

Вспомогательные, но не второстепенные

При создании новых ЛС ученые уделяют внимание не только поиску более эффективных и безопасных активных субстанций, но и тщательнейшему подбору вспомогательных веществ, позволяющих создавать такие лекарственные формы препарата, которые дают возможность повышать или снижать его фармакодинамику и фармакокинетику, увеличивать срок годности, а также значительно улучшать многие другие показатели

ЖЕСТКИЕ ТРЕБОВАНИЯ

Вспомогательные вещества (ВВ) являются обязательными ингредиентами почти всех ЛС. При использовании ЛС они вступают в контакт с органами и тканями организма, поэтому к ним предъявляются определенные требования. Прежде всего это обеспечение проявления надлежащего фармакологического действия ЛС с учетом его фармакокинетики. ВВ не должны оказывать влияния и изменять биологическую доступность ЛС. Кроме того, используемые количества ВВ должны быть биологически безвредными и биосовместимыми с тканями организма, а также не оказывать аллергизирующего и токсического действия. Они призваны придавать лекарственной форме требуемые свойства: структурно-механические, физико-химические и, следовательно, обеспечивать биодоступность, но при этом не оказывать отрицательного влияния на вкус, запах и цвет.

Весьма важным условием является отсутствие химического или физико-химического взаимодействия с лекарственными веществами, упаковочными и укупочными средствами, а также материалом технологического оборудования в процессе изготовления и хранения ЛС. Следствием различных взаимодействий может быть снижение эффективности, а в отдельных случаях даже проявление токсических свойств препарата.

ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФОРМЫ И СТАБИЛЬНОСТИ

В большинстве случаев ВВ используют прежде всего как формообразующие вещества, т.е. в качестве дисперсионных сред (вода или неводные среды — этанол, глицерин) в технологии изготовления жидких лекарственных форм, наполнителей для твердых лекарственных форм, основ для мазей и суппозиториях. Формообразующие вещества дают возможность изготовить лекарственные формы с учетом их агрегатного состояния, создавать необходимую массу или объем, придавать определенные геометрические параметры и обеспечивать другие физические требования, предъявляемые к лекарственным формам.

Весьма важная роль принадлежит такой группе ВВ, как стабилизаторы, т.е. веществам, которые позволяют сохранять физико-химические и микробиологические свойства ЛС в течение определенного времени с момента его выпуска. К стабилизаторам лекарственных форм — гетерогенных дисперсных систем — можно отнести производные метилцеллюлозы, пектины, альгинаты, бентонитовые глины, оксил, твины, спены, другие ПАВ.

Одним из наиболее эффективных стабилизаторов является оксил (аэросил) — коллоидный кремния диоксид (SiO_2) — очень легкий, белый, высокодисперсный, микронизированный, с большой удельной поверхностью порошок, обладающий выраженными адсорбционными свойствами. Его широко применяют для стабилизации суспензий (водных, масляных), что способствует лучшей фиксации

суспензий на коже и усиливает их терапевтический эффект. Загущающую способность оксила используют при получении гелей для мазевых основ. В порошках аэросил применяют для предупреждения увлажнения смесей.

КОГДА АКТИВНАЯ СУБСТАНЦИЯ ЯВЛЯЕТСЯ ТРУДНОРАСТВОРИМОЙ

Для повышения растворимости лекарственных веществ используют так называемые солюбилизаторы, например, ПАВ, твин-80 и желчные кислоты. Применение солюбилизатора позволяет изготавливать лекарственные формы с новыми труднорастворимыми и даже практически нерастворимыми высокоэффективными ЛС. С точки зрения эффективности лечения положительным моментом при использовании растворов солюбилизированных веществ является быстрая и полная резорбция лекарственного вещества, что позволяет снизить его дозу. Кроме того, при использовании солюбилизаторов появляется возможность замены растворителя для инъекционных растворов. Например, вместо масляного раствора камфоры, плохо рассасывающегося и нередко образующего олеомы (опухоли), можно использовать водные солюбилизированные растворы камфоры.

Применение солюбилизаторов позволяет также заменить один путь введения лекарственного вещества другим, менее опасным и более удобным для больного.

Наиболее широко для целей солюбилизации применяют твин-80, который в сотни раз способен увеличить растворимость в воде жирорастворимых гормонов. С помощью твинов можно получить водные растворы йода, нитроглицерина, ментола, фурацилина, фенобарбитала, многих противоопухолевых веществ, не растворимых в воде.

Определенный интерес как солюбилизатор представляет 0,1% раствор глицерама (моновзамещенной аммониевой соли глицеринной кислоты), получаемого из корней солодки голой. Растворимость гидрокортизона и преднизолона в водных растворах глицерама возрастает более чем в 100 раз.

С ЗАДАННОЙ СКОРОСТЬЮ

Во многих случаях для повышения эффективности ЛС необходимо применять регуляторы высвобождения и всасывания. Известно, что ПАВ в низких концентрациях увеличивают всасывание, например, сульфаниламидов, барбитуратов, кислоты салициловой, ряда спиртов, а в высоких — снижают резорбцию, т.е. пролонгируют эффект ЛС.

Использование пролонгированных лекарственных форм обусловлено отрицательными явлениями, возникающими при быстром выведении лекарственных веществ из организма, или быстрым разрушением в нем. Для создания таких форм и применяют ВВ, что позволяет сохранять в организме в течение длительного или задан-

ного времени терапевтически активную концентрацию лекарственного вещества, в том числе его поступление с заданной скоростью. Что же касается активаторов всасывания, то в этом качестве используют диметилсульфоксид (димексид), бензилникотинат, бензиловый спирт, скипидар и др.

Особенно эффективен димексид, который способен к пентрации через клеточные мембраны; «транспортирует» через неповрежденную кожу антисептики (йод, пенициллин), стероиды, цитостатики, сульфаниламиды, салицилаты, бутадион, гепарин; усиливает действие ряда веществ (инсулина, алкоголя, кислоты ацетилсалициловой, нитроглицерина, сердечных гликозидов). Действие преднизолоновой и триамцинолоновой мазей при добавлении к ним 20% раствора димексидов усиливается настолько, что позволяет снизить содержание стероидов в 10 раз без потери эффективности.

ВКУС — НЕМАЛОВАЖНИЙ ПОКАЗАТЕЛЬ

Существует также группа корригирующих ВВ, применение которых дает возможность регулировать вкус, цвет и запах различных ЛС. Особенно важны эти свойства в педиатрии, ведь не секрет, что ЛС, имеющие неприятный вкус, для детей во много раз менее эффективны или вообще не оказывают лечебного воздействия.

В качестве корригирующих веществ используют сиропы: сахарный, вишневый, малиновый, солодковый и др., в качестве подслащающих веществ — сахарозу, лактозу, фруктозу, сорбит, аспартам. Интенсивно сладкий вкус корригируют добавлением лимонной кислоты, цитрусового или клюквенного экстракта.

Необходимо учитывать возможность изменения всасываемости лекарственных веществ из корригированных лекарственных форм. Известно, например, что сахарный и некоторые фруктовые сиропы снижают резорбцию антибиотиков из корригируемых ими лекарственных форм. При подборе корригирующих веществ следует учитывать основные положения теории вкуса.

УКРАИНА НЕ ОТСТАЄ

Во многих странах мира продолжают всесторонние исследования, проводимые на самом высоком методическом уровне, целью которых является изучение различных свойств ВВ. Не отстает в этом отношении и Украина. Подтверждением этому может служить, например, недавно проведенные харьковскими и киевскими учеными совместные эксперименты, в которых были получены результаты, имеющие практическую значимость для создания ЛС с регулируемым всасыванием и заданной биодоступностью [1]. Поскольку одним из важнейших звеньев в молекулярном механизме действия на организм биологически активных соединений является мембрана, в этих исследованиях было изучено влияние на ее микровязкость различных фармацевтических растворителей и полимеров (пропиленгликоля, полиэтиленгликолей с молекулярной массой 300 (ПЭГ-300), ПЭГ-400, гексиленгликоля и N-метилпирролидона, а также высокомолекулярного полимера ПЭГ-1500). Работу проводили по отработанной ранее на модельных системах методике [2] с использованием спинных зондов — стабильных нитроксильных радикалов с липофильным органическим заместителем (с целью внедриться в липофильный слой мембран эритроцитов). По спектрам электронного парамагнитного резонанса оценивали время корреляции броуновской вращательной диффузии этих зондов в липидах мембран клеток и, соответственно, величину микровязкости.

Таким образом, различные проблемы современной технологии изготовления лекарственных форм с применением вспомогательных, но отнюдь не второстепенных веществ, продолжают успешно решаться, позволяя создавать принципиально новые высокоэффективные и безопасные формы ЛС, удобные для применения.

Список литературы находится в редакции

Подготовил Руслан Примак, канд. хим. наук

Є ТАКИЙ ПРОСТИЙ «ЗАКОН»: ПРИ ЗАПОРІ — ПІКОНОРМ



Застосовувати при запорах або станах,
які потребують полегшення дефекації.

Склад лікарського засобу: діюча речовина: sodium picosulfate; 1 мл містить натрію пікосульфату 7,5 мг; допоміжні речовини: сорбіту розчин, що не кристалізується, пропіленгліколь, вода очищена. Лікарська форма. Краплі оральні, розчин. Прозора безбарвна рідина. Фармакотерапевтична група. Контактні проносні засоби. Код АТС A06A B08.

Показання для застосування. Для короточасного застосування при запорах або станах, які потребують полегшення дефекації. Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини, поодинокі травматичні або до інших компонентів препарату. Кислота непереносимість та виражена диспепсія організму. Гострі захворювання органів черевної порожнини, включаючи апендицит, гострі запальні захворювання кишечника, гострий абдомінальний біль, нудота, блювання. Спосіб застосування та дози. Піконоорм, краплі, приймають внутрішньо одразу після їди, бажано ввечері. Як правило, ефект настає через 10–12 годин. Дорослим і дітям від 12 років призначають по 20–40 крапель (відповідає 5–10 мг натрію пікосульфату монодрату), дітям у віці від 4 до 12 років — по 10–20 крапель (відповідає 2,5–5 мг натрію пікосульфату монодрату). Застосування препарату повинно бути короточасним. 1 мл препарату містить 30 крапель. Побічні ефекти. Частота виникнення побічних реакцій, наведені нижче, односторонньо таким чином: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (неможливо визначити частоту на підставі існуючих даних). Побічні реакції при короточасному застосуванні проявляються

нижчезазначеним чином. З боку травного тракту: часто — метеоризм, абдомінальний біль або дискомфорт, діарея. З боку імунної системи: дуже рідко — алергічні реакції, у тому числі набряк Квінке, шкірні висипання, кропив'янка, серббок. Притаме застосування часто супроводжується збільшенням виведення води, калію та інших солей з організму. Це, у свою чергу, може спричинити посилення атонії кишечника, призвести до порушень серцевої діяльності й низької свідомості, особливо при одночасному прийомі сечогінних засобів і короткочасних діуретиків. Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Не заморозувати. Упаковка. По 10 мл у флаконі з крапельницею; по 1 флакону з крапельницею у пакуці. Категорія відпуску. Без рецепта. РП НЧ/4/12904/01/01

Інформація проведена в скороченій, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»
02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13