

УДК 615.015.1:615.015.16: 615.015.4: 615.032

**СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ
БИОФАРМАЦИИ (сообщение 2)***Тихонов А.И., Ярных Т.Г., Шпичак О.С., Тихонова С.А.***Национальный фармацевтический университет, г. Харьков**

Актуальность. Качественное своеобразие современного периода современного периода теории и практики производства препаратов – это создание научно-исследовательских биофармацевтических лабораторий, опирающихся на новейшие фундаментальные открытия не только лекарствоведения, но и других областей естествознания. Краеугольным камнем теории фармацевтического поиска является признание лекарства сложной физико-химической системой, каждый компонент которой обуславливает фармакотерапевтический эффект действующего вещества. Именно лекарство в целом как система, а не только действующее вещество, и является предметом современного фармацевтического эксперимента, выполнение которого осуществляется десятками специалистов в первоклассных лабораториях, задачей которых является создание высокоэффективных лекарственных препаратов, обеспечивающих максимум эффективности и минимум побочных, нежелательных действий активной субстанции – лекарственного вещества.

Возникновение нового биофармацевтического мировоззрения в лекарствоведении было подготовлено полным ходом развития естествознания и окончательного утверждения современного производства лекарственных препаратов, переросшего тесные рамки традиционного фармацевтического мышления, питательную основу которого составили теряющаяся во тьме веков схоластическая традиция аптечного метода приготовления лекарственных форм.

Прогресс естествознания вооружил ученых новыми высокочувствительными инструментальными методами анализа, без которых невозможно обнаружение тонких, подчас интимных взаимодействий в такой сложной системе, каковой является лекарство. С другой стороны, массовое производство генерических фармацевтических препаратов, выпускаемых различными предприятиями на основе фармакопейных критериев в одинаковой дозировке и тождественных лекарственных формах, показало, вопреки традиционной теории, возможность реального различия эффективности идентичных препаратов в одинаковых дозах и лекарственных формах. Это противоречит самому существованию традиционной фармацевтической теории, официальным представлениям и нормирующим документам, и объяснить это явление (названное в литературе феноменом терапевтической неэквивалентности лекарств) с позиций традиционной фармацевтической науки, как уже отмечалось выше, оказалось невозможным.

Таким образом, открытие феномена терапевтической неэквивалентности лекарств привело к фактическому кризису фармацевтической доктрины, выросшей вместе с аптечным способом производства, выход из которого был возможен только на основе принципиальной переоценки всего прошлого

наследия фармации, достижений научно-технической революции и отказа от товароведческого подхода к лекарствам, способам их приготовления, игнорировавшего до самого последнего времени медицинскую значимость всех фармацевтических процессов и операций, всего того, что имеет место при получении препаратов, начиная с выделения действующего вещества и заканчивая получением лекарственной формы на его основе.

Цель работы. Изучение состояния и перспективы развития биофармации в Украине.

Методы исследования. Социологические, статистические, биофармацевтические.

Изложение основных результатов. В этих условиях, зародившиеся в недрах фармации новые теоретические воззрения, основывающиеся на результатах исследования роли переменных факторов лекарственной формы в реализации фармакотерапевтического эффекта лекарственных веществ, объединенные общим термином «биофармация», получили благоприятную почву для своего развития и приложения.

Влияние фармацевтических факторов на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов

Тщательное исследование известных случаев терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов показало, что активность действующего вещества (лекарственного средства), его высвобождение из лекарственной формы и всасывание находятся в тесной зависимости от фармацевтических факторов. Поэтому изучение последних является обязательным с точки зрения биофармации ввиду их существенного влияния на динамику биодоступности лекарственных веществ, стабильности лекарственных препаратов в процессе хранения и многих других показателей.

Все *фармацевтические факторы*, которые оказывают влияние на терапевтическое действие лекарственных препаратов, можно разделить на пять групп:

- физическое состояние лекарственного вещества;
- простая химическая модификация лекарственного вещества;
- вспомогательные вещества (их природа, физическое состояние и количество);
- лекарственная форма и пути ее введения в организм;
- технологический процесс.

Под ***физическим состоянием*** лекарственных веществ понимают:

- *степень измельчения или дисперсность* (величина частиц) лекарственных веществ;
- *полиморфизм лекарственных веществ*;
- *агрегатное состояние* (аморфность, кристалличность, форма и характер кристаллов);
- *физико-химические свойства* (рН, растворимость, оптическая активность, электропроводимость, температура плавления);

- *поверхностные свойства лекарственного вещества* (поверхностное натяжение, фильность и т.д.);
- *степень чистоты* (вид и количество загрязнений, в том числе наличия микроорганизмов, аллергенов, вяжущих веществ и др.).

Физическое состояние лекарственных веществ оказывает влияние на стабильность лекарственного препарата в процессе хранения, терапевтическую эффективность, скорость всасывания, распространения и выведения его из организма.

Наиболее существенно влияют на фармакотерапию степень измельчения и полиморфизм лекарственных веществ.

Измельчение лекарственных веществ – это наиболее простая, но в то же время одна из наиболее важных технологических операций, выполняемая фармацевтом при приготовлении различных лекарственных форм. Дисперсность лекарственного вещества оказывает влияние не только на сыпучесть порошкообразных материалов, насыпную массу, однородность смешивания, точность дозирования. Особенно важно отметить то, что от размера частиц зависит скорость и полнота всасывания лекарственного вещества, а также его концентрация в биологических жидкостях, главным образом в крови, при любых способах его назначения в виде различных лекарственных форм.

Влияние степени измельчения на процесс всасывания особенно ярко проявляется в мазях и суппозиториях, приготовленных на одной и той же основе, но с использованием фракций лекарственного вещества, размер частиц которого заметно отличается.

Например, А. И. Тенцова установила, что высвобождение сульфаниламидов, преднизолона, гидрокортизона, салициловой кислоты из мазей и их всасывание через кожу находятся в прямой зависимости от размеров частиц. В. М. Грецкий доказал, что стрептоцид, норсульфазол, анестезин, измельченные до 5 – 18 мкм, всасываются из мазей через кожу кроликов в значительно больших количествах по сравнению с веществами, измельченными до 150 – 180 мкм.

Однако *выбор степени измельчения лекарственного вещества* должен быть научно обоснован. Нельзя считать оправданным стремление получить в каждом случае микронизированный порошок, поскольку в ряде ситуаций резкое уменьшение размеров частиц лекарственного вещества может вызвать инактивацию вещества, быстрое выведение его из организма или может проявиться нежелательное (токсическое) действие на организм, а также снижение стабильности препарата.

Таким образом, лекарственное вещество в лекарственном препарате должно иметь оптимальную степень измельчения, от которой зависит его биодоступность.

Биофармация уделяет серьезное внимание изучению фактора простой химической модификации, поскольку учет его влияния на фармакокинетику лекарственных веществ позволяет значительно повысить эффективность

лекарственного вмешательства, уменьшить расход лекарственных препаратов, резко повысить стабильность многих лекарственных веществ и их препаратов.

На основании биофармацевтических исследований доказано: *произвольная замена какого-либо иона в молекуле лекарственного вещества, исходя из чисто технологических или экономических соображений, недопустима.*

На протяжении всей многовековой истории фармации *вспомогательные вещества* рассматривались как индифферентные вещества в фармакологическом и химическом отношениях, выполняющие роль формообразователей. Они добавлялись к лекарственным веществам с целью придания им соответствующей формы, удобной для применения, транспортировки и хранения. В производстве лекарственных препаратов использовались наиболее доступные и дешевые вещества. При этом не учитывалось влияние природы и количества вспомогательных веществ на терапевтическую активность лекарственного вещества.

Вместе с тем ни один фармацевтический фактор не оказывает столь существенного и сложного влияния на действие лекарственного препарата как вспомогательные вещества. Биофармация впервые дала научное обоснование применению вспомогательных веществ и показала полнейшую несостоятельность эмпирического отношения к ним, унаследованного фармацией еще из далекого прошлого. Исследования в области вспомогательных веществ были настолько значительны и революционны, что на этом основании некоторые ученые определили биофармацию как науку, изучающую влияние вспомогательных веществ на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов.

Благодаря биофармацевтическим работам было установлено, что *вспомогательные вещества – это не индифферентная масса*, используемая в чисто технологическом отношении. Они обладают определенными физико-химическими свойствами и в зависимости от природы субстанции *могут усиливать, снижать, изменять характер действия лекарственных веществ* под влиянием различных причин и сочетаний (комплексообразования и адсорбции, молекулярных реакций и так далее), в результате чего может резко изменяться скорость и полнота всасывания лекарственного препарата. Взаимодействие между лекарственными и вспомогательными веществами происходит как в процессе приготовления лекарственных препаратов, так и в процессе их хранения.

Вспомогательные вещества бывают природного, синтетического и полусинтетического происхождения. При приготовлении лекарственных форм они могут выполнять различные функции: растворителей, солюбилизаторов, стабилизаторов, ПАВ, загустителей, эмульгаторов, консервантов, корригентов, красителей и т.д.

К таким веществам относятся: крахмал, глюкоза, вода очищенная, спирт этиловый, вазелин, масло какао, тальк, бентониты, аэросил, парафин, пшеничная мука, полиэтиленоксиды, различные производные целлюлозы и др.

Таким образом, разнообразие свойств лекарственных и вспомогательных веществ и стремительный рост их ассортимента обязывают специалиста отказаться от попыток превращения любого вспомогательного материала в универсальный, применяемый с любым лекарственным веществом.

Многочисленными исследованиями о *влиянии лекарственной формы* на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов установлено, что оптимальная активность лекарственного вещества достигается только при его назначении в рациональной лекарственной форме. Кроме того, в этом случае можно избежать многих побочных эффектов лекарственных препаратов на организм.

Фармакокинетика изучает качественные и количественные изменения лекарственных веществ в биожидкостях и органах, охватывая этапы всасывания, распределения, биотрансформации и выведения лекарственных веществ из организма. Биофармация, в отличие от фармакокинетики, изучает исключительно условия осуществления этих процессов.

В настоящее время современные биофармацевтические исследования направлены на установление зависимости между фармакокинетическими характеристиками препаратов и выбором его физико-химических параметров, лекарственной формы и пути введения, вспомогательных веществ и технологического процесса. Роль фармакокинетики в разработке лекарственных препаратов, а также фармакодинамические и фармакокинетические аспекты лекарственных средств всесторонне освещены в работах таких ученых, как Н. Я. Головенко, А. И. Тенцова, А. Д. Назаров, В. В. Чистяков, В. А. Горьков, F. Kozjek, S. Primožic, E. Zathurecky, P. G. Welling, J. T. Dolusio и др.

Для того, чтобы лекарственный препарат оказал терапевтический эффект, необходимо лекарственное вещество доставить в те органы и ткани, в которых осуществляется его фармакологическое действие. К пораженному патологическим процессом органу лекарственного вещества доставляется посредством транспортной системы – крови. Чтобы попасть в транспортную систему из клетки ткани, лекарственное вещество должно пройти определенный путь, который зависит от способа введения лекарственного препарата в организм.

Высвободившееся лекарственное вещество достигает поверхности всасывания путем диффузии. Процесс всасывания осуществляется с помощью пассивной диффузии, активного транспорта вещества с белками организма или путем цитоза. Всасываемость лекарственных веществ зависит от структуры *клеточной мембраны*.

Следовательно, лекарственный препарат в организме претерпевает физико-химические и биохимические превращения с образованием более полярных (водорастворимых) метаболитов, которые легче выводятся.

Таким образом, в общей схеме молекулярного дизайна и изучении нового лекарственного средства необходимо комплексно учитывать механизмы взаимодействия «лиганд – биологическая мишень» и процессы его метаболизма в организме.

Выводы

4. Изучено современное состояние биофармации в Украине и перспективы её развития.
5. Тщательное исследование известных случаев терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов показало, что активность действующего вещества (лекарственного средства), его высвобождение из лекарственной формы и всасывание находятся в тесной зависимости от ряда фармацевтических факторов, изучение которых является обязательным с точки зрения биофармации ввиду их существенного влияния на динамику биодоступности лекарственных веществ, стабильности лекарственных препаратов в процессе хранения и многих других показателей.
6. Установлено, что лекарственное вещество в лекарственном препарате должно иметь оптимальную степень измельчения, от которой зависит его биодоступность.
7. Многочисленными исследованиями о влиянии лекарственной формы на терапевтическую эффективность лекарственных препаратов установлено, что оптимальная активность лекарственного вещества достигается только при его назначении в рациональной лекарственной форме.

Список литературы

1. **Биофармация:** Учеб. для студ. фармац. вузов и фак. / А. И. Тихонов, Т. Г. Ярных, А. И. Зупанец, О. С. Данькевич, Е. Е. Богуцкая, Н. В. Бездетко, Ю. Н. Азаренко; Под ред. А.И. Тихонова. – Х.: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2003. – 240 с.
2. **Біофармація** : підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. навч. закл. IV рівня акредитації / О.І. Тихонов, Т.Г. Ярних, І.А. Зупанець та ін.; За ред. О. І. Тихонова. – Х.: НФаУ : «Золоті сторінки», 2010. – 240 с.
3. **Практикум** по биофармации. Учеб. пособ. для студентов вузов. / А.И. Тихонов, Е.Е. Богуцкая, Т.Г. Ярных и др.; Под ред. А.И. Тихонова. – Харьков: Изд-во НФаУ: Золотые страницы, 2003. – 96 с.
4. **Biopharmaceutics.** Tutorial: Practical course for English students of specialty «Pharmacy» / A.I. Tikhonov, Ye.Ye. Bogutskaya, T.G. Yarnykh, A.M. Kotenko, O.A. Garkavtseva; Edited by A.I. Tikhonov. – Kharkiv: NUPh; Original, 2011. – 80 p.
5. **Biopharmaceutics.** Lectures for English students of the speciality «Pharmacy»: a handbook for the out-of-class work of students / A.I. Tikhonov, T.G. Yarnykh, A.B. Yuryeva, L.N. Podorozhna, S.S. Zuykina; Edited by A.I. Tikhonov. – Kharkiv: NUPh; Original, 2011. – 140 p.