

УДК 615.015.1:615.015.16:615.015.4:615.032

ОЦІНКА БІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ФАКТОРІВ ПРИ РОЗРОБЦІ ТА ВИРОБНИЦТВІ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Половко Н.П., Вишневська Л.І., Шпичак О.С.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Вступ. На сьогоднішній день *біофармація*, як наука посідає провідне місце серед фармацевтичних дисциплін, оскільки дослідження з біофармацевтичною направленістю, що проводились в лабораторних умовах протягом останніх десятиліть є вкрай необхідними в процесі фармацевтичної розробки лікарських препаратів та мають як теоретичне, так і практичне значення для сучасної фармацевтичної науки в цілому. За дослідженнями російських вчених (М. Гороховцева, Є. Шацького, М. А. Засецького, А. І. Тенцової, І. С. Ажгіхіна, М. Т. Алюшина та ін.) терапевтична дія біологічно активної субстанції лікарського засобу проявляється за рахунок фізичних, хімічних та фізіологічних факторів. Глибокі експериментальні та клінічні дослідження у напрямку впливу фармацевтичних факторів на терапевтичну дію лікарських субстанцій не проводились, тому, до середини ХХ століття критеріями оцінки якості лікарських препаратів вважались лише товарознавчі показники, такі як вміст діючих речовин, твердість, плавкість, розчинність та ін.

З використанням спеціальних і точних методів досліджень, вперше на рубежі 50–60-х років минулого століття дослідники отримали дані, що характеризують біологічну роль фармацевтичних факторів. Вважалось, що саме не лікарська речовина, а власне кінцевий результат – лікарський препарат як хімічна система відповідає за терапевтичну дію розроблюваного лікарського препарату [7, 9, 10].

Загальна концепція біофармацевтичної науки вперше була відображена в працях Y. Levy і Y. Wagner, 1961 р. (США), яка полягала у тому, що лікарський засіб за всією сукупністю властивостей здатний впливати на певні процеси в організмі, а «ліки» є складною фізико-хімічною системою, що являють собою сукупність лікарських речовин і фармацевтичних факторів. Завдяки даній теорії новому науковому напрямку було присвоєно назву «*біофармація*», а її предметом вивчення в першу чергу стало саме дослідження біологічної значущості фармацевтичних факторів та з'ясування їх впливів на процеси абсорбції лікарських речовин (Wagner, 1971) [1].

Що ж стосується практичних експериментальних біофармацевтичних досліджень, то в кінці минулого століття, як критерії з оцінки якості ліків було запропоновано нові тести, такі як швидкість вивільнення діючої речовини з лікарської форми, швидкість розчинення, оцінка біологічної доступності та ін., основою яких є достовірне визначення кінетики розчинення *in vitro* і визначення рівня концентрації препарату в біологічних рідинах *in vivo*.

Згідно теоретичних положень та експериментальних підтверджень, розробка і виробництво сучасних лікарських препаратів повинні ґрунтуватись на підставі ретельно підібраних специфічних змінних факторів (лікарська форма,

допоміжні речовини, технологія виробництва та ін.) з урахуванням всебічного їх впливу на терапевтичну активність та побічну дію досліджуваного препарату [6]. Тому, вибір оптимальних фармацевтичних факторів для надання лікарському препарату найбільш раціональних фармако-технологічних, фізико-хімічних та споживацьких властивостей і є у даному сенсі основним завданням біофармації та повинен бути направлений на біофармацевтичні дослідження з вивчення взаємовпливу лікарського препарату як хімічної системи і макроорганізму, так і як біологічної. У зв'язку з цим, метою даних досліджень є пошук шляхів підвищення терапевтичної активності препаратів та зменшення їх побічної дії з урахуванням фармацевтичних факторів.

Мета роботи. Оцінка біофармацевтичних факторів у процесі фармацевтичної розробки та виробництва нових лікарських засобів.

Методи дослідження. Біофармацевтичні, біологічні, математичні, аналітичні.

Основний зміст роботи. Термін «фармацевтичні фактори» набув широкого застосування після підтвердження експериментально проведеними клінічними дослідженнями даних про істотну залежність ефективності лікарських засобів від методів їх отримання. Однак, у сучасній науці поняття «фармацевтичні фактори» буквально не поширюється на усі технологічні процеси, що протікають при розробці та виробництві лікарських препаратів, а лише на ті, для яких вже беззаперечно встановлено їх вплив на терапевтичну активність лікарського препарату. З цього випливає визнання біологічної та медичної значущості за всіма процесами виготовлення і призначення ліків, починаючи від його синтезу, вибору того чи іншого хімічного варіанту (сіль, етер та ін.), використання відповідної поліморфної форми і закінчуючи вибором лікарської форми і шляхів її введення.

Вивчення процесів всмоктування і біотрансформації препаратів, що виробляються у більшості європейських держав [9, 10], показало, що на їх інтенсивність особливо впливають фізико-хімічні властивості лікарських та природа допоміжних речовин, технологічні операції в процесі виробництва лікарських препаратів, вид лікарської форми та ін., тобто група чинників, які мають істотне значення, перш за все, при розробці лікарських препаратів на основі нових лікарських субстанцій, а також і в процесі вдосконалення технології вже відомих в медичній практиці лікарських засобів.

Фізико-хімічні властивості лікарських субстанцій обумовлюють наявність стереоізомерів і поліморфних модифікацій, ступінь подрібнення активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ), розчинність, поліморфізм (або кристалічний поліморфізм) тощо. Останнє представляє собою здатність сполуки у твердому стані знаходитися у різних кристалічних формах, маючи при цьому такий самий хімічний склад, але різні фізико-хімічні властивості [3, 4]. Кожна з поліморфних модифікацій є стійкою при певних зовнішніх умовах (температурі, тиску, вологості, рН середовища та ін.).

Дослідження поліморфізму лікарських речовин беруть свій початок наприкінці 30-х років минулого століття. На даний час поліморфні модифікації

виявлені більш ніж у 70 % лікарських речовин різних фармакологічних груп препаратів [1, 10]. Їх утворення зазвичай відбувається при заміні розчинників, зміні параметрів сушіння, тиску пресування, зміні рН у рідких середовищах. Поліморфні зміни лікарських речовин часто стають причиною зміни розчинності, швидкої інактивації лікарських препаратів, зміни їх біодоступності і токсикологічних характеристик. Є також відомості про те, що виготовлення лікарських препаратів без урахування поліморфних модифікацій субстанції є однією з причин терапевтичної нееквівалентності препаратів від різних виробників [1].

У зв'язку з важливим значенням даного явища, до низки світових державних фармакопей [8], у тому числі й до Державної фармакопеї України 2-го видання [3], було введено загальні монографії щодо поліморфізму лікарських речовин. При детальному вивченні синтезованих лікарських препаратів було встановлено, що у більшості випадків продуктами синтезу є рацемічні суміші ізомерів, які мають різну просторову конфігурацію і різне число площин симетрії, а молекули і сполуки, структури яких виявляють дзеркальну ізомерію, прийнято називати *хіральними* [4].

Співвідношення рацемічних форм у сполуках звичайно може бути змінено за рахунок створення належних спеціальних умов, однак цей шлях є досить трудомістким і дорогим. Але, на наш погляд, ступінь значущості цього явища переоцінити важко, оскільки часто просторові ізомери різко відрізняються своїми властивостями. Причиною таких відмінностей може бути стереоспецифічність, тобто взаємодія певним чином орієнтованих в просторі молекул речовини з рецепторами, відповідальними за фармакологічну дію лікарських засобів.

Існує значна кількість лікарських препаратів, для яких розподіл рацемічних сумішей має принципове значення. Перш за все, це стосується β -блокаторів (атенололу), блокаторів кальцієвих каналів (верапамілу), засобів, що впливають на центральну нервову систему (ЦНС), зокрема кетаміну, антигістамінних препаратів та ін. Разом з тим, у ряді випадків рацемічні суміші є високоефективними препаратами, які мають низьку токсичність і належну стабільність при їх зберіганні.

Крім поліморфних форм при розробці лікарських засобів значну роль відіграють й інші фактори: ступінь подрібнення, розчинність, допоміжні речовини, технологічний процес та лікарська форма, за рахунок яких формується певний алгоритм взаємопов'язаних етапів, що дозволяють з високим ступенем ймовірності отримати високоякісні лікарські препарати [6].

На перших етапах фармацевтичної розробки лікарських препаратів передбачається вивчення структурно-механічних, фізико-хімічних та фармако-технологічних властивостей АФІ, а також впливу фізико-хімічних факторів (температури, рН середовища розчинення, форми і розмірів частинок кристалічної або аморфної структури, розчинності та інших) на збереження властивостей, що забезпечують очікувану фармакологічну дію [6].

У зв'язку з цим, важливим є прийняття рішення про вибір можливих лікарських форм і формоутворювальних компонентів. Далі проводиться математичне моделювання підібраних композицій, визначення оптимального складу і кількості допоміжних речовин, що дозволяє отримати технологічно якісні лікарські форми з точки зору їх відповідності до вимог відповідної нормативно-технічної документації. Крім того, необхідним є проведення дослідження впливу технологічних факторів на якість препарату, що розробляється. Критеріями оцінки на даному етапі можуть бути технологічні характеристики лікарської форми, а результатом досліджень є декілька варіантів композицій, які включають різні за якістю і кількістю допоміжні речовини, і кілька варіантів технології з різними умовами сушіння, пресування, фільтрування, змішування та ін. [6].

Для одержаних експериментальних зразків, які відповідають фармакопейним вимогам, далі необхідно вивчати з точки зору біофармації їх фармакологічну ефективність в лабораторних умовах методами *in vitro* та *in vivo*. Критеріями оцінки на даному етапі є швидкість розчинення, визначення ступеня і швидкості настання фармакологічного ефекту при співставленні розроблених модельних композицій у порівнянні з АФІ і референтними препаратами. Відібрані на даному етапі модельні зразки далі повинні піддаватись поетапному вивченню стабільності в процесі зберігання, а також впливу різних видів упаковки та умов на збереження відповідних властивостей, отриманих в процесі фармацевтичної розробки. Отримані в ході проведення досліджень результати знаходять відображення в проектах розроблених відповідних нормативно-технічних документів (методики контролю якості, монографії до ДФУ, технологічні регламенти, технологічні інструкції та ін.). Відповідний алгоритм є лише складовою загальної схеми фармацевтичної розробки нового лікарського препарату, однак саме на даному етапі вкрай необхідним є врахування біофармацевтичних аспектів.

Дослідження фармацевтичних, фармако-терапевтичних і токсикологічних властивостей розроблених лікарських препаратів завершуються їх державною реєстрацією, що є дозволом до застосування в медичній практиці. Розроблені склади та технологія препаратів, які забезпечують їх терапевтичну ефективність і стабільність в процесі транспортування і зберігання при їх впровадженні у промислове виробництво, досить часто зазнають певних змін. Тому, на етапах впровадження у промислове виробництво, особливо важливим є розуміння необхідності дотримання усіх технологічних параметрів та урахування контрольних точок, встановлених в процесі технологічного виготовлення та розробки в цілому. Перш за все це стосується як складів і співвідношення інгредієнтів, так і дотримання технологічних аспектів виробництва.

Особливе місце в промисловому виробництві лікарських препаратів посідають так звані відтворені препарати або генерики. Різноманіття варіантів однойменних за міжнародними непатентованими назвами препаратів, що випускаються різними виробниками під різними торговими марками, які мають досить високу варіабельність цін, серйозно ускладнює вибір кінцевих

споживачів. Тому, з точки зору біофармації, усі ці варіанти повинні бути порівнянні з терапевтичною ефективністю, що нажаль відбувається далеко не завжди. На наш погляд, найбільш адекватним методом оцінки якості відтворених лікарських засобів у даному випадку є дослідження *біоеквівалентності*.

На підставі одержаних даних про біофармацевтичні властивості лікарських речовин у 1995 р. G. Amidon та співавторами була запропонована біофармацевтична система класифікації лікарських засобів (БСК) для твердих дозованих лікарських форм для внутрішнього застосування системного дії з переліку життєво необхідних і найважливіших лікарських засобів. В сучасних умовах БСК стала одним з найважливіших і незамінних інструментів для оцінки взаємозаміни відтворених генеричних лікарських засобів та входить до відповідних розділів нормативної документації в інструкціях по визначенню біоеквівалентності та вивчення кінетики розчинення у всіх провідних світових регуляторних агентствах [1].

За даною класифікацією лікарські засоби розділені на 4 класи відповідно до їх біофармацевтичних властивостей, а саме здатністю до розчинності і проникності лікарських речовин [2]:

- 1 клас – висока розчинність та висока проникність (наприклад, пропранолол);
- 2 клас – низька розчинність та висока проникність (наприклад, лізіноприл);
- 3 клас – висока розчинність та низька проникність (наприклад, кетопрофен);
- 4 клас – низька розчинність та низька проникність (наприклад, ципрофлоксацин).

Однак, на даний час, для життєво необхідних і найважливіших лікарських засобів біофармацевтичні характеристики є недостатньо вивченими. Тому препарати з даного переліку умовно розділені на 3 основні групи: 1) – достовірні біофармацевтичні дані (56 найменувань); 2) – дані, що вимагають уточнення (98 найменувань); 3) – дані відсутні (112 найменувань).

У зв'язку з прийняттям наказу МОЗ України від 17.04.2007 р. № 190 «Про затвердження Порядку проведення додаткових випробувань лікарських засобів при проведенні експертизи реєстраційних матеріалів» [5] при процедурі державної реєстрації відтворених лікарських засобів з регламентованою оцінкою їх біоеквівалентності, було введено поняття «біовейвер» – процедуру, за якої проводиться державна реєстрація генеричного лікарського засобу на основі БСК та результатів порівняльних досліджень *in vitro* з використанням тесту «Розчинення». Оцінка цього критерію *in vitro* широко застосовується за кордоном як альтернатива дослідженням *in vivo*, тому експериментальне встановлення відсутніх даних біофармацевтичних властивостей речовин є важливим завданням в області біофармації.

Висновок. Отже сучасні досягнення в законодавчій сфері галузі вітчизняної фармації і охорони здоров'я відкривають широкі можливості для планування і проведення дослідницьких і практичних заходів, вирішення яких дозволить якісно змінити підхід до питань фармацевтичної розробки створення, організації виробництва і застосування лікарських препаратів з урахуванням біофармацевтичних аспектів.

Література

1. Ганичева Л. М., Вдовина Г. П. // Вестник ВолгГМУ. – 2012. – Выпуск 3 (43). – С. 3–9.
2. Гуреева С. М., Альбедхані О. С., Грошовий Т. А. Застосування біофармацевтичної системи класифікації у розробці нових лікарських препаратів // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – № 3 (19). – С. 38–43.
3. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 960.
4. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 3-тє вид., переробл. і доповн. – К.: «МОРІОН», 2016. – 1952 с.
5. Наказ МОЗ України від 17.04.2007 р. № 190 «Про затвердження Порядку проведення додаткових випробувань лікарських засобів при проведенні експертизи реєстраційних матеріалів»; Наказ МОЗ України від 04.01.2013 р. № 3 «Про внесення змін до наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 серпня 2005 року № 426 та визнання такими, що втратили чинність, деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України з питань реєстрації лікарських засобів». Режим доступу: <http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/ru/z0425-13/page>
6. Настанова СТ–Н МОЗУ 42–3.0:2011. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8) (видання офіційне) / М. Ляпунов, О. Безугла, Ю. Підпружников та ін. – К. : МОЗ України, 2011. – 33 с.
7. Тенцова А. И. Биофармация // Фармация. – 2012. – № 3. – С. 3–4.
8. European Pharmacopoeia / European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM). – 6th ed. – Strasbourg : Council of Europe, 2007. – 3308 p.
9. Gibson M. Pharmaceutical Preformulation and Formulation. – Second Edition. – New York, London. – Informa Healthcare. – 2009. – Vol. 199. – 541 p.
10. Wu-Pong S. Biopharmaceutical Drug Design and Development. – Second Edition. – USA, Humana Press. – 2008. – 375 p.