

БИОЛОГИЧЕСКАЯ ФАРМАЦИЯ — СОВРЕМЕННАЯ ТЕОРИЯ ОПТИМАЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛЕКАРСТВ

И.М.Перцев, И.А.Зупанец

Украинская фармацевтическая академия

Ключевые слова: биодоступность; терапевтическая неэквивалентность; вспомогательные вещества; технологические процессы

Рассмотрены основные положения биологической фармации — современной теории производства лекарств, направленные на повышение их эффективности и снижение возможных нежелательных воздействий на организм. Обоснована медицинская значимость технологических факторов: физического состояния (влияние полиморфных модификаций, дисперсности, оптических, электрофизических и др. характеристик) лекарственной субстанции, природы и количества вспомогательных веществ, вида лекарственной формы, технологических приемов и аппаратуры, используемых в производстве лекарств. Открытие феномена “терапевтической неэквивалентности лекарств” ускорило развитие их стандартизации на всех этапах создания (разработки состава, экспериментального изучения, клинической апробации), производства, продвижения от производителя до потребителя, включая применение в медицинской практике.

В середине 20 столетия бурное развитие естествознания и промышленного производства с его мощной научно — исследовательской базой позволило открыть явление терапевтической неэквивалентности лекарств, которые полностью отвечали требованиям фармакопеи и другим спецификациям, содержали равные количества лекарственных субстанций в виде тождественных лекарственных форм, но отличались только методами приготвления или видом входящих вспомогательных веществ.

Открытое экспериментально и подтвержденное в условиях клиники явление биологической неэквивалентности лекарств [5] потребовало принципиальной переоценки традиционной фармацевтической концепции, которая учитывала, в основном, мелкосерийное производство лекарств и использовала товароведческий подход к оценке их качества. Лекарство рассматривалось как простая механическая смесь дейст-

вующих и вспомогательных веществ, а его технология не учитывала явлений, протекающих в процессе приготовления и хранения.

Промышленное производство лекарств, получившее новый импульс развития и новые теоретические воззрения на лекарство, как продукт сложных технологических процессов, потребовало создания собственной фармацевтической научной базы и внедрения в производство новейших аналитических исследований, способных регистрировать все изменения, протекающие в процессе приготовления и хранения лекарств, начиная от синтеза действующей субстанции и заканчивая готовым лекарственным препаратом. Только новая биофармацевтическая концепция, базирующаяся на точном научном эксперименте, смогла объяснить влияние многочисленных технологических (фармацевтических) операций (приемов) на терапевтическую эффективность лекарства, обосновать

их медицинскую (биологическую) значимость [7].

Изучение влияния указанных технологических факторов на биологическую доступность лекарств стало предметом рассмотрения новой научной дисциплины — биофармации, которая, благодаря своей научной динамичности, к 70-тым годам текущего столетия сформировалась в современную фармацевтическую теорию, изучающую взаимоотношение лекарств, как особой физико-химической системы и макроорганизма, как биологической системы с учетом влияния на биодоступность технологических факторов.

Анализ мировых достижений в области биофармации позволяет сформулировать следующие направления этой научной дисциплины:

- ✓ исследование влияния “простой химической модификации” и физического состояния лекарственного вещества на процессы его высвобождения и всасывания, а также стабильность и другие свойства лекарственного препарата;
- ✓ исследование влияния природы и количества вспомо-

гательных веществ на биодоступность и стабильность лекарств;

- ✓ исследование влияния вида лекарственной формы на фармакокинетику лекарственного вещества, включенного в её состав;
- ✓ исследование влияния технологических процессов и способа приготовления на эффективность и свойства лекарственных препаратов.

В связи с тем, что биофармацевтические исследования базируются на знании процессов всасывания веществ и использования методик фармакокинетики, естественно, что эти исследования также включаются в сферу заинтересованности биофармации (клинической биофармации).

Таким образом, круг интересов биофармации охватывает широкий комплекс взаимосвязанных проблем, определяющих эффективность лекарственной терапии. Однако с точки зрения производства лекарств наиболее важной задачей биофармации является изучение влияния переменных технологических факторов на основное свойство лекарства — биодоступность или лечебную эффективность.

Первичной лечебной активностью любого лекарственного вещества является его химическое строение и обусловленные им физико-химические свойства. Однако на фармакодинамику субстанции существенное влияние оказывают и "вторичные" свойства, приобретенные в результате направленного технологического вмешательства при приготовлении лекарственного препарата, например, изменении степени дисперсности, сочетании со вспомогательными веществами, приготовлении оптимальной лекарственной формы [7]. Поэтому изучение влияния переменных технологических факторов на биодоступность лекарственных веществ, их стабильность в процессе хранения лекарства и другие показатели является совершенно обязательным. Рассмотрим этот вопрос на конкретных примерах.

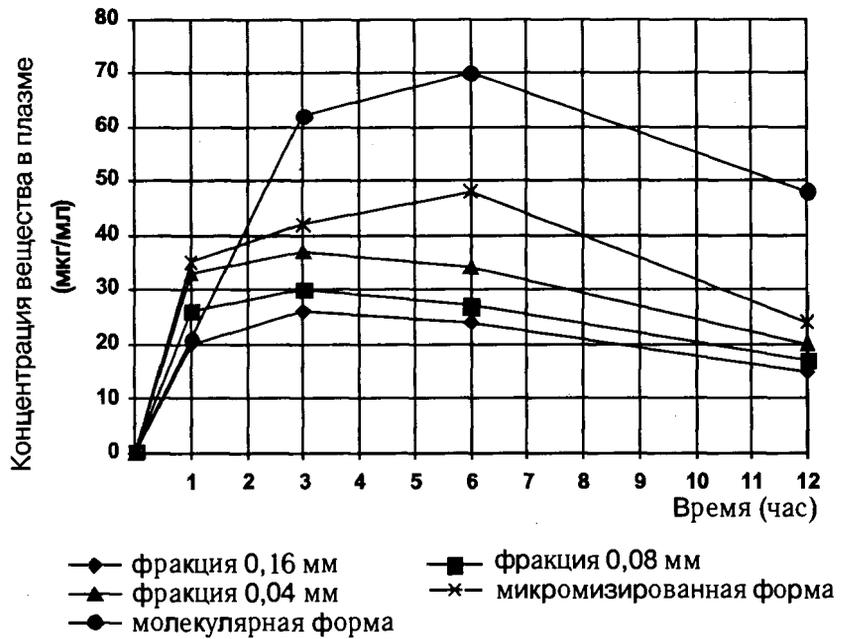


Рис. 1 Влияние степени дисперсности левомицетина на кинетику всасывания из мази на вазелиновой основе

В литературе химическое состояние вещества очень часто описывается как "простая химическая модификация". Под этим термином понимают использование лекарственных и вспомогательных веществ в виде оснований, кислот, различных солей и других соединений, например, пенициллины, кодеин основание и кодеин фосфат, альгиновая кислота и её натриевая и кальциевая соли и т.д. Поскольку у них полностью сохраняется ответственная за фармакологический эффект часть молекулы, то ранее в фармакотерапии разрешалась замена одного вещества другим. Однако применение различных простых модификаций лекарственных субстанций в условиях клиники показывает различные результаты, проистекающие из разницы их фармакокинетики. Так, все пенициллины в основе молекулы имеют б-аминопенициллиновую кислоту, обуславливающую antimicrobное действие, но в клиническом отношении отличаются быстротой, наступлением и продолжительностью антибактериального действия, эффективностью при различных путях введения, способностью накапливаться в различных органах и тканях, а также активностью в отношении различных микроорганизмов.

Аскорбиновая кислота и аскорбинат натрия сохраняют основную функцию витамина С, но последний обладает способностью изменять электролитный баланс организма в большей степени и угнетает функцию инсулярного аппарата у больных сахарным диабетом.

Хинин в медицинской практике может быть использован в виде хинина сульфата (растворимость 1:800), хинина хлорида (растворимость 1:34) и хинина бромида (растворимость 1:16). При сохранении основного действия хинина его соли будут иметь разную кинетику всасывания.

Отсюда следует вывод о недопустимости произвольной замены лекарственных веществ, что иногда диктуется чисто технологическими или экономическими соображениями. Учет влияния "простой химической модификации" в практике позволяет повысить эффективность лекарственного вмешательства, уменьшить расход лекарств, повысить их стабильность.

С биофармацевтической точки зрения, при производстве лекарств очень важно уделять внимание физическому состоянию вещества, например, полиморфизму, степени дисперсности, агре-

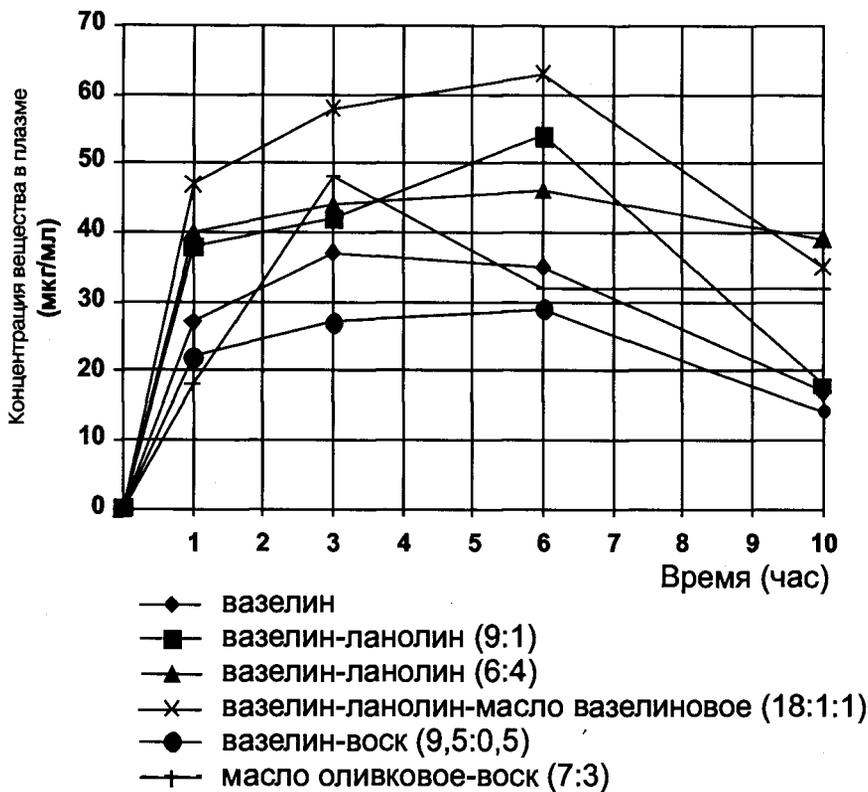


Рис. 2. Кинетика всасывания левомицетина из мазей на различных гидрофобных мазевых основах

гатному состоянию, форме кристаллов, фильности, оптической активности и др. Эти характеристики обуславливают поверхностные свойства исходных веществ и могут явиться причиной терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов, проявления ими побочного действия.

Полиморфные модификации одного и того же вещества обладают различной растворимостью, температурой плавления, стойкостью к окислению и другим деструктивным процессам, имеют неодинаковую скорость абсорбции, а также стабильность в лекарственных препаратах.

Знание этих процессов, рациональное использование технологических приемов в сочетании со вспомогательными веществами позволяет изменять эти процессы в нужном направлении, получать модификации веществ с большей активностью и стабильностью.

Степень измельчения лекарственного вещества предопределяет полноту и степень его всасывания [1, 3]. Установлена фармакотерапевтическая значимость сте-

пени измельчения для антибиотиков (см. рис. 1), сульфаниламидов, салицилатов, стероидов, производных фурана и многих других. На фармацевтических предприятиях внедрено микронизирование, что повысило эффективность лекарственной терапии с использованием меньших доз лекарственных субстанций, например, ацетилсалициловой кислоты, дигоксина, гризеофульвина и др.

Степень измельчения вещества может оказывать влияние и на величину проявления побочного действия. Например, при приеме ацетилсалициловой кислоты в желатиновых капсулах (величина частиц около 1680 мкм) наблюдаются более частые и более интенсивные кровотечения, чем при использовании мелкого (около 125 мкм) порошка, что объясняется более быстрым растворением вещества в желудке и меньшим раздражением слизистой оболочки.

Все это обусловило строгую регламентацию размера частиц вещества, учета наличия его опти-

ческой активности и других свойств при разработке НТД на лекарственные препараты.

Современная биофармацевтическая концепция требует строгого учета влияния вспомогательных веществ на биодоступность лекарственных субстанций. Вспомогательные вещества рассматриваются как активные компоненты лекарственных систем, способные взаимодействовать с лекарственной субстанцией, изменять скорость и полноту их всасывания и таким образом существенно влиять на эффективность лекарственной терапии. Отсюда одна из главных задач биофармации — изучение и учет этого влияния на фармакокинетику лекарственного вещества и стабильность лекарственной системы. Так, твин-80 ускоряет всасывание витаминов А, Д, Е. В присутствии полиэтиленоксида резко замедляется абсорбция фенобарбитала, не изменяется в случае других барбитуратов и увеличивается всасывание левомицетина в десятки раз. Биодоступность ацетилсалициловой кислоты увеличивается в присутствии твина-80, норсульфазола — мочевины, а салициламида — поливинилпирролидона.

Особенно сильное влияние вспомогательных веществ [1, 2, 3, 4] на терапевтическую эффективность отмечается в таких лекарственных формах, как мази и суппозитории, где на их долю приходится 90% и более (см. рис. 2 и 3). Анализ экспериментальных данных, в том числе и собственных, показывает, что главная роль вспомогательных веществ сводится к модификации фармакокинетики лекарственных веществ и только затем — к роли формообразователей. Такой подход при создании новых лекарств позволяет в большей степени обеспечивать селективность действия лекарственных веществ, уменьшать или полностью устранять побочное действие лекарств, повышать их стабильность. Только при научно обоснованном применении вспомогательных веществ удастся обеспечить необходимое действие лекарства.

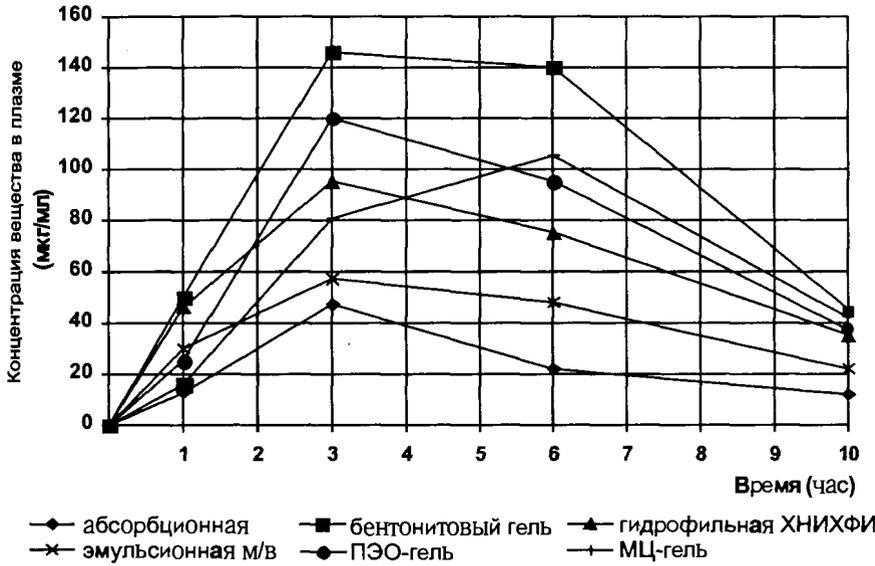


Рис. 3. Кинематика всасывания левомицетина из мазей на различных гидрофильных мазевых основах

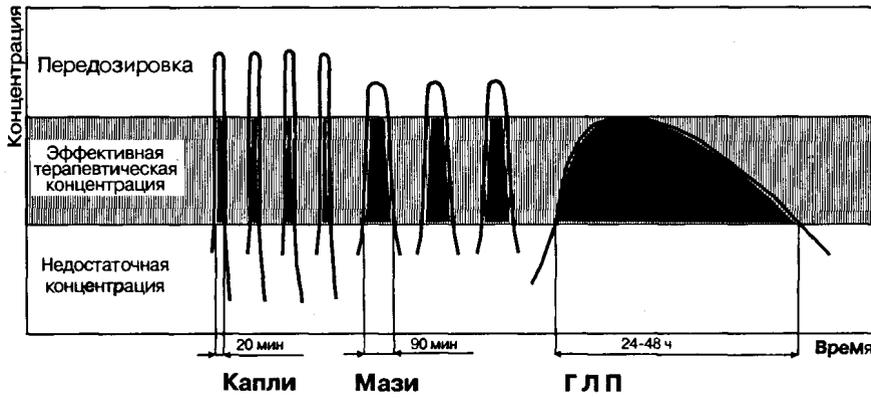


Рис. 4. Влияние вида лекарственной формы на терапевтическую эффективность лекарств

Биофармацевтические исследования показали существенную зависимость от вида лекарственной формы не только терапевтической эффективности лекарственной субстанции, но и развитие нежелательных реакций организма на введенное лекарство [3, 6]. Нередки случаи, когда лишь заменой вида лекарственной формы удается достичь желаемого результата, избежав при этом побочного действия лекарства. Например, применением суппозитория с индометацином вместо таблеток или применением инъекционных растворов и суппозитория вместо пероральных лекарственных форм с некоторыми сердечными гликозидами. Вид лекарственной формы предопределяет путь введения лекарствен-

ного препарата, время его лечебной эффективности, наличие возможной передозировки, условия хранения, стабильность и другие характеристики. Это наглядно демонстрируют данные о различных видах офтальмологических лекарственных форм, представленных на рис. 4.

Сравнивая глазные капли, мази и полимерные пленки можно отметить, что главным недостатком капель и мазей является низкая лечебная эффективность по сравнению с пленками, необходимая концентрация вещества обеспечивается непродолжительно, возможна передозировка, необходимо проводить большое количество инстилляций и т.д. Только со становлением биофармации вид лекарственной формы приобрета-

ет подлинно научно обоснованную значимость как структурной единицы фармакотерапии.

Биофармация дала теоретическое обоснование и технологических процессов (приемов) с точки зрения их влияния на фармакокинетику лекарственных веществ в сложной лекарственной системе. Способы приготовления лекарств в значительной степени влияют на скорость высвобождения, интенсивность и полноту всасывания лекарственных веществ. Продолжительность терапевтического действия лекарственной субстанции зависит от времени ее пребывания в биожидкости или времени контакта с тканями (при местном применении). Например, изменяя вязкость глазных капель путем добавления к раствору высокомолекулярных соединений можно увеличить их адгезивную способность. Так, глазные капли с пилокарпина гидрохлоридом, гоматропина гидробромидом и др. веществами, приготовленные на 1% растворе метилцеллюлозы, удерживаются на поверхности роговицы глаза в течение 60 мин., а приготовленные на дистиллированной воде — 6 мин.

Использование в фармацевтическом производстве процесса покрытия поверхности таблеток, драже, гранул оболочками различного состава позволяет, с одной стороны, избежать раздражающего действия лекарственных веществ на слизистую, а с другой стороны, защитить субстанцию от деструктивного воздействия желудочного сока (например, эритромицина основания). Подбор состава оболочки позволяет локализовать место высвобождения лекарственной субстанции из таблетки, например, в желудке или кишечнике, что имеет важное значение при применении слабительных или глистогонных средств. Кроме того, позволяет получить лекарственные препараты пролонгированного действия.

ВЫВОДЫ

Задачей биофармации является максимальное повышение эффективности лекарств и снижение до минимума возможного не-

желательного их действия на организм, что совпадает с требованиями современной клинической фармации.

Открытие явления терапевтической неэквивалентности лекарств не только послужило тол-

чком к развитию биологической фармации, но сообщило импульс исключительной силы к развитию обязательной стандартизации лекарств на всех этапах: разработки состава и изучения лекарств в условиях лаборатории (GLP),

их клинической апробации (GCP), производства (GMP), продвижения готовой продукции до потребителя (GDP), а также правильного их медицинского использования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жогло Ф., Возняк В., Попович В. та ін. Допоміжні речовини та їх застосування в технології лікарських форм: Довідковий посібник. — Львів. держ. мед. ун-т, 1996. — 95 с.
2. Нагорний В.В., Голозкін В.О., Кечин І.Л. //Фармац. журн. — 1994. — №3. — С. 85-88.
3. Перцев І.М. //Хим.-фарм. журн. — 1977. — №1. — С. 101-105.
4. Перцев І.М., Даценко Б.М., Гунько В.Г. та ін. //Клінічна фармація. — 1997. — Т. 1, №1. — С. 28-31.
5. Рудик Ю.С., Жмура О.В. //Клінічна фармація. — 1999. — Т. 3, №1. — С. 91-95.
6. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. — М.: Медицина, 1974. — 336 с.
7. Технология лекарственных форм / Под ред. Т.С.Кондратьевой. — М.: Медицина, 1991. — Т. 1. — 496 с.

Адрес для переписки: 310002, г. Харьков,
ул. Пушкинская, 53. Тел. (0572) 45-00-86.
Украинская фармацевтическая академия

Поступила в редакцию 31.05.1999 г.

Інформаційне повідомлення Центру побічної дії ліків Державного науково-експертного центру лікарських засобів МОЗ України

Про побічну дію препарату “Метотрексат” (табл. по 0,0025 г) виробництва компанії “EBEWE” (Австрія)

У хворої 45 років з ревматоїдним поліартритом серонегативним II ст. після включення в комплексну фармакотерапію (одночасно пацієнтка отримувала піроксикам, діалон) метотрексату (0,0025-0,005 г перорально на добу) на 14 день розвинулась алопеція. До госпіталізації хвора нерегулярно (по 7,5 мг на тиждень) приймала метотрексат на протязі останніх років. Відміну або корекцію дози метотрексату не проводили. Стан хворої (у зв'язку з побічною дією) через тиждень залишався без змін.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Центральної клінічної лікарні м.Києва.