

*И.А. Самылина, А.И. Тенцова, И.П. Рудакова, Ильина И.Г.,
С.Я. Скачилова, Е.В. Шилова*

Биофармацевтические аспекты фармакопейных субстанций

Фармация. – 2012. – No 8. – С. 29–32

Одним из важнейших фармацевтических факторов обеспечения эффективности фармакотерапии является физико-химическое состояние фармакопейной субстанции: форма кристаллов, размеры частиц, степень кристалличности [1]. Степень кристалличности определяет отношение массы кристаллической части субстанции к ее общей массе.

Важным показателем фармакопейной субстанции, влияющим на ее растворение, скорость растворения, биодоступность, является степень ее кристалличности, размер частиц. В связи с этим показатель степени кристалличности применяют для определения количества кристаллической или аморфной формы в фармакопейной субстанции [1, 7].

В последние годы опубликован ряд исследований, посвященных важности аморфного и кристаллического состояния лекарственных веществ [8, 9]. Для аморфных веществ, в отличие от кристаллических, характерны более высокие растворимости, скорости растворения и, соответственно, биодоступность. Иногда аморфные субстанции, благодаря своей более высокой биодоступности, предпочтительнее для разработки лекарственной формы и создания препарата. Однако, аморфные вещества обычно трудно получать из-за их метастабильного состояния. Так, некоторые аморфные субстанции склонны переходить в стабильное кристаллическое состояние,

что приводит к изменению фармацевтических свойств лекарственной формы [8]. Присутствие примесей аморфного вещества в кристаллической субстанции может изменить её физико-химические и структурно-механические свойства. Обращается большое внимание на получение, описание и стабилизацию аморфных форм. Одним из методов стабилизации аморфной формы является диспергирование в полимерной матрице [9]. Получены интересные данные по повышению растворимости, скорости растворения и биодоступности твердых дисперсий с полиэтиленгликолем и поливинилпирролидоном таких малорастворимых лекарственных веществ, как эритромицин, рифампицин и мезапам [10].

Известно, что полиморфизм широко распространен среди лекарственных веществ. Установлено, что более 70 % лекарственных субстанций находятся в виде полиморфных модификаций [Поскольку полиморфные модификации субстанций различаются по физико-химическим свойствам (температуре плавления, размеру кристаллов, плотности, растворимости, скорости растворения и др.), при разработке лекарственных препаратов необходимо устанавливать и учитывать особенности полиморфных модификаций фармакопейных субстанций [19].

Полиморфные модификации устойчивы в определенном интервале температур, давлений и других условий. Переход одной модификации в другую происходит при определенной температуре и сопровождается тепловым эффектом и скачкообразным изменением свойств. Скорость полиморфного превращения определяется величиной энергетического

барьера и зависит от числа и характера связей, разрывающихся при переходе одной кристаллической структуры в другую. В отличие от полиморфизма, псевдополиморфизм, в настоящее время называемый «сольватоморфизм» [22], обусловлен сольватацией. Сольватоморфы – молекулярные комплексы, которые в кристаллической решетке содержат молекулы растворителя в определенном стехиометрическом соотношении с веществом (гидраты – это сольватоморфы, содержащие воду). Физико-химические свойства кристаллических сольватоморфов (гидратоморфов) имеют определенное значение для фармацевтической технологии (процессы грануляции, сушки, прессования, измельчения и др.). Кроме того, сольватоморфы фармакопейных субстанций и их несольватированные формы (аналогично полиморфным модификациям) могут также обладать различной растворимостью, скоростью растворения, биодоступностью [16, 17].

Интересным примером сольватоморфизма является противоастматический препарат сальбутамола гемисукцинат, созданный отечественными учеными [21]. В отличие от сульфата сальбутамола гемисукцинат обладает высокой биодоступностью (превосходит сульфат в 6 раз) и пролонгированностью действия. По данным рентгеноструктурного анализа сальбутамола гемисукцинат имеет каркасную конформацию, благодаря которой сальбутамола гемисукцинат обладает способностью образовывать соединения включения (сольватоморфы) при кристаллизации из различных растворителей. Прочность сольватоморфов сальбутамола гемисукцината различна (рис. 2).

Так, этилацетат образует наиболее прочный сольват, который разлагается при 120°C. При кристаллизации других сольватоморфов этилацетат «вытесняет» из них такие растворители, как этанол, метанол, изопропанол, диоксан. При кристаллизации из воды кристалломорфы не образуются.

Таким образом, изучение биофармацевтических особенностей фармакопейных субстанций имеет важнейшее значение в плане создания высокоэффективных лекарственных препаратов.

Ранее использование термина «вспомогательные вещества», объединяющего большую группу веществ, основывалось на их формообразующей способности. С этой точки зрения рассматривались и вопросы классификации вспомогательных веществ. В настоящее время в нашей стране и за рубежом придерживаются функциональной классификации вспомогательных веществ, которая учитывает возможность разной функциональной роли одного и того же вещества. Однако в ней не отражается современное представление о ВВ, как носителях определенных биологических эффектов, проявляющихся при их совместном применении с лекарственными веществами.

Биофармацевтические аспекты ВВ, как одного из важнейших фармацевтических факторов - их взаимодействие с лекарственным веществом и между собой - являются основой для научно обоснованного

выбора ВВ при создании ЛП. Будучи своеобразной матрицей активных веществ, постоянно контактируя с ними, ВВ сами обладают физико-химическими и, часто, биологическими свойствами, которые в различных условиях могут проявляться по-разному. Наряду с различиями в качестве фармацевтических субстанций и технологии их производства, возможность разного состава ВВ препарата и их качества может являться причиной терапевтической неэквивалентности ЛП при условии их фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности. Лекарственные препараты разных производителей, содержащие одно и то же лекарственное вещество, могут отличаться по эффективности, качеству и наличию побочных эффектов.

Правильным подбором ВВ можно усилить или снизить активность, обеспечить местное или общее действие лекарственного средства, в том числе локализовать (например, действие на эпидермис кожи) или обеспечить проницаемость клеточных мембран (использование активаторов всасывания - ПАВ, димексид), изменить скорость наступления эффекта (ускорить или пролонгировать действие), обеспечить направленность транспорта или регулируемого высвобождения лекарственных веществ (применение регуляторов высвобождения)

Основные современные требования, которые предъявляются к ВВ, учитывают их биологическую роль. Наряду с тем, что ВВ должны обеспечивать формообразующие и другие характеристики заданной ЛФ (ее состав, прочность, распадаемость, стабильность), они должны удовлетворять по качеству фармакопейным требованиям, нормам микробиологической чистоты и быть легко

стерилизуемы. ВВ не должны взаимодействовать между собой и действующими веществами, они также должны способствовать обеспечению требуемого терапевтического эффекта, по возможности, в минимальных дозах, не должны проявлять токсического, в том числе и алергизирующего действия, на организм человека [1].

Способность вспомогательных веществ обладать (в меньшей степени, чем лекарственные вещества) термодинамическими свойствами, может быть связана с реакциями, приводящими к процессам деградации или взаимодействия с лекарственными и другими вспомогательными веществами. В результате взаимодействия могут образовываться токсикологически значимые продукты, могут изменяться токсикологические характеристики ЛП. Объем требований токсикологических исследований включает изучение не только общетоксических свойств ВВ, но и изучение их специфической токсичности.

С точки зрения риска медицинского применения оценивается безопасность использования ВВ предлагаемым способом введения. Не допускается влияние ВВ на основное терапевтическое действие препарата, а также способность в используемом количестве оказывать токсическое или местно-раздражающее действие, влияние на функции слизистой и ее эпителия и др.[8]. Оценка влияния состава ВВ на безопасность медицинского применения ЛП должна проводиться с учетом биологических факторов (возраст пациентов и их физиологическое состояние, индивидуальные особенности организма). Так, для лекарственных форм, используемых в педиатрии, принимается во внимание возможная большая

чувствительность данной возрастной группы. Указано, что недопустимо применение красителей в ЛП, предназначенных для использования в педиатрии, обусловленное только эстетической целью. Антиоксиданты и antimicrobные консерванты опасны для живых клеток, поэтому представляют особый риск в детских лекарственных формах. Применение ряда ВВ противопоказано при различных нарушениях метаболизма пациента, в том числе при наличии определенной ферментной недостаточности. Важным биофармацевтическим критерием безопасности применения ВВ является аспект их совместимости с действующими веществами, другими ВВ и первичной упаковкой как аспект возможного физического и химического взаимодействия с образованием токсикологически значимых продуктов взаимодействия. Систематизированная информация о потенциальной несовместимости ВВ включена в современные справочные издания о ВВ.

С биофармацевтической точки зрения применение любого ВВ - это индивидуальный случай. Требуется проведение информационно-аналитических и экспериментальных исследований по выяснению влияния ВВ не только на технологические свойства ЛП, но и на профиль его эффективности и безопасности.