Лекция № 2

**Оценка фармацевтических факторов при выполнении фармацевтической разработки**

План

Оценка влияния 5 групп фармацевтических факторов при выполнении фармацевтической разработки по Леви (Levy) и Вагнер (Wagner):

Простая химическая модификация фармацевтической субстанции;

Физическое состояние фармацевтической субстанции;

Природа и количество вспомогательных веществ;

Вид ЛФ (путь введения ЛС в организм);

Технологические операции, имеющие место при получении ЛС.

*Оценка влияния химической модификации фармацевтической субстанции при выполнении фармацевтической разработки*

Фармацевтическая субстанция это вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью, используемые для промышленного производства, аптечного изготовления лекарственных средств (по ТКП 022-2012 используется также термин «действующее вещество»).

Фармацевтическая субстанция может быть использована в качестве ЛС в разных химических состояниях.

Под химической природой ЛС понимают следующие химические состояния (соль, кислота, основание, количество гетероциклов, эфирные связи, комплексные соединения и т. д.).

При сохранении неизменной основной химической структуры фармацевтической субстанции (лекарственного вещества, ЛВ) введение в его молекулу дополнительного иона или замена одного иона другим изменяет фармакотерапевтическое действие ЛС.

При переходе ЛВ через липоидный барьер стенки желудка, кишечника, кожи, биологических мембран большую роль играет степень его ионизации.

ЛС могут иметь кислый или щелочной характер, в зависимости от рН среды они могут быть в ионизированной или неионизированной форме. Неионизированная (липидорастворимая) форма молекул более способна к проникновению, чем ионизированная (водорастворимая). Ионизация слабых электролитов значительно уменьшает их проницаемость через мембраны. Лучше всасываются свободные кислоты и основания, чем соли.

При определении допускаемых предельных значений высвобождения ЛС проводят испытание с отбором проб через кратные отрезки времени (несколько точек контроля, для пролонгированного высвобождения) или двустадийное испытание с использованием различных сред параллельно или последовательно (для отсроченного высвобождения). Испытание фармацевтической субстанции на растворение проводят при (37±0,5)0С в физиологическом интервале рН с дозой/объемом для растворения ≤250 мл при рН 1,2-6,8. Форма признается быстрорастворимой при растворении > 80 % действующего вещества в течении 15 мин при рН 1,2, 4,0 и 6,8. При проведении биофармацевтических испытаний in vitro твердых дозированных лекарственных форм определяется возможная взаимосвязь между распадаемостью и растворением (по верхнему предельному значению для времени распадаемости). Определение ЛС как быстрорастворимое соответствует нижнему предельному значению для растворения при испытании с одной точкой контроля.

Существует взаимосвязь между опытами in vitro и in vivo.

Простота и дешевизна опытов in vitro, позволяет их рассматривать как альтернативу сложным, дорогостоящим исследованиям по изучению биологической доступности средства in vivo.

Как правило, рассматриваются корреляционные соотношения между параметрами теста растворимости и параметрами фармакокинетики.

Несмотря на явные различия в скорости высвобождения in vitro значимые различия в биологической доступности могут не выявляться, и наоборот – одинаковые показатели по тесту растворение не всегда обесславливают равный терапевтический эффект. Тем не менее, известно, что в случае терапевтической неэквивалентности лекарственных средств часто имеет место различие в скорости высвобождения лекарственного средства из формы, что и дает основание применять тест растворение в качестве альтернативы фармакокинетическим испытаниям.

В некоторых случаях удается выявить достоверные корреляции in vitro/in vivo, во многих других случаях подобные соотношения не были выявлены или слабо коррелировали между собой.

Классификация биофармацевтической корреляции (БКС, биофармацевтическая квалификационная система). Растворимость определяется, как правило, в физиологическом растворе.

Группа 1.

Растворимость высокая. Проницаемость низкая. Наблюдается корреляция в том случае, если скорость элиминации превышает скорость растворения

Группа 2.

Растворимость низкая. Проницаемость высокая. Выявлена корреляция при равенстве скорости растворимости in vivo и in vitro.

Группа 3.

Растворимость высокая. Проницаемость низкая. Малая проницаемость мембран обуславливает скорость абсорбции

Группа 4.

Растворимость низкая. Проницаемость низкая. Корреляции нет.

В настоящее время эта классификация принята FDA. Пробуют заменить in vivo опыты тестами в приборах.

Корреляционные взаимосвязи изучаются далее.

Однако, например, если в опытах in vitro получить данные по высвобождению лекарственных средств из МЛС, то результаты обычно плохо коррелируют с опытами in vivo (количественной стороной), если в качестве мембраны используют полупроницаемые пленки, а не изолированную кожу.

При проведении испытаний и установлении допускаемых предельных значений для ЛС с немодифицированным высвобождением, которые бы отличили серии с несоответствующей биологической доступностью.

Изучают влияние растворения на наличие неприемлемой биологической доступности для релевантных серий при разработке. Релевантные серии – серии, полученные в ходе исследований на этапах разработки, опытно – промышленного и промышленного производства.

Изучают влияние изменений в составе или переменные параметры процесса производства на растворение с подходящими диапазонами при оценке в интервале рН 1,2-6,8.

Устанавливают, подходящие условия проведения испытаний и допустимые предельные значения, позволяющие одобрять серии, приемлемые в клиническом отношении.

Для ЛС с пролонгированным высвобождением устанавливают, зависит ли высвобождение действующего вещества от условий проведения испытаний in vitro. Устанавливают превышение допускаемых интервалов значений в 20 % от количества, указанного в маркировке.

Следует помнить, что продукты разложения в ЛС влияют на степень биологической доступности ЛС. Оценивают максимальной содержание продукта разложения в течение всего срока годности, используя данные ускоренного и долгосрочного изучения стабильности. Определяется максимальный вероятный уровень содержания примесей, не влияющий на степень биологической доступности ЛС. Допустимое предельное значение является квалификационным уровнем для ЛС.

Для фармацевтической субстанции устанавливают допускаемый уровень специфицированной примеси. Допускаемые предельные значения отклонения действительного количества фармацевтической субстанции должны быть в интервале от 95 % до 105 % от номинального.

Примесь это любой компонент фармацевтической субстанции, не являющийся по химической структуре этой фармацевтической субстанцией, или любой компонент лекарственного средства не являющийся по химической структуре действующим или вспомогательным веществом, входящим в состав этого средства.

Продукт разложения это примесь в готовом лекарственном средстве, являющаяся продуктом разложения (химического превращения) фармацевтической субстанции или образующаяся вследствие взаимодействия фармацевтической субстанции со вспомогательным веществом и (или) первичной упаковкой. Продукт разложения может образовываться в процессе производства и (или) хранения готового ЛС и влиять на степень биологической доступности ЛС.

Устанавливают, является ли примесь и продуктом деструкции Допускаемое значение примеси соответствует квалификационному уровню фармацевтической субстанции.

Таким образом, оценивают физико-химические свойства фармацевтической субстанции, которые должны быть учтены.

Для фармацевтической субстанции должны быть учтены:

- структурная формула, молекулярная формула и относительная молекулярная масса;

- гигроскопичность;

- коэффициент липофильности;

- растворимость;

- константы диссоциации;

- влияние вышеизложенных свойств на стабильность, растворимость или биодоступность ЛС;

- другие свойства, касающиеся подлинности, чистоты и эффективности фармацевтической субстанции.

Гигроскопичность влияет, в зависимости от строения скелета, на растворимость.

Чем выше коэффициент липофильности, тем ниже растворимость в физиологических средах, выше растворимость и проникновение через биологические мембраны.

Чем выше константа диссоциации, тем выше растворимость в водных средах и гигроскопичность фармацевтической субстанции.

Важен также учет параметра коэффициента распределения фармацевтической субстанции в двух жидкостях (гидрофильной и гидрофобной), что зависит от вышеперечисленных свойств химического строения фармацевтической субстанции (гидрофобности скелета или субстанции в виде соли). Следует помнить, что соли обладают различной растворимостью в зависимости от вида катиона или аниона. Соли натрия, более растворимы, нежели соли калия. При одном катионе соли с различными анионами располагаются следующим образом: хлорид анион, сульфат анион, нитрат анион, нитрит анион и далее.

Следовательно, не допустима произвольная замена любого иона в молекуле ЛВ, что иногда диктуется чисто технологическими или экономическими соображениями, так как данная замена предполагает отсутствие тождественности в биологической доступности и терапевтической активности ЛС и требует отдельных исследований.

Яркий пример растворимости фармацевтической субстанции это способность ее проникать через липофильные биологические мембраны гематоэнцефалического и плацентарного барьера. Водорастворимые фармацевтические субстанции, как правило, попадая в кровяное русло человека, оказывают резорбтивное действие на организм, не проникая через гематоэнцефалический и плацентарный барьер. В то время как липофильные фармацевтические субстанции, применяемые в ТТС, оказывают резорбтивное действие центрального генеза, при месте применения за ухом в зоне лучшей резорбции. Примером служит ТТС с фентанилом, наркозным и обезбаливающим средством. Строение фентанила: 1-(2-Фенилэтил)-4-(N-пропионилфениламино)-пиперидин. Субстанция практически нерастворима в воде, легко растворима в спирте. Для системного внутривенного действия была проведена модификация химической структуры с образованием соли цитрата.

*Оценка влияния физического состояния фармацевтической субстанции при выполнении фармацевтической разработки*

Для фармацевтической субстанции должны быть учтены факторы, связанные с ее физическим состоянием, влияющие на степень биологической доступности ЛС, а именно:

- структурная формула, молекулярная формула и относительная молекулярная масса;

- внешний вид, агрегатное состояние, цвет, запах;

- физические характеристики (температуры плавления, кипения, коэффициент преломления, удельное оптическое вращение, размер частиц, сольватация и другое характерное для агрегатного состояния);

- формы агрегатного состояния;

- полиморфизм;

- влияние вышеизложенных свойств на стабильность, растворимость или биодоступность ЛС;

- другие свойства, касающиеся эффективности фармацевтической субстанции.

Молекулярная формула определяет относительную молекулярную массу. Лучше всасываются молекулы небольшого размера. Агрегатное состояние влияет на процесс проникновения через биологические мембраны. Лучше и быстрее проникают гидрофобные, затем гидрофильные жидкости (пиноцитоз), твердые фармацевтические субстанции (фагоцитоз) и газы (эндоцитоз).

Агрегатное состояние и строение фармацевтической субстанции определяет внешний ее вид, цвет, запах, что делает эти два фактора взаимозначимыми.

К физическому состоянию относят: полиморфизм, дисперсность, солюбилизацию, стереоизомерию.

**Явление полиморфизма** (от греч. poli – много, morphe – форма) - это способность одного и того же вещества образовывать разные по форме кристаллы.

Полиморфные модификации одного и того же вещества обладают различными физическими свойствами: различной растворимостью, температурой плавления, стойкостью к окислению и другим деструктивным процессам, а следовательно, различными поверхностными свойствами, от которых зависит скорость абсорбции лекарственных веществ и их стабильность.

Следовательно, в фармацевтической субстанции должны быть определено содержание полиморфных форм, что выполняется предприятием в случае наличия технической возможности. Также необходимо контролировать полиморфную форму во время испытаний стабильности ЛС. Критерии приемлемости для фармацевтической субстанции устанавливаются, в случае если полиморфная примесь может повлиять на безопасность или эффективность ЛС.

Начало исследований на полиморфизм фармацевтической субстанции начинают с проведения скрининга на наличие полиморфных форм. Если полиморфные формы обнаружены, необходимо, охарактеризовать формы. Например, степень дифракции рентгеновского излучения на порошке, описать результаты термического анализа, микроскопию, спектроскопию. Полиморфные модификации I (или α) характеризуются, как правило, высокими показателями температуры плавления, стойкостью к процессам разрушения, кристаллической структурой с низкой степенью дифракции рентгеновского излучения в порошке.

Наличие полиморфных форм влечет за собой изменение различных свойств (растворимости, стабильности, температуры плавления). Если изменение терапевтической активности ЛС при наличии полиморфных форм значительно, устанавливаются допускаемые пределы для содержания той или иной формы.

Дисперсность частиц фармацевтической субстанции имеет не только технологическое значение. От размера частиц зависит скорость и полнота всасывания ее при любых способах назначения, исключая внутрисосудистый. При тонком измельчении вещества лучше растворяются и быстрее всасываются. Это распространяется и на вспомогательные вещества, поэтому очень важны механизмы взаимодействия лекарственных и вспомогательных веществ, в случае явных взаимодействий. Нередки взаимодействия поверхностные. Все это предполагает разную степень терапевтического эффекта лекарственного вещества и рассматривается в оценке третьей группы фармацевтических факторов.

Высокая фармакологическая активность фармацевтических субстанций, введенных в ЛФ в виде твердых веществ, связана и с тонким их измельчением.

Главная цель измельчения - уменьшение размера частиц и увеличение их количества для достижения быстрого и полного эффекта. В зависимости от размера кусков исходного материала и конечного продукта различают 4 группы порошковых фракций – грубое измельчение, среднемелкое, мелкое, очень мелкое, что зависит от степени измельчения. Отношение линейных размеров кусков до измельчения и после него называют степенью измельчения. При измельчении увеличивается площадь поверхности частиц, свободная поверхностная энергия, что выражается уравнением:

Δ F = Δ S · δ,

где Δ F - изменение свободной поверхностной энергии, Н/м

Δ S - изменение площади поверхности, м2

δ - поверхностное натяжение, Н/м.

Свободная поверхностная энергия (энергия Гиббса) измельченных твердых веществ уменьшается за счет: адсорбции водяных паров воздуха, газов, адсорбции на поверхности аппаратуры, агрегации частиц. При диспергировании твердых веществ имеют место 2 процесса одновременно: разъединение частиц и укрупнение их под действием сил взаимного притяжения. В определенный момент может наступить подвижное равновесие: число измельчаемых частиц становится равно числу вновь образующихся. Чтобы преодолеть это явление необходимо насытить свободную поверхностную энергию частиц, измельчая лекарственные вещества в присутствии твердых индифферентных веществ (сахарозы, лактозы) или добавляя летучие жидкости (спирт этиловый). Жидкости дополнительно оказывают расклинивающее действие. Однако при очень тонком диспергировании свободная поверхностная энергия стремится к уменьшению, частицы могут слипаться, образуя крупные агрегаты, адсорбируясь на стенках ступки. Тонкие порошки адсорбируют влагу и газы из воздуха, вследствие чего становятся порошки рыхлыми и отсыревают. Поэтому необходимо строго соблюдать правила измельчения: специальные приемы, время измельчения. При длительном хранении процесс, связанный с уменьшением свободной поверхностной энергии, может усугубляться, поэтому не редки случаи добавления в твердую массу (порошок), антистарителей или противослеживающих компонентов.

Размер частиц может быть оптимизирован для ЛС в виде твердой или жидкой формы, содержащей нерастворенное действующее вещество. Необходимо только установить является ли размер частиц критическим для биофармацевтических параметров ЛФ (растворения, растворимости, биодоступности; технологичности ЛС; стабильности его; ОС и сохранения товарного вида). При положительном исследовании на один из этих параметров определяют предельное значение каждой из допустимых фракций размера частиц. В противном случае определение размера частиц не требуется. Наличие исследований определяет, как правило, ФСП.

Солюбилизация. Многие вводимые вещества обладают плохой растворимостью в воде. Повысить их растворимость и ускорить резорбцию можно используя эффект солюбилизации. Солюбилизация – это важное свойство растворов ПАВ, связанное с мицелярной структурой. Увеличение растворимости важно для фармацевтических субстанций резорбтивного действия при любых путях введения.

Мицелла представляет собой агрегат атомов и молекул. Поперечник частиц дисперсной фазы лежит в пределах от 1 до 100 нм. Ядро мицеллы кристаллическое или аморфное. На поверхности ядра прочно адсорбированы ионы, которые определяют характер заряда частиц (потенциалопределяющие ионы). Далее слой противоионов (адсорбционная оболочка). Ядро с адсорбционной оболочкой – это коллоидная частица (гранула) с конкретной физической поверхностью, которая обеспечивает гетерогенность растворов. Еще имеется слой противоионов во внешней части мицеллы, они способны к диффузии в дисперсионную среду. Мицелла электронейтральна, а гранула всегда имеет заряд. Мицеллы в растворе находятся в хаотичном движении. Для них характерно броуновское движение. Поэтому, процесс солюбилизации ускоряется при повышении температуры.

Практически процесс солюбилизации можно осуществить с помощью веществ, способных адсорбироваться на поверхности раздела фаз (ПАВ – поверхностно – активные вещества). По международной номенклатуре такие вещества называются тензидами (от лат. tension – натяжение), характерной особенностью которых является их дифильность. ПАВ имеют полярные группы и неполярный хвост. Порядок ориентации ПАВ зависит от численного преобладания полярных и неполярных групп. Гидрофильные группы способны к гидратации и всегда ориентированы к водной фазе и погружены в нее. Неполярные участки не гидратируются, являются гидрофобными (олеофильными), ориентируются к масляной фазе, распределяются в ней.

Таким образом, ПАВ гидрофобной системе придает гидрофильные свойства и определяет способность к солюбилизации. Эффективность любого ПАВ-солюбилизатора характеризуется специальным числом гидрофильно – липофильного баланса. Под ГЛБ (по шкале Гриффина) понимают соотношение гидрофильных и гидрофобных групп в молекуле. Шкала Гриффина для известных ПАВ от 1 до 40. Чем больше в молекуле ПАВ гидрофильных групп, тем выше значение ГЛБ. Число 10 – граница между липофильными и гидрофильными ПАВ. Чем выше число ГЛБ, тем больше шансов для способности к солюбилизации. Шкала Гриффина может быть представлена следующим образом (таблица 1).

Таблица 1

Значения ГЛБ

|  |  |
| --- | --- |
| Значение ГЛБ | Свойства ПАВ |
| 1 – 3 | пеногасители |
| 3 – 6 | эмульгаторы в/м |
| 7 – 8 | моющие средства |
| 8 – 13 | эмульгаторы м/в |
| 13 – 15 | детергенты |
| выше 15 | солюбилизаторы |

Самое низкое значение имеет олеиновая кислота (1), самое высокое (40) натрия лаурилсульфат. Значение ГЛБ выше 15 у солюбилизаторов.

Стериоизомерия бывает оптическая и конформационная.

Стериоизомеры отличаются по терапевтической активности, но имеют все остальные одинаковые свойства.

Устанавливают, является ли новая фармацевтическая субстанция хиральной или новое ЛС, содержащее хиральную фармацевтическую субстанцию. В случае наличия хиральных форм определяют энантиомеры-примеси. Необходимо обязательно идентифицировать такие формы, их количественно определить с помощью специфических методик, определить примеси энантиомеров, если образуются в процессе хранения или технологии. В спецификации обязательно указывать количественное определение хиральной структуры с помощью специфичной методики и определение энантиомера примеси.

Хиральность структуры означает рацемат (соотношение левовращающихся изомеров и правовращающихся 1:1), следовательно, определяется примесь энантиомера и структура имеет рапид – ретардное действие.

Многие лекарственные вещества склонны также к таутомерии, могут менять состояние таутомерного равновесия во время различных технологических операций и в зависимости от природы вспомогательных веществ в лекарственных формах. Изменение (движение) кресел определяет разную степень биологической доступности фармацевтических субстанций.

*Оценка влияния природы и количества вспомогательных веществ при выполнении фармацевтической разработки*

Природа вспомогательных веществ является одним из определяющих фармацевтических факторов, влияющих на терапевтическую активность ЛС. Вспомогательные вещества в конечном итоге не являются индифферентными, так или иначе, влияют на высвобождение ЛВ.

В каждом конкретном случае необходимо выбирать свое вспомогательное вещество.

Вспомогательные вещества – это необходимые дополнительные вещества для приготовления ЛС. Вспомогательные вещества практически имеются во всех лекарственных формах, однако наиболее яркие примеры - это в мазях, суппозиториях, таблетках.

Все вспомогательные вещества можно разделить на 5 групп: формообразующие, стабилизирующие, солюбилизирующие, пролонгирующие и корригирующие. Название каждой группы соответствует их назначению, способствует повышению эффективности фармакотерапии.

Главные биофармацевтические требования, предъявляемые к вспомогательным веществам это отсутствие взаимодействия между вспомогательным веществом и фармацевтической субстанцией и увеличение ее фармакологического действия для снижения концентрации действующего вещества.

Различают явные и скрытые формы взаимодействия веществ. При количественном анализе концентрация действующего вещества и вспомогательного вещества должна лежать в пределах статистических норм: 5 ± Q, где 5 это допустимое процентное отклонение в концентрации вещества. Концентрация вещества при количественном определении лежит в пределах 95% - 105%. Q это критерий Стъюдента, при значениях больше данного доверительного интервала наблюдаются явные формы влияния вспомогательных веществ опосредовано через взаимодействие. Наличие скрытых форм определяется при спектральных анализах мест соприкосновения частиц веществ.

Необходимо исследовать совместимость действующего и вспомогательных веществ, если действующих веществ несколько изучают взаимодействия и между ними, а также и между несколькими вспомогательными веществами. При наличии взаимодействий необходимость введения веществ в технологический процесс должна быть обоснована. Например, комбинация консервантов, тип и концентрация эмульгаторов. В данных случаях в обоснование включают данные стабильности лекарственной формы в течение срока годности. Если предполагается смешение ЛФ перед применением с другим растворителем или другим определенным ЛС, необходимы данные по полной их совместимости после смешения в течение периода и условий применения, хранения.

Примером служит данные совместимости лактатсодержащего раствора Рингера для инъекций, 5 % раствора глюкозы для инъекций и 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций.

Стабильность исследуемых образцов определяется для промежуточной продукции, выдерживаемой более 30 дней в упаковке, в которой она выдерживается.

Резюме испытаний стабильности включает:

- описание проверенных серий;

- используемые условия хранения;

- проверенные характеристики продукции;

- критерии подтверждения срока годности;

- план испытаний, количество имеющихся данных;

- анализ данных с обзором статистических данных;

- выводы в отношении рекомендованных условий хранения и предложенного срока годности, условий и продолжительности хранения во время применения.

Для установления срока годности ЛС анализируют данные по стабильности лабораторных и опытно-промышленных серий, родственных составов, не предложенных к регистрации, продукции в упаковке, отличающейся от предложенной к регистрации.

Методики и условия проведения испытаний по стабильности изложены в ТКП 431.

Кроме исследований физико-химических взаимодействий исследуют показатели микробиологической чистоты составов, особенно если имеют место не удовлетворительные органолептические показатели стабильности при длительном хранении.

Устанавливают, поддерживает ли фармацевтическая субстанция или вспомогательное вещество рост или жизнеспособность микроорганизмов.

Является ли фармацевтическая субстанция или вспомогательное вещество включены в процесс синтеза или обработки микроорганизмов на стадиях, обуславливающих снижение количества микроорганизмов. Устанавливают допускаемые пределы значений чисел микроорганизмов согласно статье Государственной фармакопеи с доказательной базой (научными данными доказывающими, что стадии, обуславливающие уменьшение количества микроорганизмов в фармацевтической субстанции или вспомогательном веществе обеспечивают уменьшение их числа до величин, которые меньше допускаемых предельных значений).

Устанавливают, является ли количество микроорганизмов или индикаторных микроорганизмов при контроле постоянно меньшим, чем допускаемые пределы.

Устанавливают условия проведения испытаний серий для определения числа микроорганизмов или отсутствия индикаторных микроорганизмов (семейств Enterobacteriaceae (кишечные бактерии), Staphylococcus aureus (стафиллокок золотистый), Pseudomonas aeruginosa (синегнойная палочка)) по методикам Государственной фармакопеи и для конкретного ЛС (по ФСП).

Многодозовые ЛС являющиеся не самостерилизующимися, как правило, требуют введения антимикробных консервантов, которые не включают в стерильные формы в упаковках для разового применения. Дополнительно проводят исследование эффективности антимикробного консерванта по валидированной методике с подобранными тест -культурами подходящих микроорганизмов.

Утверждают программу испытаний, которая должна установить период применения после первого вскрытия для данных на упаковке. При больших объемах упаковки, введение концентрации консерванта должно быть обосновано с учетом внесения микроорганизмов во время использования. Изменение концентрации консерванта во время хранения и использования должны быть установлено и внесено в спецификацию на ЛС.

При выборе вспомогательного вещества ориентируются на его роль в составе ЛС и предполагаемый производственный процесс.

Должна быть изучена способность вспомогательных веществ выполнять свои функции на протяжении срока годности ЛС.

Если вспомогательное вещество выбирается и используется с определенной целью, проводят исследования. Новый путь применения вспомогательных веществ в составе ЛС, требует только обоснования эффективности ЛС с учетом безопасности.

Вспомогательные вещества, используемые в пищевых продуктах, могут рассматриваться как известные, но требуют обоснования их введения с учетом безопасности ЛС.

Получение и применение новых вспомогательных веществ позволяет создавать принципиально новые высокоэффективные ЛФ, удобные для применения, имеющие длительные сроки годности и высокую терапевтическую активность.

Новое вспомогательное вещество в составе ЛС дает нам оригинальное ЛС и должно быть изучено, как и фармацевтическая субстанция.

Учитывают (при относительно новых вспомогательных веществах):

- точное описание вспомогательного вещества, его функции, условия использования, качественный и количественный состав;

- любые библиографические данные по химии и токсикологии, область, где данный продукт уже применяется;

- требования законодательства Республики Беларусь в отношении к пищевым продуктам, любые критерии по токсикологическим данным, при условии, что методики испытаний для текущего контроля валидированы;

- международные спецификации (например, Food and Agriculture Organization (FAO), пищевая и сельскохозяйственная организация) и другие публикации, например, пищевые химические коды (Food Chemical Codes (FCC));

- для ЛС наружного и местного применения – данные об использовании вспомогательного вещества в качестве сырья для парфюмерно-косметической продукции.

Далее требования к вспомогательным веществам всем (и относительно новым, смотри выше):

- токсикологические данные о новом вспомогательном веществе с учетом ЛФ и способа введения ЛС;

- происхождение вспомогательного вещества, включая сведения о производителе;

- краткое описание производства, синтеза и очистки;

- структура;

- физические и химические свойства, результаты испытаний на подлинность и чистоту;

- методики испытаний, результаты испытаний серий, в том числе на протяжении длительного периода с целью установления вариабельности показателей;

- микробиологическое загрязнение, присутствие посторонних веществ, остаточные растворители и другое;

- качество каждого компонента и результаты физико-химических испытаний для смеси, если данное вещество многокомпонентное;

- другая необходимая информация (микробиологические испытания и др.).

В настоящее время граница между понятиями лекарственное вещество и вспомогательное вещество (ВВ) в биофармации несколько стирается.

Если вспомогательное вещество идентифицируется, как вспомогательное вещество необходимо оценивать вклад данного вещества в специфическую фармакологическую активность фармацевтической субстанции с детальными исследованиями. Например, левонордефрин или эпинефрин для местной анестезии.

Для вспомогательных веществ заведомо усиливающих действие ЛС (например, кофеин, метионин и другие) должны быть проведены исследования по степени возрастания фармакологического действия субстанции.

Обязательно устанавливают специфическую активность вспомогательного вещества для ЛФ (например, подтверждение эмульгирующей и диспергирующей способности или определения вязкости и др.), для индивидуальных химических соединений (например, органические или неорганические кислоты, их соли, сахара, спирты и др.) технологические характеристики.

Четко разграничить необработанные вспомогательные вещества и химически транформированные, которые подверглись специальной обработке для придания им необходимых свойств (например, модифицированный крахмал).

Для смесей химически родственных соединений (например, полиоловые эфиры, сироп гидрогенизированной глюкозы, сироп мальтозы и др.) изучают: природу и количественные пределы каждого компонента, технологические критерии будущей ЛФ, добавки, которые могут присутствовать.

Для смесей вспомогательных веществ необходимо знать качественный и количественный их состав, характеристику и технологические свойства.

Для биологических вспомогательных веществ животного или технологического происхождения должен быть установлен порог риска переноса побочных агентов, что зависит от рода, вида, страны происхождения, источника, производителя или поставщика этих веществ. Например, материалы, полученные из крупного рогатого скота, запрещены из стран с распространенной губчатой энцефалопатией (предъявляются сертификаты безопасности по губчатому энцефалиту).

Разрешается к использованию корригенты запаха, вкуса, подсластители, красители, установленных к применению в соответствии с законодательством, антиоксиданты, уровень которых должен быть обоснован и подтвержден экспериментами на протяжении всего срока годности и др..

На новые вспомогательные вещества разрабатывают ФСП.

Для других должны быть разработаны спецификации.

Спецификация на вспомогательное вещество должна содержать:

- перечень всех показателей качества, по которым будет проверяться вспомогательное вещество;

- допускаемые предельные значения для каждого показателя;

- ссылки на методики испытаний для каждого показателя.

Если в Государственной фармакопее описано ряд родственных веществ, необходимы спецификации для всех конкретных.

Если вспомогательное вещество не описано в Государственной фармакопее, испытания дополнительно:

- физические характеристики;

- подлинность;

- чистота с допустимыми пределами суммы примесей или каждой идентифицированной примеси;

- показатели, влияющие на функционально – обусловленные характеристики ЛФ;

- количественное содержание или его пределы.

Если вспомогательное вещество поставляется извне предприятия, необходимо четко разграничить показатели, по которым будет проверяться вспомогательное вещество поставщиком и производителем ЛС. Производитель ЛС должен обязательно выполнять испытания подлинности и предельное содержание примесей (например, тяжелых металлов, примесь пирролидона-2 в повидоне, акриловой кислоты в полимере и сополимере и др.).

Пример влияния принципиально новых вспомогательных веществ на степень терапевтической активности ЛС.

Американские специалисты в области биомедицинской инженерии из университета Тафтс нашли природное средство, способное предохранять ЛВ от тепловой порчи. Это натуральный шелк, получаемый из коконов тутового шелкопряда. Исследователи методом щелочного гидролиза превратили шелк в раствор белков в воде, добавили его в жидком виде в ЛС, в затем высушили смесь. Получилось ЛС в виде таблеток, стабилизированных протеиновыми волокнами шелка. Именно они могут храниться, не теряя терапевтических свойств, при температуре выше 40 градусов Цельсия как минимум несколько месяцев, а возможно, и годы.

При создании ЛС одни стороны биологического действия могут быть усилены, другие ослаблены или вообще активность ЛС сведена на «нет». Изучение этих изменений, влияющих на терапевтическую активность ЛС, составляет главную задачу биофармации.

*Цель биофармации, как науки:* получать ЛС по технологиям и со вспомогательными веществами, обеспечивающими максимальное увеличение терапевтической эффективности ЛС со сведением к минимуму возможного побочного действия на организм и с минимальной концентрацией лекарственного вещества в ЛФ.

Оценка влияния вида ЛФ (путь введения ЛС в организм) при выполнении фармацевтической разработки

ЛФ – это материальная форма проявления диалектического единства действующих и вспомогательных веществ и соответствующих технологических операций. В настоящее время оптимальная активность ЛВ достигается только назначением его в рациональной и оптимальной научно – обоснованной ЛФ. Выбор ЛФ определяется путем введения лекарственного средства в организм. Скорость наступления эффекта зависит от пути применения ЛФ.

При пероральном способе применения действие наступает в среднем через 30 минут, ректальном примерно через 7 минут, внутривенном действие уже проявляется немедленно или через 1 – 2 минуты.

Расположим лекарственные средства (ЛС) в порядке убывания степени биологической доступности действующего вещества из ЛФ и увеличением времени наступления максимальной концентрации в крови.

Группа А. *ЛС резорбтивного действия*

*Лекарственные средства для парентерального применения:*

Инфузии;

Инъекционные лекарственные средства.

*ЛС для ингаляций.*

*ЛС для ректального способа применения:*

Ректальные растворы, эмульсии и суспензии;

Ректальные капсулы;

Суппозитории;

Мягкие лекарственные средства для ректального применения;

Ректальные пены, ректальные тампоны.

*ЛС для орального применения:*

Оральные растворы (капли, порошки, гранулы и таблетки «шипучие», растворимые), таблетки диспергируемые;

Сиропы;

Лекарственные средства на основе лекарственного растительного сырья (настойки, растительные чаи (настои и отвары));

Эмульсии, суспензии;

Капсулы мягкие, порошки, капсулы твердые;

Таблетки без оболочки, таблетки и гранулы, покрытые оболочкой;

Капсулы, гранулы и таблетки кишечно-растворимые;

Таблетки, диспергируемые в полости рта;

Таблетки для применения в полости рта.

При ректальном способе введения ЛВ проникают в кровяное русло человека, минуя печень, и не подвергаются воздействию ферментов желудочного сока и сока поджелудочной железы. Сила действия в данном случае будет больше, чем при пероральном применении.

Группа Б. ЛФ *с модифицированным высвобождением*.

Группа С. *ЛС для наружного применения* в порядке уменьшения степени биологической доступности лекарственного средства:

ЛС для вагинального применения (растворы, эмульсии и суспензии, пессарии, капсулы, таблетки);

Жидкие ЛС (растворы, шампуни, пены для кожи), ЛС для орошения;

Мягкие ЛС для местного применения (линименты, гели, кремы, мази, пасты);

Палочки;

Порошки для наружного применения;

Глазные лекарственные средства (ГЛС) (капли (примочки), глазные мягкие ЛС, глазные вставки).

В настоящее время в результате развития технологий на основе научно – технических исследований выпускаются различные ЛФ одной и той же субстанции, что призвано удовлетворить запросы медицины настоящего времени.

Различные формы выпуска ЛС обуславливаются видом, стадийностью заболеваний или другими причинами человеческого фактора.

Правильный выбор ЛФ – необходимое условие обеспечения оптимального терапевтического эффекта ЛС.

*Оценка влияния вида технологических операций, имеющих место при получении ЛС при выполнении фармацевтической разработки*

Все лекарственные формы могут быть объединены в группы с общими технологическими операциями. Выделяют следующие технологические операции, имеющие место в производстве ЛФ: измельчение, просеивание, смешение, растворение, экстрагирование, очистка и другое.

Измельчение как самостоятельна стадия процесса производства имеет место при получении порошков, как правило, при производстве других ЛФ измельчение относится к вспомогательным работам по подготовке фармацевтической субстанции и вспомогательных веществ, наравне с просеиванием.

Измельчение позволяет уменьшить размер частиц подготавливаемого сырья, что способствует увеличению поверхности частиц, вследствие чего, увеличивается скорость растворения вещества в биологических жидкостях организма, площадь контакта с больными тканями и степень биологической доступности ЛС с одновременным уменьшением концентрации его в ЛФ. Чаще всего используют механические способы измельчения для достижения необходимой степени дисперсности. В производстве можно задать различную степень дисперсности частиц порошка. Но без специальной настройки машин, получается только оптимальная степень дисперсности, характерная для субстанции.

Просеивание позволяет выделить доминирующую фракцию, размер частиц которой необходим для производства. Достигается машинами ситового анализа.

Смешение, как правило, осуществляется 1:1 по степени дисперсности. В данном случае объединяются доминирующие фракции, обеспечивающие максимальную биологическую доступность веществ. Таким образом, степень биологической доступность возрастает пропорционально количеству ингредиентов, входящих в состав прописи, с установленным размером доминирующей фракции, обеспечивающей наибольшую биологическую доступность вещества.

Высокая степень дисперсности увеличивает скорость растворения веществ в растворителях и биологических жидкостях организма. При этом процессе лимитирующей является скорость растворения, которая зависит от размера частиц. Чем выше скорость растворения, тем быстрее наступит терапевтический эффект, обеспечивающийся высокой степенью биологической доступности ЛС.

Необходимо учитывать свойства веществ. Вещества, разрушающиеся под действием влаги, не подвергают излишнему измельчению, не обрабатывают адгезионными растворами и др.

Выбор способа экстрагирования зависит также от свойств БАВ, входящих в состав ЛРС. Определяется степенью истощения сырья и конечным составом ЛС, зависит от свойств экстрагента.

Очистка может быть от механических примесей, а также балластных и сопутствующих веществ из природных вытяжек. Механические примеси влияют на качество ЛФ и эффект, а балласт снижает, как правило, активность группы БАВ. Кроме того, и группы БАВ должны быть проверены на фармакологическую совместимость. При совместном присутствии может быть антагонизм, но обычно синергизм.

Современные приемы и вспомогательные вещества, позволили получать ЛС второго и третьего поколений, технологические операции характеризуются свойствами готового ЛС и такие же, как для традиционных ЛФ.

Оценка биофармацевтических факторов при фармацевтической разработке послужила толчком развития мировой фармацевтической индустрии АФИ с конкретными биофармацевтическими заданиями, например, дезинтегрантов, для локализации действия в нужном отделе ЖКТ или ткани, органе (липосомальные, магнитоуправляемы средства), для пролонгирования действия на месяц, год и др.

Таким образом, исследование и оценка биофармацевтических факторов при фармацевтической разработке главное условие создания современного ЛС.