



ТЕНЦОВА

Антонина Ивановна

ЭПОХА В ФАРМАЦИИ

УДК 615.014(092)(470)

ББК 52.82г(2)

Т 33

Т 33 **Антонина Ивановна Тенцова. Эпоха в Фармации** / Под ред. Н.Д. Бунятян, Н.В. Деминой, Г.С.Киселевой, И.И. Краснюка, И.А. Самылиной, И.П. Рудаковой, С.Н. Егоровой. – М.: Издательство «Перо», 2014. – 152 с.

ISBN 978-5-00086-098-4

Издание посвящается **ТЕНЦОВОЙ АНТОНИНЕ ИВАНОВНЕ** – выдающемуся деятелю фармацевтической науки и образования, основоположнику отечественной биофармации, первому члену-корреспонденту РАМН в области фармации, Учителю, Мастеру и замечательному человеку. Книга раскрывает автобиографические данные А.И. Тенцовой и включает ряд публикаций, подготовленных ее учениками и соратниками и освещающих биофармацевтические аспекты создания эффективных и безопасных лекарственных средств, а также актуальные вопросы подготовки фармацевтических кадров.

УДК 615.014(092)(470)

ББК 52.82г(2)

Антонина Ивановна Тенцова

ЭПОХА В ФАРМАЦИИ

Издательство «Перо»

109052, Москва, Нижегородская ул., д. 29-33, стр. 15, ком. 536

Тел.: (495) 973-72-28, 665-34-36

Подписано в печать 23.06.2014. Формат 70×100¹/₁₆.

Бумага офсетная. Усл. печ. л. 9,55. Тираж 500 экз. Заказ 230.

ISBN 978-5-00086-098-4

© Тенцова А.И., 2014

9. G. Levy, R.H. Gumtov. Effect of certain tablet formulation factors on Dissolution rate of the active ingredient. Tablet lubricants. // J Pharm Sci. 1963. V. 52. № 12. P. 1139–1144.
10. J.G. Wagner. Fundamental of clinical Pharmacokinetics. Drug Intelligence Publications. Hamilton. Illinois. 1975. P. 461.
11. J.G. Wagner. Rate of dissolution measuring in vitro rates of dissolution from capsules and tablets // Drug Int Clin Pharm. 1970. №4. P. 92–96.
12. Bioavailability and Bioequivalence Requirements. Federal Register. July 7, 1977. V. 42. P. 1624–53.
13. А.И. Тенцова, И.С. Ажгихин. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. – М.: Медицина. 1974. С. 335.
14. С.В. Ешманова. Обеспечение качества отечественных лекарственных средств (оптимизация технологии и совершенствование стандартизации таблетированных лекарственных форм). Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.ф.н. – М., 2007. С. 48.
15. С.В. Емшанова, Н.П. Садчикова, А.П. Зуев. О контроле размера и формы частиц лекарственных веществ // Химико-фармацевтический журнал. 2007. Т. 41. № 1. С. 41–49.
16. Н.Б. Демина, С.А. Скатков. Нанотехнологические аспекты современной лекарственной формы // Фармация. 2012. № 4. С. 37–51.
17. Н.Б. Демина, С.А. Скатков. Перспективные стратегии развития технологии наноносителей // Фармация. 2012. №7. С.53–55.
18. <http://clinical-pharmacy.ru/digest/new-lekarstva/1584-tabletkas-ikrochipom-ot-novartis-uzhe-sertificirovanav-evrope.html> (дата обращения 29.12.2012).
19. <http://www.ajvita.ru/2012/08/02/proteus/> (дата обращения 29.12.2012).

***И.И. Краснюк (мл.), А.В. Беляцкая, О.И. Никулина,
И.И. Краснюк, Ю.Я. Харитонов, В.В. Грех***

Биофармацевтические аспекты применения твёрдых дисперсий

Впервые метод введения лекарственных веществ (ЛВ) в твердые дисперсии (ТД) предложили в 1961 году японские фармацевты Секигучи и Оби для повышения биодоступности малорастворимых в воде лекарственных веществ.

С тех пор в научном мире проводились различные исследования твёрдых дисперсий. Ряд работ был связан с получением и исследованием ТД отдельно взятых или групп ЛВ и попыткой создания на их основе лекарственных препаратов (ЛП). Однако большинство иссле-

дований имеет не глобальный, а частных характер и посвящено отдельным аспектам получения, изучения или применения ТД в медицине и фармации.

В нашей стране интенсивные исследования твёрдых дисперсий проводились в 80-е годы прошлого столетия. Подобные работы велись и в ММИ им. И.М. Сеченова под руководством Тенцовой Антонины Ивановны [1].

В настоящее время исследования твёрдых дисперсий проводятся в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова и в ПМФИ – филиале ВолгГМУ.

Биофармацевтические исследования в современной технологии лекарственных форм (ЛФ) служат научной основой поиска, создания, исследования и изготовления высокоэффективных ЛП. Биофармация изучает зависимость фармакологической эффективности ЛП от комплекса различных факторов: химической природы, физического состояния и концентрации лекарственных и вспомогательных веществ, вида ЛФ, способа введения ЛП; фармацевтической технологии, оборудования, применяемого в технологическом процессе и т.д.

Влияние вида ЛФ и технологического процесса на фармакологическую активность ЛП чрезвычайно велико [1, 2]. Правильный выбор рациональной ЛФ и технологии ее изготовления это – необходимое условие получения качественного ЛП. При использовании различных лекарственных и вспомогательных веществ, технологических операций и оборудования могут быть получены ЛП, отвечающие требованиям фармакопеи или нормативной документации (НД), содержащие одинаковое количество ЛВ, но при этом имеющие разную скорость его высвобождения из ЛФ и разную скорость, и полноту всасывания. В итоге, полученные ЛП, могут обладать неэквивалентной терапевтической активностью [1–3].

Влияние вышеперечисленных факторов на фармакологическую активность ЛП устанавливают, изучая биологическую доступность (БД) содержащихся в них ЛВ фармакокинетическими и фармакодинамическими методами исследования.

Понятие БД было признано XVII ассамблеей Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1974 г. БД определяется долей всосавшегося в кровь ЛВ от общего содержания его в соответствующей ЛФ, скоростью его появления в кровеносном русле, продолжительностью нахождения его определенной концентрации в организме. Исследование БД дает ответы на вопросы: какая часть дозы ЛВ всосалась, как быстро происходило всасывание; как долго и в какой концентрации ЛВ находилось в организме [1].

Эффективность ЛП, зависит от биологической доступности ЛВ, входящих в его состав. Как правило, между скоростью растворения ЛВ в биологических жидкостях и его БД имеется линейная зависимость. Для практически не растворимых в воде ЛВ, скорость абсорбции часто определяется скоростью их растворения. Таким образом,

повышение растворимости и скорости растворения ЛВ будет способствовать, как высвобождению его из ЛФ, так и прохождению через биологические мембраны – всасыванию.

Теоретически скорость растворения ЛВ может быть повышена уменьшением размера его частиц. Однако микронизация не всегда ведет к увеличению скорости растворения и абсорбции ЛВ. При микронизации происходит резкое увеличение удельной поверхности частиц и вместе с тем усиливается притяжения Ван-дер-Ваальса между неполярными молекулами, что способствует процессам агломерации и агрегации. Высокая дисперсность может привести к снижению фармакологической активности в результате: сорбции ЛВ на стенках измельчающей и другой аппаратуры (производственные потери), адсорбции из воздуха на поверхности частиц газов, влаги, пыли и т.д. [1–3].

Получение солевых форм малорастворимых ЛВ только отчасти позволяет решать проблему их растворимости. При растворении ЛВ-соли в раствор переходит его ионизированная форма. Однако, известно, что молекулы вещества в организме всасываются преимущественно в неионизированном виде. В связи с этим остаются открытыми вопросы совершенствования БД препаратов, содержащих соли малорастворимых ЛВ. Кроме того, получение солевых форм ЛВ, иногда, накладывает ряд дополнительных требований к ЛП, например, таких, как поддержание определенного уровня рН в процессе хранения и изготовления ЛП. Одновременно могут возникать трудности, касающиеся фармацевтической несовместимости ингредиентов изготавливаемых ЛП, связанные с физико-химическими или химическими процессами взаимодействия ЛВ между собой, со вспомогательными веществами или биологическими жидкостями при изготовлении, хранении или приеме ЛП. Например, образование осадков исходной малорастворимой формы ЛВ и т.п.

Дальнейшее развитие фармации предусматривает внедрение новых и повышение качества существующих ЛФ, совершенствование технологии всех типов ЛФ, применение современных средств механизации с целью получения стабильных ЛП с оптимальным терапевтическим эффектом.

В последнее время особое внимание уделяется получению и применению твердых дисперсий (ТД). ТД – это би- или многокомпонентные системы, состоящие из ЛВ и носителя, представляющие высоко диспергированную твердую фазу ЛВ или твердые растворы с частичным образованием комплексов переменного состава с материалом носителя. В качестве носителя для создания ТД могут быть использованы различные полимеры, сополимеры или их комбинации, а в некоторых случаях вещества не полимерной природы.

Твёрдые дисперсии в медицине и фармации имеют высокий потенциал. Их применение перспективно в широком диапазоне: для: оптимизации высвобождения ЛВ из ЛФ; повышения БД, и усиления фармакологической активности ЛВ за счет увеличения его растворимости и скорости высвобождения из ЛФ; замедления скорости высвобождения ЛВ из ЛФ, создания ЛП пролонгированного действия для парентерального, энтерального и трансдермального применения; создания ЛФ с контролируемым (предсказуемым) высвобождением ЛВ из ЛФ; направленного транспорта ЛВ в орган-мишень; устранения нежелательных побочных реакций на организм; уменьшения токсичности и раздражающего действия на слизистые оболочки за счет снижения дозировки ЛП; устранения неприятного запаха, вкуса и т.д. [1–6].

Применение ЛФ с ТД (ЛВ:полимер) также заслуживает особого внимания вследствие биоадгезивных свойств полимеров как высокомолекулярных соединений (ВМС). При попадании на слизистые оболочки и кожу макромолекулы ВМС хорошо адсорбируются на их поверхности и, как правило, повышают проницаемость клеточных мембран (в низких концентрациях), обеспечивая активный трансмукозный транспорт ЛВ.

Анализ мирового, научно-исследовательского опыта в области биофармации, позволяет утверждать, что твёрдые дисперсии можно успешно применять для улучшения биофармацевтических свойств разных лекарственных форм и получения лекарственных препаратов с высокой биодоступностью и терапевтической активностью лекарственных веществ.

Литература

1. Тенцова А.И. Современные биофармацевтические аспекты вспомогательных веществ. – Фармация. – 2012. – №7. – С. 3–6.
2. Алексеев К.В. Технологические аспекты производства твердых лекарственных форм // Медицинский бизнес, специальный выпуск «Лекарства по GMP». – 2006. – С. 23–29.
3. И.И. Краснюк (мл.), О.И. Никулина, А.В. Беляцкая, И.И. Краснюк и др. Изучение высвобождения фурацилина из твердых дисперсий / Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46. – № 12. – С. 49–52
4. Preparation and characterization of quercetin and rutin cyclodextrin inclusion complexes / K. Vijaya Sri, A. Kondaiah, J. Vijaya Ratna, A. Annapurna // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2007. – Vol. 33. – P. 245–253.
5. Polymers for mucoadhesive drug delivery system: a current status/G.S. Asane, S.A. Nirmal, K.B. Rasal, A.A. Naik, M.S. Mahadik, Y.M. Rao // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2008. – Vol. 34. – P. 1246–1266.

6. Tailoring the release rates of fluconazole using solid dispersions in polymer blends / G.Z. Papageorgiou, D. Bikiaris, F.I. Kanaze, E. Karavas, A. Stergiou, E. Georganakis // Drug Development and Industrial Pharmacy. – 2008. – Vol. 34. – P. 336–346.

Н.Б. Демина, С.А. Скатков, А.И. Тенцова

Нанотехнологические аспекты современной лекарственной формы

Фармация. – 2012. – № 4. – С. 47–51

Полвека назад биофармация раскрыла значение лекарственной формы (ЛФ), определив ее как важнейший фармацевтический фактор, влияющий на терапевтическую эффективность лекарства. Практически сразу же, параллельно с исследовательскими работами в этом направлении, предприняты первые попытки создания лекарственных форм с заданными фармакокинетическими характеристиками. Такие ЛФ, как правило, имели более сложную структуру и технологию по сравнению с традиционными, их стали называть терапевтическими системами или системами доставки лекарств (СДЛ).

Основные цели создания СДЛ актуальны и в настоящее время, это: пролонгирование длительности пребывания лекарственного вещества в биожидкостях (касается в первую очередь легко растворимых лекарственных субстанций), направленность действия (для особо токсичных), улучшение растворимости для повышения биодоступности (мало и плохо растворимых).

Понятно, что новые, предположительно высокоэффективные лекарственные формы, имеющие в составе различные современные вспомогательные вещества, потребовали не только разработки новых технологий, но также тщательного изучения и решения ряда специфических проблем, связанных с безопасностью для организма, необходимостью строгого контроля и разработки параметров стандартизации. Каковы же полученные результаты сегодня, спустя 50 лет наступления эры биофармации?

К настоящему времени определенно установлено, что оптимизируя составы, технологии и аппаратное оформление процесса, можно существенно повлиять на успех медикаментозной терапии. Анализ публикаций позволяет так же утверждать о все возрастающем влиянии микро- и наноструктуры ЛФ на свойства препарата [1, 2].

Традиционные лекарственные формы хорошо изучены и всё так же востребованы, значимость их даже возросла вследствие наличия большого ассортимента новых вспомогательных веществ и автоматизации их производства, поэтому они не потеряют своей актуальности никогда. Новые возможности в этом направлении дают нанотехноло-