Лекция 8

Требования к пролонгированным системам. Критерии оценки пролонгированного действия: формулы Нельсона и Теорелла.

Дисциплина: Основы иммобилизации природных биологически активных соединений

Лектор: д.х.н., профессор Жумагалиева Шынар Нурлановна

Лекарственные системы пролонгирующего действия

- *Пролонгацией действия лекарства называется уменьшение дозировки лекарственного вещества на курс лечения или же увеличение времени его действия при одной и той же дозировке.*

- Одна из проблем при использовании лекарственного вещества - увеличение времени действия внедренного разными методами в организм лекарства. Для того, чтобы поддерживать концентрацию лекарства в организме на нужном уровне, необходим его частый прием, а это в свою очередь приводит к побочным эффектам. Например, в сутки надо принимать 20 грамм ценного препарата ПАСК (парааминосалициловая кислота) против туберкулеза, а на целый курс лечения необходимо 2 кг. Поэтому, при лечении продолжительных заболеваний, как онкологические, сердечно-сосудистые, требующие длительного приема в больших количествах лекарств, роль пролонгации огромна.

Причиной пролонгационного эффекта является образование комплекса за счет химических связей разной природы между лекарственным веществом и полимером. От лекарственных систем, введенных в состав макромолекулы за счет химической связи такие полимер-лекарственные комплексы главным образом отличаются прочностью связи. Так, если в комплексе энергия связи составляет 5-8 ккал/моль, то при связывании ковалентной связью достигает 100 ккал/моль. Образование легко разлагающихся в организме комплексных соединений в корне изменяют терапевтическое действие и полимера и связанного с ним лекарства.

- Полимерные кровезаменители рекомендуют связывать со следующими лекарственными веществами:
- а) антикогулянтами;
- б) анестезирующими препаратами;
- в) соединениями, оказывающими антисклерозное действие;
- г) лекарствами против туберкулеза;
- д) противоопухолевыми лекарствами;
- е) антибиотиками;
- ж) лекарствами против других болезней.

- Таким образом, по теории, с полимерами можно связать все лекарственные вещества. Являющийся самым хорошим кровезаменителем поливинилпирролидон, для этих целей не пригоден. Удобными для присоединения функциональными группами являются –OH, -CH=O, -$CONH_2$, -$CONHCH_2OH$, подвижный галоген, а также спиртовая, кислотная, аминная, амидная и др. группы лекарственного вещества, хорошо вступающие в реакции. Поэтому были синтезированы сополимеры винилпирролидона и винилового спирта с ненасыщенными соединениями с разными активными функциональными группами и получены их комплексы с лекарственными веществами.

- Пролонгация лекарственного вещества должна проводиться в соответствии с определенными условиями. Концентрация лекарственного вещества в организме должна держаться на оптимальном уровне в течение определенного времени, этот уровень не должен значительно меняться при разложении полимер-лекарственного комплекса. Особенно это очень важно для антибиотиков, потому что изменение концентрации в организме приводит к ослаблению терапевтического действия и формированию приспособленных к действию антибиотика штаммов микроорганизмов.

- По мнению японских ученых, идеальная пролонгационная система для внедрения лекарства в организм должна отвечать шести требованиям и выполнять следующие функции:
- функцию тары для лекарственного вещества;
- функцию источника энергии, необходимой для высвобождения лекарства из тары и переноса его в организм;
- функцию регулирования скорости высвобождения лекарства из тары;
- функцию элемента, контролирующего и определяющего зависимость скорости высвобождения лекарства от времени;
- биологическую контрольно-управляющую функцию процесса пролонгационного внедрения всего лекарства;
- функцию основы для осуществления всех перечисленных функций.

- Так как все перечисленные функции беспрекословно выполняются природными частями тела, то очень хорошую пролонгационную систему, по-своему, можно рассматривать как искусственный внутренний орган. В полимерной пролонгационной системе источником энергии, обеспечивающим высвобождение лекарственного вещества с заранее задуманной скоростью, является разница между концентрациями внутри и снаружи матрицы.

- Количественное определение пролонгационного эффекта, точнее, методы определения концентрации лекарственного препарата в крови и распределения в организме были получены в первой половине прошлого века. Исследования показали, что оптимальная концентрация лекарства в организме зависит от метода внедрения, количества принятой дозы и частоты приема. Было предложено водить вначале достаточную дозу, а затем в процессе всего лечения поддерживать ее концентрацию небольшими дозами.

- В качестве критерия оценки концентрации лекарства, оказывающей терапевтическое действие в организме, было введено понятие периода биологического полураспада лекарственного препарата. Периодом биологического полураспада называется количество времени, необходимое для дезактивации или высвобождения из организма половины препарата, введенного человеку или животному.

Чтобы рассчитать его в 1957 году Е. Нельсон предложил следующую формулу:

$$A = \frac{0{,}693 \cdot Bh}{t_{1/2}}$$

где А – оптимальная терапевтическая концентрация лекарственного препарата в определенное время;

0,693 – коэффициент пролонгации;

В – начальная доза однократно введенного лекарства;

h – необходимая пролонгация, часы;

$t_{1/2}$ –период биологического полураспада, часы.

- Пользуясь данной формулой, можно рассчитать необходимую терапевтическую дозу при данном времени пролонгации. Из данной формулы видно, что чем дольше период биологического полураспада, тем меньше доза лекарственного препарата для поддержания оптимальной концентрации.

- Степень пролонгации, наравне с этим, зависит от скорости высвобождения активного вещества из введенной основы, накопления лекарства в органе и клетках, скорости дезактивации и высвобождения из организма.

По формуле Т. Теорелла максимальная концентрация препарата в крови прямо пропорциональна введенной дозе лекарства и скорости усвоения, обратно пропорциональна высвобождению препарата из организма:

$$M = \frac{ДР}{В}$$

где М – максимальная концентрация лекарства в крови;

Д – доза лекарства;

Р – скорость усвоения;

В – скорость высвобождения лекарства через почки.

- Поэтому для приготовления пролонгационной лекарственной системы исследования должны проводится в следующих направлениях:
- а) высвобождение лекарственного вещества из организма;
- б) усваиваемость препарата;
- в) дезактивации лекарственного начала в организме.
- Полимеры благодаря присущим им особенным свойствам дают возможность осуществить данные направления.

Вопросы для закрепления материала

- Что понимают под лекарственными системами пролонгированного действия?
- Какова основная цель создания пролонгированных лекарственных форм?
- Какие преимущества имеют пролонгированные лекарственные системы по сравнению с традиционными лекарственными формами?
- Какие основные требования предъявляются к пролонгированным лекарственным системам?
- Какие существуют классификации лекарственных систем пролонгированного действия?
- Что такое контролируемое высвобождение лекарственного вещества?
- Чем отличаются системы пролонгированного и замедленного высвобождения?
- Какие факторы влияют на скорость высвобождения лекарственного вещества?
- Как пролонгированные системы влияют на биодоступность лекарственных веществ?
- Какие ограничения и недостатки имеют лекарственные системы пролонгированного действия?

Спасибо за внимание!