного действия индометацинового МПл по сравнению с эффектом традиционного индометацинового пластыря и постоянного магнита в опытах на животных.

Способность магнитных полей ускорять ток крови на периферических участках была использована японскими учеными, предложившими магнитные суппозитории для лечения гемороя. В данном случае в качестве магнитных наполнителей для МС могут быть использованы железо, кобальт, никель, ферриты. Клинические испытания МС показали усиление лечебного эффекта ЛВ за счет биологического действия МП. Созданы М суппозитории с пармидином 0,25г . В качестве магнитного компонента использован феррит Ва, основы - масло какао, витепсол, ГХМ - 5Т и ПЭО .. Более эффективными оказались суппозитории на основе ГХМ -5Т. Суппозитории магнитные более эффективны, чем не магнитные при лечении воспалительных процессов в прямой кишке, при геморое, трещинах, проктитах.

## МАГНИТНЫЕ ЛИПОСОМЫ

Также широко используются липосомы. В большинстве работ отмечено, что раковые клетки обладают значительно большей способностью накапливать липосомы, чем здоровые клетки.

Например, разработаны магнитные липосомы с адреномиметиками дитилином и диадонием (миорелаксанты). Особенность этих магнитных липосом состоит в том, что в бислой включены феррочастицы, с помощью которых липосомы, применяя магнитное поле, удалось сконцентрировать в области нужного органа. В частности, пока в опытах на животных (кошках) с помощью таких магнитоуправляемых Л, содержащих миорелаксанты, удалось получить избирательное расслабление мышц конечности, помещенной в магнитное поле, без угнетения дыхания (побоч.эф.). При этом магнитовосприимчивые липосомы с миорелаксантами вводили в/в и нарушение нервно-мышечной передачи наблюдалось через 1-3 мин.

Учитывая перспективность исп-я МУС в фарм практике в настоящее время можно выделить следующие пути развития МУС :

- 1) Дальнейшее изучение механизмов биологического действия МП на организм
- 2) Разработка технологии оптимальных МЛФ
- 3) Изучение влияния магнитного поля на фармакологическую активность ЛВ

## АНТИТЕЛА И ГЛИКОПРОТЕИДЫ

### Носители ЛВ 3-его поколения

Антитела: - белки глобулярной фракции сыворотки крови человека и теплокровных животных, образующиеся в ответ на введение в организм различных антигенов (бактерий, вирусов, белковых токсинов и др). Их использование наиболее часто в качестве элементов "узнавания" обеспечивающих высокий уровень избирательности действия лекарственных веществ при направленной доставке с использованием носителя, снабженного элементом "узнавания".

Использование, например, ассоциации противоопухолевых лекарственных веществ с антителами обусловлено присутствием на поверхности злокачественных клеток антигенов. Липосомы или нанокапсулы, содержащие противоопухолевые вещества, связывают ковалентными связями с антителами, которые затем направляют к органу-мишени.

Подобный подход использован для повышения эффективности тромболитических препаратов за счет придания им сродства к тромбу. Последнее достигается за счет использования фибриногена, а также поликлональных к нему антител.

Изучаются широко возможности использования 2 гликопротеидов 0 для транспорта лекарственных веществ. Гликопротеиды-полисахариды-белковые комплексы с ковалентной углевод-пептидной связью. Углеводная часть придает белку большую специфичность. Это своего рода векторные группы протеидов, узнающие участки других структур (макромолекулы, поверхности клеток). Рецепторы, взаимодействующие с гликопротеидами, локализируются в гепатоцитах, ретикулоцитах, макрофагах, фибробластах, щитовидной железе, лейкоцитах.

Таким образом, одним из перспективных путей решения проблемы повышения эффективности фармакотерапии является использование магнитных лекарственных форм, а также антител и гликопротеидов для направленной доставки лекарств в организм.

## ЛИТЕРАТУРА

- 1.Черкасова О.Г. Магнитные поля и магнитные лекарственные формы.- Хим.фарм.журн.-1991-5-с.4-11.
- 2.Харитонов Ю.А.,Черкасова О.Г. Новые магнитные лечебные средства и лекарственные формы.//Фармация -1996-5-с.14-18.
- 3.Черкасова О.Г.,Петров В.И.,Руденко Б.А.Применение магнитовосприимчивых лекарственных препаратов.//Фармация.-1986.-4-с.70-74.
- 4.Аляутдин Р.Н.,Филиппов В.И. Свойства магнитоуправляемых липосом,содержащих курареподобные препараты.//Фармация.-1989.-3- с.20-23
- 5.Иванова Л.А.Технология лекарственных форм.-М.1991- т.2
- 6.Черкасова О.Г. ии др. Технология и изучение магнитных мазей с метилурацилом и диоксидином.//Фармация .1992.-6.-с.16-19
- 7.Черкасова О.Г. Мелкодисперсный магнетит-магнитный наполнитель лекарственных средств.//Хим.фарм.журн.-1992-7-с.84-88
- 8.Петров В.И.,Черкасова О.Г. Рентгеноконтрастная ферромагнитная жидкость.//Фармация.-1986.-3.-с.31-36

## Л Е К Ц И Я

Тема: "ПРОЛОНГИРОВАННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ : Спансулы, структурные таблетки, полимерные лекарственные плёнки."

Продолжительность лекции - 2 часа.

Цель обучения: Дать сведения о принципах пролонгирования действия лекарственных веществ. Раскрыть строение и механизм действия спансул, структурных таблеток, полимерных лекарственных пленок.

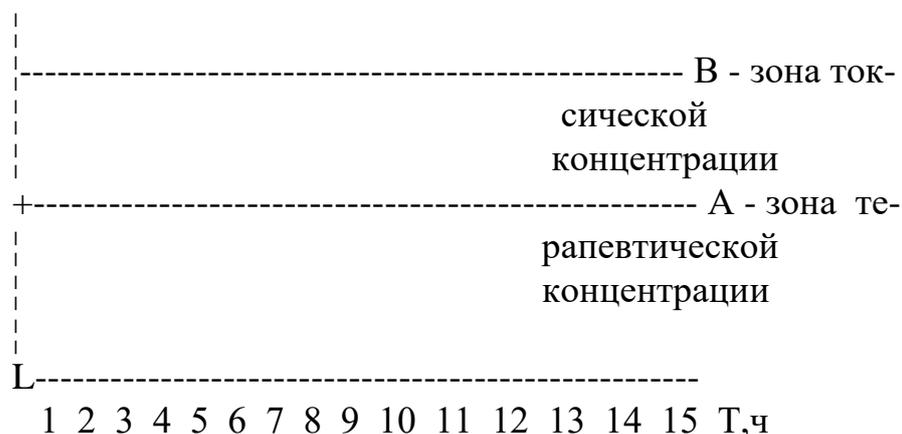
### ПЛАН 2:

1. Основы создания пролонгированных лекарственных форм
2. Пероральные пролонгированные лекарственные формы:
  - спансулы
  - структурные таблетки
3. Полимерные лекарственные пленки

### 1. ОСНОВЫ СОЗДАНИЯ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Существенным недостатком современных лекарственных форм является трудность создания в организме равномерной терапевтической концентрации лекарственных веществ (ЛВ). При повторном приеме разовых доз оптимальная терапевтическая концентрация ЛВ поддерживается в организме не непрерывно, а периодически.

С мг/



Максимум концентрации ЛВ чередуется со спадами, что значительно ослабляет лечебное действие препарата. Между тем, действие таких широко распространенных химиотерапевтических средств, как сульфаниламиды и антибиотики теснейшим образом связано с их действенной концентрации в крови и тканях. Успешная терапия туберкулеза, лепры, многих других заболеваний возможна лишь при условии поддержания равномерной действенной концентрации лекарственных вещества в организме в течение длительного времени.

Лекарственные формы, позволяющие создавать в организме терапевтическую концентрацию ЛВ и равномерно поддерживать её в течении длительного времени, представляют поэтому огромный интерес для практической медицины. Природлением действия ЛФ достигаются следующие цели:

1) быстрое высвобождение ЛВ в количестве, достаточном для создания в организме оптимальной терапевтической концентрации, и последующее поддержания достигнутого уровня концентрации по мере падения её непрерывным высвобождением дополнительных количеств ЛВ ;

2) сокращение числа приёма ЛФ ;

3) уменьшение общего количества ЛВ, необходимое для достижения терапевтического эффекта в связи с более полным его использованием.

Основные пути пролонгирования :

1. - замедление скорости метаболизма

2. - замедление скорости выделение

3. - замедления скорости всасывания ЛВ

Основной путь пролонгирования - это замедление скорости всасывания ЛВ. Для этого применяются различные способы: (изменение химической структуры, этерификация, комплексообразование, но наиболее широко используются технологические способы, основанные на изменении структуры (строения) лекарственной формы и использования различных групп вспомогательных веществ.

Таким образом, наиболее широко применяемые методы изменение структуры, дисперсности действующих веществ, вида и количества вспомогательных веществ, технологических приемов.

## II. СПАНСУЛЫ

Под спансулами понимают твердые желатиновые капсулы с крышечками, наполненные мелкими крупинками микродраже (микрокапсулированное).

В целях достижения пролонгирования действия поступают следующим образом: часть микродраже оставляют без покрытия и предназначают для начального действия: они будут высвобождать ЛВ в желудке вскоре после приёма. Остальную часть микродраже покрывают оболочкой разной толщины и разного состава, которые окрашивают в различные цвета, который определяет различную скорость высвобождения ЛВ.

Помимо микродраже по капсулу могут быть помещены и микрокапсулы лекарственных веществ. Диаметр микродраже и микрокапсул находится в пределах 30-50 мкм.

Обычно для покрытия используются воски (например смесь глицерин моностеарата и пчелиного воска).

Затем полученные микродраже покрытые, непокрытые смешивают в соответствующем соотношении и этой смесью заполняют твердую желатиновую капсулу. Обычно смешивают 3-4 типа и более микродраже(микрокапсул) с различным временем высвобождения.

-----

### Рис 1 Строение спансулы

Чаще назначают гипотензивные и седативные средства (нитроглицерин, снотворные).

Благодаря таким технологическим приемам длительность действия лекарств достигает 12 ч. и более (Обычно для покрытия используется воскожировое покрытие).

Пример - пролонгированная лекарственная форма Миколит - в виде капсул, содержащих микрокапсулы с карбонатом лития из расчета 0,4г препарата в одной капсуле.

Спансулы имеют преимущество в том, что капсулы растворяются в желудке, спансула смешивается с пищеварительными массами и не вызывает травмирующего действия на слизистую, как таблетки.

### СТРУКТУРНЫЕ ТАБЛЕТКИ

Для обеспечения заданного фармакологического эффекта и наиболее часто - для пролонгирования (т.е. для достижения заданной скорости растворения) созданы структурные таблетки. Среди них наиболее употребляемыми являются таблетки типа "Ретард" - таблетки с задерживающим освобождением ЛВ или резервные таблетки. Каждая таблетка содержит суточную дозу лекарственного вещества, которая находится в микрокапсулированном состоянии, т.е. каждая частица лекарственного вещества является медулой (покрыта тонкой полимерной оболочкой) с заданным свойством растворимости при определенном рН или диффузии или ионного обмена или свойством разрыва оболочки. Микрокапсулы запрессованы в твердую жировую основу и высвобождаются по типу эрозии, по мере прохождения таблеток через ЖКТ.

В конце процесса, через 16-18 ч, таблетка полностью растворяется, но лечебный эффект от нее определяется в сутках. Например: нитронг - микрокапсулированная лекарственная форма нитроглицерина в виде таблеток. Отечественный аналог - нитрогранулонг.

Созданы: Гемитон - ретард, Миренил - ретард, Сонапакс - ретард, Квилином - ретард.

## МАТРИЧНЫЕ ТАБЛЕТКИ ТАБЛЕТКИ ТИПА " ДУРУЛА "

К таблеткам поддерживающего действия относятся так называемые матричные таблетки (МТ), запатентованные названия Gradument, Durretter, Duriles. Они впервые были предложены в 1959 г и с тех пор нашли широкое применение в медицинской практике.

В матричных таблетках вспомогательные вещества образуют непрерывную сетчатую структуру (матрицу), в которой равномерно распределено ЛВ. Матрица может медленно растворяться в ЖКТ или выводиться из организма неизменной в виде пористой массы, в которой поры заполнены жидкостью. В последнем случае таблетки называются скелетными или каркасными. Матрица является барьером, который ограничивает контакт ЛВ с жидкостями ЖКТ и контролирует высвобождение. Такую таблетку условно можно сравнить с губкой, поры которой заполнены растворимой субстанцией. В зависимости от природы вспомогательные вещества матрицы подразделяют на гидрофильные, гидрофобные, инертные и неорганические.

Для приготовления гидрофильных матриц набухающие полимеры (гидроколлоиды): производные Целлюлозы (гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу), метилметакрилат, винилпирролидон, агар-агар).

Гидрофобные матрицы получают из натуральных восков (карнаубского воска или из синтетических моно-,ди- и триглицеридов эфиров миристиновой, пальмитиновой и стеариновой кислот, гидрированных растительных масел, высших жирных спиртов.

Инертные матрицы: нерастворимые полимеры -ПВХ, ПЭ, ЭЦ, МКЦ, ПММА. Для создания каналов в слое полимера, нерастворимого в воде, в состав композиции добавляют водорастворимые вещества (ПГЭ, ПВП, лактоза, пектин). Вымываясь из каркаса таблетки, они создают условия для постепенного выделения молекул лекарственного вещества. Широко применяется также смесь полимера, чаще всего ЭЦ с мелкодисперсным неорганическим веществом (тальк, бентонит). Порошок неорганических веществ разрыхляет полимерный слой и также создает внутри таблетки каналы, в которых осуществляется диффузия жидкости и, соответственно, молекул лекарственного вещества.

Для получения неорганических матриц - используется кальций фосфат двухзамещенный, кальций сульфат, барий сульфат, аэросил.

Матричные таблетки получают в основном прямым прессованием смеси ЛВ и вспомогательных веществ, прессованием микрогранул или микрокапсул ЛВ, а также таблетированием гранулята, приготовленного с использованием полимера.

Так получены таблетки скелетные парацетамола путем прессованием микрокапсул парацетамола, покрытых ЭЦ различной толщины с авицелом, кукурузным крахмалом.

Можно также использовать метод влажного гранулирования для получения скелетных таблеток: Для увлажнения используются различные жидкости: органический растворитель, раствор полимера, в органическом растворителе, водные растворы ВМС. Например, с целью создания прологированных таблеток изониазида - были приготовлены скелетные таблетки: по 310 мг. В качестве матрицаобразующего компонента была использована ЭЦ, увлажнителем - этанол, кальций стеарат антифрикционное в-ва. Кинетика растворения *in vitro* и *in vivo* подтвердила, что введение 1 ой скелетной таблетки изониазида обеспечивает бактериостатическую концентрацию в крови на протяжении суток.

Перспективным методом в технологии каркасных таблеток является получение ТДС лекарственных веществ в полимерах. Для этого лекарственные вещества смешивают в смесителе с порошками полимера и других добавок и прессуют таблетки, при этом время высвобождения из такого полимерного каркаса = 8 час.

ТДС лекарственного вещества в полимере (ЭЦ, ОПМЦ, ПЭ, полиметакрилат) получают растворением лекарственного вещества в органическом растворителе вместе с полимером и последующего гранулирования смеси по мере испарения растворителя. Получены также гранулы из смеси лекарственных веществ с солями жирных кислот (Mg стеарат, Al пальмитат) и водорастворимого полимера (ПВП, ОПЦ). Гранулы смешивают с порошком ЭЦ и прессуют таблетки. Например, для приготовления скелетных таблеток мебедрола (антигистаминное вещество) используется ЭЦ, Ca стеарат и кальция сульфат) при этом время действия от 8 до 20 часов. При построении каркаса из гидрофильных полимеров рекомендованы следующий способ: порошок полимера пропитывают лекарственным веществом, растворенным в изотоническом солевом растворе, высушивается и используется для приготовления таблеток. Высвобождение ЛВ из матричных таблеток происходит путем диффузии. Матричная структура обеспечивает основное средство этой ЛФ - длительное высвобождение ЛВ. Процесс высвобождения складывается из проникновения жидкости внутрь таблетки через систему капилляров, - растворения ЛВ и последующей диффузией раствора наружу. Т.е. ЛВ высвобождается путем вымывания. - Скорость высвобождения ЛВ определяют такие факторы, как природа ВВ, соотношение количества полимера и ЛВ, форма матричной т-ки, пористость таблетки и способ ее получения. - Можно регулировать таблетки путем изменения давления прессования и добавления порообразователей (NaCl лактоза, ПЭГ, и.т.д.). Наиболее широко используются каркасные таблетки с нерастворимым скелетом. С этой целью используется сульфат бария, CaSO<sub>4</sub> 1, 0ди 1-, 0три Ca фосфат, двуокись титана, ПЭ, ПВХ. Такая таблетка не распадается в ЖКТ и сохраняет свою геометрическую форму в течении всего времени пребывания в организме.

Таблетки с нерастворимым каркасом получают прессованием смеси каркасообразующего и ЛВ. Это осуществляется по следующей схеме. Сначала в матрицу засыпают 1ую порцию гранулята из которого пресуется нижний слой будущей таблетки (сахар, лактоза). Затем нижний пуансон движется вниз, а в образующееся пространство засыпается гранулятом, состоящим из ЛВ и каркасообразователя, далее гранулят пресуется, затем засыпается 3 й слой - оболочка идентичная нижнему слою и вновь пресуется 3х слойная таблетка. После приема ЛВ начинает освобождаться сначала с боковой поверхности среднего слоя, а затем, по мере растворения защитных слоев - и с торцевой поверхности. Пример: Хинидин дурула, Литионит дюрель, Литий дурулез.

Особенностью в контроле качества матричных таблеток - что к ним не применим критерий распадаемости.

### Схема таблеток типа " дурула "

каркасное в-во

лекарственное вещество

### Таблетки " Лонтаб "

Это комплексные таблетки, они содержат оболочку и ядро. Оболочка содержит терапевтическую, так называемую начальную дозу ЛВ, которая высвобождается в желудке в течение первых минут после приема таблетки и создает в организме терапевтическую концентрацию вещества. Ядро представляет собой дурулу - каркасная. Таблетка содержащая обычно 2 дозы, равномерно высвобождает ЛВ в кишечнике в течении заданного времени, длительно поддерживая тем самым убывающую концентрацию, полученную начальной дозой.

1 - оболочка,содержащая начальную дозу;

2 - ядро,содержащее поддерживающую дозу

Получают на машине двойного прессования. Сначала прессуют ядро, представляющее собой каркасную таблетку, на которую затем наносят слой поверхностный, содержащий начальную дозу ЛВ. При приеме в результате быстрой отдачи ЛВ из наружного слоя в крови создается определенная концентрация, которая затем в течении длительного времени (12-16час) поддерживается ЛВ, постепенно освобождающимся из ядра каркасной таблетки.

Полимерные лекарственные пленки

Внедрение в фармацевтическую практику 60-70 годах целого класса синтетических и натуральных полимеров явилось предпосылкой для создания такой пролонгированной лекарственной формы, как лекарственные пленки (ПЛП). Использование ПЛП явилось перспективным направлением, т.к. они обладают рядом преимуществ:

1. точность дозирования
2. обеспечения длительного и равномерного поступления препарата (уменьшение расхода препарата, сокращение количества процедур)
3. локальная доставка лекарственных веществ
4. стойкость при хранении, удобство применения
5. стерильность пленок (глазных)

Полимеры, используемые для приготовления ПЛП м.б. синтетическими: ПВП, ПАА, ПВС, производные целлюлозы: МЦ, NaКМЦ, ОПМЦ, ОПЦ и природные коллаген.

По способу применения ПЛП могут быть:

1. офтальмологические
2. для приклеивания на слизистую оболочку ротовой полости (буккальные, сублингвальные)
3. ринологические
4. дерматологические - (на поверхность кожи)

Кроме того, по механизму действия на организм пленки могут оказывать:

1. местное воздействие (действуют локально на месте аппликации)
2. общее воздействие т.е. ЛВ всасываясь обеспечивают поступление препарата в кровь и оказывают общий терапевтический эффект.

ПЛП для местного воздействия наиболее распространены.

Среди них глазные пленки - чаще употребляются.

Глазные пленки - Membranula ophthalmica

Как наиболее совершенная глазная ЛФ. Их готовят на основе растворов ВМС (ПВП, ПАА, NaКМЦ, коллаген). Преимущества - пролонгированность - т.к. водные растворы глазных капель задерживаются в конъюнктивной полости 5-10 мин, при этом высокая концентрация наблюдается только в первые 30 сек, а через 20 мин остаются лишь следы препарата. Применение ПЛП позволяет продлить действие препаратов до нескольких часов. Кроме того при использовании глазных капель многократные инстилляции могут быть причиной побочных реакций.

ПЛП - пленки размером 9 x 4,0 x 0,2 - 0,6 мм массой 10-30 мг.

Пленки закладываются за нижнее веко. При этом она смачивается слезной жидкостью, ослизняется, становится эластичной и медленно растворяется в течение 75-90 мин.

Они не вызывают раздражения, токсических изменений тканей глаза. Они обеспечивают точное дозирование, стерильны.

### Технология:

Следующие стадии: 1 - приготовление раствора полимера (например: 10 % раствор ПВП)

- 2.- введение лекарственного вещества
3. - гомогенизация смеси
- 3 - формирование пленок путем отлива на спец.металл.ленты (протвини)
- 5 - высушивание и штамповка пленок
- 6 - упаковка в контурно - ячейковую упаковку
- 7.- Стерилизация радиационными лучами.

Созданы ГЛП с апилаком, дикаином, неомицин сульфатом, сульфамиридазин натрием, флореналем, тауфоном.

Пленки "Гентрикал" - на основе коллагена с гентамицином и тримекаином.

Имеются ПЛП ринологические, наклеиваемые на слизистую оболочку носа:

а/ с нафтизином (1х3мм,0,3мг) на полимере 2% водного раствора NaКМЦ - 5 сут поддерживается концентрация препарата.

б/ пленки для носа с димедролом на полимере ОПЦ-9 час сохраняют концентрацию препарата (для лечения вазомоторного ринита)

в/ пленки с эфедрином г/х (12мг) на основе ОПМЦ, МЦ (3х1см)

г/ пленки дерматологические:Облекол - коллагеновая пленка с облепиховым маслом - представляет собой пластины слегка желтоватого цвета со слабым запахом уксусной кислоты.

Пленка в холодной воде и органических растворителях не растворима. В горячей воде при температуре выше 40 50 0С пленка сокращается и уменьшается по площади. В 1 г пленки содержится 0,01г облепихового масла (1%). Перед применением пленку смачивают стерильным изотоническим раствором или раствором фурацилина.

### ПЛЕНКИ ДЛЯ ОБЩЕГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОРГАНИЗМ

#### БУККАЛЬНЫЕ ПЛП

Пленки тринитролонг, с нитроглицерином, приклеивают на слизистую ротовой полости (верхней десны) для купирования приступов стенокардии и профилактики. Рассасываются в теч.3-5 час.

Пленки динитросорбилонг (содержит изосорбит динитрат) - фармакологический эффект - для лечения стенокардии, 10 часов продолжительность действия. Выпускает фирма "Санитас".

Пленки, содержащие гормон тестостерон. ПЛП в виде пластины на основе ПАА геля 76х26х3мм для закрепления на животе или спине. На крысах доказано, что в течение 7 суток равномерно идет поступление тестостерона в организм.

Пленки с цитизином-применяют по назначению врача для облегчения отвыкания от курения. Лечебный эффект препарата можно ожидать лишь при твердом решении курильщика бросить курить.

### Оценка качества ПЛП

- 1) анализ содержания действующего вещества;
- 2) прозрачность;
- 3) отсутствие механических включений;
- 4) пластичность;
- 5) стерильность;
- 6) масса, размер;
- 7) отсутствие воздуха.

Упаковка: В контурно-ячейковую упаковку.

### ЛИТЕРАТУРА

- 1.Иванова Л.А.Технология лекарственных форм.М.1991,т.2
- 2.Тенцова А.И.,Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. М.,1974,с.287
- 3.ТенцоваА.И. Современные лекарственные формы. Научн.тр.ВНИИФ, т.21,1983,с.3-9
- 4.Грядунова Г.П. Способы пролонгирования лекарственных средств.М.:1990.
- 5.Умерзакова М.Б. Полимерные лекарственные пленки с пилокарпином и витаминами.Хим.фарм.журн.1999,-3.- с.49-51
- 6.Тенцова А.И. Технология матричных таблеток.//Фармация 1985.-5.- с.82-84.

ЛЕКЦИЯ  
НА ТЕМУ "ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ С РЕГУЛИРУЕМОЙ  
СКОРОСТЬЮ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ  
( ТТС, ОРОС, ПЛЕНКИ)

Продолжительность 22 0 часа

Цель обучения: ознакомить студентов с характеристикой, механизмами действия, классификацией, номенклатурой терапевтических лекарственных веществ

План

- 1.Строение трансдермальных терапевтических систем и их принципы действия
- 2.Преимущества ТТС
- 3.Значение ТТС с нитроглицерином для гериатрических больных
- 4.Офтальмологические терапевтические системы в гериатрии
- 5.Заключение

При решении задач регулируемой по месту, времени и скорости подачи лекарственного вещества (ЛВ), используют ряд подходов: связывание (ковалентное и нековалентное ) молекул лекарственного вещества с водорастворимыми полимерами и с магнитными векторами; наполнение липосом, эритроцитарных теней и создание так называемых макромолекулярных терапевтических систем (МТС).

МТС - лекарственная форма , ЛВ в ней растворены или диспергированы в массе полимера или защищены полимерной оболочкой, причем полимер активно влияет на место, время и скорость выделения ЛВ.

Физико-химической основой функционирования МТС служат особые, относительно невысокие скорости деформации и релаксации макромолекул. МТС имеют фармакокинетические, фармакодинамические, экономические преимущества, т.к.целенаправленное использование их снижает необходимое количество ЛВ в 100 - 1000 раз при сохранении эффекта. Это удешевляет и делает более доступными уникальные препараты.

Поэтому МТС создают на основе ЛВ, требующих регулярного применения, ЛВ с узким терапевтический индексом и ЛВ, быстроразрушающихся в организме.

Классификация МТС

-----┐ -----┐ -----┐ -----┐  
|по способу| |по биологичес.| |по размеру МТС| | по конст- |

введения     действию дозы-     макроскопичес     ркции МТС	
L-----   руемого ЛВ   L----- L-----	
(имплантируе- L-----	
мые, инъекцион-	1) матричные
ные, оральные,	системы, ког-
ректальные,	да ЛВ р-но
буккальные,	или диспер.
кожные, п/к,	во всем по-
внутриполост-	лимерного
ные, внутри-	тела
сосудистые,	2) резервуарные
внутрисус-	или мембранные
тавные	(ЛВ покрыто
	полимерной
	мембраной)

### Классификация МТС

по физико-химическим основам их функционирования

#### МТС

-----┐-----┐	
непрограммируемая скорость     Самопрограммируемая скорость	
выхода ЛВ     выхода ЛВ	
L--T-----T-----T-- L-----T-----	
-----┐	
-----+-----┐-----+-----┐-----┐    Программу задает состав	
Диффузионно    Активируе-    Химический   ++ среды, контакт с МТС	
контр-емые    мые р-те-    контроль     L-----	
МТС (к-ту    лем систе-    МТС (к-ла    -----┐	
выхода    мы (кине-    выхода ЛВ      Программу задает внешнее	
(диффузия    тика выхо-    опред-ся   L+ физическ. поле	
ЛВ в поли-    да ЛВ опр-    скоростью   L-----T-----	
мере)    ся диф. сре    деструкции	
L-----   ды в поли-    полимера   -----+-----┐	
-----+-----L-T-----   Магнитное поле	
L--T-----	
-----┐-----┐-----┐	
++ Набухающие МТС   ++ Гидролиз. МТС     Ультразвук	
L-----   L----- L--T-----	
-----┐-----┐-----┐	
L+ Миниоосм. насосы   L+ Ферм. дестр. МТС     Температура	
L----- L----- L--T-----	
-----+-----┐	

! УФ - излучение !  
L-----

R.Langer 1981,1983 гг.

В настоящее время для проведения системной терапии чрезкожное введение лекарственных веществ осуществляется с помощью пластыреподобных лекарственных форм - так называемых трансдермальных терапевтических систем (ТТС).

ТТС - являются одним из видов терапевтических систем регулируемого введения лекарственных веществ, которые существенно отличаются от традиционных лекарственных форм. Введение лекарственных веществ (ЛВ), например с помощью таблеток, приводит к резкому колебанию концентрации ЛВ в крови. При многократном введении такие резкие перепады концентрации ЛВ в кровотоке не всегда безопасны для людей. С помощью ТТС можно обеспечить непрерывное введение ЛВ с постоянной скоростью.

ТТС представляют собой диффузионную трансдермальную (накожную) терапевтическую систему, которая позволяет проводить лечение путем введение лекарств через кожу на протяжении заданного времени с определенной скоростью.

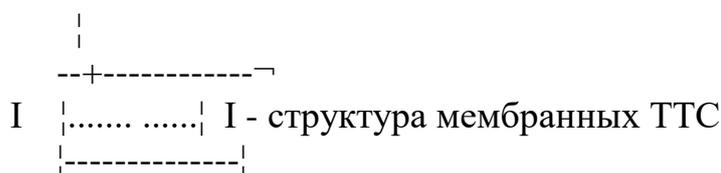
Изучение возможности непрерывного дозированного введения ЛВ в кровотоки через кожный покров человека, дающий возможность миновать ЛВ желудочно-кишечный тракт, устранить осложнения инъекционного пути введения, начались сравнительно недавно с 1975 года. Поиск нетрадиционных путей введения ЛВ связан с тем, что пероральное введение многих ЛВ вызывает нежелательные реакции со стороны ЖКТ и может привести к различным заболеваниям. Этот факт не даёт возможность использовать высокоэффективные ЛВ или ограничивает их применение в медицине.

Основными элементами применяемых у нас ТТС являются резервуар или матрица с ЛВ, в некоторых случаях регулирующая полупроницаемая мембрана и адгезивный слой с защитным покрытием.

ТТС можно условно представить как аналог действующего внутридиффузионного насоса для растворов ЛВ, применение которого возможно только в условиях аптек.

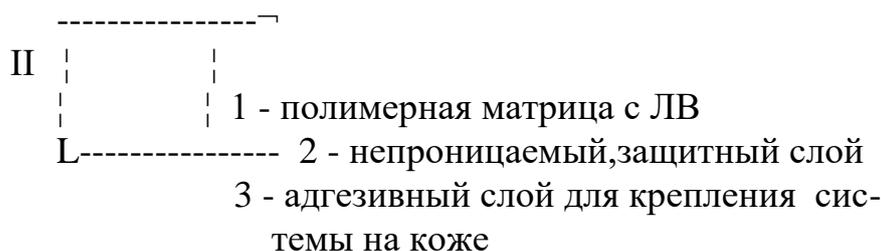
В отличие от него ТТС можно использовать самими больными согласно рекомендации врача. Количество поступающего в организм ЛВ регулируется площадью наклеиваемой системы. Эффективность действия большинства ЛВ повышается за счёт равномерного поступления их в кровотоки, побочные действия значительно снижены.

### СХЕМА УСТРОЙСТВА ТТС



- L----- 1 - микропористая полупроницаемая мембрана, обеспечивающая заданную скорость выхода ЛВ  
 2 - непроницаемый, защитный слой  
 3 - резервуар с раствором ЛВ  
 4 - адгезивный слой, предназначенный для крепления системы к коже

## СТРУКТУРА МАТРИЧНЫХ ТТС



ТТС дают возможность использовать ЛВ раздражающих слизистую оболочку желудка, веществ с коротким периодом биологического полураспада, а также сильнодействующих веществ.

Использование ТТС даёт возможность многим больным лечиться амбулаторно.

Для ЛВ, которые можно в организм человека через кожу с помощью ТТС, предъявляются требования: хорошая проницаемость через кожу, высокая эффективность в малых дозах; толерантность к коже, пригодность для профилактического поддерживающего лечения и для заместительной терапии.

Важными факторами, которые влияют на выбор дозы лекарственных веществ, являются лечебная активность, период биологического полураспада.

Принцип действия ТТС состоит в том, что за счёт градиента концентрации ЛВ диффундируют из матрицы или диффузионной среды и проходят в организм за счёт пассивной диффузии через кожу.

Основным барьером для прохождения ЛВ через кожу есть верхний слой эпидермиса, мертвый роговой слой толщиной от 10 до 80 мкм. Этот барьер пронизан потовыми или сальными железами, а также волосяными фолликулами. В настоящее время известны следующие пути проникновения веществ через кожу: трансдермальный (через эпидермис - между клетками рогового слоя), трансфолликулярный и трансгландулярный (через стенки фолликул и протоки потовых и сальных желез).

Проницаемость кожи для ЛВ можно также повысить при использовании так называемых пенетрирующих веществ: полярных - ДМСО, ДМФД, N-метил - 2 пирролидон; неполярных - 1 додецилазацик-логентанон (азон), олеиновой кислоты, децилметилсульфоксида, а также аминоксеновых ПАВ - лаурилсульфат натрия.

Кроме фактора растворимости веществ, имеют значение их молекулярная масса. ЛВ с молекулярной массой 800 - 1000 могут проникать через кожу. Вещества, молекулярная масса которых превышает 3000, через кожу практически не проникают.

Разработанные ТТС имеют пластыроподобный вид и имеют преимущество перед препаратами мазей и кремов, т.к. в ТТС действующая доза задаётся точно.

Процесс проникновения ЛВ через кожу складывается из нескольких последовательных стадий. Наиболее точной системой для создания постоянного потока ЛВ является мембранная ТТС. Она состоит из резервуара, который содержит активное вещество в постоянной концентрации, огражденной регулирующей мембраной, которая имеет постоянную проницаемость. Для создания постоянной концентрации активного вещества необходимым избыток нерастворимого активного вещества.

ТТС с регулирующей мембраной характеризуется, с двумя мембранами: регулирующей и кожей.

Первой ТТС был препарат скополамина - " Трансдерм - V " (Скоподерм ТТС, трансдерм - скоп). Скополамин как сильнодействующий алкалоид имеет широкий спектр действия. Однако для его широкого использования как противокашляющего средства при морской болезни, препятствием является побочные эффекты, связанные с высокими пиками концентрации препарата при различных способах введения, например в таблетках. Исследования через кожную проницаемость показали, что для скополамина характерны выраженная проникающая способность через кожу. Наиболее подходящая зона за ухом (где роговой слой тонше и температура немного выше), которая имеет достаточную проницаемость и постоянство характеристик, чтобы можно было аппликовать ТТС принятых размеров и с достаточным высоким мембранным регулированием. Эта система представляет собой пластырь площадью 2,5 см<sup>2</sup>, которая складывается из нескольких слоев пленки толщиной 0,2мм. Покровная пленка окрашена в цвет кожи и защищает систему от внешних воздействий. Каукукоподобный резервуарный слой содержит скополамин в достаточном количестве для создания необходимой концентрации.

Микропористая регулирующая мембрана из полипропилена обеспечивает постоянное высвобождение активной субстанции. Начальная доза ЛВ содержится в склеивающем слое, который обеспечивает непосредственный контакт с кожей.

В сумме ТТС содержит 1,5 мг скополамина. При аппликации на кожу система высвобождает с постоянной скоростью 5 мкг/час. Вместе с начальной дозой на протяжении трёх дней в организме всасывается около 0,5 мг скополамина.

В США зарегистрированы три трансдермальных препарата с нитроглицерином (НГ), один из которых с регулирующей мембраной НГ, который применяется пероральном применении значительно метаболизируется в печени, поэтому рациональным является применение ТТС с нитроглицерином.

ТТС выпускаются в виде пластырей площадью 10 или 20 см 52 0 под названием "Нитродерм ТТС 5" и "Нитродерм ТТС 10" 0, которые содержат соответствующие дозы нитроглицерина (мг), которая высвобождается за 24 часа. Структура их приблизительно такая же как и у ТТС со скополамином. Средний резервуар содержит нитроглицерин, растёртый с лактозой и диспергированный в силиконовом масле. Он расположен между несущим слоем и мембраной из скополамина полиэтилена и винилацетата. Начальная доза репарата находится в адгезивном слое. Общее содержание НГ в ТТС контактной площадью 10 см 52 0 - 25 мг. При аппликации на кожу за час высвобождает 5 мг НГ.

Зарубежная фармацевтическая промышленность выпускает ТТС с клофеллином и эстрадиолом, которые по структуре подобны скополаминовой системе.

Другую (вторую) группу препаратов чрекожно введения представляют так называемые матричные системы. В данном случае активное вещество находится в матрице, которая складывается из геля или полимерной пленки.

У препарата "Нитодур" НГ, растертый с лактозой, диспергированной в гидрогеле.

Офтальмологические ТТС 2 "Окусерт - 20" и "Окусерт - 40" 0 содержат пилокарпин и действует на протяжении 7 суток. Созданы стоматологический ТТС с натрия фторидом. Они прикрепляются на слизистую оболочку ротовой полости и действуют на протяжении 4 месяцев.

#### Номенклатура трансдермальных терапевтических систем

-----Т-----		
Название	Действующее вещество	
Скоподерм (трансдерм), США	скополамин	
Минитран, США	нитроглицерин	
Нитродерм, Швейцария	"-	
Депонит, Германия	"-	
Нитродур, США	"-	
Франдол, Япония	"-	
Нитродиск, США	"-	
НТС-система, США	"-	
Трансдерм-нитро, США	"-	
Катапресс ТТС, Швейцария	клофелин	
Эстрадерм, Швейцария	эстрадиол	

#### Литература

1. Технология лекарственных форм под ред. Л.А.Иванова М, 1991, т.2, с.9-

2.Хим-фарм журналы. Платэ Н.А., Васильев А.Е. Основные принципы создания лекарственных полимеров и макромолекулярных терапевтических систем (обзор). Хим.фак.МГУ и инт. по БИХС по разработке ГЛС, Москва. М,1980,Т. XIV,N7,с.16-30.

3.Хим.фарм.журнал.,1989,N3,с.361.

## ЛЕКЦИЯ 7

ТЕМА: "ДИФФУЗИОННО КОНТРОЛИРУЮЩИЕ МЕМБРАНЫ И МАТРИЧНЫЕ СИСТЕМЫ: ИММОБИЛИЗИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ТВЁРДЫЕ ДИСПЕРСНЫЕ СИСТЕМЫ"

Продолжительность лекции 2 часа

Цель обучения :Дать информацию об иммобилизованных препаратах, путях и целях иммобилизации. Ознакомить с методами получения твердых дисперсных систем.

План лекции:

- 1.Понятие об иммобилизованных препаратах,цели их создания
- 2.Необходимость получения иммобилизованных ферментов. Методы иммобилизации.
- 3.Твёрдые дисперсные системы, характеристика, необходимость их создания, методы получения.

I.В последние годы в медицинскую практику входят иммобилизованные препараты, в которых лекарственные вещества физически или химически связаны с твердым носителем-матрицей с целью его стабилизации или пролонгирования действия. Иммобилизация лекарственных веществ на синтетических или природных матрицах уменьшает дозы, частоту введения лекарственных препаратов, защищает ткани от раздражающего действия. Иммобилизованные препараты благодаря наличию сополимерной матрицы способны адсорбировать токсические вещества, а в ряде случаев индуцировать выработку интерферона.

В настоящее время широко используются иммобилизованные препараты ферментов, гормонов, железопроизводных декстранов и альбумина, -глобулинов, нуклеиновых кислот, интерферона.

Среди иммобилизованных препаратов наиболее изученными и применяемыми являются иммобилизованные ферменты. На примере иммобилизованных ферментов рассмотрим основные принципы иммобилизации лекарственных веществ.

Основны создания иммобилизованных ферментов.

К широкому использованию ферментов есть ограничения, среди которых быстрая инактивация их в физиологических средах и быстрое выведение их из организма, что сильно повышает расход ферментов (Ф) в процессе терапии, антигенность Ф как чужеродных организму белков, нередкая неспецифическая токсичность ферментных препаратов, доступность Ф для разрушения эндогенными протеазами организма, невозможность создания высокой локальной концентрации препарата без повышения его общей концентрации. Перечисленные недостатки в значительной мере могут быть устранены благодаря использованию Ф в иммобилизованном виде, что позволяет сократить общую дозу препарата, увеличить время пребывания в организме и уменьшить побочные реакции.

Есть два возможных направления в создании иммобилизованных ферментов и других белковых веществ:

1. Если ферменты предназначены для длительной циркуляции в кровотоке и если его присутствие необходимо в разных органах, целесообразно получать водорастворимые стабилизированные ферменты с повышенной стойкостью к различным инактивирующим воздействиям и увеличенным временем циркуляции в крови, например микрокапсулы, липосомы с ферментами.

2. Если фермент должен использоваться при терапии локальных поражений и его присутствие в других органах не требуется, то создаются полимерные производные ферментов, которые могут быть локализованы в определенном месте и оставаться там в течение требуемого времени выделяя активный фермент.

#### 1. Водорастворимые препараты иммобилизованных физиологически активных веществ

Наиболее предпочтительным среди большого числа методов иммобилизации фермента является получение водорастворимых стабилизированных белковых препаратов путем модификации их растворимыми полимерами. Наиболее широко применяются в качестве носителей полисахариды, особенно декстран из-за высокой степени биосовместимости и утилизации в организме. Также могут быть использованы ПВП, ПЭГ, ПВС, N окиси ПВП, хотя предпочтительным является использование природных не чужеродных организму полимеров. Среди таких можно выделить: коллаген, фибрин, альбумин человека, гепарин особенно для иммобилизации протеолитических, тромболитических ферментов.

Модификация физиологически активных веществ белковой природы водорастворимыми полимерами приводит к повышению их стабильности и устойчивости к действию протеаз, кроме того к увеличению времени циркуляции препарата в крови, обусловленное уменьшением скорости фильтрации его через почки за счет увеличения молекулярной массы.

Кроме того, уменьшаются иммунологические, аллергические реакции за счёт того, что иммобилизованные ферменты (и.ф.) меньше стимулируют образование антител. Пример: создана форма искусственных кровезаменителей переносчиков кислорода за счёт ковалентного связывания гемоглобина с производными декстрана. В результате достигается увеличение периода полувыведения гемоглобина из кровяного русла в 3-23 раза.

Связывание глюкозидаз - амилазы и лизоцима, противоопухолевого фермента- карбоксипептидазы с декстраном повышает их устойчивость и увеличивает время циркуляции.

Одним из ярких примеров использования приёмов иммобилизации является получение препарата *Streptodecasum pro injectionibus*.

Это первый препарат пролонгированного действия для тромболитической терапии, полученный на основе иммобилизованного фибринолизина (стрептокиназы). В качестве водорастворимого полимера носителя использован декстран с молек. массой 60000 под названием полиглюкин. Сначала проводили активирование полиглюкина обработкой калия периодатом при комнатной температуре и перемешиванием в течение часа. Для иммобили-

зации стрептокиназы к ее раствору прибавляли раствор окисленного полиглюкина, имеющего рН 8,7 и перемешивали в течение часа. Аминогруппы стрептокиназы и альдегидные группы окисленного полиглюкина взаимодействуют с образованием азометиловой связи (-СН-N-). Затем реакционная смесь охлаждается до 4 С и проводят восстановление стрептокиназы добавлением к реакционной смеси натрия боргидрида и перемешивают в часа при 4 С. Азометиловые связи между полимером и белком восстанавливаются до Н С- NH связей. После определения фибринолитической активности раствор концентрируют с помощью ультрафильтрации и подвергают стерилизующей фильтрации и сублимационной сушке. Препарат представляет собой порошок белого цвета. Выпускается в герметичной упаковке во флаконах, содержащих 1500000 или 1000000 ФЕ стрептодеказы. Применяют путем растворения в 20-50 мл изотонического раствора натрия хлорида. После применения фибринолитическая активность крови повышается и действие сохраняется в течение 48-72 часов.

#### Механизмы и иммобилизации

В процессе иммобилизации фермент и полимер, как правило, соединены ковалентной связью. Молекула фермента обволакивается макромолекулой полимера в результате образования между ними 6-10 ковалентных связей. Многоточечное взаимодействие фермента с носителем делает его конформацию более жесткой и менее подвижной. Фермент оказывается заключенным в полимерную оболочку, имеющую вид петель и достаточно хорошо проницаемую для высокомолекулярных субстратов.

Поэтому такие соединения получили название "открытые макромолекулярные капсулы". Такие формы ферментов отличаются пролонгированностью, устойчивостью в меньшей степени стимулируют образование антител.

#### Включение белковых лекарств в липосомы

В последние годы широко исследуется новый перспективный способ иммобилизации физиол. акт. веществ - включение их в липосомы (Л). Включение в липосомы предохраняет фермент от инактивирующего воздействия внешней среды. Кроме того, Ф лишены возможности провоцировать антигенные, пирогенные и токсические или аллергические реакции организма. В настоящее время описано включение в липосомы таких ферментов, как глюкозооксидаза, - галактозидаза, пероксидаза цитохромоксидаза и др. Кроме того, Л дают возможность проникать Ф внутрь клетки.

Одним из перспективных методов иммобилизации ферментов является включение их водных растворов в полупроницаемые мембраны, т.е. получение из них микрокапсул. Использование ферментов в виде микрокапсул позволяет увеличить их стабильность, пролонгировать их действие. Например: микрокапсулированные уреазы, аспарагиназа, каталаза отличаются более длительным действием.

#### Препараты иммобилизованных ферментов, применяемых при локальных заболеваниях

#### Биодеградируемые препараты иммобилизованных белков

Для лечения местных заболеваний часто плодотворным является создание препаратов иммобилизованных Ф, которые могут быть локализованы в определенном месте организма и способны к постепенному выделению с заданной скоростью фермента в окружающую среду. Принцип получения в том, что биоактивные белковые макромолекулы (трипсин, лизоцим, щелочная фосфатаза) в процессе формования в таблетки или гранулы вводят в смеси биосовместимых полимеров (ПАА, ПВП, ПВС, этиленвинилацетат). Скорость выделения белка из полимера зависит от ММ белка, концентрации полимера в смеси. Кроме того, находясь в полимере Ф практически полностью защищен от воздействия агрессивной физиол. среды. Вместе с тем из полимера ф выходит в нативной и незащищенной форме. Пример: получен иммобилизованный ингибитор роста сосудов опухоли. Им-

плантаны полимерных гранул этого ингибитора в течение долгого времени блокировали рост экспериментальной твёрдой опухоли в роговице глаз кролика.

Также используются методы иммобилизации ферментов в структуре волокон волокон и пленок в процессе их формования. Пленки из нерастворимых в воде полимеров, содержащие протеолитические Ф могут быть использованы в качестве материалов для дренирования гнойных ран. Благодаря постепенному высвобождению ферментов пленки обладают высокой и длительной дренирующей способностью, они используются без смены в течение длительного времени, что исключает разрушение образующейся в ране грануляционной ткани, наблюдаемое при частой смене обычных дренирующих материалов (марля).

### Твердые дисперсные системы (ТДС)

Одним из способов иммобилизации лекарственных веществ является получение ТДС. Получение ТДС является технологическим приемом, широко используемым для создания лекарственных форм с оптимальной скоростью всасывания ЛВ.

ТДС-это системы, состоящие из ЛВ диспергированного путем сплавления или растворения (с последующей отгонкой растворителя) в твёрдом носителе-матрице. Характерным для этих систем является то, что ЛВ находится в них в молекулярно дисперсном состоянии, а это приводит к значительному увеличению скорости растворения плохо или вовсе нерастворимых веществ, т.е. ТДС-это твердые растворы ЛВ в носителе (матрице).

Поэтому в 1961г именно с целью повышения биодоступности плохо растворимых ЛВ Sekigushi и Obi впервые предложили новый метод введения ЛВ в твёрдые дисперсии. Почему именно получение твёрдых дисперсий является перспективным для увеличения всасывания плохо или нерастворимых препаратов? В чём преимущество этого метода перед обычными приёмами технологии, например измельчением. Известно, что уменьшение размера частиц ЛВ которое достигается при обычном измельчении увеличивает как правило всасывание. Однако, микронизацией не всегда этого можно достигнуть, т.к. при микронизации происходит резкое увеличение удельной поверхности частиц и вместе с тем усиление притяжения Вандер-Вальсовых сил между молекулами, что приводит к процессам агломерации и агрегации.

Использование ТДС частично решает эту проблему т.к. ТДС - это соосажденная система-дисперсия молекул одного или нескольких активных веществ в инертном носителе, находящиеся в твердом состоянии (как бы закрепленном). Дисперсии ЛВ в твёрдых носителях, приготовленные традиционным механическим смешением, не относят к этому типу систем.

Выбор носителя (Н) имеет большое значение в процессе растворения ЛВ. Так, водорастворимый Н быстро высвобождает ЛВ из дисперсной системы, а плохо растворимый замедляет этот процесс.

Впервые в 1961 г выше названные авторы получили эвтектические смеси плохо растворимого сульфата азола с инертным легко растворимым носителем мочевиной путем сплавления смеси ЛВ и носителя с последующим быстрым затвердеванием. И так, первая цель получения ТДС увеличение скорости растворения плохо растворимых веществ, а следовательно увеличение скорости всасывания. Это основная задача.

Однако, изменяя ф/х свойства полимеров Н (М.М., растворимость) можно регулировать снабжение организма Л.В, т.е. добиться пролонгированности действия или избирательной растворимости в нужном отделе ЖКТ и получать препараты с заданными фармакокинетическими свойствами т.е. с регулируемой скоростью высвобождения ЛВ.

Например: растворимые матрицы ТДС (ПВП, ПЭГ, сорбит и др.) способствуют повышению растворимости и биологической доступности малорастворимых ЛВ. Нерастворимые (этиленвинилацетатный сополимер полиалкилцианоакрилаты, ЭЦ, холиевая кислота

и др.), избирательно растворимые в биожидкостях организма или при определенных значениях pH, замедляют диффузию ЛВ из ТДС и используются для создания Л.Ф. продленного действия.

Очень важно при создании ТДС то, что они позволяют увеличить всасывание ЛВ при этом значительно снижая их токсичность.

Например, при лечении гельминтозов применяют хлорсил, антипаразитарная активность которого сост.60-70%.С целью увеличения антипаразитарной активности хлорсила его комбинируют с различными веществами, но при этом, как правило, повышается его токсичность. Поэтому было целесообразно создать такую ЛФ хлорсила которая обладала бы большой антипаразитарной активностью и низкой токсичностью, т.е. создать ТДС с хлорсилом. Носителем служили ПВП 1:1 и 1:2 или ПЭГ 1:1 и 1:2.

Создание ТДС из практически нерастворимого в воде эффективного антигипертензивного средства 1,4 дигидропиридина (ДТП) на основе носителей ПВП или ПЭГ-4000, позволило увеличить его растворимость в 8,4 раза с что привело к увеличению его высасывания. ТДС получали методом растворения,на полимере ПВП(1:10), растворителем служила смесь спирта и хлороформа 2:8.

Аналогично, с препаратом феназепамом( плохо растворимым веществом) были получены ТДС. Хотя феназепам применяется в таблетках, однако получение ТДС феназепама является целесообразным,т.к. при этом достигается увеличение его растворимости в 5 раз В тех двух случаях увеличение растворимости достигается за счёт образования комплексов между Н и ЛВ за счёт водородных связей.

#### Технология ТДС

ТДС могут быть приготовлены методом плавления, растворения или сочетанием этих двух методов.

#### Метод плавления

Метод плавления:смесь ЛВ и водорастворимого полимера Н нагревают до расплавления и эту массу тонким слоем выливают на интенсивно охлаждаемую пов-ть. При этом растворенные (или однородно перемешанные) молекулы Л вещества фиксируются в Н мгновенным процессом затвердевания. Твердую массу измельчают и просеивают. Основным недостатком метода в том, что возможно, ЛВ могут разлагаться или испаряться при плавлении. Используют следующие полимеры-носители: ПЭГ, сукциновая кислота, маннитол, сорбитол, мочевины.

Tachibana предложил метод растворения для получения ТДС. При этом смесь ЛВ и Н. растворяют в органическом растворителе с последующей его отгонкой. В качестве Н используют: ПВП, дезоксихоловую кислоту, холестерин. Недостаток метода - возможность влияния остатков растворителя на стабильность системы, трудность подбора растворителя.

Суть комбинационного методов описал Chiou: твердое лек.вещество растворяют в растворителе (концентрация не выше 10%) и последний включают в расплавленные носители (ПЭГ t 70) без удаления растворителя и быстро охлаждают расплав.

Все ТДС классифицируют:

- 1)простые эфетктические смеси
- 2)твердые молекулярные растворы
- 3)стеклообразные растворы
- 4)любые комбинации выше перечисленных групп.

Простую эфетктическую смесь получают быстрым охлаждением расплава, состояим из 2 или более компонентов, которые полностью смешиваемы. При охлаждении компоненты смеси одновременно выкристаллизовываются в виде очень мелких частичек. С уменьшением размера частиц ЛВ возрастает его уд.пов-ть и растворимость, а также биоактивность. Полимер носитель выполняет роль также солюбилизатора. Например, установлено, что всасывание гризеофульвина из ТДС более высокое. Кроме того, полимер Н обеспечивает хорошую смачиваемость ТДС.

Твердые молекулярные растворы - это молекулярные соединения, построенные из структурных единиц, связанных слабыми межмолекулярными связями Ван-дер-Ваальса, включая в определенных случаях водородные связи. Твёрдый раствор ЛВ в Н имеет более высокую скорость растворения, т.к. вещество находится в молекулярном состоянии, и Н оказывает солюбилизирующее действие. Например: антимикробная активность левомицетина увеличивается при использовании его ТДС в ПВП и ПЭГ.

Fung и соавт. установили, что скорость растворения нерастворимых сложных эфиров простагландинов ряда Е в сочетании с ПВП и ПЭГ была в 200 раз быстрее по сравнению с контрольной смесью тех же компонентов.

Стеклообразные растворы характеризуются прочностью и хрупкостью при температуре ниже температуры стеклования. При нагревании эти смеси размягчаются и переходят в жидкое состояние в довольно широком интервале температур без резкой точки плавления.

В стеклообразных растворах химические связи значительно различаются по длине и силе взаимодействия и как результат этого, нет такой фиксированной температуры, при которой все связи становятся слабыми одновременно. Многие соединения легко образуют стеклообразные растворы при охлаждении из жидкого состояния и оказалось перспективным использовать их в качестве основы для ТДС. Стеклообразование присуще веществам, состоящим из полигидроксильных молекул, таких как сахара (фруктоза, манноза, глюкоза и т.д.), что объясняется влиянием сильного водородного связывания, которое может мешать процессу кристаллизации. При этом скорость растворения ЛВ из стеклообразных растворов несколько выше, чем из твёрдых растворов, т.к. размер частиц распределенного в Н ЛВ будет намного меньше, чем в твердых растворах, вследствие трудности роста кристаллов в вязкой среде.

Так получены ТДС преднизолона и гидрокортизона на основе маннитола и сорбитола, обеспечивающих лучшую скорость растворения. В некоторых случаях ЛВ может оседать в аморфном состоянии в кристаллическом Н. Например, аморфный сульфатазол диспергированный в кристаллическом носителе мочеvine, абсорбировался быстрее, чем чистое вещество в порошкообразной форме.

В процессе приготовления ТДС могут образовываться связанные или комплексные молекулярные растворы. Биодоступность Л.В. в этих случаях будет зависеть от растворимости, константы диссоциации и присущей комплексу скорости абсорбции. Кроме того, следует учитывать, что при получении ТДС, особенно из водорастворимых Н, скорость растворения плохо растворимых ЛВ может увеличиваться за счёт образования их растворимых комплексов, имеющих высокую степень диссоциации. Например, при получении ТДС на основе ПВП с нитрофурантоином, образующиеся комплексы ПВП обладали более высокой растворимостью.

В некоторых случаях ТДС могут быть созданы с целью пролонгированности действия лекарств, если при этом используются нерастворимые полимеры-носители.

Например, с целью создания пролонгированной лек. формы клофелина была получена ТДС на основе ЭЦ- это нерастворимый в ЖКТ полимер, в качестве пластификатора использован ПВП, соотношение ЭЦ:ПВП 5:1. Приготовление: ТДС получали растворением ингредиентов в круглодонной колбе вместимостью 1л в смеси этанола и хлороформа 3:1. Растворитель отгоняли на вод.более при 70-80 С с помощью вакуумного испарителя. Полученные ТДС измельчали на мельнице (до размеров 0-0,5-1мм). Содержание клофелина 5% (ЭЦ : ПВП : клофелин) 3 : 1 : 1. Высвобождение клофелина происходило на протяжении 7 час.

Т.о., использование в фармацевтической технологии ЛВ в виде ТДС позволит увеличить их скорость растворения и абсорбции, стабилизировать нестойкие ЛВ и достичь их равномерного распределения в носителе, а также создать ЛФ пролонгированного действия, в которых носителем являются плохо растворимые полимеры.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Н.И.Ларионова. Современное состояние и перспективы использования в медицине иммобилизированных физиологически активных веществ белковой природы. Хим.фарм.журнал, 1980, -N4.
2. Иванова Л.А. Технология лекарственных форм. М.1991, -т.2
3. Тенцова А.И., Доброторский А.И. Твёрдые дисперсные системы в фармации. //Фармация. -1981, N2, -с.65-68.
4. Давиденко Т.И. и др. Совместная иммобилизация террилита и торфона //Хим.фарм.журн. 1998, N-1, с.54-56.
5. Тенцова А.И. Изучение механизма высвобождения клофелина из ТДС на основа ЭЦ //Фармация -1987. -2, с.16-18.

## ЛЕКЦИЯ 8

### ТЕМА: БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

Продолжительность лекции - 2 часа.

Цель обучения: Дать характеристику фармацевтическим факторам, влияющим на терапевтическую эффективность лекарственных форм нового поколения и специальных лекарственных форм.

#### ПЛАН ЛЕКЦИИ:

- 1) Основные направления биофармацевтических исследований
- 2) Факторы влияющие на процесс всасывания биотрансформацию и элиминацию лекарств
- 3) Влияние вспомогательных веществ и физико-химического состояния лекарственных веществ на терапевтическую эффективность лекарственных форм нового поколения и специальных лекарственных форм.

В комплексе фармацевтических дисциплин биофармация (Б) занимает особое место благодаря не только новизне идей, лежащих в её основе, но и главным образом, в связи со значением для теории и практики современной фармации фактов, добытых в биофармацевтических лабораториях.

Возникнув как реакция на товароведческое направления фармации, биофармация смогла предложить новую целостную систему взглядов и новые методы исследования, с помощью которых оказалось возможным строго научно определить место и влияние каждого фармацевтического фактора во всех стадиях получения, всасывания, биотрансформации и элиминации препарата.

На сегодняшний день биофармация является признанной научной дисциплиной без развития которой невозможно представить себе современное лекарствоведение. Особое значения она имеет для создания лек. форм нового поколения (продолжительных, направленного действия, с регулируемой скоростью высвобождения), возрастных лекарств, косметологических и ветеринарных.

Начав свое существование с изучения роли и места вспомогательных веществ, биофармация в настоящее время так расширила свои границы, что многие ее разделы стали самостоятельными направлениями.

Можно выделить следующие основные направления биофармацевтических исследований:

- 1) изучение роли фармацевтических факторов
- 2) изучение условий всасывания, распределения и выделения лекарственных веществ в связи с переменными факторами
- 3) изучение биологической доступности и разработка методов ее определения
- 4) разработка методов определения лекарственных веществ в биологических жидкостях
- 5) изучение зависимости между содержанием лек. вещества в крови и выраженностью клинического эффекта.
- 6) изучение возможностей изменения характера действия лек. веществ как компонентов лекарства
- 7) изучение проблемы возрастных лекарств
- 8) Проведение фармакокинетические исследований при совершенствовании технологии применяемых лек. форм, а также создании принципиально новых лек. форм.

Биофармация ищет способы, благодаря которым с помощью оптимального варьирования фарм. факторами. Можно было бы усилить терапевтическую активность препаратов и снизить их побочное действие.

При изготовлении лекарств в каждом конкретном случае, должны быть подобраны специфические переменные факторы (вспомогательные вещества, методы приготовления, форма и т.д.) с учетом всестороннего влияния их на активность и побочные действия данного препарата.

Важным разделом биофармации является изучение условий всасывания, транспорта распределения и выведения лек. вещества из организма. При этом фармакокинетика лекарств изучается не изолированно, а в связи с соответствующими фармацевтическими, биохимическими, физиологическими и биологическими факторами. Следует отметить какие же факторы определяют и влияют на терапевтическую эффективность лекарств. В этой области экспериментально исследования процессы всасывания препаратов в зависимости от физ-хим. природы лек. веществ, физиологического состояния слизистых оболочек кожи, мышечной ткани, изыскиваются методы моделирования процессов всасывания.

На терапевтический эффект оказывает влияние целый ряд факторов; которые можно разделить на три группы:

фармацевтические:	биохимические:	физиологические:
состав лек. вещества;	определяющие биотран.	возраст, пол,
полиморфизм,	(метаболизм, элимина-	состояние орга-
природа и количество	цию ЛВ)	низма;
вспомогательных веществ;		
технологические опера-		
ция при изготовлении;		
вид лек. формы.		

Наиболее существенно влияют фарм. факторы.

Любое лек. вещество, попадая в организм, проходит сложный путь, прежде чем оказать лечебный эффект:

1. высвобождение лек. вещества из той лек. формы в виде которой оно введено и диффузия до назначенного места всасывания.

2. Всасывание высвободившегося лек. вещества из лек. формы.

Этот процесс в основном подчиняется законам диффузии. Эффект этого процесса определяется влиянием как фармако-технологических так и физиологических факторов.

3. Этап распределения всосавшегося вещества в организме (в кровяном русле или тканях). На этом этапе физиологическим факторам принадлежит основное значение. Так,

например, распределение водорастворимых препаратов будет происходить по разному у детей и пожилых в силу разницы в степени гидратации тканей организма.

4. Выделение-заключительный этап движения лек. вещества в организме. Выведение конечных веществ из организма через почки, ЖКТ, легкие. На этом этапе движения доминируют биохимические факторы, обуславливающие биотрансформацию лекарств и элиминацию препарата, а также физиологические, т.к. активность ферментной системы, а также физиологическая активность почек зависит от возраста.

Количественная сторона абсорбции лек. веществ и в конечном итоге, терапевтический эффект определяются, прежде всего, скоростью и эффективностью высвобождения лек. препарата из лек. формы на начальной стадии абсорбции, которая находится в прямой зависимости от фарм. факторов. В настоящее время всё разнообразие дополнительных факторов, оказывающих влияние на действие лекарств чаще всего сводится к 5 группам фарм. факторов:

1. Химическое состояние лек. вещества (соль, кислота, основания)
2. Физическое состояния лек. вещества (форма кристаллов, размеры частиц (дисперсность), наличие электрических зарядов, лиофильность)
3. Вспомогательные вещества, их природа, количество
4. Вид лек. формы и пути введения
5. Фармацевтическая технология.

Применяя различное исходное сырье, различные вспомогательные материалы, технологические операции можно изменить скорость высвобождения лек. вещества из лек. формы, скорость и полноту всасывания, терапевтическую эффективность. В одних случаях эти изменения ярко выражены, в других - малозаметны.

Не учитывая эти моменты в организм может поступить различные количества лек. вещества.

Влияние физико-химического состояния лек. вещества

Лечебную активность вещества определяют не только химическое строение. Установлено, что существует зависимость терапевтической эффективности от физ-хим, т.е. вторичных свойств. (форма и размер кристаллов, степень дисперсности, растворимость, хим. состояние и т.д.). Эти характеристики зависят в свою очередь от условий получения.

а) кристаллографические характеристики: среди них существует роль принадлежит полиморфизму лек. веществ. Многие лек. вещества, особенно органические, имеют два и более кристаллических модификаций. Это - полиморфизм. Более 64% лек. веществ может находиться в нескольких полиморфных модификациях, которые обусловлены технологическим процессом (измельчение, увлажнение, сушка и т.д.), а также условиями хранения лек. средства.

Явление полиморфизма существенно отражается на таких свойствах препарата как: растворимость, стабильность, поверхностные свойства, от которых зависит скорость всасывания и их активность.

Исходя из негативных явлений полиморфизма, Фармакологический комитет принял решение ввести в НТД на лек. вещества определение кристаллографических свойств.

Например: стрептоцид при изменении условий кристаллизации может быть в трех формах: пластины (1), крупные удлиненные призмы (11), длинные иглы (111)). Установлено, что форма 11 и 111 имеет лучшие биофармацевтические показатели (лучшую растворимость - лучшее всасывание) и на 35% биологическая доступность выше, чем у формы 1.

Наиболее часто полиморфизм отмечен у сульфаниламидов, барбитуратов, гормонов, антибиотиков.

Например: аспирин в 6ти модификациях  
гидрокортизон ацетат в -5 ти ="  
фенобарбитал- в 11 ="  
левомицетин- в 4 ="  
(А,В,С,Д)

преднизолон- в 3 ="

У хлорамфеникола только форма В обеспечивает самую значительную концентрацию.

Ярким примером может быть инсулин: при необходимости быстрого и непродолжительного действия используют аморфный цинк-инсулин, он быстро всасывается. Кристаллический инсулин - всасывается медленно и обеспечивает пролонгированное действие. Обычно их сочетают для обеспечения сбалансированного действия на организм.

Т.о., применяя ту или иную полиморфную модификацию, можно влиять на активность препарата и изменять время действия лекарства. Это имеет исключительное значения для клинич. практики с точки зрения повышения эффективности и уменьшения побочных эффектов.

#### Дисперсность

Из большого разнообразия технологических процессов используемых в производстве лекарственных препаратов, особый интерес представляет измельчение. Это связано с тем, что на основании биофармацевтических исследования был установлен факт значительного влияния степени измельчения лек. веществ (не растворимых или трудно растворимых в воде) в лек. формах на их биологическую доступность.

Дисперсность имеет не только технологическое значение (однородность смешания, точность дозировки). Размер частиц в большей степени определяет скорость всасывания лек. вещества, т.о., такая технологическая операция как измельчение имеет непосредственно отношение к терапевтической эффективности.

Например, при назначении сульфадимезина в виде порошка сверхтонкого (микронизированного) максимальная концентрация его в крови достигается на 2 часа раньше. Уменьшение размера частиц аспирина в 30 раз, по сравнению с обычно используемым, повышает в 2 раза его терапевтическое действие. Следовательно, дисперсность должна быть индивидуальна для каждого лек. вещества.

#### Растворимость

Одно и тоже лекарственное вещество может быть в различных состояниях. Алкалоид хинин может быть в виде различных солей, обладающих различной растворимостью, в зависимости от того, в какую соль он переведен: сульфат 1:800, хлорид 1:34, бромид 1:16.

Например, новокаин основание не растворим, а новокаин гидрохлорид растворим, но менее активен и имеют различную скорость всасывания.

#### Влияние вспомогательных веществ

Пожалуй, ни один фарм. фактор не оказывает столь сложного и значительного влияния на действующие вещества, как вспомогательные вещества (В.В.). И дело не только в том, что В.В. присутствуют в каждом лекарстве. Будучи своеобразной матрицей активных веществ, постоянно контактируя с ними, они сами обладают определенными физ-хим. свойствами, они не являются индифферентными и во всех случаях их применения они так или иначе воздействуют на систему лек. вещество - макроорганизм и, в первую очередь, на фармакотерапевтическую активность веществ.

Поэтому необходимо изучать действия лек. веществ только в присутствии определенных В.В., оптимизирующих активность лечебных субстанций.

Установлено, что В.В. и Л.В. в процессе изготовления, хранения лекарств вступают сложные взаимодействия. В настоящее время принято считать, что основными типами взаимодействия в системе ЛВ - ВВ является: образование водорастворимых связей, соединения включения, сила Вандер-Ваальса, ковалентные связи. Однако независимо от природы связи в подавляющем большинстве случаев конечным результатом взаимодействия в системе ЛВ-ВВ является реакции комплексообразования, адсорбции. Образующиеся комплексы могут быть весьма прочными или наоборот легко распадаться, характеризоваться высокой поверхностной активностью, усиливать или уменьшать фармакологическую реакцию.

Так, обычно применяемые ПЭО, ПВП, производные целлюлозы и др. ПАВ способны вступать в реакцию взаимодействия (комплексобразования) с веществами самой различной природы, образуя соединения, характеризующиеся иными, чем исходные вещества свойствами. Нередко получившийся комплекс (ВВ-ЛВ) обладает плохой или лучшей растворимостью, значительной стойкостью. Так например, при создании твердых дисперсных систем используются полимеры- матрицы ПЭГ, ПВП, которые образуют с ЛВ комплексы (за счет водородных связей), обладающих значительно лучшей растворимостью, чем исходное вещество. Например: ПВП в ТДС повышает растворимость феназепама в 5 раз, дигидропиридина в 8,4 раза.

Если же использовать нерастворимые вспомогательные вещества, например ЭЦ, (с клофелином), замедляется всасывание, т.к. резко замедляется растворение ЛВ из ТДС, что дает возможность создавать пролонгированную ЛФ.

При создании иммобилизованных препаратов характер взаимодействия между ВВ и ЛВ-ковалентные связи. При этом характер полимера - носителя при создании иммобилизованных препаратов также определяют фармакокинетику вещества. Так, если используются растворимые полимеры - производные декстрана, то это даёт возможность получать иммобилизованные препараты, обеспечивающие длительность циркуляции ЛВ в крови. Если же использовать нерастворимые ВВ (фторопласт, ПВХ, ЭЦ и т.д.), то это замедляет процесс растворения, однако даёт возможность не только длительного но и направленного действия ЛВ. Наибольшее внимание вид ВВ имеет при создании ЛФ нового поколения. Так, при получении микрокапсул фармакокинетические характеристики, т.е. их всасывание, распределение будет зависит в значительной степени от вида полимера, образующую полимерную оболочку. В частности, её толщина, проницаемость, растворимость и т.д. будут определять - высвобождения ЛВ, терапевтическую эффективность, т.е., биофармацевтические показатели.

Аналогично биодоступность терапевтических лек. систем ТТС, ОРОС и т.д. будет определяться также природой используемых ВВ в частности, характером вещества формирующего мембрану, используемых гидрофобизаторов, пенетрантов, включенных в систему.

Фармакокинетика ЛВ из полимерных лекарственных пленок будет определяться также вспомогательным веществом, т.е. видом полимеробразующего материала, его концентрации.

При получении структурных таблеток используемые вспомогательные вещества играют роль - обеспечения параметров всасывания: так, в таблетках ретард природа пленочного покрытия микрокапсул и др. вспомогательных веществ, используемых в процессе прессования, в таблетках типа дурула - природа каркасообразующего вещества и т.д.

Однако вспомогательные вещества могут влиять также и на направленность действия лек. форм, так, использование фосфолипидов определенной структуры позволяет создавать липосомы, обладающие высокой степенью избирательности действия.

Интенсивность высвобождения и всасывания лекарств может резко уменьшаться вследствие адсорбционных явлений между ВВ и лекарственным веществом: наиболее часто с активированным углем, бентонтом, окисью и гидроокисью алюминия.

Влияние ВВ на эффективность лекарств может, кроме комплексобразования и адсорбции, объяснено механизмом создания механических преград, когда одно ВВ мешает резорбции другого.

Явлением солюбилизации особенно увеличение растворимости нерастворимых препаратов в присутствии ПАВ с высоким числом ГЛБ. Например, твин-80 увеличивает растворимость синестрола в 31 раз, метилтестостерона в 22 раз.

Так, в детских таблетках использование красителей также должно быть обосновано с биофармацевтической точки зрения. Так, введение ничтожных количеств красителей в пропись таблеток рибофлавина приводит к весьма ощутимому замедлению дезинтеграции и высвобождения препарата из лек. формы. Широко применяемые корригенты в педиатрии и

ветеринарной практике также способны существенно влиять на биодоступность лекарственных веществ. Так на примере скорректированного раствора СаСL 42 0 5% для детской практики было установлено, что введение корригентов (малиновой эссенции 3 кап. и 50 мл сиропа черной смородины и лимонной кислоты 0,6г на 100 мл) достоверно снижало уровень концентрации СаСL 42 0 в крови у детей почти в 1,5 раза.

Аналогичные результаты были получены также и для таких препаратов, как тетрацилин, изониазид при подслащивании их вишневым сиропом.

В последние годы проводились многочисленные исследования с целью изучения влияния основ на лечебное действие мазей (детских мягкие лек. форм и косметологических лек. форм.)

Как правило, в большинстве случаев эмульсионные основы обеспечивают лучшую биологическую доступность чем жировые и углеводородные, а гидрофильные превосходят в этом отношении эмульсионные.

Т.о. все случаи использования ВВ в любой лекарственной форме требует тщательного изучения в связи с возможным влиянием их на действие активной субстанции.

Так, например, в присутствии ПВП резко ингибируется антимикробная активность хлорамфеникола, твин-80 ускоряет высвобождение барбитала из таблеток, ПЭО, NaКМЦ - снижают антимикробную активность окситетрацилина из таблеток, т.к. замедляет процесс высвобождения из таблеток.

Например, NaКМЦ снижает активность стрептомицина вследствие образования ассоциатов, в ТДС мочевины повышает растворимость хлорамфеникола. Это говорит о том, что универсальных ВВ нет и не может быть и в каждом конкретном случае нужно выбирать ВВ, обеспечивающее высокую эффективность и снижение побочных эффектов.

Это важно, т.к. фармацевтическая технология обладает недостаточным ассортиментом вспомогательных веществ и средств упаковки.

В каждом конкретном случае необходимо индивидуально подбирать и вспомогательные вещества, степень измельчения и др. фармацевтические факторы.

Одним из фарм. факторов повышения терапевтической эффективности является выбор рациональной лек. формы.

Совершенно очевидно, что скорость действия лек. вещества зависит от того, какой путь для его применения избран.

Раньше лекарственная форма выбиралась только с точки зрения технологических требований (т.е. более или менее удобная для применения) внутрь, наружно (т.е. раньше лекарственная форма служила для создания удобного применения лекарства). Теперь согласно биофармации, лекарственная форма оказывает значительное влияние на действие включенного в нее лекарственного вещества.

Необходимо в каждом конкретном случае определить вид лек. формы. В настоящее время не подлежит сомнению, что оптимальная активность ЛВ достигается только назначением его в рациональной научно-обоснованной ЛФ. Выбор ЛФ одновременно определяет и способ его введения.

Повысить эффективность лекарств путем выбора соответствующей лек. формы и путей введения, уменьшить нежелательное их действие. При выборе пути введения учитывается также, какой характер действия ожидается от ЛВ. (местное или общее) Так, скорость всасывания, время обнаружения трифтазана в крови больных в значительной степени зависит от типа использования лекарственной формы. Так, при применении трифтазана в виде суппозитория, концентрация в крови достигается через 15 мин, при применении в таблетках - только через 30 мин обнаруживались следы.

Аналогичные данные получены и для многих сульфаниламидных препаратов. Как правило, в суспензиях их биологическая активность-эффективность, выше чем в таблетках.

Среди использованных лекарственных форм значительная часть приходится на пероральные ЛФ. т.к. этот путь удобен, естественен. Однако для многих ЛВ этот путь, т.е. перо-

ральные ЛФ не являются рациональными, т.к. наблюдается частичное расщепление препаратов в ЖКТ ферментами, может быть выражено местное побочное действие, кроме того, процессы всасывания могут сильно различаться вследствие индивидуальности и патологических процессов, возраста.

Разработка оптимального вида ЛФ и пути введения лекарственного вещества является весьма актуальной задачей, решаемой биофармацией. Т.к. выбор рациональной для данного лекарственного вещества ЛФ позволяет максимально использовать лечебное действие препарата при минимуме побочного действия.

Особенно важное значение имеет выбор рац. ЛФ и наиболее адекватного пути введения лекарственных веществ в педиатрии и гериатрической практике и терапии больных с явлениями застоя т.д.

Путь введения лекарственных веществ в организм, вид ЛФ в значительной мере определяют и концентрацию препаратов в различных органах тканей. Так, наиболее высокое содержание тетрациклина во внутренних органах удается создать при назначении его через рот, а хлортетрациклина и окситетрациклина - при в\м введении. В результате обширных экспериментальных и клинических работ установлено, что многие лекарственные вещества предпочтительно вводить в организм только в той или иной ЛФ. Так, например алкалоиды (атропин), а также витамины, антибиотики лучше вводить в виде инъекции или ректально.

#### Технологические факторы

Собственно производственные процессы охватывают всю область получения лекарств от синтеза (или выделения из природных материалов) действующих веществ, их очистки, сушки, измельчения и т.д. до выхода готового фармацевтического продукта - лекарственного средства. И на любой из производственных стадий получения лекарства могут иметь место изменение тех или иных свойств, в первую очередь, поверхностных, отдельных компонентов лекарств или лекарства в целом, результаты которых могут изменить в существенной степени фармакотерапевтический эффект лекарств. Изготовление лекарств сопровождается различными технологическими приемами: измельчения, стерилизация, фильтрования, температурное воздействие, перекристаллизация, экстракция, солюбилизация и т.д. При этом могут возникать различные явления, приводящие к изменению вещества и терапевтической активности (пиролиз, криолиз, приводящие к разрушению, фотолизу, радиолузу). Исходя из этого технология должна быть строго регламентирована, и если нарушается тот или иной режим, то надо ожидать, что будет получено недоброкачественное лекарственное средство.

Терапевтическая эффективность мазей зависит от способа введения лекарственного вещества. Например, танин в детской мази должен вводиться путем растворения в воде, т.к. иначе не проявится эффект.

Поэтому технологические приемы должны проводиться согласно правилам регламента.

Использование технологических факторов - основной путь для создания лекарств с качественно новыми свойствами (например, пролонгированных и т.д.)

Следует отметить, что одним из важнейших разделов биофармации является именно изыскание способов повышения активности, способы получения лекарств с заданными фармакокинетическими свойствами.

Все вышесказанное свидетельствует о том, что конечной целью биофармацевтических исследований является создание, на основе учета всех переменных факторов, лекарственных форм, обеспечивающих оптимальное действие лекарств.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ГФ XI, т 2 Статья " Растворение " ; Кондратьева Т.С. " Технология лекарственных форм ", т 1, 1991, М
2. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. " Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств "

3. Мавлянджанов Ш.К., Назарова З.А. Методические рекомендации по определению биологической доступности твердых лекарственных форм. Т,1993

4. Козлова Н.Г. Высвобождение аминазина из суппозиториев //Фармация 1989,N 4.с.55-57

## ЛЕКЦИЯ 9

Тема:"Биологическая доступность действующих веществ из лекарственных форм нового поколения"

Продолжительность лекции - 2 часа

Цель обучения: Дать информацию о методах определения биологической доступности лекарственных форм нового поколения и мягких лекарственных форм

### П Л А Н:

- 1.Основные принципы, методы определения биодоступности лекарственных веществ.
- 2.Условия, необходимые для исследования кинетики растворения лекарственных веществ.
- 3.Особенности определения биодоступности пролонгированных лекарственных форм и лекарственных форм направленного действия.
- 4.Оценка биодоступности мягких лекарственных форм.

Основными направлениями в области лекарствоведения является создание и внедрение в практику здравоохранения новых высокоэф-ных лекарств и совершенствование технологии уже известных препаратов.

Успешное решение этой задачи невозможно без широких биофармацевтических исследований, и в первую очередь определения биодоступности.

Биодоступность это важная характеристика способная предсказать терапевтическую эффективность лекарств и позволяющая количественно оценить степень влияния фарм. факторов. Предложено большое количество определений понятия БД.

БД - это степень, в которой лекарственные вещества всасываются с места введения в системный кровоток, и с которой этот процесс происходит.

Основными показателями БД являются: скорость всасывания, определяемые по времени достижения максимальной концентрации лекарственных веществ в крови ( $t_{max}$ ), а также степень всасывания из испытуемых лекарственных форм по отношению к той же дозе, введенной в\в путем (абс БД).

Установление БД необходимо при разработке нового лекарства, контроле его стабильности в процессе хранения, а также для сравнительной оценки нескольких лек.форм одного и того же вещества, различающихся способами введения либо применяемыми компонентами, технологии пр-ва и др. переменными фарм. факторами.

Изучение БД лекарственных средств позволяет оптимизировать (т.е. создавать доброкачественные лекарственные средства с достаточной терапевтической эффективностью, а также совершенствовать имеющиеся лек. ср-ва.

Существуют 2 основных метода определения Б.Д.

Фармакокинетический. 1-й основан на измерении зависимости между концентрацией и временем или скоростью выделения лек. в-ва после назначения в лек. форме.

2й - сводится к измерению (фармакодинамических) или биохимических реакции на лек. в-во. Полученные данные содержания препаратов в биожидкостях вносят в таблицы, на основании которых строят графики зависимости концентрации лек. в-ва в биожидкостях от времени его действия (фармакокинетические кривые).

Изучение БД проводится на здоровых людях добровольцах. Эти исследования следует тщательно планировать, принимая во внимание этические, медицинские соображения.

До клинических исследований БД проводятся только на животных. Желательно использовать животное метаболизирующее лекарства таким же путем образом как и человек лучше всего использовать собак, свиней или кроликов.

Животных подбирают с учетом одинакового пола, возраста и массы, содержат в одинаковых условиях. Дозы вводимых препаратов составляют от 10-20% от токсической дозы для наиболее чувствительных видов животных. Таблетки и другие твердые лекарственные формы подвергают дроблению для введения мелким животным через зонд, у кроликов таблетки (без дробления) вводят на корень языка. Инъекции осуществляют с применением всех правил асептики. Отбор проб крови (обычно 1,0 мл) проводят в сухие центрифужные пробирки. Плазму отделяют центрифугированием. Определение лек. препарата или его метаболита в биологических жидкостях проводят ф/х методами. Общим требованием к ним является высокая чувствительность применяемых реагентов, точность, специфичность методик.

По результатам исследований строят фармакокинетические кривые. Площадь на графике под кривой отражает общее содержание лек. в-ва в биожидкости.

Кривая, отражающая содержание препарата в крови в зависимости от времени

При этом определяют:

1. площадь на графике под кривой
2.  $t_{max}$  концентрацию.
3. время достижения  $t_{max}$  концентрации.

Степень всасывания лекарственных препаратов устанавливается сравнением площади под фармакокинетическими кривыми, полученными при введении лек. в-ва.

Однако получение результатов определения БД на живых организмах может быть ограничено по этическим, экономическим соображениям, относительно длительным периодом времени проведения эксперимента, этими причинами в основном обусловлена потребность в использовании биофармацевтических моделей, с помощью которых оценивается их всасывание.

Поскольку всасыванию лек. средства, как правило предшествует растворение, биодоступность препарата в определенной мере определяется скоростью перехода активного вещества из лек. формы в раствор.

Согласно ГФХІ под растворением подразумевают количество действующего вещества, которое в стандартных условиях за определенное время должно перейти в раствор из твердой дозированной лек.формы.

Впервые как показатель качества таблеток, капсул требование по "Скорости растворения" были сформулировано в фармакопее США (XVIII изд.1970)

Для исследования растворения ЛВ из ЛФ предложено большое количество методов и приборов. Их разнообразие обусловлено различием в кинетике растворения разных терапевтических групп ЛВ.

#### **Условия, необходимые для исследования кинетики растворения ЛВ из ЛФ**

Для оценки растворения необходима совокупность условий (прибор, состав и объем среды растворения, режим перемешивания, время отбора проб, аналитич.способ определения лек.вещества в р-ра, позволяющих с достаточной точностью оценить кинетику перехода ЛВ в р-р, т.е. правильно разработанная методика должна обеспечивать воспроизводимость опытов. Наличие правильно подобранных методик чрезвычайно важно прежде всего для фарм.технологии, т.к. оказывается возможным провести сравнительную оценку ЛФ, полученных по различным технологическим схемам и регламентам.

В случае же установления количественной корреляции между растворением *in vitro* и всасыванием *in vivo* на основе разработанной методики может быть сформулирован тест "растворение"

#### **Приборы**

Для определения растворения ЛВ в последние 30 лет уделяется большое внимание исследователями разных стран. При этом существует огромное число приборов, различных модификаций. Анализируя сложившуюся ситуацию, целесообразно все многочисленные виды и варианты приборов раздел на 2 группы:

1-рассчитанные на имитацию условий ЖКТ,

2-рассчитанные на корреляцию показателей БД *in vitro* и *in vivo*.

1.К приборам, имитирующим ус-я ЖКТ, следует отнести различные приборы для изучения механизма всасывания с учетом распределения вещества в водных и неводных средах. Эта группа приборов обеспечивает изучение распределения вещества в 3-х фазных системах: водная рН=2,0-органическая неполярная - водная рН=7,4, что условно имитирует систему: желудок - клеточная мембрана - кровь. На этом принципе работает прибор Resomat-2, Sartorius.

2.Наибольшее распространение для определения растворения препаратов из лек.форм получили приборы, в которых предусмотрена принудительная конвекция среды растворения. Сколь бы не была разнообразна и проста конструкция приборов этой группы при правильно выбранном методе оценки растворения они позволяют рассчитывать на корреляцию показателей растворения *in vitro* и всасывания *in vivo*. Приборы этой группы можно разделить на три типа: колоночного (А), мешалочного (Б) и вращающегося В.

А) Приборы колоночного типа предусматривают непрерывный ток жидкости через неподвижный образец (таб-ка, капсулы). Различают варианты со сбором жидкости в резервуаре и без общего сбора р-ра. Недостатком является трудность обеспечения однородности потока жидкости через образец: точность определения возрастает при сравнительно медленном токе, но при этом значительно увеличивается время определения.

Рис.1 (прибор Langerbucher)

Метод Langerbucher имеет то принципиальное преимущество, что при поступлении каждый раз свежей, свободной от ЛВ-ва среды растворения, могут быть достигнуты условия sink условия, т.е. такие условия, когда в среде растворения создается кон-я действующего вещества ниже 25% от кон-ции насыщения. Такое положение больше соответствует услови-

ям *in vivo*, с точки зрения постепенно происходящего в организме передвижения растворенного Л.В-ва, чем однофазные модели. Эта модель, помимо твердых ЛФ, позволяет анализировать еще и мягкие: суппозитории и желат.капсулы.

Б) Приборы мешалочного типа оснащены, для принудительного перемешивания среды, различными мешалками или так называемыми мешалками фильтрами, через которые производится также отбор проб. Испытуемый образец чаще всего находится в не фиксированном состоянии. Недостатком является неравномерное распределение "частей" ЛФ после дезинтеграции в общем объеме р-рителя и возможная вариабельность результатов определений, а также возможность "всплываний" ЛФ. Поэтому были предложены методы, позволяющие фиксировать образец.

К этому типу относится прибор мешалочного типа "Вращающаяся мешалка" "Rotating paddle" (рис.2) впервые офиц.введенный для оценки р-рения в 4-ое доп.USP XIX в 1978г. Лопастная мешалка при-

рис.2 Вращающаяся мешалка

бора имеет строго определенную геометрию и расположена на расстоянии  $2,5 \pm 0,2$  см от дна сосуда. В качестве сосуда растворения используют круглодонные колбы объемом 150 см<sup>3</sup>-4л

В) Приборы вращающегося типа предусматривают растворение образца при вращении его с мешалкой, к которой он крепится специальным держателем. ЛФ может быть помещено в специальное сетчатое уст-во - корзинку, которая соединена с мешалкой или роль мешалки выполняет корзинка. В отличие от мешалочных приборов, образец испытывает действия центробежной силы, поэтому в приборах этого типа, даже при не интенсивном перемешивании (вращении), скорость растворения как правило, сравнительно велика.

В первые прибор с мешалкой был предложен Перноровски М в конце 60-х г и позже усовершенствованный ими же.

"Вращающаяся корзинка" (Rotating Basket) оказалась 1-ым прибором введенным для анализа таблеток включенный в USP XVIII 70г, Британскую Фармакопею и ГФХІ 90г.

Несомненными преимуществами этого типа приборов явл.простота устройства, легкая возможность изменения гидродинамических условий процесса за счет изменения скорости вращения корзинки.

В последние годы появилось большое число исследований, касающихся совершенствованию прибора в части стабилизации режима перемешивания, устранения вибрации, фиксирования положения образца в корзинке, возможности одновременного анализа 6-ими 12 образцов и т.д. В ГФХІ с.159 введена статья р-рения где описан прибор этого типа.

Основной раб.частью прибора является корзинка сетчатая цилиндрической формы с 0 отверстий 0,25мм, в которую помещают испытуемый образец. При испытании корзинка вращается в среде растворения (V среды до 1л) со скоростью 50-200 об/мин. В процессе определения с помощью термостата поддерживают  $t = 50 \pm 0,37 \pm 0,50$  °C. В качестве среды растворения исп.Н 42 °C и другие жидкости. Испыт.образец помещают в сухую корзинку которую опускают в среду растворения так, чтобы расстояние до дна сосуда было (2см). Сосуд закрывают крышкой, затем приводят корзинку во вращение, режим которого обозначен в частной стаь-те или -100 об/мин. Через время,указанное в ч.с.или через 45 отбирают пробу р-ра, фильтруют и в фильтрате проводят колич.определение Л.В. соответствующим аналитич.методами приведенным в ч.с. Для каждой серии лек.формы рассчитывают кол-во в-ва, перешедшего в р-р в % от содержания в таблетках. Если другие треб-я не предусмотре-

ны в ч.с. серия счет удовлетворительной при растворении в воде за 45 не менее 75% лек.вещества.

К этому же типу относится прибор  
"Вращающаяся колба" предложенный  
Н.Р.Коч (рис.3) Rotating flask.

Рис.3

В последнем XXII издании (1990г) Фармакопеи США наряду с указанными выше приборами и методами по определению кинетики растворения рекомендован метод определения кинетики высвобождения (Drug Release). Данный тест предназначен для проведения испытаний лек.форм, длительно высвобождающих Л.В., пролонгированных (покрытых оболочкой) лек.форм и систем трансдермальной доставки лекарств.

При проведении испытаний лек.форм, длительно высвобождающих Л.В., предусматриваются те же приборы и среды, что и при проведении теста "Растворение".

Однако есть особенности:

При проведении испытаний пролонгированных (покрытых оболочкой) лек.форм используют методы США, которые включают две стадии: кислотную и буферную и приборы, применяемые при исследовании кинетики растворения.

Для исследования высасывания лекарств из систем трансдермальной доставки предложены приборы:

1) мешалка под диском (Paddle Over Disk).рис.4



В основу мешалки над диском положен прибор "Вращающаяся мешалка", описанный в тесте "Растворение" с дополнительной частью в виде дискового устройства из нержавеющей стали для удержания трансдермальной системы на дне сосуда.

Предназначением дискового устройства является уменьшение до минимума "мертвого" пространства между ним и дном сосуда. Преимущество этого прибора в

Рис.4

том, что образец фиксирован на платформе или колпачке и нет явления всплывания.

Среди приборов и методов растворения официальными являются метод "Вращающаяся корзинка" по Pernarovski, прибор "Вращающаяся корзинка" Rotating Rasket (USP XXII, В Р 1980), метод "Вращ.мешалка" по Pool (USP XXII), прибор "Вращ.мешалка, к этому же типу относится предложенная Н.Р.Коч "Вращ-я колба". Во всех указанных методах объект исследования находится в постоянном контакте со всем объемом среды растворения.

## II. Состав среды растворения

Состав среды растворения должен быть подобран для каждого отдельного случая с учетом природы Л.В.их, минимальной ионизации пищеварительного тракта, в котором должно происходить растворения. В качестве среды растворения наиболее часто используют воду, в одные растворы кислот или буферные р-ры. Описаны рекомендации по добавлению в среду р-рения небольших количеств ПАВ для увеличения скорости растворения. Если Л.В. очень мало или практически не растворимо в воде (0,2%), часть водного раствора м.б. замещена неводным растворителем, смешивающимся с водой, (спирт, метанол, изопропанол). Важным вопросом является правильный выбор объема среды растворения, который должен быть в 20 раз больше чем таковой для получения насыщенного раствора в-ва, содержащегося в готовой Л.Ф.

Для большинства случаев объем среды колеблется в пределах 500-1000мл.

Условия перемешивания среды должны обеспечивать в каждом месте равномерную концентрацию Л.В. и воспроизводимость результатов. Кроме этого, перемешивание увеличивает диффузию, выравнивает температуру. Условия перемешивания определяются конструктивными особенностями используемых приборов или приспособлений мешалок. Интенсивность перемешивания подбирается таким образом, чтобы скорость растворения испытуемых Л.В. коррелировала бы с биодоступностью, определяемой в опытах *in vivo*.

#### **Параметры растворения 0я 2:**

Для контроля скорости и степени растворения и оценки различных лек.формнеобходимо иметь числовой критерий. Было предложено ряд таких характеристик. Одной из них является кол-во Л.В., перешедшее в среду растворения к определенному моменту времени. Другим временем числового параметра, который часто приводится, является время р-рения. Чаще всего используется параметр-время полурасстворения ( $t$ ) время за которое растворяется 1/2 Л.В., содержащегося в Л.Ф. Эта величина, однако, не дает исчерпывающей информации о ходе процесса растворения. опольнительные сходные параметры  $t_{425}$ ,  $t_{460}$ ,  $t_{475}$ ,  $t_0$  существенно дополняют но не обладают основополагающими с-вами.

Одним из параметров, хар-щих весь процесс растворения - эффективность растворения, которое основывается на интегрировании площади под кривой растворения от его начала до момента времени, к которому в раствор перейдет 100% ЛВ. Еще один параметр - среднее арифметическое отдельных времен растворения ЛВ из ЛФ. Оно оценивается площадью под кривой растворения, деленной на количество Л.В, содержащегося в Л.Ф., и рассчитывается методом статистических моментов.

#### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ БИОДОСТУПНОСТИ МЯГКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ М А З И**

Важным показателем качества мазей является способность обеспечивать оптимальную биодоступность Л.В. Для этого должна быть оценены способность Л.В. к высвобождению из мази, его резорбция через кожу, распределение по органам и тканям, метаболизм, выведения во времени.

#### **МЕТОДЫ ОЦЕНКИ БИОДОСТУПНОСТИ МАЗЕЙ *In vivo* (оценка резорбции Л.В. через кожу и слизистые)**

Проводится на животных и на людях.

Методы определения подразделяются на 3 группы:

- 1 группа-основана на определении Л.В. резорбированных через кожу, или их метаболитов в жидкостях и тканях организма. Контролируется динамика появления в крови и выведения из крови Л.В. в разные промежутки времени.

- 2 группа- основана на регистрации реакций организма на вводимое через кожу Л.В. (Нитро-мазь). Для оценки резорбции Л.В. через кожу могут быть использованы в качестве показателей изменения со стороны сердечно-сосудистой системы, дыхания, рефлекторные р-ции. Изучают резорбцию Л.В. по его фармакологическому эффекту.

- 3 группа основана на исследовании содержания активного ингридиента на месте аппликации мази.

О способности Л.В. к высвобождению из мазей можно судить по результатам исследования его диффузии. Для этого могут быть пригодны модельные опыты, проводимые *in vitro*. Их можно разделить на 2 группы:

1)диффузия при прямом контакте мази со средой;

2)диффузия через мембрану

1.Сравнительно широко распространены методы, основанные на определении скорости и степени диффузии Л.В. в агар.

Также нашли применение микробиологические методы оценки способности Л.В. к высвобождению из мазей:агаровую или другую питательную среду засевают стандартной культурой (напр.*Staphylococcus aureus*), в отверстие в агаре помещают отвешенное количе-

ство мази и оставляют на 24 или 48 часов для инкубации. По размерам зон ингибирования роста микроорганизмов судят о способности мазей к высвобождению ЛВ.

2.Метод диффузии через мембрану - метод Кривчинского:

Метод основан на диффузии ЛВ из мазей через полупроницаемую целлофановую мембрану в среду растворения. Для этого мазь наносят на мембрану, которую укрепляют на конце стеклянной трубки (рис.5)

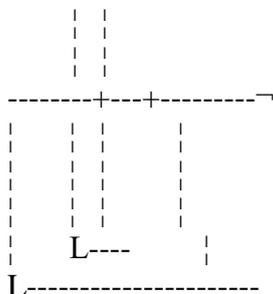


Рис.5 Затем трубку опускают в диализную среду на 2 мм и через определенные промежутки времени отбирают пробы диализной среды и определяют количество ЛВ перешедшего в диализат. В качестве мембраны может использоваться: целлофан, коллаген, полиамид, ЭЦ, кожа животных.

Для определения биодоступности суппозиториев также приемлем метод диффузии через мембрану.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. ДФ X1, т 2 ст." Растворение "
2. Кондратьева Т.С. " Технология лекарственных форм ", т 1, 1991, М
3. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. "Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств "
4. Мавлянджанов Ш.К., Назарова З.А. Методические рекомендации по определению биологической доступности твердых лекарственных форм. Т, 1993
5. Козлова Н.Г. Высвобождение аминазина из суппозиториев // Фармация 1989, N 4. с.55-57

Фармац. дост. Л.В. из Л.Ф. кинетика р-рения. В наст. время общепризнано, что пости для всех групп Л.В. скорость р-рения (выс-я) Л.В. из и Л.Ф. взаимосвязана с биодоступностью ЛВ и явл. первым этапом ее опр-я.

Под условным названием р-рения ( ) Л.Ф. прим-ым в лит-ре подраз. р-рения и перехода в среду фармакол.активного в-ва из Л.Ф. Растворимость Solubility ф/х х-ка в-ва, заключающаяся в способности в орп-ных условиях образ-ть р-ры насыщения в среде р-рения (а).

Впервые, как показатель кал-ва таб-к и капсул, требования по "Скорости раст-рения" были сформулированных в Фармакопее США XVIII изд-1975-общая статья получила название "Р-ние", а число проверяемых по этому показателю наимен.пр-тов увел. до 12.

В фарм.США XX изд.1980 и дополнении 1981г число лек.форм оцениваемых по р-рения взросло до 74. В 3-ем дополнении в ведение оценка теста и уточнены показатели тести еще не 102 наим.

Наконец в Фарм США XXI изд. (85ч - число оценив по эт.пок. до 600 наим. Также тесты и в Европ. странах и в ГФХI из.т.2.

2)Цилиндр (Culinder) рис.26.

Цилиндр предст.собой "вращающуюся корзинку", где корзинка и ось заменены цилиндрическим элементом из нержавеющей стали, который служит для перемешивания и поддержания t 50 0 в теч. всего исс-я.

3)Обратно вращающийся диск (Recprocating Dick) ||  
 предст.собой установку,состающую из системы от- ||  
 калиброванных по объему и тарированных резерву- ||  
 аров для р-ра,сделанных из стекло или другого ||  
 инертного материала,двигателя и устр-ва для || рис.2в  
 вертикального покачивания и удержания системы ||  
 горизонтально по отношению к различному ряду ||  
 сосудов и системы дисковых держатилей.Качаю- ---+--+  
 щаяся колебания происходят с частюшой около LT---T-  
 3-х циклов в 1мин.с амплитудой около 1,9см в -+++++  
 теч.определенного времени,указанной в частной L-----  
 статье.Как в тесте "Растворение", так "в тесте" высвобождения" имеются свои крите-  
 рии оценки качества лек.форм, которые представлены в соот.таб-цах.

## Л Е К Ц И Я 15

### ВОЗРАСТНЫЕ ЛЕКАРСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ПЕДИАТРИИ

**Продолжительность лекции - 2 часа.**

**Цель обучения:Дать информацию о необходимости создания, классификации, особенностях технологии лекарственных форм предназначенных для детей.**

#### П Л А Н

- 1.Необходимость создания специальных детских лекарств
- 2.Особенности детского организма и своеобразие действия лекарств на детский организм
- 3.Дозирование лекарств в педиатрии
- 4.Характеристика лекарственных форм,применяемых в педиатрии
- 5.Особенности пероральных лекарственных форм. Корригирование лекарств в педиатрии.
- 6.Номенклатура твердых и жидких лекарств для детей.

Под возрастными лекарствами понимают лекарства, предназначенные для детей и лиц пожилого и старческого возраста. Проблема возрастных лекарств тесно связана с современной биофармацевтической теорией, т.к. терапевтическая эффективность лекарств зависит от многих факторов, в том числе и физиологических, среди которых возраст человека имеет немаловажное значение.

Многочисленные экспериментальные исследования доказали, что детский организм, а также организм стареющего человека, имеет ряд особенностей, как в анатомическом, так и физиологическом, психосоматическом отношении. Так, если детский организм характеризуется недоразвитием многих ферментных систем (ответственных за метаболизм и превращение лекарств), особой лабильностью психики, весьма чувствительной к боли и горькому вкусу, то стареющий организм значительно отличается угасанием активности многих ферментных систем, нарушением и угнетением процессов всасывания из ЖКТ.

Это обуславливает своеобразие реакций на лекарственную терапию (т.е.изменение характера действия лекарств или обуславливать специфическое отношение к лекарству.

Все это требует учета всех этих особенностей и диктует необходимость создания для этих двух возрастных групп специальных детских - педиатрических и гериатрических лекарств.

"Геритария" - область медицины, занимающейся вопросами изучения механизмов старения организма.

При этом необходимо учитывать, что здесь нельзя ограничиваться только рамками дозирования, а необходимо создавать специальные лекарства, которые учитывали бы особенности организма этих двух возрастных групп. Решение этой проблемы требует комплексного решения ряда физиологических, технологических и биофармацевтических вопросов. К сожалению многие годы этой проблеме не уделялось достаточно внимания и она решалась только созданием обычных лекарств с уменьшенной дозировкой.

Благодаря современным достижениям биофармацевтической науки, особенно в последнее десятилетие, этой проблеме стали уделять большое внимание.

Однако, пока ассортимент этих лекарств ещё недостаточно велик.

В настоящее время существует следующая классификация детского возраста (т.е. в детском возрасте могут быть выделены несколько периодов: (данные института возрастной физиологии).

1. Период новорожденности до 3 мес.
2. Грудной до 1г
3. Предшкольный от 1 до 4 лет
4. Дошкольный от 4 до 7 лет
5. Младш. школьный от 7 до 12 лет
6. Старший школьный от 12 -16 лет.

Как установлено многочисленными экспериментальными данными, процессы всасывания, распределения, метаболизма, детоксикации и выведения лек. веществ у детей значительно отличаются от организма взрослого. Рассмотрим, какие наиболее характерные особенности детского организма обуславливают эти отклонения:

#### I. Анатомо-физиологические и психологические особенности детского организма.

Адсорбция, метаболизм, распределение и выделение лек. средств у детей, особенно младших возрастных групп, протекает несколько по иному, что связано с тем, что:

- Недоразвиты и совершенно отсутствуют ферментные и гормональные системы, локализирующиеся в микросомах гепатоцитов (поэтому скорость метаболизма в печени лекарственных веществ снижена.

- снижены процессы гидроксилирования, деметилирования

- проницаем гематоэнцефалический барьер.

- до 9 месяцев у нормально вскармливаемых детей отсутствует хлористоводородная кислота, ферментная активность желудка недостаточна.

- несовершенна выделительная способность почек;

- снижена гломерлярная фильтрация на 30-50% в сравнении со взрослыми, экскреция креатинина в 3-4 раза ниже

- концентрационная способность почек на 50% ниже чем у взрослых, почечный кровоток составляет 30-40% такового у взрослого.

- снижена канальцевая реабсорбция (билирубин выводится в 5 раз медленнее, чем у более старших детей, понижена канальцевая секреция)

- повышен обмен в-в, ускорены процессы накопления белковых веществ.

- снижена степень связывания лекарственных веществ с белками плазмы, что обуславливает высокую концентрацию активных фракций препарата в крови, более быстрое проникновение их в органы и ткани).

- Газообмен новорождённого осуществляется в 3-4 раза быстрее, чем у взрослого человека.

- полный кровооборот новорождённого осуществляется за 12 сек, у взрослого - за 22 сек. В силу этого общее действие лекарств может проявляться быстрее.

- учащенный пульс: пульс 70-80 ударов в мин у взрослого, а у новорожденного - 140 уд\мин.

- повышено содержание воды в организме почти на 20%. Поэтому существует разница в распределении препаратов, особенно водорастворимых.

-понижено содержание минеральных солей в 3,5 раза

-кожа ребёнка чрезвычайно ранима и обладает высокой всасывающей способностью, что обуславливает резорбтивное действие препаратов, применяемых наружно.

Кроме того, существует нервно психическое своеобразие детского организма и, самое немаловажное значение имеет повышенная эмоциональная восприимчивость, т.е. дети весьма чувствительны к боли, неприятному вкусу, запаху, цвету.

При этом для каждой возрастной группы существуют ещё дополнительные особенности: особенно в раннем возрасте - отсутствие или слабое развитие защитных сил организма в период новорождённости и до 1 года, у детей младших (7-8 лет) возрастных групп плохо развит глотательный рефлекс. Это, естественно, диктует особый подход при создании лекарств детям.

Выше перечисленные особенности детского организма обуславливают целый ряд токсических проявлений у детей от лекарственной терапии.

Целый ряд препаратов, применяемых в терапии взрослых, не вызывая у них никаких побочных реакций, может вызвать ряд осложнений у детей.

В настоящее время в литературе приводятся многочисленные сведения об этом:

Например, токсический эффект многих препаратов связан с незрелостью ферментных систем и расщеплением л-в несовершенством выделительной способности почек, период полураспада у новорождённых - 26 ч., у детей 4-5 лет - 4 ч.

Напр., Левомецитин способен, в силу повышенной чувствительности, у новорождённых вызвать сердечно-сосудистый коллапс, невриты зрительного и периферических нервов. Барбитураты могут вызвать парадоксальную реакцию возбуждения. Тетрациклины - поражение скелета, зубной эмали, кариес. Тетрациклиновая группа - плохо всасывается из ЖКТ детей раннего возраста и кроме этого, они неравномерно выделяются из организма.

Учитывая выше приведённые особенности в анатомии и физиологии и психосоматическом отношении, приводящие к своеобразной реакции на лек. терапию, необходимо для этой возрастной группы создавать спец. лек.-ва.

Для того, чтобы создавать оптимальную лек. форму для детей, необходимо учитывать вышеперечисленные особенности, а также дозировку лек. веществ.

### **ДОЗИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ В ПЕДИАТРИИ**

При назначении лекарств и выписывании дозировок учитываются все особенности детского организма. Вообще проблема дозирования является сложной как для врачей, так и фармацевтов. В настоящее время предложено несколько схем для определения дозы.

Методы расчёта дозировок, в основном в двух направлениях:

1. Эмпирическая установка дозы-необходимая доза устанавливается для различных возрастных групп на опытной основе (экспериментально).

2. Методы, основанные на пересчёте доз для взрослых:

-с помощью эмпирических коэффициентов

-с помощью специальных формул

**1. Эмпирический метод дозировки** - с помощью этого метода для различных возрастных групп детей устанавливаются дозы важнейших лек. препаратов. Но здесь трудность в том, что разные авторы по разному определяют сами возрастные группы. Недостаток это-

го метода ещё в том, что врачу очень трудно держать в памяти массу данных относительно дозировок лекарств для каждой отдельной возрастной группы.

## **2.Метод,основанный на пересчёте доз,предназначенных для взрослых.**

Преимущество в том, что можно исходить из хорошо известной дозы для взрослого. Трудность в том чтобы найти простой метод пересчёта. Для этого:

а)существуют эмперические числа, на которые умножают взрослую дозу.

У детей с избытком или недостатком массы тела доза рассчитывается индивидуально на основе дозис фактора: с этой целью доза для взрослого пересчитывается на кг\массы тела, а затем умножается на дозис фактор, соответствующий возрасту ребёнка и на массу тела в кг.

возраст в годах	дозис фактор
0-1	1,8
1-6	1,6
6-10	1,4
10-12	1,2

Пример расчёта: доза фенаcetина для взрослого - 0,5 г., масса тела - 70 кг., на 1 кг - 0,0071 г. Для ребёнка 1 года дозис фактор 1,8, масса тела 10 кг. Доза на 1 кг =  $0,0071 \times 1,8 = 0,01278$  г. Суммарная доза  $0,01278 \times 10 = 0,13$  г.

Лекарственные формы, предназначенные для детей должны отличаться не только дозировкой, но должны отвечать определённым требованиям:

1.обеспечивать оптимальный терапевтический эффект при минимальных побочных действиях.

2.быть удобными в применении ,т.е.учитывая чувствительность детей к боли и неприятным органолептическим с-вам лекарств-в минимальной степени травмировать психику, иными словами, иметь приятный вкус, запах, цвет, безболезненность введения. В общем, лек-ва уже своим внешним видом, запахом, вкусом должны оказывать положительное воздействие на организм ребёнка.

### **Это общие требования**

Помимо этих требований для лекарств, предназначенных для детей некоторых возрастных групп ещё дополнительные требования. Например: в силу того, у детей раннего возраста - новорождённых и до 1 года слабо развиты защитные силы организма, они очень чувствительны к микроорганизмам, которые могут находиться в лекарствах. В связи с этим совершенно очевидна необходимость требования - согласно которому все лек ср-ва для этой группы детей должны изготавливаться в аптеках в асептических условиях, а р-ры для внутреннего применения и др.лек формы должны быть стерильными. Для детей до 7 лет предпочтительны ЖЛФ.

### **ПУТИ ВВЕДЕНИЯ**

Среди условий, влияющих на силу и характер действия лекарств у детей, важное место занимают пути их введения (т.е.вид лекарственной формы), от которых зависит скорость поступления лек.в-в в организм.

При этом создаваемые лек.формы должны учитывать особенности детского организма в каждом конкретном периоде. В наст.время все детские лекарства можно разделить по агрегатному состоянию на жидкие, твёрдые, мягкие и газообразные.

### **ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕК.ФОРМ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ПЕДИАТРИИ.**

Пероральные лек.формы представлены: (ЖКФ, таблетками, драже, капсулами, порошками.)

Среди дет.лек.форм пероральные препараты, применяемые в жидком виде (сиропы, суспензии, р-ры) сост.33%; таблетки, драже, таблетки для жевания, присыпки - небольшой процент "(Фар-я,1991,№1).

При этом следует отметить, что если ещё 10-15 лет назад в ведущих кап. странах жидкие лек. формы для детей сост. около 60%, то в настоящее время наметилась тенденция к снижению их доли до 25% и возрастание до 50% ректальных и таблетированных лек. форм.

### **ОСОБЕННОСТЬ ПЕРОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ДЛЯ ДЕТЕЙ**

Хотя пероральные лекарственные формы имеют определенные преимущества, однако в них, а, особенно в ЖЛФ, как в ни другой лекарственной форме проявляются такие свойства как запах, вкус, цвет, которые служат причиной ряда осложнений. В результате многочисленных исследований показано, что вкус и запах во многом определяют терапевтическую эффективность лекарств, принятых детьми.

В ряде случаев и вкус и запах бывают настолько неприятными, что вызывают непереносимость больными данного лекарственного средства, препятствуя его приему, особенно у детей, т.к. у них вкусовые рецепторы распространены шире, чем у взрослых. Поэтому дети в большей степени, чем взрослые реагируют на неприятные вкусовые ощущения. Непереносимость неприятного у детей - защитная реакция.

Поэтому на устранение неприятного вкуса, запаха и цвета, придание лекарству привлекательного внешнего вида, уделяют большое внимание при создании детских лекарств.

След-но в создании лекарств с улучшенным вкусом и запахом состоит одна из особенностей лекарств для детей. Для этого исп. различные вкусового корригирования:

1. Химические методы. Они основаны на блокировании химических групп, воздействующих на рецепторы вкуса, не затрачивая функциональной активности путем создания плохо растворимых солей (таннаты, стеараты). Например, левомицетина стеарат отличается ослабленным неприятным вкусом. Но может меняться фармакокинетика (продолгование).

2. Физиологический метод. Он основан на применении блокирующих веществ, угнетающих вкусовые рецепторы языка (очень редко).

Например, добавлением анестезина, охлаждающих веществ (ментол), которые подавляют функцию рецепторов языка. Этот метод, однако, фармакологически не индеферентен и мало приемлем.

3. Технологические методы:

а) применение ВМС, обволакивающих вкусовые рецепторы (кисель)

б) путем добавления различных корригирующих веществ. Механизм корригирования основан на влиянии на рецепторы, являющихся физиологическими антагонистами.

в) покрытие оболочками: желатиновые капсулы, таблетки с оболочками, микрокапсулы и т.п.)

г) получение эмульсий

Из выше перечисленных методов наиболее широко употребляемым является метод, основанный на добавление различных корригирующих веществ.

#### **Требование к корригентам:**

- они должны придавать приятный вкус, запах, хорошо смешиваться,

- не влиять на активность и стабильность лекарства.

Выбор корригента зависит от физ-хим свойств лекарства, лек. формы и вкуса препарата и проводится с учетом совместимости и на основе биофармацевтических исследований.

**Характеристика корригентов:** используют корригенты вкуса (КВ), запаха и цвета, применяемые в пищевой промышленности и разрешенные к применению в мед. практике.

Чаще всего используют:

1. сиропы (сахарный, вишневый, лимонный, малиновый, черной смородины, алтейный, померанца). Благодаря наличию в них сахара, органических кислот, фруктовых эфиров они действуют как сильные корригенты. Они в основном используются для корригирования горького вкуса

2. Эфирные масла (мятное, анисовые, апельсиновое)

3) Синтетические соединения (цикламаты, сахарин, ванилин, ксилит, сорбит, маннитол)

4) Эссенции фруктовые (лимонная, вишневая)

5) Лимонная кислота

6) Ароматные воды

7) мед, сахар, глюкоза, лактоза, шоколад

8) какао, кофе

9) слизистые вещества, агар-агар, сироп крахмала

10) Соки цитрусовых, экстракт солодки

Выбор КВ зависит от вида и способа применения лек. препаратов, от его состава, с учетом запаха и вкуса, которые необходимо замаскировать.

Некоторые рекомендации по подбору корректирующих веществ:

1. Для маскировки горького вкуса:

а) сиропы:

малиновый, вишневый,  
лимонный, сахарный.

б) эфирное масла:

анисовое, апельсиновое,  
мятное.

II. Для маскировки соленого вкуса:

а) вишневый и черносмородиновый сироп с лимонной кислотой

б) сироп какао с маслами померанца, мяты перечной, ароматическими пряностями и лимонной кислоты

III. Для маскировки интенсивно сладкого вкуса:

соки цитрусовых, лимонная кислота, клюквенные экстракты.

IV. Для маскировки кислого вкуса:

а) сиропы:

слизистые фруктовые

б) эфирные масла:

апельсиновые

V. Для маскировки маслянистого вкуса:

перевод в эмульсию и корректирование сиропами, ароматическими веществами, слизями.

VI. Для маскировки неприятного вкуса антибиотиков

Комбинации из сиропа агар-агара с добавлением какао, малинового и сахарного сиропа и отдушки ванилином

VII. Для маскировки неприятного вкуса витаминов

Сироп из агар-агара с добавлением мякоти цитрусовых, экстракта солодки, стабилизаторов.

**Номенклатура.**

Наиболее крупные исследования по созданию скорректированных лекарств для детей проводилось А.И.Тенцовой.

В частности, ею предложены скорректированные препараты бромидов Na и K, CaCl<sub>2</sub>, сульфата магния, и других. Всего 19 детских лекарств. В качестве корректирующих веществ в этих растворах рекомендовано использовать сиропы: вишневый, черной смородины с добавлением лимонной кислоты.

В последние годы разработаны и рекомендованы различные лекарства для детей с улучшенным вкусом, среды которых значительная часть представлена сиропами, растворами, суспензиями, гранулированными препаратами, таблетками.

Так, специально для детей созданы растворы скорректированные: (выпускаемые промышленностью)

**Скорректированные растворы**

- Раствор пиперазина адипината 5%-100 мл

Содержит: 5,0 Пиперазина адипината

2,0 Лимонной кислоты

73,0 сахарного сиропа

0,1 натрия бензоата

20,0 воды

- Корректированные растворы: Натрия бромида 1%, 2%, 3%

Калий бромида 1%, 2%, 3%

- сульпирида (эглонила) 0,5% , этосуксемидина - 50%

- Растворы Этамзилата 5% для детей. (гемостатич.ср-во)

Сиропы:

-Натрия оксибутирата 5%: содержит лимонную эссенцию, сахар (снотворное)

- Сироп "Энцефабол"-пиридитол (Индия) во флаконе по 200 мл (при депрессиях), по чайной ложке

-Сироп "Сальбутамол" ВНР; "Седуксен" ВНР, "Ибупрофен" ВНР, "Вибрамицин" ВНР.

Особенности ЖЛФ для детей - наличие дозирующих ложек, стаканчиков или склянок с дозирующими насадками или в упаковке для однократного применения.

### СУСПЕНЗИИ

Суспензии для детей, как правило, выпускаются в сухом виде во флаконах. Перед употреблением их разводят водой согласно инструкции.

Сухие суспензи: Гризеофульвина. Содержит сахар, шоколад, мятная масло. Суспензия с запахом мятного масла. в 1 г. 10 мг препарата. Детям до 3 лет по 1 ч ложке. Во флаконах по 100 мл.

Препараты с антибиотиками занимают важное место среди лекарственных средств, представляющих первоочередную необходимость для педиатрии.

Разработаны детские лекарственные формы на основе антибиотиков: Фузидиновой кислоты, цефалексина, ампициллина, эритромицина. При их разработке учитывались следующие требования: особенность технологии, биодоступность формы с учетом особенностей детского организма, защита слизистой оболочки желудка от раздражающего действия препарата, возможность дозирования для разных возрастных групп, удобство приема.

Суспензия цефалексина выпускается в виде гранулята, со вспомогательным веществом- сахаром, NaКМЦ в качестве загустителя и ПАВ. Она обладает более высокой биодоступностью чем тверд л.ф.

Порошок ампициллина для суспензи и- вспомогательное веществоглюкза, ПАВ для для улучшения смачиваемости ампициллина. Суспензия феноксиметилпенициллина, которую перед применением готовят из порошка следующего состава:

Феноксиметилпенициллина-1,2;0,6;0,3;

Лимонной кислоты 0,05

Натрия бензоата 0,05

Малиновой эссенции 0,02

Сахара 50,0

Порошок белого цвета с запахом малины в банках по 80,40,20 г.;

1,24 г порошка - разводят водой до 100 мл водой . В 1мл - 12,4 мг препарата =2000 ЕД. Дозируют специально прилагаемой ложкой (чайн.ложке 5 мл).

Срок годности готовой суспензии +4 +6 С -14 дней, при t 20 С - 8 дней.

Создана суспензия "Цеклор"-цефолоспорин второй генерации антибиотик. Флаконы 60 мл и 100 мл с суспензией 125 мг в 5 мл или250 мг в 5 мл. Фирма "Эли Лилли".

Промышленно выпускаются суспензии: бактрим, леворин, тетрациклин, тиоридазин (нейролептич), пипрантел, салазопиридазин.

### ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

В детской практике применяются также сухие микстуры, суспензии которые предназначены для последующего растворения перед применением.

### ГРАНУЛЫ

Широко применяются гранулированные препараты, предназначенные специально для детей.

Гранулы "Кальмагин":  
Кальция карбоната осажден.3.0  
Магния карбонат основн 4.5  
Натрия гидрокарбоната 3,0  
Натрия карбоксиметилцеллюлоза 0,3  
Сахара рафинада 63,45  
Аэросил 0,75

в банках 75 г гранул добавляют свежeproкипяченную воду до метки, взбалтывают 30 сек. Хранят в течение 7 дней в холодильнике.

Дозируют стаканчиком, входящим в упаковку.

Применяют при заболеваниях ЖКТ. Детям до 3-6 лет по мл суспензии - антацидное средство.

**Гранулы глют.аминовой** к-ты для детей. Из гранул готовят суспензию для детей младшего возраста и применяют при заболеваниях ЦНС. Для приготовления суспензии во флакон с гранулами вливают свежeproкипяченную теплую воду до метки 100 мл.

Гранулы мезапама для детей, гранулы прозерина, эритромицина.

Созданы также, в ТашФарМИ, Юнусовой Х.М. гранулированные препараты на основе местных корригентов гранулы метронидазола, корригированных глюкозой и СТС клубники, гранулы сухого сиропа кобавита, сиропа глицерама, гранулы сухого сиропа экстракта солодки, прополиса.

Для более старших возрастных групп, помимо ЖЛФ, применяются и ТЛФ-таблетки, драже, капсулы.

Благодаря современным достижениям фарм. технологии стало возможным получение таблеток с определенными физико-химическими и биофармацевтическими параметрами. Кроме того с целью придания привлекательного вида, что очень важно в детской практике, они обычно бывают окрашены.

#### **Существуют таблетки детские:**

Аминазина, левомецетина стеарата, анальгина, аллахола, фурадонина, фенобарбитала, калия оротата, ацетилсалициловой кислоты, эритромицина, бутадиона, димедрола.

Особенность таблеток для детей - в уменьшенной дозировке и во многих случаях, покрыты оболочкой для придания эстетического вида и маскировки вкуса. Особый интерес в детской практике представляет отдельная группа так называемых

#### **ДЕТСКИХ ШИПУЧИХ ТАБЛЕТОК**

Одним из перспективных путей создания детских лекарств является разработка технологии шипучих таблеток. Как правило, из этих таблеток получают сатурации (микстуры), содержащие действующие вещества и вкусовые добавки.

Бельгийская фирма Roche запатентовала и выпускает шипучие таблетки с аскорбиновой кислотой, пиридоксина гидрохлорида и масляным р-ром витамина Д 42 0 разработаны шипучие таблетки для детей с лечебными дозами аскорбиновой кислоты, пиридоксином и кальция карбонатом.

Все шипучие таблетки растворяются в воде пределах 1-2 мин с выделением СО 42 0 (50 мл Н 42 00)

Таблетки "Таксофит" - поливитаминный препарат 1 таблетка массой 0,5 г предназначена для растворения в 1 стакан воды.

Кроме таблетированных препаратов, находят применение капсулированные препараты, главным образом желатиновые, т.к.они имеют преимущества: защита от внешних факторов лек в-в, маскировка неприятных органолептических св-в, снижение уровня аллергических реакции, легко проглатываются. Все это определило перспективность их в педиатрии.

Сейчас многие антибиотики, витамины, сульфаниламиды, слабительные, противокашлевые средства для детей выпускаются в виде капсул.

Капсулы: Сульфатиазола, фенацетина, пиперазина адипината, витамина В 42 0 широко известны за рубежом. Капсулы "Конферон"-с сульфатом закиси железа при анемии, Seven Seas -Севен Сиз, содержащие натуральный рыбий жир из свежей печени трески - в виде мягких желатиновых капсул, способствует правильному росту детей, улучшает зрение, укрепляет кожу.

Также популярны драже, особенно поливитаминные, для детей.

Разработаны драже "Тифен"-0,003 г - спазмолитическое ср-во.

### **Карамели**

В настоящее время помимо скорректированных ЖЛФ и ТЛФ применяют также различные кондитерские лек.формы (гематоген, карамель с декамином при воспалит. заб. ротовой полости рта.)

В качестве лек. форм продленного действия созданы скорректированные детские лекарственные формы фтивазида и пиридоксина, применяемые при лечении туберкулеза. В качестве скорректирующих в-в: сахар, патока, лимонная кислота.

### **П О Р О Ш К И**

Перспективным является применение в детской практике различных порошков в одnodозовой упаковке.

Выпускаются промышленностью порошки Фирмой "Стерлинг Хелс", Великобритания, порошок парацетамола дозированный для детей. Также порошки дозированные шипучие в пакетиках по 5 г, содержащие (парацетамол + кофеин +  $\text{NaHCO}_3$  43 0 + лимонная кислота), Колдрекс - (парацетамол + кофеин + терпингидрат + к-та аскорбиновая) порошок дозированный со вкусом смородины по 5 г в пакетиках. Известен порошок Эндрюс инверт солт ( $\text{MgSo}$  44 0 +  $\text{NaHCO}_3$  43 0 + лимон.к-та + сахароза) порошок дозированный шипучий в пакетиках по 5 г.

Особое внимание при изготовлении детских лекарственных форм уделяется внешнему виду упаковке, которая в педиатрии имеет большой психологический смысл. Для придания лекарствам привлекательного вида используют различные красители. Красители, употребляемые в фармации на 2 группы: 1)природные (антоцианы, хлорофил, каротиноиды), 2)синтетические (растворимые) лаки и пигменты (нерастворимые). 90% всех красителей, представляют собой азосоединения.

Постоянно возрастающее кол-во новых лек.пр-тов и их привлекательный внешний вид,приятная окраска и вкус нередко становятся причиной отравлений лекарствами среди детей,особенно в возрасте 2-3 лет (в результате неумеренного потребления).В связи с этим остро встает проблема создания таких упаковок для лекарств,которые затрудняли бы доступ детей к препарату.Для этого ряд авторов предлагают изменение конструкций крышек для флаконов и пеналов,затрудняющих открывание,специальных упаковочных лент для таблеток.

Одним из важных задач при создании Л.Ф. для детей является выпуск их в упаковках разового применения. Л.Ф. для детей рационально выпускать в упаковке для разового применения,например,одnodозовые пакеты из термосвариваемых пленочных материалов.Эта уп-ка обеспечивает надежную защиту от влияния внешней среды,снижает вероятность загрязнения микробами.Кроме того,создание сухих суспензий в одnodозовых пакетах позволяет снизить до минимума к-во вспомогательных веществ.

Перспективным направлением при создании детских лекарствен-

ных форм является использование 2аэрозолей. Несомненно, одной из важных задач разработки аэрозольных детских лекарств, является поиск полностью не токсичных пропеллентов (выталкивающих жидкостей). Кроме того - особенность аэрозольной упаковки для детей не большие размеры, уменьшенные по размерам насадки для введения в нос или через рот, а также точные дозирующие клапаны. Очень перспективны аэрозольные препараты для наружного применения, особенно для лечения и гигиенического ухода детей грудного возраста - пенные и пенообразующие аэрозоли в емкостях, позволяющих проводить обработку кожи без соприкосновения к ней, в том числе, содержащие противоожоговые средства перспективны в виде аэрозолей. Быстрота нанесения, безболезненность нанесения делают их незаменимыми в детской хирургии и травматологии, например: аэрозоль "Лидокаин" в детской стоматологии.

#### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Под ред. Тенцовой А.И. Возрастные лекарства//Обзор инф. сер. Фармакология и фармация.-1983, N 1.- С.17-20.
2. Тенцова А.И. Детские лекарственные формы.- М.,1977.- С.39.
3. Соллогуб Л.В. Детские лекарственные формы и требования к ним//Фармация.-1991, N 1.- С.12-15.
4. Шамсиев С.Ш., Шамсиев Ф.С. Фармакотерапия в педиатрии Т.:.-1998.- С.687.
5. Ясницкий Б.Г. Корригенты запаха и вкуса в производстве лекарственных препаратов.

материалов среду. Кроме того срьёзные проблемы возникают при использовании аэрозолей после хранения при изменении температуры происходит перекристаллизация лек. средств, уплотнение порошкообразных веществ. также систематическое их применение - побочные токсичность явления. Кроме того ранимость слизистых ребенка, трудность дозирования.

xxx

#### 2ЛЕКЦИЯ 16

##### 2"ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ. 2МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ПЕДИАТРИИ"

Продолжительность лекции - 2 часа

Цель обучения: 0Дать информацию о характеристике, требованиях, особенностях технологии лекарственных форм, предназначенных для новорожденных детей.

#### 2П Л А Н

1. Лекарственные формы для новорожденных детей, характеристика, требования.
2. Особенности технологии лекарственных форм для внутреннего и наружного употребления для новорожденных
3. Мягкие лекарственные формы, предназначенные для детей.

## 21. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ДО 1 ГОДА

### 1.1. Особенности организма новорожденного

Лекарственная терапия взрослых и новорожденных детей имеет существенные различия, детский организм отличается от взрослого рядом анатомо-физиологических особенностей, характерных для каждого возраста и позволяющих рассматривать каждый этап в жизни ребенка как несколько иной тип организма.

Психологические, анатомо-физиологические, биохимические особенности новорожденных и грудных детей требуют качественно иного подхода в технологии лекарственных форм.

Реакции развивающегося организма на различные раздражители, в том числе и лекарственного вещества резко отличаются от реакции взрослого человека.

У новорожденных детей не все системы достаточно развиты, особенно в первые 3 месяца жизни. У грудных детей соотношение между объемом внеклеточной жидкостью и массой тела другое, чем у взрослых людей. Содержание воды в организме младенца составляет 74,7%, взрослого - 58,5%, суточной обмен внеклеточной жидкости у грудного ребенка составляет 50%, в то время как у взрослого 14%. Это способствует быстрому попаданию лекарственного вещества во внеклеточную жидкость и быстрому его выведению из нее. У новорожденных отмечают проницаемость ряда лекарственных веществ через гематоэнцефалический барьер.

У детей иные уровни всасывания, метаболизма и выведения лекарственных веществ. Печень новорожденного извлекает меньше лекарственных веществ из кровяного русла и в меньшей степени задерживает их в своих клетках. Выделение лекарственных веществ происходит значительно медленнее из-за несовершенства клубочковой фильтрации и канальцевой секреции в почках. Поэтому при лечении больного новорожденного различие между низкими неэффективными и токсическими дозами незначительно. Недоразвитие ферментных и гормональных систем ребенка существенно влияет на биотрансформацию лекарственных веществ. Отмечается понижение степени связывания лекарственных веществ белками плазмы, вследствие этого высока их концентрация в крови, в органах и тканях. При всасывании лекарственных веществ из желудочно-кишечного тракта большое значение имеет pH желудочного сока. Ребенок рождается со значением pH желудочного сока равным 8,0, в течение нескольких часов происходит его снижение до 3,0-1,0. В первые 10 дней жизни секреция кислоты быстро падает и на 1 месяц жизни при высоте пищеварения pH сока составляет 5,8.

Понимание особенностей фармакокинетики позволяет оптимизировать фармакотерапию в отношении каждого новорожденного или ребенка 1 года и не ограничиваться механическим пересчетом доз в зависимости от возраста.

Кроме отмеченного, организм новорожденного, в силу того что в первое время жизни оказывается не полностью сформированным, очень чувствителен к микроорганизмам, которые могут находиться и в лекарственных препаратах. Микробная контаминация лекарственных форм

делает их чрезвычайно опасным для организма в отношении развития инфекции. Это весьма опасно для организма новорожденного, защитная реакция которого значительно ниже, чем у взрослого. Поскольку, как было отмечено, некоторые системы организма заканчивают своё развитие в постнатальном периоде. Все это свидетельствует о необходимости ответственного подхода к использованию лекарственных средств для грудных детей и детей до 1 года.

Нередко возникает пирогенная так как реакция организма в ответ на введение лекарственных препаратов, контаминированных микроорганизмами. Кроме того кожа новорожденного ребёнка ранима, обладает высокой всасывающей способностью, что увеличивает возможность резорбтивного действия лекарственных веществ. Подтверждением всей значимости проблемы являются актуальные документы Минздрава N1026 от 19.10.82. "Об усилении контроля за качеством санитарного состояния родильных домов, детских лечебно-профилактических учреждений и аптек". Все лекарственных формы для новорожденных независимо от способа их применения должны изготавливаться в аптеках в асептических условиях, а растворы для внутреннего и наружного применения, глазные капли, а также масла для обработки кожных покровов, как и инъекционные лекарственные формы должны быть стерильными.

## II. ТРЕБОВАНИЯ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ ФОРМАМ ДЛЯ НОВОРОЖДЕННЫХ И ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ

Анализ рецептуры (номенклатуры) лекарственных форм для лечения детей раннего возраста выявил, что готовые лекарственные средства составляют в основном только 30% - это в основном инъекционные растворы, мази, линименты завод производства. Остальные 70% прописи экстенпоральной рецептуры, ориентировочно структура которой представлена: инъекционные растворы 5%, жидкие лекарственные формы для внутреннего употребления от 17 до 50%, для наружного - 28%, твердые лекарственные формы (порошки, таблетки, присипки) - 40%, мягкие (мази, суппозитории) - 10%.

Общедоступность жидких лекарственных форм объясняется как биофармацевтическими аспектами, связанными с равномерностью и скоростью всасывания лекарственных веществ, так и удобством, простотой, безболезненностью и безопасностью их применения. Учитывая особенности организма новорожденного разработан и утвержден единый подход к технологии растворов для внутреннего применения 26 наименований с конкретизацией частных моментов. Все предлагаемые растворы для новорожденных и детей 1 года жизни изготавливаются в асептических условиях массо-объемным способом на воде очищенной или апиrogenной, и что особенно важно без добавления стабилизаторов и консервантов. Другая особенность технологии заключается в фасовке растворов по 10-20 мл для одноразового применения. Максимальный объем составляет 200 мл. Фасовку производят в объемах, рассчитанных на одноразовое кормление новорожденных одной палаты, но не более 200 мл.

Стерильные лекарственные формы в отделениях (в палатах) для новорожденных после вскрытия должны использоваться немедленно. Хранение вскрытых флаконов с остатками питьевых растворов и

лекарственных форм для новорожденного категорически запрещается. Растворы во флаконах стерилизуют в паровых стерилизаторах 120 50 0+2 50 0С. Пример:

Rp Sol. Natrii benzoatis 2%-300ml

Natrii hydrocarbonatis 6,0

Sirupi simplicis 30ml

M.D.S. По 1 чайной ложке 3 раза в день ребёнку 1 года.

Лекарственную форму изготавливают в асептических условиях. Натрия гидрокарбонат должен быть повышенной степени чистоты (хч, чда). Сахарный сироп-свежеприготовленный. Совместная стерилизация солевого раствора с сиропом не допустима, т.к. микстура приобретает коричневую окраску. Поэтому следует отдельно приготовить два раствора:

I. Натрия бензоата	II. Сиропа сахарного 30 мл
Натрия гидрокарбоната аа 6,0	Воды 120 мл
Воды до 180 мл	

Частная технология растворов для внутреннего употребления для новорожденных детей должна быть в соответствии с приложением к приказу МЗРУз N 195, в котором приведены состав, режимы стерилизации и условия хранения наиболее часто употребляемых растворов.

Используют также растворы для наружного применения под обкатку для новорожденных детей: раствор брилл. зеленого спирт 1%-раствор после вскрытия флакона может быть использован в течение срока годности раствора, рекомендуемого ФС 42-1459-80 (2 года).

Раствор калия перманганата 5% раствор готовят на стерильной очищенной воде, разливают в стерильные флаконы. Хранят в защищенном от света месте (2 года).

Раствор колларгола 2% (гот. асептически) раствор готовят на стерильной очищенной воде, разливают в стерильные бутылки (хр. 30 сут в защ. от света месте)

Раствор натрия тетрабората 10% в глицерине 120 50 0-8 (хр. 30 сут)

Раствор перекиси водорода 3% раствор готовят асептически на стерильной очищенной воде, разливают в стерильные флаконы, укуп. полиэтиленовыми пробками и навинчив. крышками (15 сут в защ. от света месте)

Раствор фурацилина 0,02 120 50 0-8 - 30 сут  
р-ра NaCl 0,9% или 10%

Раствор эткаридина лактата 0,1% в защ. от света месте  
120 50 0-8 30 сут

2Твердые лекарственные формы 0 для внутреннего применения составляют 40% всей рецептуры и представлены порошками. В зависимости от количества ингредиентов это однокомпонентные порошки, двухкомпонентные, один из ингредиентов которых представлен сахаром или глюкозой, двух компонентные не содержащие сахара или глюкозы, а также порошки, состоящие из 3 компонентов и более.

Порошки двухкомпонентные с сахаром или глюкозой имеют наибольший удельный вес среди остальных. Это можно объяснить тем, что дозировка лекарственных веществ, как правило составляет сотые и

тысячные доли граммов (витамины, фенобарбитал, дибазол, димедрол и др.) поэтому для изготовления таких порошков требуется наполнитель, роль которого в данном случае выполняет сахар или глюкоза. Часто, например назначаются порошки (детям до 1 года): эуфиллин 0,003 и 0,2 г сахара готовят в асептических условиях в соответствии с требованиями ГФ. При этом замена сахара в порошках на глюкозу запрещается. Это связано с тем, что порошки эуфиллин с глюкозой не подлежат длительному хранению. Отсыревание начинается через 2-6 дней и сопровождается пожелтением порошков. Порошки эуфиллина с сахаром хранят в защищенном от света месте не более 20 дней.

Часто для обработки кожи младенцев используются стерильные масла: персиковое, оливковое, подсолнечное, вазелиновое. Стерилизация осуществляется термическим способом в воздушных стерилизаторах при температуре 180-200 °С в течение 30 мин. Масла фасуют не более чем по 30 г. Масла стерилизуют в бутылках для крови вместимостью 50 мл, закупоренных резиновыми пробками марки ИР-21 под обкатку. Использование пробок марки 25П (красного цвета) не рекомендуется. (срок хранения 30 сут) в защ. от света месте.

## 2 М А З И

В качестве вяжущего и противовоспалительного средства применяются 1 и 5% мази таннина. Мази готовят в асептических условиях на стерильной мазевой основе. Таннин вводят в основу в виде водных растворов независимо от концентрации, иначе его терапевтическое действие не будет проявляться. Мази таннина хранят в прохладном защищенном от света месте в течение 15 дней.

## 2 П Р И С Ы П К И

При изготовлении присыпок термостабильных лекарственных веществ их стерилизуют по методам, приведенным в ГФХ1. Например, ксероформ стерилизуют во флаконах по 10 г в открытых биксах, затем в асептических условиях закупоривают стерильными пробками и хранят в течение 15 дней.

В качестве лекарственных форм наружного применения для новорожденных и детей до 1 года исп. глазные капли. Для лечения и профилактики глазных болезней грудных детей часто исп. 10, 20, 30% растворы сульфацила Na, стабилизированных натрия тиосульфатом (0,015) и кислотой хлористоводородной 0,1 М (0,035) мл (на 10 мл), стерилизуют 120-150 °С, срок хранения 30 сут. Глазные капли готовят в соответствии с требованиями ГФХ1. Составы и технология глазных капель в соответствии с приказом 195.

Все как требования на лекарственные формы для новорожденных детей выполняют на отдельных бланках с обозначением "Для новорожденных", а рецепты с указанием точного возраста ребенка.

Все лекарственные формы для новорожденных детей подвергаются полному хим. анализу. Места хранения лекарств для новорожденных детей должны быть оборудованы плотно закрывающимися шкафами, ежедневно подвергаться влажной уборке. Лекарства отпускаются при наличии чистой промаркированной тары лечебно-профилактического учреждения.

## 2 М Я Г К И Е Л Е К А Р С Т В Е Н Н Ы Е Ф О Р М Ы В П Е Д И А Т Р И И

В настоящее время наметилась тенденция к увеличению доли ректальных лекарственных форм для детей (в последние десятилетия за рубежом).

Большой интерес для педиатров представляют ректальные лекарственные формы, в которых удачно сочетаются выгодные особенности перорального и парентерального способов: интенсивность всасывания и быстрота наступления терапевтического эффекта, сопоставимая с п/к и в/м инъекциями, отсутствие проблемы боли и необх. корригирования вкуса, нет разрушающего действия ферментов и побочных действий со стороны ЖКТ - т.е. снижение уровня аллергических реакций, точность дозирования.

Вследствие этого ректальный путь введения является исключительно перспективным в педиатрии, особенно для целого ряда препаратов (напр. стероидные гормоны, которые раздражают слизистую ЖКТ) или препаратов инактивирующихся ферментами ЖКТ, кроме того быстрота наступления эффекта может с успехом быть использована для замены инъекций.

На 1990г доля суппозиторияев - 3,4%, тогда как за рубежом 17%, а для грудных детей 40%.

Особенно большое распространение получили суппозитории с анальгетиками, жаропонижающими, спазмолитическими, гормонами, противоаллергическими препаратами. Детские суппозитории содержащие препараты спазмолитического действия особенно перспективны если заболевания дыхательных путей (бронхиальная астма, кашель, удушье): перорально нельзя т.к. тошнота, рвота, инъекции болезненны.

В настоящее время наиболее распространенными ректальными лекарственными формами являются суппозитории, клизмы, ректальные капсулы и ректальные мази.

Широкие возможности назначения лекарственных средств в виде детских суппозиторияев вызвали во всём мире рост их потребления, расширение ассортимента и заводского пр-ва.

## 2 Номенклатура

Суппозитории, содержащие сочетания:  
пиразолонов, барбитуратов, кофеина, кодеина,

Салициллатов:

"Гибальгин", "Донозон", "Мелиобол", "Неопирин", "Цефекон".

Спазмолитические суппозитории

(атропина сульфат, эфедрина г/х, папаверина г/х, келлин, теofilлин).

"Ректосептал", "Келедрин", "Кобедоз", "Пиратан", "Кинетозин".

Известно, что эффективность суппозиторияев зависит не только от природы и концентрации лекарственного вещества, но и от вводимой основы, вспомогательных веществ и технологии изготовления.

В педиатрии для приготовления суппозиторияев наиболее предпочтительными являются жировые основы, т.к. они значительно быстрее отдают некоторые лекарственного вещества.

Определяющим фактором, влияющим на всасывание л.в. из прямой кишки является их растворимость в носителе. Легко растворимые в воде вещества лучше высвобождаются из липофильных основ. Использование гидрофильных (водорастворимых) основ, особенно полиэтиленоксидных, в педиатрии не считается рациональным т.к. они оказывают обезвоживающее действие и раздражают слизистую. Учитывая данные

литературы и ряд дополнительных требований, предъявляемых к основам исп. для применения в детских суппозиториях, отдают предпочтение липофильным основам т.к. они обл. достаточной вязкостью, необходимой для точности дозирования, равномерного распределения лекарственного вещества и предотвращения быстрой седиментации лекарственных веществ в формирующемся суппозитории.

В пр-ве детских суппозитории широкое распространение за рубежом получила основа "Витепсол", которая хорошо переносится детским организмом, не оказ. раздраж. действия, легко плавится и застывает, легко выливается и быстро высвобождается действующие вещества.

Так разработана и рекомендованы суппозитории с витаминами, противотуберкулезными препаратами, где лучшую всасываемость препаратов обеспечивают жировые основы, например:

Разработаны суппозитории для детей с фосфотиаминном (ФТ) фосфорный эфир тиамина, вместо таблеток. Основа Витепсол Н 415 0 была выбрана на основе биоф. исследований.

Технология: готовили выливанием, массой=1,0 действующее вещество (0,01ФТ) вводили по типу суспензии с размером частиц 5-10мкм.

Витамин в 412 0 и В 46 0-(порошки, таблетки, инъекции) не удобны для применения в педиатрии. Создание и применение суппозиторий, содержащих этот комплекс витаминов позволил решить эту задачу и получить эффективную лекарственную форму для детей. Изучали возможность использования основ: масло какао, витепсол W-35 и твердого жира типа. Суппозитории с комплексом витаминов готовили массой 1,3 г по общепринятой схеме выливанием в формы. Лекарственные препараты вводили по типу суспензии, предварительно измельчив их до степени "наимельчайшие". Коэффициент замещения не учитывали, т.к. количество лекарственных веществ не превышало 5% от общей массы суппозиторной основы. Результаты биофармацевтический исследований показали, что наиболее подходящей основой является твердый жир.

Многие авторы отлучают, что дозы препаратов, назначаемых детям ректально должны быть не выше доз, принимаемых перорально, а для некоторых веществ (алкалоиды, органические соединения висмута, дигитоксин, салицилаты, тиопентал-Na) даже меньше. Во всяком случае необходим строго индивидуальный подход к определению дозы еще необходимо учитывать форму и размер детских суппозиторий. Согласно ГФХІ изд. суппозитории и ректальные капсулы для детей должны иметь уменьшенную форму и массу не более 1,5г.

Значительной интерес представляет, однако, не только применение ректальных лекарственных форм содержащих ингредиенты общего действия (резорбтивного, но и средства для местного действия).

Среди последних особую группу составляют детские шипучие суппозитории. Их слабительный эффект связи с непосредственным действием углекислого газа, выделяющегося в процессе деформации (в результате газообразующей смеси) суппозиторий в присутствии следов влаги, на барорецептуры прямой кишки.

Разработаны суппозитории шипучие, следующего состава:

"Ферролак": железа ла 2к 0тат 0,08

аскорбин.к-ты 0,01

натрия гидрокарбоната 0,05

масло какао 2,0

"Кальцилакс":

Кальция глюконат(лактат)-0,1

Натрия гидрокарбонат -0,2

Кислоты аскарбиновая - 0,05

Масла какао(тверд.жир)-2,0

На эти суппозитории разработаны ВФС и внесены в список внутриаптечной заготовки.

При несомненно ценных свойствах, суппозитории как Л.Ф., имеют и свои недостатки:относительно высокий расход формообразующего материала,необходимость строго соблюдения условий хранения,зависимость скорости всасывания от основы.

Всё это привело исследователей к необходимости создания такой ректальной лекарственной формы,которая обладала бы преимуществами суппозитории,но свойства которой в меньшей степени определялись бы природой основы.Такой формой явились ректальные капсулы,представляющие собой ёмкости заданных размеров,наполненные лекарственным веществом в виде раствора,суспензии,эмульсии,порошков.В настоящее время в педиатрии наибольшее распространение получили желатиновые капсулы,оболочка которых обычно состоит из смеси 64-70% желатина,30-36% глицерина.Желатиновые капсулы выпускают в виде удлиненной капли.Безусловным достоинством этой лекарственной формы является возможность применения в странах с различными климатическими условиями.Эта лекарственная форма относительно независима от суппозиторных основ,все процессы ее производства механизированы,она удобна при транспортировке.

В педиатрии нашли широкое применение ректальные капсулы,содержащие антибиотики,анальгетики,антипиретики,транквилизаторы,седативные,спазмолитические,противовоспалительные средства.Недостатком ректальных капсул является,в первую очередь,длительное растворение оболочек капсул в прямой кишке (30 мин и более)в связи с небольшим содержанием слизи в прямой кишке,желатина несовместима с рядом лекарственных веществ и среда для размножения микроорганизмов.Разработаны ректокапсулы с облепиховым маслом 0,55г репаративное средство.

Клизмы как лекарственная форма существует очень давно.В детской практике широко использовались водно-мыльные,водно-глицериновые и масляные клизмы.В настоящее время в виде детских клизм прописывают рентгеноконтрастные вещества (сергозин,сульфат бария),спазмолитические (теофиллин),противосудорожные средства (хлоралгидрат),анестетики (новокаин),гормональные препараты.

Несмотря на высокую эффективность клизм в различных областях педиатрии,существенными их недостатком данной лекарственной формы является необходимость определенной аппаратуры,подготовительного момента и экстремальный х-р рецептуры.

В последние годы за рубежом в детской мед.практике большое распространение получили лекарственные микроклизмы заводского изготовления в виде пластмассовых баллончиков емкостью 2-3 мл так называемые ректиоли.Они рассчитаны на разовое использование и имеют несомненное преимущество перед клизмами.Сохраняя высокие резорбционные средства,ректиоли имеют высокую точность дозирования лекарственных ве-

ществ,просты в применении.В виде ректиолей в настоящее время широко назначают хлоралгидрат,производные пиразолонов,барбитура-ты,гормоны,слабительные.

Основным недостатком ректиолей является часто наблюдаемой процесс седиментации лекарственных веществ,вызванный недостаточной вязкостью растворителей или низкой степенью дисперсности ингредиентов.

Ректальные мази применяются в детской практике как с целью локального,так и резорбтивного действия.Весьма широко назначаются они для облегчения дефекации у детей,обычно выпускаются в тубах с наконечниками.

## 2М А 3 И

Среди мягких лекарственных форм для наружного применения в педиатрии большое место занимают мази. Структура и физиология детской кожи существенно отличаются от кожи взрослых,указывают на научно- обоснованный подход к составлению прописей мазевых основ и мазей для детей.Некоторые авторы для новорожденных детей предложили новые прописи основ мазей,содержащие компоненты,которые обладают меньшим раздражающим действием,чем сплавы вазелина с 20-30% ланолина.В число компонентов разработанных мазевых основ входят ПЭГ-300 и 4000,цетиловый спирт,моноолеат,твин-80 и вода.Эти мазевые основы обладают удовлетворительными структурно-механическими свойствами,обеспечивающими легкость их нанесения их на кожу,гомогенность и устойчивость в процессе хранения.

Установлено,что мази на вазелине совсем не рациональны т.к. возможна вазелинодермия.

Учитывая анатомо-физиологические особенности кожи новорожденных и детей младших возрастных групп,в состав наружных лекарственных средств,в т.е. и мазей, не следует вводить или, по возможности необходимо ограничивать, содержание веществ,вызывающих шелушение и сухость кожи,изменяющих её проницаемость,нарушающих тепло и газообмен между кожей и окружающей средой,оказывающих раздражающее действие (за исключением тех случаев,когда оно является основным действующим).

Из основ предпочтительнее-гидрофильные или эмульсионные.Например А.Rub-Saidac с соавтор показали,что для мазей с антигистаминными препаратами при некоторых кожных заболеваниях у детей лучше готовить на основах гидрофильных:состоящих из ПЭГ,пропиленгликоля,монопальмитата сорбитана (спен-40) и воды.

Также уделяется внимание упаковке мазей- в однодозовой упаковке из пленочных материалов.

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Технология лекарственных форм.Под.ред. Кондратьевой Т.С., М., "Медицина".1991 г
2. Усмонов Х.Х. Создание и исследование детских суппозиторий с витамином В.// Фармация - 1991.№ 1, - 21-24.
3. Соллогуб Л.В. Детские лекарственные формы и требования к ним // Фармакол. и фармация. 1991, № 21, 12-15 с.
4. Под. Ред. Тенцовой А.И. Возрастные лекарства // обзор инф.сер. Фармакол.и фармация. 1983. №-1,80с.
5. ЛИ В.Н.,Соболенко А.К. Исследование качества суспензионных Мазей, изготовленных на основе вазелина // Фаркология , 1990.

№-4.33-35с.

6. Будукова Л.А. Лекарственные формы для новорожденных детей. // Фармация 1987. №-2. С.12-15.

7. Кондратьева Т.С. Биофармацевтические исследования детских суппозиторий с фосфотиамином // Фармация. 1990 -№-5.14-16.

хх

## 2 ЛЕКЦИЯ 17

### 2"ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В ГЕРИАТРИИ"

Продолжительность лекции- 22 0 часа

Цель обучения: Ознакомить студентов с характеристикой, целью создания, особенностями технологии гериатрических лекарств.

#### П Л А Н

1. Необходимость создания специальных гериатрических лекарственных форм
2. Особенности фармакотерапии в гериатрии. Требования, предъявляемые к лекарственным формам, применяемым в гериатрии
3. Характеристика и особенности технологии лекарственных форм в гериатрии

21. Гериатрия 0-область медицины, изучающая особенности развития, лечения и профилактики заболеваний в пожилом и старческом возрасте, а также механизмы старения.

Проблема важная т.к. на 100 трудоспособных приходится 30 пенсионеров. Наша страна по продолжительности жизни занимает 32 место в мире.

Существует возрастная классификация в гериатрии:

- от 60-74-пожилой
- 75-90-старческий
- св 90-долгожители

При старении во всех органах и системах организма происходят более или менее выраженные возрастные изменения:

1) Уменьшается масса всех жизненно-важных органов (печени, сердца, уменьшается мышечная масса тела в среднем на 20%, количество жира увеличивается на 10-20%). Это приводит к тому, что общая доза пр-тов даёт высокие уровни его концентрации в крови- передозировка, повышение количества побочных эффектов.

2) Уменьшается содержание воды на 10-15%, после 75 лет содержание воды в организме уменьшается на 18-20%, кроме того понижается содержание внутриклеточной жидкости. Это приводит к неравномерному распределению в организме лекарственных препаратов, особенно водорастворимых.

3) Снижается секреторная функция желудка и кишечника, ослабляется моторика, уменьшается кислотность желудочного сока. Изменяются скорость растворения лекарственных веществ из таблеток и капсул, замедляется поступление их в тонкий кишечник, понижается скорость всасывания на 30% и эффективность всасывания на 58%, увеличивается время до наступления эффекта. Во многих случаях замедля-

ется скорость всасывания салицилатов, барбитуратов, антикоагулянтов, сульфаниламидов, и повышается всасывание морфина, эфедрина, хинидина.

4) Кроме того этот период характеризуется постепенным угасанием функции ферментных, гормональных систем, снижением интенсивности реакций расщепления лекарств в печени. Это создает условия для накопления в организме введенных препаратов и продуктов распада. Тем самым увеличивается возможность проявления токсического действия лекарств. Отмечено, что число побочных реакций, увеличивается у 70 летних на 15,4%, у 80 летних 20,3%, у молодых людей 10,2%.

5) Снижается функциональная активность почек, что создает предпосылки кумуляции, увеличения количества побочных и токсич. эффектов.

6) Снижена скорость кровотока, нарушена проницаемость сосудистых стенок. Это приводит к понижению скорости всасывания лекарственных веществ из ЖКТ, замедлению распределения лекарственных веществ, повышение их уровня в крови, что увеличивает токсические эффекты.

Т.о. можно заключить, что с возрастом в значительной мере изменяются основные звенья, определяющие фармакокинетику лекарственных средств: абсорбция, распределение, биотрансформация, элиминация. В силу этого происходит извращение действия многих лекарственных веществ, следствием этого является развитие парадоксальных реакций, которые заставляют отказываться от целого класса лек. средств.

Кроме того в процессе старения происходит обеднение организма витаминами, незаменимыми аминокислотами, минеральными веществами, вследствие ослабления ферментной функции ЖКТ, недостаточным всасыванием и усвоением их.

Учитывая это фармацевтической особенностью гериатрических лекарств является то, что они должны представлять собой весьма сложную композицию, фармацевтический смысл которой заключается в создании в месте абсорбции препарата оптимальных условий для его всасывания из лекарственных форм.

Наиболее частыми компонентами такой системы должны быть тензиды, желателно природного происхождения, кроме того это достигается соблюдением рационального режима приема лекарств. Так, большинство лекарств рационально вводить за 30 мин. до еды. При этом исключается возможное взаимодействие лекарственных веществ с пищей и отрицательное воздействие на них пищеварительных соков.

Для устранения раздражающего действия некоторых лекарственных веществ на слизист. оболочку рекомендуют растворять таблетки, измельчать их и запивать водой 2/3 стакана.

## 2 ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕРИАТРИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВ

В гериатрической практике важное внимание уделяется подбору вспомогательных веществ, которые подбираются конкретно для каждого препарата с учётом влияния их не только на технологические свойства, но и на процессы всасывания т.е. на терапевтическую эффективность.

Подбор вспомогательных веществ должен производиться для обеспечения щадящего действия лекарств на таком стареющий орга-

низм, для предупреждения нежелательных побочных реакций, Поэтому подбирают такие вспом. вещества, которые способствуют минимальному травмированию лек. веществом организма.

В качестве примеров можно привести использование в таблетках, содержащих макро и микроэлементы (K, Ca, Cu, Mn, Zn, Co) в качестве наполнителя пастеризованного сухого казеина и декстрана.

Декстран за счет обволакивающего действия уменьшает раздражающее влияние металлов на слизистую оболочку. Образованные казеинаты металлов легче всасываются и не оказывают нежелательного действия на пищеварительный аппарат.

Из таких же соображений у пожилых людей не рекомендовано применять в качестве растворителя различных веществ: изотонический раствор NaCl, т.к. нарушается электролитный баланс.

Разработана технология получения устойчивого препарата, содержащего перечисленные выше макро и микроэлементы и предназначенного для парентерального применения. В качестве растворителя использован полиглюкин (6%ный раствор декстрана), обладающий депонирующими и антитоксическими свойствами. Или же в инъекционных растворах седуксена в качестве добавки, предупреждающей его кристаллизацию при в/в введении, а значит и развитие тромбозов, рекомендовано вводить полоксамер-188.

Кроме того следует признать, необходимым включение наряду с ПАВ в гериатрические лек. формы поливитаминов, микроэлементов незаменимых аминокислот и биопрепаратов. Исходя из этого, фармацевтическая специфика гериатрических лекарств состоит еще в том, что функцию основных вспом. веществ в них в значительной степени должны выполнять незаменимые аминокислоты, витамины, микроэлементы, т.е. соединения в которых постоянно ощущается недостаток в старом организме.

Поэтому в гериатрической практике принято, одновременно с препаратами, предназначенными для лечения заболевания назначать так называемые комплексные гериатрические препараты общего действия так называемые "Геропротекторы", уменьшающие число побочных эффектов и усиливающих специфическое действие лекарств различных фармакологических групп.

Исходя из этого лек. средства в гериатрии рационально делить на следующие группы:

I. Группа А-геропротекторы (гериатрические средства)

II. Группа Б-препараты для лечения заболеваний

III. Групп В-особая группа, которая наиболее вероятно вызывает нежелательные реакции и применение которых опасно в гериатрич. практике и поэтому для них существуют возрастные ограничения.

2Группа А 0- геропротекторы предназначены для профилактики преждевременного старения. Они представляют собой биологические активные вещества или комбинации лекарственных веществ, которая оказывает общестимулирующее действие на стареющий организм, способствует нормализации нарушенного обмена и функций, тонизируют ЦНС. Они устраняют возрастной дефицит витаминов, микроэлементов и т.д.

Наиболее широко применяемые и доступные геропротекторы представлены рядом витаминных препаратов (квадевит, ундевит, токофе-

рол, вит. F, декамевит) препараты аминокислот: метионин, препаратами тканевой терапии (взвесь плаценты), а также др. биол. активные вещества: настойка женьшеня, экстракт элеутерококка, кислота аскорбиновая, ретаболил, ретинол)

II. группа B-для лечения заболевания по предписанию врача

III. группа B-особая группа применение которой ограничено возрастом т.к. они наиболее вероятно могут вызвать побочн. эффекты.

Например: После 50 лет не назначают-аммифурин, препараты мышьяка. После 60 лет не назначают-псоберан, тетурам. После 75 лет не назначают-апоморфин г/х, кортикостероиды, кофеин, морфин, купренил.

## 2. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ В ГЕРИАТРИИ

В настоящее время доказано что оптимальная активность лекарственного вещества и степень проявления лечебного действия достигается только путем назначения его в рациональной лекарственной форме.

Например, длительное применение аспирина в виде таблеток способствует у пожилых к возникновению язвенной болезни желудка. Применение в свечах не дает такого заболевания.

Лекарства в гериатрической практике применяются в самых разнообразных лекарственных формах (пероральные, ректальные, инъекционные, аэрозоли и т.д.)

Из пероральных лек. форм наибольшее применение находят таблетки, капсулы, драже, жидкие лекарственные формы.

Однако необходимо помнить, что гериатрические пациенты нуждаются, также как и дети, в щадящих методах лечения и поэтому инъекции должны применяться только в случаях невозможности оказания помощи другим способом (тромбозы) и т.д.

Среди пероральных лекарственных форм в гериатрической практике используются в основном таблетки, капсулы, жидкие лекарственные препараты. Предпочтение отдается таблеткам и капсулам.

В гериатрической практике рекомендовано также применение лекарственных растений в форме лечебных сборов: слабительных, спазмолитических, мочегонных, желчегонных, успокаивающих, повышающих аппетит.

Однако назначение лекарств перорально в гериатрической практике не всегда рационально из-за того, что часто наблюдается нарушение процессов всасывания, возникают различные побочные реакции при приеме внутрь.

В связи с этим одним из рац. способов введения лекарств больным старческого возраста считается ректальный способ.

Ректальные лекарства имеют существенное значение в фармакотерапии гериатрических больных. Вследствие уменьшения секреторной, моторной и всасывательной функции ЖКТ, всасывание ряда препаратов, принятых перорально, ослабляется и в организм они поступают в значительно меньшем количестве, а из-за возрастных нарушений капиллярной и сосудистой сети подкожной клетчатки и мышц, изменяется также всасывание лекарств, введенных в/м и п/к. Кроме того, многие препараты раздражают слизистую (стероидные гормоны, ин-

дометацин) вызывают тошноту, рвоту, язвы. Применение этих препаратов в суппозиториях исключает эти явления.

Кроме того процессы всасывания в прямой кишке всегда интенсивны и легко коррелируются с помощью ПАВ и др. веществ.

В настоящее время доказана рациональность приема солей кальция, антиботиков, бутадиона в виде суппозитория. Для многих плохо всасываемых препаратов (геаприн, инсулин) разработана суппозиторная лек. форма.

Свечи широко применяются во физиатрии. В этом случае для широко применяемых противотуберкулезных препаратов (ПАСК, изониазид, салюзид) созданы суппозитории. При этом отмечена, что концентрация в крови обеспечивается более длительное время и нет диспептических явлений и аллергий.

Значительный интерес для гериатрической практики представляют гериатрические лекарства слабительного действия т.к. прием слабительного средства перорально не всегда эффективно. Разработаны слабительные суппозитории "Ферролак", "Кальцилак".

2 Особенности технологии ректальных форм в гериатрии является применение тензидов, т.е. ПАВ, обеспечивающих лучший контакт лекарственного вещества с тканями.

Например, в суппозиториях с инсулином для обеспечения лучшего всасывания и пролонгирования эффекта введен 5% полиоксил 30 олеат.

Для суппозитория с фенобарбиталом, бензилпенициллином и стрептомицином с целью ускорения высвобождения вещества из основы добавляют 5% натрия лаурилсульфата.

В качестве ПАВ (тензидов) при изготовлении ректальных лекарств используются: эмульгаторы Т-2, водлан, лецитин, эфиры сахарозы, твин-80.

Перспективно использование в гериатрии ректальных капсул.

## 2 АЭРОЗОЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Широко используется в гериатрической практике введение лекарственных веществ в виде аэрозолей. В частности, при лечении острых и особенно хронических заболеваний легких используются аэрозоли антибиотиков и других антибактериальных препаратов, при сердечной недостаточности - аэрозольные препараты сердечных гликозидов.

В виде аэрозолей используют трипсин, химотрипсин, а также глюкокортикостероиды, что позволяет уменьшать дозу препаратов и нежелательные реакции.

Особенности стареющего организма, изменение процессов всасывания, распределения и выведения лекарств при старении диктуют необходимость разработки таких лекарственных форм, применение которых гарантировало бы достижение максимального терапевтического эффекта с наименьшим риском развития побочных реакций, надежность и удобство применения, щадящее действия.

Т.к. и аэрозольные и ректальные способы введения не лишены недостатков: фреоны их влияние, потери значительной части препаратов и т.д., поэтому другие представляют интерес в гериатрической практике и другие пути введения: сублингвальный и трансдермальный. Введение лекарств минуя ЖКТ, обеспечение пролонгированности и

безопасности является оптимальным в гериатрической практике. Этим требованиям в наибольшей степени отвечают ТТС. ТТС-современные лекарственные формы, основанные на перкутанном способе введения лекарств (т.е. через кожу или слизистую оболочку). Использование ТТС в гериатрии имеет важное преимущество - обеспечение безопасности терапии. В настоящее время очень перспективными являются ТТС, содержащие препараты нитроглицерина: минитран, нитродерм, нитродур, нитродиск.

Установлено, что в рецептуре для лиц старше 60 лет значительный удельный вес имеют капли для наружного применения, из них около 90% рецептов приходится на глазные капли. Поэтому создание более удобных офтальмологических лекарственных форм для гериатрических больных является актуальным. В настоящее время находят все более широкое применение щадящие офтальмологические лекарственные формы: мази, пролонгированные глазные капли, глазные пленки. Очень удобны глазные пленки, т.к. при этом достигается уменьшения дозировки, нежелательных реакций по сравнению с глазными каплями.

Кроме этого в гериатрии широко рекомендуется применение мазей общего действия например: 2% нитроглицериновая мазь, которую наносят на кожу в области сердца (площадь поверхности нанесения мази 30 см<sup>2</sup>) и втирают. Установлено, что нитроглицерин хорошо всасывается и при этом быстро достигается терапевтический эффект и длится 3-5 ч.

Представляет собой также в гериатрии интерес и сублингвальный способ введения лек. в-в, учитывая плохую всасываемость их из ЖКТ.

Этим способом вводят гормоны, сердечно-сосудистые средства. Созданы таблетки метилтестостерона сублингвальные, различные полимерные пленки, наклеиваемые на слизистую оболочку ротовой полости для оказания общего действия (тринитролонг).

В настоящее время широко используются специальные 2 комплексные гериатрические препараты:

2 в 0 виде т\_аблет .ок

\_1. Медиатри .к (США), содержащие: Витамины: (В 412 0, В 41 0, В 42 0, В 46 0, В 43 0, РР,

С), сульфат железа, эстроген, метилтестостерон.

\_2. Олиговит .(Югославия)- Витамины: (А, В, В 46 0, В 412 0, РР, С, Д 43 0, Е, В 43 0) минеральные вещества, кальций фосфат, натрий фтор, сульфат железа, сульфат меди, сульфат кобальта, магния окись, сульфат цинка, сульфат кальция )

\_3. Геротон . (Квадевит)- Витамины: (А, Е, В 41 0, В 42 0, В 43 0, В 46 0, В 412 0, Р), фи-

тин, глутаминовая кислота, метионин, сульфата меди, калия хлорид.

\_4. Цим .е \_ксон . (Швейцария)- Комплекс микроэлементов и витаминов, экстракт женьшеня.

\_Драже:

1. Витерал (ПНР): Витамины: (В 41 0, А, В 42 0, В 46 0, В 412 0, С, Д 43 0, Е, РР, Р 41 0), минеральные вещества, кальция фосфат, сульфат железа, сульфат магния, калия йодид, цинка сульфат, кобальта сульфат, аммония молибдат, меди сульфат, борная кислота, порошок печени.

2. Ундевит (СНГ): Витамины: (ретинол, тиамин хлорид, В 42 0, В 46 0, В 412 0, никотинамид, Р, Е, фолиевая кислота, кальций пантотенат, витамин

С.

Капсулы:

1. Активал (Швейцария)-Витамины: (А, Д 42 0, В 41 0, В 42 0, В 46 0, В 412 0, С, Е, пантенол, никотинамид, рутин, минеральные вещества, йод, молибден, марганец, меди сульфат, железа fumarat, фосфор.
2. Гериавит(Швейцария)-Витамины: (А, В, С, Д, Е, РР, рутин) микроэлементы (Са, фосфор, фтор, калий, медь, марганец, магний, цинк) холин, инозит, липоевая кислота.
3. Гериоптил (Швейцария)-Витамины: (А, В 41 0, В 46 0, В 412 0, фолиевая кислота, витамин С, рутин,Е,глутаминовая кислота,минеральные в-ва,Са,Мg -инозитгексафосфаты, холинбитартрат, железа сульфат, кальций фторид, меди сульфат, калия сульфат, магний сульфат,марганец сульфат,бура
4. Гериплекс (Югославия) Водорастворимые витамины, минеральные вещества, ферроглицина сульфат, этилэстренол, инозит, глутаминовая кислота.
5. Геровит (Венгрия)-Витамины: (А, В 41 0, В 42 0, В 46 0, В 412 0, С, Д 42 0, Е, К,РР, холин йодид, метиландростендол
6. Липоболит (Дания)-Витамины :(А, Е, В 41 0, В 42 0, В 43 0, В 46 0, С, биотин, РР, инозит, холин, экстракт печени

Порошки:

-Вибалт (Венгрия)-В 41 0, А, Д, С, В 46 0, В 42 0, В 412 0, никотинамид, Са-пантотенат.

Ампулы:

1. Туригеран (Германия) 1 в ампулах: витамин С, новокаин парааминобензойной кислоты, никотинамид, В 41 0, пантотенол, В 46 0, В 42 0.

Растворы:

Бюрелецитин (Бельгия) в 100 мл: лицетин, В 41 0, В 42 0, в 46 0, В 41 0, В 412 0, никотинамид, Са-пантотенат

В настоящее время в нашей республике уделяют большое внимание лечению гериатрических больных. Так в 2001 году в республике создан Геронтологический центр "Ибн Сино"

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Тенцова А.И. Возрастные лекарства.-М:ВНИИМИ,Обзорн.Информ.- 1983, N 1.- С.64.
2. Западнюк В.Г. Гериатрические лекарственные средства и геропротекторы//Фармац. журн.- 1991, N 1.- С.25-28.
3. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств.-М.,1074.-С. 258-264.
4. Чеботарёв Д.Ф. Лекарственная терапия в пожилом и старческом возрасте.- Киев,1968.- С.212-220.
5. Тенцова А.И. Гериатрические лекарственные формы.- М.,1979.- 18-65.

Чтобы понять принцип действия ТТС рассмотрим схему: само введение лекарств через кожу имеет пр-ва:отсут.рану действия лекарств на жкт,разруш. действия ферментов на лекарство, вещество попадает в общий

кровоток сразу, отсут. проблемы боли, вкуса запах.

xx

## ЛЕКЦИЯ 2 18

### ТЕМА 2 : 0" 2ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В КОСМЕТОЛОГИИ И ВЕТЕРИНАРИИ"

Продолжительность лекции - 2 часа

Цель обучения: Характеристика лекарственных форм применяемых в косметологической и ветеринарной практике, классификация и особенности в технологии и ознакомление с методами их совершенствования

#### П Л А Н

1. Косметология как составная часть системы здравоохранения
2. Кратко о строении и функции кожи
3. Типы кожи
4. Косметологические недостатки и дефекты кожного покрова.  
Причины их возникновения, а также средства и методы их предупреждения и устранения
5. Особенности технологии изготовления косметологических кремов, лосьонов и других средств с использованием лекарственных растений и препаратов
6. Используемая литература

Косметика занимается уходом за кожей и она известна много веков, но косметология как наука сравнительно молода. Современная медицинская косметика охватывает проблемы поддержания и восстановления внешнего вида человека и занимается главным образом, разработкой гигиенических мероприятий по уходу за кожей, волосами, полостью рта ит.д. Она изучает методы и средства, устраняющие различные косметические недостатки на основе знаний в области биологии, анатомии, физиологии, фармакологии, гигиены и другие. Она так же тесно связана с дерматологией генетикой, геронтологией и гериатрией.

Косметика совершенствовалась одновременно с культурным развитием человечества. В древности люди придавали большое значение косметике как гигиенической необходимости так и средству украшения.

Ещё в доисторическое время употреблялись гребни, косметические средства, натуральные краски и др. Первым письменным документом, содержащим косметические сведения, является папирус эберса. Имеется много литературных источников о приготовлении и использовании различных косметических средств греками, египтянами. Развитие парфюмерной индустрии во Франуии, англии и др. развитых государствах.

Однако в XX веке прогресс медицины позволил сформулировать принципы достижения красоты через здоровье. Понимание того, что вода, солнце и воздух имеют большое значение для красоты и здоровья, привело к отказу от широкого использования косметических средств.

Человеческий организм представляет собой сложный механизм, непрерывно потребляющий энергию и снова её отдающий. Эту обменную роль играет кожа с её функциями: защитной, терморегуляционной, экскреторной, резорбционной, дыхательной и обменной. Поэтому необходимо знать её гистологию

ческое строение, её типы.

В настоящее время современная тенденция-это создание солнечной косметики, промышленной, детской (по уходу за кожей у детей и младенцев) эстетической (хирургической) косметики для коррекции ряда косметических дефектов кожи и мягких тканей лица и фигуры и наконец фитокосметики (спад к использованию синтетического сырья и возвращение к натуральным активным веществам). Развивается также и так называемая мужская косметика.

Косметология как составная часть систем здравоохранения приобретает всё большее значение. Она служит задаче укреплению здоровья и красоты человека.

В центре политики республики в области здравоохранения должно находиться благосостояние и повышение уровня жизни всех граждан.

Косметологические учреждения относятся к медицинским заведениям.

Основная цель направлена на разъяснение населению необходимости поддерживать в здоровом состоянии весь организм, тем самым они вносят активный вклад в дело развития здравоохранения в стране.

Профессия косметолога-это медицинская профессия, которая оценивает состояние кожи, производит её очистку (при помощи компрессов, паровых ванн), удаляют загрязнение, наносят маски, делают массаж, проводят облучение, производят выщипывание бровей, окраску бровей и ресниц, выполняют макияж в соответствии с эстетическими требованиями и требованиями охраны здоровья, отрезают ногти, ухаживают за кожей вокруг ногтей, лакируют их и удаляют ороговевшую кожу.

Важной задачей их является консультация.

Профилактический уход за кожей лица и для мужчин обязателен, но с особенностями

#### 2) Профилактический уход за кожей лица

1. очистка кожи от загрязнений
2. питание
3. защита от воздействия неблагоприятных факторов внешней среды (холода, жары, влаги, пыли, и т.д.)

Средства и методы применения их для данной цели: вода, мыло, массаж, питательные кремы и маски, защитные кремы и др.

2) ВОДА 0 2 д. б. 01) свободной от загрязнений механической примеси: остатков растений, микробов, глина, рстворенные соли Ca, Mg (жесткая) и совершенно прозрачной. 2) температура воды бывает 5 видов: холодная 14-20 50 0С, прохладная

21-28 50 0С, тепловатая 29-32 50 0С, теплая 33-38 50 0С, и горячая 39-40 50 0С от хо-

лод-

ной шелушится. Горячая-расширение сосудов.

Наиболее подходящая вода комнатной температуры для умывания

2) МЫЛА 0 2 делятся на:

- 1) Щелочные (хозяйственное, банное)
- 2) Нейтральные туалетные, содержащие незначительное количество щелочи
- 3) Пережиренные (минеральные свободные щелочи) "Детское, спермацетовое, яичное, ланолиновое, косметическое (красная Москва).
- 4) Правильное вытирание лица после мытья
- 5) Массаж лица по А.Ф. Ахабадзе
- 6) Питание кожи
- 7) Защитные кремы

## 2УХОД ЗА КОЖЕЙ ЛИЦА ДЛЯ МУЖЧИН:

Частые жалобы:

1)на стягивание кожи лица после умывания,шелушение её,а иногда и появление красных пятен.При сухой коже накладывают жирный крем.

2) Правильное бритье

Размыливать обязательно горячей водой (действие щелочи усиливается в условиях высокой температуры и длительном воздействии.Абсолютная чистота (появление сикоз).

Большое значение для красоты внешнего облика человека имеет чистая,гладкая и приятного оттенка кожа лица.

К сожалению не всегда и не все правильно ухаживают за кожей лица.Некоторые покупают вновь появившиеся кремы,порой совсем для их кожи не подходящие,усиленно растирают ими лицо,безжалостно растягивая кожу.

Приступая к уходу за лицом надо знать какая у вас кожа.

В зависимости от имеющейся на коже естественной жировой смазки и содержания влаги различают(условно) нормальную,жирную,сухую или смешанную (или комбинированную)кожу лица.

Нормальная кожа содержит достаточно влаги и жировой смазки.Она чистая,гладкая,упругая и имеет матовый цвет.На ней нет или почти не видно пор,черных точек и морщин.

Жирная кожа имеет чрезмерный блеск,поры резко расширены,нередко закрыты черными точками.Кожа грубая,с воспаленными угрями.

Сухая кожа-в молодом и среднем возрасте сухость врожденная (выглядит как нормальная).

В пожилом возрасте,когда жирность и влажность кожи уменьшаются,кожа становится сухой.Она увядает,истончается,блекнет,покрыта сетью морщин и напоминает вид сухого пожелтевшего пергамента.

Чтобы определить тип кожи:нужно через 2-3ч.после умывания "промокнуть" её бумажной салфеткой или приложить стекло или зеркало.Если появится масляное пятно,значит кожа жирная,если пятна нет-кожа сухая или нормальная.

### 2Строение и функции кожи

Кожа-важный и сложный орган.Это внешний покров тела.Она защищает организм от неблагоприятных внешних воздействий как дождь,солнце,ветер,мороз,пыль и микробы.Кожа помогает дышать,и поддерживает зимой и летом постоянную температуру.

Поверхность кожных покровов составляет площадь 1,5-2кв.м. толщина до 4мм,толщина слоя подкожной жировой клетчатки местами может достигать 10см.

Кожа состоит из 3-х слоев:

-верхнего,наружного-эпидермиса (подкожницы) и нижнего -собственно кожи или дермы.Дерма переходит в подкожную жировую клетчатку.

Эпидермис состоит из 5 слоев.Наиболее глубоко лежащий слой надкожицы называем основным или зародышевым, в клетках этого слоя образуется красящее вещество кожи-пигмент меланин.Чем больше меланина,тем интенсивнее и темнее окраска кожи.

Над основным слоем надкожицы располагается щитовидный слой. За ним следует зернистый слой,в клетках содержится белковое вещество.

Выше зернистого располагается прозрачный слой и самым верх-

ним слоем является роговой, клетки пропитаны роговым веществом, которые не прерывно сменяются, старея, заменяются новыми, молодыми. Под надкожицей располагается собственно кожа, имеющая два слоя: сосочковый и сетчатый, состоят из переплетающихся волокон. Он защищает кожу от пыли, ветра, резких колебаний температуры химических раздражителей, но некоторые газы и летучие вещества (Н<sub>2</sub>O, СО<sub>2</sub>, радон, J<sub>2</sub>O, СL<sub>2</sub>O эфир) и вещества, растворимые в жирах, все же проникают через эпидермис. Это свойство кожи используется в медицине: в курортологии - минеральные ванны, грязи. Бактерицидное свойство кожи: кожное сало и пот создают на поверхности кожи кислую среду, микробы гибнут.

Через кожу выделяются ненужные продукты обмена, (J<sub>2</sub>O, салициловая кислота и др.). 82% теплоотдачи организм осуществляет через кожу - излучение тепла в виде лучистой энергии. В здоровой коже содержится до 70% воды. Отдача тепла происходит за счет потоотделения через поры человек выделяет от 0,4 до 1 литра пота, а при физической нагрузке и жаркой погоде до 10 литров.

Сальные железы вырабатывают кожное сало, предохраняя её от высыхания и трещин. В сутки здоровый человек вырабатывает до 20г сала, в жару еще больше. Их заболевания и вызывает появление угрей.

В коже берут начало сальные и потовые железы. В ней расположены разнообразные нервные окончания, капилляры.

Для убедительности сказанного, отмечено, что на кусочке человеческой кожи размером с 5-копеечную монету находится 6м кровеносных сосудов, более 1 тыс. нервных окончаний, 645 потовых и 75 сальных желез, 65 волосяных мешочков 25м нервных волокон.

Кроме того, в коже имеется многочисленное количество исчисляющихся тысячами точек, отвечающих тут же на боль, холод, тепло, давление. Поэтому кожу считают барометром организма, т.к. кожа тут же реагирует на самые ничтожные раздражения, события, происходящие как внутри в организме, так и вне в природе.

Вот почему при болезнях печени, желчных путей у больных появляется желтизна кожи, при кори, скарлатине, краснухе на коже появляется сыпь, при нарушении обмена веществ в организме также меняется состояние и цвет кожи образуется фурункулез при анемии кожа белая обезкровленная.

Себорея - состояние кожи, возникающее вследствие нарушения секреторной деятельности сальных желез и изменения состава их секрета.

Этиология - нарушение функции желез внутренней секреции, обмена веществ, пищеварительного аппарата, переутомления, стресс, погрешности в питании, злоупотребление пищей, богатой углеводами, животными жирами, экстрактивными веществами,

Начинается себорея в 14-18 лет и долго держится.

Есть сухая и жирная себорея. Жирная себорея - кожа как пористая апельсиновая корка, сухая себорея - чешуйки на голове перхоть, волосы сухие, ломкие на коже розовые шелушащиеся пятна стягивание кожи, зуд. Себорея приводит к облысению. Жирная и сухая себорея - это стадии одного и того же заболевания.

## 2 УХОД ЗА КОЖЕЙ

### 1. Нормальной.

Умываться желательно мягкой водой /как дистиллированная вода/ Смягчают воду добавляя на 1 литр 1ч.л. буры, чайной соды, миндальные

отруби,или кипятить.Т 50 0 воды при умывании должна быть 24-25 50 0С.Лучше умываться попеременно горячей холодной водой.

За 15 мин.до умывания нанести на лицо сметану,яичный желток растительное масло, молоко /1:1:1/.

Вытерет насухо,поглаживая полотенцем.

Кремы:жидкие:"КРИСТАЛЛ","РАССВЕТ","МИНДАЛЬНОЕ МОЛОКО","БАРХАТ-НЫЙ","УТРО","ЛЮБАВА".

Умываться с мылом толко вечером.Хорошо очищает кожу лица и шеи отвары липового цвета,полевого хвоща,ромашки,шалфея /2 ст.л.на 2 стакана кипятка настаивают в закрытом сосуде до остывания/.

При нормальной,но чувствительной коже лучше вместо умывания пользоваться лосьеном.

Свежие огурцы пропустить через терку,залить равным количеством спирта или одеколона и поставить на 2 недели.Массу отжать и процедить и развести равным количеством воды ,на каждые 100мл настоя добавить 5мл глицерина.

Сок 1/2лимона средней величины выжимают и процеживают,к нему добавляют 1 ч.л.глицерина и 50мл воды.

1 лимон и 300г свежих огурцов /2-3/пропускают через мясорубку заливают 20мл водки и дают постоять в прохладном месте 7-10 дней.Процедив через марлю,100мл камфорного спирта, 3 желтка с предварительно растертым с 20г меда.К 30мл укропной воды 5мл глицерина,35мл 2% борной кислоты,30мл 20% спирта.

2Компрессы:

Теплые (40-50 50 0С) полезны при нормальной и жирной коже и противопоказаны при сухой и крупнопористой коже.На очищенную кожу наносят витаминизированный крем.

2II.Жирная кожа

Мыло:"Детское","Лесное","Серное","Вазелиновое","Глицериновое",лицо моют 2 раза день с мылом,сначала теплой водой,затем холодной.

Вечером очищать лицо кефиром,кислым молоком,оставить до утра тонким слоем,утром смыть водой.

Хорошее очищающее действие оказывают настои и отвары-подорожника,крапивы,мать и мачехи,ромашки (2ст.л.смеси этих трав или 1 из них нужно залить 500мл кипятка и настаивать до полного охлаждения (35-36 50 0С).Компрессы делают холодные и горячие повторяя 2-3 раза.

Жирная с черными точками лицо полезно очищать отрубями или мякишем черного хлеба(кашицей).Если кожа жирная и шелушится за 5-10мин.до умывания протереть растительным маслом,простоквашей,кефиром,ацидофилом,лосьёном "Утро","Флора","Огуречный".

При уходе за кожей лица необходимо учитывать так называемые кожные линии или линии наименьшего растяжения кожи.

2Уход за нормальной кожей

Утром умыть прохладной водой 1-2 раза в неделю пользоваться туалетным мылом.Жёсткую воду можно смягчить путем добавления небольшого количества буры или пищевой соды.Хорошо умываться кипяченной водой.

Рассказать про жесткость воды и методы устранения её по Муравьеву не менее важное значение имеет уход за кожей перед сном.Используют лосьоны или жидкие кремы,настои трав.

2Уход за жирной кожей

Причиной повышенной жирности кожи является нарушение нормальной жизнедеятельности органов и систем организма человека (желез внутренней секреции, ЖКТ, нарушение обмена веществ).

Жирную кожу необходимо хорошо очищать, но нельзя часто умываться горячей водой, (усиливается деятельность сальных желез)

Умываться надо холодной водой, которая тонизирует кожу, сужает поры и способствует уменьшению сальности её. А вечером жирную кожу рекомендуется очищать лосьоном "Старт", "Ромашка", и др.

Можно приготовить косметическое мыло: кусок мыла (детского или другого) натереть на терке, залить стаканом горячей воды и размешивая, нагреть на огне до получения однородной массы. Добавить 1 ч.л. камфорного спирта, 1 ст.л. перекиси водорода и 1 ч.л. борной кислоты.

Приготовленное таким способом мыло обладает превосходным очищающим свойством. Употребляется 1-2 раза в неделю, размывая ватным тампоном, смоченным перекисью водорода (3%).

Кроме мыла, для очищения кожи можно употреблять мелкую поваренную соль.

Для этого ватный тампон или мягкую детскую губку, смоченную в воде, следует намылить и посыпать небольшим количеством соли. Затем, легкими круговыми движениями в направлении кожных линий нужно намылить только жирные пористые участки кожи лица. Солено-мыльную пену можно оставить на коже лица до высыхания и смыть пену прохладной водой.

На влажную после умывания кожу нанести очень тонкий слой крема "Идеал", "Маска", "Лимонный", "Улыбка", а для кожи с повышенной чувствительностью крем "Лотос".

Рекомендуется употреблять больше свежих фруктов, овощей, молочно-кислые продукты и исключить из пищевого рациона острую, пряную пищу, жиры, заменив их растительными маслами. Надо также ограничить употребление сладкой пищи (особенно шоколад, мед и сдобные изделия). Одновременно рекомендуется принимать поливитамины (В 41, 0В 42, 0С, РР и Р)

#### 2 Уход за сухой кожей

Лосьон: 1 белок взбить в пену 1 ст.л. глицерина, 1/2 л воды, 1/2 л одеколона, 2 г буры.

Нежирные кремы: "Идеал", "Восход", "Фантазия", "Ассоль", "Тюльпан", "Людмила Мария".

#### Желе:

6 г желатины замочить в 100 мл воды 30 мл глицерина 50 г меда, 1 г салициловой кислоты. Массу держать на водяной бане до растворения.

Смешать 50 г чистого глицерина, 40 мл воды, 4 г кукурузного крахмала. За 3-5 минут перед нанесением крема полезно протирать 1:1 камфорного спирта и настоя календулы.

Полезно делать компрессы (40-50 0С) улучшают кровообращение, обмен веществ, питание кожи, уменьшают отечность. После бессонной ночи, утомления, болезни надо делать солевые примочки 2 г л на 1 л воды на лицо и шею в горячем виде на 3-5 минут.

При грубой морщинистой коже, покрытой чешуйками - холодные компрессы и обертывания с отварами конского каштана, макрицы, корня мыльнянки.

При жирной коже с закупоренными порами является паровая (вода) ванна: она помогает улучшить кровообращение, очищает и размягчает кожу.

Техника паровой ванны: Склониться над тазом с горячей водой, покрыть

голову полотенцем над тазиком. Для удаления излишнего пара оставить отдушину. При жирной коже -8-10мин, при нормальной коже-5мин. при сухой коже-3мин (смазав лицо, кремом, растительным маслом 1 раз в неделю. Нельзя при гипертонии, бронхиальной астме, стенокардии.

### 2Ш. Сухая кожа.

Умываться кипяченной мягкой водой, или сырым молоком, или разбавлять им воду.

Мыло мягкое: детское, спермацетовое, любимое, косметическое умываться мылом 2 раза в неделю. Умываться утром холодной, вечером теплой водой.

Вечером очищают маслом оливковым, миндальным, подсолнечным, кукурузным на 3-4мин. смыть чаем, кипяченной водой яблочным соком. Сухую кожу очищают также сметаной, простоквашей, сливками, неперекисленным кефиром, а через 5-7 мин. после этого можно умываться сывороткой от получаемого творога, или водой, затем смазать лицо кремом.

Если после очистки кожа слегка раздражена, её протирают ваткой, смоченной молоком или чаем, а затем сушат и смазывают кремом.

Сухую кожу можно очистить и таким составом: к одному желтку 1-2ч.л. овощного или фруктового сока и столько же растительного масла. Тщательно размешать смесь, протереть ею лицо, а затем нанести её на 5-7мин. для питания кожи, после чего смыть или удалить влажным тампоном.

Настои очищают сухое лицо:

1ст.л. сушеной зелени укропа или петрушки измельчают столько же шалфея или лепестков розы, заливают 2 стакана кипятка, настаивают до Т 50 0-37-38 50 0С, охлаждают.

При дряблой, морщинистой сухой коже хорошее средство - отвар из 1ч.л. дубовой коры или шалфея в смеси с 1ст.л. цветов липы семян укропа или петрушки. Полезно умываться отваром мяты, шалфея, полевого хвоща, ромашки, подорожника, шиповника, тысячелистника (2ст.л на 2 стакана кипятка и кипятить 5-10мин.).

### 2ЛОСЬОНЫ

Яичный желток растереть с соком 1 лимона, залить 1ст.л водки и прибавить 1-2 стакана сливок.

1 желток, сметана (100г)-1/4 стакана водки и сок 1/2 лимона. В 1ч. водки-4 части кашицы из свежих огурцов, натёртых на тёрке. Настаивать 8-10 дней, отфильтровать через марлю.

Смешать по 1ч.л. меда и глицерина+1ст.л. одеколona или спирта, 2-3г буры и 70 мл воды.

1 желток 1ст.л. подсолнечного масла, 10-20 капель лимонного сока, буры-на кончике ножа. Взбить желток, растереть его с подсолнечным маслом, добавить 5мл 20% спирта и по капле прибавить лимонный сок, затем буру. Сохранять в прохладном месте.

Пол желтка и одну ч.л. растительного масла взбить до консистенции майонеза нанести на лицо на несколько минут, после чего смыть.

### 2ПИТАТЕЛЬНЫЕ КРЕМЫ.

Распустить 50г. свиного или гусиного жира на водяной бане, хорошо смешать с 5г камфорного масла, охладить. Хорошо перемешать 5г ланолина, 20г персикового масла, 10мл воды.

Приготовить гомогенную смесь из настоя ромашки (15мл), ланолина (125г) воска (1г) спермацета (2г), персикового масла (8г), воды 2мл.

Компрессы из отваров - календулы, листья мать и мачехи, семян укропа и льна; Применяют холодные или теплые компрессы или обертывают. При

сухой,воспаленной,легко раздражающейся коже они действуют как бактерицидное,улучшают кровообращение и обменные процессы кожи.

## 2КОГДА КОЖА УВЯДАЕТ

Преждевременному старению кожи способствуют нарушения обменных процессов,острый и хронический инфекции,эмоциональная неуравновешенность,раздражительность,частый гнев,страх,вызывающие спазмы кровеносных сосудов,нарушают работу желез кожи,ухудшают ее состояние.Увядает кожа и при физическом и умственном переутомлении,недосыпание,курение и алкоголь,неправильное питание.

При резком похудении кожа отвисает и морщится.И при быстром поправлении теряется эластичность кожи,появляются морщинки.

Морщины помогает ликвидировать массаж;и лечебные маски (приложение 2) протирание солевым раствором (1ч.л.на 1 стакан воды) и похлопывание смоченным в нем ватным тампоном или салфеткой по коже лица и шеи в течение 3-5мин.).

## 2Д Е Т И

-Диатез,опрелость у детей;потница-после купания обмыть тело ребенка настоем из трав (по 1 ст.л.ромашки,шалфея-череда,-2 стакан кипятка,кипятить 3-5мин,процедить и развести отвар в 2-3 литрах воды до 36-37 50 0С.Просушить кожу и складки припудрить присыпкой или надо смазать прокипяченным растительным маслом,детским кремом.

-Если на голове появились чешуйки желтого цвета,нужно на ночь смазать кожу прокипяченным растительным маслом,покрыть вошенной бумагой и надеть чепчик, а утром вычесать корочки гребешком.Умывать ребенка каждое утро кипяченной водой комнатной температуры.Чтобы снизить потливость для кистей и стоп надо делать ванночки из отвара дубовой коры или настоя ромашки (2ст.л.на 3л кипятка).

## 2К О С М Е Т И Ч Е С К И Й М А С С А Ж

Применяют с лечебной или профилактической целью.При раздражении рецепторов кожи и глубоко лежащих тканей ва время массажа возникают ответные реакции со стороны нервной системы,кровообращения.Массаж способствует улучшению функции сальных желез и потовых желез питания и кровообращения кожи,механическому удалению чешуек эпидермиса,также способствует расширению капилляров,улучшению оттока венозной крови,рассасыванию различных инфильтратов,устраняет отечность лица.

Гигиенический или профилактический смягчающий массаж - предупреждает преждевременное увядание кожи,образование морщин,понижение тургора и тонуса мимических мышц.

Рекомендации при сухой себорее.Полезен от 25 до 35 лет.Противопоказан-дерматит,острая экзема,гнойничковые заболевания кожи,красные угри,жирная пористая кожа,заболевание лицевого нерва,сердечнососудистое заболевание.

-Волосы спрятать под косынку,руки моют с мылом,салятся перед зеркалом.Лосьоном или жидким кремом очищают лицо,ноносят тонкий слой питательного крема.Мышцы рук надо расслабить,для этого надо опустить руки вдоль туловища как "плети" и слегка потрясти кистями.

Массировать кожу надо мягко,легко,не смешая ее,подушечками

2,3,4 пальцев обеих рук по линии кожных (массажных) линий.

- от середины лба к векам;
- от крыльев носа - к вискам;
- от углов рта -к середине ушных раковин;
- от середины подбородка -к мошкам ушей.

Сначала производят легкое поглаживание,которое сменяется очень нежным поколачиванием.

Мышцы при этом должны быть расслаблены.

Можно также осторожно и нежно поколачивать подушкой одного пальца круговую мышцу глаза.

- снизу от наружного угла глаза к внутреннему;
- сверху наоборот.

Более энергично,всей кистью руки (чашечкой ладони) слегка похлопывают подбородок.

Массаж делать 7-10 минут,через день.

После окончания (процедуры 10-12) курса массажа,проводят поддерживающий массаж.

После массажа крем снять салфеткой.

## 2ЛЕКЦИЯ ПО ВЕТЕРИНАРИИ

Ветеринарная фармация является специальной отраслью фармацевтической науки,которая в современных условиях в силу анатомо-физиологических особенностей организма животных,имеет самостоятельное развитие.

Специфика животного организма,особенности питания всегда создавали определенные трудности в терапии больных животных,в особенности такие вопросы,как:методы введения лекарств,их дозирование ,стабильность и т.п. как известно,в ветеринарной практике при применении фармакотерапевтических средств используются те же лекарственные формы,что и в медицине (порошки,отвары,микстуры,мази,пасты,таблетки и т.д.) с той лишь разницей,что имеют несколько другие показатели,массу и объем,характерные для каждой группы животных.Кроме этого,в ветеринарии практикуются некоторые давно отжившие лекарственные формы-кашки,болюсы и другие.

К лекарственным формам,применяемым преимущественно в ветеринарной практике,относятся болюсы,гранулы и кашки.

Технология лекарственных форм,применяемых отличается от технологии лекарств,применяемых в медицинской практике (порошки,сборы,жидкие смеси,мази,пилюли,растворы для инъекций и т.и.). По своему качеству они должны отвечать в основном тем же требованиям,что и лекарственные формы для медицинского применения.

2Болюсы (Boli) 0- это мягкие,аналогичные пилюлям лекарственные формы массой от 0,5 до 50,0.Форма болюсов может быть различной в зависимости от их величины:мелкие-в виде шариков,а большие -продолговатые или яйцевидные.

В качестве вспомогательных веществ для болюсной массы употребляют белую глину,патоку,солод,зеленое мыло,сахарный сироп и др.Ядовитые вещества в них обычно не назначают.

2Общая технология. 0Отвешенные ЛВ растирают и смешивают до однородной массы.К полученной смеси лекарственных веществ прибавляют вспомогательные сыпучие вещества в тех же соотношениях,что и

при изготовлении пилюль. Затем постепенно добавляют воду или другое жидкое вспомогательное вещество до придания массе требуемой консистенции. Всю массу взвешивают, делят на равные части, исходя из числа болюсов, и выкатывают каждый болюс отдельно. Готовые болюсы обсыпают индифферентным порошком.

Болюсы прописывают на 2 дня, т.к. при хранении они затвердевают или могут легко подвергаться брожению.

Назначают болюсы главным образом лошадям, реже собакам, кошкам и др. животным.

Отпускают болюсы в коробках или в стеклянных банках.

В качестве примера рассмотрим следующую пропись:

Rp: Pulveris folii Digitalis 4,0  
Natrii chloridi 4,0  
Kalii nitrici 6,0  
Fructus Zuniiperi pulverati 10,0  
Farinae secaline  
Pulveris r. Glycyrrhizae aa 12,0  
Glycerini g.s.  
ut fiant boli N4  
Da. Signa. Для лошади

2 Приготовление. 0 Сначала проверяют однократные дозы лекарственных средств по ГФХ С.1072-1049. Порошки листьев наперстянки до 5,0, плоды ореха 25,0, натрия хлорид 10,0. Таким образом для лошади дозы не превышены. В ступке №6 или 7 растирают все сухие порошкообразные вещества, как нитрат калия, натрия хлорид, порошки из листьев наперстянки и плодов ореха и перемешивают до однородной массы. К полученной смеси лекарственных веществ прибавляют муку и порошок корня солодки. Затем постепенно добавляют глицерин до придания массе мягкой консистенции легко отстающей от стенок ступки.

Всю полученную массу взвешивают и разделяют на 4 равные части, затем выкатывают каждый болюс отдельно в шарообразную или яйцевидную форму. Готовые болюсы обсыпают белой глиной, гранулы, крупинки (Granula). Лекарственная форма в виде крупинок (зернышек), круглой цилиндрической или неправильной формы для внутреннего применения.

В качестве вспомогательных веществ применяют: сахар, молочный сахар, гидрокарбонат натрия, виннокаменную кислоту, крахмал, декстрин, глюкозу, тальк, сироп сахарный, спирт, воду и другие вещества.

Их изготавливают аналогично пилюлям. Готовые гранулы обсыпают индифферентным порошком.

Назначают гранулы птицам. Гранулы должны распадаться в течение не более 15 мин. Допустимые отклонения в содержании лекарственных веществ в гранулах не должны превышать +10%.

Например: Rp: Extracti Strychni 0,5  
Sacchari 4,0  
Farinae Treiticae g.s.  
ut fiant granulae N100  
D.S. Для голубей

2 Технология. 0 Сначала проверяются однократные дозы лекарственных средств для животных (ГФХ, 1968, С.1042).

В ступке N5 растирают сахар, добавляют по частям экстракта

стрихнина согласно правил приготовления порошков с ЛВ списка А.Затем добавляют муку и воду до образования массы мягкой консистенции.Взвешивают делят массу на 100 шт,применяя пилюльную машину.Обсыпают также мукой.

2Кашки (Electuaria) 0 представляют собой лекарственные формы кашицеобразной или тестообразной консистенции,предназначенные для внутреннего применения.Состоят из лекарственных и вспомогательных веществ.

Различают по консистенции кашки густые (Electuaria spissa) и полужидкие мягкие (Electuaria tenuias mollia) по консистенции наподобие свежего мёда.

Для изготовления кашек применяют различные вспомогательные вещества:порошок солодкового корня (Pulvis.r. Glyzyrrhizae) муку (Farina), сахарный сироп,мёд,растительные масла и т.п. Вспомогательные вещества берут примерно в следующих количествах 1/2-1/3.

Изготавливают кашки так же,как и болусную массу.Консистенция кашки должна быть указана в рецепте; по рецептам без обозначения консистенции готовят густые кашки.

В кашках ЛВ списке А и Б не прописывают т.к. эту форму назначают недозированной.Кашки не стойкая лекарственная форма,легко подвергаются брожению.Готовят их ex tempore и хранят в прохладном месте.

Rp:Ext.Filicis maris 5,0  
Pulv.Filicis maris  
Farinae secalinae aa 25,0  
Glucosi spissi g.s.  
Misce fiat electuarium 100,0  
D.S.Свинье на один приём

2Технология 0.Порошок мужского папоротника смешивают с мукой и по частям прибавляют смесь из 5,0 экстракта мужского папоротника и 45,0 патоки.Затем все перемешивают до получения однородной массы,отпускают в стеклянных банках.

Из мягких лекарственных форм чаще всего встречаются линименты.Линименты бывают масляные,ланолиновые,мыльные,часто применяются следующие:

- 1.Летучий линимент (нашатырный спирт 1г подсолнечное масло 3г).
- 2.Сложный летучий линимент (масло камфорное 3г,касторовое масло 1г,нашатырный спирт 1г).
- 3.Мыльная камфора летучий линимент (медицинское мыло 40г спирт 420г,камфора 10г,масло лимонное 2г,розмарин 2г, масло Тминные 1г ,спирт нашатырный 25г ).
- 4.Мыльно-спиртовой линимент (порошок шпанских мушек 1г,скипидар 20г,спирт камфорный 80г,мыльный спирт 208г,спирт нашатырный 12г)

2Возьми: 0 Сульфацила натрия 10,0

Парафина 5,0  
ПГС 5,0  
Вазелинового масла 10,0  
ПЭО до 100,0  
Смешай,пусть образуется мазевой карандаш для ветеринарной

практики.

Готовится методом выливания в соответствующие специальные формы.

## 2 Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Михайлов П. Медицинская косметика.-М.,1985.-208С.
2. Ласс Д.И., Поликарпова М.Г. Уход за кожей лица.-М.,1954.-146 С.
3. Ахабадзе А.В. Справочник по медицинской косметике.М.,1975
4. Розентул М.А. Справочник по косметике.-М.,1984
5. Фридман Р.А. Технология косметики.-М.,Пищевая промышленность.-М,1975
6. Агафонов А.В. Косметика с грядок и полей.-Ташкент,1993.
7. Пойстель Г.М. Косметические препараты и теоретические основы косметики.-М.,1990.-25-56 С.
8. Бесхлебов А.В. и др. Справочник по ветеринарной рецептуре с основами общей терапии.-М.-1980.-355 С.
9. Ханина М.А., Серых Е.А. Методика количественного определения хамазулена в косметических мазях //Кимё ва фармация.-1995.-№1.-С.18-20