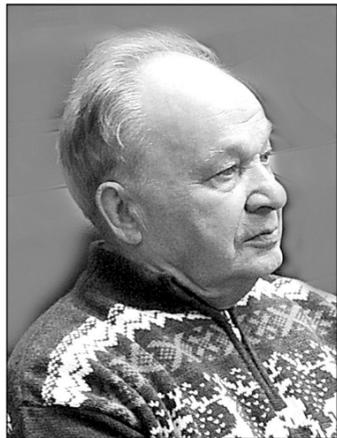


ДЕНЬ ХИМИКА

МЕЖДУНАРОДНЫЕ СВЯЗИ

О новых научных подходах к решению проблем фармации

О том, что с фармацией в нашей стране дела обстоят плохо, хорошо известно. И говорят об этом много. Гораздо меньше говорится о том, что можно было бы сделать конкретно, сейчас, не надеясь на светлое будущее, которое придет или не придет — еще неизвестно. В связи с этим попытаюсь изложить свою точку зрения специалиста в области, которой я занимаюсь всю жизнь — химии твердого состояния.



Академик В.В. Болдырев

Обычно принято считать, что одним из главных направлений, важных для развития современной фармации, является органический синтез как в его классической форме тонкого органического синтеза с попытками компьютерного моделирования новых фармацевтических препаратов, так и в виде позднее появившегося биоорганического синтеза. Важность этих работ, их значение хорошо известны. Совсем недавно синтез лекарственных препаратов обогатился новым и, судя по уже полученным результатам, весьма перспективным направлением — синтезом смешанных молекулярных комплексов, в которых одновременно объединены группы с различным биологическим действием. Например, со-кристалл хинина с сахаринном позволил получить негорькое по вкусу антималярийное лекарство; со-кристалл противосудорожного препарата карбамазепина с карбоновыми кислотами — препарат, намного лучше растворимый в воде и в физиологическом растворе, что дает возможность значительно снизить дозу лекарственного препарата и быстрее вывести его из организма после того, как приступ эпилепсии удалось купировать.

Особенностью получения со-кристаллов является то, что обычные методы органического синтеза здесь не проходят, и приходится разрабатывать и применять новые — нестандартные, основанные на кристаллохимии, исследовании природы и положения в кристаллической структуре водородных связей, связывающих оба компонента со-кристалла. По существу, образуется наноконкомпозит. Важно знать, что в обычных условиях при кристаллизации кристалл предпочитает освобождаться от примесей, а здесь приходится решать обратную задачу. В некоторых случаях, как это показал опыт нескольких лабораторий мира, единственным методом получения со-кристаллов — механохимический, т.е. тот метод воздействия на различные химические процессы, который мы развиваем в Сибирском отделении РАН и где пока занимаем одно из ведущих мест в мировой науке. Развитие и расширение этого направления в области фармации напрашивается само собой.

Наряду с работами в области синтеза в современной фармацевтической химии существует направленное изменение физико-химических свойств препаратов без изменения их химического состава. Это позволяет поменять такие характеристики как растворимость в воде и физиологическом растворе, мембранная проницаемость, стабильность препарата при хранении.

Основные методы, используемые здесь — физические, с помощью которых можно перевести молекулярный кристалл (а большинство твердых лекарственных веществ как раз представляют молекулярные кристаллы) из неустойчивого метастабильного состояния в стабильное или, наоборот, активировать стабильное состояние, повысить его реакционную способность. Задача, которую приходится решать, является одним из направлений химии твердого состояния, в настоящее время хорошо развитым и опробованным на различных других

системах. И накопленный опыт, знания следует использовать применительно к фармацевтическим объектам.

В качестве примера можно привести влияние на результат размера частиц: по мере уменьшения кристалла не только изменяется соотношение между объемом кристалла и его поверхностью, но и соотношение между молекулами, находящимися на вершинах, ребрах и гранях кристалла, что приводит к существенной модификации химических свойств. Из химии твердого состояния хорошо известно, что можно управлять реакционной способностью кристалла, изменяя его габитус, т.е. соотношение между площадью граней с различными кристаллографическими индексами. При этом ни химический состав, ни структура кристалла не меняются.

Примеры применения размерных эффектов и изменения габитуса в фармации уже известны. Так, противогрибковый препарат гризеофульвин, если его микронизировать, превращается в гризеофульвин-форте, и его активность, а следовательно, и цена возрастают в несколько раз. Основная задача исследователя заключается в подборе физических методов микронизации кристаллов (лиофильной сушки, криогенной кристаллизации, механического размалывания в присутствии поверхностно активных веществ в жидких средах и т.д.). Некоторые из этих методов, насколько мне известно, служат предметом исследования ученых нескольких институтов Сибирского отделения, правда, используются для решения других задач. Но почему бы не применить их здесь?

Известно, что твердые вещества одинакового состава могут иметь различную кристаллическую структуру. Это свойство твердых веществ, названное в свое время Митчерлихом полиморфизмом, очень распространено среди молекулярных кристаллов. По данным МакКрона, около 90 % органических кристаллов склонны кристаллизоваться в различных полиморфных модификациях. Более того, в органических кристаллах полиморфизм более разнообразен, чем в неорганических, например, здесь существуют такие новые формы полиморфизма как конформационный полиморфизм, неизвестный в неорганике. Вместе с тем, различные полиморфные формы одного и того же вещества могут обладать совершенно различной биологической активностью, т.е. одни могут быть лекарствами, а другие — нет.

Важно это или неважно, можно судить по следующему примеру. В 1994 году фирма Abbot Inc. выпустила в продажу препарат ритонавир, используемый для лечения ВИЧ. Благодаря рекламе о необходимости страхования от иммунного дефицита большое количество лекарственного препарата распространялось по всему миру, но через два года препарат потерял биологическую активность и перестал быть лекарством. Оказалось, что фирма запатентовала и выпустила на рынок препарат, не до конца проверив его физико-химические свойства, в том числе склонность к полиморфным превращениям. Запатентовала и выпустила на рынок неустойчивую, метастабильную полиморфную модификацию ритонавира, которая при хранении перешла в устойчивую модификацию, потеряв при этом ценные биологические свойства. Убытки фирмы составили 500 миллионов долларов.

Только на стадии клинических испытаний, т.е. много лет спустя после открытия липримара, известного антихолестеринного препарата, сотрудники фирмы Pfizer обнаружили, что он способен переходить в устойчивую кристаллическую форму. Поскольку препарат представляло патентовать, это создало много проблем и большой объем дополнительной работы для авторов.

Поэтому за рубежом существуют специальные консалтинговые фирмы, которые берут на себя труд скрининга полиморфных модификаций как уже известных, так и вновь предлагаемых лекарственных веществ. И их существование оправдано, поскольку и фирмы-инноваторы, т.е. те, что разработали и предлагают на рынок новый

препарат, и фирмы, которые занимаются выпуском дженериков, препаратов с уже истекшим сроком патентной защиты, заинтересованы в том, чтобы знать, какие полиморфные формы и в каких условиях могут существовать для данного объекта. Первые заинтересованы в том, чтобы продлить срок патентной защиты. Вторые — чтобы обойти эту защиту, поскольку каждая новая полиморфная форма может быть запатентована отдельно. Специалисты, которые работают в консалтинговых фирмах — это физико-химики, биологи, физики, не отягощенные обучением фармации в старом традиционном стиле. У нас я не знаю примеров таких консалтинговых фирм.

Поиск полиморфных модификаций, изучение переходов между ними, способы получения заданных модификаций — важные и актуальные задачи современной фармации. За рубежом данное направление в науке процветает, у нас недооценивается.

Вместе с тем, это один из самых доступных способов помочь в решении проблем, связанных, если можно так сказать, с фармацевтическим кризисом. С помощью физических методов можно, не меняя состава, существенно изменить свойства активного фармацевтического ингредиента, в том числе и биологическую активность. При этом важно отметить, что в качестве объектов могут быть использованы не только вновь синтезированные препараты, но и те, биологическое действие которых, в том числе и побочные эффекты, хорошо известны.

Методы физического воздействия на твердые вещества, их свойства не требуют разработки с нуля. По крайней мере, в условиях Сибирского отделения они хорошо известны и разработаны, правда, используются для других целей. То же самое можно сказать и о способах контроля за результатами физических методов модифицирования лекарственных препаратов.

Не могу не упомянуть об одном важном применении физических методов в фармации — неразрушающем контроле фармацевтических препаратов, выпускаемых на рынок различными фармацевтическими фирмами. В настоящее время подделка фармацевтических препаратов является высокодоходным криминальным бизнесом. По данным журнала «Manufacturing Chemist» только в США ежегодный доход криминального бизнеса, занимающегося выпуском поддельных лекарств, колеблется между 20 и 50 миллиардами долларов в год. Данные по нашей стране мне неизвестны, но кажется, что здесь мы наверняка не отстаем, особенно, если учесть механизм продажи лекарств.

Успехи полиграфической индустрии позволяют очень хорошо копировать красивые упаковки блистеров, капсул, содержащих лекарственный компонент, и не могут защитить от подделок.

Применение обычных химических методов, например хроматографии, требуют вскрытия блистера или капсулы, после чего лекарство не может быть использовано.

Вместе с тем только один из возможных методов физического контроля — метод рентгеновской дифракции, позволяет, не вскрывая упаковку, проверить как качественные характеристики, включая полиморфную форму препарата, так и количественный состав содержания капсулы или блистера и отличить истинное лекарство от подделки.

Преимуществом является тот факт, что результаты могут быть получены уже сейчас. Не надо ждать пятнадцать лет, как в случае синтеза нового препарата. Хотел написать, что требования фармакопеи не будут нарушены. Сейчас — да, но не завтра. Поскольку в конце прошлого года Federal Drug Administration ввела новые правила. Согласно им, ни один препарат в США не может быть запатентован и выпущен на рынок, если кроме молекулярного состава не представлены структурные характеристики препарата, т.е. то, о чем я пытался рассказать выше. Насколько мне известно, такие же правила готовятся ввести в Европе. Думаю, поскольку мы перестали быть изолированной страной, это дойдет и до нас. Надо быть к этому готовыми.

Фото В. Новикова

Важно расширять контакты

Двадцать третьего мая в Новосибирск прибыла делегация Посольства Республики Польша в Российской Федерации и Варшавского университета. Среди гостей нашего города — Советник-министр посольства Петр Марчиняк, руководитель экономического отдела посольства Кшиштоф Кордаш, проректор Варшавского университета по науке и международным связям Влодзимеж Ленгауэр, декан факультета менеджмента Алоизий Новак и заместитель декана факультета полонистики Гжегож Лещиньский.

Представители посольства и университета встретились с губернатором НСО В.А. Толоконским и обсудили возможности экономического и инновационного потенциала региона, которые могут заинтересовать польских бизнесменов. По словам В.А. Толоконского, потенциал экономических взаимоотношений между Новосибирской областью и Польшей раскрыт далеко не в полной мере, хотя структура их экономики очень похожа: высокая степень диверсификации, инновационная направленность, ставка на малый и средний бизнес. Губернатор предложил разработать совместную программу мероприятий по развитию контактов в сфере производства, науки и образования.



В рамках визита поляки посетили некоторые новосибирские вузы и пообщались с представителями бизнес-сообщества Новосибирска, а двадцать шестого мая делегация побывала в Академгородке, осмотрела Выставочный центр СО РАН. Во время беседы с академиком В.М. Фоминым, которая прошла в Доме ученых, были затронуты проблемы, касающиеся структуры Сибирского отделения и Российской академии наук, функционирования институтов, формирования бюджета, а также отношений между двумя странами и перспектив совместной работы в разных научных сферах.

Отдельная тема, которая очень интересовала членов делегации — Сибирское отделение и высшие учебные заведения, в частности, Новосибирский государственный университет. Было отмечено, что подобное взаимодействие необходимо, равно как и сотрудничество науки с бизнес-структурами. «Важно расширять контакты науки с бизнесом», — заявил советник-министр Петр Марчиняк. Идея о расширении контактов на всех уровнях в полной мере применима и к взаимоотношениям между Россией и Польшей. «Нас всегда это интересовало, — заметил академик В.М. Фоминов. — Мы очень уважаем польских ученых и имеем опыт работы в одной команде по выполнению совместных проектов. А еще придаём большое значение возможностям обмена студентами». Обсуждение перспектив совместных действий — процесс не быстрый, но начинать можно и с малого. Польской стороной было выдвинуто предложение о показе в Академгородке выставки «Поляки — исследователи Сибири», которое нашло отклик у руководства Сибирского отделения.

«Для нас самое главное — вопрос будущего развития отношений, — сказал в завершение г-н П. Марчиняк, — И то, что я услышал, вселяет оптимизм».

Ю. Александрова,
«НВС»

На снимке В. Новикова:
— Советник-министр Посольства Польши в РФ г-н П. Марчиняк
и заместитель председателя СО РАН
ак. В.М. Фоминов.