



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

УЧЕБНОЕ
ПОСОБИЕ

И.И. Краснюк, Н.Б. Демина,
М.Н. Анурова, Н.Л. Соловьева

БИОФАРМАЦИЯ, ИЛИ ОСНОВЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ, ПРОИЗВОДСТВА И ОБОСНОВАНИЯ ДИЗАЙНА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Министерство науки и высшего образования РФ

Рекомендовано Координационным советом по области образования «Здравоохранение и медицинские науки» в качестве учебного пособия для использования в образовательных учреждениях, реализующих основные профессиональные образовательные программы высшего образования по направлению подготовки специалитета по специальности 33.05.01 «Фармация»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2024

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	5
Биофармация как учебная дисциплина фармацевтических вузов	6
Введение в биофармацию.....	8
Начало биофармацевтических исследований.....	10
Биологическая доступность.....	17
Биоэквивалентность.....	19
Фармацевтические факторы	21
Химическая модификация фармацевтической субстанции	21
Физико-химические характеристики фармацевтических субстанций	25
Вспомогательные вещества	35
Лекарственная форма как фармацевтический фактор, определяющий биодоступность лекарственного препарата.....	48
Путь введения.....	53
Фармацевтическая технология	54
Биофармацевтические тесты	55
Аппараты и методики для проведения теста «Растворение» для твердых дозированных лекарственных форм	57
Отбор проб и нормирование результатов теста «Растворение»	63
Аппараты и методики для проведения теста «Растворение» для мягких лекарственных форм	66
Основы фармацевтической разработки	69
Этапы фармацевтической разработки	69
Вариабельность вспомогательных веществ.....	74
Биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ, их роль в обеспечении биодоступности	76
Вспомогательные вещества при разработке твердых лекарственных форм	78
Современные направления биофармацевтических исследований	92
Заключение	93

Лабораторные работы	94
Лабораторная работа 1. Изучение влияния наполнителей и дезинтегрантов на технологические показатели качества таблеток	94
Лабораторная работа 2. Изучение высвобождения ибuproфена из таблеток различного типа	97
Лабораторная работа 3. Изучение влияния типа основы на технологические и биофармацевтические характеристики суппозиториев	101
Лабораторная работа 4. Изучение влияния типа вязкопластичной лекарственной формы на высвобождение лекарственных веществ	110
Лабораторная работа 5. Сравнительное изучение биофармацевтических характеристик таблеток, выпускаемых различными производителями	118
Тесты	125
Введение в биофармацию	125
Основные понятия фармакокинетики. Биодоступность	130
Фармацевтические факторы	133
Биофармацевтические тесты	174
Ответы на тесты	179
Примерные темы семинаров	181
Глоссарий	182
Условные обозначения фармакокинетических параметров	185
Список литературы	186

Биологическая доступность

Биологическая доступность — то, на что влияют фармацевтические факторы, открытые биофармацией.

Терапевтическая эффективность лекарственного средства — понятие комплексное, обобщающее системный ответ организма на введение лекарственного препарата, включает как лечебное, так и побочное действие, устанавливается в ходе широких клинических испытаний. С открытием явления терапевтической неэквивалентности стало очевидным, что нельзя только на основании анализа товаро-вещеского и количественного содержания действующего вещества получить полную информацию о терапевтической эффективности препарата. Для этого необходимо знать, как ведет себя лекарственное вещество в условиях организма, то есть знать его биологическую доступность.

Биологическая доступность определяется степенью, в которой лекарственное вещество всасывается в системный кровоток, и скоростью, с которой происходят всасывание и элиминация.

Понятие биологической доступности признано XVII ассамблей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1974 г.

Известны два основных метода определения биодоступности. Первый метод — фармакодинамический, основан на измерении фармакодинамических или биохимических реакций на лекарственное вещество или его активные метаболиты. Этот метод сложен, зачастую носит разрушающий характер, поэтому определение биодоступности чаще проводят с помощью фармакокинетического метода.

Фармакокинетический метод основан на измерении концентрации лекарственного вещества или его метаболитов в биожидкости (плазме крови или выделившихся с мочой) во времени. На основании полученных данных строят графики, отражающие кинетику содержания лекарственного вещества или активного метаболита в биожидкости во времени, и с помощью фармакокинетических методов рассчитывают биодоступность.

Степень биологической доступности (СБД) препарата в общем случае определяется следующим уравнением:

$$\text{СБД} = (A/B) \times 100\%,$$

где А — количество препарата, абсорбированного после его назначения в исследуемой лекарственной форме; Б — количество того же препарата, абсорбированного после его назначения в стандартной лекарственной форме.

При изучении биодоступности используют две лекарственные формы — стандартную, из которой лекарственное вещество хорошо всасывается, и исследуемую. Обе должны содержать одинаковую дозу одного и того же лекарственного вещества. **Если в качестве стандартной формы при определении биодоступности применяют раствор для внутривенного введения**, это дает наиболее четкие результаты, так как вся доза лекарственного вещества в этом случае поступает в большой круг кровообращения. Так определяют **абсолютную биодоступность**.

На практике чаще стандартом служит эффективная лекарственная форма для приема внутрь, из которой лекарственное вещество хорошо абсорбируется (например, раствор), при этом определяют **относительную биодоступность**.

Предварительно оценку биодоступности можно провести на животных. Однако полученные результаты должны коррелировать с результатами изучения эффективности лекарственного средства на волонтерах.

Окончательный вывод о биодоступности можно сделать после изучения на человеке, что осложнено рядом проблем, например, таких как необходимость соблюдения условий для корректного проведения исследований. Показатели биодоступности могут иметь большую вариабельность вследствие влияния физиологических факторов (таких как пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний, вид и количество принятой пищи, скорость метаболизма и др.). Именно поэтому требуется проведение большого количества испытаний по стандартным методикам, которые разработаны в настоящее время национальными службами здоровья ряда стран.

Таким образом, биодоступность определяют только *in vivo*, на лабораторных животных, а в ходе клинических испытаний — на людях, что требует решения этических вопросов. Эти исследования сложны и дороги, они обязательны при внедрении в практику лекарственных препаратов, но для массовой оценки лекарственных препаратов, серийного контроля в производственных условиях невозможны.

Биоэквивалентность

Согласно документам ВОЗ (серия технических отчетов ВОЗ, № 937, 2006, приложение 7), термин «**биоэквивалентность**» определяется следующим образом.

Два фармацевтических продукта биоэквивалентны, если они эквивалентны фармацевтически и параметры их биодоступности после введения в одинаковой молярной дозе сходны в такой степени, которая позволяет предполагать, что их эффективность будет одинаковой.

Термин «**фармацевтическая эквивалентность**» обозначает **эквивалентность составов** лекарственных препаратов. Фармацевтическая эквивалентность необязательно подразумевает терапевтическую вследствие того, что разница во вспомогательных веществах и/или в производственном процессе, а также другие различия могут обуславливать разную эффективность препарата.

В основе определения биоэквивалентности лежит определение уровня максимального значения фармакокинетической кривой (C_{\max}) в крови и площади под кривой (AUC). Эти характеристики используют наиболее часто, их считают удачными биомаркерами оценки безопасности и эффективности лекарственного средства.

Иными словами, в настоящее время критерием оценки биоэквивалентности лекарственных препаратов стала их биодоступность — **биоэквивалентные лекарственные средства имеют одинаковую биодоступность**.

В настоящее время изучение биоэквивалентности актуально не только для оригинальных, но и для воспроизведенных лекарств, терапевтическая эффективность которых может отличаться от таковой оригинальных препаратов. Причинами часто называют возможное отсутствие GMP при производстве дженериков. Однако важно помнить, что GMP регулируют в первую очередь культуру, условия производства и необходимость постоянного контроля за качеством всех этапов производственного процесса. В то же время ни GMP, ни ISO не указывают конкретных технологических параметров, обоснования выбора оборудования, способа технологической переработки, которые, как оказывается, активно формируют свойства получаемого продукта. Использование вспомогательных веществ, отличающихся качеством

от вспомогательных веществ оригинального препарата, использование иных технологических условий (гранулирования, сушки, кристаллизации и других технологических операций) и оборудования при производстве лекарственной формы — возможные причины различной биоэквивалентности лекарственных препаратов. Известно, что неверно подобранный неумелым разработчиком состав вспомогательных веществ может привести к тому, что и растворимые лекарственные вещества не полностью переходят в раствор из лекарственной формы.

Установление соответствия воспроизведенного и оригинального лекарственного средства — одна из актуальных задач. С этой целью определяют биоэквивалентность воспроизведенных препаратов. Заключение о биоэквивалентности дженерика делают в результате сравнения биоэквивалентности воспроизведенного препарата и оригинального или хорошо изученного стандартного лекарственного средства.

Таким образом, изучение биоэквивалентности требует изучения условий всасывания, транспорта, распределения и выведения лекарственного вещества из организма. В настоящее время биодоступность и биоэквивалентность — основные требования к регистрации дженериков и оригинальных лекарственных препаратов.

Фармацевтические факторы

Фармацевтические факторы влияют на терапевтическую эффективность лекарственного средства.

Изучение влияния фармацевтических факторов на стабильность, характер фармакокинетики и терапевтическую эффективность лекарственных препаратов считают одним из важнейших направлений биофармацевтических исследований.

Необходимо посмотреть, как выдержала биофармацевтическая концепция испытание временем, какое значение *для технологии* лекарственных препаратов приобрели фармацевтические факторы в настоящее время, в XXI в., сконцентрировать внимание на факторах, применяемых при *разработке и производстве лекарственных средств*.

В настоящее время выделяются следующие группы фармацевтических факторов:

- ▶ химическая структура фармацевтической субстанции (соль, кислота, наличие эфирных связей, комплексные соединения);
- ▶ физико-химические характеристики фармацевтической субстанции (растворимость, измельченность, полиморфизм, кристалличность, оптические свойства и др.);
- ▶ вспомогательные вещества, их природа, количество;
- ▶ вид лекарственной формы и путь введения;
- ▶ фармацевтическая технология производства лекарственного и вспомогательных веществ и самой лекарственной формы.

Химическая модификация фармацевтической субстанции

Исследование влияния **химической модификации** препарата показало, что терапевтическая эффективность лекарственного средства, кинетика его высвобождения из лекарственной формы и параметры абсорбции, наконец, проявление побочного действия во многом обусловлены химической структурой лекарственной субстанции.

Использование разных модификаций лекарственного вещества приводит к различным результатам. Замена групп, атомов может стать причиной различий в эффективности и токсичности вещества. Например,

противовирусный препарат рибавирин в качестве побочного действия вызывает гемолитическую анемию, в то время как вирамидин, формула которого отличается лишь одной функциональной группой (рис. 4), не накапливается в эритроцитах и не оказывает побочного действия.

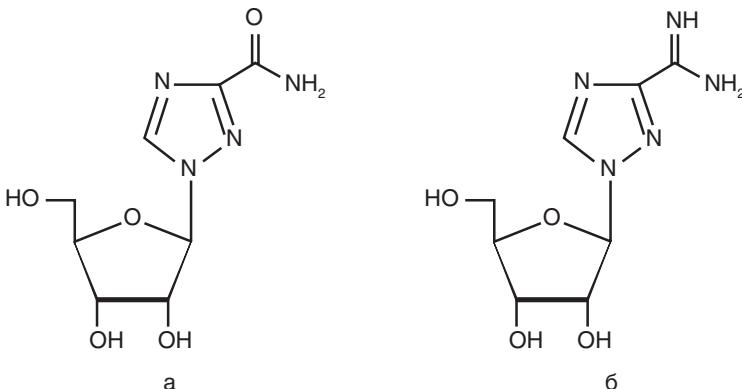


Рис. 4. Структурная формула: а — рибавирина; б — вирамидина

Взаимосвязь структуры молекулы и длительности терапевтического эффекта наглядно прослеживается на примере препаратов инсулина (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика препаратов инсулина различной длительности действия

Параметры фармакокинетики	Препараты и особенности структуры	Лекарственная форма, путь введения
<i>Препараты инсулина короткого действия</i>		
Инсулины ультра-короткого действия. Гипогликемический эффект развивается через 10–20 мин после подкожного введения, пик действия достигается в среднем через 1–3 ч, длительность действия составляет 3–5 ч	Инсулин лизпро (Хумалог) — производное человеческого инсулина, полученное путем перестановки двух аминокислотных остатков в молекуле инсулина (лизин и пролин в положениях 28 и 29 В-цепи). Модификация молекулы инсулина нарушает образование гексамеров и обеспечивает быстрое поступление препарата в кровь. Почти сразу после подкожного введения в тканях молекулы инсулина лизпро в виде гексамеров быстро диссоциируют на мономеры и поступают в кровь.	Раствор для подкожного введения. Введение короткого инсулина осуществляют в живот (самое быстрое всасывание)