

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РФ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

ВВЕДЕНИЕ В БИОФАРМАЦИЮ

Учебное пособие

Воронеж
Издательский дом ВГУ
2016

СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение.....	6
2. Фармацевтические факторы и их содержание.....	13
2.1. Физическое состояние лекарственного вещества.....	14
2.2. Простая химическая модификация.....	20
2.3. Вспомогательные вещества.....	21
2.4. Вид лекарственной формы и пути ее введения в организм.....	26
2.5. Технологический процесс.....	29
2.6. Фармацевтические факторы и фармакокинетика.....	31
2.7. Стадии, ограничивающие скорость всасывания лекарственного вещества.....	36
3. Фармацевтические факторы, влияющие на биодоступность препарата.....	37
3.1. Распадаемость.....	37
3.2. Растворение и растворимость.....	38
4. Физико-химические свойства лекарственного вещества.....	40
4.1. Растворимость, рН и всасывание препарата.....	44
4.2. Стабильность, рН и всасывание препарата.....	44
4.3. Размер частиц и всасывание лекарственного вещества.....	45
4.4. Полиморфизм. Сольваты и всасывание препарата.....	45
5. Технологические факторы, влияющие на растворение препарата.....	46
6. Испытания на растворение и высвобождение действующего вещества.....	51
6.1. Условия растворения.....	53
6.2. Фармакопейные методы проведения испытаний растворения.....	56
6.3. Метод вращающейся корзинки (аппарат 1).....	56
6.4. Вращающаяся мешалка (аппарат 2).....	58
6.5. Цилиндр с возвратно-поступательным движением (аппарат 3).....	59
6.6. Метод проточной ячейки (аппарат 4).....	59
6.7. Метод мешалки над диском (аппарат 5).....	59
6.8. Метод цилиндра (аппарат 6).....	60
6.9. Метод диска с возвратно-поступательным движением (аппарат 7).....	60
6.10. Методы испытания таблеток с кишечнорастворимой оболочкой.....	60
6.11. Соответствие требованиям растворения.....	61
6.12. Альтернативные методы испытания на растворение.....	62
6.13. Метод истинного растворения.....	62

1. ВВЕДЕНИЕ

Биофармация занимается исследованием взаимоотношений лекарства и макроорганизма с учетом влияния на биодоступность фармацевтических факторов, к которым относят природу и количество вспомогательных веществ, технологические приемы при производстве, вид лекарственной формы, простую химическую модификацию лекарственных и вспомогательных веществ, их физическое состояние в лекарственном препарате. Биофармацевтическое научное направление, с одной стороны, изучает влияние технологических (фармацевтических) факторов на фармакологическое действие лекарств. С другой стороны, биофармацевтические исследования базируются на изучении процессов всасывания и данных фармакокинетики лекарственных веществ. Следовательно, круг интересов биофармации охватывает широкий комплекс взаимосвязанных проблем, определяющих терапевтическую неэквивалентность лекарственных препаратов, имеющих одни и те же составы, их эффективность. Исходя из сказанного, биофармацию можно разделить на экспериментальную и клиническую. Однако, если рассматривать биофармацию с точки зрения процессов создания лекарств, то она ближе к фармацевтической технологии, и ее наиболее важной задачей является изучение влияния технологических, так называемых переменных факторов, на процессы всасывания лекарственного вещества из лекарственных форм.

Биофармация – наука, изучающая зависимость терапевтического действия лекарственных препаратов на организм от различных факторов (фармацевтических, биологических и др.). Также это научная дисциплина фармации, занимающаяся исследованием влияния физических и физико-химических свойств действующих и вспомогательных веществ в лекарственных препаратах, производимых в различных лекарственных формах, но в одинаковых дозах, на их терапевтический эффект.

Появилась биофармация после установления факторов терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов, то есть лекарственные препараты одного состава, но приготовленные разными фармацевтическими предприятиями, отличались терапевтической эффективностью. Это обусловлено рядом причин: степенью измельченности лекарственных веществ, подбором вспомогательных веществ и различием технологических процессов (так называемых фармацевтических факторов).

В отличие от фармакологии биофармация не изучает механизмы действия и точки приложения лекарственного или вспомогательного вещества. Она исследует исключительно влияние переменных факторов на фармакодинамику и фармакокинетику препаратов.

Учитывая, что терапевтическая эффективность лекарственных препаратов определяется процессами их абсорбции (всасывания), распределения и элиминации (выведения) из макроорганизма, биофармация уделяет особое внимание изучению этих процессов, равно как и влиянию на них физико-химических свойств лекарственных веществ.

Одним из главных вопросов биофармации является биодоступность лекарственных препаратов. Биодоступность опирается на определение скорости и степени всасывания лекарственного вещества, которое становится доступным в месте действия. Поскольку системный кровоток доставляет терапевтически действующий лекарственный препарат к тканям и органам, т. е. к мишени, изменения в биодоступности приводят к изменениям в фармакодинамике и токсичности лекарственного вещества. Основной целью биофармации является регулирование доставки лекарственного вещества из готовой лекарственной формы, при которой будут обеспечены оптимальная терапевтическая эффективность и безопасность для пациента.

Научные исследования биофармации развиваются в следующих направлениях:

- разработка экспериментально-теоретических основ биофармацевтического скрининга;
- изучение влияния фармацевтических и других переменных факторов на процессы высвобождения и всасывания лекарственных веществ из лекарственных форм;
- изучение фармакокинетики лекарственных препаратов для оптимизации состава вспомогательных веществ и способов введения препаратов;
- изучение механизмов биофармацевтических процессов, происходящих при взаимодействии компонентов готовой лекарственной формы с белками и липидами мембран различных клеток;
- разработка высокочувствительных и избирательных методов анализа фармакологически активных субстанций в биологических жидкостях человека и животных;
- поиск новых модуляторов биодоступности;
- создание новых лекарственных форм с заданными биофармацевтическими свойствами, которые должны обеспечивать оптимальную биодоступность действующих веществ;
- изучение биоэквивалентности лекарственных препаратов.

Таким образом, главной целью биофармации как науки является теоретическое и экспериментальное обоснование создания новых лекарственных препаратов и совершенствование имеющихся с учетом повышения их терапевтического эффекта и уменьшения побочного действия на организм.

О том, что имеется огромное количество технических возможностей, которые обладают способностью влиять на увеличение силы воздействия лекарственных препаратов на живой организм было известно еще с древних времен, этими секретами пользовались знахари, шаманы, и т. д. Однако появление такой науки как биофармация в фармацевтической науке относится к 20 веку. Развитие технологии лекарственных препаратов привело к тому, что стали появляться негативные стороны, которые требовали моментального решения и максимально безвредного для живого организма.

Стартовым моментом в создании современных стандартов, направленных на безопасность и эффективность применения лекарственных препаратов, стали стандарты FDA, направленные на предоставление фармацевтическими компаниями производственного направления информации о исследовании токсичности лекарственных препаратов, которые в ближайшее время должны попасть на рынок. Этот стандарт был составлен в 1938 г. после серии событий, первым из которых являлась серия смертельных отравлений так называемым препаратом «эликсир сульфаниламида». Требования к отчету заключались в предоставлении информации не меньше, чем на 3 страницы, по результатам эксперимента, проведенного не менее, чем на 6 крысах, 3 особях мужского пола, и 3 особях женского пола. На тот период времени задача в виде исследования эффективности лекарственных препаратов не стояла, так как главное было нейтрализовать токсичность препаратов, производимых фармацевтическими компаниями.

Следующей предпосылкой к появлению биофармации как науки стала так называемая «талидомидовая катастрофа». После этих событий было решено создать 2 требования. В 1962 г. FDA постановило: компания фармацевтического производства помимо данных о токсичности должна предоставлять информацию об экспериментальной эффективности применения фармацевтических препаратов. Стоит отметить, что данное требование затрагивало не только препараты, которые будут выпущены, но и препараты, которые выпускались до принятия данного требования. В 1938 г. FDA была создана экспертная комиссия, занимавшаяся вопросами рассмотрения результатов эффективности лекарственных препаратов, в основу стандартов легли данные абсорбции *in vivo*. В случае неполного результата, показывающего эффективность лекарственного препарата, фармацевтической компании по производству предлагали сделать еще один эксперимент. Более 1000 лекарственных средств были признаны препаратами, не оказывающими должный эффект, в результате чего была запрещена их продажа.

В 1938 г. принят стандарт о предъявлении результатов экспериментов на токсичность. Но стоит отметить, что данное требование не обязательно

было соблюдать постоянно. Существовал миф о том, что лекарства, имеющие в своем составе идентичные активные части, по показателям эффективности не имеют отличий. В случае выявления терапевтического несоответствия все ссылалось на различия в применении при определении дозы. Вследствие чего во время исследования FDA выяснилось, что доза дигоксина в таблетках одного из производителей варьировалась от 10 до 15 %. В 1970 г. было запланировано опубликовать рекомендации рецептур для применения в процессе производства дженериков, в расчете на то, что при одинаковом составе их эффективность будет идентичной.

Эксперты Америки совместно с FDA и USP, проанализировав имеющиеся сведения, в 60-х гг. 20 столетия сделали выводы, среди которых стоит отметить следующие:

- действующие на тот момент требования не гарантируют идентичность действия лекарственных средств;
- как причина такой разницы были указаны различия в абсорбции лекарственного средства;
- действующие стандарты не подтверждают свою эффективность;
- необходимы новые либо дополнительные стандарты.

Данное несоответствие дало начало биофармации. Ее рождение относят к началу 1960-х гг., считая основоположниками американских ученых G. Levy и J. Wagner.

Биофармация родилась как результат исследований эффективности и безопасности лекарственных препаратов с позиции интегрирования различных научных направлений: технологии, физики, фармакологии, медицины, биохимии и биологии. Сейчас биофармацию определяют как науку, изучающую терапевтическую эффективность лекарственных препаратов в зависимости от физиологического статуса пациента, физико-химических характеристик активных фармацевтических субстанций (АФС), вида лекарственной формы и ее состава, физиологии пути введения и от многофакторного воздействия на активное вещество в процессе производства, хранения, транспортировки и применения лекарственного препарата. Эти фармацевтические факторы, определяющие биоэквивалентность, эффективность и безопасность лекарственных препаратов, были сформулированы в процессе биофармацевтических исследований и к настоящему времени стали фундаментом фармацевтической разработки.

На эффективность лекарственных препаратов влияют следующие факторы.

Наноустройства – применение наночипов в лекарственных препаратах, которые усиливают деятельность тех либо иных веществ и помогают контролировать состояние организма.

Лекарственная форма. В наше время пациенту кажется, что лекарственная форма не потерпела особых изменений, но это не так, из чего состоят данные формы зачастую знают только фармацевтические компании. Исследование в данной области биофармации привело к появлению такого понятия, как СДЛ – система доставки лекарств, появление СДЛ можно отнести к середине 20 столетия.

Вспомогательные вещества. На основании результатов биофармацевтических исследований в настоящее время известно, что индифферентных вспомогательных веществ нет, однако в процессе исследования фармакокинетику, стабильность препарата, выборочность действия, изменило понимание о вспомогательных ингредиентах. Улучшение таких показателей, как дезинтеграция, супердезинтеграция, для того чтобы препарат стал действовать в нужном месте в нужное время, для пролонгирования.

Таким образом, на основании всего вышеперечисленного нами считается, что биофармацию можно интерпретировать и рекомендовать компаниям фармацевтического производства как методическую рекомендацию по производству и увеличению эффективности лекарственных препаратов.

Исследования биофармации учитывают конструктивную разработку готовых лекарственных форм, основанных на следующих факторах: 1) физических и химических свойствах лекарственного вещества; 2) способе применения лекарственного вещества, включая анатомическую и физиологическую природу места введения (например, пероральное, местное, инъекционное, введение имплантата, трансдермального пластыря и т.д.); 3) требуемом фармакодинамическом эффекте (например, немедленной или пролонгированной активности); 4) токсикологических свойствах лекарственного вещества; 5) безопасности наполнителей; 6) влиянии наполнителей и лекарственной формы на доставку лекарственного вещества к месту действия. Препараты, предназначенные для местного действия, разрабатывают с целью прямого фармакодинамического воздействия без оказания влияния на другие органы тела. Такие лекарственные препараты можно применять местно на кожу, вводить в нос, глаза, прямую кишку, наносить на слизистые оболочки, полость рта, горла. Лекарственное средство, предназначенное для местного действия, может вводиться интравагинально, в уретральный тракт, интраназально, в ухо, перорально или на глаза. К лекарственным препаратам, применяемым местно, относятся антибактериальные, противогрибковые, местноанестезирующие вещества, антациды, вяжущие вещества, антигистаминные вещества и кортикостероиды. Тем не менее препараты местного действия могут обладать некоторым системным всасыванием лекарственного вещества.