

БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

КЛАССИЧЕСКОЕ  
УНИВЕРСИТЕТСКОЕ  
ИЗДАНИЕ



Н. В. Логинова  
Г. И. Полозов

# ОБЩАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ





Классическое университетское издание



Н. В. Логинова  
Г. И. Полозов

ОБЩАЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ  
ХИМИЯ

УДК 615.31(075.8)+661.12(075.8)  
ББК 35.66я73+52.82я73  
Л69

Р е ц е н з е н т ы:  
кафедра фармакологии Белорусского  
государственного медицинского университета  
(зав. кафедрой кандидат медицинских наук, доцент *Н. А. Бизунок*);  
доктор медицинских наук, профессор *Б. В. Дубовик*;  
доктор химических наук, профессор *М. А. Кисель*

**Логинова, Н. В.**  
Л69      Общая фармацевтическая химия : учеб. пособие / Н. В. Ло-  
гинова, Г. И. Полозов. — 2-е изд., перераб. и доп. — Минск : БГУ,  
2012. — 255 с. — (Классическое университетское издание).  
ISBN 978-985-518-646-6.

В учебном пособии, первое издание которого — «Введение в фармацев-  
тическую химию» — вышло в свет в 2003 г., изложены сведения о предмете  
фармацевтической химии, ее истории, проблемах и перспективах развития.  
Рассмотрены современные направления поиска и разработки новых ле-  
карственных средств, тенденции развития отечественной фармацевтиче-  
ской промышленности; дополнены основные положения и документы,  
регламентирующие качество фармацевтической продукции, условия ее  
хранения, способы повышения стабильности лекарственных форм.

Для студентов химико-фармацевтических специальностей высших  
учебных заведений.

УДК 615.31(075.8)+661.12(075.8)  
ББК 35.66я73+52.82я73

ISBN 978-985-518-646-6

© Логинова Н. В.,  
Полозов Г. И., 2003  
© Логинова Н. В.,  
Полозов Г. И., 2012,  
с изменениями  
© БГУ, 2012



---

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Фармацевтическая химия является одной из основных в комплексе химических и медико-биологических дисциплин, призванных обеспечить подготовку специалистов-химиков в области поиска и исследования лекарственных средств (ЛС). Она базируется на знаниях, полученных студентами на основе изучения неорганической, органической, аналитической химии, биохимии и других дисциплин и традиционно подразделяется на общую фармацевтическую химию, фармацевтическую химию неорганических и органических ЛС. Представление о ее предмете, проблемах, перспективах и направлениях развития дается в разделе общей фармацевтической химии.

Содержание дисциплины «Фармацевтическая химия» на химическом факультете университета имеет некоторые особенности, отличающие его от типовой программы для специальностей медико-фармацевтических учебных заведений. В рамках этой дисциплины предусматривается не только изучение физико-химических свойств лекарственных веществ (ЛВ), знакомство со стандартными методиками, описанными в Государственной фармакопее, но и изучение особенностей химических процессов их получения, поскольку учебный процесс нацелен прежде всего на подготовку специалистов в области синтеза и анализа ЛВ.

Учебная литература по фармацевтической химии в настоящее время не полностью удовлетворяет потребности студентов химического факультета, изучающих эту дисциплину. В учебниках нередко отсутствуют сведения по некоторым вопросам программы данного курса, недостаточно отражается содержание тех разделов или вопросов программы, которые учитывают профессиональную ориентацию студентов специализаций «Химия лекарственных препаратов» и «Технология лекарственных средств». Поскольку первое издание данного пособия вышло в 2003 г., то во второе издание внесены дополнения об изменениях в основных положениях и нормативных документах по контролю качества ЛС, вызванных принятием в 2006 г. Закона Республики Беларусь «О лекарственных средствах» и введением в действие с 1 января 2007 г. Государственной фармакопеи.

Предлагаемое пособие составлено в соответствии с типовой учебной программой для высших учебных заведений по специальности 1-31 05 01 «Химия (по направлениям)», направление специальности 1-31 05 01-03 «Химия (фармацевтическая деятельность)», и состоит из шести глав, рекомендуемой литературы и приложений.

В первой главе представлен краткий исторический очерк о развитии фармацевтической химии, приведены терминологическая система и классификации лекарственных средств. Вторая глава посвящена источникам получения и современным направлениям поиска и создания ЛС. В третьей и четвертой главах рассматриваются основные положения и документы, регламентирующие фармацевтическую продукцию и характеризующие этапы исследования качества ЛС, в пятой — излагаются критерии стабильности лекарственных форм и условия их хранения. Шестая глава содержит описание основных физико-химических аспектов препаративной фармацевтической химии: общие принципы использования растворителей для получения ЛС; современные представления о закономерностях образования твердой фазы в растворе, получения полиморфных модификаций ЛВ.

Для самостоятельной работы приводится основная и дополнительная литература, справочные издания, содержащие обширную информацию о ЛС.

Используя данное пособие, студенты могут освоить те разделы программы (прил. 1), которые были опущены или сокращены в лекциях. Это позволит уменьшить учебную нагрузку за счет перенесения центра тяжести с аудиторных занятий на самостоятельную работу, что актуально для реализации многоуровневой системы университетского образования.

Поскольку в учебном курсе рассматриваются проблемы из пограничных областей различных наук, в пособие включен терминологический словарь, который содержит основные термины и понятия фармакологии и медицины, необходимые для изучения фармацевтической химии (прил. 2). Использованы определения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), включенные в учебники и справочные издания.

Авторы выражают благодарность заведующему лабораторией химии липидов Института биоорганической химии НАН Беларуси доктору химических наук, профессору М. А. Киселю, заведующей кафедрой фармакологии Белорусского государственного медицинского университета кандидату медицинских наук, доценту Н. А. Бизунок и профессору кафедры фармакологии, доктору медицинских наук Б. В. Дубовику за рецензирование рукописи и полезные советы.



---

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БАВ	—	биологически активное вещество
БАД	—	биологически активная добавка
ВВ	—	вспомогательное вещество
ВОЗ	—	Всемирная организация здравоохранения
ВФЛС	—	валеофармакологическое лекарственное средство
ГЛС	—	готовое лекарственное средство
ГЭБ	—	гематоэнцефалический барьер
ГФ РБ	—	Государственная фармакопея Республики Беларусь
ДМСО	—	диметилсульфоксид, димексид
ЕФ	—	Европейская фармакопея
ЛВ	—	лекарственное вещество
ЛП	—	лекарственный препарат
ЛРС	—	лекарственное растительное сырье
ЛС	—	лекарственное средство
ЛФ	—	лекарственная форма
ЛФФА	—	Лаборатория фармакопейного и фармацевтического анализа
МНН	—	международное непатентованное наименование лекарственного средства
МФ	—	Международная фармакопея
НД	—	нормативная документация
ПАВ	—	поверхностно-активные вещества
РКАЛ	—	Республиканская контрольно-аналитическая лаборатория
РКФЛ	—	Республиканская клинико-фармакологическая лаборатория
СМД	—	эффект сверхмалых доз
СТБ	—	Государственный стандарт Республики Беларусь
ТН	—	торговое наименование лекарственного средства

ФА	—	фармацевтический анализ
ФС	—	фармакопейная статья
ФСП	—	фармакопейная статья производителя
ФХ	—	фармацевтическая химия
ХТИ	—	химиотерапевтический индекс
GCP	—	надлежащая клиническая практика
GDP	—	надлежащая дистрибьюторская практика
GLP	—	надлежащая лабораторная практика
GMP	—	надлежащая производственная практика
GPP	—	надлежащая аптечная практика

## Глава 1

### ПРЕДМЕТ, СОДЕРЖАНИЕ, ТЕРМИНОЛОГИЯ И ОБЪЕКТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

#### 1.1. ПРЕДМЕТ И СОДЕРЖАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ, ЕЕ СВЯЗЬ С ДРУГИМИ НАУКАМИ

*Фармацевтическая химия (ФХ)* — дисциплина, которая, базируясь на общих законах химических наук, изучает способы получения, строение, физические и химические свойства ЛВ, а также связь между их химической структурой и действием на организм («структура – функция»), методы контроля качества ЛС и изменения, происходящие при их хранении (рис. 1.1).



Рис. 1.1. Связь фармацевтической химии с базовыми химическими дисциплинами

Очевидно, что ФХ занимает ключевую позицию в *фармации* (от греч. *pharmákon* — лекарство), изучающей вопросы поиска, получения, исследования, изготовления, сертификации, хранения и отпуска ЛС и других веществ, применяемых с лечебной и профилактической целью. К фармации относятся и такие медико-биологические науки, как *фармакогнозия* (изучение ЛС растительного и животного происхождения), *фармакология*, *токсикология*, *технология производства ЛС*, *организация и экономика фармации*, *маркетинг* и т. д.

Фармацевтическую химию можно рассматривать как связующую дисциплину во всем комплексе медико-биологических и химических наук. Базируясь на общих законах химических наук, она позволяет успешно решать многие вопросы биологии и медицины. Поэтому естественна тесная связь ФХ со многими областями клинической медицины, например с хирургией, вирусологией, онкологией, психиатрией и др., поскольку нет ни одной области практической медицины, в которой не применялись бы ЛС (рис. 1.2).



Рис. 1.2. Взаимосвязь фармацевтической химии с различными дисциплинами

С другой стороны, дальнейшее развитие и успехи фармацевтической химии невозможны без широкого использования физики, математики, химии: это физические и математические методы исследования ЛС и продуктов их превращения в организме, компьютерные подходы к поиску и анализу новых более эффективных и безопасных ЛС, новые синтетические методы и т. д. Таким образом, ФХ находится в тесном контакте со многими научными дисциплинами, что, как известно, является залогом успешного развития любой науки.

О ее специфичности и месте среди таких наук, как фармакология, биологическая химия, биоорганическая химия, медицинская химия, можно составить представление на основании их определений, приведенных ниже.

*Биологическая химия* — наука о структуре химических веществ, входящих в состав живой материи, их превращении и физико-химических процессах, лежащих в основе жизнедеятельности организмов.

*Биоорганическая химия* изучает строение и биологические функции важнейших компонентов живой материи, в первую очередь биополимеров и низкомолекулярных биорегуляторов, уделяя главное внимание выяснению закономерностей взаимосвязи между структурой и биологическим действием.

На основании определений этих дисциплин можно сделать вывод, что и биологическая, и биоорганическая химия важны для понимания механизма действия ЛС, но никоим образом не претендуют на решение проблемы их создания и исследования свойств.

Иначе обстоит дело с определением предмета исследований такой научной области, как фармакология. *Фармакология* — наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом и о путях изыскания новых ЛС. Основными разделами фармакологии являются *фармакодинамика* и *фармакокинетика*.

В 1990-е гг. быстрыми темпами развивается *медицинская химия*, которая сформировалась как самостоятельная наука к 1970-м гг. Предметом медицинской химии являются открытие, разработка и идентификация биологически активных веществ, выявление взаимосвязи между химической структурой и биоактивностью и, наконец, решение обратной задачи: конструирование необходимых структур, обладающих заданным свойством (*drug design*), и молекулярное моделирование. *Биологически активное вещество* (БАВ) — вещество, способное оказывать влияние на биологические процессы в организме. Основной акцент делается на ЛВ, но интересы медицинской химии не ограничиваются только этими объектами, а более широко охватывают разнообразные БАВ. Предметом медицинской химии является также изучение, идентификация и синтез продуктов метаболизма ЛВ и родственных соединений, исследование взаимодействия «рецептор — ЛВ».

Следует обратить внимание на то, что в настоящее время существуют две научные дисциплины, носящие на русском языке название «медицинская химия». В первом случае — это раздел медицины, соответствующий английскому термину *medical chemistry*, поскольку одним из основных предметов ее исследований являются биохимия патологических состояний и разработка различных аналитических методов, используемых в диагностических целях. Во втором случае медицинская химия, соответствующая термину *medicinal chemistry* (от слова *medicine* — лекарство), представляет собой междисциплинарную науку, которая находится на стыке органической и неорганической химии с биохимией, биоорганической и бионеорганической химией и фармакологией. В зарубежной литературе иногда встречается точка зрения на медицинскую химию как на новую область науки, пришедшую на смену ФХ и названную так потому, что первооткрывателями ЛС часто были фармацевты. Однако в странах СНГ ФХ существует как самостоятельная дисциплина. Кроме того, эти области науки имеют собственные системы понятий и определений.

## 1.2. ОСНОВНЫЕ ОБЪЕКТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ. ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА

Для ФХ, как и для любой другой научной дисциплины, большое значение имеет используемая терминология. Обмен информацией, результатами научной и практической деятельности в этой области часто затрудняется из-за сосуществования старых и новых терминов. Одна из попыток решить эту проблему была предпринята еще в 1980 г. за счет введения в действие Терминологического словаря, включающего термины и раскрывающего смысловое содержание основных понятий ФХ и клинической фармакологии. В терминологической системе, которая относится к системам открытого типа, допускается введение новых, а также изменение или исключение устаревших элементов. Одним из главных понятий является *лекарственное средство*. Сложный и многофакторный путь поиска и разработки ЛС обусловил необходимость введения термина «фармакологическое средство», предшествующего ЛС. *Фармакологическое средство* — вещество (или смесь веществ) природного или синтетического происхождения с установленной фармакологической активностью, которое является объектом клинических испытаний. Однако в современных нормативных документах, регламентирующих фармацевтическую продукцию в странах СНГ, этот термин не получил широкого распространения.

Наиболее важные в терминологической системе ФХ термины и их определения, внесенные в Закон «О лекарственных средствах» от 20 июля 2006 г. № 161-З, а также используемые в нормативной документации Республики Беларусь, рассмотрены в п. 1.2. Основные объекты и понятия ФХ и их связи схематически представлены на рис. 1.3.

*Лекарственное средство* — вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемые для профилактики и диагностики заболеваний, лечения и медицинской реабилитации пациентов, предотвращения беременности путем внутреннего или внешнего применения. Следует подчеркнуть, что к ЛС относится только продукция, разрешенная в нормативных документах к медицинскому применению. В связи с этим не рекомендуется пользоваться употреблявшимися ранее терминами «лекарство», «лечебное средство», «медикамент» и др.

Среди наиболее важных классов ЛС можно назвать антибиотики, витамины, алкалоиды, гормональные ЛС стероидной и полипептидной природы и др. Лекарственные средства не только многочисленны, но и неоднородны. Они могут находиться в различном агрегатном состоянии (жидком, твердом, газообразном), иметь минеральную или органическую

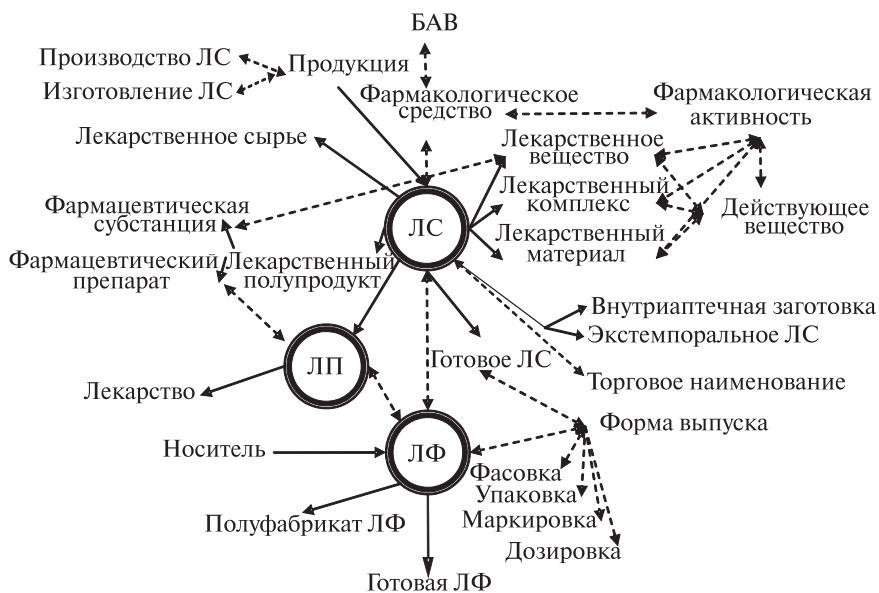


Рис. 1.3. Связи объектов и понятий фармацевтической химии в терминологической системе

природу, растительное или животное происхождение. К ним относятся лекарственные вещества и лекарственное растительное сырье.

*Лекарственное вещество* — лекарственное средство в виде индивидуального химического соединения или биологически активного вещества. Следует подчеркнуть, что к ЛС относятся только синтетические соединения или подвергнутые специальной обработке объекты природного происхождения.

*Лекарственное растительное сырье* (ЛРС) — используемые для промышленного производства, аптечного изготовления лекарственных средств цельные лекарственные растения или их части, на которые имеются соответствующие фармакопейные статьи. Некоторые виды сырья становятся ЛС после элементарной обработки. Так, многие растения измельчают после высушивания. Но основная часть сырья требует сложной обработки.

Различные способы применения, многочисленные требования к качеству, необходимость в продлении действия ЛС и другие факторы привели к тому, что для практического использования им стали придавать разнообразную форму. *Лекарственная форма* (ЛФ) — придаваемый лекарственному средству вид, определяющий его состояние, дозировку, упаковку и способ применения (таблетки, порошки, капсулы, драже, пилюли, растворы, мази, гели, аэрозоли и т. д.).

ЛС в виде определенной ЛФ, готовой к употреблению, называется *лекарственным препаратом* (ЛП). Чтобы на основе ЛС создать препарат, ему нужно придать конкретные физические свойства, включить в состав определенных смесей. Он должен быть удобен для применения и соответствовать терапевтическому назначению. Например, атропина сульфат — это ЛС, а раствор атропина в ампулах — соответствующий ЛП. Лекарственный препарат представляет собой *фармацевтическую субстанцию* (действующее вещество) с добавлением различных компонентов и *вспомогательных веществ* (растворитель, другие ЛС, красители, адсорбенты, вкусовые добавки и т. д.).

*Фармацевтическая субстанция* — вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью, используемые для промышленного производства, аптечного изготовления ЛС.

*Фармакологическая активность* — способность вещества или комбинации нескольких веществ изменять состояние и функции живого организма.

*Вспомогательное вещество* — вещество или комбинация нескольких веществ, не обладающих фармакологической активностью и используемых в процессе промышленного производства, аптечного изготовления ЛС для придания ему определенной ЛФ.



Различают следующие ЛП: *галеновы*; *неогаленовы* (или *новогаленовы*), которые, в отличие от галеновых, биологически стандартизированы (см. о них подробнее в п. 1.3); *продолжительного действия*, или *дюрантные* (обладающие более продолжительным терапевтическим действием); *радиоактивные*, или *радиофармацевтические* (содержащие радиоактивные изотопы элементов для диагностики и лучевой терапии); *стандартные* — вещества с точно измеренными физическими, химическими, биологическими параметрами, предназначенные для оценки биоэквивалентности ЛС.

Любые ЛП, качество которых регламентируется Государственной фармакопеей, называются *официальными* (от лат. *officina* — аптека). Характерным примером таких ЛП являются сборы, изготавливаемые на фабриках или в аптеках по прописям, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Их получают смешением нескольких видов растительного сырья в определенных соотношениях. Они предназначены для приготовления настоев, отваров и др.

Среди ЛП следует отметить соки растений (подорожника, каланхоэ, алоэ и др.) и пюре из плодов, изготавливаемые без извлечения действующих начал. Они, по сути, соответствуют тем средствам, которые использовал в своей практике Гиппократ (IV в. до н. э.), поэтому их часто называют «*гиппократовыми*».

ЛП, не содержащий активных компонентов, но имеющий ту же форму, массу, цвет, вкус, называется *плацебо* (от лат. *placebo* — понравлюсь или *placet* — представляется, кажется) и широко используется при клинических испытаниях в качестве контроля при исследовании эффективности новых ЛП. Впервые эта функция плацебо была предложена Г. Пеффером в 1945 г. Наибольший плацебо-эффект был достигнут при головной боли и морской болезни (58 %), наименьший — при гипертонии (18,4 %) и стенокардии (12 %). Применение для психотерапевтического эффекта этой «пустышки», обеспечивающей воздержание от лечения, требует соответствующего разрешения компетентных органов. Некоторые психологи считают, что эффект плацебо основан на павловском условном рефлексе, который вырабатывается у человека незаметно всю жизнь. Однако, по мнению специалистов в области фармации, плацебо вряд ли легко найдет себе место среди официально признанных методов лечения.

Действие ЛП сводится к преобразованию патологической ситуации, возникшей в результате заболевания, в норму. Из соображений медицинской этики к ЛП не относят средства, повышающие функциональную работоспособность: психостимуляторы, анаболические стероиды, сексуальные стимуляторы и др.

Среди ЛП можно выделить используемые для профилактики заболеваний или дисфункций следующие *профилактические средства*: вакцины,

сыворотки, антималярийные ЛП, иммуномодуляторы, антиоксиданты, гормоны, витамины и микроэлементы, ферментные и иммунные диагностические средства и др.

Еще одну группу составляют ЛП, рекомендуемые здоровым людям: контрацептивы, транквилизаторы, снотворные, тонизирующие, стимулирующие пищеварение и т. д.

В медицинской практике большое значение имеют комбинированные полифункциональные ЛП, так как они дают возможность лечить комплексные патологии, например, связанные с инфекционными процессами, витаминной недостаточностью, пониженной сопротивляемостью организма. Они могут включать в себя в качестве антимикробных средств антибиотики, антисептики катионного типа или сульфаниламиды, природные и синтетические витамины, стимуляторы репаративных процессов и др.

*Гомеопатические лекарственные средства* представляют собой одно- или многокомпонентные ЛП, содержащие микро- или сверхмалые дозы активных соединений и производящиеся по специальной технологии путем ступенчатого последовательного разведения. Их регистрация производится в строгом соответствии с требованиями контрольно-разрешительной системы, так же как и для аллопатических ЛС.

Ко всем ЛП предъявляются определенные требования, согласно которым они должны сочетать в себе три обязательных качества: *безопасность, эффективность и доступность*.

*Безопасность лекарственного средства* — положительная характеристика ЛС, основанная на сравнительном анализе его эффективности и оценке риска причинения вреда жизни и здоровью человека.

*Эффективность лекарственного средства* — характеристика степени положительного влияния ЛС на предупреждение, течение или продолжительность заболевания, предотвращение беременности, восстановление нормальной жизнедеятельности организма человека и компенсацию его функциональных возможностей, нарушенных в результате заболевания.

*Доступность лекарственных средств* является необходимым условием обеспечения населения своевременной медицинской помощью. Государство обеспечивает доступность ЛС следующими путями: наиболее полным насыщением внутреннего рынка безопасными, эффективными и качественными ЛП, в первую очередь включенными в перечень основных ЛС, а также совершенствованием системы их реализации.

Помимо ЛП, продуктами фармацевтической промышленности являются *парафармацевтические препараты*. К ним относятся сопутствующие продукты: биологически активные добавки к пище, пищевые и красящие добавки, лечебная косметика, синтетические и природные полимеры медицинского назначения, перевязочные и шовные материалы и др.

*Биологически активные добавки (БАД)* – композиции БАВ, предназначенных для непосредственного приема с пищей или введения в состав пищевых продуктов. БАД, наряду со специализированными продуктами питания, являются наиболее эффективным способом устранения дефицита витаминов, микроэлементов и минералов, но при условии содержания БАВ в дозах, соответствующих физиологическим потребностям человека. Получают БАД из растительного, животного или минерального сырья, а также химическими и биотехнологическими методами в виде экстрактов, порошков, сухих и жидких концентратов, сиропов, таблеток, капсул и других форм. Они не должны содержать не используемого в медицине или в питании ЛРС, а также наркотических, ядовитых и сильнодействующих веществ. БАД в обязательном порядке должны проходить экспертную оценку и гигиеническую сертификацию. В связи с тем что при разработке и выпуске БАД производителями не всегда в достаточном объеме изучается их эффективность и безопасность, ВОЗ принято решение об ужесточении контроля над БАД и предъявлении к их качеству требований, аналогичных критериям качества ЛС.

В зарубежной литературе нередко используют термин *фармацевтический продукт*, поскольку около 95 % лекарственной продукции представляющей собой ЛФ промышленного производства. Таким образом, можно отличить готовые ЛС от фармацевтических субстанций и экстемпоральных ЛС, изготовленных в аптеках.

*Готовое лекарственное средство (ГЛС)* – ЛС с завершенным промышленным циклом. *Экстемпоральное лекарственное средство* – ЛС индивидуального изготовления.

К числу объектов ФХ относятся также исходные вещества, используемые для получения ЛВ, промежуточные и побочные продукты синтеза, остаточные растворители и др.

### **1.3. КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК О РАЗВИТИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

Фармация зародилась в глубокой древности и оказала огромное влияние на формирование медицины, химии и других наук. В те давние времена, естественно, господствовал чисто эмпирический, основанный на многовековых наблюдениях подход к ЛС. В качестве источника ЛС использовали готовое растительное или животное сырье для нанесения на раны, приема внутрь. Нередко лечение сопровождалось молитвами, ритуальными действиями, танцами. На протяжении тысячелетий были испытаны многие растения, минералы, ткани животных для изготовления порошков, отваров, мазей, настоев и т. д. Древнеримский врач Клавдий

Гален (II в.) считал, что в растениях, кроме основной массы-балласта, содержится еще «действующее начало» (по современному определению, БАВ), которое имеет повышенную гигроскопичность. Поэтому он рекомендовал перед приготовлением ЛС лекарственные растения сначала высушить, а затем поместить в воду. В отличие от основной массы растения (клетчатки, белка), эти высокоактивные химические соединения, за редким исключением, хорошо растворимы в воде и более эффективно извлекаются из высушенного растительного сырья. Приготовление настоев и отваров — это, собственно, и есть изобретение Галена. Он описал более 300 ЛС в виде *отваров, настоев*, продуктов перегонки из естественных продуктов растительного и животного происхождения. Многие из *галеновых препаратов* не потеряли своего значения и в настоящее время, хотя теперь их готовят несколько иначе, и такие изменения научно обоснованы.

Идея применения *химических средств* для лечения болезней получила свое развитие лишь в средние века. Инициаторами этой идеи были алхимики, использовавшие производные *ртути, мышьяка, сурьмы, меди, цинка, железа* и т. д. Однако препараты такого рода часто оказывались токсичными и при приеме в больших дозах могли нанести больному больше вреда, чем сама болезнь. В период алхимии (IV–XVI вв.) очень много внимания уделялось поискам «философского камня» как вечного эликсира молодости и панацеи от всех болезней, а также средства превращения неблагородных металлов в золото и серебро. Несмотря на утопические идеи, алхимики накопили огромный экспериментальный материал для становления ФХ. Были разработаны методы получения и очистки веществ (перегонка, возгонка, осаждение, фильтрование, кристаллизация и др.), получены важные химические вещества (неорганические и органические кислоты, спирт, различные соли). Нельзя не упомянуть имя выдающегося ученого-энциклопедиста X–XI вв. Авиценны, которого по праву считают основателем фармации. В пяти томах «Канона врачебной науки» он обобщил достижения греческой, индийской и арабской медицины, описал около 1000 ЛС растительного, животного и минерального происхождения, многие из которых используются и в современной медицине.

В эпоху Возрождения на смену алхимии пришла *иатрохимия* (лечебная химия), стремившаяся поставить химию на службу медицине. Ее основатель швейцарский врач и химик Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст из Гогенгейма, известный под псевдонимом Парацельс, целью химии считал защиту здоровья с помощью ЛС. Он впервые высказал мысль, что все процессы в организме являются сложными химическими превращениями. Парацельс исследовал действие на организм многих веществ минерального и растительного происхождения, усовершенствовал ряд приборов для анализа. Ученый считал себя оппонентом Галена в области теории медицины, а также в практической сфере получения новых

ЛФ. В отличие от Галена, он полагал, что для извлечения действующих начал лекарственных растений необходима более интенсивная и многократная обработка сырья различными растворителями. В результате этой обработки получается извлечение — *эссенция*, но только пятое извлечение — «*квинтэссенция*» (от лат. *quinta* — пятая) содержит искомое ЛВ. *Экстракты и настойки*, способ приготовления которых изобрел Парацельс, до сих пор получают путем повторного извлечения действующих начал в специальных приборах. (*В настоящее время к галеновым ЛП относят не только настои и отвары, но и настойки, сухие и жидкие экстракты, сиропы, припарки, примочки, мази, линименты и др., изготавливаемые путем водного или неводного извлечения действующих начал без отделения или с частичным отделением сопутствующих балластных веществ.*) Парацельс по праву считается основоположником ФХ и фармацевтического анализа. За 100 лет иатрохимии наука обогатилась большим количеством фактов и открытий, чем алхимия за 1000 лет.

Дальнейшее развитие ФХ получила в XVII–XVIII вв. В это время М. В. Ломоносов определил место химии в медицине следующим образом: «...Медик без довольного познания химии совершенен быть не может; от одной почти химии уповать должно на дополнения и исправления врачебной науки...». Были выделены в чистом виде и всесторонне изучены многие БАВ природного происхождения: алкалоиды, гликозиды, витамины. В течение XVIII в. создано всего 10 новых ЛС, а за последнее десятилетие XIX в. — 15.

В XIX в. были существенно усовершенствованы методы химического анализа, что дало начало поиску в известных растениях активных ингредиентов, ответственных за лечебные свойства (выделены *хинин, морфин* и др.). Во второй половине XIX в. благодаря созданию структурной теории, а также исследованиям многих химиков-органиков началось бурное развитие органической химии, что существенным образом отразилось на области синтеза ЛВ: появились чисто синтетические ЛС, например *хлораль*, применяемый с 1869 г. в качестве седативного и успокаивающего средства, *салициловая кислота*, используемая как обезболивающее средство. К концу XIX в. синтез ЛС приобрел уже промышленные масштабы. В 1888 г. фирма Байера выпустила эффективное жаропонижающее средство *фенацетин*, а в 1899 г. — известное противовоспалительное ЛС *аспирин*.

В конце XIX в. получены *неогаленовы* ЛП, в которых в отличие от галеновых были сохранены действующие начала, но полностью удалены балластные вещества.

Важно подчеркнуть, что к этому времени уже была осуществлена структурная идентификация таких соединений, как жиры, белки и углеводы, т. е. соединений, молекулы которых являются основными мишенями действия ЛС.

Русский врач Д. Л. Романовский в 1891 г. изложил принцип, который в дальнейшем явился основным в химиотерапии: идеальное лекарство — вещество, которое наносит больному наименьший вред, но в то же время максимально разрушает причину заболевания.

Новые химические продукты — синтетические краски, производные смол — начали использоваться в медицине для дифференциального окрашивания биологических тканей. В 1872–1874 гг. в Страсбурге, в лаборатории известного анатома В. Валдеера, немецкий студент-медик П. Эрлих, изучавший селективную окраску тканей, впервые выдвинул гипотезу о существовании специальных тканевых структур (рецепторов), специфически взаимодействующих с химическими веществами, и постулировал возможность использования этого феномена в терапии различных заболеваний. Позже, в 1905 г., эта концепция была расширена Дж. Лэнгли, предложившим модель рецептора как генератора внутриклеточных биологических импульсов, который активируется агонистами и инактивируется антагонистами. В 1910 г. П. Эрлих синтезировал *сальварсан* (первое эффективное средство против сифилиса). Это обусловило возникновение *концепции химиотерапии*: не только использовать химические вещества для лечения патологий (болезней), но модифицировать структуры предполагаемых лекарственных соединений с тем, чтобы максимально эффективно воздействовать на пораженный орган. Таким образом, П. Эрлих разработал *теорию рецепторов* и структурных изменений БАВ, происходящих при взаимодействии с рецептором, сущность которой он сформулировал следующим образом: «*Corpora non actunt, nisi fixata*», т. е. чтобы действовать на организм, молекула вещества должна быть связана с каким-то его рецептором. Эта теория, а также концепция химиотерапии стали отправными точками в направленном поиске ЛС в ФХ, а позднее — в современной медицинской химии.

Дальнейшее развитие ФХ связано с именами А. Флеминга (открытие пенициллина, 1928 г.), Г. Домагга (синтез сульфаниламидов, 1935 г.), А. Байера и многих других. В попытках воспроизвести и улучшить природные вещества химики создали многие тысячи их аналогов за период с конца XIX в. до начала 70-х гг. XX в.: были синтезированы *барбитураты* в качестве гипнотических средств, *ртутьорганические соединения*, обладающие свойствами диуретиков, *сульфаниламиды* — первые эффективные антибактериальные ЛС. Следует отметить, что сульфаниламид в результате ряда исследований дал начало гипогликемическим, диуретическим и антигипертензивным ЛС. В конце 1930-х гг. Х. У. Флори и Э. Чейн возобновили работы по *пенициллину*, найденному А. Флемингом, а в 1944 г. З. А. Ваксман выделил *стрептомицин*. Так была открыта эра антибиотиков. Многие фармацевтические компании создали собственные микробиологические подразделения, возлагая на них надежды по открытию новых

антибиотиков и других ЛС. Разработка новых ЛС стала результатом научного диалога между биологами и химиками.

В дореволюционной России систематические исследования в области ФХ почти не проводились, потребности в ЛП обеспечивались поставками из Германии. После 1917 г. в течение трех довоенных пятилеток создаются крупная химико-фармацевтическая промышленность и отечественные школы химиков, оказавшие огромное влияние на развитие фармации. Достаточно назвать имена А. Е. Фаворского, Н. Д. Зелинского, С. С. Наметкина, И. Л. Кнунянца, В. М. Родионова, А. П. Орехова, М. М. Шемякина, А. Б. Арбузова, М. И. Кабачника, Н. К. Кочеткова и др.

Во время Второй мировой войны возникла потребность в противомаларийных средствах, заменяющих хинин, поскольку прекратилась доставка его из Индонезии. Это обстоятельство стало мощным стимулом для синтеза новых ЛС. Было исследовано 16 тыс. соединений, и лишь на 7618-м эксперименте получили *хлорохин*, а затем *примахин*.

В 50–60-е гг. XX в. были созданы многие психотропные препараты: сильные транквилизаторы (*хлорпромазин*, *мепробамат*), *хлордиазепоксид* (первый представитель класса бензодиазепинов), а также антидепрессанты (например, *имипрамин*), в результате чего появилась возможность лечения депрессий, шизофрении и других нервных расстройств. В те же годы синтезированы соединения, оказывающие гипотензивное действие и применяемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний: *резерпин* и *метилдофа*.

Особенности развития научных и технологических воззрений в области создания ЛС схематично отражены на рис. 1.4.

Подчеркнем, что в работах по созданию этих ЛС не проводилось целенаправленное конструирование, а использовался метод «проб и ошибок», когда химики-органики достаточно произвольно заменяли одни химические группы другими. Однако постепенно на основании полученных результатов возникало понимание того, каким образом следует вести исследование, чтобы создать ЛВ. Прогресс органической, биоорганической и бионеорганической химии явился стимулом развития ФХ и других смежных дисциплин, открыв возможности разработки принципиально новых эффективных ЛС.

Новый прорыв в ФХ был связан с развитием молекулярной биологии, позволившей привлечь к разработкам ЛС информацию о геноме, клонировать гены, кодирующие терапевтически важные биологические мишени и экспрессировать их белковые продукты. Завершение ознаменовавшего начало нового тысячелетия проекта «геном человека», в результате которого была прочитана полная информация, содержащаяся в ДНК человека, явилось подлинным триумфом одной из областей биологической науки — *геномики*. Геномика дает совершенно новый



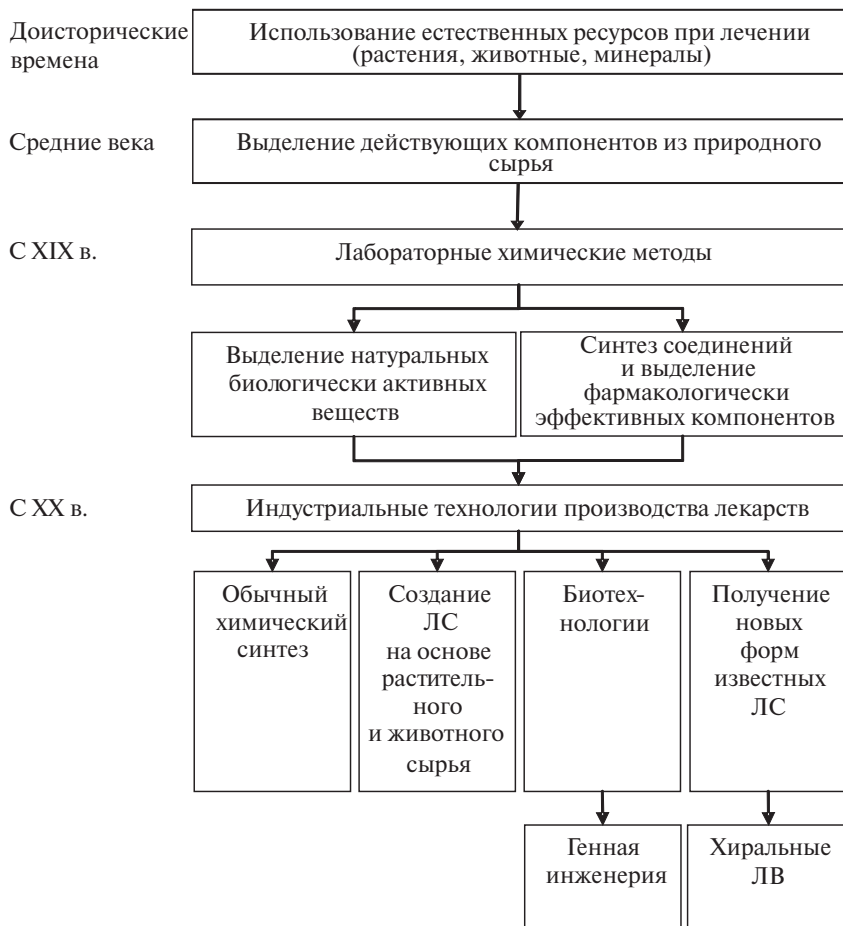


Рис. 1.4. Основные направления развития научных и технологических разработок в области создания ЛС

подход к поиску терапевтически важных мишеней, позволяя искать их непосредственно в нуклеотидном тексте генома. Биохимическая классификация исследуемых в настоящее время биологических мишеней и их численное соотношение представлены на рис. 1.5, причем в фармацевтической промышленности используется не более 500 мишеней.

Применение компьютерных методов в химии привело к развитию методов расчета структуры молекул: геометрии и конформаций, зарядов и карт электронной плотности, энергии молекулярных орбиталей и т. д.



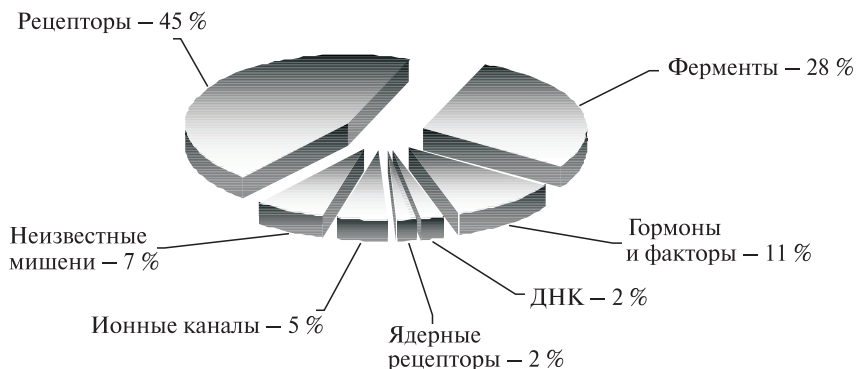


Рис. 1.5. Биохимическая классификация мишеней, используемых в современной фармацевтической промышленности

Таким образом, появилась возможность количественного описания структурных особенностей даже очень сложных биомолекул. Так, еще в 70-х гг. XX в. была создана методологическая основа для возникновения и использования направленных рациональных подходов к синтезу фармакологически активных веществ — структурных концепций конструирования ЛС (*drug design*). Следует подчеркнуть, что современный уровень развития компьютерных методик не позволяет разработать новый ЛП, используя только вычислительные методы. Их основные преимущества — это сокращение времени выпуска нового ЛС на рынок и снижение стоимости разработки.

## 1.4. РАЗВИТИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА В МИРЕ И В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

По некоторым данным, фармацевтическая промышленность находится на 3–4-м месте по рентабельности. Особое место фармацевтической индустрии среди сфер предпринимательской деятельности обуславливается тем, что состояние здоровья всегда является первостепенной заботой как каждого человека в отдельности, так и общества в целом. Спрос на эффективные и безопасные ЛС постоянно растет. Среди них можно выделить около 500 основных, причем производство некоторых поистине впечатляет. Так, количество кислоты ацетилсалициловой превышает 50 тыс. т в год, столько же производится кислоты аскорбиновой, парацетамола — более 30 тыс. т,  $\beta$ -лактамных антибиотиков — около 16 тыс. т, сульфаниламидов — 8 тыс. т. В то же время потребность в некоторых ЛС

составляет десятки килограммов или даже менее одного килограмма (например, пептидных гормонов, интерферонов и др.). Соответственно широко варьирует и стоимость ЛС: от 10 долл./кг для аспирина до 1000 долл./г и более для антиспидовых ЛС и высокоактивных пептидных гормонов. Предполагается, что стоимость мировой фармацевтической продукции к 2012 г. превысит 880 млрд долл.

К основным *экономическим этапам* развития мировой фармацевтической промышленности относятся следующие:

- формирование нового знания о ЛВ;
- разработка новой технологии получения ЛС;
- создание ЛС, способных излечивать ранее неизлечимые болезни или значительно превосходящих по эффективности известные на рынке;
- расширение рынка;
- появление новых финансовых возможностей для фармацевтических предприятий;
- выход отрасли в целом на новый качественный уровень.

Этот важный этап выделения фармации из химической индустрии в отдельную промышленную отрасль экономики начался с 40–50-х гг. XX в. и сопровождался резким возрастанием объемов производства и сбыта фармацевтической продукции. Становление фармацевтической индустрии произошло благодаря широкому использованию *химического синтеза* для получения ЛС. А следующим не менее важным по значению этапом развития фармацевтической отрасли стало внедрение *биотехнологий*. На их основе были созданы антибиотики, сыворотки, вакцины, ферменты. С макроэкономической точки зрения использование биотехнологий поставило фармацевтическую индустрию в ряд важнейших отраслей экономики. По оценкам экспертов, объем мировой продажи биопрепаратов растет быстрее по сравнению с продажей традиционных синтетических ЛС.

Появление *генной инженерии* способствовало созданию высокопродуктивных штаммов микроорганизмов-производителей, а также новых поколений антибиотиков, аминокислот и витаминов. Более отдаленная перспектива — *генная терапия*, предусматривающая использование ЛП, действующих на уровне генетических изменений в клетках. Однако проблемы, связанные с высоким уровнем риска при разработке генно-инженерных продуктов, не позволяют уверенно прогнозировать использование этой концепции как базовой для преодоления кризиса инноваций в начале XXI в. К этим проблемам можно отнести малый процент развиваемых продуктов, доходящих до третьей фазы клинических испытаний, несовершенство соответствующей сферы законодательства, этические вопросы, а также недоверие инвесторов.

Одним из последних достижений в области технологий на фармацевтическом рынке является создание *оптически чистых хиральных* ЛВ.

Данный подход оказался очень эффективным в фармакологическом и в коммерческом плане. Если в конце 1980-х гг. мировые объемы продаж хиральных ЛС составляли 10–15 млрд долл., то в начале XXI в. они превысили 70 млрд долл. Однако возможность использовать данный подход ограничена перечнем субстанций с оптически активными молекулами, а также некоторыми технологическими проблемами.

Ряд экспертов выдвигают гипотезу использования принципов *комбинаторной химии* как ключевой технологии, позволяющей получать и оптимизировать ЛВ для последующего *биологического скрининга* (подробнее см. п. 2.2). Количество альянсов ведущих фирм-производителей с компаниями, специализирующимися в области комбинаторной химии, свидетельствует о существенном потенциале такого подхода. К настоящему моменту в основном осуществлена реализация базового принципа комбинаторной химии — создание компьютерных «химических библиотек». Однако практические успехи такой стратегии остаются пока еще довольно скромными ввиду высокой сложности компьютерного моделирования реальных рецепторов и условий их взаимодействия с молекулами.

Мировой фармацевтический рынок условно можно разделить на пять блоков. Прежде всего, это США — лидер мирового фармацевтического рынка с объемом продаж более 300 млрд долл., далее пять основных европейских фармацевтических рынков (Германия, Франция, Италия, Испания, Великобритания), которые аккумулируют более 150 млрд долл., Япония, объем фармацевтического рынка которой превышает 90 млрд долл. Важная составляющая мирового фармацевтического рынка — это так называемые «быстроразвивающиеся фармацевтические рынки», объединенные в одну группу, в которую входят около двух десятков стран с общим объемом продаж фармацевтической продукции свыше 126 млрд долл. И наконец, прочие страны, для которых общий объем продаж около 141 млрд долл. Китай (с объемом рынка более чем 50 млрд долл.) занимает одно из ведущих мест среди фармацевтических рынков всех стран.

Функционирование фармацевтических компаний определяют два основных взаимосвязанных фактора:

- социальная необходимость;
- экономическая целесообразность.

Социальная необходимость прямо связана с тем, что к настоящему времени показатель смертности от инфекционных заболеваний в мире составляет 33 % от общего уровня смертности. По данным ВОЗ, заболеваемость малярией достигает 500 млн случаев ежегодно (смертность около 2 млн человек в год), острые респираторные заболевания уносят жизни не менее 4 млн, туберкулез — свыше 3 млн человек в год. Глобальной проблемой здравоохранения становится вирусный гепатит: по меньшей мере 350 млн человек — хронические носители вируса гепатита В, а 100 млн — вируса гепатита С.

Серьезная проблема возникла в связи с появлением ранее неизвестных болезней (например, ханта-вирусный легочный синдром, новый штамм холеры 0139 и др.). Не менее тревожной является проблема мутирования вирусов и микрофлоры. В этом процессе вырабатывается резистентность к используемым в медицинской практике ЛС, что косвенным образом отражается в ежегодном обновлении номенклатуры фармацевтического рынка на 1–2 %.

К сожалению, стремление общества преодолеть ситуацию, связанную с изменением структуры заболеваемости населения, появлением новых болезней и общим ухудшением эпидемиологической обстановки в мире, лимитируется финансовыми ресурсами. Поэтому стоит вопрос об экономической целесообразности функционирования фармацевтических компаний. С одной стороны, существует объективный рост стоимости исследовательских и экспериментальных работ, обусловленный необходимостью использовать все более совершенное и дорогостоящее оборудование и расширять удельные выборки (на одно успешное ЛС) исследуемых веществ. С другой стороны, общество, опасаясь ошибок производителей, ограничивает развитие фармацевтической индустрии разного рода стандартами, внедрение которых приводит к повышению стоимости разработки и производства новых ЛС.

Устойчивый рост расходов на научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы — одна из основных тенденций в современной фармацевтической промышленности. По мнению ведущих экономистов, именно наличие финансовых ресурсов, позволяющих вести фундаментальные научные исследования, выделяет из общей массы фармацевтических фирм группу лидеров (не более двух десятков компаний), которые способны ежегодно выводить на мировой фармацевтический рынок одно-два новых ЛС (в расчете на одну фирму). Не исключена ситуация, в которой создание нового ЛС будет невозможно не из-за отсутствия знаний и навыков, а из-за недостатка финансовых ресурсов (согласно экспертным оценкам, общие затраты на выведение ЛС на рынок составляют 600–1000 млн долл.).

Фармацевтическая отрасль претерпевает значительные изменения и в связи с сокращением периода патентно защищенных продаж и наличием *дженерических ЛС*.

*Дженерическое лекарственное средство* — ЛС, содержащее ту же фармацевтическую субстанцию или комбинацию фармацевтических субстанций в той же ЛФ, что и оригинальное ЛС, эквивалентное оригинальному средству и терапевтически взаимозаменяемое с ним.

*Оригинальное лекарственное средство* — ЛС, отличающееся от всех ранее зарегистрированных ЛС фармакологически активным веществом или комбинацией таких веществ.

Большинство фармацевтических предприятий в мире ориентируется на выпуск именно дженерических ЛС. Препарат, которому исполнилось 15–20 лет, считается достаточно молодым (в среднем ЛП функционирует около 50 лет). К тому же за это время хорошо проявляются все его достоинства и побочные эффекты, изученность таких показателей, как соотношение эффективность – безопасность, лекарственное взаимодействие и многие другие.

Доля дженерических ЛС на фармацевтических рынках развитых стран в настоящее время составляет от 30 до 50 %. Одной из первых реакций фармацевтической отрасли на проявляемый интерес к дженерическим препаратам явилось совершенствование научно-исследовательских работ и сокращение времени вывода новой продукции на рынок. Так, ведущие фармацевтические фирмы сократили время на разработку нового продукта с 10–12 до 5–7 лет.

Следует отметить, что во втором десятилетии XXI в. истекает срок действия патентов на многие оригинальные ЛС, что приведет к существенному смещению потребления в сторону более дешевых дженерических ЛС. На фармацевтических рынках развитых стран оригинальные ЛС с объемом продаж более 30 млрд долл. столкнутся с конкуренцией со стороны дженерических ЛС. Например, в США такие препараты, как липитор, плавикс, зипрекса, левакин, суммарный годовой оборот которых превышает 17 млрд долл., потеряют свою эксклюзивность. Наряду с уходом с рынка знаковых мировых брендов появятся новые ЛС (треть из них – инновационные), которые значительно изменят парадигмы лечения в некоторых ключевых направлениях терапии. Речь идет о лечении инсульта, меланомы, рассеянного склероза, рака молочной железы, гепатита С. Появление этих ЛС на рынке приведет к увеличению их потребления со стороны пациентов и, как следствие, к перераспределению финансирования (т. е. к оттоку средств) из других областей лечения с применением дешевых дженерических ЛС.

Попытки руководства ведущих компаний сохранить устойчивые экономические показатели в условиях критического роста затрат на научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы и обострившейся конкуренции с компаниями, производящими дженерические ЛС, очень красноречиво отражает процесс активного слияния фармацевтических компаний, который весьма характерен для начала XXI в. Вертикальная и горизонтальная консолидация в фармацевтической промышленности приводит к резкому увеличению доли мирового фармацевтического рынка, контролируемой десятью ведущими компаниями: в 1980-е гг. – около 35 %, в 1990-е – более 40 %, а в первом десятилетии XXI в. – свыше 60 %.

Для сохранения и упрочения позиций на динамично развивающемся рынке для производителей фармацевтической продукции в XXI в. будет важна фокусировка на индивидуальной ценности самого пациента и учете конкретных потребностей систем здравоохранения.

Основу современной фармакотерапии составляют 3–3,5 тыс. субстанций, а ЛС — до 300 тыс. наименований. В этой номенклатуре много терапевтических аналогов и незначительных модификаций известных молекул. В связи с этим одной из наиболее актуальных задач здравоохранения является эффективность использования ЛС.

Приоритетные цели в сфере лекарственного обеспечения и основные пути их достижения определяются *национальной лекарственной политикой*, изложенной в официальном документе, который выполняет стимулирующую стратегическую роль в развитии сферы обращения ЛС и отражает международно признанные принципы, концепции и управленческие механизмы развития и функционирования фармацевтического сектора. Более 140 государств разработали собственные подходы и перечни задач национальной лекарственной политики.

Обеспечение населения ЛС для любой страны является важной социальной проблемой, а для Республики Беларусь, с учетом последствий аварии на ЧАЭС, приобретает особую остроту. Перед республикой стоит задача формирования фармацевтического рынка, который обеспечит доступность высокоэффективных и безопасных ЛС для населения, что во многом зависит от устойчивого и динамичного развития фармацевтической промышленности, номенклатуры и количественных показателей ее продукции.

Основы национальной лекарственной политики изложены в Законе Республики Беларусь «О лекарственных средствах», а также в Концепции лекарственного обеспечения, утвержденной Советом Министров в 2001 г. В них выделены три основных принципа государственной политики в сфере обращения ЛС:

- государственное регулирование обращения ЛС;
- обеспечение доступности ЛС;
- развитие международного сотрудничества.

В связи с отсутствием отечественного производства большинства ЛС в Республике Беларусь их закупка осуществляется за рубежом. Общая емкость республиканского фармацевтического рынка составляет около 400 млн долл. В 1990 г. предприятия Республики Беларусь выпускали 96, во второй половине 1990-х гг. — уже около 300 ЛС, в 2010 г. на фармацевтическом рынке страны разрешено обращение 8847 номенклатурных позиций фармацевтической продукции, среди которых 23,1 % — отечественных и 76,9 % — зарубежных. Эта продукция включает субстанции, ГЛС, иммунобиологические и гомеопатические ЛС, ЛРС и сборы из него, диагностические радиофармацевтические средства, а также ЛС, содержащие витамины и микроэлементы. Следует отметить, что среди фармацевтической продукции 47 субстанций отечественных производителей и 579 — зарубежных.

Производством отечественных субстанций занимается семь предприятий концерна «Белбиофарм», основные из них: РУП «Белмедпрепараты» (19 субстанций), РУП «Гродненский завод медицинских препаратов» (12 субстанций), НП РУП «Диалек» (9 субстанций).

Странами — донорами зарубежных фармацевтических субстанций выступают Китай (225 субстанций), Индия (106), Германия (77), Россия (52), Франция (10), Швейцария (10), США (9), Италия (9), Дания (8), Украина (7 субстанций) и др.

Основную долю в фармацевтической продукции составляют ГЛС, включающие 1726 и 5377 наименований соответственно отечественных и зарубежных производителей. Среди отечественных ГЛС на первом месте жидкие, на втором — твердые, на третьем — мягкие ЛФ, в то время как среди зарубежных ГЛС вначале производят твердые ЛФ, а затем жидкие и мягкие.

Мониторинг фармацевтического рынка Республики Беларусь за 2006—2010 гг. показывает, что в стране создана устойчивая система оказания фармацевтической помощи населению. В аптечной сети представлены ЛС практически всех фармакотерапевтических групп, в первую очередь из *Перечня основных лекарственных средств*, утвержденного в 2009 г. и включающего около 520 международных непатентованных наименований, что соответствует 2800 торговым названиям. В их числе 195 наименований ЛС, производимых или фасуемых в Республике Беларусь. Перечень используется не только в закупочной практике, но и для формирования политики льготного лекарственного обеспечения, стандартизации медицинских технологий, для решения проблем развития национального фармацевтического производства. Включенные в него ЛС входят в клинические протоколы диагностики и лечения, утверждаемые Министерством здравоохранения.

В планах развития фармацевтической промышленности Республики Беларусь до 2015 г. предусматривается ее дальнейшее совершенствование для реализации следующих задач:

- полного насыщения фармацевтического рынка безопасными, эффективными и качественными ЛС, прежде всего отечественного производства;
- обеспечения доступности ЛС для всех слоев населения;
- повышения объема экспорта отечественной фармацевтической продукции;
- создания отечественных фармацевтических субстанций как ключевого условия расширения производства отечественных ЛС.

Республика Беларусь осуществляет международное сотрудничество с иностранными государствами и международными организациями в сфере обращения ЛС посредством разработки и выполнения международных научных программ, обмена информацией, прогрессивными методами и технологиями разработки и промышленного производства ЛС. Фармацевтический бизнес относится к наиболее наукоемким и высоко-



технологичным отраслям. В связи с этим особого внимания заслуживает совершенствование образования персонала, занятого в фармацевтической сфере как при разработке и производстве ЛС, так и при их реализации, с четким разграничением функций фармацевтов и провизоров.

### 1.5. ОСНОВНЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Существует достаточно много классификаций лекарственных средств. По *характеру действия* их можно подразделить на три категории:

- фармакодинамические ЛС, действующие корректирующим образом на течение нарушенных физиологических процессов;
- химиотерапевтические ЛС, используемые для контроля за патогенными и паразитирующими организмами, а также проявляющие противоопухолевую (антинеопластическую) активность;
- диагностические ЛС, предназначенные для распознавания заболевания, а также его мониторинга при лечении.

При таком подходе отражаются *эффекты действия ЛС на ту или иную физиологическую систему*: центральную нервную систему (ЦНС), систему крови, сердечно-сосудистую систему, психику и др. В каждом из таких подразделений ЛС обычно группируются в соответствии с их химическим строением.

Для врачей-клиницистов более удобна *нозологическая* (от греч. *nosos* — болезнь) классификация, в которой распределение ЛС по группам осуществляется в зависимости от *фармакотерапевтического действия для лечения определенных заболеваний* (серечно-сосудистые, психотропные, желудочно-кишечные и др.). При этом в одну группу попадают различные по химическому строению ЛС. Такая классификация используется в некоторых справочниках ЛС, в частности у М. Д. Машковского, а также в учебных пособиях по фармакологии. В ФХ принята химическая классификация ЛС. Она позволяет распределить ЛС *по группам в соответствии с их химической природой и структурой*, хотя нередко такое деление затруднительно и во многом условно. В этой системе все ЛС подразделяются на неорганические и органические, однако таким образом не удастся избежать условного подхода. Например, имеется множество ЛС, содержащих атомы металлов, комплексные соединения и просто смеси неорганических и органических соединений (многие соли, составные ЛС и т. д.). Отметим, что органических ЛС, как и в целом органических соединений, гораздо больше (около 90 %), чем неорганических, что вовсе не означает неперспективность последних.

*Органические ЛС* разделяют на производные алифатических, алициклических, ароматических и гетероциклических рядов, а далее — соот-



ответственно по классам: насыщенные и ненасыщенные углеводороды, галоидопроизводные, спирты, альдегиды, кетоны, кислоты и их многочисленные производные и т. д. Гетероциклические ЛС систематизируют по типу основного гетероцикла. Разумеется, такое деление не всегда позволяет четко классифицировать очень многие ЛС, которые содержат различные функциональные группы и/или гетероциклы.

*Природные БАВ*, у которых часто обнаруживается сложная химическая структура, обычно рассматриваются отдельно, и среди них выделяются следующие классы: терпены, алкалоиды, гормоны, витамины, многие антибиотики и т. д. Это органические соединения, которые *участвуют в регуляции каких-либо функций организма и оказывают специфическое действие*.

Приведенные выше характеристики не исключают роли стерических и хиральных факторов, групп точечной симметрии молекул и конформационных параметров. Все эти факторы влияют не только на комплементарность ЛВ соответствующей мишени, но и могут играть решающую роль в определении вида активности.

Классификация *неорганических ЛС* осуществляется в соответствии с положением элементов в периодической системе Д. И. Менделеева и по основным классам соединений (соли, оксиды, гидроксиды, комплексные соединения). Оценивая возможности и ограничения классификации для характеристики связи между химическим строением и фармакологическим действием ЛВ, следует обратить внимание на следующее обстоятельство: хотя в каждой группе периодической системы представлены ЛС различных фармакотерапевтических групп, в некоторых случаях могут преобладать ЛС определенного действия.

Поскольку приведенные выше классификации не лишены некоторых недостатков, в ФХ используются *смешанные классификации*, в которых учитываются одновременно различные признаки. Одним из вариантов такого подхода является классификация, предложенная П. Дж. Сэдлером, в основе которой — биологическая активность металлокомплексов и применение их в ФХ. В настоящее время металлокомплексы — это интенсивно разрабатываемая область химии, которая имеет большое прикладное значение для медицины. Основной принцип классификации Сэдлера — разделение ЛС на три основные группы *по механизму действия*, поскольку именно в механизме действия ЛВ наиболее полно реализуется связь «структура — функция». При данном подходе учитывается как химическая, так и фармакологическая сторона проблемы.

К *первой группе* соединений относятся такие, которые могут (и должны) оставаться связанными с металлом в момент достижения им соответствующей мишени в организме. Для этой группы ЛВ существенно, чтобы *применяемое вещество оставалось полностью неизменным или измененным лишь частично у мишени по сравнению с исходным состоянием*.

Во второй группе соединений ионы металлов обычно кинетически лабильны, а природа исходных лигандов имеет меньшее значение для проявления активности у мишени (хотя лиганды могут оказывать большое влияние на всасывание и распределение ЛВ). *Функция лиганда в этой группе — транспортная*: лиганд способствует доставке ЛВ к мишени, но практически не влияет (или влияет очень незначительно) на биологическую активность металла по отношению к мишени.

В третьей группе одной из функций металла может быть *доставка биологически активного лиганда к мишени*. К таким активным лигандам могут принадлежать органические ЛВ, агенты, которые нацелены на металлы в активном центре различных ферментов, и т. п.

Следует отметить, что классификация Сэдлера не является жесткой: одни ЛВ можно поместить более чем в один класс, а другие пока не нашли в ней соответствующего места из-за отсутствия информации о механизме их действия. Кроме того, данная классификация не является универсальной, так как в ней рассматриваются преимущественно металлокомплексы.

К положительным характеристикам классификации Сэдлера можно отнести попытку рассматривать с единых позиций действие неорганических и органических ЛВ в организме, поскольку терапия может стать более эффективной за счет их более частого сочетания. Важным является и то, что из рассмотрения не выпадает вопрос о форме, в которой действующее начало ЛС может существовать уже после введения его в организм, а также учитывается *органотропность* ЛС.

Химическая классификация часто используется при рассмотрении материала в учебных пособиях по ФХ, а также в научных и прикладных работах для решения следующих проблем ФХ:

- исследования способов получения ЛВ;
- установления связи между структурой и фармакологическим действием;
- разработки способов фармацевтического анализа, основанного на химических и физических свойствах ЛВ.

В последнее время в практику здравоохранения постепенно внедряется системный валеологический подход (*валеология* от лат. *valeo* — быть здоровым и греч. *logos* — слово, учение). Так, уже широко известен термин «валеофармакология», обозначающий один из разделов фармакологии. *Валеофармакология* изучает фармацевтические и парафармацевтические средства, применяемые для сохранения здоровья человека в условиях влияния на него меняющихся факторов внешней и внутренней среды. Однако классификация валеофармакологических лекарственных средств (ВФЛС) до сих пор не разработана, что затрудняет развитие валеофармакологии как науки и внедрение ее в практику фармацевтического маркетинга.

Традиционная фармакотерапевтическая классификация ЛС ориентирована на группу населения (36 %), имеющую конкретные медицинские показания для применения ЛС, и не приемлема для остальной части (64 %) потенциальных потребителей. Проблему классификации ВФЛС не позволяют решить изолированные классификационные принципы: по механизму действия, органотропности, химической структуре, происхождению. Классификация ВФЛС базируется на принципах, возникших в результате интеграции западной и восточной концепций здоровья. Главным принципом является целесообразность, второстепенным — направленность действия. Органотропность, происхождение, механизм действия учитываются в меньшей степени.

Все фармацевтические и парафармацевтические средства разделяются на четыре группы:

- *адаптогены* — средства для сохранения достаточных адаптационных резервов здорового человека; к ним относятся поливитамины, антисептики, минералы, средства экстренной профилактики инфекций, средства планирования семьи, вакцины и анатоксины, средства личной гигиены и др.; применение этих препаратов целесообразно для людей с любым состоянием здоровья;

- *протекторы* — средства для защиты и оптимизации напряженных адаптационных возможностей человека, находящегося в донозологическом состоянии или подвергающегося экстремальным воздействиям; к ним относятся ангиопротекторы, энтеропротекторы, дерматопротекторы, мембраностабилизаторы, антигипоксантаы и др.;

- *корректоры* — средства, повышающие сниженные резервы адаптации человека и способные корректировать «пограничные» нарушения в функционировании органов и систем; к ним относятся антиоксиданты, корректоры поведения, ноотропы, корректоры гемопоэза, нейромодуляторы, энтеросорбенты, иммунокорректоры, корректоры функций желудочно-кишечного тракта и функций эндокринной системы и др.;

- *фармакотерапевтические средства* — средства для лечения больных с определенной нозологией и симптоматикой (с проявлениями дезадаптации).

В отличие от фармакотерапевтических средств, адаптогены, протекторы и корректоры составляют арсенал ВФЛС, целью применения которых является сохранение и укрепление здоровья, а не лечение болезней.

## 1.6. СОВРЕМЕННЫЕ НАИМЕНОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармакопеи разных стран (т. е. официальные руководства для фармацевтов, содержащие описание свойств, способов приготовления, хранения, проверки качества, доз приема, терапевтические назначения)

насчитывают от 2 до 15 тыс. ЛС. С одной стороны, такое обилие ЛС в плане терапевтических возможностей облегчает работу врача, но с другой — многообразие ЛП, используемых при лечении даже одного заболевания (с учетом их эффективности, побочных эффектов, совместимости с другими ЛС), существенно осложняет работу врачей. Поэтому еще в 1977 г. ВОЗ предложила считать основными только около 200 ЛС, которые являются эффективными, достаточно безопасными, обладают выраженным известным терапевтическим действием и могут производиться в массовом масштабе по приемлемым ценам, так как не охраняются патентным правом. С тех пор этот список неоднократно пересматривался и в него были внесены незначительные изменения (около 300 ЛС).

Ежегодно в мире регистрируется 50–70 новых, оригинальных, более эффективных и безопасных ЛП. В будущем процесс обновления арсенала ЛС будет происходить, несомненно, еще более высокими темпами, учитывая прогрессирующее развитие науки. Большинство ЛС известны под разными названиями. Число таких синонимов может достигать многих десятков и даже сотен. Например, для аспирина — 360, парацетамола — 413, кислоты аскорбиновой — более 430. Почему возникла такая ситуация?

Каждое ЛС имеет, как правило, три названия: *химическое*; *международное непатентованное наименование* (МНН, или INN — International Nonproprietary Names); *торговое наименование* (ТН, от First Brand — первая фабричная марка).

Первое — химическое название — указывается в регистрационном досье ЛС (не на упаковке) и обеспечивает химическую идентификацию соединения.

Второе — МНН — присваивается новому химическому соединению специальной комиссией ВОЗ в соответствии с международной классификацией. В ее основу положена определенная система формирования терминологии ЛВ, принцип которой заключается в том, что в названии ЛВ ориентировочно дается его принадлежность к определенной фармакотерапевтической группе за счет включения в название частей слов, соответствующих этой группе. ЛС, имеющие широкое клиническое применение, по заявке производителя после ее рассмотрения в ВОЗ могут получать МНН, которое рекомендуется приводить на упаковках ЛС (в скобках) и в информационных материалах наряду с фирменными названиями с целью упорядочения и унификации названий ЛС во всех странах мира. МНН могут использоваться производителями без всяких ограничений. Они выступают в качестве заглавий частных фармакопейных статей, используются при составлении информационных материалов о ЛС (перечней, справочников).

Третье — ТН — дает оригинальному или воспроизведенному ЛС компания-производитель с целью его продвижения на рынке, а также для того, чтобы оно выделялось среди ЛС с аналогичным фармакологическим

действием. ТН является законной собственностью производителя ЛС. Например, известное ЛС диклофенак представлено на рынке 25 вариантами ТН препаратов от 71 производителя.

Согласно международным правилам в течение срока действия патента (до 20 лет) оригинальное ЛС (*бренд*) является собственностью разработавшей его компании и находится под патентной защитой. Другие компании могут его производить только после покупки лицензии. Оригинальное ЛС, обеспечивающее своему владельцу получение сверхприбыли (миллиарды долларов), называется *блокбастером*. По истечении срока патента любая фирма, имеющая лицензию на фармацевтическое производство, может изготавливать воспроизведенное ЛС под своим патентованным названием (*брендированный дженерик*). В патенте может быть указано изменение в технологии производства, добавки новых компонентов, использование новой ЛФ и ее применение в медицине и т. д. Иногда в рекламных целях компания-производитель даже использует при патентовании ЛС названия, которые могут заинтриговать потребителя и способствовать сбыту продукции на рынке. Так, фармацевтическая компания «Рон-Пуленк» запатентовала новое средство против свертывания крови, полученное на основе ферментов из слюны летучих мышей-вампиров, под названием «Дракулин», которое явно навеяно образом популярного на Западе легендарного вампира графа Дракулы.

В США жесткие требования стандартов Управления по контролю за качеством продуктов и ЛС (FDA) заставляют производителей дженерических ЛС добиваться эффективности 92–98 % по отношению к оригинальному ЛС, после чего на ЛП, поступающем в торговую сеть, появляется аббревиатура NBE (National Brand Equivalent).

## Глава 2

### ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

#### 2.1. ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОСНОВНЫЕ ПУТИ СИНТЕЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Все ЛС можно подразделить на три группы: полностью синтетические (их большинство, около 80 %); природные соединения; полусинтетические, т. е. получаемые на основе природных веществ.

На рис. 2.1 схематически представлены традиционные источники получения новых ЛС. Численное превосходство синтетических ЛС, конечно, не означает маловажность или неперспективность остальных групп ЛС, так как к последним относятся такие важные классы соединений, как алкалоиды, сердечные гликозиды, полисахариды, многие витамины и антибиотики и т. д.

Большинство природных и полусинтетических ЛС имеет очень сложную химическую структуру, и их полный химический синтез в настоящее время трудно осуществим или же невозможен. Путем микробиологического синтеза сейчас получают многие антибиотики, природные аминокислоты, стероидные соединения, пептидные гормоны, включая инсулин, интерфероны, антитела и др. В последнее время этот путь является чрезвычайно актуальным и имеет хорошие перспективы.

Следует отметить, что в настоящее время более экономично получать синтетическим путем многие важные ЛС, ранее традиционно выделяемые из природных источников (аминокислоты, левомецетин, кофеин, допамин, простагландины, практически все витамины и др.).

Источниками получения неорганических ЛС является минеральное сырье: воды озер, морей, подземных источников, минералы, руды, продукция химической промышленности.



Рис. 2.1. Традиционные источники получения лекарственных средств

Для получения синтетических органических ЛС используют продукты переработки нефти, газа, каменного угля, горючих сланцев, торфа, дерева, растительного и животного сырья. Например, только из древесины получают такие важные продукты, как метанол, ацетон, кислоту уксусную, фенолы, фурфурол, глюкозу, спирт этиловый и др.

Очень перспективным для получения ЛС является растительное сырье: листья, почки, кора, корни, плоды различных растений. Так синтезируют многие эфирные и жирные масла, смолы, белки, углеводы, гликозиды, которые используют либо напрямую в качестве ЛС, либо как сырье для их производства.

Именно из известных в народной медицине лекарственных растений впервые были выделены и в дальнейшем приобрели огромное значение многие принципиально новые классы ЛС, используемые для заживления ран, лечения сердечно-сосудистых заболеваний, психических расстройств, онкологических заболеваний и т. д.

Интерес к растениям как к источнику БАВ возник очень давно. Обширная информация о лекарственных растениях собиралась на протяжении тысячелетий. В древних папирусах Египта найдено описание около 70 растений, в том числе дурмана, опия, мяты, алоэ, касторового и камфорного масел, применяемых и в настоящее время. Еще Гиппократ описал 230 лекарственных растений, а Диоскорид увеличил их число до 500. В книге «Фармакогнозия в медицине», которую написал Абу Райхан Бируни – современник Ибн Сины (Авиценны), приведены уже 750 видов. Во второй половине XIX в. в разных областях России применяли около 3500 растений. В 1898 г. ботаник Г. Л. Драгендорф располагал сведениями о 12 тыс. лекарственных растений. К сожалению, всесторонне изученных растений в соответствии с требованиями современной науки пока немного. Их исследование – это очень трудная задача, так как каждое растение является сложнейшей смесью компонентов. Тем не менее около 30 % ЛС, используемых в медицине, получают из сырья растительного происхождения.

Из сырья животного происхождения (органы, ткани, железы, мозг, кровь, яды змей и насекомых и т. д.) были получены многие индивидуальные гормональные ЛС, кислота холевая, холестерин, аминокислоты, сыворотки и вакцины и др. Так, из тканей акулы выделен новый мощный антибиотик. Ученые давно заметили, что акулы крайне редко болеют. Вероятно, причина этого феномена заключается в том, что найденный антибиотик содержится практически во всех клетках тела рыбы. Его называли скваламином (от лат. *skvalus* – акула). По химическому строению он родствен холестерину и не относится ни к одному из известных классов антибиотиков. Скваламин оказался активным против многих бактерий, грибков и паразитов. Получен его синтетический аналог и ЛП на его основе, который проходит испытания.



Большие перспективы имеют исследования гидробионтов, в частности морских организмов, для получения ЛС самого различного назначения: витаминов, простагландинов, полиеновых кислот, ЛП иода и брома, антиоксидантов и т. д. Например, обнаруженный у побережья Австралии *Eleutherobin* — спутник пятнистого желтого коралла — способен останавливать рост злокачественных опухолей и уничтожать метастазы, а у состава из желтого мягкого коралла выявлена высокая антиметастазная активность при некоторых онкологических заболеваниях. Еще одна находка — *Pseudopterogorgia elizabethae* — превосходит по активности известный гидрокортизон и может помочь в лечении псориаза и артрита.

Анализ химической природы источников получения ЛВ является важным этапом обоснованного выбора рациональных условий синтеза. Он позволяет оценить возможные примеси и выбрать способы очистки вещества: например, примесей меди, серебра, свинца в соединениях висмута, примесей меди в соединениях железа, примесей меди, алюминия в соединениях цинка и др.

*В производстве неорганических и органических ЛВ различают основной и тонкий синтез.* Основной (неорганический и органический) синтез — это многотоннажное производство, которое осуществляется на промышленных предприятиях. Так, органические соединения получают из продуктов переработки угля, нефти и природного газа. Продукты основного неорганического и органического синтеза используются в различных отраслях промышленности, в том числе химико-фармацевтической. Некоторые из них применяют в качестве лекарственных и вспомогательных веществ, но главным образом они являются исходными реагентами для синтеза ЛС. Например, такие вещества — это продукция основного неорганического синтеза, включающего многотоннажные производства кислот, щелочей, солей, аммиака и оксидов металлов. Следует подчеркнуть, что тщательная дополнительная очистка продуктов основного синтеза от различных примесей является необходимым условием использования их для синтеза ЛС.

Тонкий (неорганический и органический) синтез — это малотоннажное производство крайне важных для химической промышленности веществ (в том числе лекарственных и вспомогательных), как правило, имеющих сложный химический состав и структуру. Он осуществляется из продуктов основного синтеза и характеризуется многостадийностью, высокими энерго- и трудозатратами, использованием сложного оборудования, автоматических систем управления, методов биотехнологии, нанотехнологии, криохимии, лазерной химии и др. Образование разнообразных промежуточных и побочных продуктов в многостадийном процессе тонкого синтеза требует проведения обязательного постадийного контроля качества и дополнительной очистки от примесей и отходов



производства. Так, тонкий органический синтез — единственный путь получения субстанций из числа алкалоидов, гормонов, антибиотиков и их аналогов, а тонкий неорганический синтез необходим для получения лекарственных и диагностических средств на основе координационных соединений металлов, наночастиц металлов и оксидов металлов.

Подавляющее большинство ЛС создано на основе органических ЛВ, синтез которых представляет собой сложный процесс, выход готовой продукции в котором может варьироваться в очень широких пределах, достигая 50–80 %. Для их получения используются различные синтетические методы. *Полный органический синтез* реализуется в производстве не сложных по структуре алифатических, ароматических и гетероциклических соединений, а также природных БАВ — алкалоидов (атропина, кофеина), витаминов (никотиновой кислоты), антибиотиков (левомицетина) и др. Исходными реагентами синтеза являются преимущественно продукты сухой перегонки каменного угля. *Частичный синтез (полусинтез)* широко применяется в фармацевтической промышленности и осуществляется на основе природных веществ, структура которых подобна ЛВ. Этим методом получают ЛВ, являющиеся синтетическими аналогами алкалоидов, витаминов, продуктами гидролиза гликозидов, а также аналоги гестагенов, эстрогенных и андрогенных гормонов, анаболические стероидные средства, полусинтетические антибиотики и др.

Первый этап становления и развития фармацевтического синтеза связан с открытием принципов химиотерапии, за которыми следуют ключевые разработки 30–40-х гг. XX в. — получение сульфаниламидов и антибиотиков. Второй этап включает установление структуры и получение синтетическим путем витаминов, кортикостероидов, а также противотуберкулезных, противоопухолевых, холинолитических, анаболических, анестезирующих и других ЛВ. На третьем этапе была установлена структура нейrogормонов и синтезированы различные пептиды, простагландины.

Во второй половине XX в. наблюдался настоящий синтетический бум в фармацевтической промышленности, в период которого созданы новые синтетические аналоги антибиотиков, стероидных гормонов, субстанции для лечения нервной и сердечно-сосудистой систем, осуществлен полный синтез многих природных соединений, в том числе имеющих сложную структуру (например, витамина B<sub>12</sub>).

В последние десятилетия исследования в области фармацевтического синтеза направлены на воспроизведение природных БАВ и их аналогов, а также на создание научно-обоснованных принципов и разработку экспериментальных методов направленного синтеза лекарственных и вспомогательных веществ.

## 2.2. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ЭТАПЫ ПОИСКА И СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Одной из главных задач ФХ является поиск и внедрение в практику новых, более эффективных и безопасных ЛС. Создание высокоэффективных ЛС и внедрение их в клиническую практику в 60–70-х гг. XX в. стало возможным благодаря успешному завершению работ по исследованию экстрактов естественных продуктов растительного мира, животных тканей, выделению модификаций индивидуальных БАВ и использованию их лечебных свойств, выявленных в ходе общего *скрининга* (систематического тестирования различных веществ на активность).

Создание нового ЛС требует значительных средств и напряженного труда многих научных и практических работников. Из общих затрат на создание ЛС и выпуск его на рынок около 40 % (свыше 200 млн долл.) приходится на процесс изобретения. Эта огромная сумма включает в себя и расходы на неудачные попытки. Установлено, что лишь одно из трех ЛС оказывается удовлетворительным с точки зрения окупаемости затрат и лишь одно из пятидесяти становится «гигантом» с миллиардным оборотом.

В решении проблемы рационального поиска и конструирования БАВ можно выделить два основных направления — поиск новых ЛС и усовершенствование известных.

В практике фармацевтической и медицинской химии используется несколько основных подходов к поиску новых ЛС, которые рассмотрим далее.

*Фундаментальное исследование биохимических и генетических причин заболеваний — наиболее сложный и трудоемкий путь*, тем более что наши знания о биохимических процессах при функционировании организма человека в норме и при патологии в большинстве случаев весьма ограничены. Однако почти все проблемы могут быть решены именно так — путем глубокого изучения и понимания природы заболеваний на молекулярном уровне. В этом случае можно скорректировать патологию, воздействуя на различные регуляторные механизмы — ферменты, гормоны, нейромедиаторы.

Стратегия поиска ЛВ существенным образом зависит от исходных данных об уже известных субстанциях, мишенях их действия и т. п. *Мишень* — это макромолекулярная структура, связанная с определенной биологической функцией, нарушение которой приводит к заболеванию, и для его лечения необходимо определенное воздействие именно на эту структуру. Понятие *рецептор* в широком смысле употребляется для обозначения любой макромолекулы — мишени ЛВ в организме, а понятие *лиганд* — для любого эндогенного соединения, которое взаимодействует с активным сайтом рецептора.

БАВ (как правило, низкомолекулярное), выбранное для разработки ЛС, также может быть его *лигандом*, т. е. соединением, специфическим образом взаимодействующим с рецептором. В отсутствие лиганда рецептор характеризуется собственным уровнем клеточного ответа — так называемой *базальной активностью*. В зависимости от характера влияния лигандов на клеточный ответ их разделяют на три группы: *агонисты* (увеличивают клеточный ответ); *нейтральные агонисты* (связываются с рецептором, но не изменяют клеточный ответ по сравнению с базальным уровнем); *обратные агонисты*, или *антагонисты* (понижают клеточный ответ).

Степень взаимодействия лиганда с мишенью измеряют *аффинностью* (*сродством*), равной концентрации лиганда, при которой с ним связана половина мишеней. Однако основной биологической характеристикой лиганда является его *активность*, определяемая концентрацией лиганда, при которой клеточный ответ равен половине максимального.

Эти данные необходимы для поиска соединений с высокой и селективной биоактивностью и условно разделяются на четыре основные категории:

- известны структуры рецептора и лиганда;
- известна структура рецептора, а структура лиганда неизвестна;
- известна структура лиганда, а структура рецептора неизвестна;
- неизвестны структуры рецептора и лиганда.

Один из важных начальных этапов поиска нового ЛВ — выбор мишени, воздействуя на которую можно специфическим образом регулировать одни биохимические процессы, по возможности не затрагивая при этом другие. С наступлением постгеномной эры к определению мишеней привлекаются и методы сравнительной и функциональной геномики (геном человека содержит от 12 до 14 тыс. генов, кодирующих секретируемые белки). На основании филогенетического анализа в геноме человека выявляются гены, родственные тем из них, чьи функции в синтезе белковых продуктов уже известны, и эти гены могут быть клонированы для дальнейшего исследования. Следует отметить, что большую (> 60 %) долю рецепторов составляют мембранные G-белоксопряженные рецепторы (GPCR, G-protein coupled receptors), а суммарный объем продаж ЛС, направленных на взаимодействие с ними, превышает 65 млрд долл. ежегодно и продолжает расти. Однако такая ситуация не типична, поскольку многие заболевания являются «мультифакторными», т. е. обуславливаются дисфункцией не одного белка или гена, а 5–10 связанных между собой белков и кодирующих их генов.

Среди основных подходов к поиску новых ЛС — *выделение из природных источников в качестве модели соединения, присущего организму (эндогенного) или обладающего каким-либо действием на него, с последующим синтезом аналогов такого соединения* (включая исследования и анализ данных народной и традиционной медицины). Изучение ЛС, имеющих наиболь-

ший успех на фармацевтическом рынке, показывает, что около 50 % из них получены из природных веществ или непосредственно представляют собой природные соединения. Однако скрининг природных веществ не является основным путем в процессе изобретения ЛС и, по оценкам экспертов, закупки природных веществ составляют в среднем не более 10 % сметы на создание коллекции соединений. В настоящее время наибольшая подборка данных по выделенным и охарактеризованным природным веществам включает порядка 100 тыс. соединений, в то время как реальный мир содержит десятки миллионов веществ. Это свидетельствует о том, что на выделение природного вещества и установление его структуры требуется длительное время и значительные материальные затраты.

При исследовании продуктов метаболизма известных ЛВ и их химических производных появляется возможность оценить механизм биотрансформации. Иногда *метаболиты оказываются активнее исходных молекул или имеют иной характер действия, что может инициировать создание нового ЛВ*. Так, более фармакологически активным метаболитом антигипертензивного средства периндоприла из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента является периндоприлат, а природный алкалоид опия, анальгетик морфин, образуется в результате метаболизма кодеина.

*Создание нового ЛС может быть осуществлено и на основании выявления антагонистов естественных метаболитов.* Один из ярких примеров использования антиметаболитов в фармакологии — ЛП на основе производных сульфаниловой кислоты, обладающих антибактериальной активностью. Они близки по химической структуре *n*-аминобензойной кислоте — необходимому фактору роста микроорганизмов, при отсутствии которого они не могут размножаться. Сульфаниламиды конкурируют с ней за связывание с определенными ферментами в микробной клетке. В результате этого процесса бактерии теряют способность синтезировать необходимую им фолиевую кислоту, а также осуществлять синтез пуриновых оснований и нуклеиновых кислот.

Поиск новых ЛС может осуществляться путем *синтеза химически модифицированных структур — аналогов известных ЛВ, действие которых доказано и они выпущены на рынок*. Этот метод усовершенствования существующих ЛВ разработан лучше других методов, так как путем *внесения изменений в молекулярную структуру ЛВ часто удается устранить побочные эффекты, увеличить активность и избирательность действия*. Основная идея химической модификации заключается в том, что близкие по структуре соединения оказывают сходное действие. Путем систематического варьирования структуры молекулы может быть получено соединение с требуемыми свойствами. К успешным разработкам новых ЛС путем модификации известных субстанций можно также отнести препараты

из групп сульфаниламидов, пенициллинов, цефалоспоринов, местных анестетиков и др.

ЛС может быть создано в результате *выявления новой фармакологической активности известных субстанций*. Например, в 80-е гг. было показано, что *антиадренергические* ЛС ( $\beta$ -адреноблокаторы), в частности атенолол, обладают также гипотензивным эффектом. Поэтому похожая структура была использована в качестве соединения-лидера для создания антигипертензивных препаратов, которые не обладали бы  $\beta$ -блокаторной активностью. Это привело к созданию *кромакалина* — первого соединения, действие которого направлено исключительно на активацию калиевых каналов, что и обусловило его антигипертензивную активность.

Однако известно, что характер действия ЛВ определяется не только подобием структуры. Он складывается из электронных, стерических и транспортных свойств соединения. Структурные изменения по-разному влияют на каждый из этих факторов, так что структурное сходство часто бывает неочевидным. Трудность состоит в том, что количество возможных изменений даже для небольших молекул чрезвычайно велико и исследователю требуется перебирать множество вариантов. Этот этап поиска ЛС эффективно осуществляется с помощью *высокопроизводительного скрининга (in vitro)* химических соединений и природных веществ или его компьютерного (*in silico*) аналога — *высокопроизводительного докинга*.

Впервые скрининг в создании ЛС был применен в начале XX в. П. Эрлихом для получения противосифилитических средств на основе органических соединений мышьяка. В истории создания ЛС существуют довольно многочисленные примеры, когда соединение-лидер было найдено случайно. Так был открыт *нитроглицерин*, что заложило основу синтеза многих эфиров алифатических спиртов с азотной кислотой, и *пенициллин*, на основе которого были синтезированы его многочисленные аналоги и производные.

Начальная стадия поиска и конструирования ЛС, как уже отмечалось, состоит в идентификации и синтезе новых БАВ, обычно называемых *базовыми соединениями*, а в зарубежной фармацевтической литературе — *соединениями-лидерами (lead-compound)*. Соединение-лидер является своеобразным структурным прототипом будущего ЛС, на его основе и создается в дальнейшем ЛП.

Выделены два вида скрининга различных веществ на активность:

- исследование в одном биологическом тесте большого количества соединений;
- изучение нескольких соединений с оригинальной структурой на многих биологических тестах.

Эти методы трудоемкие и дорогие, сильно ограничивающие проверку очень большого потенциального набора веществ. При скрининге иногда

используют термин *hit-compound*, который и означает «попадание в цель», т. е. выявление соединения, обладающего физиологической активностью. Затем проводится тестирование соединений с похожей структурой, из которых и выбирается соединение-лидер.

Соединение-лидер может быть получено органическим синтезом, а также выделено из природных источников. Примером соединения-лидера, найденного с помощью систематического скрининга природных соединений, является *таксол* — эффективное противораковое средство.

С развитием компьютерной и робототехники был разработан так называемый *тотальный (поточный, или сплошной) скрининг* (High Throughput Screening, HTS), который представляет собой массовые биологические испытания химических соединений, т. е. проверка на биологическую активность всех новых соединений независимо от их структуры и цели получения (например, в качестве пестицида или стабилизатора пластмасс). Большое количество химических соединений (> 10 000) проверяется на аффинность или активность по отношению к специальной тестовой (имитирующей биологическую) системе.

По производительности различают разные виды скрининга:

- низкопроизводительный (до 50 тыс. образцов);
- среднепроизводительный (50–100 тыс. образцов);
- высокопроизводительный (100 тыс. — 5 млн образцов).

Скрининг производится на роботизированных установках, способных работать в круглосуточном и круглогодичном режиме. Роботизированная пипетка в автоматическом высокопроизводительном режиме наносит образцы тестируемых соединений в плашку с системой для скрининга (например, иммобилизованной мишенью или специальным образом модифицированными целыми клетками). Количество углублений (лунки) на плашке обычно свыше тысячи, а объем вносимого образца составляет микро- или нанолитры. Производительность такой установки позволяет тестировать более 100 тыс. образцов в день. В зависимости от используемой технологии детектор может считывать радиоактивный сигнал, флуоресценцию, биOLUMИнесценцию, поляризацию излучения и многие другие параметры, указывающие лунки, в которых обнаружена биологическая активность.

Во многих химических и фармацевтических центрах вещество тестируется по 30–70 и более видам специфической активности *in vitro* и *in vivo*. В этих испытаниях отбрасываются неактивные и малоактивные вещества, токсичные, чрезмерно дорогие или трудоемкие для синтеза соединения.

Обычно в результате скрининга количество тестируемых соединений сокращается на 3–4 порядка. Соединения, для которых в процессе скрининга выявлена активность выше заданного значения, называются *прототипами*. При обнаружении терапевтического эффекта вещество

подвергается дальнейшим углубленным испытаниям. Проводится также синтез родственных соединений (*аналогов*) для нахождения в данном ряду наиболее активного и безопасного соединения.

Среди успехов метода тотального скрининга можно отметить получение ловастатина, ставшего соединением-лидером для нового поколения препаратов, снижающих уровень холестерина в крови.

Развитие методов высокопроизводительного скрининга вызвало к жизни новое направление в органическом синтезе – *синтез «комбинаторных библиотек»*. Последние представляют собой смесь большого (часто более миллиона) числа соединений, полученных однотипным методом с использованием серий аналогичных реакций и имеющих регулируемый состав. Эта смесь подвергается тотальному скринингу, после чего проводится идентификация тех структур смеси, которые проявляют биологическую активность.

В конце 1980-х гг. проблемы комбинаторной химии отражались только в журналах. С тех пор выросла целая отрасль промышленности, которая не только обеспечивает производство большого количества соединений этим методом для пополнения коллекций, но и поставляет фармацевтическим компаниям реагенты и оснащает их оборудованием для автоматизированных технологических процессов, чтобы они могли сами создавать библиотеки соединений.

*Коллекция соединений* характеризуется следующими параметрами:

- химическим разнообразием, определяемым скелетами молекул и функциональными группами;
- количеством соединений, которые могут взаимодействовать с белками;
- количеством соединений, которые, вероятно, не взаимодействуют с белками;
- количеством соединений, сходных (по некоторому критерию) с известными ЛВ;
- количеством соединений, не похожих на известные ЛВ;
- количеством молекулярных скелетов, по отношению к которым маловероятно быстрое развитие устойчивости микроорганизмов;
- количеством молекулярных скелетов или групп, которые не вызывают нежелательных побочных эффектов;
- степенью чистоты, полярностью, стабильностью соединений;
- стоимостью соединений;
- возможностью пройти тест и создать прототип ЛВ.

При проведении скрининга можно выбрать два различных подхода: *диверсификационный* и *сфокусированный*. Различие между ними заключается в составе используемых библиотек соединений: в диверсификационном варианте используют как можно более непохожие друг на друга



лиганды с целью охватить как можно большую область химического пространства, при сфокусированном же, наоборот, используют библиотеки родственных соединений, полученных методами комбинаторной химии, что позволяет, зная приблизительную структуру лиганда, выбрать оптимальный его вариант.

В процессе поиска и создания нового ЛС целесообразно использовать оба этих подхода: сначала диверсификационный (для определения максимально различных классов удачных соединений), а потом — сфокусированный (для оптимизации структуры этих соединений и получения рабочих прототипов).

К проблеме качества коллекции прямое отношение имеет такое обстоятельство, как стабильность соединений, поскольку некоторые компании хранят свои коллекции соединений в замороженном виде в кассетах, и для выбора из коллекции того или иного индивидуального соединения необходимо разморозить всю кассету. В процессе размораживания-замораживания не исключена возможность попадания влаги, что может привести к разложению легкогидролизуемых веществ. К сожалению, по экспертным оценкам качества существующих подборок, в них около 30 % соединений уже разложились или их реальная структура не соответствует химической формуле в базе данных.

К началу 1970-х гг. появилась реальная возможность сознательного конструирования соединений-лидеров на основании информации, полученной благодаря достижениям биоорганической и бионеорганической химии, молекулярной биологии, в особенности благодаря установлению структур некоторых рецепторов и ферментов методом рентгеноструктурного анализа и спектроскопии ядерного магнитного резонанса.

Целенаправленное конструирование особенно эффективно, когда известны структуры рецептора и лиганда. В этом случае можно применять *компьютерные методы* (см. п. 2.3) для достижения следующих целей: совмещения полости рецептора или фермента и гипотетических молекул и обеспечения как максимального совмещения размеров молекулы с размером полости, так и максимального взаимного связывания за счет учета водородных связей, электростатического притяжения, липофильных взаимодействий и т. д. В связи с этим на структуру лигандов накладываются определенные ограничения, которые существенно сужают круг возможных с химической точки зрения лигандов («химическое пространство»). Эти условия сформулированы как правила Липински, согласно которым лекарственно-подобное соединение (*drug-likeness*) должно иметь следующие характеристики:

- менее пяти атомов-доноров водородной связи;
- молекулярную массу менее 500;



- коэффициент распределения вещества на границе раздела октанол–вода (липофильность) менее 5;
- не более 10 атомов-акцепторов водородной связи.

В соответствующей структурной базе данных можно также произвести поиск подходящего трехмерного молекулярного фрагмента. Если субстратом рецептора или фермента является пептидная молекула, то по аналогии можно сконструировать непептидную молекулу (*пептидомиметик*), которая выступала бы в качестве ингибитора данного фермента. Классическим примером является использование *N*-сукцинил-*L*-пролина в качестве соединения-лидера для создания антигипертензивного препарата на основании знания механизма ферментативной реакции превращения ангиотензина I в ангиотензин II (последний повышает кровяное давление путем сужения сосудов). В 1975 г. был синтезирован на основе вышеуказанного соединения искусственный ингибитор конвертирующего фермента — *каптоприл*.

Такие подходы часто включают в себя также синтез структурных аналогов соединения-лидера. Поскольку количество возможных аналогов очень велико, в настоящее время широко применяют рациональные подходы, позволяющие предсказывать, какие заместители нужно использовать. Основными методами на этой стадии разработки являются компьютерное моделирование и QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationship, или «количественное соотношение структура – активность»). QSAR — это математический аппарат, позволяющий проводить корреляцию структур химических соединений с их биологической активностью (см. п. 2.3).

*Важной стадией разработки ЛС является улучшение его фармацевтических и фармакокинетических свойств таким образом, чтобы сделать ЛС удобным для клинического использования* (например, повысить его растворимость в воде или химическую стабильность, пролонгировать его действие и др.). Эта проблема часто решается путем структурной модификации и даже специального синтеза новых структур, причем реализуются следующие подходы:

- создание *биоизостерических соединений* (биоизостер — химическая группа, которая способна заменить другую химическую группу, незначительно изменив трехмерную молекулярную структуру и биологическую активность соединения);
- создание *пролекарств* (*pro-drugs*) — соединений, не обладающих выраженной биологической активностью, но способных превращаться в активные соединения либо посредством ферментативной реакции, либо химическим путем (без участия белкового катализатора);
- создание «*мягких лекарств*» (*soft drugs*) — соединений, фармакологический эффект которых локализован в определенном месте; их распределение в других местах приводит к быстрой деструкции или инактивации

(например, этот стратегический прием был использован при создании ЛС против глаукомы);

- создание «двойных лекарств» (*twin drugs*) — БАВ, содержащих две фармакоактивные группы, объединенные ковалентно в одну молекулу (такое определение исключает комбинацию двух ЛВ в одну молекулу соли); двойные ЛС могут быть *идентичными* и *неидентичными*, т. е. иметь в качестве составляющих соответственно одинаковые или различные группы.

Следует особо отметить, что последний тип модификации позволяет реализовывать самые различные комбинации, значительно улучшающие активность и фармакокинетические свойства ЛС. Например, если известен фермент, разрушающий ЛС в организме, то возможно конструирование бинарной молекулы, содержащей в своей структуре как фрагмент этого ЛС, так и фрагмент молекулы ингибитора данного фермента. При расщеплении этой молекулы в организме ингибирование фермента приведет к пролонгированию действия данного ЛС.

Каждый из вышеупомянутых типов модификаций приводит фактически к созданию новой химической структуры. Поэтому необходимо учитывать, что новое химическое соединение может обладать меньшей активностью или иметь иной фармакологический профиль, а следовательно, эта часть исследований также тесным образом связана с QSAR-стадией.

Для того чтобы ускорить переход к клиническим испытаниям, еще на этапе научного поиска (*drug discovery*) оценивают свойства БАВ, потенциально облегчающие или затрудняющие процесс фармацевтической разработки (*drug development*) ЛП на его основе. Такие исследования, выполняющиеся еще до того, как будет выбран кандидат для создания ЛС, называются *преформуляционными*.

Поскольку большинство БАВ являются слабыми основаниями (около 75 %) или слабыми кислотами (около 20 %), обычно в качестве активной субстанции используют их соли. Если субстанция малорастворима, то в состав ЛП для внутривенного введения нередко включают неводные растворители или эмульгаторы. Сочетаемость субстанции с этими веществами должна быть проверена путем преформуляционных исследований:

- определения растворимости БАВ и его солей в воде и других растворителях;
- изучения химической стабильности БАВ и его солей в растворенном и твердом состоянии;
- установления зависимости растворимости и химической стабильности от константы диссоциации и pH;
- определения липофильности по коэффициенту распределения вещества между маслом и водой;
- определения морфологии частиц, температуры плавления и пригодности к измельчению.

Если растворимость БАВ в воде ниже 10 мг/мл, то для создания его ЛФ необходимо преобразование в соль или добавление неводных растворителей с целью достичь необходимого уровня всасывания при пероральном приеме. Оптимальную степень растворения также обеспечивают путем включения в состав ЛП различных полимеров (метилцеллюлоза и др.), а определение их влияния на характеристики таблеток и капсул также осуществляется в период преформуляционных исследований. Наряду с этим вышеуказанные вспомогательные вещества могут понадобиться для формирования ЛФ, достаточно стойких к механическому воздействию и обеспечивающих необходимый характер дезинтеграции ЛП в пищеварительном тракте.

Целью преформуляционных исследований стабильности ЛС является установление особенностей изменения качества субстанции или ЛП в зависимости от времени и под влиянием разнообразных факторов окружающей среды (температура, влажность и свет). При этом определяют также срок годности ЛС и условия его хранения.

В период преформуляционных исследований изучают также размеры частиц и их морфологию, чтобы заранее получить представление о проблемах, которые могут возникнуть при разработке технологии их промышленного производства. Так, частицы, размер которых превышает несколько микронов, трудно поддаются смешиванию, а гигроскопичность веществ и полиморфизм кристаллов могут осложнить изготовление необходимой ЛФ. Решению этих проблем редко придают значение на ранних стадиях разработки, и в I фазе клинических испытаний обычно применяют жидкие ЛФ, однако в последующем преодолеть подобные трудности может быть сложно.

При фармацевтической разработке ЛП создаются различные системы высвобождения активных субстанций, поскольку повышается необходимость в избирательном «нацеливании» ЛС на конкретный орган или ткань, что особенно актуально в отношении противоопухолевых средств.

Таким образом, полученные в результате скрининга структуры прототипов оптимизируются химиками-синтетиками, аналитиками, биологами, микробиологами, биохимиками, вирусологами, фармакологами, клиницистами, технологами, экономистами. Эти исследования образуют своеобразный фармакологический цикл, общая схема которого представлена на рис. 2.2.

С каждым оборотом такого фармакологического цикла прототип приближается к предшественнику и затем к кандидату для создания ЛС, который уже тестируется непосредственно на подопытных животных (*доклинические испытания*). На одной из стадий этих испытаний проверяется *острая и хроническая токсичность веществ*: животным регулярно в течение нескольких месяцев (до 6 и более) вводятся определенные дозы,

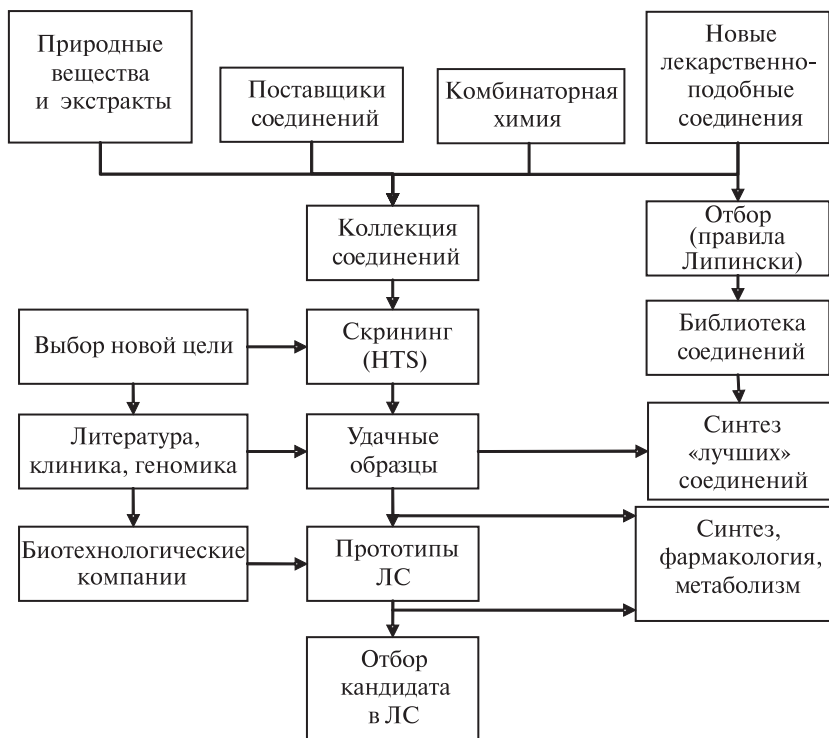


Рис. 2.2. Основные направления и этапы поиска новых лекарственных средств (*drug discovery*)

и затем тщательно отыскиваются признаки побочного действия соединения. При этом определяют функции всех систем организма, биохимические показатели крови, проводят патогистологическое исследование органов подопытных животных после окончания введения ЛВ. Это исследование позволяет судить, не нарушает ли ЛВ функции органов и тканей организма при длительном введении, т. е. безопасна ли длительная терапия этим соединением. Фармаколог определяет и другие возможные токсические эффекты ЛВ: его влияние на *репродуктивную функцию* (способность производить потомство); *эмбриотоксическое действие* (возможность влиять на эмбрион); *тератогенное действие* (способность вызывать уродства плода); *мутагенный эффект*. При помощи специальных проб изучают влияние ЛВ на иммунитет, возможность его канцерогенного действия, аллергенную активность и др.

Испытания все чаще проводят путем биохимического анализа *in vitro*, измеряя сродство к рецептору или определяя ингибирующую силу фермента. Для изучения активности антибиотиков или антисептиков исследуют их влияние на рост и развитие образцов клеточных культур, штаммов микроорганизмов или отдельных органов. Такие подходы имеют определенные преимущества:

- позволяют исключить лабораторные испытания на животных;
- требуют небольшого количества вещества (несколько миллиграммов);
- обеспечивают возможность проведения автоматизированного и

стандартного тестирования.

Аналогично можно исследовать растительные экстракты и продукты ферментации, которые сначала подвергают только грубой очистке, а при обнаружении активного начала проводят более тщательную очистку, выделение и установление химической структуры активной субстанции.

После описанных выше этапов разработки ЛС переходят к *клиническим испытаниям на людях* в различных клиниках до получения статистически достоверных результатов. Для проведения клинических испытаний необходимо разрешение соответствующего государственного органа, который предварительно знакомится с предоставленной документацией. Юридически процесс клинических исследований новых ЛС требует соответствующей сопроводительной документации, разрешений, сертификатов и т. д. Кроме того, у клинициста возникают трудности, с которыми не сталкивается фармаколог-экспериментатор: они обусловлены тем, что сознание человека может изменить оценку действия ЛС. Необходимо различать истинный эффект ЛС от влияния сопутствующих лечению факторов. Для этого применяют *пробу плацебо* (пустышка): одной группе больных назначают таблетки, содержащие ЛВ, а другой — аналогичные по виду таблетки — плацебо. Если в результате лечения состояние здоровья улучшится примерно у 60 % больных первой группы, а во второй — у 30 % больных, то это свидетельствует о значительном превышении действия ЛС над плацебо. Если же эффект ЛС равен плацебо, то следует признать неэффективность ЛС.

Кроме того, препараты подвергаются фармакокинетическим исследованиям, т. е. тестируются на такие физиологические и биохимические характеристики, как поглощение, распределение, метаболизм и выведение (по-английски обозначается аббревиатурой ADME — Absorption, Distribution, Metabolism and Extraction).

В случае положительных результатов клинических испытаний приступают к *отработке технологии производства нового ЛС и его наиболее рациональной ЛФ*, которая также проходит испытания. После этого готовится *необходимая нормативная документация* (НД), ЛП внедряется в производство и отрабатываются все стадии его получения. После полу-

чения официального разрешения соответствующих инстанций новый ЛП под утвержденным названием выпускают на фармацевтический рынок.

Новый ЛП обязательно должен иметь преимущества перед уже известными средствами того же назначения и отвечать всем существующим требованиям относительно токсичности, канцерогенности, тератогенности, аллергических эффектов и т. д. Тем не менее всегда есть вероятность снятия ЛП с производства вследствие каких-то неучтенных или отдаленных отрицательных эффектов. Так, левовращающий изомер печально известного *талидомида*, разработанного в конце 1950-х гг. в Германии, вызывал уродство (*фетотоксическое действие*) у развивающихся эмбрионов. Поэтому в США, например, все пероральные контрацептивы допускают к продаже только после семилетних испытаний.

Сегодня уже не вызывает сомнения, что человечество находится в процессе переосмысления концепции медикаментозного лечения. Современное направление в эволюции ЛС и методов лечения характеризуется переходом от грубого воздействия к тонкой регуляции. Это отражает не только стремление фармацевтов следовать гиппократовскому принципу «не навреди», но и соответствует реальности сегодняшнего дня, основной проблемой которого становится не только экологическое загрязнение среды обитания, но и загрязнение человеческого организма чужеродными химическими соединениями — ксенобиотиками. Несмотря на узаконенный контроль за мутагенной, канцерогенной, аллергенной, тератогенной активностью вновь разрабатываемых ЛС, проблема экологической безопасности резко обострилась.

В связи с этим, помимо традиционных направлений синтеза ЛВ, начинают формироваться *новые области их поиска* (рис. 2.3).

Одно из них связано с быстро прогрессирующим развитием *стереофармакологии*. Анализ достижений в фармацевтической химии и фармакологии свидетельствует о том, что в области изысканий новых ЛС на первый план выдвигается направление, связанное с химическим и биотехнологическим *синтезом метаболитов и эндогенных биорегуляторов обменных процессов*. Основная идея этого направления в медицине, названного *ортофармакологией*, была сформулирована еще в 1980-е гг. в работах Л. Полинга и его последователей: «Бороться с болезнями, изменяя концентрации веществ, которые содержатся в самом организме и жизненно ему необходимы». На современном этапе развития науки, когда достаточно подробно изучена сущность обменных реакций на молекулярном уровне и выявлены возможности их коррекции в условиях патологии, эндогенные регуляторы метаболизма (энзимы, простагландины, нейропептиды и др.) и препараты типа метаболитов представляют все больший интерес для фармакотерапии. Кроме того, метаболиты энергетического обмена, обладающие высоким сродством к определенным тканям,



Рис. 2.3. Основные стратегические направления химического и биологического синтеза ЛВ

могут использоваться для избирательной доставки ЛВ или для снижения его токсичности. Лечение различных заболеваний веществами, которые содержатся в организме и жизненно ему необходимы, по-видимому, позволит в будущем избегать нежелательных побочных эффектов, которые почти всегда дают сильнодействующие ЛС (синтетические препараты и экстракты из растений).

На фоне поиска и разработки принципиально новых ЛВ продолжает оставаться актуальной модернизация наиболее ценных ЛВ (рис. 2.4). Субстанции многих ЛВ представлены полиморфными кристаллическими формами, с чем могут быть связаны колебания их биологической активности. Например, в ряду стероидов, сульфаниламидов и барбитуратов полиморфизм наблюдается соответственно у 67, 40 и 63 % образцов. Кроме того, 74–88 % ЛВ представляют собой рацемические смеси энантиомеров.

Практика фармацевтической индустрии имеет примеры создания «нового из известного»: при использовании для производства ЛС различных

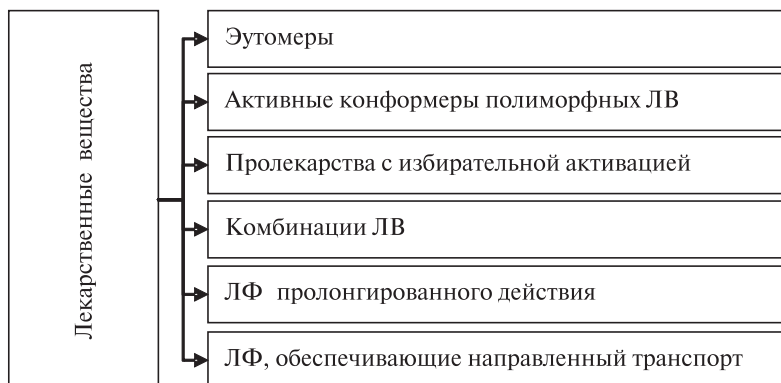


Рис. 2.4. Перспективные варианты модернизации лекарственных веществ

полиморфных модификаций одного и того же химического вещества, а также стереоселективного синтеза хиральных ЛС (разделение молекул по оптической активности) и *технологий структурного модифицирования ЛВ, основанных на конформационном полиморфизме*. Последние получили название LUK-технологий. Они основаны на подборе условий, при которых происходит стабилизация высокоэнергетических конформаций БАВ за счет ассоциирования и сольватации молекул. Для этих модификаций характерны не только новая кристаллическая и конформационная структура, физико-химические свойства, но и существенно улучшенные биологические характеристики. Считается, что LUK-технологии позволяют получать известные ЛВ в таком состоянии, в котором они легко биологически адаптируются по отношению к организму и тем самым приближают ЛВ к естественным регуляторам обмена веществ. Одним из наиболее важных прикладных аспектов нового комплекса технологий является существенное сокращение временных (до 50 %) и материальных затрат (в 3–5 раз) на разработку оригинальных, патентно-защищенных ЛВ, что представляет одну из наиболее актуальных проблем для мировой фармацевтической индустрии.

Многообразие факторов, влияющих на фармакологический эффект ЛВ, в значительной степени усложняет поиск. Поскольку пока еще нет общей модели или теории прогнозирования биологической активности ЛВ на основании его химической структуры, расчета физико-химических свойств, исходя из данных об элементном составе вещества и взаимном расположении атомов, то поиск и разработка новых ЛВ проводятся как *эмпирическим методом*, так и *направленным синтезом*. Период с начала 1970-х гг. рассматривается в ФХ как новая эра в создании ЛС, которую нередко называют «второй химиотерапевтической революцией», так как ЛС



стали создаваться при активном использовании направленного синтеза БАВ с заданными свойствами. Приведем лишь наиболее яркие примеры такого конструирования ЛС:  $\beta$ -адреноблокаторы и  $\beta$ -адреностимуляторы для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, кальциевые антагонисты (антигипертензивные ЛС), блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина (ЛС против язвенной болезни), противовирусные ЛС (*ацикловир* и *азидотимидин*) и др.

### 2.3. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ КОМПЬЮТЕРНОГО ПОИСКА И КОНСТРУИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Одним из наиболее перспективных и все более широко применяемых методов рационального конструирования и поиска новых ЛС является использование компьютерных технологий. Они позволяют эффективно решать многие проблемы ФХ, например такие, как:

- хранение и обработка информации о структуре и биологической активности соединений;
- поиск оригинальных базовых структур во внутрифирменных и коммерчески доступных банках данных;
- молекулярное моделирование, в том числе установление связи «структура — свойство» и оптимизация свойств активных субстанций;
- анализ структурных особенностей новых биологических мишеней ЛС;
- моделирование взаимодействия «лиганд — рецептор»;
- оценка лекарственноподобных свойств БАВ;
- виртуальный скрининг;
- дизайн новых лекарственных препаратов *de novo*.

Современный уровень развития компьютерных методик пока не позволяет осуществить полную разработку нового ЛП, используя исключительно компьютерную технику. Проблема поиска и совершенствования ЛС настолько сложна, что исследователь никогда не будет знать, нашел ли он, наконец, наилучшее соединение в данной серии. Следует также подчеркнуть, что компьютерные методы пока не могут учесть всего разнообразия влияния ЛС на организм человека, поэтому эти методы не способны существенно сократить или упразднить клиническое тестирование, занимающее основную долю времени в разработке нового ЛП. Однако использование компьютеров и мощного математического аппарата уже сейчас значительно ускоряет работу исследователей, сокращает время выпуска ЛП на рынок и снижает стоимость разработок.

В молекулярном моделировании существует несколько подходов, которые основываются на структуре лиганда или на структуре белка-мишени. Характер поиска и оптимизация соединений-лидеров с помощью

методов QSAR и компьютерного моделирования в значительной степени зависят от исходных данных.

В том случае, если отсутствует информация о трехмерной структуре мишени, прибегают к методикам создания новых БАВ на основе данных о структуре уже известных лигандов и их активности (в частности, QSAR). Анализируя корреляции между структурой известных соединений и их свойствами, можно предсказать структуру нового соединения, обладающего требуемыми свойствами (или же, наоборот, для известной структуры предсказать свойства). Этот подход используется как при модификации известных структур с целью оптимизации их характеристик, так и при поиске новых БАВ с использованием скрининга комбинаторных библиотек.

Современным методом прогнозирования биологической активности и конструирования ЛС является *метод распознавания образов (структуры)*. Он предполагает идентификацию и количественное выражение структурных параметров или каких-либо физико-химических свойств БАВ в виде *дескрипторов* для оценки влияния каждого из них на наличие биологической активности. При выявлении такой зависимости составляются уравнения, позволяющие просчитать заранее биологическую активность новых аналогов, что позволяет сократить количество соединений, которые должны быть синтезированы. Обнаружение аналога, не попадающего под корреляцию, означает, что для проявления молекулой биологической активности важны какие-то другие ее характеристики. В этом случае аналог может стать новым соединением-лидером для последующей разработки.

В настоящее время определяются следующие виды биологической активности: противоопухолевая, антибактериальная, противовирусная, противосудорожная, антигипертензивная, антиоксидантная, противогельминтная, радиопротекторная, наркотическая, эстрогенная, транквилизирующая, иммунодепрессивная, коронаро-вазодилаторная, анальгезирующая, противовоспалительная и др. Банк данных (обычно более 10 тыс. ЛС) систематически пополняется и уточняется. В системах прогнозирования биологической активности по структурной формуле в качестве дескрипторов в компьютерной программе обычно используются:

- *параметры молекулы* — молекулярная масса, наличие оптических изомеров, активных центров, липофильность, полярность и т. д.;
- *параметры заместителей* — количество атомов элементов, кратных связей, стерические параметры и т. д.;
- *взаимодействие заместителей* — количество атомов-соседей, их тип, взаимное пространственное расположение и другие геометрические характеристики;
- *электронные характеристики* — потенциал ионизации, электронная плотность, дипольный момент;
- *спектральные характеристики* и другие данные.

Из перечисленных выше дескрипторов чаще применяются (в частности, в QSAR) такие, как липофильность, электронные эффекты, стерические особенности структуры. Они играют важную роль при оценке способности ЛС преодолевать клеточные мембраны, степени ионизации соединения, а также прочности его связывания в активном центре фермента или рецептора.

В компьютер вводятся данные о структуре и физико-химических свойствах соединения, затем машина обрабатывает информацию и выдает заключение о возможной биологической активности данного соединения, о предполагаемых изменениях структуры для ее повышения, уменьшения токсичности, увеличения растворимости и т. д.

Методы определения похожести молекул (*«отпечатков пальцев»*) состоят в сравнении получившегося «отпечатка» с известными характеристиками молекулы биологически активного соединения, используемой в качестве образца. Степень похожести выражается коэффициентом Танимото, изменяющимся в диапазоне 0 ÷ 1, и высокая похожестъ предполагает близость свойств сравниваемых молекул.

После этого синтезируется вещество с предложенной оптимальной структурой, устанавливаются его свойства и проводится новый диалог с компьютером. С учетом полученных данных вещество или его синтетические аналоги подвергаются биологическим тестам, на основании которых отбираются объекты, наиболее перспективные для фармакологических испытаний.

Следует особо подчеркнуть роль в системе прогнозирования *фрагментных дескрипторов*, которые оценивают вклад различных частей молекулы в общее свойство, поскольку таким образом можно определить функциональные группы, ответственные за проявление определенной физиологической активности данным соединением (*фармакофорные группы*). Один из наиболее используемых методов этой группы — *метод сравнительного анализа молекулярных полей* (CoMFA, Comparative Molecular Field Analysis). Метод CoMFA основывается на том, что взаимодействие БАВ с мишенью определяется, в первую очередь, межмолекулярными эффектами, которые в основе своей нековалентны и зависят от особенностей пространственной структуры молекул. Целью CoMFA является изучение корреляций между трехмерными характеристиками молекул и их биологической активностью. К трехмерным молекулярным дескрипторам относятся стерические, электростатические и другие пространственные параметры. Эти дескрипторы вычисляются в виде трехмерной карты, описывающей заданное свойство в пространстве. Таким образом, дескриптор, соответствующий данному свойству, представляет собой охватывающее молекулу молекулярное поле. Полученный набор полей указывает участки структуры лиганда, в которых должен находиться заместитель с опреде-

ленными характеристиками (объемный, полярный, донор или акцептор водородной связи и т. д.). Эта модель может использоваться в задачах виртуального скрининга библиотек соединений, выступая аналогом фармакофора. Основным недостатком метода CoMFA является возможность высокой степени прогнозирования лишь на близких классах соединений, а в приложении к соединениям химической природы, которая отличается от использовавшихся для построения модели лигандов, результат может оказаться недостоверным.

В 1989 г. было организовано международное общество по анализу количественных соотношений «структура — активность» и моделированию (QSAR). С 1996 г. работает и российская секция этого общества. Цель общества — создание новых ЛС методами химического и биологического синтеза, а также более глубокое понимание соотношений между химической структурой вещества и его биологической активностью. Последнее является фундаментальной проблемой для химии, биологии и медицины, ее разрешение может способствовать рациональному дизайну новых ЛС.

Уже на начальной стадии разработки новых ЛС весьма желательно иметь всестороннюю характеристику биологической активности вещества, данные обо всех лечебных и возможных отрицательных эффектах. Компьютерная система предсказания спектра биологической активности вещества по его структурной формуле PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance) применяется с 1995 г. Она обеспечивает возможность предсказывать свыше 400 видов фармакологической активности, механизм действия и специфические токсические эффекты (канцерогенность, мутагенность, тератогенность) потенциального ЛВ на основе его структурной формулы. Показано, что средняя точность прогноза основного и сопутствующих эффектов — 83,4 %, эффект применения этого подхода к планированию скрининга новых ЛС — 500–800 %, а точность компьютерного подхода в 3–4 раза превосходит точность предсказания экспертов. Тем не менее окончательное решение в отношении интерпретации и использования результатов прогноза должно приниматься квалифицированными специалистами, которые будут учитывать всю имеющуюся в их распоряжении информацию.

Достоверность моделирования, как и эффективность всего процесса конструирования нового ЛС, можно существенно повысить, если учитывать данные не только о структуре лигандов, но и о структуре белка-мишени. Методы, учитывающие эти данные, носят следующее название: дизайн ЛС, основывающийся на структурной информации (SBDD, Structure-Based Drug Design).

Благодаря развитию структурной биологии появляется возможность экспериментально установить трехмерную структуру белка-мишени или построить ее молекулярную модель, основываясь на гомологии с бел-

ком, трехмерная структура которого известна. Методами определения трехмерной структуры биомакромолекул с высоким разрешением ( $< 3 \text{ \AA}$ ) являются спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и метод рентгеновского структурного анализа (РСА).

Трехмерная структура мишени используется для изучения молекулярного механизма взаимодействия лиганда с белком, а также в задачах *молекулярного докинга* (компьютерного моделирования взаимодействия лиганда с белком). Для его реализации необходимо иметь информацию о трехмерной структуре белка (конформационно неподвижной) и структуре лиганда, конформационная подвижность и взаиморасположение с рецептором которого моделируется в процессе докинга. В результате докинга определяется конформация лиганда, наилучшим образом взаимодействующая с белковым сайтом связывания. Докинг позволяет сократить затраты средств и времени за счет проведения процедуры, аналогичной высокопроизводительному скринингу, на компьютерных комплексах. Основное преимущество виртуального скрининга состоит в том, что для реальных фармакологических испытаний необходимы только «виртуальные прототипы» и не нужно приобретать комбинаторную библиотеку, состоящую из миллиона соединений. Таким образом, высокопроизводительный скрининг и докинг могут использоваться одновременно, взаимно дополняя друг друга. Несовершенство алгоритмов докинга заключается в том, что структурно мало различающиеся соединения могут иметь различную активность и в то же время с точки зрения алгоритмов докинга быть практически неразличимыми. Кроме того, уровень алгоритмов пока не позволяет корректно учитывать подвижность белковых цепей и влияние растворителя.

Среди компьютерных методов, используемых для конструирования новых ЛС, существует подход, позволяющий получать прототипы ЛС не только путем выбора из уже подготовленной базы данных БАВ. В том случае, если известна структура мишени (или хотя бы трехмерная модель фармакофора), возможно построение *лигандов de novo* на основании общих принципов межмолекулярного взаимодействия. При этом подходе в сайт связывания лиганда помещается один или несколько базовых молекулярных фрагментов и лиганд последовательно подвергается оптимизации на каждом шаге алгоритма, т. е. «наращивается» в сайте связывания с мишенью.

Виртуальный мир химических соединений огромен: в зависимости от способа вычислений результат может достигать до  $10^{200}$  соединений, и для синтеза образцов в достаточном для скрининга количестве потребовалось бы больше вещества, чем есть во Вселенной. Подборки соединений для поиска ЛВ всегда будут оставаться ничтожно малыми по сравнению с виртуальным миром. Но несмотря на это, постоянное увеличение коли-

чества соединений, проходящих скрининг, гарантирует улучшение любых моделей, независимо от их недостатков.

До сих пор не существует общего метода надежного прогнозирования и изобретения ЛС. Тем не менее информационные технологии будут определять качество коллекций соединений, которое во многом станет решающим фактором конкуренции на фармацевтическом рынке, при гармоничном сочетании исследований в биологии, химии и компьютерной химии.

## 2.4. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАКОДИНАМИКИ И ФАРМАКОКИНЕТИКИ

*Фармакокинетика* является разделом фармакологической науки, изучающей процессы поглощения, распределения, метаболизма (биотрансформации) и экскреции ЛС в организме человека и животных во времени. Одно из основных направлений этих исследований — установление *биологической доступности* ЛС, которая измеряется отношением количества всосавшегося лекарственного вещества к общему количеству, поступившему в организм из ЛФ. Биологическая доступность определяется методами *биофармацевтического анализа*. Большое влияние на нее оказывают фармацевтические факторы (см. п. 2.8).

*Пути введения* ЛС разделяются на две группы: *энтеральные* и *парентеральные*. К *энтеральным путям введения* (от греч. *enteron* — желудочно-кишечный тракт, ЖКТ) относится *пероральный* (через рот), *сублингвальный* (под язык), *транsbуккальный* (через слизистые оболочки ротовой полости), *интрадуоденальный* (через зонд) и *ректальный* (через анус). Пероральный прием — наиболее удобный, но не всегда возможный и эффективный способ введения ЛС. При приеме внутрь уже в полости рта, и особенно в желудке и кишечнике, ЛС подвергается воздействию различных ферментов и кислого желудочного сока, а в толстой кишке — воздействию ферментов микроорганизмов (полезной кишечной микрофлоры, на которую многие ЛВ действуют губительно). ЛС может также сорбироваться различными компонентами пищи, образуя невсасывающиеся комплексы, выводимые с калом. Многие ферменты в стенке кишечника вызывают биотрансформацию ЛВ, которая делает невозможным его всасывание. Из тонкой кишки ЛВ попадает в печень — основную химическую лабораторию организма. В ней осуществляется *первый этап биотрансформации* ЛС, когда при участии цитохромов Р-450 и НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) оно может подвергаться окислению, восстановлению, декарбоксилированию и другим глубоким превращениям. Из печени вещество или его метаболиты попадают в правое предсердие, далее — в

легкие, где также могут участвовать в химических процессах, и лишь затем — в левое предсердие и в артериальный кровоток. Таким образом, принятое внутрь ЛВ еще до попадания в систему кровообращения может практически исчезнуть вследствие *пресистемной элиминации*, поскольку вероятность этих процессов колеблется от 0 до 100 %. При ректальном способе введения ЛВ всасывается через геморроидальные вены в кровь, минуя печень, что способствует хорошей биодоступности ЛВ, которая примерно соответствует внутривенному введению. Однако усвоение ЛВ может быть ограничено относительно малой поверхностью всасывания и непродолжительным контактом со слизистой оболочкой.

К *парентеральным способам введения* (минуя желудочно-кишечный тракт) относится *подкожное, внутримышечное, внутривенное* введение ЛВ путем инъекций непосредственно в органы или полости. Введенное внутривенно ЛВ сразу же оказывается в плазме крови, в результате чего его биодоступность максимальна. При других видах инъекций всасывание происходит медленнее. Под кожей, в мышце или органе создается депо ЛВ.

Различают пути введения ЛВ *без нарушения и с нарушением целостности покровов*. Применение первого способа предполагает введение ЛВ во все естественные отверстия и полости тела (рот, прямая кишка, ингаляция, под язык, в полость носа, в отверстия слюнных желез, в мочевого пузырь и т. д.); в этом случае достигается в основном местный или резорбтивный эффект.

Ингаляция паров и парообразных веществ приводит к быстрому всасыванию ЛВ и развитию резорбтивного эффекта, так как площадь альвеол легких очень велика. При ингаляции аэрозолей эффект ЛВ во многом зависит от дисперсности частичек ЛП (оптимальный размер 1–10 мкм).

Вливание небольших количеств водных растворов ЛВ в трахею или бронхи эффективно почти в той же мере, что и внутривенное. Этот способ используется при реанимации больных с остановкой сердца или с тяжелыми расстройствами сердечной деятельности.

Липидорастворимые ЛВ хорошо всасываются со слизистой оболочки носа (*интраназальный способ*), быстро попадая в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) и мозг, поскольку существует прямой контакт слизистой оболочки носа с обонятельной долей головного мозга. Этот способ используют для введения некоторых транквилизаторов (*мидазолам*), наркотических анальгетиков (*фентанил*), средств общей анестезии (*кетамин*).

Нанесение ЛВ на кожу обеспечивает в основном местный эффект, однако некоторые вещества легко всасываются и могут создавать в подкожной клетчатке депо, поддерживающее определенную концентрацию вещества в крови (*трансдермальный способ*). Например, втиранием в кожу *нитроглицерина, теофиллина* создается их резорбтивный эффект в течение 2–3 дней. Кроме нанесения ЛС на кожу и его втирания, трансдермальный способ реализуется при использовании препарата в ваннах, бассейнах и др.



Путь введения во многом определяет скорость поступления и выраженность эффекта ЛС. После введения создается индивидуальная концентрация ЛС в каждом органе или ткани. Равномерному распределению мешают тканевые барьеры, через которые ЛВ проникают далеко не одинаково. Одним из них является *гематоэнцефалический барьер* (ГЭБ) — *физиологический механизм, регулирующий обмен веществ между кровью, спинномозговой жидкостью и мозгом*. ГЭБ защищает ЦНС от проникновения чужеродных веществ, введенных в кровь. Установлено, что ионизированные или нерастворимые в липидах вещества не проникают в мозг через этот барьер. Например, плохо проникают через барьер вещества, содержащие четвертичный атом азота (*ацетилхолин*). Проникновение некоторых веществ в мозг из крови существенно нарушило бы его функцию. Поэтому многие ЛВ (*миорелаксанты, ганглиоблокаторы*) не проходят через ГЭБ.

Еще через один барьер — *стенку капилляров* — в ткани проникает большинство ЛВ, но не проходят вещества с высокой молекулярной массой (в частности, белок альбумин). Эта особенность используется в практике следующим образом: например, группа высокомолекулярных веществ (*полиглюкины*) применяется в качестве *плазмозаменителей*, так как циркулирует в кровяном русле, не проникая в ткани.

*Плацентарный барьер*, отделяющий организм матери от плода, также легко проницаем для ЛС. Поэтому вводимые в организм матери ЛС могут оказывать действие и на плод, что необходимо учитывать при проведении терапии беременным женщинам.

Подвергнувшиеся биотрансформации ЛВ и их метаболиты удаляются из системы кровообращения способом *системной элиминации*: печенью, почками (особенно хорошо растворимые в воде), легкими (летучие вещества), частично соединения могут выводиться с каловыми массами, а также потовыми и другими железами внешней секреции. Выделяемые организмом вещества менее активны или вовсе неактивны, но могут и превосходить по активности исходное ЛВ. Выделение ЛВ является одной из причин того, что концентрация ЛС в крови снижается и эффективность его действия уменьшается. Большинство ЛВ растворяется в липидах и представляет собой слабые органические кислоты или основания, которые трудно выводятся из организма.

*Биотрансформация* — это комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛС, в процессе которых образуются легко выводящиеся из организма метаболиты. Выделяют два типа метаболизма: *синтетический (конъюгация)* и *несинтетический*. К первому типу относятся реакции, в основе которых лежит конъюгация ЛВ с эндогенными субстратами (в частности, глюкуроновой кислотой, сульфатами, глицином, глутатионом, метильными группами и водой). В реакциях синтеза участвуют и сульфгидрильные группы, связывающие многие органические и неорганические



соединения, в частности тяжелые металлы. Соединение этих веществ с ЛС происходит с участием функциональных групп: гидроксильной, карбоксильной, аминной, эпоксидной. В результате этого превращения ЛВ в организме образуются более полярные метаболиты, ионизированные при физиологическом значении pH, менее связанные с белками плазмы, тканевыми белками. Они характеризуются меньшей проникающей способностью через мембраны почечного канальца, практически не подвергаются реабсорбции в почечных канальцах и выделяются с мочой.

К несинтетическим реакциям метаболизма ЛС относятся реакции окисления, восстановления и гидролиза. Эти реакции можно разделить на две группы: катализируемые ферментами эндоплазматического ретикула (микросомальными) и катализируемые ферментами другой локализации (немикросомальными). Микросомальные ферменты катализируют реакции конъюгации и реакции окисления. Одни ЛП усиливают активность микросомальных ферментов, их называют *индукторами*, другие — *ингибиторы* — подавляют их. Хотя немикросомальные ферменты участвуют в биотрансформации небольшого числа ЛВ, они все же играют важную роль в метаболизме. Немикросомальными ферментами катализируются все виды конъюгации (за исключением глюкуронидной), восстановления и гидролиза ЛВ. Такие реакции вносят вклад в биотрансформацию ряда распространенных ЛС, в том числе ацетилсалициловой кислоты и сульфаниламидов. Немикросомальная биотрансформация препаратов происходит главным образом в печени, однако она осуществляется также в плазме крови и других тканях.

В большинстве случаев метаболиты ЛВ менее фармакологически активны и менее токсичны, чем исходные соединения. Однако биотрансформация некоторых ЛВ приводит к образованию метаболитов, более активных по сравнению с введенными в организм препаратами.

На первом этапе биотрансформации некоторые метаболиты могут взаимодействовать с биологически активными эндогенными веществами и образовывать с ними прочные конъюгаты — так называемые *реактивные метаболиты*. Они надолго задерживаются в тканях и могут в них кумулироваться. Взаимодействие с этими метаболитами нуклеиновых кислот может приводить к возникновению канцерогенных, мутагенных, тератогенных и других нежелательных побочных эффектов. Образование реактивных метаболитов с ферментами клеток и белками тканей может приводить к образованию сложных антигенов, нарушать функцию клеток, вызывать аллергические реакции и даже гибель клеток (наиболее реактивные метаболиты — эпоксиды и N-оксиды).

Высокополярные конъюгаты (глюкурониды и др.) хорошо растворяются в воде, плохо проникают в ткани, в большинстве случаев не обладают

фармакологической активностью и выводятся с мочой. Печень выделяет метаболиты с желчью в кишечник, откуда они выводятся с фекалиями также в виде ионизированных и высокополярных соединений. Малополярные растворимые в липидах соединения могут реабсорбироваться из кишечника в кровь, в результате этого осуществляется кишечно-печеночная циркуляция вещества, пока оно не метаболизируется и не выведется почками. Аналогичные процессы реабсорбции катионов, анионов, глюкозы, аминокислот происходят и в почках. Установлено, что, помимо выделительной функции, в них синтезируются многие важные для организма вещества (гормоны, белки, витамины и др.).

*Фармакодинамика* (от греч. *pharmákon* — лекарство и *dynamikos* — действие) изучает действие ЛВ на физиологические, патофизиологические и биохимические процессы в организме человека, а также специфическую активность, длительность эффекта и локализацию действия таких веществ. Известно, что ЛВ могут оказывать *местное, резорбтивное и рефлекторное* действие. Местное действие ЛВ до его всасывания в кровь осуществляется на коже и слизистых оболочках при нанесении или втирании. Резорбтивное действие проявляется после всасывания ЛВ в кровь и его распределения по периферическим тканям или ЦНС. Рефлекторное действие является результатом активации ЛС чувствительных рецепторов, локализованных на поверхности тела (кожа, слизистые оболочки) или во внутренних структурах организма.

ЛС назначают в *терапевтической дозе*, которая соответствует количеству вещества, вызывающему необходимый лечебный эффект. Доза меняется в зависимости от возраста, индивидуального состояния больного, стадии заболевания, пути введения ЛС, желаемого терапевтического эффекта и т. д. В фармакологии дозы обычно рассчитывают на 1 кг массы тела, 1 м<sup>2</sup> поверхности или на 1 год жизни ребенка. Различают дозы *разовые* (на один прием), *суточные* (в течение суток) и *курсовые* (на курс лечения). Величина дозы определяется во время клинических испытаний ЛС с учетом его фармакокинетики и реакции организма. В процессе лечения при необходимости величина дозы может корректироваться врачом.

Помимо понятия «терапевтическая доза», используют такие понятия, как *токсическая доза* (вызывает отравление) и *летальная доза* (вызывает смерть). Фармаколог определяет обычно острую токсичность, т. е. дозу, способную вызвать смерть 50 % экспериментальных животных (ЛД<sub>50</sub> — летальная доза). Чем меньше эта доза, тем токсичнее вещество. ЛВ может стать только то вещество, терапевтическая доза которого значительно (в 20 раз и более) меньше ЛД<sub>50</sub>. Это различие и свидетельствует о широте терапевтического действия ЛС. Количественно ее выражают с помощью *химиотерапевтического индекса* (ХТИ), который рассчитывают как отношение токсической дозы к терапевтической дозе ЛВ.

Фармакологи определяют и возможность нежелательных эффектов (*побочных, токсических, аллергических*) при длительном введении ЛС в терапевтических дозах. Побочные эффекты могут возникать как следствие фармакодинамики ЛВ. Например, прием аспирина, индометацина, кислоты аскорбиновой тормозит синтез простагландинов, но одновременно увеличивает секрецию кислого желудочного сока, что может вызвать ulcerацию слизистой оболочки желудка.

Токсический эффект может проявиться при передозировке или кумуляции ЛВ в случае его повторного или многократного введения, как следствие ошибки в приеме или назначении, при нарушении выделительных функций печени и почек, использовании некачественных ЛС.

Аллергические реакции возникают вследствие образования из ЛВ метаболитов с антигенными свойствами или комплексов ЛВ с белками крови, компонентами клеточных мембран и т. д. Такие реакции могут проявляться незамедлительно или же по истечении определенного времени. Нежелательные эффекты могут быть связаны и с генетическими особенностями организма: недостаточностью продуцирования или нарушением функций ферментов, которые подвергаются инаktivации ЛВ.

При длительном применении может возникать *привыкание к ЛС* (ни-троглицерину, анальгетикам и др.), которое обуславливается несколькими причинами: истощением эндогенных метаболитов, участвующих в фармакодинамике ЛВ; активацией иммунной системы, увеличивающей выработку особых веществ, инаktivирующих или удаляющих ЛВ; потерей чувствительности особыми рецепторами, реагирующими на ЛВ. В процессе лечения больной вынужден принимать все возрастающие дозы ЛС, поэтому появляется опасность развития психологической и физиологической зависимости от данного ЛС. Особенно легко это происходит при приеме анальгетиков и веществ, вызывающих эйфорию, что может стать причиной возникновения наркомании.

Большие опасения и трудности вызывает *проблема резистентности* (устойчивости) к ЛС. Иногда даже самые сильные антибиотики оказываются неэффективными. Вероятно, уже в ближайшее время такие случаи перестанут быть редкими и мы столкнемся с новой глобальной проблемой в результате неразборчивого назначения и легкой доступности ЛС. Проблема резистентности заставляет химиков синтезировать и испытывать новые классы соединений с новой структурой. В этих исследованиях необходимо учитывать высокую скорость эволюции болезнетворных микроорганизмов по сравнению со все более восприимчивым к ним организмом-хозяином.

Наиболее актуальной проблемой фармакодинамики является исследование механизма действия ЛС. В связи с этим следует указать на существующее различие между терминами «действие» и «эффект». Вначале ЛВ взаимодействует с мембранами или другими компонентами клеток. Это

первичное взаимодействие, которое обозначается термином «действие». В результате первичного действия изменяется функция мембран клетки, клеточных ферментов и развивается эффект ЛВ. Для решения теоретических вопросов фармакологии и создания новых ЛС имеет значение первичное действие ЛВ, т. е. механизм его связи со структурами клетки.

Вовлеченные в процесс начального действия ЛВ клеточные компоненты определяются как рецепторы. Химические группы, которые участвуют в комбинации «вещество — рецептор», и прилегающие к ним структуры, облегчающие связывание ЛВ с рецептором, известны как *рецепторные области*. В качестве рецепторных областей могут выступать карбоксильные группы белка, аминокислоты, сульфгидрильные группы, остатки фосфорной кислоты. Кроме связывания ЛВ с рецептором, вызывающим эффект, существуют и другие типы взаимодействия. Например, ЛВ может связываться с альбумином, который переносит ЛВ по всему организму, или с ферментами, участвующими в биотрансформации веществ в тканях. В результате связывания не происходит фармакологического эффекта, поэтому такие рецепторы получили название «молчащих», или *вторичных, рецепторов*.

Взаимодействие между рецептором и ЛВ носит кинетический характер и определяется законом действующих масс. Согласно классической теории рецепторов, этот эффект пропорционален фракции рецепторов, связанных с ЛВ, и максимальный эффект развивается тогда, когда все клеточные рецепторы заняты ЛВ. Позднее было показано, что максимальный эффект развивается лишь после того, как критическая часть рецепторов занята ЛВ. С рецепторными группами ЛВ может связываться при помощи ковалентной, ионной, водородной, ван-дер-ваальсовых связей, и для большинства взаимодействий характерна комбинация нескольких связей.

ЛВ оказывают *миметический эффект*, если, связываясь с рецептором, они могут воспроизводить эффект медиаторов, гормонов и других БАВ. Например, ЛВ, вызывающие фармакологические эффекты возбуждения адренорецепторов, называются *адреномиметиками*.

Изучение связи химической структуры ЛВ и медиаторов, гормонов, БАВ показывает, что с рецептором могут соединяться вещества, близкие по структуре к медиатору, но при этом не возбуждаются рецепторные образования и не возникает необходимый эффект. В таких случаях они выступают как *конкурентные антагонисты медиаторов*. Подобный антагонизм называется еще и *структурным*, поскольку два вещества близкой структуры конкурируют за один и тот же рецептор, но одно из них обладает возбуждающим эффектом, а второе тормозит этот эффект.

Одним из первых в теорию фармакологии было введено понятие о рецепторах *ацетилхолина*. Известно, что многие нервы передают возбуждение исполнительным органам или нервным клеткам с помощью медиатора ацетилхолина. Он выделяется окончаниями нервов, которые и получили

название *холинергических*, т. е. действующих с помощью ацетилхолина. На основе изучения механизмов действия ацетилхолина разработаны ЛС, расслабляющие поперечно-полосатые мышцы и применяющиеся в хирургии: миорелаксанты, прерывающие проведение импульсов в ганглиях, ганглиоблокаторы и др.

Перечисленные примеры красноречиво свидетельствуют о чрезвычайной эффективности этого подхода в медицинской химии и фармакологии: основой для получения новых ЛС могут служить вещества, которые действуют на соответствующие рецепторы и воспроизводят эффект БАВ или препятствуют их действию.

В фармакологии наиболее распространены ЛС для *патогенетической терапии*, использующей действие ЛС на механизмы развития заболевания. Взаимодействие ЛВ с рецептором, в результате которого возникает эффект ЛС, позволяет исправить нарушения, вызванные болезнью, и способствовать выздоровлению. Полагают, что *этиотропное действие*, т. е. воздействие на причину заболевания, более эффективно. Но это не всегда справедливо, поскольку очень часто вызвавший болезнь фактор уже перестал действовать, а заболевание продолжается. В таком случае средства патогенетической терапии играют решающую роль.

## 2.5. СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ И ИХ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА ОРГАНИЗМ

Уже более 100 лет, с момента возникновения идеи о тесных взаимосвязях химической структуры вещества с его биологической активностью, предпринимались попытки выяснить эти связи. Полученные данные обеспечили бы возможность целенаправленного синтеза ЛС, характеризующихся безопасностью, избирательностью действия, эффективностью, стабильностью и необходимой продолжительностью действия. К сожалению, в большинстве случаев такую связь удастся обнаружить лишь спустя какое-то время, поэтому лучше говорить только о некоторых эмпирических закономерностях. Так, в соответствии с алхимическим правилом «*similia similibus solventur*» (подобное растворяется подобным) показано, что введение в структуру или удлинение алкильной группы в веществе повышает его растворимость в липидах, а замена группы  $\text{COOH}$  на  $\text{SO}_3\text{H}$  увеличивает растворимость ЛС в воде.

Разветвление алкильного остатка затрудняет биохимическое окисление вещества. Замыкание алифатической цепи в цикл делает ее более компактной и облегчает образование связей с субстратом за счет ван-дер-ваальсовых сил.

Атомы галогенов увеличивают липофильность ЛС и часто блокируют биохимически активные центры вещества, участвующие в метаболизме по механизму гидроксирования. Атом F по своим размерам очень близок к атому H, однако биологическая активность вещества и ее специфичность при замене H на F могут очень резко измениться. По некоторым оценкам, на долю фторсодержащих ЛС в настоящее время приходится около 20 %. Введение галогенид-группы усиливает фармакологическую активность ЛС, причем активность и токсичность зависят от числа атомов галогена. Хлор- и бром-производные оказывают наркотическое и гипотензивное действие. Иодо-производные менее активны, но являются более сильными антисептиками.

В биологических системах декарбоксилирование COOH-группы в некоторых случаях замедляется путем этерификации. Часто оказывающее неблагоприятное влияние на фармакологическую активность полярные OH-группы можно превратить в группы OR или OCOR. Основность атомов азота в молекуле варьируется в значительных пределах за счет изменения природы заместителей.

Ненасыщенные соединения обычно значительно активнее насыщенных, что связано с их повышенной реакционной способностью.

Гидроксильная группа обычно усиливает фармакологический эффект, причем биоактивность растет от первичных спиртов к третичным, а накопление гидроксильных групп снижает наркотическое и токсическое действие алифатических спиртов. Для фенолов выражены антисептические, а также токсические свойства.

Введение SO-группы усиливает фармакологический эффект, а COOH-группа, наоборот, снижает активность и токсичность вещества (в этом случае говорят об облагораживающем действии) и улучшает растворимость (особенно в виде солей).

Группа NO<sub>2</sub> усиливает влияние на продолговатый мозг, а сложные эфиры азотной кислоты и нитропроизводные оказывают сосудорасширяющее действие.

Аминогруппа резко повышает токсичность, амины (особенно ароматические) часто являются ядами с судорожным действием и сильными раздражителями нервных центров и гладкой мускулатуры. Следует отметить, что процесс ацилирования или алкилирования может очень резко изменять и активность, и токсичность исходных спиртов, аминов, фенолов.

Тиольная группа легко окисляется, взаимодействует с тяжелыми металлами, поэтому тиолы и их производные используют в качестве антидотов, радиопротекторов, противоопухолевых препаратов, антиоксидантов.

Очень часто перемещение функциональной группы из одного положения в другое приводит к резкому снижению фармакологического эффекта, вплоть до его полного исчезновения (сравните витаминную активность никотиновой и изоникотиновой кислот).

Во многих случаях хорошие результаты дает замена фенильной группы на остатки фурила или тиенила, однако при замене фенила на более основные гетероциклы нередко биологическая активность исчезает, что обусловлено изменением полярности молекулы.

Менее исследован вопрос о направлении и силе действия вещества с двумя (и тем более несколькими) функциональными группами, и часто эффект трудно предвидеть. Так, *n*-аминофенол и его многочисленные производные значительно менее токсичны, чем анилин или фенол, кислота *n*-аминобензойная нетоксична в отличие от анилина, а ацетанилид долгое время использовался как жаропонижающее средство.

Приведенные выше сведения, безусловно, имеют далеко не полный и фрагментарный характер. Они накоплены эмпирическим путем и дают только ориентировочное представление о тех изменениях, которые может претерпевать фармакологическая активность при введении в его структуру той или иной группировки. Несмотря на огромное практическое значение указанных выше закономерностей, несомненно, было бы ошибкой слепо на них полагаться при получении новых ЛС. Для каждого ЛВ связь его химической структуры и биологической активности следует рассматривать изолированно, так как в этой области наших знаний еще недостаточно.

В формировании фармакологического действия ЛВ большое значение имеют полярность, форма и размеры его молекулы. Иногда ЛВ можно найти с помощью рабочей гипотезы, связывающей фармакологическую активность со структурой, с учетом расстояний между отдельными атомами и группами и использованием молекулярных моделей. Такой подход сыграл значительную роль в синтезе структурных аналогов природного наркотического анальгетика — алкалоида *морфина* (его побочные эффекты — развитие пристрастия и зависимости, тошнота, угнетение дыхания). Так, в структуре *промедола*, лишенного частично указанных эффектов, имеется определенное сходство, однако его молекула намного проще, сохраняется определенное расстояние между реакционными центрами, ответственными за взаимодействие с активными участками рецепторов. Изменения молекул в таких случаях чаще всего направлены на усиление реакционной способности центров и варьирование пространственных характеристик молекул. Для *тилидина* структура еще более упрощена; он — сильный анальгетик, привыкание к нему выражено слабо. *Налоксон*, широко используемый для устранения действия натуральных или синтетических опиоидов, полностью лишен наркотических свойств морфина.

Если же действие ЛВ не связано с блокадой рецепторов, а обусловлено его участием в метаболизме путем изменения или блокады ферментативных процессов, то при изменении структуры ЛВ стремятся сохранить общий объем молекулы. В этом случае меняют ее полярность, реакционную способность отдельных участков, а также вводят, удаляют или меняют природу реакционных центров, необходимых для нормальных



биохимических превращений. Нередко хороший эффект достигается при сочетании фрагментов фармакологически активных структур.

## 2.6. ЗАВИСИМОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ОТ ИХ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Химическая структура ЛВ не является единственным фактором, влияющим на его биологическую активность. ЛВ, а также ЛС в целом должно обладать определенным комплексом физико-химических свойств, обеспечивающим его распределение в биологической среде организма (рис. 2.5):

- проницаемостью вещества через липидный слой, гематоэнцефалический барьер;
- возможностью процессов абсорбции, ионизации, комплексообразования, метаболизма и т. д.



Рис. 2.5. Зависимость биологической активности лекарственного вещества от его физико-химических свойств и биологической среды



В связи с этим первостепенное значение имеет растворимость ЛВ в воде и липидах, которая в значительной степени определяет фармакокинетические свойства (всасывание, фильтрацию, диффузию, осмос и др.), а также проникновение ЛВ через мембрану к клеткам тканей.

Всасывание ЛВ сильно зависит от рН среды. Изменяя рН, можно влиять на количество недиссоциированных молекул и тем самым усиливать или ослаблять процесс проникновения в клетку. Этим обусловлена необходимость принимать ЛС в определенное время относительно приема пищи и запивать водой, щелочной минеральной водой, молоком, фруктовыми соками и т. д.

Молекулярная масса ЛВ также влияет на его фармакологическую активность: очень часто при ее увеличении активность и токсичность снижаются.

В настоящее время большое внимание уделяется методам получения эффективно действующих ЛП, которые позволяли бы оптимально реализовывать целебные свойства ЛВ. Для этого используют различные оболочки (часто многослойные), капсулы, микрокапсулы, аэрозоли, сиропы и др. Поэтому при разработке и изготовлении препарата учитываются дисперсность веществ, природа вспомогательных веществ, размер капсулы, природа оболочки и т. д. Каждый из указанных выше факторов находится во взаимосвязи с другими и сам по себе не является определяющим для биологической активности вещества, однако в конкретном случае можно проследить зависимость между химическим строением, физико-химическими свойствами активных компонентов ЛС и их фармакологическим действием.

## 2.7. ОПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА И ЕГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

Установлено, что большинство (около 80 %) всех ЛВ являются продуктами химического синтеза, остальные — природные продукты или полусинтетические вещества на основе природных соединений. Около 40 % синтетических ЛВ содержат по крайней мере один хиральный атом углерода, но только небольшая часть (около 15 %) используется в одной энантиомерной форме. С другой стороны, почти все природные продукты (98 %) применяются в терапии в одной энантиомерной форме.

В большинстве случаев энантиомеры оказывают различный биологический эффект: например, только *L*-аминокислоты являются питательными или лекарственными веществами, поскольку усваиваются организмом, тогда как *D*-изомеры таким действием не обладают и в некоторых случаях являются токсичными. Только *L*-(—)-изомер метилдопы

обладает гипотензивным эффектом. В медицинской практике в качестве ЛВ используется только *D*-пеницилламин, так как *L*-изомер неактивен и высокотоксичен для организма. Молекула талидомида может существовать в виде двух оптических изомеров. Один из них обеспечивает терапевтический эффект препарата, в то время как второй является причиной его тератогенного воздействия. Этот изомер вклинивается в клеточную ДНК на участках, богатых G—C связями, и препятствует нормальному процессу транскрипции ДНК, необходимому для деления клеток и развития зародыша. Тератогенный эффект (уродство) у развивающихся эмбрионов вызывает (–)-S-талидомид, токсичный энантиомер, в результате приема которого беременными пострадало около 10 тыс. детей, в то время как (+)-R-талидомид, нетоксичный энантиомер, обладает снотворным действием. Такого рода примеры многочисленны, поэтому в перспективе все хиральные ЛВ должны использоваться только в виде определенного стереоизомера с хорошо изученным биологическим эффектом. Вышесказанное относится и к *цис*-, *транс*-, *трео*- и *эритро*-изомерам.

## 2.8. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНЦЕПЦИИ БИОФАРМАЦИИ. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

Объектами исследования химиков-фармацевтов являются не только вещества, но и химические процессы их получения. Однако вплоть до 1960-х гг. способу изготовления ЛС не придавали сколько-нибудь существенного значения как фактору, который может оказывать влияние на их фармакологическую активность. Основные задачи фармацевтической химии ограничивались получением вещества определенного состава с необходимыми физико-химическими свойствами и лечебным действием и разработкой аналитических характеристик ЛС. Таким образом, в ЛС видели лишь одно рациональное начало — химическую субстанцию, а критерием качества ЛС служили только физико-химические константы. Но к концу 1950-х гг. была обнаружена *терапевтическая неэквивалентность* ЛС, когда одно и то же средство в равных дозах и одинаковой форме, но изготовленное различными предприятиями или в разных сериях на одном производстве, оказывало неодинаковое фармакологическое действие. Прямым следствием этого факта явилось привлечение внимания к способам получения ЛС. Старую, так называемую «товароведческую концепцию», сменила новая — *концепция биофармации*. Согласно этой концепции, целью фармацевтического поиска становится не только ЛВ, но ЛС в целом как система, в которой осуществляется оптимальное сочетание активной субстанции и вспомогательных веществ, лекарственной формы. Исследования направляются на повышение эффективности ЛС при одновременном

снижении лечебной дозы и уменьшении побочных эффектов; изучается влияние *фармацевтических факторов* на терапевтическую эффективность ЛС. Ниже приводится характеристика этих факторов.

**Химический состав лекарственного вещества.** На фармакологическую активность влияет в следующих случаях: при использовании ЛВ, которые являются солями одной кислоты, но содержат различные катионы; замене ЛВ в виде соли на гидроксид или оксид и др.

Изменения такого рода могут нарушить тождественность фармакологического действия ЛС. Например, введение иона натрия может изменить электролитный баланс в организме. Поэтому следует помнить, что *необоснованная замена любого компонента в составе ЛС (ЛВ) в процессе его получения недопустима*. С другой стороны, обоснованная замена может привести к значительному улучшению характеристик ЛС. Например, одним из недостатков оксибутирата натрия, обладающего седативным действием, является его гигроскопичность, что затрудняет создание таблетированной ЛФ. Замена натрия в составе ЛВ на кальций приводит к образованию негигроскопичной соли, которая характеризуется высокой биодоступностью и хорошей абсорбцией.

**Дисперсность.** Дисперсность (от лат. *dispersus* – рассеянный, рассыпанный) – физическая величина, обратно пропорциональная среднему диаметру частиц. Она характеризует размер частиц в дисперсных системах: чем меньше размер частиц, тем больше дисперсность. От размера частиц в большой степени зависит скорость и полнота всасывания ЛВ. Большинство ЛС способно всасываться и оказывать лечебное действие только тогда, когда размер их частиц будет меньше определенного предела (< 10 мкм). Увеличение же скорости всасывания позволяет снижать лечебные дозы. Но иногда высокая дисперсность бывает неоправданной, поскольку приводит к быстрому выведению вещества из организма, усилению токсичности, раздражающего действия на ЖКТ. Поэтому степень дисперсности активного компонента и особенно вспомогательных веществ, масса которых обычно составляет основную долю в ЛС, должна быть научно обоснована. Соответственно должны быть разработаны методики направленного синтеза всех компонентов ЛС требуемой степени дисперсности, что представляет сложную экспериментальную задачу. Но в настоящее время именно в области препаративной неорганической химии и химии твердого тела уже накоплен достаточный опыт по реализации направленного синтеза твердых веществ с требуемыми характеристиками – дисперсностью, структурой, морфологией и т. п.

**Полиморфизм.** При получении ЛВ также необходимо учитывать способность одного и того же вещества выделяться в аморфном или кристаллическом состоянии, а также образовывать различные структурные

модификации. Так, аморфные структуры, как правило, обладают большей растворимостью и химически более активны, чем кристаллические вещества.

Установлено четкое различие между полиморфизмом и такими явлениями, как сольватация, изомерия, таутомерия, объединяемыми под общим названием *псевдополиморфизм* (см. п. 6.3).

К концу 30-х гг. XX в. исследование полиморфизма распространилось на БАВ, в том числе и на ЛВ (например, было проведено выделение и рентгенографическое изучение модификаций сульфаниламидов). В 1969 г. был опубликован первый обзор о фармацевтическом применении полиморфизма. В нем обобщены результаты около семидесяти работ, выполненных в 1940–1960-е гг. Обзор привлек внимание химиков и фармацевтов к проблемам полиморфизма и его практической значимости. Было обнаружено, что наряду с оптической изомерией полиморфизм БАВ может существенно изменять параметры его биологической активности. Особенно важным для химиков-технологов и фармацевтов оказалось выявление и исследование различий в химической устойчивости, растворимости, гигроскопичности, температуре фазового перехода, прессуемости и других свойствах среди полиморфных модификаций ряда широко применяемых ЛВ. Изменение модификации может происходить как в синтезе (при замене растворителя, введении дополнительных веществ), так и при выделении, очистке, сушке, хранении веществ.

Можно привести простой, но очень наглядный пример фармацевтического значения проблемы получения ЛВ в определенном состоянии. Алюминия гидроксид — известное средство для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также вспомогательное вещество для изготовления адсорбированных вакцин и ЛП с пролонгированным действием. В фармацевтической химии он применяется преимущественно в коллоидном состоянии. Но такое состояние может быть реализовано только для полиморфных модификаций гидраргиллита и бемита, а байерит не образует золя и геля.

Экспериментально обнаруженные различия в фармакологическом действии разных полиморфных модификаций одного и того же ЛВ позволили более детально рассмотреть взаимосвязь «кристаллическая молекулярная решетка — конформация молекулы — биологическая активность» органического ЛВ не только в твердой фазе, но и в растворе. Например, модификации кортикостероида *преднизолон* в растворе различаются дисперсией оптического вращения, состоят из молекул различной конформации и проявляют разную фармакологическую активность. На основании обнаруженного изменения оптических свойств растворов полиморфных модификаций у некоторых БАВ разработан рефрактометрический метод контроля качества ЛС.

В настоящее время полиморфизм выявлен более чем у 70 % ЛВ практически всех фармакологических групп. Углубленное изучение полиморфизма известных и широко применяемых ЛВ позволяет выявить их более эффективные модификации и дать старым ЛП «новую жизнь». В качестве примера можно привести оптимизацию характеристик *дикаина*. Это ЛВ было синтезировано еще в 1936 г.; оно является местным анестетиком. Известны четыре его полиморфные модификации, которые проявляют практически одинаковую биологическую активность и отличаются значительной токсичностью и другими побочными эффектами. В 1987 г. советскими химиками была синтезирована метастабильная  $\beta$ -модификация дикаина, получившая название *леокаин*. Он отличается от дикаина не только молекулярной упаковкой в кристаллах, но и конформацией молекул. Эти различия приводят к повышению анестезирующей активности (в 2,5–3,0 раза), увеличению химической стабильности в растворе, снижению токсичности и аллергенности. Благодаря этим свойствам леокаин стал одним из основных местных анестетиков, широко используемых в отечественной медицинской практике.

Спецификация полиморфных модификаций активной субстанции в НД является обязательной в случае влияния полиморфизма на кинетику растворения, биодоступность, стабильность, однородность дозирования и внешний вид ЛС. Эта практика действует в странах Международной конференции по гармонизации (ICH – The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use), где соответствующие испытания обязательны для регистрации новых ЛС. В США тесты на полиморфизм включены с 1995 г. в требования FDA для аналитического контроля новых ЛС, утверждены методики его выявления и исследования. Фармакопеи ряда стран содержат перечень ЛВ, имеющих полиморфные модификации. В России для регистрации новых ЛС изучение полиморфизма ЛВ не входит в число обязательных тестов, по этой причине характеристика кристаллических модификаций лекарственных и вспомогательных веществ проводится в редких случаях. В Государственной фармакопее Республики Беларусь рекомендации к проведению исследований полиморфных модификаций приведены в разделе «*Полиморфизм*» (ГФ РБ, т. III, п. 5.9).

**Сольватация.** Наличие или отсутствие в составе ЛВ молекул растворителя может приводить к специфическим различиям в скорости растворения ЛС, реакциях на атмосферную влагу, нагревание и др. Поэтому при изготовлении ЛС важен обоснованный выбор безводной формы веществ или сольватов.

**Лекарственная форма.** Большое значение в концепции биофармации придается обоснованному выбору ЛФ, поскольку она *влияет на процессы всасывания и выведения ЛВ*. Например, по степени высвобождения ЛВ

основные пероральные ЛФ соответствуют следующей последовательности: растворы > суспензии > капсулы > обычные таблетки > таблетки с оболочкой.

Создание ЛП с определенной терапевтической направленностью (противоопухолевой, сердечно-сосудистой и др.) представляет сложную задачу. Для ее решения необходимо учитывать следующие факторы:

- биологическое действие исходного ЛВ;
- механизм его взаимодействия с физиологическими субстратами организма;
- тропность к отдельным тканям и органам;
- фармакокинетику и фармакодинамику ЛВ.

Эта проблема специально изучается в курсах фармакологии и технологии ЛС. В данном пособии ее рассмотрение ограничено примерами, которые, на наш взгляд, достаточно полно отражают современные аспекты разработок новых ЛФ.

Для обеспечения *направленной доставки ЛВ к мишени* используют *специфический носитель*, который должен обладать определенными характеристиками:

- биологической совместимостью с системами организма;
- биodeградируемостью;
- отсутствием кумулятивной токсичности;
- возможностью доставлять ЛВ в органы, ткани, отдельные клетки;
- способностью эффективно связывать и высвобождать ЛВ за счет заданной проницаемости микроконтейнера;
- защитой действующего ЛВ в процессе хранения ЛФ и во время транспорта в биологических средах;
- доступностью исходных материалов и простотой технологии изготовления транспортной системы.

Перспективными транспортными системами для ЛП являются *липосомы* – фосфолипидные везикулы (пузырьки) с бимолекулярной мембраной. Липидные агрегаты стабилизируются вследствие гидрофобных взаимодействий между углеводородными цепями, а также благодаря водородным связям между полярными группами некоторых липидов. Технологические приемы позволяют получать:

- многослойные липосомы диаметром 0,1–10 мкм;
- малые однослойные липосомы диаметром до 20–100 нм;
- большие однослойные липосомы, диаметр которых достигает нескольких микрон.

Липосомы оценивают как перспективные системы доставки ЛП в кровеносное русло на основании широкого спектра положительных характеристик: контролируемые размеры, биосовместимость и мембранотропность, коллоидные и поверхностные свойства. Следует под-

черкнуть, что *водорастворимые вещества могут быть заключены во внутреннюю водную фазу, а жирорастворимые вещества — в липидный бислой*. В результате этого открывается возможность получения водорастворимых форм гидрофобных ЛП, а также реализации всех способов введения ЛП (внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутримышечного, ингаляционного, наружного и орального) и избирательного накопления в органах ретикулоэндотелиальной системы (в печени, селезенке, легких, лимфоузлах), что позволяет предложить использование липосом для доставки ЛВ даже в труднодоступные клетки.

Липосомы имеют иной характер распределения в организме, чем ЛВ, и основной задачей этих транспортных систем является изменение распределения, характерного для ЛВ, и концентрация его в органе-мишени. Химический состав липидных бислоев, их количество, заряд и проницаемость можно изменять, обеспечивая тем самым оптимальное распределение и захват липосом, а с ними и ЛС, специфическими органами и тканями. Таким образом, универсальность характеристик липосомального носителя обеспечивает широкие возможности его применения, особенно в химиотерапии.

Одним из подходов в поиске новых способов фармакотерапии может быть использование наноразмерных носителей, называемых также *наносистемами для адресной доставки ЛС*, создаваемых с учетом биохимических особенностей организма. Поскольку уникальная способность наночастиц состоит в их крайне развитой (по сравнению с традиционными материалами) поверхности, наносистемы для доставки ЛС позволяют преодолеть низкую растворимость и плохую всасываемость многих новейших ЛС. В этой связи большое значение приобретает создание новых наноматериалов для терапии и диагностики.

Для повышения эффективности транспорта наночастиц в орган-мишень наноносители модифицируют поверхностно-активными веществами. Одним из перспективных направлений этой технологии является применение модифицированных наночастиц для транспорта ЛВ через ГЭБ. Этот подход особенно актуален для химиотерапии опухолей мозга, поскольку ГЭБ препятствует поступлению многих противоопухолевых ЛС в мозг в терапевтических концентрациях.

В качестве наноразмерных носителей ЛС показана принципиальная возможность применения в фармацевтической практике производных фуллеренов. Химическая модификация молекул фуллеренов позволяет с помощью нековалентного или ковалентного связывания прививать к их поверхности ЛВ или диагностические средства.

**Вспомогательные вещества (ВВ).** Разнообразные химические соединения ежегодно находят применение как вспомогательные вещества в фармацевтической промышленности: консерванты (натрия и калия суль-



фит, водорода пероксид, кислота борная); стабилизаторы (натрия тиосульфат, натрия сульфит, натрия хлорид, натрия гидрокарбонат, кислота соляная, натрия гидроксид); разбавители (каолин, кальция фосфат, кальция сульфат, магния гидроксиокарбонат, магния оксид); носители (кремния(IV) оксид, титана(IV) оксид, железа(III) оксид, алюминия гидроксид); сорбенты (аэросил, природные цеолиты) и др. В фармацевтической химии под ВВ понимается группа веществ природного или синтетического происхождения, помогающая (отсюда и название) получить те или иные ЛФ с требуемыми физико-химическими и лечебными свойствами (таблетки, порошки, суспензии, растворы и др.). Тщательный физико-химический анализ системы «ЛВ – ВВ» дал поразительные результаты. Оказалось, что традиционное представление о ВВ как об индифферентных компонентах ЛС не соответствует реальным фактам: ВВ способны влиять на активность ЛВ и даже изменять характер их фармакологического действия, что убедительно показало несостоятельность поиска так называемой «универсальной основы». Приведем несколько примеров таких негативных взаимодействий компонентов в ЛС: кальция карбонат существенно снижает активность некоторых сосудорасширяющих средств; витамин D в твердых ЛФ легко изомеризуется в присутствии кальция фосфата, алюминия и магния силикатов, кальция сульфата, талька, а кальция силикат и кальция карбонат в присутствии следов влаги способствуют разложению аспирина.

Граница между понятиями ЛВ и ВВ достаточно условная, и определить функции в фармакологическом действии каждого компонента ЛС можно только в конкретной прописи. Например, амидопирин, хинин применяются как ВВ для повышения растворимости или пролонгирования действия некоторых ЛВ, а маннит используется как ВВ при таблетировании. Процессы окислительной порчи жиров в ЛФ неплохо ингибирует витамин Е.

Все случаи использования ВВ в любой ЛФ требуют тщательного изучения не только ввиду опасности их физико-химической несовместимости с компонентами ЛС, но и в связи с возможным изменением под их влиянием фармакологического действия активной субстанции. Для того чтобы избежать отрицательного влияния ВВ на стабильность и фармакологические характеристики ЛС и в то же время улучшить поверхностные, адсорбционные и активирующие свойства ВВ, *создатели новых эффективных ЛФ должны учитывать результаты исследований в области химии твердого тела*. Отметим несколько основных причин возросшего интереса фармацевтов к таким работам: необходимость разработки фармакологически высокоактивных ЛВ с очень малыми действующими дозами; проблема увеличения срока годности очень активных ЛС; замена в ЛП устаревших ингредиентов новыми, более активными.

В настоящее время в этой области исследований определилось несколько перспективных направлений сотрудничества фармакологов и



химиков. Успехи в синтезе ультрадисперсных систем расширили возможности создания *ферромагнетиков для биомедицинских целей* (в частности, для направленного транспорта ЛВ к органам-мишеням). Разработка *нового поколения композитных ЛС*, состоящих из биоактивных фитокомпонентов (имеющих растительную природу), минерального сорбента и связующих инертных добавок, сделала возможным сочетание эффективности лекарственных трав с широким спектром детоксикационного действия экологически чистого сорбента.

Другие факторы (процессы получения, выделения, сушки, измельчения, смешивания, растворения компонентов ЛС, а также методы их стабилизации) во многом определяют основные фармакологические характеристики ЛС.

## Глава 3

### ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И ДОКУМЕНТЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

#### 3.1. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Обеспечение качества ЛС является чрезвычайно сложной и социально значимой проблемой, которая в большинстве стран мира находится под непосредственным контролем государства. В начале 1990-х гг. производство ЛС осуществляли в СССР около 200 государственных предприятий и учреждений. За прошедшие годы в странах СНГ резко возросло число участников фармацевтического рынка как в секторе производства ЛС, так и в секторе их реализации, причем производители ЛС имеют различную организационно-правовую форму и ведомственную принадлежность. Следует отметить, что в 1990-е гг. значительно активизировалось продвижение на фармацевтический рынок стран СНГ препаратов, производимых компаниями Индии, Китая, стран Юго-Восточной Азии, Ближнего и Среднего Востока, что сопровождалось увеличением количества зарегистрированных препаратов из стран, «неблагополучных» в области качества ЛС. Контрольными органами стали выявляться в аптечной сети фальсифицированные ЛС (церебролизин, уназин, антеовин, сумамед, ретаболил, ципролет, трихопол, супрастин и др.). Основными предпосылками появления фальсификата того или иного ЛС становится, прежде всего, большой спрос на него.

По определению ВОЗ, «*фальсифицированное ЛС*» – это фармацевтический продукт, который преднамеренно и обманным образом снабжен ложной маркировкой в отношении его подлинности и/или источника происхождения. Фальсификация может относиться как к оригинальным, так и к воспроизведенным препаратам. Значительным вкладом ВОЗ в борьбу с подделкой ЛС является формирование перечня признаков, по которым продукт можно квалифицировать как фальсифицированный (рис. 3.1). Как видно из рисунка, ВОЗ выделяет несколько *разновидностей фальсификации ЛС*:

- продукция, не содержащая указанные на этикетке активные ингредиенты;
- продукция, содержащая иные активные ингредиенты, чем те, которые указаны на этикетке;
- продукция, содержащая активные ингредиенты, источник происхождения которых отличается от указанного на этикетке;
- продукция, имеющая иную активность ингредиентов, чем указано на этикетке;
- продукция, содержащая иные примеси, чем указано в нормативном документе.

Первые данные о фальсифицированных ЛС поступили в ВОЗ еще в 1982 г., и за период с 1982 по 1999 г. было выявлено более 700 случаев фальсификации ЛС. Они обнаруживались на фармацевтическом рынке как промышленно развитых, так и развивающихся стран. В настоящее время фальсификация ЛС является проблемой международного масштаба,

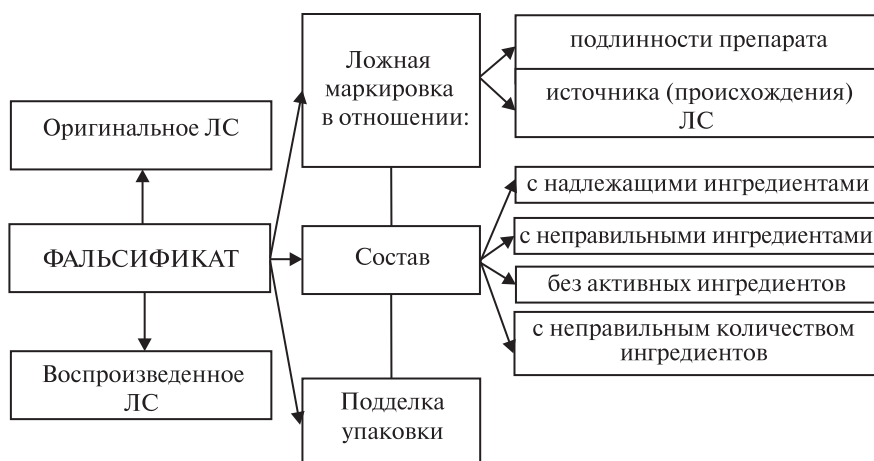


Рис. 3.1. Признаки подделки лекарственного средства  
(согласно определению ВОЗ)

поскольку ежегодно их использование становится причиной около 200 тыс. летальных исходов.

ЛС как продукт производства и предмет потребления является объектом правового регулирования, что четко отражено в определении этого понятия в трактовках ВОЗ и Закона Республики Беларусь «О лекарственных средствах». Анализ этого понятия позволяет выявить следующие прямые признаки ЛС:

- наличие фармакологически активных ингредиентов;
- применение для лечения, профилактики, диагностики заболеваний,

а также вытекающие из признака применения в медицине *косвенные признаки ЛС*:

- наличие государственной регистрации в качестве ЛС;
- лицензированное промышленное производство.

Из рис. 3.2 видно, что продукты, представленные на фармацевтическом рынке, на законных основаниях могут считаться ЛС только тогда, когда они обладают всеми четырьмя вышеуказанными признаками ЛС. Если отсутствует хотя бы один признак, то такой продукт с точки зрения Закона Республики Беларусь «О лекарственных средствах» не является ЛС.

С позиций охраны права промышленной собственности к незаконным продуктам относятся:

- контрафактные (нелицензионные) продукты, представляющие собой копии ЛС, которые по составу идентичны оригинальному ЛС, но выпускаются в период действия патента или по истечении срока его действия предприятием без лицензии на производство данного продукта;
- подделки, имеющие лишь внешние признаки оригинального или воспроизведенного ЛС и произвольный состав (они производятся без лицензии).

С учетом законодательных требований обеспечения качества товаров и услуг оригинальные и воспроизведенные ЛС подразделяются на *сертифицированные ЛС*, отвечающие стандартам качества и имеющие сертификат соответствия, и *бракованные ЛС*, качество которых по одному или нескольким параметрам не соответствует требованиям нормативных документов.

Незаконность производства контрафактных продуктов и подделок сопровождается, как правило, имитацией фирменной маркировки известного ЛС. Такие продукты по характеристикам качества образуют группу фальсификатов (рис. 3.2).

Чтобы не допустить поступления в сферу потребления ЛС неудовлетворительного качества, необходимо постоянно повышать эффективность системы контрольной службы. С этой целью принимаются следующие меры:

- посерийный контроль каждой поступающей в Республику Беларусь партии ЛС;
- приемочный контроль качества ЛС в аптеках и оптовых звеньях;

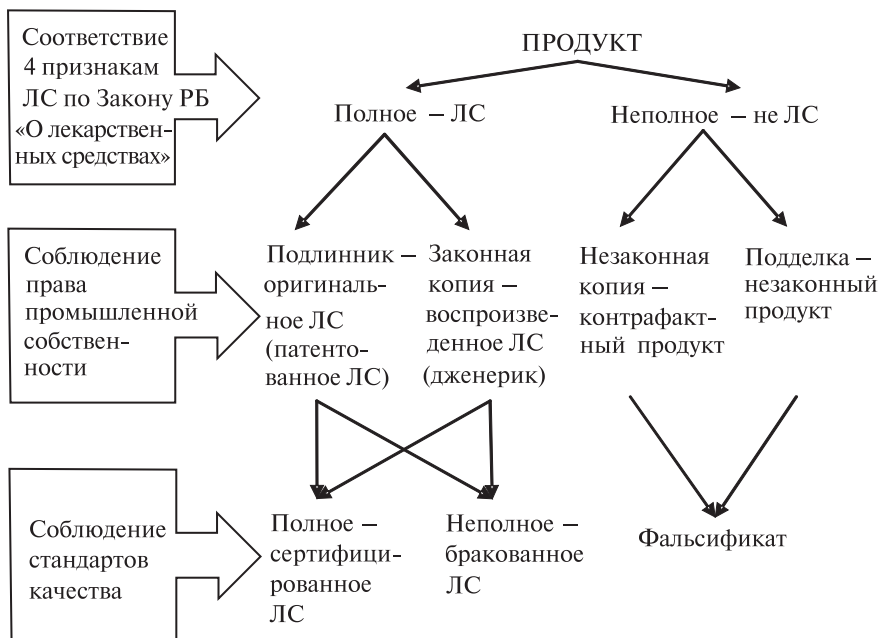


Рис. 3.2. Схема классификации продуктов, поступающих на фармацевтический рынок

- взаимодействие контрольно-аналитических лабораторий с представителями зарубежных компаний по производству ЛС;
- информация контрольно-аналитических лабораторий о фактах забраковки и фальсификации ЛС.

Качество применяемых ЛС во многом определяется уровнем требований, включенных в государственный стандарт качества на этапе разработки и разрешения ЛС к медицинскому применению, а для зарубежных ЛС — на этапе регистрации в стране. Существующая в Республике Беларусь контрольно-разрешительная система способна обеспечить защиту населения от поступления некачественной фармацевтической продукции. В настоящее время уровень требований, предъявляемых Министерством здравоохранения Республики Беларусь к нормативной документации при ее экспертизе, соответствует международному. Наряду с усилением контроля качества ЛС, поступающих в аптечную сеть, важное значение приобретает работа по обеспечению качества ЛС на промышленных предприятиях в процессе их производства. Предполагается, что фармацевтические предприятия будут постепенно вводить предлагаемые ВОЗ «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» (Good

Manufacturing Practice – GMP), которые действуют в странах Европейского союза и США. Их соблюдение дает право стране присоединиться к Конвенции о взаимном признании инспекций в области производства ЛС.

Многолетний отечественный и зарубежный опыт показал, что гарантировать качество ЛС можно лишь с помощью более строгого регламентирования всех этапов так называемого «жизненного цикла» ЛС: доклинических исследований, клинических испытаний, производства и реализации (оптовой и розничной) (рис. 3.3).

Современная международная концепция обеспечения качества ЛС заключается в разработке, утверждении и последующем регулярном контроле соблюдения правил, регламентирующих все этапы продвижения ЛС:

- доклинические исследования – надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice – GLP);
- клинические испытания – надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice – GCP);
- производство – надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice – GMP);
- оптовая реализация – надлежащая дистрибьюторская практика (Good Distribution Practice – GDP);
- реализация в аптеках – надлежащая аптечная практика (Good Pharmacy Practice – GPP).

На этапе доклинических испытаний, когда проводится изучение фармакологической активности, токсичности и других характеристик потенциальных ЛС на животных (биологических тест-системах), одной из основных задач является обеспечение объективности получаемых данных. Правила GLP определяют методологию, уровень организации и проведения доклинических исследований ЛС. Этими правилами регламентируются требования:

- к административной структуре испытательного центра;
- квалификации и обязанностям специалистов;
- организации рабочих мест;
- документированию проводимых исследований;
- испытуемым веществам, эталонным препаратам, биомоделям.

Стандартизация организационных процессов и условий проведения лабораторных исследований позволяет компетентным государственным органам признавать результаты, полученные в различных странах. Использование стандартов GLP при доклинических испытаниях гарантирует безопасность последующих клинических испытаний, что в итоге способствует обеспечению качества ЛС в целом.

Стандартизация и унификация процедуры клинических испытаний ЛС впервые была начата экспертами ВОЗ. В 1974 г. Комитет экспертов ВОЗ разработал «Рекомендации по оценке лекарств для человека», а в 1975 г. в серии технических отчетов ВОЗ было введено понятие

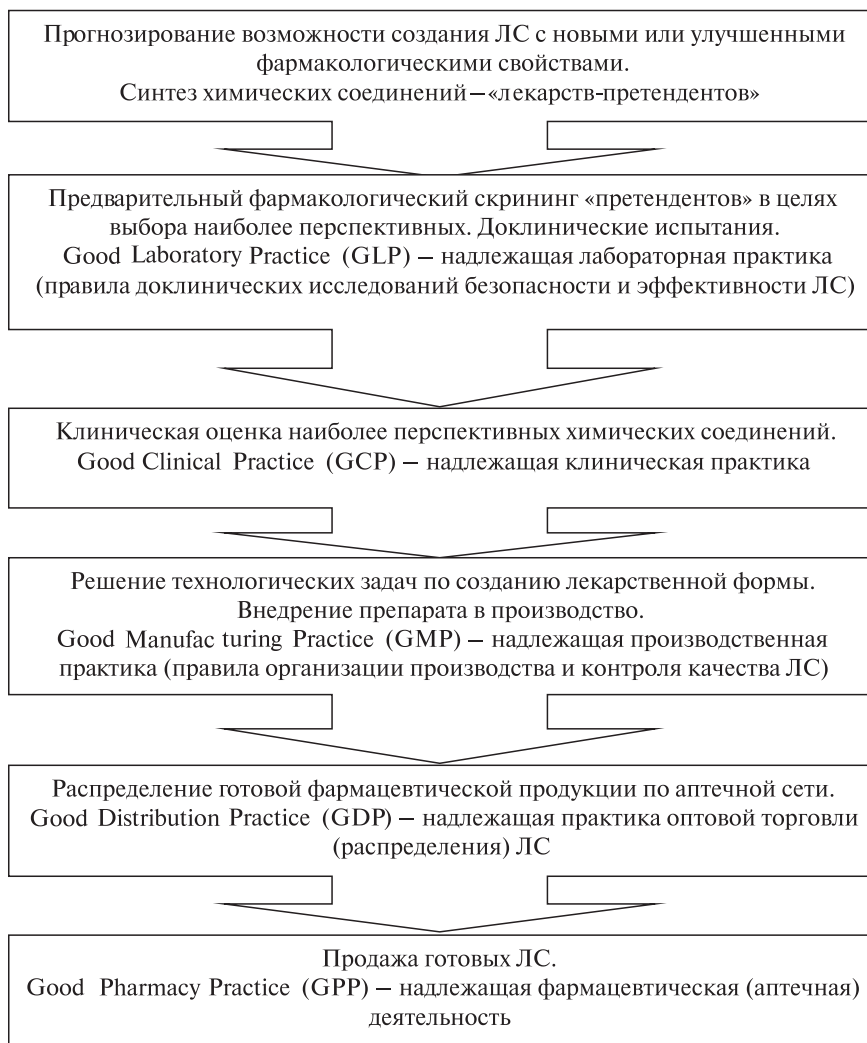


Рис. 3.3. Периоды «жизненного цикла» лекарственного средства

надлежащей клинической практики. Правила GCP стали активно внедряться в США и странах Европы с конца 70-х гг. Экспертами ВОЗ с 1991 по 1993 г. были разработаны *рекомендации по проведению клинических испытаний, направленные на установление глобально применимых стандартов проведения медико-биологических исследований на людях.*

Основная цель клинических испытаний — установление эффективности и безопасности ЛС, выявление побочных эффектов, определение диапазона терапевтических доз и др. Стандарты планирования и проведения клинических испытаний нацелены на обеспечение точности и достоверности регистрируемых данных, а также на защиту прав субъекта испытания в соответствии с требованиями Хельсинской декларации, принятой в 1964 г. Так, правилами GCP предусматривается соответствующая процедура получения согласия пациента на его участие в клиническом испытании, причем его безопасность, благополучие и права имеют приоритетное значение над интересами науки и общества в целом.

Основопологающий принцип GCP — всестороннее и точное документирование всего процесса клинических испытаний, а также единообразие при выполнении определенных функций. Последнее достигается использованием стандартных письменных инструкций по проведению испытаний. Контроль соблюдения правил GCP является одним из необходимых направлений государственного регулирования эффективности и безопасности ЛС.

Правила GMP были разработаны в США в 1963 г. В 60–70-х гг. XX в. они развивались экспертами ВОЗ, благодаря усилиям которых принципы GMP получили широкое распространение во всем мире.

Правила GMP регламентируют следующие положения:

- организационную структуру предприятия;
- обязанности отдела контроля качества;
- квалификацию персонала;
- характеристики зданий и помещений, оборудования;
- особенности проведения контроля компонентов и укупорочных материалов ЛС;
- организацию технологического процесса;
- критерии оценки и использования маркировочных материалов;
- операции по упаковке и маркировке;
- сроки годности, хранения и отгрузки;
- лабораторный контроль (анализ физико-химических параметров, определение стабильности, хранение стандартных образцов, содержание лабораторных животных), регистрацию и отчетность.

На основании этих правил разрабатываются нормативные документы, регламентирующие требования к процессу производства конкретных видов фармацевтической продукции.

В правилах GMP особое значение придается *валидации* фармацевтического производства: это документированное подтверждение соответствия условий производства, оборудования, технологического процесса, качества промежуточных и готовых фармацевтических продуктов требованиям действующей нормативной документации.

Внедрение правил GMP, носящих системный и профилактический характер, а также последующее инспектирование действующих предприятий государственными органами направлено на предотвращение дефектов, способных отрицательно повлиять на качество готовых ЛС в процессе их производства.

Меры нормативного регулирования принимаются:

- при выявлении случаев загрязнения продукции микроорганизмами и токсичными химикатами;
- в случае несоответствия партий установленным спецификациям;
- при использовании неадекватной или непроверенной методики испытаний;
- для предотвращения умышленного смешивания в целях разбавления или скрытия загрязнения;
- при неспособности обеспечить единообразие физико-химических параметров каждой партии;
- в случае нарушения операций по упаковке и этикетированию;
- при отсутствии информации, позволяющей установить стабильность качества ЛС в течение определенного периода, и др.

Во исполнение директивы Совета Европейского союза (ЕС) от 31 марта 1992 г. в 1994 г. были приняты правила GDP. Они устанавливают специальные требования к персоналу, документации, помещениям и оборудованию, осуществлению поставок и порядку возвратов ЛС. В соответствии с правилами GDP дистрибьюторы имеют право закупать ЛС только у владельцев лицензий на оптовую реализацию, производство или импорт ЛС.

Процесс хранения ЛС должен быть организован таким образом, чтобы их реализация осуществлялась в соответствии со сроками поступления, т. е. при наличии нескольких партий ЛС одного наименования первоначально должны реализовываться ЛС более раннего поступления.

В 1991 г. в Швеции состоялось совещание специалистов в области фармации из 10 стран, на котором был принят документ «Стокгольмское письмо по GPP», адресованное Совету Международной федерации фармацевтов (International Pharmaceutical Federation – FIP). На совещании FIP в Токио в 1993 г. по адаптации международных правил GPP их рекомендовали для использования национальными и международными фармацевтическими организациями, государственными органами в качестве общепринятых стандартов надлежащей аптечной практики. Правила GPP базируются на концепции оказания фармацевтической помощи, предоставляемой фармацевтическими работниками.

К основным элементам GPP относятся следующие виды деятельности:

- пропаганда здорового образа жизни;
- лекарственное обеспечение и связанные с этим вопросы управления;



- содействие процессу проведения правильного и ответственного лекарственного самолечения;
- содействие процессу правильного прописывания и применения препаратов.

Для каждого из перечисленных элементов GPP должны быть разработаны и внедрены в практику национальные стандарты.

Правилами GPP регламентируются условия хранения ЛС, включая требования к помещениям, организации рабочих мест, используемому оборудованию, а также процедура уничтожения ЛС с истекшим сроком годности. Особое внимание уделяется обеспечению качества ЛС, индивидуально изготавливаемых в условиях аптек.

В настоящее время в мире происходят активные процессы гармонизации требований в области обеспечения качества ЛС как между странами, так и между целыми регионами. При участии ВОЗ в настоящее время функционирует Система сертификации качества ЛС для международной торговли. В рамках этой Системы страной-экспортером выдается сертификат ЛС, который предоставляется уполномоченному регламентирующему органу страны-импортера. Сертификат содержит сведения о соответствии производства ЛС требованиям GMP, результатах проведения инспектирования предприятия-изготовителя и др. Для участия в данной Системе необходимо, чтобы в стране действовали три основных условия:

- государственная регистрация ЛС;
- наличие законодательно утвержденных правил GMP;
- регулярное независимое инспектирование предприятий — производителей ЛС на соответствие требованиям GMP, проводимое под эгидой специального органа, уполномоченного национальным законодательством.

Для более эффективной работы на мировом рынке фармацевтическая промышленность Республики Беларусь должна функционировать в соответствии с надлежащими практиками и перейти на инновационный путь развития. В связи с этим планомерно осуществляются мероприятия, обеспечивающие повышение конкурентоспособности продукции белорусских фармацевтических предприятий, среди которых первоочередными являются следующие:

- внедрение обязательных требований к правилам производства ЛС (GMP), гармонизированных с международными, — технического кодекса установившейся практики ТКП 022 «Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство»;
- принятие документов, регламентирующих разработку ЛС в соответствии с международными стандартами надлежащей лабораторной и клинической практики (GLP и GCP), — технического кодекса установившейся

практики ТКП 125-2008 (02040) «Надлежащая лабораторная практика», а также ТКП 184-2009 (02040) «Надлежащая клиническая практика».

Предприятия концерна «Белбиофарм» активно внедряют стандарты GMP при производстве ЛС. К 2011 г. сертификаты соответствия этим требованиям получены на 13 производственных участках 6 предприятий: РУП «Белмедпрепараты», РУП «Борисовский завод медицинских препаратов», РУП «Гродненский завод медицинских препаратов», РУП «Минскинтеркапс», РУП «Экзон», ООО «Лекфарм». Министерство здравоохранения Республики Беларусь ежегодно определяет перечень ЛС отечественного производства, выпущенных в соответствии с требованиями технического кодекса установившейся практики (в него уже включено более 100 наименований).

### **3.2. ГОСУДАРСТВЕННАЯ СИСТЕМА КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ И ДРУГАЯ НОРМАТИВНАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ**

Создание, производство и использование ЛС в Республике Беларусь контролируется государством. Решающая роль в создании нормативно-правовой базы для специалистов, осуществляющих фармацевтическую деятельность, принадлежит Закону «О лекарственных средствах». В Законе определены структура государственной системы контроля качества, эффективности и безопасности ЛС, порядок проведения исследований в области разработки ЛС, доклинических исследований, клинических испытаний, промышленного производства, аптечного изготовления, регулирования отношений в сфере обращения ЛС, государственной регистрации, медицинского применения и уничтожения ЛС.

В соответствии с Законом «О лекарственных средствах» государственный контроль качества ЛС включает мероприятия, направленные на соблюдение требований республиканских законодательных актов по обеспечению качества фармацевтической продукции. Государственному контролю качества подлежат все ЛС, производимые и изготавливаемые в стране и ввозимые на ее территорию, его порядок определяется Советом Министров Республики Беларусь (см. постановление Совета Министров Республики Беларусь от 22 декабря 2009 г. № 1677 *«О порядке государственного контроля за качеством лекарственных средств, об утверждении положения о порядке хранения, транспортировки, изъятия из обращения, возврата производителю или поставщику, уничтожения лекарственных средств, дополнении, изменении и признании утратившими силу некоторых постановлений Совета Министров Республики Беларусь»*).

Государственный надзор за соблюдением условий разработки, производства и использования ЛС осуществляет Министерство здравоохранения

ранения Республики Беларусь, в структуру которого входит *Управление фармацевтической инспекции и организации лекарственного обеспечения*. Оно состоит из двух подразделений: *отдела фармацевтической инспекции и отдела организации лекарственного обеспечения*.

Основными задачами отдела фармацевтической инспекции являются:

- проведение государственной политики в области фармацевтической деятельности, организация контроля за соблюдением законодательства Республики Беларусь в сфере обращения ЛС; сертификация фармацевтических предприятий на соответствие требованиям надлежащей производственной практики;
- определение основных направлений развития и совершенствования государственного надзора и контроля в сфере обращения ЛС и оборота наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров в Республике Беларусь, стандартизации и контроля качества ЛС; разработка проектов нормативных правовых и технических проектов нормативных правовых актов в сфере обращения ЛС и др.

Основные задачи отдела организации лекарственного обеспечения связаны с координацией работы по обеспечению ЛС населения и организаций здравоохранения Беларуси, контролем легального оборота наркотических средств и психотропных веществ и организацией взаимодействия с отечественной фармацевтической промышленностью в области производства и обеспечения ЛС населения и организаций здравоохранения.

ЛС могут производиться, реализовываться и применяться на территории Республики Беларусь только после государственной регистрации (перерегистрации), которую осуществляет Министерство здравоохранения на основании регистрационного досье, представленного заявителем. *Регистрационное досье* — документы для государственной регистрации (перерегистрации) ЛС, которые подтверждают его безопасность, эффективность и качество. Зарегистрированное ЛС вносится в *Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь* с присвоением ему регистрационного номера, а заявителю выдается регистрационное удостоверение, которое является действительным в течение пяти лет. ЛС подлежат государственной перерегистрации в следующих случаях:

- в связи с истечением срока действия регистрационного удостоверения;
- изменения их названия;
- реорганизации или изменения наименования производителя ЛС;
- изменения производителя (страны-производителя) ЛС.

ЛРС подлежит государственной регистрации как ЛС после придания ему определенной лекарственной формы в результате производственного процесса. Лекарственные средства не проходят государственную регистрацию в следующих случаях: если они изготовлены в аптеках; предназначенны для использования в качестве выставочных образцов или для прове-

дения доклинических исследований и клинических испытаний; ввезены на территорию республики физическим лицом для личного применения.

Государственная система контроля качества ЛС устанавливает унифицированные требования к качеству лекарственных и вспомогательных веществ, используемых в производстве ЛП, которые включаются в *нормативную документацию* (НД) — *стандарты качества ЛС*.

*Стандарт качества ЛС* — нормативный документ, содержащий перечень нормируемых показателей и методов контроля качества ЛС, который утвержден Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Стандарты качества подразделяются на следующие категории: *Государственную фармакопею* (ГФ), *фармакопейную статью* (ФС), *фармакопейную статью предприятия* (ФСП), *Государственный стандарт Республики Беларусь* (СТБ). При проведении контроля качества ЛС устанавливается его соответствие утвержденной НД.

*Государственная фармакопея* — это сборник стандартов и положений о качестве лекарственных средств, препаратов и лекарственного сырья, применяемого для изготовления лекарственных форм. Фармакопея — греческое слово, которое в переводе означает искусство приготовления лекарств (*pharmákon* — лекарство и *poiéo* — делаю, изготавливаю). Изложенные в ней стандарты и требования к качеству отдельных видов фармацевтической продукции обязательны в равной степени и для отдельных лиц (провизора, врача), и для всех организаций, которые изготавливают, хранят, контролируют и применяют ЛС. По ГФ осуществляют анализ ЛС в целях проверки их качества.

Впервые на русском языке фармакопея была издана в 1866 г., и с этой даты ведут отсчет ее изданий. Шесть изданий были выпущены до 1917 г., а первая советская фармакопея была издана в 1925 г. Восьмое издание выходило двумя тиражами (в 1946 и 1952 гг.). В 1961 г. вступило в действие 9-е издание ГФ, затем к 1969 г. было подготовлено 10-е издание. Последнее, 11-е, издание осуществлено в виде двух выпусков: в 1987 г. вышел первый выпуск, а в 1990 г. — второй. Статьи, которые не были включены в ГФ XI, но имеются в ГФ X, продолжают действовать как стандарты до их пересмотра.

Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ) первоначально введена в действие с 1 января 2007 г. приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 апреля 2006 г. № 277, а затем — Законом Республики Беларусь от 15 июня 2009 г. № 27-З. Ранее утвержденные НД по контролю качества ЛС, имеющие ссылки на ГФ XI, остаются действительными до их пересмотра и переутверждения, а вновь принимаемые для утверждения НД должны содержать ссылки на ГФ РБ. Она включает три тома:

- I том — «Общие методы контроля качества лекарственных средств» от 2006 г. (введен в действие с 1 января 2007 г.);

- II том — «Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья» от 2008 г. (введен в действие с 1 июня 2008 г.);
- III том — «Контроль качества фармацевтических субстанций» от 2009 г. (введен в действие с 22 декабря 2009 г.).

ГФ РБ состоит из общих и частных фармакопейных статей (ФС).

*Общие фармакопейные статьи ГФ РБ* устанавливают общие требования к качеству ЛС, фармацевтических субстанций, в том числе на отдельных стадиях их промышленного производства, к ЛРС, стандартным образцам, используемым при проверке качества ЛС, фармацевтических субстанций, а также к методам контроля их качества, проведению испытаний и оценке эквивалентности воспроизведенных препаратов по отношению к оригинальным. Общие ФС включают описание физических, физико-химических, химических, биохимических, биологических, микробиологических методов анализа ЛС, требования к используемым реактивам, титрованным растворам и индикаторам.

*Частные фармакопейные статьи ГФ РБ* устанавливают требования к качеству конкретных ЛС, фармацевтических субстанций, ЛРС, реактивов, ВВ, упаковочных материалов, используемых в промышленном производстве, аптечном изготовлении ЛС.

Статьи ГФ очень краткие и не содержат теоретических обоснований, так как предполагается, что фармакопеей пользуются специалисты соответствующей квалификации. Поэтому она не является учебным пособием, однако в качестве справочника постоянно используется в учебном процессе.

В период между изданиями фармакопеи в качестве государственных стандартов на новые ЛС и те, которые не были включены в очередное издание ГФ, разрабатываются ФС сроком на пять лет и представляют собой технический нормативный правовой акт, устанавливающий требования к качеству фармацевтической продукции, реактивов, упаковочных материалов, к методам контроля качества ЛС, к стандартным образцам, используемым при проверке качества ЛС, условиям и сроку хранения ЛС.

*Фармакопейная статья производителя* разрабатывается на отечественное лекарственное средство производителем Республики Беларусь с учетом требований ГФ РБ и согласовывается с Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18 февраля 2008 г. № 37 утвержден технический кодекс установившейся практики ТКП 123-2008 (02040) «Фармакопейные статьи. Порядок разработки и утверждения». Он разработан на основе современных тенденций в стандартизации ЛС с целью гармонизации отечественных норм с международными требованиями в области обеспечения качества ЛС, развития и совершенствования нормативного обеспечения для повышения их конкурентоспособности. В новом стандарте изложены основные

требования к порядку разработки, содержанию, построению, изложению текстовой части разделов и оформлению ФС; приведен перечень материалов, представляемых с проектом ФС. Ранее действовавший государственный стандарт СТБ 1155-99 «Фармакопейные статьи. Порядок разработки, согласования и утверждения» постановлением Госстандарта с 1 мая 2008 г. отменен в целях исключения дублирования нормативных актов.

В основные разделы ФС, как правило, включают следующие характеристики ЛС:

- наименование (латинское, русское);
- химическое название, его синонимы;
- эмпирическую и структурную формулы;
- молекулярную массу ЛВ;
- характеристики, собранные в различных разделах: показатели внешнего вида и возможные изменения их при хранении ЛС на воздухе, при действии света; гигроскопичность, растворимость в воде, спирте, эфире и других растворителях; температуры кипения, плавления; плотность, показатель преломления и другие физические константы; несколько наиболее характерных для данного ЛВ химических реакций; прозрачность, окраска, pH водного раствора; допустимые примеси и нормы их содержания; недопустимые примеси, потери в массе при высушивании и прокаливании, содержание влаги и др.; в этом же разделе приводятся методики определения вышеперечисленных характеристик;
- методики качественного и количественного определения активного вещества;
- указание основного фармакологического действия и назначения ЛС, его дозы и противопоказания, совместимость с другими ЛС;
- требования к упаковке, транспортировке, хранению;
- срок годности;
- информацию о ЛФ препарата, способах введения и дозировке.

Аналогичное описание приводится в статьях, относящихся к ЛФ и ЛРС.

Сотрудничество между странами в области здравоохранения и производства ЛС, их экспорта и импорта вызвало необходимость разработки общих унифицированных требований при оценке качества ЛС и, следовательно, унифицированных методов их анализа. Некоторые аспекты решения этой проблемы рассматривались в предыдущем разделе. С этой же целью была создана *Международная фармакопея* (МФ) – сборник рекомендуемых стандартов к качеству ЛС. В отличие от национальных фармакопей, она не имеет законодательного характера для отдельных стран, но служит основой для разработки национальных стандартов качества ЛС. Первое издание МФ вышло в 1951 г. В настоящее время действует третье издание, которое включает три тома: первый издан в 1981 г. и посвящен основным методам анализа ЛС, второй и третий – соответственно в 1983 и 1990 гг. и являются сборниками частных ФС для наиболее известных



и применяемых ЛС. Выпуск МФ осуществляет ВОЗ, которая предполагает в дальнейшем продолжать ее издание. МФ используют в качестве общегосударственных стандартов страны, не имеющие национальных фармакопей и импортирующие ЛС.

Нормативная документация Республики Беларусь разрабатывается с учетом международных стандартов — требований, изложенных в документах ВОЗ, Международной, Европейской и ряда национальных фармакопей экономически развитых стран. Сотрудничество государств в рамках Евросоюза способствует тому, что многие европейские страны осуществляют стандартизацию ЛС на основе требований Европейской фармакопеи (ЕФ). Гармонизация фармакопей различных стран особенно важна в условиях неуклонного расширения географии ЛС, субстанций, ВВ и ЛФ. В связи с этим критерии контроля качества ЛС должны быть унифицированы для всех участников фармацевтического рынка. Отметим, что в январе 2007 г. Республика Беларусь была принята в Европейскую фармакопею в качестве наблюдателя. ГФ РБ также гармонизирована с ЕФ, а следование фармакопейным стандартам и исполнение требований правил GMP обеспечивает надлежащее качество отечественных и зарубежных ЛС.

Контроль качества ЛС осуществляется в форме предварительного контроля и последующего (выборочного) контроля ЛС, находящихся в обращении на территории республики, а также арбитражного контроля. Предварительный контроль обязателен для первых серий впервые производимых республиканскими предприятиями зарегистрированных ЛС, и для ЛС, выпускаемых по измененным технологиям.

Поступающие в обращение на территории республики ЛС серийного производства, выпускаемые отечественными предприятиями, а также ввозимые из-за рубежа, подлежат сертификации.

*Сертификация* — компетентное подтверждение специально аккредитованными органами соответствия качества ЛС требованиям НД.

Проверка качества ЛС в Республике Беларусь проводится в соответствии с постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 марта 2010 г. № 20. «*Об утверждении Инструкции о порядке проверки качества зарегистрированных в Республике Беларусь лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь*». Наряду с положениями о порядке проведения проверки качества ЛС, в нем рассматривается порядок представления и использования образцов ЛС для испытаний, сроки их проведения.

Проверка качества ЛС осуществляется путем проведения испытаний его образцов для подтверждения соответствия ЛС отечественного производства требованиям ФСП, фармакопейных статей ГФ РБ, а ЛС зарубежного производства — требованиям нормативного документа производителя, содержащего показатели и методы контроля качества ЛС.

Проверка качества ЛС осуществляется Министерством здравоохранения через лаборатории РУП «*Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении*», а также испытательные лаборатории государственных организаций здравоохранения, аккредитованные для испытаний ЛС, перечень которых приводится в приложении к указанному выше постановлению.

*Республиканская контрольно-аналитическая лаборатория (РКАЛ)* вошла в состав Центра в 1999 г. (ранее она была подразделением УП «БелФармация»). Ежегодно РКАЛ проводит контроль качества более 21 тыс. партий ЛС, поступающих на фармацевтический рынок страны. Показателем ее работы является тот факт, что с 2004 г. фальсифицированные ЛС не поступали на территорию Республики Беларусь. *Лаборатория фармакопейного и фармацевтического анализа (ЛФФА)* создана как подразделение Центра в 2006 г. Специалисты ЛФФА осуществляют фармацевтическую экспертизу НД по контролю качества ЛС при регистрации и перерегистрации; в лаборатории проведено более 2000 апробаций методик анализа ЛС. В целях обеспечения высокого уровня проведения клинических испытаний ЛС с учетом положений надлежащей клинической практики в структуре Центра в ноябре 2003 г. была сформирована *Республиканская клинко-фармакологическая лаборатория (РКФЛ)*. За период ее деятельности совместно с 5-й и 6-й городскими клиническими больницами г. Минска проведены десятки испытаний биоэквивалентности ЛС отечественного производства. Одним из направлений деятельности лаборатории является мониторинг фармакобезопасности и фармаконадзор в сфере обращения ЛС. Результаты этой работы высоко оценены на международном уровне: в 2006 г. Республика Беларусь получила статус полноправного участника Международной программы мониторинга безопасности ЛС под эгидой ВОЗ.

## Глава 4

### ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ЭТАПОВ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

#### 4.1. ОСОБЕННОСТИ И ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Основные этапы исследования и оценки качества синтезированных ЛВ:

- отделение и очистка вещества от промежуточных продуктов синтеза и побочных веществ;
- установление физических свойств;



- определение состава и структуры вещества с помощью химических и физико-химических методов исследования.

Почти всегда синтезированные ЛВ содержат примеси других веществ, что может стать причиной нежелательных побочных эффектов, снижения терапевтического действия, а иногда и отравления организма. Поэтому очевидна роль *фармацевтического анализа (ФА)* — одного из основных разделов ФХ. Он включает совокупность способов исследования ЛС, ЛФ, изложенных в ГФ и другой НД.

Фармацевтический анализ характеризуется следующими особенностями:

- исследуются вещества самой различной природы (неорганические, органические, элементоорганические, радиоактивные, полимерные, биологические объекты, сырье и т. д.);
- разрабатываются методики исследования как для индивидуальных веществ, так и для многокомпонентных смесей;
- вовлекается широкий диапазон концентраций;
- используются как химические, так и более чувствительные физико-химические методы анализа, поскольку постоянно возрастает сложность объектов исследования и ужесточаются требования к их качеству.

В настоящее время в ФА реализуются различные *формы контроля качества ЛС*, среди которых основными являются *фармакопейный анализ, постадийный контроль при производстве ЛС, анализ ЛФ, экспресс-анализ, биофармацевтический анализ*.

Фармакопейный анализ проводят на основании методов исследования лекарственных веществ, средств и форм, изложенных в ГФ, ФС и ФСП. В зависимости от его результатов делается вывод о соответствии объекта исследования принятым стандартам. Несоответствие этим требованиям хотя бы по одному из показателей исключает применение его в медицинской практике.

Таким образом, лекарственные вещества, средства и формы должны быть фармакопейного качества. Эта оценка степени чистоты не может быть заменена на такие квалификационные характеристики, как химически чистые (х. ч.), чистые для анализа (ч. д. а.) и др.

При проведении фармакопейного анализа ЛВ устанавливаются его физические и физико-химические свойства, показатели качества: *подлинность, чистота*, а также *количественное содержание* активной субстанции в ЛС или ингредиентов в составе ЛП.

Каждый из перечисленных выше этапов фармакопейного анализа имеет свою цель, однако результаты рассматриваются не изолированно, а дополняют друг друга при оценке качества ЛС. Например, растворимость ЛВ и рН его водного раствора могут служить критериями и подлинности, и доброкачественности.

Испытания и методики, выбранные для оценки качества ЛС, должны содержать экспериментальное доказательство их пригодности для достижения тех целей, для которых они предназначены (*валидация*). В общей ФС «*Валидация аналитических методик испытаний*» (ГФ РБ, т. I, разд. 5.3.3) рассматриваются характеристики аналитических методик (испытаний), подлежащие валидации (*валидационные характеристики*), и описываются процедуры, применяемые при этом. Поскольку в частные ФС включаются различные испытания (определение подлинности, контроль примесей, количественный анализ и др.), требования к валидации зависят от его типа и применяемой аналитической методики.

Согласно ГФ РБ, основными критериями фармакопейного анализа по отношению к выбранной методике являются следующие валидационные характеристики:

- *правильность (accuracy, trueness)* — характеризует степень соответствия между известным истинным значением или справочной величиной и значением, полученным по данной методике;
- *точность аналитической методики (precision)* — выражает степень близости (или степень разброса) результатов для серии измерений, выполненных по данной методике на различных пробах одного и того же однородного образца;
- *сходимость (repeatability)* — характеризует точность методики при ее выполнении в одних и тех же условиях (в частности, одним и тем же аналитиком или группой аналитиков) в течение небольшого промежутка времени;
- *внутрилабораторная точность (intermediate precision)* — характеризует влияние внутрилабораторных вариаций: различные дни, аналитики, оборудование и т. п. изменения;
- *воспроизводимость (reproducibility)* — характеризует точность в межлабораторном эксперименте;
- *специфичность (specificity)* — способность однозначно оценивать анализируемое вещество в присутствии других компонентов, которые могут быть в образце (примеси, продукты разложения, ВВ);
- *предел обнаружения для конкретной аналитической методики* — минимальное количество анализируемого вещества в образце, которое может быть обнаружено (при этом не обязательно должно быть определено точное значение);
- *предел количественного определения для аналитической методики* — минимальное количество анализируемого вещества в образце, которое может быть количественно определено с требуемой правильностью и точностью (в основном примеси и/или продукты разложения);
- *линейность (linearity)* — способность методики (в пределах диапазона применения) давать величины, прямо пропорциональные концентрации (количеству) анализируемого вещества в образце;

- *диапазон применения (range) аналитической методики* — интервал между минимальной и максимальной концентрациями (количествами) анализируемого вещества в образце (включая эти концентрации), для которого показано, что аналитическая методика имеет требуемую точность, правильность и линейность;
- *робастность (robustness)* — это способность аналитической методики не подвергаться влиянию малых, задаваемых (контролируемых) аналитическим изменением в условиях выполнения методики; она является показателем надежности методики при ее использовании в указанных условиях.

## 4.2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Определение подлинности ЛС — подтверждение соответствия (идентичности) анализируемого объекта своему химическому составу, осуществляемое на основе стандартов ГФ или другой НД. С этой целью ГФ предлагает комплекс испытаний, а перечень определяемых показателей содержится в разделах «Описание» и «Подлинность» каждой ФС. Обычный набор таких показателей:

- характеристика внешнего вида;
- растворимость;
- температура кипения;
- температура плавления;
- температурные пределы перегонки;
- плотность;
- вязкость;
- удельное вращение (или угол вращения);
- величина рН раствора;
- характеристики поглощения в УФ или видимой области спектра;
- показатель преломления раствора;
- удельный коэффициент поглощения;
- химические реакции на катионы, анионы и функциональные группы, обуславливающие фармакологическую активность.

Способы идентификации совершенствуются за счет использования современных физических и физико-химических методов исследования (инфракрасной спектроскопии (ИК), спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР), спектроскопии электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), масс-спектрометрии, хроматографических методов и др.). При установлении подлинности ЛВ путем проверки физических свойств или измерения физических констант используются физические методы.

Для полноценного применения физических и физико-химических методов исследования требуются *стандартные образцы* (СО) ЛВ, а также эталонные спектры. Рабочие СО должны быть откалиброваны по *Фармакопейным стандартным образцам* (ФСО; вводятся в действие уполномоченным компетентным органом Республики Беларусь) и после этого могут использоваться для текущих анализов. Информация о ФСО и стандартных материалах, используемых в различных аналитических методиках, приведена в разделе ГФ РБ «*Стандартные образцы*» (ГФ РБ, т. III, разд. 5.12).

Подлинность ЛВ подтверждает соответствие фармакопейным стандартам его агрегатного состояния, формы кристаллов, вкуса, запаха, гигроскопичности, выветриваемости, устойчивости к различным внешним воздействиям, летучести, окраски и др. Среди перечисленных характеристик одной из наиболее важных для предварительной идентификации вещества является его окраска, которая обычно определяется визуально.

В некоторых случаях при характеристике окраски ЛС в фармакопее указывается на возможность ее изменения. Изменение внешнего вида объекта может происходить под влиянием различных факторов (влаги, воздуха, других газов, освещения, изменения температуры, пыли и др.) и проявляется как отсыревание порошка, образование осадка, изменение цвета, выделение газа и т. п. В основе этих явлений, как правило, лежат химические реакции различных типов. В разделе «Описание» указывается на возможность изменения внешнего вида ЛС при хранении (продукты выветривания и др.). Фармакологические последствия таких изменений могут проявляться в нарушении дозировки ЛС, токсичности, несовместимости компонентов в ЛС.

При изменении внешнего вида ЛС должно быть подвергнуто контролю качества на соответствие стандартам ГФ или другой НД. Для правильного вывода о соответствии внешнего вида ЛС требованиям ГФ необходимо установить связь между изменением внешнего вида и физико-химическими процессами, которые могут происходить под влиянием внешней среды с участием ЛС.

Важный показатель подлинности – растворимость ЛС, причем в этих испытаниях определяется не физико-химическая константа, а свойство растворяться в различных растворителях, которое определяется в температурном интервале от 15 до 25 °С и выражается в условных терминах (см. таблицу). Согласно ГФ РБ, под «растворимостью» подразумевают свойство вещества растворяться в различных растворителях, принятых в ГФ РБ.

*Условные (описательные) термины в ГФ РБ (очень легко растворим, растворим, практически нерастворим и др.) характеризуют объем (в миллилитрах) растворителя, необходимого для растворения одной весовой части (в граммах) ЛС.*

**Условные термины для характеристики растворимости ЛС**

Условный термин	Минимальный объем растворителя на 1,0 г ЛС, мл	Максимальный объем растворителя на 1,0 г ЛС, мл
Очень легкорастворим	—	1
Легкорастворим	1	10
Растворим	10	30
Умеренно растворим	30	100
Малорастворим	100	1000
Очень малорастворим	1000	10 000
Практически нерастворим	—	Более 10 000
Частично растворим	Термин используется для характеристики смесей, содержащих как растворимые, так и нерастворимые компоненты	
Смешивается с ...	Термин используется для характеристики жидкостей, смешивающихся с указанным растворителем во всех соотношениях	

Для определения растворимости навеску вещества вносят в отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 мин при температуре  $20 \pm 5$  °С. Предварительно образец может быть растерт. Для медленно растворимых образцов, требующих для своего растворения более 10 мин, допускается также нагревание на водяной бане до 30 °С; наблюдение производят после охлаждения раствора до температуры  $20 \pm 5$  °С и энергичного встряхивания в течение 1–2 мин. Вещество считается растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества. Если вещество образует при растворении мутный раствор, то соответствующее указание должно быть приведено в частной ФС.

Изменение растворимости ЛВ в процессе его хранения может быть связано с появлением примесей, поэтому иногда (если в ФС имеется специальное указание) такой факт рассматривается как свидетельство изменения степени чистоты ЛС.

Химические методы установления подлинности ЛВ заключаются в идентификации с помощью химических реакций на определенные катионы, анионы, функциональные группы, которые обуславливают фармакологическую активность объекта. В фармацевтической литературе обычно подчеркивается различный подход к анализу неорганических и органических ЛВ: *для неорганических веществ определяются катионы и*

анионы, а органические вещества анализируются по содержащимся в них функциональным группам, причем ЛВ может содержать несколько функциональных групп и давать все характерные для них реакции.

Для проведения фармакопейного анализа используются:

- *общие (групповые) реакции*, типичные для целого класса, группы соединений;
- *специфические реакции*, присущие данному ЛВ и позволяющие отличить его среди соединений данного класса, группы.

Реакции или реагенты, дающие продукты с характерными свойствами только с одним видом ионов или функциональных групп, называются *специфическими*. С примерами таких реакций студенты знакомятся в курсе аналитической химии. К сожалению, их немного.

Значительно чаще в анализе ЛВ встречаются реакции, которые называются *селективными (избирательными)*, когда реактив образует различные по внешним признакам продукты реакции с несколькими ионами или функциональными группами, иногда даже в одинаковых условиях. Определение можно осуществить с помощью реакций осаждения, нейтрализации, термического разложения, окислительно-восстановительных реакций, изменения окраски пламени и др.

Сочетание групповых и специфических реакций, характерных для каждого ЛВ, а также учет его физических и химических свойств обеспечивают надежную идентификацию.

Важно подчеркнуть, что *при выполнении анализов необходимо строго придерживаться методик, указанных в ГФ РБ и другой НД, поскольку на чувствительность реакции влияют следующие факторы*: концентрация вещества; pH раствора; температура; продолжительность реакции; наличие сопутствующих компонентов, последовательность добавления растворов.

Поскольку большое число ЛС содержат одни и те же ионы или функциональные группы, то это позволило создать унифицированные методики для идентификации с помощью соответствующих реакций и объединить их в общую ФС «Подлинность (идентификация). Реакции подлинности (идентификации) на ионы и функциональные группы» (ГФ РБ, т. 1, разд. 2.3). Приводимые в этом разделе испытания не рассчитаны на полное подтверждение химической структуры или состава продукта. Они предназначены для подтверждения с приемлемой степенью достоверности того, что продукт соответствует информации, приведенной на этикетке. Следует отметить, что в некоторых частных ФС имеются подразделы «Первая идентификация» и «Вторая идентификация». Как правило, в испытаниях проводят первую идентификацию. Если имеется гарантия того, что данная серия субстанции была ранее сертифицирована на соответствие всем требованиям частной ФС, то испытания можно проводить в соответствии с рекомендациями из второго подраздела.

Для подтверждения химического состава синтезируемого ЛВ обычно проводят *элементный* или *рентгенофазовый анализ*. Методы анализа, чувствительность реакций, условия проведения испытаний, наряду с информацией в общих и частных ФС, описаны в литературе по фармацевтическому анализу, которая приведена в соответствующем разделе данного учебного пособия.

### 4.3. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПЫТАНИЙ НА ЧИСТОТУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*Основной критерий качества ЛВ* определяется отсутствием в нем токсичных примесей и/или наличием физиологически неактивных примесей в допустимых стандартами пределах. Последние устанавливаются на основании результатов биологических испытаний. Присутствие примесей в допустимых пределах не должно влиять на качество ЛС и его терапевтический эффект; этот факт можно рассматривать как своеобразное указание на степень очистки ЛВ. Однако в слишком большом количестве они снижают концентрацию активной субстанции в ЛС и уменьшают его активность. Условность этого критерия качества связана с чувствительностью выбранного метода анализа.

Среди *источников примесей в ЛС* наиболее важными (а часто и объективно неизбежными) являются следующие:

- плохая очистка исходного сырья;
- побочные продукты синтеза;
- механические загрязнения (остатки фильтрующих материалов, растворителей и т. п.);
- примеси материалов аппаратуры (металлы, стекло);
- перекрестное загрязнение (при получении в производственном помещении нескольких ЛВ, которые могут содержаться в виде аэрозолей в воздухе);
- нарушение условий хранения сырья и готовой продукции (ЛС).

Например, избыточная влажность может вызвать гидролиз ЛС, образование продуктов омыления, появление патологических микроорганизмов и другие процессы, что не только снижает терапевтический эффект ЛС, но и приводит к появлению токсических продуктов или продуктов с иным характером фармакологического действия.

Некоторые из перечисленных выше источников загрязнения ЛВ могут обуславливать присутствие в них нелетучих примесей с большим содержанием неорганических веществ — *зольный остаток*. ГФ допускает для ЛВ содержание золы в определенных пределах, так как в большинстве случаев она не содержит таких вредных примесей, как тяжелые металлы, мышьяк и другие, которые рекомендуется анализировать в ЛВ.



Уровень требований к качеству ЛС зависит не только от технологического процесса их получения. Как правило, фармакопейные стандарты качества устанавливаются с учетом следующих факторов:

- физиологического действия примесей;
- дозы, в которой обычно применяется ЛВ;
- способа его введения.

Присутствие одной и той же примеси может допускаться в определенных пределах в одном ЛС, а в другом — быть недопустимым. Так, ионы калия являются физиологическими антагонистами ионов натрия, поэтому в натрии хлориде, который используется для приготовления изотонических растворов, недопустимо присутствие примесей солей калия. В то же время эта примесь не является опасной в ЛС, представляющем собой водный раствор кальция хлорида для инъекций; ее присутствие допускается нормативами ГФ. Однако примесь ионов магния, который является физиологическим антагонистом кальция, строго регламентируется как недопустимая.

Очень строгими являются стандарты ГФ на различные примеси в лекарственных и диагностических средствах, которые назначаются в больших дозах при разовом приеме (десятки граммов). Если в ЛВ будет содержаться какая-либо недопустимая примесь или окажется превышена норма допустимых примесей, может произойти отравление.

Особые стандарты качества устанавливаются для ЛВ, предназначенных для приготовления инъекционных растворов.

В частных фармакопейных статьях на ЛС приводится перечень показателей, по которым устанавливается его чистота. Среди них выделены следующие:

- внешний вид;
- растворимость;
- температуры плавления и кипения;
- рН водного раствора;
- окраска;
- прозрачность (или степень мутности);
- общая зола;
- сульфатная зола;
- летучие вещества и вода;
- остаточные органические растворители;
- антиоксиданты;
- допустимые и недопустимые примеси;
- адсорбционная способность;
- дисперсность;
- легкообугливающиеся вещества и др.

Основополагающие принципы испытаний ЛС и унифицированные методики для установления соответствия их фармакопейным стандартам



изложены в общей ФС «Испытания на предельное содержание примесей» (ГФ РБ, т. I, разд. 2.4) и другой НД. Отклонение от них указывает на изменение качества ЛС (в частности, это может произойти в процессе хранения). В медицинской практике применяется только ЛС, которое соответствует всем требованиям НД.

При проведении испытаний на чистоту ЛС следует строго выполнять определенные требования.

1. Используемые химические реактивы не должны содержать примеси, определяемые в этих испытаниях. Соответствующие стандарты качества реактивов приводятся в специальном разделе ГФ.

2. Возможность обнаружения определенного вещества в присутствии других часто зависит от выбора оптимальных условий испытаний (например, pH) и использования специфических реакций.

3. Наличие приведенных в частной ФС примесей и нормированные пределы их содержания в ЛС определяются *безэталонным* или *эталонным методами*.

Если в частной ФС указана недопустимость присутствия в ЛС какого-либо примесного вещества или иона, то соответствующее испытание проводится безэталонным методом. Для установления отрицательной реакции на недопустимые в ЛС примеси к испытываемому раствору добавляют все реактивы, кроме основного, открывающего данную примесь, а затем анализируемый раствор делят на две равные части и к одной добавляют основной реактив, а сравнение проводят с частью раствора без добавки основного реактива. В этих испытаниях используются химические реакции, чувствительность которых ниже, чем предел обнаружения допустимых примесей (ошибка такого определения может составлять более 10 %). Следует отметить, что отрицательная реакция на определяемую примесь может означать недостаточную чувствительность реакции для ее обнаружения. В этом случае некорректно делать вывод о полном отсутствии данной примеси.

*Оценку содержания (в определенных пределах) допустимых примесей в ЛС* осуществляют с помощью эталонного метода. В этом методе используют химическую реакцию, в результате которой образуется окрашенный раствор или осадок, и количественную оценку проводят путем визуального сравнения интенсивности окраски или степени мутности исследуемых и эталонных растворов, содержащих определяемые примеси в допустимых концентрациях, причем используются наиболее чувствительные реакции (ошибка испытаний — до 10 %). Например, для испытаний на предельное содержание хлорид-иона эталонный раствор готовят смешиванием растворов натрия хлорида и серебра нитрата, а эталон для определения примеси сульфат-ионов получают при смешивании растворов бария хлорида и калия сульфата. Если окраска или степень мутности в испытываемом растворе интенсивнее, чем в эталонном, следовательно, количество примесного вещества или ионов превышает допустимый предел.

Эталонные растворы характеризуются известным содержанием примеси (определенного иона, вещества) в данном ЛП. Их готовят из веществ, имеющих постоянный химический состав, с использованием точных навесок и специальной мерной посуды. Указания о приготовлении эталонных растворов и содержании в них соответствующих примесей (в *ppm*) даются в общей ФС «Испытания на предельное содержание примесей»; учитывается также присутствие других веществ при открытии ионов и рассматриваются меры по устранению их влияния на ход испытаний.

При определении примесей в частной ФС может быть указана навеска препарата для приготовления большого объема испытуемого раствора, из которого впоследствии берутся аликвоты для проведения тестов на ряд примесей. Например, согласно требованиям частной ФС ГФ к качеству натрия хлорида, аликвоты его раствора, полученного растворением 20,0 г порошка в 100 мл воды, используют в следующих испытаниях: «Прозрачность», «Цветность», «Кислотность или щелочность», «Бромиды», «Нитраты», «Сульфаты», «Мышьяк», «Барий», «Железо», «Тяжелые металлы».

Для наиболее часто обнаруживаемых в ЛВ примесей ионов, таких как хлориды, сульфаты, фториды, фосфаты, ионы аммония, кальция, магния и других щелочно-земельных металлов, калия, алюминия, железа, цинка, тяжелых металлов, мышьяка, созданы унифицированные методики, которые включены в вышеуказанную общую ФС. Некоторые ЛВ дополнительно подвергают испытаниям на наличие примесей карбонатов, нитратов, сульфитов, цианидов, ионов марганца, меди, никеля и др. Методики определения таких примесей с указанием их допустимых пределов описаны в соответствующих частных ФС.

4. Оценка качества многих ЛС, согласно фармакопейному стандарту, предусматривает определение *окраски, прозрачности и степени мутности* их растворов. При выполнении этих тестов испытуемые растворы ЛС сравнивают с эталонами, приготовление которых описано в общих фармакопейных статьях ГФ РБ «*Определение прозрачности и степени мутности жидкостей*» (ГФ РБ, т. I, подразд. 2.2.1) и «*Определение степени окрашивания жидкостей*» (ГФ РБ, т. I, подразд. 2.2.2).

Для определения прозрачности и степени мутности жидкостей слой испытуемой жидкости сравнивают со слоем свежеприготовленного, как описано в общей ФС, эталона. Эталонами для определения степени мутности служат суспензии, которые получают смешиванием водных растворов *гидразина сульфата* и *гексаметилентетрамина*. Сравнение растворов проводят при рассеянном дневном освещении, просматривая объекты вдоль вертикальной оси пробирок на черном фоне. Жидкости считают прозрачными, если они не отличаются по прозрачности от воды или раствора, используемого для приготовления жидкости, или не превышают по интенсивности степень мутности эталонной суспензии I.

Определение степени окрашивания жидкостей в ряду коричневый—желтый—красный проводят визуально путем сравнения с соответствующими эталонами (растворами сравнения) одним из двух методов, описанных в вышеуказанной общей ФС. Раствор считается бесцветным, если он выдерживает сравнение с водой или растворителем (или окрашен не более интенсивно, чем эталон В<sub>9</sub>). Эталоны для определения окраски жидкостей готовят из водных растворов *солей железа(III) хлорида, кобальта(II) хлорида и меди сульфата(II)*, подкисленных для предотвращения гидролиза солей раствором кислоты хлористо-водородной (10 г/л). При этом получают 37 растворов сравнения различных оттенков: коричневых (*шкала В (К)*), коричнево-желтых (*шкала ВУ (КЖ)*), желтых (*шкала У (Ж)*), зелено-желтых (*шкала ГУ (ЗЖ)*) и красных (*шкала R (Кр)*). Отметим, что сокращенные названия шкал эталонов даны по первым буквам английских (русских) названий соответствующих цветов. Согласно фармакопейному стандарту, интенсивность окраски испытуемого раствора не должна превышать интенсивности окраски соответствующего эталона, а цвет испытуемого раствора должен быть максимально приближен к цвету соответствующего эталона. Сравнение окраски проводят при рассеянном дневном отраженном освещении, просматривая объекты на белом матовом фоне перпендикулярно оси пробирок (по методу I) или вдоль вертикальной оси пробирок (по методу II).

5. Оценка чистоты ЛС (как и подлинности) проводится на основании определения показателей, соответствующих следующим физическим и физико-химическим свойствам вещества:

- температурам плавления и кипения, разложения (устанавливают согласно требованиям ГФ по описанным методикам);
- растворимости (в воде, растворах кислот, щелочей, органических растворителях);
- удельному вращению (определяют поляриметрически в растворах анализируемых веществ при использовании соответствующего растворителя);
- удельному показателю поглощения раствора (определяют спектрофотометрически) и др.

Основная особенность испытаний заключается в том, что в качестве стандартов ГФ и другой НД используются не физико-химические константы индивидуальных веществ, обычно приводимые в справочниках, а пределы изменения величин этих констант, допустимые в отношении качества ЛС при условии сохранения достаточной степени чистоты.

6. Испытания на чистоту ЛС осуществляются при строгом соблюдении следующих общих указаний ГФ и другой НД:

- точность взятия навески вещества составляет 0,001 г, причем указанную массу навески нельзя изменять произвольно, поскольку содержание примесей регламентируется в определенной массе или объеме ЛС;

- химическая посуда, используемая при сравнении эталонов с исследуемыми растворами, должна быть одинаковой (толщина стенок, прозрачность, окраска стекла пробирок и т. п.);
- реактивы следует добавлять одновременно и в одинаковых количествах к эталону и исследуемому раствору; опалесценцию наблюдать в проходящем свете на темном фоне, а окраску раствора — в отраженном свете на белом фоне;
- поддержание необходимого pH раствора, последовательность и скорость добавления реактивов, интервал времени наблюдения за результатами реакций следует строго воспроизводить согласно требованиям общих и частных ФС.

Тщательному контролю качества подвергают не только ЛВ, но и другие компоненты ЛС, которые могут быть источниками допустимых и недопустимых примесей.

Для установления чистоты ЛС используются не только рассмотренные выше химические методы, но и физические (рефрактометрия, поляриметрия, спектрофотометрия, фотоколориметрия, эмиссионная и атомно-абсорбционная спектроскопия и др.) и физико-химические (потенциометрия, вольтамперометрия, электрофорез, хроматография, флуориметрия, масс-спектрометрия, ЯМР и др.) методы анализа, которые подробно описаны в ГФ РБ и специальной литературе по фармацевтическому анализу. Преимущества физико-химических методов анализа наиболее полно проявляются при анализе многокомпонентных лекарственных форм.

Если заключение о чистоте (или токсичности) ЛС не удастся сделать с помощью физических, химических и физико-химических методов анализа, то применяют *биологические методы*. К ним обращаются и в тех случаях, когда способ получения не гарантирует постоянства активности ЛВ (например, для антибиотиков). Активность ЛС выражается в единицах действия (ЕД). Испытания проводятся на животных, изолированных органах, отдельных группах клеток, штаммах микроорганизмов.

Согласно ГФ, биологическому контролю подлежат сердечные средства, гормональные ЛС, антибиотики, элементоорганические ЛС. Методики испытаний приведены в соответствующих статьях ГФ. Например, каждая выпускаемая серия мышьяксодержащих ЛС обязательно испытывается на *токсичность*, а также на противотрипаносомную активность.

Испытания на *стерильность* также осуществляются методами биологического анализа. Для этого делают специальные посевы на питательных средах для выращивания бактерий или фильтруют растворы через мембранные фильтры с определенным размером пор. Стерильность устанавливается для гормональных ЛС, антибиотиков, вакцин, сывороток и др.

Биологические методы применяют в испытаниях на *пирогенность*. Пирогенные вещества представляют собой липополисахариды, они являются

эндотоксинами (размером от 50 нм до 1 мкм) и при попадании в кровь во время инъекций вызывают резкое повышение температуры, лейкопению и др. Испытания на пирогенность в обязательном порядке проводятся для всех инъекционных растворов. Традиционно опыты проводят на животных, процесс испытаний является продолжительным, трудоемким, и результат зависит от индивидуальных свойств животных. Это обуславливает актуальность разработки химических и физико-химических методов, позволяющих достоверно обнаруживать пирогены (использование специфических реактивов на липополисахаридные пирогены; образование окрашенных соединений, поглощающих свет в определенной области спектра; люминесценция; подавление пирогенами полярографического максимума кислорода).

В заключение кратко охарактеризуем последний этап фармакопейного анализа — *количественное определение активного вещества в ЛС* (методики описаны в ГФ, НД и литературе по фармацевтическому анализу, подробно этот материал рассматривается при изучении аналитической химии, а также в специальных курсах по фармацевтическому анализу). *Количественное определение проводится в целях установления содержания ЛВ в препарате и заключения о возможности его использования с учетом высших разовых и суточных доз приема.* Содержание активного вещества определяют в индивидуальном виде и в ЛС. На этом этапе испытаний используются традиционные методы аналитической химии — титриметрические, спектрофотометрические, гравиметрические. Обычно количественное содержание активного вещества в ЛС устанавливается по его химическому свойству, обусловленному наличием в составе определенной функциональной группы, катиона или аниона. Большинство этих методов обеспечивают достаточную точность определения, но не являются специфическими, особенно для органических веществ.

Для количественного определения индивидуальных ЛВ чаще других используют титриметрические методы. В зависимости от типа реакций, лежащих в основе каждого из титриметрических методов, их разделяют на четыре группы: осадительные, кислотно-основные, комплексонометрические и окислительно-восстановительные. Они различаются природой равновесных процессов, индикаторами, стандартными растворами, а также способом определения эквивалентной массы. Объемные методы классифицируют также в соответствии с типом веществ-титрантов: алкалиметрия, ацидиметрия, комплексонометрия, иодометрия, аргентометрия, перманганатометрия и др. Они имеют относительную погрешность в пределах 0,3–0,5 % при массе определяемого вещества 0,1–0,5 г. Титрование может проводиться прямым или обратным методом.

#### 4.4. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ И ОСОБЕННОСТИ АНАЛИЗА ИХ КАЧЕСТВА

Разнообразие лекарственных форм обуславливает необходимость использовать в фармацевтической практике несколько их классификаций. Классификация *по агрегатному состоянию и консистенции* включает следующие группы ЛФ:

- твердые (порошки, таблетки, драже, гранулы, брикеты, спансулы);
- жидкие (истинные и коллоидные растворы, суспензии, эмульсии, капли, линименты, настои, настойки, отвары, экстракты, слизи, микстуры);
- мягкие (мази, суппозитории, пилюли, желатиновые капсулы, пластыри, пленки, липосомы);
- газообразные (аэрозоли, газы).

Одно и то же ЛС может применяться в разных формах.

Согласно классификации *по числу содержащихся ЛВ*, все ЛФ делятся на одно-, двух- и многокомпонентные лекарственные смеси.

Анализу ЛФ в ГФ РБ уделяется достаточно много внимания: частные ФС посвящены стандартам качества инъекционных растворов, таблеток, порошков, мазей, драже, присыпок и др. Подавляющее большинство объектов испытаний являются однокомпонентными ЛФ.

Нормативные требования к качеству ЛФ учитывают тот факт, что они производятся преимущественно предприятиями фармацевтической промышленности. Поэтому их называют *готовые ЛФ* в отличие от *экстемпоральных ЛФ* (от лат. *ex tempore* – в нужный момент, немедленно), которые изготавливают в аптеках по рецептам врачей. Качество всех ЛФ контролируют в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи и другой нормативной документации. Большинство разделов ФС о качестве ЛФ по структуре и содержанию мало отличаются от соответствующих разделов ФС на ЛВ. Вместе с тем для стандартов качества ЛФ отмечены следующие особенности:

- состав ЛФ приводят в виде перечня исходных компонентов с указанием НД, соответствующей каждому из них;
- индивидуальное содержание компонента указывают в расчете на 100 г или 100 мл ЛФ, а в случае компактных ЛФ – на 1 таблетку, 1 драже и т. п.;
- сведения о внешнем виде (цвет, запах, вкус, если ЛП не принадлежит к списку А) и физико-химических свойствах указывают в разделе «Описание»;
- описание испытаний на подлинность приводят в соответствующем разделе ФС, причем в случае ЛФ сложного состава испытаниям подвергают каждый компонент;

- способ количественного определения каждого ЛВ описывают в разделе «Количественное определение» и указывают его содержание в процентах или активность в ЕД в расчете на 1 таблетку, 1 мл, 1 капсулу и т. п.;
- при анализе таблеток устанавливают среднюю массу таблетки и допустимые отклонения от нее.

Таким образом, основными этапами оценки качества ЛФ являются испытания на подлинность и количественное определение каждого ЛВ. Подлинность однокомпонентных ЛФ подтверждают такими же химическими реакциями, как и для соответствующего индивидуального ЛВ.

Испытаниям на чистоту, согласно ГФ, подвергают только инъекционные растворы, оценивая их прозрачность, окраску, pH, допустимые и недопустимые примеси (как правило, допустимые пределы примесей тяжелых металлов).

Оценка качества одно- и многокомпонентных ЛФ может осложняться взаимодействиями ЛВ с растворителем, наполнителем, стабилизатором, консервантом и другими ВВ. Поэтому при анализе твердых ЛФ наполнитель следует отделять от ЛВ.

При анализе многокомпонентных ЛФ способы определения индивидуальных ЛВ в большинстве случаев не дают положительных результатов. Испытания следует проводить с соблюдением следующих правил:

- выбирать условия, позволяющие анализировать одно ЛВ в присутствии других;
- проводить по возможности предварительное разделение ЛВ, а также отделение их от ВВ (например, экстракцией, хроматографическим методом и др.);
- учитывать те индивидуальные физико-химические свойства компонентов, которые могут стать причиной нежелательных взаимодействий при анализе ЛФ (адсорбции, гидролиза и т. д.);
- использовать модельные смеси для отработки оптимальных методов разделения компонентов и их анализа.

К сожалению, очень редко удается найти универсальный метод, позволяющий оценить соответствие фармакопейным стандартам всех активных компонентов ЛФ. Поэтому испытания проводят, сочетая несколько методов с учетом особенностей физико-химических свойств компонентов (растворимости, окислительно-восстановительных, кислотно-основных и др.).

В методиках, описанных в ГФ, в основном применяют макрометод и определение проводят по физиологически активной части молекулы ЛВ. В *экспресс-анализе* ЛФ можно использовать микрометод. Он является эффективной внутриаптечной формой контроля качества экстенпоральных ЛС. Обязательные требования при его проведении:

- расход минимального количества анализируемого ЛС;
- простота операций;
- их краткосрочность;



- достаточная точность;
- возможность анализа без изъятия приготовленной в аптеке ЛФ;
- анализ без разделения компонентов.

Качественный экспресс-анализ ЛФ отличается от макроанализа тем, что на его выполнение расходуется значительно меньшее количество исследуемого вещества и реактивов. Например, при капельном методе анализа используют цветные реакции или реакции осаждения, которые проводят на фильтровальной бумаге, в фарфоровых чашках, на часовых стеклах, расходуя 0,001–0,1 г порошка или 1–5 капель жидкости. Для выполнения количественного анализа обычно требуется 0,05–0,1 г порошка и 1–3 мл раствора. Наиболее чувствительными являются реакции на фильтровальной бумаге (рекомендуется использовать беззольные сорта). Она может быть *предварительно пропитана (импрегнирована) раствором реактива* и высушена. Срок хранения такой бумаги — не более шести месяцев, а в некоторых случаях (например, для солей серебра) — не более трех. Для капельных реакций также используют *бумагу, предварительно пропитанную раствором желатины*, что обеспечивает концентрирование анализируемого вещества на небольшом участке поверхности и повышает тем самым чувствительность реакции. При проведении таких *реакций рекомендуется пользоваться капилляром*, при этом пятно на бумаге (диаметром не более 2–3 мм) должно образовываться за счет впитывания жидкости из капилляра при его прикосновении к бумаге, а не за счет попадания капель раствора.

В условиях аптеки с использованием капельных реакций можно проводить анализ не только индивидуальных ЛВ, но и их смесей:

- без разделения смеси (реактив взаимодействует с компонентами препарата, давая с ними различные внешние эффекты; или реактив в сочетании с одним из компонентов дает соединение, которое является реактивом для определения другого компонента);
- с разделением смеси или определением ее компонентов в разных навесках.

В настоящее время экспресс-анализ выполняют с привлечением различных физико-химических методов (наиболее часто — флуориметрии, фотоколориметрии), что значительно расширяет его возможности, в частности позволяет проводить анализы смесей без разделения на отдельные компоненты.

В заключение следует отметить, что изготавливаемые в аптеках ЛС контролируются в соответствии с требованиями, регламентированными ГФ РБ и действующими НД, основным из которых является постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 декабря 2006 г. № 120 «Об утверждении надлежащей аптечной практики».

## 4.5. ОЦЕНКА БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ В СИСТЕМЕ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Необходимость определения биоэквивалентности ЛС обусловлена тем, что подавляющая часть продукции на современном фармацевтическом рынке — это воспроизведенные препараты. Следует подчеркнуть, что требования к производству оригинальных и воспроизведенных ЛС одинаковые и соответствуют принципам и правилам GMP. Однако процедура регистрации дженериков, как правило, стоит значительно дешевле и требует меньше времени, поскольку в этом случае клинические испытания не проводят в полном объеме.

Воспроизведенные ЛС должны иметь ЛФ, качественный и количественный состав, аналогичные оригинальному продукту, и быть фармацевтически идентичными оригиналу. При этом фармацевтическая технология производства ЛП, вспомогательные вещества, их природа и количество, упаковка препарата, условия его хранения и транспортировки могут быть иными. Из-за этих отличий эффективность воспроизведенных ЛС и выраженность их побочных эффектов могут сильно варьироваться.

При сравнении воспроизведенного и оригинального ЛС определяются несколько типов эквивалентности:

- *фармацевтическая эквивалентность* — идентичность состава и ЛФ, оцениваемая по фармакопейным тестам;
- *биоэквивалентность* — идентичность фармакокинетических параметров ЛС;
- *терапевтическая эквивалентность* — идентичность эффективности и безопасности ЛС.

В соответствии с определением ВОЗ, *оригинальное и воспроизведенное ЛС являются биоэквивалентными*, если при исследовании в сопоставимых экспериментальных условиях они, во-первых, эквивалентны фармацевтически, а во-вторых, характеризуются сходными параметрами биодоступности после введения в одинаковой молярной дозе.

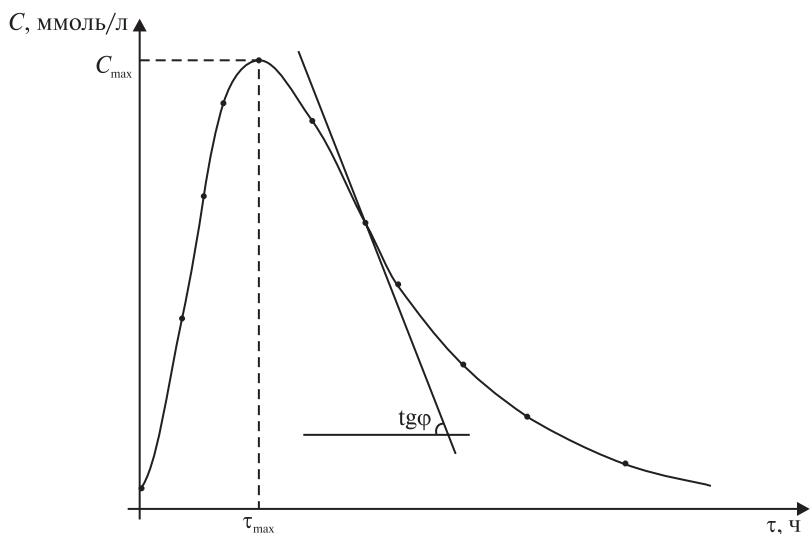
*Биодоступность* характеризуется относительным количеством ЛС, достигающих системного кровотока (*степень всасывания*), и скоростью, с которой этот процесс происходит (*скорость всасывания*). Установление биоэквивалентности означает, что фармакокинетически эквивалентные оригиналу воспроизведенные препараты обеспечивают одинаковые эффективность и безопасность фармакотерапии и, следовательно, являются *терапевтическими эквивалентами*, что предполагает возможность и целесообразность взаимозаменяемости воспроизведенных ЛС.

Для оценки биоэквивалентности используют фармакокинетические кривые (рис. 4.1), которые графически иллюстрируют зависимость концен-

трации ЛС в организме (крови, моче, тканях, органах) от времени. В соответствии с требованиями ГСР для характеристики степени биодоступности ЛС необходимо определить: площадь под фармакокинетической кривой с момента введения препарата до времени  $\tau$ ; площадь под фармакокинетической кривой с момента введения препарата до  $\tau_{\infty}$ ; величину максимальной концентрации  $C_{\max}$  и время ее достижения  $\tau_{\max}$ . Биодоступность препаратов сравнивают, вычисляя отношение площадей под соответствующими фармакокинетическими кривыми (AUC — Area Under Curve).

При изучении биоэквивалентности воспроизведенных ЛС в качестве препарата сравнения используют соответствующие оригинальные ЛС или наиболее эффективные в данной терапевтической группе аналоги (так называемые «референтные» препараты), которые должны быть зарегистрированы в Республике Беларусь. Отличие в содержании ЛС в исследуемом препарате и препарате сравнения не должно превышать 5 %.

В первом томе ГФ РБ в разд. 5.8 «Биодоступность и биоэквивалентность генерических лекарственных средств» изложены основные принципы и методы определения биоэквивалентности ЛС, которые являются техническим руководством специалистам при проведении соответствующих испытаний воспроизведенных препаратов.



**Рис. 4.1.** Кинетическая кривая всасывания и выведения ЛС из организма:  $\tau_0$  — время приема препарата;  $\tau_{\max}$  — время, когда содержание ( $C_{\max}$ ) препарата в организме достигает максимума;  $\tau_{\infty}$  — время, когда содержание препарата бесконечно приближается к нулю, тангенс угла наклона касательной к кривой в любой точке — скорость всасывания или выведения препарата

Поскольку при производстве воспроизведенных ЛС предприятия могут использовать субстанции различного происхождения, в том числе и некачественные, а также старые технологии, очевидно, что процесс их производства должен регулярно контролироваться соответствующими органами. Для обеспечения эффективности и безопасности дженериков FDA в США ввело для них специальные коды. Так, если препарат отнесен к категории с кодом «В», то он в данный момент не считается терапевтически эквивалентным соответствующим препаратам сравнения.

## Глава 5

### СРОКИ ГОДНОСТИ И СТАБИЛИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

#### 5.1. КРИТЕРИИ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ВЛИЯНИЕ УСЛОВИЙ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ХРАНЕНИЯ И ТРАНСПОРТИРОВКИ НА СТАБИЛЬНОСТЬ

Среди актуальных проблем ФХ особо выделяются те, которые связаны с исследованием стабильности ЛС в зависимости от различных факторов и установлением оптимальных сроков их годности.

*Критериями стабильности* ЛС являются следующие характеристики, соответствие которым свидетельствует о необходимом уровне их качества:

- сохранение содержания терапевтической дозы ЛВ в лекарственной форме в течение определенного срока;
- уменьшение количественного содержания ЛВ на 10 % в течение 3–4 лет для готовых ЛС, а для экстенпоральных ЛС – в течение 3 месяцев; причем оно не должно сопровождаться появлением токсичных продуктов, изменением физико-химических свойств ЛВ и характера фармакологического действия.

Если изменяется внешний вид ЛС вследствие появления продуктов частичного разложения нестабильного ЛВ, то НД допускает присутствие в определенных пределах таких примесей при условии отсутствия у них токсичности и их физиологической индифферентности. С другой стороны, в результате разложения ЛВ внешний вид ЛС может оставаться без заметных изменений, однако обнаруживаемые при химическом исследовании примеси продуктов разложения способны оказывать токсическое действие или влиять на фармакологическую активность ЛС. Такие примеси строго контролируются в соответствии с требованиями НД.

Однако следует отметить, что в последние десятилетия высокочувствительные физико-химические методы анализа довольно быстро вытесняют старый органолептический способ оценки стабильности ЛС (по устойчивости цвета, вкуса, консистенции и др.). При изучении проблемы стабильности, а именно показателя качества ЛС, физико-химические методы приобретают значение не только как способ контроля качества, но и как средство исследования механизмов химических процессов, происходящих в ЛС. На основании результатов этих исследований разрабатываются способы ингибирования процессов, негативно влияющих на характеристики ЛС, а также методы пролонгирования действия активных субстанций.

Процессы, которые происходят при хранении ЛС, могут обуславливаться *факторами физической и химической природы*. Так, при нагревании заметно увеличивается скорость химических реакций, что может стать причиной нестабильности ЛС. Эта зависимость положена в основу испытаний ЛС в условиях ускоренного хранения при повышенных температуре и влажности (их методика приведена в соответствующей НД). Поэтому *большинство ЛС, как правило, сохраняют качество при температуре от 6 до 25 °С*. Лекарственные растворы в ампулах, все ферментные ЛП (абомин, панкреатин и др.), гормональные ЛП (преднизолон, тиреоидин, инсулин и др.), некоторые мази (особенно отпускаемые в стеклянных банках) следует хранить в холодильнике (но не в морозильной камере). Рекомендуется хранить в холодильнике также и летучие вещества, в частности эфирные масла (анисовое, эвкалиптовое, ментоловое), спиртовые настойки. Однако существуют и такие (например, антибиотик эритромицин, некоторые бактериальные ЛП), которые разрушаются в течение нескольких дней при низких температурах (около 0 °С).

Очень трудно поддаются прогнозу последствия влияния света на различные ЛС, и соответствующие данные в основном являются эмпирическими. Так, при хранении на свету многие производные фенолов, аминов и другие ЛС могут изменять окраску, форму кристаллов и даже полностью утрачивать фармакологическую активность, а препараты железа(II), концентрированные спиртовые растворы иода достаточно устойчивы.

На основании анализа полученных данных выработаны следующие *общие рекомендации по условиям хранения ЛС*:

- сухое вещество более устойчиво по отношению к действию света, чем во влажном состоянии или в растворе;
- гигроскопичные вещества в результате расплывания в кристаллизационной воде могут стать более светочувствительными;
- светочувствительность ЛС может повышаться при наличии примесей некоторых соединений, ионов тяжелых металлов, в присутствии которых ускоряются фотохимические процессы;

- светочувствительность является структурно-чувствительным свойством, поэтому соответствующие характеристики лекарственных и вспомогательных веществ (структура, природа и концентрация примесей, состояние поверхности, дисперсность, наличие и распределение дефектов в случае ионных кристаллов) следует учитывать при разработке мер стабилизации ЛС.

В соответствии с требованиями ГФ РБ надпись на упаковке «хранить в защищенном от света месте» наносится производителем на требующие защиты от воздействия прямого солнечного света ЛС и обозначает одно из нижеперечисленных условий хранения:

- ЛС должно храниться в контейнере, изготовленном из материала, в достаточной степени поглощающего свет, способный вызвать фотохимические превращения;

- контейнер должен быть защищен снаружи;

- ЛС (ЛВ) должно храниться в месте, исключающем возможность попадания света.

Таким образом, если производитель на первичной и/или вторичной упаковке указывает, что ЛС должно храниться в защищенном от света месте, это означает, что данная первичная и/или вторичная упаковка не обеспечивает надлежащей защиты от воздействия прямого солнечного света и оно должно храниться в месте, исключающем возможность попадания света.

*В защищенном от света месте следует хранить* все витамины (в том числе и рыбий жир), все бромсодержащие ЛП (бромкамфору, бромизовал и др.), иодидаы, все алкалоиды (кофеин, теобромин, папаверин и др.), противовоспалительные ЛП (амидопирин, парацетамол, бутадиион и др.), настойки (валерианы, ландыша, календулы и др.), экстракты (пассифлоры, левзеи, алоэ, боярышника), микстуры, капли (галазолин, нафтизин, санорин), некоторые сердечные (кардиовален, адонизид) и противомикробные ЛП (фурацилин, фурагин и др.). Приведенные примеры далеко не исчерпывают список светочувствительных ЛС.

*Сложнее обеспечить сохранность ЛП, которые разрушаются под действием воздуха, поглощая или выделяя влагу, взаимодействуя с углекислым газом.* Назовем некоторые из них: амизил, астматол, барбамид, бутамид, дибазол, кодеин, метилтестостерон, рутин, теофиллин, уголь активированный, натрия сульфат, железа(II) сульфат, горчиичники, хлорамин, целанид и др.

*Выяснение для каждого ЛС оптимальной влажности воздуха является необходимым условием обеспечения его стабильности.* Эти данные особенно важны для тех ЛВ, которые содержат кристаллизационную воду и являются псевдополиморфными модификациями. В зависимости от влажности они способны расплываться или выветриваться, что может вызывать изме-

нение концентрации ЛВ в препарате, формы кристаллов, растворимости и даже привести к гидролизу, который принято рассматривать уже как фактор химической природы, влияющий на стабильность ЛС.

*К факторам химической природы наряду с гидролизом относятся окислительно-восстановительные процессы, декарбоксилирование, деструкция, изомеризация и др.* Окисление ЛВ нередко является причиной неустойчивости ЛС. Кислород воздуха активно окисляет альдегиды, тиолы, гидразиды, фенолы, амины и некоторые другие вещества. В этих случаях наблюдается изменение окраски, появление опалесценции. Окисление заметно ускоряется при повышении температуры, влажности, воздействии УФ-излучения, в присутствии примесей тяжелых металлов (в частности, меди, марганца, железа, никеля и др.). Поэтому легко окисляющиеся ЛВ хранят в специальных упаковках (запаянные ампулы, хорошо закупоренные флаконы из темного стекла); для хранения таблеток используют специальные ячеистые упаковки из пластмассы со станиолевым покрытием — серваки; в максимально доступной степени удаляют каталитически активные примеси, добавляют ингибиторы окисления и т. п.

*Особых условий хранения требует растительное лекарственное сырье.* Его следует хранить при относительной влажности не выше 15 %. Полиэтиленовые пакеты нельзя использовать в качестве упаковочного материала, поскольку такие условия хранения приводят к саморазогреванию растительного сырья. Оптимальные условия хранения — плотно закрытые широкогорлые стеклянные банки. Такой способ хранения особенно желателен для растений, содержащих летучие эфирные масла (мяты, валерианы, аниса и др.).

*Решение проблемы стабильности ЛС охватывает все этапы их продвижения к потребителю.* Поэтому рассмотренные выше факторы могут оказывать влияние на стабильность ЛС, начиная с процессов их получения. При организации производства стабильность ЛС достигается путем контроля следующих условий:

- степени чистоты реагентов, растворителей;
- состояния аппаратуры;
- степени очистки промежуточных продуктов;
- соответствия используемых ВВ стандартам;
- условий кристаллизации лекарственных и вспомогательных веществ (они оказывают определяющее влияние на структуру, дисперсность, однородность, форму частиц, а эти характеристики в той или иной степени отразятся на химической активности, адсорбционной способности, растворимости, гигроскопичности и других свойствах ЛВ);
- стабильности различных полиморфных модификаций, условий их превращения и выделения в физически устойчивом состоянии (не-



стабильные модификации часто отличаются более высокой химической и биологической активностью);

- создания избытка для производственных целей ЛВ в ЛП (его вносят при получении ЛП с учетом снижения активности ЛВ при хранении; он допускается в фармакопеях в пределах 110–120 % для таких групп ЛС, как гормоны, витамины, антибиотики, у которых часто трудно или невозможно повысить стабильность с помощью традиционных методов при очень малых дозах ЛВ).

Фармакопейные требования к условиям хранения ЛС должным образом не унифицированы и не охватывают все ЛС. Условия хранения приводятся в виде общих указаний, предусматривающих влияние на ЛС одного или нескольких факторов, например:

- хранить в хорошо укупоренной таре или в склянках с притертыми пробками;
- хранить в защищенном от света месте, в хорошо укупоренных банках из оранжевого стекла;
- предохранять от действия влаги;
- хранить в запаянных ампулах в атмосфере азота;
- использовать укупку с металлической обкаткой и т. д.

Для малоустойчивых ЛП (гормонов, витаминов, сывороток, вакцин и др.) в ФС оговариваются особые требования к условиям хранения.

Наиболее полно условия хранения ЛС регламентируются специальными нормативными документами: приказом Минздрава Республики Беларусь от 19 мая 1998 г. № 149 *«Об утверждении инструкции по организации хранения на аптечных складах, в аптечных учреждениях и предприятиях лекарственных средств и изделий медицинского назначения»*; приказом Минздрава Республики Беларусь от 16 июля 1999 г. № 226 *«О внесении дополнений и изменений в приказ № 149 от 19 мая 1998 г.»*; приказом Минздрава Республики Беларусь от 5 июля 1999 г. № 215 *«О порядке хранения, учета и отпуска ядовитых, наркотических лекарственных средств и специальных рецептурных бланков»*; постановлением Минздрава Республики Беларусь от 27 декабря 2006 г. № 120 *«Об утверждении надлежащей аптечной практики»*. В них систематизированы условия хранения различных групп ЛС в зависимости от их физико-химических свойств и характера воздействия различных факторов. Так, в отдельные группы выделены ЛС, требующие защиты от действия света, влаги, различных газов, повышенной и пониженной температуры и т. д.

Специальные стандарты существуют и для правильного хранения ЛС в процессе их транспортировки. Они действуют на мировом фармацевтическом рынке и учитывают условия четырех основных климатических зон, длительность перевозок, время года.

## 5.2. СРОКИ ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*Срок годности* ЛС, согласно Закону Республики Беларусь «О лекарственных средствах», определяется как период времени, в течение которого при соблюдении условий хранения ЛС не утрачивает безопасности, эффективности и качества. По истечении этого времени следует проводить дополнительный контроль качества ЛС и в случае необходимости изменять срок годности. В частных фармакопейных статьях ГФ РБ, как правило, указываются условия хранения ЛС, а не сроки их годности; соответствующую информацию можно найти в справочной литературе.

Обычно стабильность и сроки годности индивидуальных ЛВ выше, чем эти показатели для ЛС более сложного состава. Малостабильными являются экстемпоральные ЛФ по сравнению с ГЛС. Несмотря на многие преимущества фабричного изготовления, одно из которых состоит в большой стойкости продукции, постоянно требуются индивидуальные ЛС. Из твердых ЛФ в аптеках готовят порошки, из мягких — мази, пасты, линименты, из жидких — настои, отвары, микстуры, растворы, капли. Сроки хранения изготовленных в аптеке ЛФ определяются специальными приказами Минздрава Республики Беларусь и составляют от нескольких суток до нескольких недель, значительно реже — месяцев.

Далеко не вечны и лекарственные растения: со временем, даже при правильном хранении, они стареют, теряют свои лечебные свойства. Сроком до одного года хранятся цветы арники, боярышника, листья мяты, трава донника, чабреца, чистотела. До двух лет сохраняют свои свойства цветки ромашки, листья душицы, мать-и-мачехи, зверобоя, подорожника, пустырника, тысячелистника, шалфея, эвкалипта, плоды аниса и фенхеля. Более длительное хранение — до трех лет — выдерживают листья брусники, цветки липы, плоды тмина, а корни и кора многих растений сохраняют активность еще дольше.

Срок годности ЛС должен быть научно обоснован методами исследования процессов разрушения его компонентов при хранении. Для этого часто используют *условия ускоренного определения стабильности*, создаваемые в термостате, поскольку процессы разложения ЛС при обычных условиях протекают медленно (от 2 до 5 лет). Исследования кинетики реакций разложения ЛВ проводят при повышенных температурах (40–100 °С) в течение 15–120 дней, отмечая изменения физико-химических свойств вещества. Используя факторы ускоряющего воздействия на протекание химических реакций (свет, влажность, рН среды, присутствие окислителей и др.), в течение относительно короткого промежутка времени устанавливают количественные изменения состава ЛС и определяют оптимальные параметры условий их хранения. Так, при проведении испытаний

определяют температуру хранения ЛС, обеспечивающую требуемый срок годности (расчеты проводят на основании уравнения Аррениуса, выражающего зависимость скорости реакции от температуры).

Исследование стабильности ЛС регламентируется методическими указаниями — МУ 09140.07-2004, предусматривающими единый порядок установления их срока годности для организаций, которые занимаются разработкой и производством ЛС в Республике Беларусь.

Создание ФС и другой НД невозможно, если срок годности ЛС и условия хранения не установлены. Для тех ЛП, которые используются уже давно, сохранность активных субстанций проверялась неоднократно и сроки годности установлены окончательно. Для новых ЛП время хранения устанавливается на основании ограниченных испытаний и должно быть подтверждено на практике. В процессе хранения в специализированных аналитических лабораториях проводится химическое определение сохранности активных субстанций всех ЛП. В результате таких исследований срок годности ЛП может быть изменен.

Следует подчеркнуть, что установленные сроки хранения для готовых ЛП предполагают складское хранение, т. е. хранение в помещении с невысокой постоянной температурой и соответствующей влажностью.

За время, прошедшее с введения в 1972 г. в СССР отраслевого стандарта (ОСТ) 42-2-72, был принят ряд международных (ВОЗ, ИСН), региональных (Восточное Средиземноморье) и национальных (США) руководств по установлению сроков годности ЛС. Анализ современных международных документов позволяет сформулировать следующие основные принципы в области изучения стабильности и установления сроков годности активных субстанций и готовых продуктов:

- сроки годности готовых продуктов устанавливаются в процессе их регистрации и отражаются в соответствующих регистрационных документах;
- полноценным основанием заявляемых сроков годности готовых продуктов считаются результаты долгосрочных испытаний стабильности;
- в составе регистрационных досье для ускорения выхода новых продуктов на рынок допускается представление неполных данных в отношении долгосрочных испытаний стабильности;
- при выборе экспериментальных условий хранения образцов в испытаниях стабильности учитывается климатическая зона, в которой предполагается хранение и реализация препаратов;
- на этапе регистрации на основании представленного пакета данных по стабильности чаще всего устанавливаются первоначальные сроки годности;
- в рамках правил GMP производитель обязан продолжать начатые испытания стабильности до получения полноценных оснований заявленных сроков годности.

Мировой опыт показывает, что реальные характеристики стабильности лекарственных продуктов во многом определяются составом (прописью), технологией изготовления, спецификой упаковки и другими особенностями, отличающими данную торговую марку продукта от его аналогов. По этим причинам в зарубежной практике сроки годности ЛС устанавливаются не едиными фармакопейными требованиями, но условиями регистрации каждого продукта в отдельности, что позволяет использовать дифференцированный подход. Соответственно и НД по методологии оценки стабильности лекарственных продуктов относятся к пакету регистрационных требований. ФС могут содержать рекомендации в отношении условий хранения препаратов, как правило, лишь в части температуры.

В последнее время отечественная контрольно-разрешительная система использует соответствующие международные материалы (например, правила GMP, GLP, GCP, фармакопейные стандарты ЕФ, руководства по валидации аналитических методик и др.) в качестве основы при подготовке национальных НД, гармонизированных с ними. Именно к этой категории НД относится разработанный проект технического кодекса установившейся практики «ТКП Производство лекарственных средств. Изучение стабильности».

### 5.3. СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В настоящее время принято считать, что предельный срок годности наиболее стабильных ЛС не превышает пяти лет. Проблема повышения стабильности ЛС состоит в разработке физиологически индифферентных методов стабилизации. Известны три группы методов стабилизации: физические, химические и антимикробные. Выбор метода обуславливается природой и свойствами ЛВ, видом ЛФ, физиологической целесообразностью, уровнем развития технологии производства ЛС.

*Физические методы* основаны на изоляции ЛС от влияния внешних факторов и реализуются следующим образом:

- обезвоживанием чувствительных к влаге ЛС путем ампулирования, герметизации упаковок;
- использованием неводных растворителей;
- перекристаллизацией исходных веществ;
- обработкой растворов адсорбентами;
- уменьшением содержания кислорода в растворах (кипячение воды с последующим быстрым охлаждением обеспечивает 1,4 мг кислорода в 1 л воды; использование инертной атмосферы позволяет снизить его содержание до 0,18 мг в 1 л);

- уменьшением содержания оксида углерода(IV) в растворах (кипячение воды с последующим быстрым охлаждением и использование инертной атмосферы очень важно для растворов тех ЛВ, которые разлагаются в присутствии оксида углерода(IV), в частности эуфиллин, гексенал и др.);
- применением специальных технологических схем, повышением качества проводимых операций, степени чистоты сырья и промежуточных веществ;
- поиском ВВ, оптимальных для изготовления ЛФ;
- использованием новых типов упаковок и защитных покрытий таблеток (многослойных, из биополимеров и др.).

Среди методов удаления примесей, содержащихся в ЛС, обработка растворов адсорбентами представляет несомненный интерес для фармацевтической практики благодаря полифункциональности. В качестве адсорбента очень часто используется активированный уголь марки А, поскольку он способен сорбировать не только низкомолекулярные химические примеси, но и высокомолекулярные соединения, нарушающие доброкачественность лекарственных средств, в частности пирогенные вещества. Однако такой препарат активированного угля, как карболен, непригоден для депирогенизации многих растворов, поскольку таблетки его получают влажным гранулированием с помощью крахмального клеястера, а наполнителями служат крахмал и сахар.

Кроме адсорбционных методов для депирогенизации можно использовать и другие методы физической стабилизации, в частности обработку препаратов горячим воздухом при температуре 180–200 °С в течение нескольких часов.

Методы физической стабилизации являются наиболее физиологически оправданными и предпочтительными с позиций концепции биофармации, особенно для ЛС с высокоактивными субстанциями.

*Химические методы* основаны на введении в ЛП веществ, предотвращающих или замедляющих химические процессы, которые вызывают разложение ЛВ (гидролиз, окислительно-восстановительные реакции, каталитическое влияние примесей, декарбоксилирование, рацемизацию, фотохимическую деструкцию, полимеризацию и др.). Такими вспомогательными веществами при изготовлении ЛП являются *антиоксиданты, комплексообразователи, стабилизаторы*.

Антиоксиданты способны предохранять ЛВ от окисления за счет того, что они являются более активными восстановителями и легче окисляются кислородом воздуха, поэтому их иногда называют *прямыми антиоксидантами* (например, натрия гидросульфит, натрия сульфит, натрия тиосульфат, ронгалит, кислота аскорбиновая, цистеин, метионин и др.). Эффективность антиоксидантов может быть существенно повышена, если в ЛП в качестве вспомогательных веществ дополнительно исполь-

зуются комплексообразователи: многоосновные карбоновые кислоты, оксикислоты (лимонная, виннокаменная, салициловая) и их соли, трилон Б, тетагин, унитиол, некоторые аминокислоты, тиомочевина и другие вещества, которые связывают следы ионов тяжелых металлов, катализирующих окисление и разложение ЛВ. С учетом этой роли в процессе стабилизации ЛС комплексообразователи условно называют *косвенными антиоксидантами*. Так, комплексообразование оказалось весьма эффективным методом стабилизации растворов адреналина, глюкозы, некоторых антибиотиков и витаминов, диагностических средств.

Применение различных стабилизаторов также способствует увеличению срока годности ЛС. Механизм их влияния на процессы разложения ЛВ в большинстве случаев пока остается неясен, поэтому *подбор стабилизаторов для конкретных ЛП осуществляется эмпирическим способом*. Во многих случаях действие химических стабилизаторов сводится к улучшению растворимости ЛВ, созданию определенного рН среды, предупреждению окислительно-восстановительных процессов. В качестве стабилизаторов используются калия дигидрофосфат, кальция хлорид, натрия ацетат, глицерин, спирт этиловый, спирт поливиниловый, этиленгликоль, глюкоза, мочевины, цистеин, метионин, кислоты аскорбиновая и лимонная, поливинилпирролидон и др. Как видно из приведенных примеров, многие соединения могут не только сами оказывать лечебное действие, но и выполнять функции стабилизатора по отношению к другим ЛВ.

Рассмотренные выше химические методы особенно важны для обеспечения стабильности инъекционных растворов, в частности подавления процессов гидролиза ЛВ, наиболее часто являющихся причиной недоброкачества этой ЛФ. Для стабилизации инъекционных растворов учитывают все факторы, способные в той или иной степени влиять на гидролиз компонентов в ЛС, а именно:

- химическую природу ЛВ и ВВ;
- наличие примесей ионов легко гидролизующихся металлов (алюминия, железа, цинка и др.);
- температурные условия на всех этапах изготовления и хранения ЛС;
- природу растворителя (его диэлектрическую постоянную, способность к донорно-акцепторным взаимодействиям);
- рН и ионную силу раствора.

Оптимальное значение ионной силы раствора часто создается добавлением в раствор натрия хлорида, который не только обеспечивает изотоничность растворов для инъекций, но и выполняет функцию стабилизатора.

Установлено, что заметное снижение константы гидролиза во многих случаях обеспечивается использованием в ЛП смешанных сред, которые

представляют собой сочетание нескольких растворителей (воды с растительным маслом, пропиленгликолем, диметилсульфоксидом, полиэтиленоксидом-400, этилолеатом, бензилбензоатом). Гидролитическая устойчивость многих ЛВ может возрастать в присутствии ингибиторов — добавок поверхностно-активных веществ (ПАВ): натрий-лаурилсульфата, цетилтриметиламмоний бромида.

Определенный pH среды, необходимый для стабилизации инъекционных растворов, создается буферными растворами, кислотами или щелочами. Из буферных стабилизаторов чаще используются цитратный, ацетатный и фосфатный (см. составы в статьях ГФ); из кислотных — раствор 0,1 моль/л кислоты хлористоводородной (иногда с добавлением натрия хлорида), из щелочных — раствор 0,1 моль/л натрия гидроксида или натрия гидрокарбоната. Буферные добавки в ЛФ для офтальмологии (pH таких растворов должен быть 4,5–9,0) в основном ограничиваются растворами кислоты борной, которая предупреждает изменение pH раствора при добавлении в него ЛВ, в частности из группы алкалоидов, для которых pH ниже 4. Например, кислая среда необходима для приготовления стабильных растворов новокаина (0,25–2 %), метамизила (0,25 %), а в щелочной среде более устойчивы натрия нитрит, натрия тиосульфат, фосфэстрол и др. Информацию в каждом конкретном случае можно получить из соответствующей статьи ГФ или другой НД.

Стабилизацию ЛП, в том числе и растворов для инъекций, можно при необходимости осуществлять *комплексным методом*, т. е. сочетанием стабилизаторов различного типа:

- несколькими прямыми антиоксидантами;
- прямым и косвенным антиоксидантами;
- антиоксидантом и регулятором pH среды;
- антиоксидантом и консервантом и т. п.

Например, раствор для инъекций дипразина (2 и 2,5 %) стабилизируется сочетанием кислоты аскорбиновой и натрия сульфита, а раствор новокаина (5 и 10 %) — натрия метабисульфита и кислоты лимонной.

Весьма перспективно также использовать для стабилизации *соединения внедрения* («гость — хозяин»), особенно в связи с очень быстрым прогрессом в 80–90-е гг. XX в. исследований в этой области химии (этот метод стабилизации применяется с 1940-х гг.). Основной принцип стабилизации — соответствие размеров полости «хозяина» и молекул многих ЛВ — легко реализуется, если в качестве «хозяев» применяют мочевины, циклодекстрины, целлюлозу и др. Наряду со стабилизацией летучих, окисляющихся ЛВ, с помощью соединений внедрения можно придать форму твердого каркаса жидким ЛВ. Тогда устойчивость к действию кислорода, влаги, нагреванию и других внешних факторов будет определяться физико-химическими свойствами «хозяев».



*Антимикробная стабилизация* осуществляется созданием *асептических* условий приготовления ЛС, *стерилизацией* и другими технологическими приемами, а также применением *консервантов* с бактерицидным и бактериостатическим действием, предотвращающих появление и размножение патологической микрофлоры.

*В асептических условиях* обычно проводится изготовление ЛФ для офтальмологии (глазных капель и др.), а их стерилизация осуществляется термически или бакфильтрованием. Последнюю операцию выдерживают растворы всех ЛВ, а *методы термической стерилизации* (влажным паром при 100 °С в течение 15–30 мин или паром под давлением при 120 °С в течение 8 мин) применимы не для всех веществ. Отметим, что метод стерилизации под давлением более эффективен, но применяется для офтальмологических ЛС значительно реже, чем стерилизация насыщенным водяным паром, поскольку не для всех ЛВ, содержащихся в них, изучена устойчивость в таких условиях стерилизации.

Стерилизация является достаточно агрессивным методом антимикробной стабилизации ЛС. Так, в зависимости от устойчивости растворов к этой процедуре ЛВ принято делить на три группы:

- вещества могут подвергаться термической стерилизации без добавления стабилизаторов (димедрол, глицерин, ацеклидин, интермедин, ихтиол, калия иодид, кальция хлорид, карбохолин, кислоты борная и никотиновая, метиленовый синий, натрия гидрокарбонат, натрия хлорид, фурацилин и др.);
- вещества могут подвергаться термической стерилизации после добавления стабилизаторов (сульфацил-натрий, этилморфина гидрохлорид, физостигмина салицилат, фетанол, салюзид растворимый и др.);
- вещества не устойчивы при термической стерилизации и изготавливаются асептически без дальнейшей стерилизации (протаргол, колларгол, лидаза, химопсин, трипсин, пенициллин и др.); в асептических условиях также готовятся растворы ЛВ, для которых не определены режимы стерилизации.

*Консерванты* вводятся в ЛФ, как правило, перед стерилизацией растворов. Их действие может обуславливаться блокированием сульфгидрильных групп, нарушением клеточных мембран, коагуляцией белка, а также химическим антагонизмом. *Консерванты, которые используются для стабилизации ЛС, должны удовлетворять следующим требованиям:*

- обеспечивать широкий спектр антимикробного действия;
- не обладать токсическим или раздражающим действием;
- быть совместимыми с ЛВ и ВВ;
- быть устойчивыми во времени;
- не влиять на органолептические характеристики ЛС.

Следует отметить, что ассортимент консервантов, применяемых в фармацевтической практике, довольно ограниченный, поскольку не все

известные консерванты удовлетворяют перечисленным выше требованиям. Очень распространенными консервантами являются кислота борная, натрия тетраборат декагидрат, соединения ртути(II) (этанолртути хлорид, мертиолат), фенол, спирт этиловый, кислота бензойная, натрия бензоат, а также *парабены* — сложные эфиры кислоты *n*-гидроксibenзойной (*нипагин* — метиловый эфир, *нипазол* — пропиловый, *бутабен* — бутиловый), соли четвертичных аммониевых оснований (бензалкония хлорид, бензэтония хлорид, цетилпиридиния хлорид, додецилдиметилбензил-аммония хлорид).

Консерванты — это *протоплазматические яды*, поэтому необходим тщательный подбор их концентраций в препаратах, а также выяснение возможности проявления у них нежелательных эффектов (токсического, аллергенного, канцерогенного, мутагенного). Последнее обстоятельство вызвало появление среди фармацевтов-технологов девиза, характеризующего особенности оптимальных условий получения ЛС: «Без микробов и без консервантов!». Поэтому актуальна проблема разработки специальных методов стабилизации, связанных с выбором условий синтеза и кристаллизации ЛВ, обеспечивающих получение в физически устойчивом состоянии наиболее активных метастабильных полиморфных модификаций.

Выбор метода стабилизации ЛС в значительной степени определяется видом ЛФ. Например, во многих случаях не удастся добиться одинаковой эффективности стабилизации активной субстанции в таблетках и в растворе, поскольку в твердой фазе значительно сложнее обеспечить достаточный контакт между ЛВ и стабилизаторами.

## Глава 6

### ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕПАРАТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

#### 6.1. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

##### 6.1.1. Особенности раствора как лекарственной формы и среды для синтеза

В фармацевтической химии растворы представляют интерес в двух аспектах: как самая большая группа среди жидких ЛФ и наиболее распространенная конденсированная среда для синтеза веществ.

Большой технологической проблемой при изготовлении многокомпонентных жидких ЛФ является достижение однообразного распределения ЛВ в жидкой среде. Актуальность этой проблемы обуславливается прежде всего необходимостью точного дозирования ЛС, отдельные порции которого должны содержать соответствующие количества терапевтически активных ингредиентов. *Наиболее однородное и равномерное распределение вещества в жидкой среде достигается при образовании растворов (истинных, коллоидных и высокомолекулярных соединений)*. Истинные растворы характеризуются молекулярной или ионной степенью дисперсности; в растворах высокомолекулярных соединений различаются макромолекулы или их ассоциаты; коллоидные растворы содержат мицеллы растворенного вещества.

Широкое использование растворов как среды для синтеза ЛВ обуславливается тем, что в растворе обеспечиваются следующие характеристики процесса:

- равномерное распределение реагентов по всему объему;
- ионно-молекулярная степень дисперсности растворенных веществ;
- преодоление кинетической заторможенности многих реакций благодаря высокой скорости диффузии компонентов или относительной легкости введения катализаторов;
- возможность проведения реакций с необходимой скоростью при условиях, близких к стандартным.

Преимущества растворов как лекарственной формы, часто используемой при получении препаратов, заключаются в следующем:

- ЛВ в растворе по сравнению с твердыми ЛФ быстрее всасываются и оказывают терапевтическое действие;
- применение растворов исключает такие раздражающие воздействия на слизистые оболочки, которые возникают при контакте с ними некоторых твердых веществ из-за образования гипертонических концентраций (например, калия или аммония бромидов или иодидов и др.);
- растворы удобны для приема внутрь при различных способах введения (энтеральных и парентеральных);
- растворы относительно легко стабилизируются известными физическими, химическими и антимикробными методами.

Вместе с этим данная ЛФ не лишена существенных недостатков:

- растворы нередко неустойчивы при хранении без специальных стабилизаторов;
- растворы не позволяют изготавливать компактные препараты, удобные для практического применения;
- некоторые органолептические характеристики ЛВ (в частности, неприятный или горький вкус, специфический запах) могут усиливаться при использовании этой ЛФ.

Наряду с общей характеристикой растворов как одной из наиболее распространенных ЛФ следует выделить особые свойства некоторых из них, в частности инъекционных и офтальмологических ЛФ.

*Инъекционные ЛФ* включают водные и неводные растворы ЛВ, эмульсии, водные и масляные суспензии, а также порошки, предназначенные для растворения перед употреблением. К этой категории ЛФ предъявляют наиболее строгие требования, отраженные в соответствующих частных ФС: к их стерильности, чистоте, стабильности, апирогенности, отсутствию токсичности. Кроме того, в ФС обязательно указывают дополнительные требования по качеству — «годен для инъекций», если таковые предъявляются к конкретным ЛП. Например, магния сульфат проверяют на отсутствие примеси солей марганца, а в ЛП гексаметилентетрамина для инъекций должны отсутствовать амины, соли аммония и параформ.

При изготовлении инъекционных ЛФ следует использовать только химические вещества определенной квалификации, соответствующей требованиям ГФ.

*Лекарственные формы для офтальмологии* разнообразны: глазные капли, примочки, растворы для промывания и др. История технологии глазных ЛФ с XIX до середины XX в. характеризуется отсутствием в Российских фармакопеях (изд. 1–4) ГФ СССР (изд. 7, 8) общих ФС и указаний, регламентирующих требования, которые предъявляются к этим ЛФ, способы их обеспечения и оценки качества. В учебных руководствах того времени указывалось лишь на обязательное отсутствие в глазных ЛФ механических примесей. Идея консервирования глазных ЛФ получила развитие лишь во второй половине XX в.

Наиболее распространены глазные капли — водные или масляные растворы, а также высокодисперсные суспензии ЛВ. Очень часто их изготавливают в аптеках. *Они обязательно должны быть изотоничными, стерильными и чистыми.*

Для изотонирования глазных капель используют, как правило, натрия хлорид или другие соли (натрия цитрат, натрия сульфат), глюкозу, сорбит, кислоту борную. Выбор изотонирующего агента обуславливается его совместимостью с лекарственными и вспомогательными веществами в составе данной ЛФ. Например, этакридина лактат в растворе несовместим с натрия хлоридом, поэтому изотонирование осуществляют кислотой борной. Ее присутствие позволяет не только решить проблему изотонирования глазных капель, но и включить в эти растворы такие ЛВ, как новокаин, адреналина гидрохлорид и др. Глазные капли считаются условно изотоничными при концентрации соответствующего агента 0,7–1,1 % в пересчете на натрия хлорид.

В общей ФС «*Глазные лекарственные средства*» (ГФ РБ, т. I, разд. 6 «Общие статьи на лекарственные формы и субстанции») рассмотрены особенности офтальмологических ЛФ и изложены требования к их качеству.

### 6.1.2. Общая характеристика растворителей для синтеза лекарственных веществ и приготовления лекарственных форм

Растворители, используемые для синтеза, выделения и очистки лекарственных вспомогательных веществ и приготовления препаратов, а также для получения полупродуктов фармацевтической химии, распределяют по группам, причем один и тот же растворитель может быть включен в различные группы в зависимости от его назначения:

- растворители для синтеза веществ;
- растворители для экстракции и перекристаллизации веществ;
- растворители для изготовления ЛФ.

*Растворители первой и второй групп* (например, вода, спирт метиловый, спирт этиловый, спирт пропиловый, спирт изопропиловый, ацетон, диметилформамид, сульфолан, гексаметапол, диметилсульфоксид, гексан, бензол, ацетонитрил и др.) применяют в производстве полупродуктов фармацевтической химии, и многие из них не пригодны для непосредственного приготовления ЛС из-за токсичности или других характеристик, не соответствующих требованиям НД.

Для приготовления ЛФ, растворения ЛВ и ВВ, а также в качестве дисперсионных сред для фармацевтических суспензий используют *растворители третьей группы* (вода очищенная, вода для инъекций, спирт этиловый, эфир диэтиловый, глицерин, полиэтиленоксид, жирные масла, бензилбензоат, этилолеат, диметилсульфоксид, пропиленгликоль и др.). К ним предъявляют определенные требования, изложенные в соответствующих ФС: содержание примесей; прозрачность; окраска; pH среды; вязкость; токсичность и др. Особенно строгие требования разработаны к ЛП для инъекций (в частности, обязательным является испытание на отсутствие в них пирогенных веществ, вызывающих повышение температуры организма).

Все субстанции, вспомогательные материалы и ГЛС должны проверяться на содержание тех растворителей, которые могут в них присутствовать. Общая ФС «*Остаточные количества органических растворителей*» (ГФ РБ, т. I, разд. 5.4) устанавливает предельное содержание растворителей, которое может присутствовать в субстанциях, ВВ и ГЛС в результате производственного процесса. При этом остаточные растворители разделены по степени возможного риска для здоровья человека на несколько классов:

1) растворители, использование которых нужно избегать (известные или предполагаемые канцерогены для человека; растворители, опасные для окружающей среды);

2) растворители, использование которых нужно ограничивать (могут вызывать необратимые эффекты, такие как нейротоксичность или тератогенность);

3) малотоксичные растворители.

Если при производстве разрешено использование растворителя первого класса, то его предельное содержание должно устанавливаться в частной ФС. Обычно частные ФС не включают тесты по контролю остаточных растворителей, относящихся ко второму классу, так как применяемые растворители могут меняться в зависимости от производителя (эта информация должна приводиться в регистрационном досье). Если используются растворители третьего класса, то для контроля их содержания можно применять тест «Потеря в массе при высушивании» или тест, указанный в частной ФС. Этот тест является обязательным, если для растворителей третьего класса обосновано и разрешено предельное содержание более 0,5 %.

Среди весьма большого количества жидкостей, используемых в качестве растворителей в аптечном способе изготовления ЛС, наибольшее значение имеют *вода очищенная, вода для инъекций, спирт этиловый, эфир диэтиловый, глицерин, вазелиновое масло* и др. Далее приведены некоторые характеристики указанных растворителей и их соответствие требованиям, предъявляемым к растворителям, которые непосредственно используют при изготовлении ЛС в заводских и аптечных условиях.

**Вода.** Известно, что питьевая вода всегда содержит примеси растворенных в ней различных химических соединений и поэтому непригодна для изготовления ЛС. Растворы ЛВ для наружного и внутреннего применения готовят только с использованием *очищенной воды*. Этот термин был введен в отечественную фармацевтическую практику во второй половине 1980-х гг. в соответствии со сложившимися к тому времени международными фармакопейными стандартами на воду. Так, в статье «Вода очищенная» фармакопеи США указаны методы получения воды (дистилляция, обратный осмос, ионообменный способ и др.), а также ее регламентированные физико-химические и другие показатели качества, которые являются одинаковыми для всех использованных методов. Поэтому было принято решение не разрабатывать на очищенную воду одного и того же качества разные ФС, а по аналогии с фармакопеей США предусмотреть в ГФ единую ФС «*Вода очищенная*». С учетом названия статьи в разделе «Описание» дополнительно должны быть указаны методы получения очищенной воды. Поэтому включенная в ГФ РБ частная ФС «Вода очищенная» (ГФ РБ, т. II, с. 99) позволяет разрабатывать и эксплуатировать на фармацевтических предприятиях, в аптеках, медицинских учреждениях различную аппаратуру для получения воды.

В ФС «*Вода для инъекций*» (ГФ РБ, т. II, с. 95) по аналогии с фармакопеей США и в связи с возросшими требованиями к качеству инъек-

ционных ЛП введен раздел «Механические включения», согласно которому вода должна быть свободна от видимых механических включений. Формулировка раздела «Хранение» также соответствует международным стандартам и требует хранить воду для инъекций в закрытых емкостях, защищающих воду от механических включений и микробного загрязнения. Кроме того, вода для инъекций должна не только выдержать приведенные в ФС испытания, но и быть апиrogenной.

**Спирт этиловый** (ГФ РБ, т. II, с. 295). Соответствующими стандарту являются: спирт этиловый 96 %, а также приготовленные из него смешиванием с водой очищенные растворы спирта этилового 95 %, 90, 80, 70, 60, 40 % (ГФ РБ, т. II, с. 300). Спирт этиловый является прекрасным растворителем для большой группы ЛВ: эфирных масел, органических кислот, смол, иода и т. д. Он легко смешивается с другими растворителями (водой, глицерином, эфиром диэтиловым, хлороформом и др.). При смешении спирта с водой смесь разогревается и уменьшается ее объем по сравнению с суммой объемов, составляющих смесь (явление контракции). Это явление необходимо учитывать при приготовлении водно-спиртовых растворов и проводить всякий раз предварительные расчеты по соответствующим формулам или с использованием специальных таблиц, имеющихся в ГФ РБ.

Как растворитель спирт этиловый находит широчайшее применение в ФХ в основном для приготовления растворов для наружного и внутреннего использования, а в ряде случаев — для приготовления инъекционных ЛС. В связи со значительной зависимостью растворяющей способности спирта от процентного содержания абсолютного (безводного) спирта в растворе при использовании водно-спиртовых растворов необходимо всегда определять это содержание. Оно обычно выражается в процентах по массе, где указывается содержание безводного спирта (в граммах) в 100 г спиртового раствора, или в процентах по объему, показывающих содержание абсолютного спирта (в миллилитрах) в 100 мл спиртового раствора.

В физиологическом отношении спирт является далеко не индифферентным ВВ, что следует иметь в виду при его использовании. Бактериостатическое и бактерицидное действие спиртовых растворов проявляется начиная с 15–20 %, что позволяет применять их в целях дезинфекции аптечной посуды, хирургического инструментария, рук и т. д.

В фармакологическом отношении спирт является представителем группы веществ наркотического действия. С биофармацевтической точки зрения необходимо учитывать возможное взаимодействие спирта с компонентами ЛФ и существенное влияние на процессы абсорбции ЛП при любых способах введения. Последнее обстоятельство может существенным образом изменить характер кинетики ЛВ в присутствии спирта,



изменить их биологическую доступность, а следовательно, и терапевтическую эффективность. Назначение внутрь некоторых ЛВ в виде спиртовых растворов в одних случаях характеризуется резким усилением процессов абсорбции, в других — снижением их интенсивности.

Растворы спирта этилового любой концентрации следует хранить в хорошо закупоренных стеклянных бутылках (для предупреждения испарения), в прохладном месте, вдали от огня.

**Эфир** (ГФ РБ, т. III, с. 696). Это бесцветная, легкоподвижная летучая жидкость своеобразного запаха и вкуса, хорошо смешивается с различными веществами (спиртом, жирными и эфирными маслами).

Использование эфира как растворителя требует соблюдения ряда предосторожностей вследствие легкой воспламеняемости вещества и взрывоопасности его паров.

В фармацевтической практике применяют только эфир, соответствующий фармакопейным требованиям по чистоте и окраске. В качестве вспомогательного вещества эфир используют в самых различных процессах: при извлечении, растворении, облегчении измельчения ряда твердых ЛВ и т. д., а также при изготовлении ЛФ.

Эфир следует хранить в склянках оранжевого стекла, в прохладном месте, защищенном от света и открытого пламени.

**Масла** *анисовое, апельсиновое, касторовое, кокосовое, кукурузное, лавандовое, лимонное, мяты перечной, подсолнечное* и др. (ГФ РБ, т. II). Это жидкие при комнатной температуре, прозрачные вязкие жидкости. Масла, используемые для изготовления инъекционных ЛС, должны строго соответствовать требованиям ГФ относительно наличия примесей, величины кислотного числа, прозрачности, плотности и других показателей качества. В маслах хорошо растворяются различные препараты: ментол, камфора, некоторые соли ртути(II), фенол, фенилсалицилат, алкалоиды-основания, эфирные масла и т. д.

Применение в качестве ВВ (растворителей, формообразователей и т. д.) масел может вызвать изменение стабильности ЛС, а также его фармакокинетики. Как правило, в присутствии масел замедляются процессы гидролитической деструкции ЛВ и скорость абсорбции в организме.

Масла следует хранить в металлических упаковках и в хорошо закупоренных стеклянных емкостях, заполненных доверху.

**Глицерин** (ГФ РБ, т. III). В медицинской практике применяют глицерин, содержащий, как правило, 12–16 % воды. Это бесцветная, прозрачная, не имеющая запаха вязкая жидкость сладковатого вкуса, обладающая выраженной растворяющей способностью в отношении значительного числа ЛВ. В глицерине хорошо растворяются танин, атропина сульфат, калия иодид, анестезин, гексаметилентетрамин, натрия гидрокарбонат, цинка сульфат, кислоты ацетилсалициловая, борная и т. д. Глицерин нерастворим

в жирных маслах, практически нерастворим в эфире, но смешивается во всех соотношениях с водой и спиртом этиловым. Обычно растворение ЛВ в глицерине ведут при нагревании на водяной бане (40–50 °С).

Глицерин весьма гигроскопичен и его сохраняют в широкогорлых плотно закрывающихся штангласах.

**Масло вазелиновое** (ГФ РБ, т. II, с. 229). Это бесцветная, без запаха и вкуса, прозрачная вязкая жидкость, являющаяся продуктом переработки нефти. Масло вазелиновое нерастворимо в воде и спирте, но хорошо смешивается с хлороформом, эфиром, жирными маслами (кроме касторового). В медицинской практике используют только масло вазелиновое специальной очистки, удовлетворяющее фармакопейным требованиям в отношении содержания возможных примесей (вода, твердый парафин, органические вещества, сульфиды и т. д.). Многие ЛВ (иод, фенол, тимол, камфора, иодоформ, кислота бензойная, основание атропина и т. д.) в различной степени растворяются в масле вазелиновом.

Масло вазелиновое практически не всасывается с поверхности кожи и слизистых оболочек и очень часто замедляет всасывание самых различных ЛВ. В медицинской практике вазелиновое масло применяют в качестве слабительного средства (для приема внутрь), а также для приготовления ряда ЛФ для наружного использования (капли, мази и т. д.).

Масло вазелиновое следует хранить в стеклянной таре, в защищенном от света месте.

**Диметилсульфоксид, димексид** (ГФ РБ, т. II, с. 112). В обычных условиях диметилсульфоксид (ДМСО) представляет собой бесцветную прозрачную жидкость со слабым специфическим запахом, напоминающим запах чеснока, имеет жгучий вкус. ДМСО неограниченно смешивается с водой, при этом температура раствора значительно повышается. ДМСО обладает высокой растворяющей способностью, в нем легко растворяются многие ЛВ, в частности пенициллин, левомецетин, норсульфазол, бутадигон, фуразолидон, фурагин, кислота ацетилсалициловая, гидрокортизон, различные красители, пигменты и др.

В диметилсульфоксидных растворах могут существенно меняться стабильность ЛВ и его абсорбционные свойства. ДМСО обладает высокой проникающей способностью, поэтому резко ускоряет всасывание многих ЛВ неповрежденной кожей и слизистыми оболочками. Вследствие этого нередко меняется не только фармакокинетика ЛС, но может наблюдаться и потенцирование их действия. Однако способность ДМСО легко проникать через кожу таит в себе опасность для организма, так как он может увлечь с собой токсичные вещества. Этим же путем в организм могут попадать примеси, находящиеся в ДМСО.

ДМСО обладает разнообразной биологической активностью. Поэтому его применению в ЛС должно предшествовать тщательное биофарма-

цевтическое исследование. ДМСО — малотоксичное вещество: величина среднелетальной дозы  $LD_{50}$  для различных видов животных при приеме с пищей лежит в пределах 2–12 г на 1 кг живого веса. Он обладает противовоспалительным и антимикробным действием, эффективен в качестве болеутоляющего средства. За рубежом ДМСО используют как мочегонное средство, а также в качестве успокаивающего средства и компонента, усиливающего действие других ЛВ. Для ДМСО установлены радиопротекторные свойства (защита от радиации), он оказался хорошим средством для консервации крови и тканей. Например, кровь может храниться в ДМСО при  $-85^{\circ}\text{C}$  и даже при  $-4^{\circ}\text{C}$  срок ее годности составляет не менее 20 суток.

Растворитель необходимо хранить при комнатной температуре, в плотно закрытой упаковке, тщательно защитив от прямого солнечного света.

**Бензилбензоат** (ГФ РБ, т. III, с. 182). Бесцветная маслянистая жидкость, которая имеет легкий аромат и довольно резкий вкус. Растворитель хорошо смешивается с жирными маслами, спиртом этиловым и медицинским эфиром, однако плохо растворяется в воде и глицерине. В бензилбензоате хорошо растворяются многие ЛС, которые трудно или совсем нерастворимы в обычно используемых растворителях (амид кислоты липоевой, тетурам). Если строго соблюдаются определенные условия, то после смешивания растворов этих ЛП в бензилбензоате с другими растворителями (чаще с жирными маслами) полученные смеси сохраняют свою стабильность. Бензилбензоат в настоящее время разрешен в качестве компонента сложного растворителя для приготовления некоторых инъекционных ЛС.

Условия хранения бензилбензоата — в плотно закупоренной таре, в защищенном от действия света месте.

**Пропиленгликоль** (ГФ РБ, т. II, с. 246). Растворитель представляет собой прозрачную, вязкую, бесцветную жидкость со сладковатым вкусом. Он хорошо смешивается со спиртом этиловым, водой и не смешивается с жирными маслами; его используют для приготовления инъекционных растворов. Пропиленгликоль способен влиять на стабильность ЛВ, а также на процесс их всасывания.

Вследствие высокой гигроскопичности пропиленгликоль рекомендуется хранить только в плотно закрытой таре.

### **6.1.3. Основные принципы выбора растворителей для синтеза лекарственных веществ и приготовления лекарственных форм**

Для успешного проведения синтеза ЛВ в растворе или приготовления соответствующей ЛФ очень важно соблюдать общие принципы, позволяющие управлять растворением, поскольку плохая растворимость

компонентов лекарственного средства и условия, уменьшающие ее, могут быть причиной физико-химической несовместимости компонентов в ЛП. (Способность преодоления несовместимости с учетом растворимости веществ рассматривается в п. 6.4.).

Следует отметить, что и до сих пор алхимическое правило *similia similibus solventur* (подобное растворяется подобным) является едва ли не самым полезным физико-химическим обобщением на качественном уровне зависимости растворимости от химической природы компонентов раствора. Растворимость тем выше, чем сильнее взаимодействие между компонентами раствора. Вот почему полярные и неполярные растворители лучше растворяют вещества с аналогичным видом химической связи. Существенное значение в этом взаимодействии имеет химическое строение компонентов системы, особенно природа функциональных групп.

Для создания оптимальных условий, обеспечивающих растворимость веществ в синтезе или при изготовлении ЛФ, следует учитывать возможность протекания реакций, в которых растворитель может участвовать как реагент.

*К самопроизвольным процессам, вторичным по отношению к растворению*, в основном относятся следующие:

- комплексообразование;
- сольватация;
- окислительно-восстановительные реакции;
- гидролиз;
- коллоидообразование.

Вторичные процессы способны изменить химическую природу (состав) компонентов раствора, что может вызвать отрицательные последствия как для реализации направленного синтеза вещества, так и для обеспечения стабильности соответствующего ЛС. Поэтому в каждом конкретном случае необходимо выявлять процессы, ограничивающие термодинамическую устойчивость веществ в растворе.

И хотя в фармацевтической практике воду используют как один из самых физиологически индифферентных растворителей, что подчеркивается в специальной литературе, следует отметить ее высокую химическую реакционную способность: с участием воды реализуются практически все типы указанных выше вторичных процессов в растворе.

*Эффективность растворения твердых веществ можно существенно повысить*, используя их физико-химические свойства:

- выбирать аморфную или наиболее растворимую полиморфную модификацию;
- добавлять специально подобранный окислитель или восстановитель для перевода вещества в более растворимые соединения;
- вводить соответствующие лиганды (например, тартраты, кислоту этилендиаминтетрауксусную, краун-эфиры и др.);

- применять в малых количествах ПАВ для солюбилизации;
- создавать смешанную среду (например, соразтворителями могут быть вода, спирт, глицерин и др.).

В частности, для повышения растворимости оксипрогестерона капроната в масле используют смесь персикового масла и бензилбензоата, а растворимость левомецитина существенно возрастает в водном растворе гексаметилентетрамина по сравнению с водой. Следует отметить, что порошки, предназначенные для растворения при изготовлении ЛФ (например, калия перманганат, кислота борная, натрия гидрокарбонат), не измельчают, а в целях ускорения их растворения чаще используют нагретые растворители, если они не летучие и не разлагаются при нагревании.

Соблюдение общих принципов, повышающих растворимость твердых веществ, позволяет в определенной степени прогнозировать выбор оптимальной среды для синтеза. С этих позиций *растворитель можно рассматривать как средство управления химическим процессом, причем не менее эффективное, чем нагревание, электрический ток и др.*

При оценке жидкости как потенциального растворителя для получения лекарственной формы или в качестве среды для синтеза, как правило, учитывают следующие свойства:

- температурный интервал, в котором сохраняется жидкое агрегатное состояние;
- диэлектрическую постоянную;
- электрон-донорные или электрон-акцепторные свойства;
- способность к протолитическим реакциям;
- способность к самоионизации и ее степень.

Многообразие физических и химических свойств растворителей в сочетании с их значительным перечнем обуславливает необходимость использовать в практике синтеза *различные классификации растворителей*. Однако любая из классификаций является условной, так как обычно основана на одном характерном признаке растворителей.

*Системы классификаций растворителей по физическим свойствам* учитывают такие их параметры, как диэлектрическая проницаемость, вязкость, температура кипения, дипольные моменты молекул и др. Диэлектрическая проницаемость ( $\epsilon$ ) показывает, во сколько раз по сравнению с вакуумом ( $\epsilon = 1$ ) данная среда ослабляет взаимодействие между точечными электрическими зарядами. Наиболее важные для практики растворители можно расположить соответственно увеличению диэлектрической проницаемости (табл. 6.1).

Установлено, что жидкости, имеющие  $\epsilon > 10$ , как правило, являются хорошими растворителями преимущественно для полярных веществ.

Не менее полезны для практики классификации растворителей, основанные на их химических свойствах, среди которых необходимо выделить следующие:

- с учетом полярности молекул жидкостей и способности их сольватировать растворимые вещества;
- по наличию в молекуле растворителя атома или группы атомов, способных выполнять функции доноров (основные) или акцепторов (кислотные) электронов.

Таблица 6.1

**Диэлектрическая проницаемость некоторых растворителей**

Растворитель	$\epsilon$	Растворитель	$\epsilon$
Гексан	1,8	Уксусная кислота	6,2
Керосин	2,0	Пиридин	12,0
Диоксан	2,0	Аммиак жидкий	17,0
Парафин	2,2	Спирт изопропиловый	26,0
Углерод четыреххлористый	2,24	Этилацетат	27,8
Бензол	2,3	Спирт метиловый	31,8
Тетрахлорэтилен	2,46	Этиленгликоль	41,2
Сероуглерод	2,65	Глицерин	56,2
Масло оливковое	3,0	Вода (100 °C)	55,1
Эфир этиловый	4,3	Вода (20 °C)	80,4
Масло касторовое	4,6	Вода (10 °C)	84,3
Хлороформ	5,2	Метилацетамид	187,0
Спирт изоамиловый	5,7		

*Если выбор растворителя для синтеза или приготовления ЛФ проводится без учета полярности растворителя и растворяемого вещества, а также их концентрации, то в растворе возможны нежелательные побочные процессы, ухудшающие качество продукта синтеза или ЛФ.* Например, растворимое вещество — соль — сильный электролит, в концентрированном растворе которого образуются ионные пары с большим дипольным моментом. Вследствие значительного диполь-дипольного взаимодействия возникают агрегаты. Если для растворения такого вещества используют растворитель с малой полярностью, то размеры и сложность этих агрегатов могут возрастать, приводя в конце концов к формированию микрокристалликов соли и нарушению однородности системы, т. е. образованию осадка.

Экспериментальные данные, полученные в 1990-е гг., убедительно показали, что так называемые полярные взаимодействия между разнородными молекулами в растворе определяются в большинстве случаев не взаимодействием диполей, а кислотно-основным взаимодействием.

Наличие в молекуле растворителя атома или группы атомов, притягивающих электронную пару, позволяет отнести его к группе *акцепторных растворителей*. *Донорные растворители* способны передавать другим соединениям в полное или частичное владение электронную пару. Разнообразие таких растворителей определяется относительно большим числом элементов, атомы которых могут выступать в роли доноров электронов (O, N, S, P). Известно, что чем сильнее взаимодействие между компонентами раствора, тем эффективнее растворение. Поэтому донорные растворители лучше растворяют вещества акцепторной природы, и наоборот.

Роль химических кислотно-основных взаимодействий, определяющих растворимость веществ кислотной природы в растворителях основной природы и наоборот, можно проиллюстрировать следующим примером. Известно, что многие ЛС используют на практике в виде солей щелочных металлов. Поскольку при переходе от катиона  $\text{Li}^+$  к катиону  $\text{K}^+$  существенно ослабевают кислотные свойства, то в растворителе основной природы (например, бензилбензоате или ДМСО) растворимость солей лития будет выше, чем солей натрия и тем более калия.

Связь растворимости с химическим взаимодействием особенно наглядно проявляется в системах с комплексообразованием.

Для приближенной количественной оценки возможности донорно-акцепторных (кислотно-основных) взаимодействий между компонентами раствора, а следовательно, и эффективности растворения используют так называемые донорные и акцепторные числа.

*Донорное число* (мера основности) — энергия, выделяющаяся при смешивании 1 моль растворителя с 1 моль сильной апротонной кислоты (сурьмы(V) хлорида).

*Акцепторное число* (мера кислотности) — химический сдвиг сигнала  $31\text{P}$  в ЯМР-спектрах растворов оксида триэтилфосфина в данном растворителе.

Донорные и акцепторные числа растворителей, которые часто используют в синтезе различных веществ, а некоторые из них — для приготовления ЛФ приведены в табл. 6.2. Но поскольку шкалы этих чисел основаны на совершенно различных признаках, их нельзя использовать для сравнительной оценки кислотных и основных свойств одного вещества. *В ряду веществ можно сопоставлять либо кислотные, либо основные свойства.*

Значения этих чисел учитывают при составлении смешанных растворителей с определенными физико-химическими характеристиками для препаративных целей. Например, среда должна быть как можно более основной, а значение диэлектрической постоянной  $\epsilon$  — соответствовать интервалу 20–25. Если трудно или невозможно подобрать в справочниках индивидуальный растворитель с такими характеристиками, то можно использовать так называемый принцип «коктейля»: растворитель с высоким донорным числом (например, гексаметапол с  $\text{DN} = 39$  и  $\epsilon = 30$ )



Таблица 6.2

**Донорные и акцепторные числа растворителей**

Растворитель	Донорное число (DN)	Акцепторное число (AN)
Диметилсульфоксид	26,6	16,0
Диоксан	14,8	10,8
Гидразин	44,0	—
Спирт этиловый	19,2	37,1
Нитробензол	4,4	14,8
Ацетонитрил	14,1	18,9
Уксусная кислота	—	52,9
Вода	18,0	54,8

смешивается с индифферентным (т. е. не обладающим сольватирующей способностью) растворителем с низкой  $\epsilon$  (например, с циклогексаном с  $\epsilon = 2$ ) в таком соотношении, чтобы  $\epsilon$  смеси была равна требуемой величине.

Практическая полезность данного приема может быть проиллюстрирована примером управления свойствами не только растворов, но и других систем, отличающихся от растворов микрогетерогенностью и степенью дисперсности твердой фазы, распределенной в жидкой среде (в частности, суспензий минеральных порошков в неводных средах). Возможность такого направленного воздействия на дисперсные системы весьма актуальна для фармацевтической практики, связанной с приготовлением и стабилизацией соответствующих ЛФ. Ниже приведен ряд твердых неорганических веществ, широко используемых в фармацевтической химии в качестве лекарственных и вспомогательных веществ, которые расположены по убыванию силы кислотных центров на их поверхности:



Существует определенная связь между стабильностью суспензии и кислотно-основными функциями ингредиентов. Так, суспензии веществ с кислотной природой поверхности (каолин,  $\text{TiO}_2$ ), как правило, обладают более высокой устойчивостью в основных средах (в жидкостях с более высокими донорными числами). Для них характерны относительно высокие значения времени полного оседания суспензий и минимальные скорости седиментации. Для суспензий веществ с основной природой поверхности ( $\text{ZnO}$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{MgO}$ ) наблюдают обратную картину: их устойчивость в большинстве случаев выше в средах кислотной природы. Вещества со слабо выраженной кислотностью или основностью (цеолит NaX,  $\text{BaSO}_4$ ) образуют нестабильные суспензии независимо от кислотно-основных

свойств дисперсионной среды. Весьма низкой стабильностью обладают суспензии порошков в нейтральных жидкостях, несмотря на различную химическую природу поверхности частиц.

Таким образом, из тех параметров жидкостей, с которыми может быть скоррелирована диспергирующая активность растворителей и седиментационная устойчивость суспензий на их основе, наиболее важными являются донорные и акцепторные числа, которые характеризуют их кислотно-основные функции.

Выбор оптимальной среды для системы описанным выше способом осложняется необходимостью *учитывать при смешивании растворителей одновременные изменения других свойств среды*. Однако взаимозависимость регулируемых параметров обуславливает *универсальность такого подхода, так как обращение к смешанным растворителям позволяет управлять не только сольватоактивностью, полярностью, но и другими свойствами среды для синтеза (летучестью, электропроводностью, температурой кипения, вязкостью и др.)*. Например, использование в синтезе или для приготовления ЛФ неводных растворителей с неправильно подобранной летучестью может привести к значительным потерям растворителя из-за его испарения и нежелательному увеличению концентрации веществ в растворе. А эти процессы могут, в свою очередь, вызвать существенное изменение свойств синтезируемого продукта или изготавливаемого ЛП.

Обеспечение оптимальной концентрации компонентов раствора в синтезе за счет рационального выбора растворителя важно для получения максимального выхода продукта. В связи с этим еще раз следует подчеркнуть роль такого процесса, как комплексообразование в растворе для повышения концентрации реагентов.

Интенсивное развитие химии неводных растворов в последние несколько десятилетий позволило сделать растворители эффективным средством управления следующими химическими процессами в растворе:

- гомо- и гетеромолекулярной ассоциации;
- ионизацией и диссоциацией;
- кислотно-основными взаимодействиями;
- реакционной способностью;
- комплексообразованием;
- получением безводных соединений;
- подавлением гидролиза;
- солевым эффектом;
- дифференцированием силы кислот и оснований.

Следует отметить, что управление некоторыми из этих процессов важно не только для синтеза веществ, приготовления ЛФ, но и для проведения фармацевтического анализа. Яркими примерами достижений в области фармацевтического синтеза, которые стали возможны благо-

даря использованию различных растворителей и смешанных сред на их основе, являются *получение различных полиморфных модификаций веществ, управление их дисперсностью, однородностью, морфологией, получение ультрадисперсных веществ, необычных комплексов* и др. Значение этих продуктов синтеза для решения проблем фармацевтической химии трудно переоценить. Этот материал рассматривается в соответствующих разделах пособия, а здесь ограничимся лишь одним характерным примером. К фармакопейному ЛП бария сульфату, предназначенному для медицинских целей (рентгеноскопии и детоксикации), предъявляют определенные требования по степени дисперсности, наличию растворимых примесей солей бария и др. Поэтому при получении препарата важно учитывать, что из разбавленных водных растворов бария сульфат всегда осаждается в виде кристаллического продукта, а из водно-спиртового раствора, в котором растворимость соли намного ниже, — в виде коллоидного раствора или аморфного осадка. Если дисперсность и растворимость осадка не соответствуют определенным требованиям, на его основе невозможно будет получить ЛП фармакопейного качества.

#### **6.1.4. Применение неводных растворителей для стабилизации и пролонгирования действия лекарственных средств**

Кроме указанных выше областей применения в фармацевтической химии, растворители — весьма *эффективное средство стабилизации ЛС*. Для этого обычно используют малополярные жидкости (пропиленгликоль, бензилбензоат и др.), с помощью которых создают смешанные (вода + растворитель) среды, где практически полностью подавлен такой нежелательный при хранении ЛС процесс, как гидролиз активных субстанций или ВВ.

Неводные растворители оказались перспективными для получения ЛС с пролонгированным действием в виде масляных растворов и микрокристаллических суспензий для инъекций. Их действие основано на замедленном всасывании и поступлении активных веществ в кровь и в другие биологические жидкости.

*В масляных растворах* в качестве растворителей используют растительные масла (персиковое или миндальное), а скорость всасывания вещества зависит от вязкости раствора: чем она выше, тем медленнее происходит процесс всасывания.

*Микрокристаллические суспензии* готовят по следующему принципу: растворимые в воде вещества суспендируют в неводных растворителях, а нерастворимые в воде — в водных растворах. Такие ЛП обеспечивают содержание активного вещества в крови от нескольких часов до нескольких недель и более. Например, известны препараты инсулина, антибиотиков,

вакцин, позволившие резко сократить число частых и болезненных инъекций. Для увеличения эффекта пролонгирования суспензии наряду с активным веществом и растворителем могут содержать определенные добавки, увеличивающие вязкость среды (для водных суспензий — желатина, карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон; для масляных — воск, соединения алюминия).

Микрокристаллическую суспензию можно получить и непосредственно в тканях живого организма, вводя в них ЛВ в виде раствора. *Такой способ применяется только для нерастворимых в воде веществ.* Для получения ЛП готовят раствор ЛВ, близкий к насыщению в смеси воды для инъекций и какого-либо смешивающегося с водой неводного растворителя. После внутримышечного введения этого раствора в тканях происходит его разбавление тканевыми жидкостями, в результате чего растворимость ЛВ уменьшается и оно образует высокодисперсную суспензию. В качестве добавок к воде для инъекций при получении таких препаратов используют пропиленгликоль и др. В описанной выше форме применяют стероидные гормоны.

### **6.1.5. Использование растворителей в дизайне лекарственных средств. Эффект сверхмалых доз**

Многие современные разработки новых ЛС и методов их введения в организм связаны с использованием растворителей. Основная идея, лежащая в основе современных методов дизайна, заключается в *усилении сродства (связывания) ЛВ к соответствующей мишени в организме.* Решение проблемы может быть достигнуто благодаря предварительному изучению области связывания (*binding domain*) между ЛВ и мишенью, а затем поиску способов модифицирования этого взаимодействия с целью повысить энергию связывания. Однако до недавнего времени большинство задач в этой области исследований связывалось лишь с прямыми взаимодействиями между ЛВ и соответствующей областью мишени и с их оптимизацией. Обычно различают два основных типа этих взаимодействий: ван-дер-ваальсово (дисперсионное) и между комплементарными функциональными группами. Схематически они показаны на рис. 6.1, а, б.

Вариант «а» относится к взаимодействию типа «ключ — замок», поскольку в нем реализуется геометрическое соответствие между ЛВ и его мишенью; в этом случае максимальный вклад вносит ван-дер-ваальсово взаимодействие. В варианте «б» максимальное взаимодействие достигается за счет комплементарных функциональных групп на поверхностях мишени-протеина (Р) и ЛВ (L).

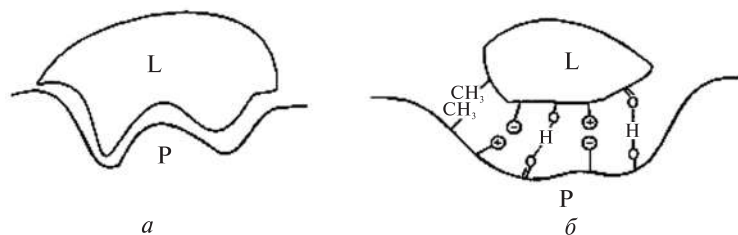


Рис. 6.1. Схематическое изображение связывания лиганда L и мишени P без участия растворителя:

*а* — ван-дер-ваальсово взаимодействие;

*б* — взаимодействие между комплементарными группами

Увеличение сродства ЛВ и мишени и усиление вследствие этого терапевтического действия ЛС достигалось ранее преимущественно за счет модифицирования функциональных групп непосредственно в области связывания PL.

Основная идея нового подхода, направленного на улучшение существующей парадигмы в дизайне ЛС, связана с поиском и выявлением специфических, индуцированных растворителем взаимодействий, которые могли бы значительно повышать сродство между ЛВ и мишенью. Влияние растворителя на это взаимодействие учитывалось в определенной степени и ранее, но лишь в связи с так называемыми гидрофобными взаимодействиями, которые затрагивали только группы непосредственно из области связывания. Но оказалось, что они представляют лишь часть взаимодействий, в которых может участвовать растворитель. Новый подход заключается в том, что рассматривается участие растворителя в тех взаимодействиях в системе «ЛВ — мишень», которые обусловлены не функциональными группами в области связывания, а подходящими по химической природе для взаимодействия друг с другом группами в молекуле растворителя и на участках молекул P и L вне области их связывания. Такие взаимодействия определяют как специфические. Схематически их место в системе «ЛВ — мишень» показано на рис. 6.2, иллюстрирующем варианты возникновения водородной связи молекулы растворителя как с ЛВ, так и с мишенью вне области связывания PL.

Благодаря участию молекулы растворителя — воды — осуществляется опосредованное растворителем связывание между функциональными группами молекул P и L вне области связывания, и таким образом расширяется сфера взаимодействий между мишенью и ЛВ, обуславливающих рост терапевтической активности последнего. Такие специфические взаимодействия с участием молекул растворителя установлены в настоящее

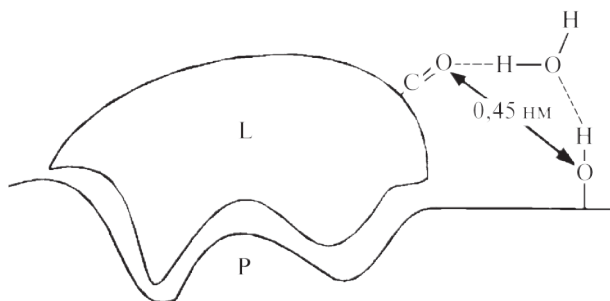


Рис. 6.2. Схематическое изображение связывания лиганда L и мишени P с участием молекулы растворителя (воды)

время для комплексов некоторых протеаз и тромбина с соответствующими ингибиторами их активности, а также отдельных ЛС, связывающихся с ДНК (*нетропсин* и др.).

За последнее десятилетие опубликовано немало экспериментальных данных, свидетельствующих о *значительных эффектах очень низких концентраций* (доз) БАВ —  $10^{-12}$ – $10^{-17}$  моль/л ( $10^{-7}$ – $10^{-12}$  мг/кг) и ниже, действие которых нельзя объяснить прямым взаимодействием молекул активного вещества и его мишени. Активность известных ЛС и ядов может быть объяснена с рассмотренных выше позиций обычной рецепции в растворе только для концентраций не ниже  $10^{-11}$  моль/л: «концентрация» клеточных рецепторов в ткани составляет около  $10^{-9}$  моль/дм<sup>3</sup> (т. е. в 1 дм<sup>3</sup> ткани содержится  $10^{-9}$  моль или  $6 \cdot 10^{14}$  рецепторов), а влияние активного вещества будет заметным, если его молекулы взаимодействуют хотя бы с одним из ста рецепторов. Проявления биологических воздействий, обнаруженных для концентраций меньше  $10^{-11}$  моль/л, получили название *эффекта сверхмалых доз* (СМД). Его изучение охватывает весьма широкий спектр воздействующих факторов: противоопухолевые и антиметастазные ЛП, ингибиторы и стимуляторы роста растений, нейротропные ЛП разных классов, гормоны, адаптогены, иммуномодуляторы, детоксиканты, антиоксиданты, радиозащитные ЛП и др. Действие СМД отмечено на всех уровнях биологической организации — от макромолекул до животных и растительных организмов. Но далеко не каждое вещество биологически активно в СМД. Оказалось, что нередко действие СМД проявляется опосредованно через влияние на эффекты других веществ.

Установлены некоторые особенности эффекта СМД. Так, при переходе от обычных концентраций к СМД для некоторых веществ обнаруживается «мертвая зона», в которой эффект вещества не про-

является; в большом интервале СМД эффект может не зависеть от концентрации, а иногда меняется знак эффекта «стимуляция — ингибирование» или наоборот (в частности, некоторые противоопухолевые ЛП в определенном интервале концентраций способствуют ускорению роста опухолей).

Для разработки новых и повышения эффективности уже используемых ЛС очень важно обнаруженное в области СМД своеобразное расслоение эффектов БАВ, когда одни сохраняются, а другие пропадают. Если сохранится основное действие ЛВ и пропадут нежелательные побочные эффекты, то резко повысится эффективность многих ЛС. Например, для противоопухолевых ЛС этот подход может обеспечить избирательное повреждающее действие на опухоль при отсутствии токсической реакции со стороны нормальных тканей организма. Исследования в этом направлении уже проходят на уровне клинических испытаний некоторых известных ЛП (например, адриамицина).

Попытки объяснить природу эффектов СМД находятся пока на уровне гипотез. Так, интерес к этой проблеме стимулирует исследования структуры воды и влияния на нее различных факторов. Предполагается, что при растворении веществ по методике, аналогичной приготовлению гомеопатических средств (т. е. последовательным разведением в 10, 100, 1000, 10 000 и более раз в сочетании со встряхиванием раствора), в водных растворах под влиянием БАВ происходит изменение структуры воды, которое соответствует особенностям молекулярной структуры БАВ. В частности, с этим связывают эффект воздействия на биомишень веществ, когда их концентрация на много порядков ниже константы диссоциации лиганд-рецепторного комплекса или концентрации белка, поскольку кластеры воды способны сохранять свою структуру и информацию о БАВ. Неслучайно биохимик Альберт Сент-Дьердь роль воды в жизни человечества определил следующим образом: «Удивительная многосторонняя реактивность воды увлекает нас на длинный путь к пониманию изумительно тонкого, совершенного устройства жизни и ее реакций».

Несмотря на неопределенность в установлении для БАВ механизмов действия СМД, уже сейчас вполне очевидна актуальность и перспективность этих научных результатов для разработки новых ЛС и методов лечения различных заболеваний. Но в истории фармацевтической химии и медицины можно найти немало примеров, когда от обнаружения эффекта до раскрытия механизма действия ЛВ проходят десятки лет, что не мешает успешному применению на практике таких ЛП (аспирин, нитроглицерин и др.).



## **6.2. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАКОНОМЕРНОСТЯХ ОБРАЗОВАНИЯ ТВЕРДОЙ ФАЗЫ В РАСТВОРЕ (общая характеристика)**

### **6.2.1. Особенности порошков как лекарственной формы. Основные принципы их получения, регламентируемые Государственной фармакопеей**

В научной литературе проблеме использования различных реакций в растворе для синтеза твердых веществ посвящено много работ. Сведения по этой проблеме содержатся в учебниках и в практикумах по химии. Однако до настоящего времени не существует всесторонне обоснованных принципов регулирования дисперсности, однородности, структуры, морфологии и других свойств кристаллов и некристаллических частиц, образующихся при синтезе в растворе. Разработка таких принципов имела бы большое значение не только в области собственно препаративной химии, но и в различных биомедицинских исследованиях, изучении проблем окружающей среды, создании новых технологий. Когда осаждение твердого вещества из жидкой среды является методом синтеза, разделения или очистки, его эффективность стремятся повысить. Если это процесс, которого следует избегать (например, патологическая минерализация тканей, накипь и др.), то создают условия, подавляющие его.

В ФХ твердые продукты осаждения из раствора используют для изготовления таких ЛФ, как порошки, таблетки, гранулы, капсулы, суппозитории, пилюли, драже, суспензии, мази и др.

Порошки относят к числу наиболее древних ЛФ, применявшихся еще около 3 тыс. лет до н. э. и не потерявших своего значения до сих пор. Более того, применяемые в форме высокодисперсных порошков ЛС, в том числе микронизированных и наноструктурированных, по своей эффективности превосходят все прочие твердые ЛФ и уступают лишь растворам.

Согласно фармакопейному стандарту (ГФ РБ, т. I, разд. 6: *Общие статьи на лекарственные формы и субстанции*), порошки — твердая ЛФ для внутреннего и наружного применения, обладающая свойством сыпучести. Среди характеристик ЛФ можно выделить следующие преимущества порошков:

- возможность сочетания в них активных субстанций и вспомогательных веществ, не совместимых в иных ЛФ;
- компактность;
- точность дозирования;
- простота фасовки и упаковки;
- сохранение оптимальной терапевтической активности высокодисперсными (менее 5 мкм) порошками даже после таблетирования.

Измельчение анальгетиков, антипиретиков, некоторых антибиотиков, сульфаниламидов и стероидных гормонов до микронизированного порошка (со 100–250 до 2–5 мкм) увеличивает терапевтическую активность в такой степени, что их дозу можно уменьшить в 2–3 раза.

Одним из свойств, осложняющих применение этой ЛФ, является постоянный контакт со слизистой оболочкой (рот, ЖКТ и др.) и риск повреждающего воздействия на нее. К недостаткам можно также отнести возможность отсыревания, уменьшение стабильности ЛС при чрезмерном диспергировании его твердых компонентов.

Общие принципы получения этой ЛФ регламентированы вышеуказанной общей ФС, при этом в фармацевтической практике учитывают следующие факторы:

- некоторые твердые ЛВ и ВВ изменяются под действием света, кислорода, углекислого газа, влаги, при нагревании или охлаждении (например, соединения железа(II), ртути(II), сульфиты, галогениды щелочных металлов);
- многие ЛП в виде порошков весьма гигроскопичны;
- вещества, содержащие кристаллизационную воду, часто ее теряют при хранении (например,  $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ );
- смешивание нескольких высокодисперсных твердых компонентов в виде порошков может вызвать их химическое взаимодействие или нежелательное изменение физических свойств смеси;
- порошки для присыпок обычно измельчаются до более высокой степени дисперсности по сравнению с препаратами для вдывания в нос и глотку, чтобы предупредить в последнем случае попадание частиц в трахею и бронхи;
- кристаллическую модификацию твердого ЛВ или ВВ часто труднее перевести при измельчении в однородный порошок, чем аморфное вещество.

Вероятность осложнения этими факторами процесса изготовления ЛС в значительной степени определяется тем, насколько оптимальными для данного ЛП являются такие характеристики твердых ЛВ и ВВ, как дисперсность, однородность, структура, морфология и др. Оптимизация характеристик компонентов ЛС имеет еще большее значение для обеспечения необходимой скорости и полноты их всасывания, биодоступности, терапевтического эффекта. В частности, выполнения этих требований достигают за счет повышения степени дисперсности частиц ЛВ и ВВ в процессе их синтеза, а также при дополнительном диспергировании твердой фазы, что приводит одновременно к увеличению площади поверхности частиц, называемой в фармацевтической химии *суммарной поверхностью* (табл. 6.3).

Таблица 6.3

**Суммарная поверхность и размер частиц, занимающих объем 1 см<sup>3</sup>**

Величина грани частиц, мкм	Число частиц в 1 см <sup>3</sup>	Суммарная поверхность частиц, см <sup>2</sup>
10 <sup>4</sup>	1	6
10 <sup>3</sup>	10 <sup>3</sup>	60
10 <sup>2</sup>	10 <sup>6</sup>	6 · 10 <sup>2</sup>
10	10 <sup>9</sup>	6 · 10 <sup>3</sup>
1	10 <sup>12</sup>	6 · 10 <sup>4</sup>
10 <sup>-1</sup>	10 <sup>15</sup>	6 · 10 <sup>5</sup>

Увеличение суммарной поверхности частиц приводит к росту поверхности их контакта с другими веществами и материалами, что значительно повышает способность порошков к взаимодействию с ними. Так, при контакте их с жидкостями резко возрастает скорость растворения (для растворимых веществ), улучшается распределение среди частиц других твердых веществ при смешивании, увеличивается абсорбция (всасываемость, усвоение) при контакте с резорбируемой поверхностью (слизистая оболочка ЖКТ, ткани и жидкости организма).

Высокодисперсные порошки меньше расслаиваются при дозировании, а при осмотре невооруженным глазом смеси таких веществ не обнаруживаются отдельные частицы ингредиентов, наличие которых, согласно требованиям ГФ, совершенно недопустимо.

Решение этих проблем практически невозможно без использования в фармацевтической препаративной химии общих принципов осаждения твердых веществ в растворах, которые рассмотрены далее.

### 6.2.2. Гомогенное и гетерогенное зародышеобразование и рост частиц твердой фазы

Образование твердой фазы может происходить в результате следующих процессов:

- кристаллизации веществ из пересыщенных растворов;
- химического осаждения, когда твердый продукт реакции является нерастворимым и реакция идет непосредственно на поверхности уже сформировавшейся частицы.

В последнем случае понятие пересыщения имеет только термодинамический смысл и некорректно использовать для характеристики системы определение «пересыщенный раствор», хотя ранее полагали, что во время реакции вначале образуется насыщенный или пересыщенный раствор и

лишь затем происходит выделение твердой фазы. Следует подчеркнуть, что при химическом осаждении такая последовательность стадий, когда до выделения твердой фазы образуется пересыщенный раствор, реализуется на практике довольно часто, но не всегда обязательно. Рассмотрим подробнее особенности каждого из двух процессов образования твердой фазы в растворе.

*Кристаллизация вещества*, т. е. выделение в твердую фазу уже сформировавшегося и находящегося в растворе продукта, может происходить только из пересыщенного раствора. Он находится в *метастабильном состоянии*, хотя при отсутствии центров кристаллизации система может оставаться гомогенной достаточно долго (даже несколько лет). Ширина метастабильной области зависит от природы осаждаемого вещества, т. е. от его химического состава и строения, а также от интенсивности перемешивания раствора: при активном перемешивании метастабильная область в общем случае сужается. Но если происходит превышение некоторой предельной концентрации (или *предельного пересыщения*), в растворе появляются мельчайшие твердые частицы — зародыши и система становится гетерогенной (рис. 6.3).

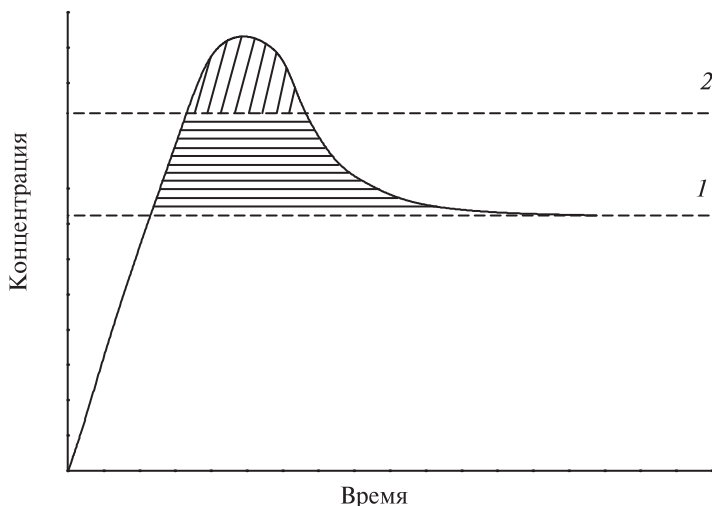




Рис. 6.3. Изменение концентрации осаждаемой твердой фазы в растворе до и после зародышеобразования: линия 1 соответствует растворимости твердой фазы при данной температуре; линия 2 — предельному пересыщению;

-  — область самопроизвольного зародышеобразования;
-  — область лимитируемого диффузией роста частиц

Предельное пересыщение, необходимое для образования осадка, может быть достигнуто следующими способами:

- осаждением вещества из раствора с помощью реагента-осадителя;
- политермической кристаллизацией (например, при охлаждении раствора);
- изотермической кристаллизацией (например, при испарении растворителя);
- введением в раствор веществ, уменьшающих растворимость осаждаемого вещества (одноименных ионов или веществ, связывающих молекулы растворителя).

Пересыщение можно характеризовать как *абсолютное*  $(x-x_0)$  или *относительное*  $(x-x_0)/x_0$ , а также использовать *коэффициент (степень) пересыщения*  $x/x_0$ , где  $x_0$  — растворимость или концентрация насыщенного раствора при данной температуре;  $x$  — концентрация пересыщенного раствора при данной температуре.

Формирование зародышей новой фазы происходит за определенный период времени (*индукционный*, или *латентный*), продолжительность которого может изменяться от долей секунд до нескольких лет и зависит от природы осаждаемого вещества, пересыщения, температуры, pH и др. Его не всегда удается наблюдать и достаточно сложно рассчитывать. Растворимость и предельное пересыщение также связаны с природой осадка и температурой раствора.

При осаждении твердой фазы следует учитывать, что в зависимости от режима введения осадителя характеристики осадка могут изменяться, в частности его дисперсность. Если после образования первых зародышей добавлять осадитель в количестве, не приводящем к превышению предельного пересыщения, то новые зародыши не образуются, а сформировавшиеся ранее будут расти. При таком режиме осаждения возможно образование крупнодисперсного вещества. Если же предельное пересыщение превышает многократно в процессе осаждения, то каждый раз будут появляться все новые и новые зародыши, рост которых не может быть обеспечен необходимыми компонентами. Дисперсность такого осадка будет достаточно высокой.

При прогнозировании возможной дисперсности осаждаемого вещества следует также учитывать, насколько значительно отличается его предельное пересыщение от растворимости. Например, бария сульфат используют в медицинской практике в качестве рентгеноконтрастного вещества. Поскольку его вводят в организм в больших дозах, то свойства строго регламентированы в частной ФС, и исследование зависимости его дисперсности от условий синтеза представляет весьма актуальную задачу. В водном растворе предельное пересыщение для соли бария больше растворимости приблизительно в 30 раз и превысить его весьма сложно,

поэтому осадок соли бария в этих условиях обычно кристаллизуется. В тех случаях, когда эти характеристики практически совпадают, осадок может быть аморфным, состоящим из множества мелких частиц.

*Таким образом, дисперсность осадков определяется условиями образования зародышей и роста частиц.*

*Образование зародышей* новой фазы изучено в различных системах: расплавах, растворах, газах. Установлено, что механизм этого процесса в различных системах имеет много общего, и прежде всего это появление в объеме исходной фазы поверхности раздела, которая ограничивает минимальное стабильное количество новой фазы, находящейся в равновесии со средой.

Образование зародышей может быть *самопроизвольным* (гомогенная нуклеация) и *индуцированным* (гетерогенная нуклеация). При гомогенной нуклеации зародыши появляются в результате скопления дозародышевых структурных образований (*ассоциатов*) под действием химических сил. При гетерогенной нуклеации ассоциаты диффундируют к инородной поверхности (затравке, примеси и др.) и адсорбируются на ней.

На практике в основном реализуется гетерогенный процесс, так как в растворе всегда присутствуют посторонние твердые частицы. Однако современные теоретические положения разработаны для спонтанного образования зародышей и основаны на *модели Гиббса* (появление капли в объеме пересыщенного пара). Тем не менее установлено, что эта модель может быть применена для описания осаждения твердых веществ.

*Особенности дозародышевых ассоциатов* в пересыщенных растворах:

- они находятся в неустойчивом равновесии с жидкой фазой;
- воспроизводят ориентацию кристаллической решетки, хотя ее устойчивость низкая;
- имеют большую удельную поверхность и характеризуются высокими значениями свободной энергии Гиббса;
- с ростом пересыщения все более мелкие образования становятся устойчивыми; увеличиваются их число и размеры.

С термодинамической точки зрения *критический зародыш* в гомогенной системе рассматривают как ассоциат определенного размера с максимальным поверхностным натяжением и энергией образования (рис. 6.4).

Размер критического зародыша ( $r$ ) связан со степенью пересыщения и другими характеристиками гомогенной системы следующим образом:

$$r = 2\sigma \cdot M / [\rho \cdot R \cdot T \cdot \ln(x/x_0)],$$

где  $\sigma$  — поверхностное натяжение;  $M$  — молярная масса осаждаемого вещества;  $\rho$  — его плотность.

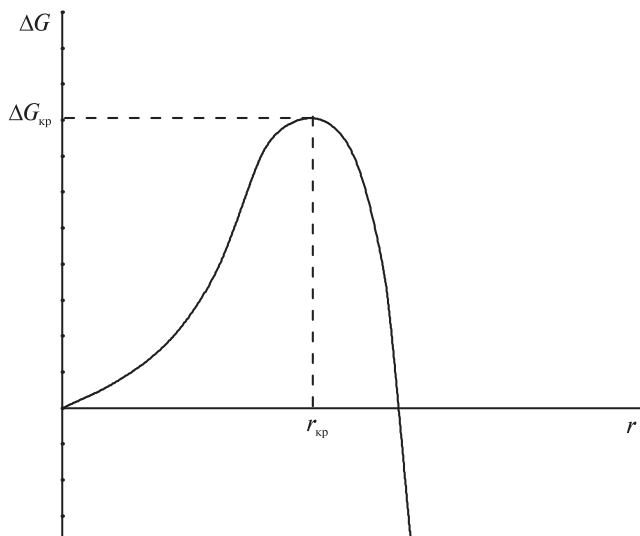


Рис. 6.4. Зависимость изменения  $\Delta G$  системы от размера частиц осадка ( $r$ )

В литературе описаны различные способы оценки размеров критического зародыша. В зависимости от природы осадка, выбранного подхода, соответствующих допущений значения этой величины могут отличаться на порядок и более. Но для многих веществ размер критического зародыша не превышает нескольких нанометров.

Скорость самопроизвольного образования зародышей также является функцией степени пересыщения:

$$J_{\text{теор}} = k \cdot \exp \cdot \{-a \cdot \sigma^3 / [\rho^2 \cdot T^3 \cdot \ln^2(x/x_0)]\},$$

где  $a$  — коэффициент, зависящий от формы частицы. Однако на практике для выражения этой функциональной зависимости используют более простое эмпирическое выражение:

$$J_{\text{эмп}} = k_1 \cdot (x - x_0)^n / x_0^n,$$

где  $n$  близко к 4.

При малых пересыщениях скорость самопроизвольного образования зародышей равна 0 и резко возрастает после достижения критического (предельного) пересыщения (рис. 6.5), т. е. в гомогенных системах этот процесс энергетически выгоден только при очень больших пересыщениях. Чем меньше энергия образования зародыша, тем вероятнее его возникновение. С этим связано преимущественное появление устойчивых



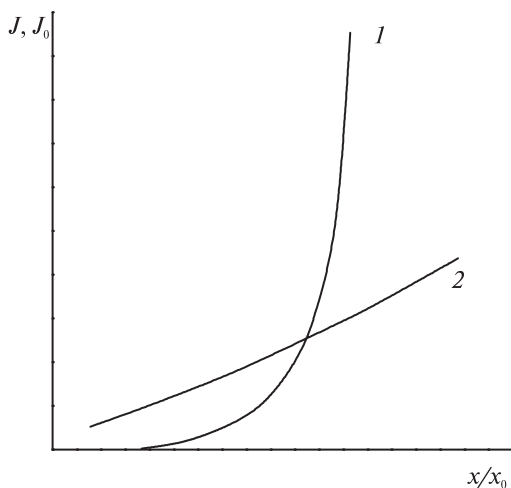


Рис. 6.5. Зависимость скоростей образования зародышей (1) и роста частиц (2) от степени пересыщения

зародышей на имеющихся в растворе примесях, заряженных частицах, затравках и др. Для гетерогенного образования зародышей  $(x/x_0)_{\text{гетероген}} < (x/x_0)_{\text{гомоген}}$ . Гетерогенное зародышеобразование при умеренных степенях пересыщения не удается уменьшить до нуля, как бы тщательно ни удаляли примеси из раствора. Например, при осаждении из водного раствора бария сульфата число образующихся частиц уменьшалось за счет удаления примесей (центров гетерогенного зародышеобразования) с  $10^7$  до менее  $10^2$  частиц/см<sup>3</sup>. Не исключена возможность существования активных агентов в процессе зародышеобразования, отличных по природе от твердых частиц. В частности, установлено, что небольшие количества кислоты этилендиаминтетрауксусной вызывают осаждение кальция фосфата из обычно устойчивых пересыщенных растворов. Аналогичный эффект отмечен для других лигандов, содержащих атомы азота, карбоксильные и гидроксильные группы. Механизм этого явления сужения области метастабильности осаждаемой фазы в присутствии примесей лигандов, в котором понижен энергетический барьер зародышеобразования, пока не установлен. Обычно в гетерогенных процессах на практике немало осложнений и проведение различных расчетов для этих систем представляет весьма непростую задачу.

*К факторам, способствующим образованию зародышей, можно отнести механические и другие возмущения в растворе, вызванные перемешиванием, встряхиванием, наложением ультразвукового, электрического,*

*магнитного поля, а также изменение температуры раствора или расплава.* На практике эти приемы следует использовать в тех случаях, когда осадок необходимо выделить в кристаллической форме, а процесс осаждения осложнен образованием вязких растворов, которые при охлаждении дают продукт в некристаллической форме. Последнее может возникнуть вследствие того, что к частицам твердой фазы в процессе осаждения иногда присоединяются олигомерные анионы, частицы с разной молекулярной массой и геометрической конфигурацией, что способствует образованию первоначального аморфного или стеклообразного продукта.

*Между числом, размером частиц и степенью пересыщения раствора относительно осаждаемой твердой фазы существует определенная связь.* Поскольку на практике осаждение из раствора, как отмечалось выше, проводят в присутствии примесей, то формирование частиц твердой фазы будет начинаться при значительно более низких пересыщениях, чем критическое пересыщение для гомогенного зародышеобразования, обусловленного химической природой осаждаемой фазы. Если оно не достигнуто, то при постепенном увеличении пересыщения число частиц в системе можно характеризовать следующим образом:

- оно возрастает до максимального числа зародышеобразующих частиц (в гетерогенных системах —  $10^6$ – $10^7$  частиц/см<sup>3</sup>), если при осаждении изменяется эффективность зародышеобразования на частицах примесей;
- уменьшается в незначительной степени по той же причине;
- практически не меняется.

В этих условиях размеры частиц с ростом пересыщения, как правило, увеличиваются, но иногда могут незначительно уменьшаться (рис. 6.6 и 6.7).

При достижении и превышении критического пересыщения гомогенного зародышеобразования в системе резко происходит рост числа частиц (на несколько порядков) и столь же заметное уменьшение их размеров. Небольшой рост частиц в дальнейшем в условиях высокого пересыщения обычно обусловлен их агрегированием (рис. 6.7).

В качестве примера рассмотрим щелочное осаждение магния гидроксида (его используют как антацидное и слабительное средство) из водных растворов различных концентраций. Отметим, что быстрое сливание и перемешивание компонентов обеспечивает практически мгновенное равномерное пересыщение в системе. Особенности осаждения изучали при низкой и высокой степени пересыщения.

При низком пересыщении осаждение твердой фазы происходит по следующим стадиям:

*ионы → полигидроксокатионы → гетерогенные зародыши → микрорекристаллы → индивидуальные частицы.*

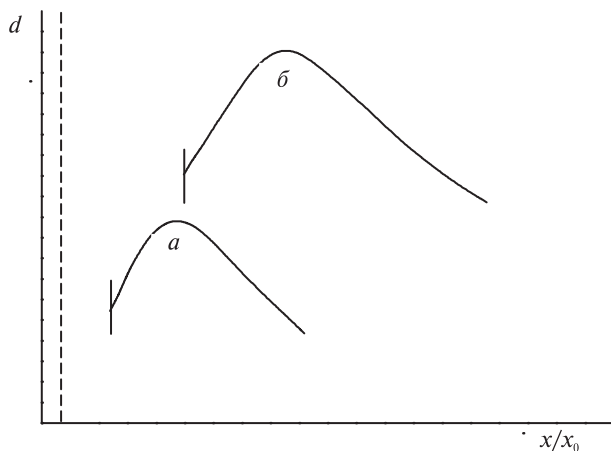


Рис. 6.6. Зависимость размера частиц твердой фазы в растворе от степени пересыщения (пунктирная линия соответствует растворимости твердой фазы, а вертикальные отметки у начала кривых — пределу метастабильности раствора):

*a* — вещество с низким поверхностным натяжением;

*б* — вещество с высоким поверхностным натяжением

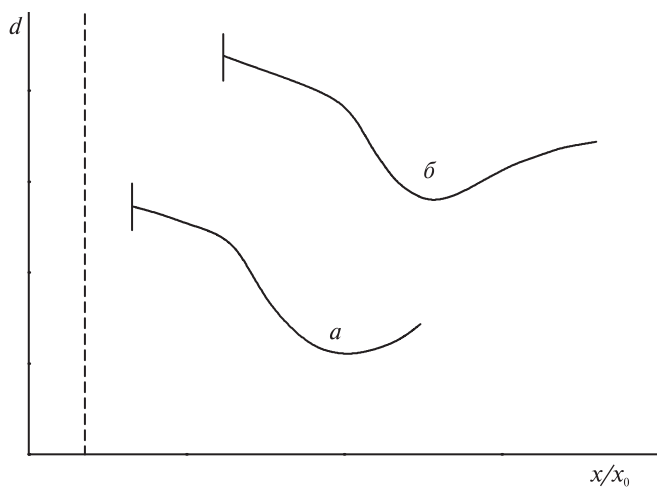


Рис. 6.7. Зависимость размера частиц твердой фазы в растворе от степени пересыщения для системы с различной эффективностью центров гетерогенного зародышеобразования (обозначения на схеме те же, что и на рис. 6.6)

В этой системе зародыши образуются путем «укладывания» катионов  $\text{MgOH}^+$  и конденсации полигидроксокатионов на гетерогенных гидратированных микрочастицах кремния(IV) оксида, которые являются примесными. При увеличении пересыщения в пределах этой области низких концентраций число зародышей уменьшается вследствие снижения эффективности гетерогенного зародышеобразования с ростом концентраций ионов  $\text{Mg}^{2+}$  и  $\text{OH}^-$ .

При высоком пересыщении происходит гомогенное зародышеобразование, которое осуществляется без микрочастиц кремния(IV) оксида и обнаруживается по значительно меньшему (на порядок) размеру частиц магния гидроксида:

*ионы → полигидроксокатионы → гомогенные зародыши → микрокристаллы → индивидуальные частицы → агрегаты частиц.*

Кривые распределения частиц по размерам (см. рис. 6.6 и 6.7) могут быть получены для многих твердых веществ, осаждаемых из раствора. Однако не все осадки имеют отчетливые экстремумы на них (см. рис. 6.7), что свидетельствует о неодинаковой эффективности центров зародышеобразования в реальных системах.

Таким образом, *на основании данных о размере и количестве частиц, образующихся в растворе в зависимости от степени пересыщения, можно сделать вывод о типе зародышеобразования твердой фазы.*

Среди факторов, осложняющих изучение осаждения твердой фазы в растворе, следует учитывать, что образованию твердого продукта могут предшествовать гомогенно протекающие реакции, например, как при выделении продуктов гидролиза катионов металлов.

*Химическое осаждение*, когда твердый продукт реакции является нерастворимым и реакция идет непосредственно на поверхности уже сформировавшейся частицы, по своему механизму отличается от кристаллизации вещества из его пересыщенного раствора. Характерным примером образования твердой фазы при химическом осаждении является формирование коллоидных металлов в жидких средах. Отметим, что достоинства коллоидного состояния металлов как ЛФ (продолжительное действие, отсутствие раздражений, некрозов и др.) обусловили коммерческий интерес к нему и способствовали разработке разнообразных физических и химических методов их получения. Одним из способов синтеза таких коллоидов является конденсация атомов металла при восстановлении соединений металлов в растворе. В этом случае конденсация металла идет не из пересыщенного раствора атомов металла в жидкой среде, а непосредственно в момент восстановления иона металла, минуя стадию образования пересыщенного раствора его атомов, т. е. восстановление ионов и конденсация атомов быстро следуют друг за другом и не могут быть разделены. Это сложный процесс возникновения зародышей твердой металлической фазы и их роста.

Формирование частиц металла осуществляется только в области наибольшей концентрации его ионов, т. е. там, где происходит появление микрокристалличности в отдельных местах раствора или в адсорбционных слоях на поверхности посторонних фаз, соприкасающихся с этим раствором (примеси).

Выделение металла происходит лишь после некоторого индукционного периода, необходимого для формирования зародышей металлической фазы. Наличие индукционного периода объясняется переходным состоянием зародышей твердой фазы, которое продолжается до достижения зародышами таких размеров, при которых подвижность электронов внутри каждого зародыша становится заметной. На продолжительность индукционного периода влияет время, необходимое для установления контакта молекул восстановителя с восстанавливаемыми ионами.

Термодинамически устойчивые зародыши вырастают в кристаллы или некристаллические частицы, увеличивая свою массу за счет растворенного вещества, а рост зародышей металлических частиц обусловлен адсорбцией ионов металла на поверхности зародышей и восстановлением последних в адсорбционном слое.

При образовании осадка критическому зародышу определена функция своеобразного активированного комплекса, поскольку к дальнейшему росту способны лишь частицы, достигшие размера критического зародыша. Природные и промышленные кристаллы, образующиеся в условиях массовой кристаллизации, обычно представляют собой комбинацию простых форм (их всего 47), характерных для каждой сингонии, и число таких комбинаций практически не ограничено. Поэтому очень часто они состоят из сростков беспорядочно ориентированных отдельных микрокристаллических частиц. Простые формы получают при выращивании одиночных кристаллов (*монокристаллов*).

Рост частиц включает две основные стадии:

- *диффузию вещества* (ионов, молекул, их ассоциатов) из раствора к поверхности растущей частицы;
- *поверхностные процессы* — адсорбцию вещества на поверхности раздела фаз, поверхностную диффузию структурных единиц, реакции на поверхности раздела фаз, встраивание продуктов реакции в кристаллическую решетку и др.

Отметим, что через диффузионный слой жидкости в обратном направлении в раствор движутся молекулы растворителя после разрушения солевых оболочек частиц у границы с твердой поверхностью.

Скорость роста частиц будет определяться наиболее медленной из указанных выше двух основных стадий — *лимитирующей стадией*. Поэтому много внимания уделяют оценке результатов исследования кинетики осаждения различных веществ для выяснения механизма, лимитирующего

скорость процесса. Приведем пример обобщения результатов кинетических исследований. Установлено, что во многих случаях при осаждении твердых веществ из раствора линейная скорость роста частиц может быть представлена в виде следующей эмпирической зависимости:

$$da/d\tau = k \cdot a^{2/3} \cdot (x - x_0)^p,$$

где  $a$  — доля осажденного вещества;  $k$  — обобщенная константа скорости процесса.

В табл. 6.4 представлены данные, иллюстрирующие экспериментально установленную связь между показателем степени  $p$  в кинетическом уравнении, степенью пересыщения и характером лимитирующей стадии роста частиц. Однако следует подчеркнуть, что невозможно сделать окончательные и корректные выводы о механизме процесса только на основании вида кинетического уравнения, полученного при измерении скорости образования осадка.

Таблица 6.4

**Основные характеристики лимитирующей стадии роста частиц**

Степень пересыщения, $x/x_0$	$p$	Лимитирующая стадия
Высокая ( $> 1000$ )	$\leq 2$	Диффузия
Средняя (10–50)	3–4	Диффузия, поверхностные процессы
Низкая (1–5)	$> 4$	Поверхностные процессы

На практике характер лимитирующей стадии во многом зависит от скорости введения в систему осадителя и концентрации реагентов, поскольку таким способом можно изменять степень пересыщения. При медленном осаждении скорость будет лимитироваться преимущественно поверхностными процессами, а при высоких концентрациях реагентов такой стадией может стать диффузия.

*Варьирование пересыщения приведет к получению осадков с принципиально различными структурными и морфологическими характеристиками (см. подп. 6.2.3).*

Процессы роста частиц при осаждении веществ из растворов в системах с различным пересыщением рассматривают с позиций нескольких теорий:

- диффузионной, послойного роста, блочной (при высокой степени пересыщения);
- адсорбционной (при средней степени пересыщения);
- дислокационной (при низкой степени пересыщения).

Эти теории описаны в специальной литературе и не рассматриваются в данном пособии. По-видимому, нецелесообразно отдавать предпочтение какой-либо одной из них, поскольку каждая имеет свои допущения, ограничения и может корректно применяться для определенных систем и условий. Так, диффузионная теория не учитывает условий, приводящих к образованию кристалла в форме многогранника, а также различие в скорости роста его отдельных граней. При одинаковой во всех направлениях скорости роста частицы могли бы иметь только форму шара. Многогранники формируются вследствие различий в скоростях роста отдельных элементов их структуры, имеющих разные энергетические потенциалы.

При росте кристалла его грани перемещаются в направлении, перпендикулярном их плоскостям. Перемещение грани в единицу времени соответствует *нормальной скорости роста*. С увеличением поверхностной энергии грани возрастает и нормальная скорость ее роста. Обычно чем меньше скорость роста грани, тем больше ее размеры. Для разных граней скорость роста изменяется неодинаково в зависимости от пересыщения, что приводит к формированию кристаллов с особым внешним видом (*габитусом*). Для разных условий скорость роста определенной грани кристалла может отличаться. Поэтому одно и то же вещество, имеющее определенную кристаллическую решетку, способно формировать кристаллы разных габитусов (см. подп. 6.2.3).

При наличии дислокаций на гранях рост кристалла может происходить при незначительной степени пересыщения у поверхности, поскольку энергетический барьер, преодолеваемый для включения частицы в кристаллическую решетку в местах дислокаций, значительно ниже.

Если степень пересыщения раствора очень высокая, то он может содержать агломераты или блоки зародышей, с участием которых происходит особенно быстрый, но неравномерный рост граней частиц, что приводит к искажению их формы и образованию кристаллических сrostков.

Рост кристаллов и некристаллических частиц обычно ускоряется при повышении температуры, поскольку это способствует диффузии и увеличению скорости образования кристаллической решетки, в частности уменьшается степень сольватации частиц, что облегчает их переход из раствора в твердую фазу.

При многообразии рассмотренных выше подходов нередко трудно выявить *связь между факторами, определяющими механизм и скорость осаждения, и экспериментальными данными о числе, размере, форме частиц, морфологии осадка*. А именно такая информация необходима для осуществления направленного синтеза твердых веществ с заданными свойствами, в том числе и структурными.



### 6.2.3. Влияние условий осаждения на дисперсность, структуру и морфологию твердой фазы

К разнообразным продуктам препаративной фармацевтической химии предъявляют строго определенные требования, но прежде всего они относятся к химическому составу, структуре, чистоте, размерам и форме частиц. От них зависят результаты дальнейших технологических операций. Например, с крупными кристаллами легче проводить операции отстаивания, фильтрования, промывки. Они, как правило, удерживают меньше влаги при отделении от жидкости, а также легче высушиваются. Мелкие кристаллы быстрее растворяются и обычно являются более чистыми, чем крупные, так как последние часто содержат включения маточного раствора с находящимися в нем примесями.

*В условиях синтеза стадии образования зародышей и роста кристаллов и частиц некристаллической природы часто протекают не последовательно, а совмещаются, особенно при быстром пересыщении, когда новые зародыши продолжают возникать одновременно с ростом ранее образовавшихся частиц.* Поэтому для обоснования условий выделения твердой фазы из раствора в определенном состоянии следует учитывать несколько основных факторов:

- метод создания пересыщения;
- интенсивность пересыщения;
- физико-химические свойства вещества (прежде всего — растворимость).

В связи с этим *при осаждении твердой фазы могут реализоваться следующие варианты:*

- интенсивное пересыщение раствора приводит к образованию высокодисперсного осадка малорастворимых веществ;
- вещества, способные образовывать сильно пересыщенные растворы, при медленном снятии пересыщения выделяются в виде крупных кристаллов (более характерно для хорошо растворимых веществ);
- вещества, не образующие сильно пересыщенных растворов, формируют зародыши, для роста которых не хватает материала, поэтому их осадки являются мелкокристаллическими.

Из сопоставления уравнений для скоростей зародышеобразования и роста частиц

$$J_{\text{зародыш}} = k \cdot \exp \cdot \{-a \cdot \sigma^3 / [\rho^2 \cdot T^3 \cdot \ln^2(x/x_0)]\},$$

$$J_{\text{роста частиц}} = k_1 \cdot \exp \cdot \{-a_1 \cdot [\rho \cdot T^2 \cdot \ln(x/x_0)]\}$$

видно, что с увеличением пересыщения образование зародышей ускоряется быстрее, чем рост частиц, что приводит к увеличению дисперсности осадков.

Таким образом, для получения крупнокристаллического продукта необходимо поддерживать небольшое пересыщение, например:

- при политермической кристаллизации — охлаждать раствор медленно;
- при изотермической — медленно испарять растворитель;
- при химическом осаждении — добавление реагентов проводить очень медленно и хорошо смешивать их с раствором.

Особенно медленное поступление ионов обеспечивает прием, который называется *осаждением из гомогенного раствора* (или *методом возникающих реагентов*). Такое осаждение осуществляется несколькими путями:

- регулированием pH;
- генерированием аниона или катиона осадка;
- синтезом реагентов;
- испарением растворителя.

Со степенью пересыщения раствора, скоростью его снятия очень тесно связана проблема контроля формы частиц и *морфологии осадка* (*порошок, пленка, гель, волокна, монокристаллы* и др.). В табл. 6.5 показано влияние степени пересыщения и поверхностного натяжения дисперсной системы на основные характеристики осадков.

При *медленном осаждении и низких пересыщениях* рост частиц лимитируется преимущественно поверхностными процессами, поэтому можно ожидать образования компактных кристаллов, иголок, стрежней, пластинок (т. е. индивидуальных частиц, имеющих определенную форму), изометрических кристаллов с равномерно развитыми гранями.

При *средних пересыщениях* лимитирующей стадией может стать диффузия, и в результате получают нити, усы, дендриты (частицы древовидной формы), частицы неправильной формы, так как подвод вещества к углам и ребрам будет больше, чем к граням.

При *очень высоких пересыщениях*, когда преобладает гомогенное зародышеобразование, в системе происходит радикальное изменение морфологии: лиофобные осадки образуют коллоидные дисперсии и коагуляты, а лиофильные проявляют тенденцию к формированию сильно сольватированных, плохо закристаллизованных модификаций, которые затем могут превращаться в кристаллические продукты. Если же в условиях значительных пересыщений проводят *быструю кристаллизацию*, то рост граней происходит неравномерно, зародыши, присоединяющиеся к кристаллической решетке одновременно на разных участках грани, продолжают расти и могут срастаться, оставляя пустоты, заполненные маточным раствором. Такие кристаллы обычно сильно загрязнены содержащимися в исходном растворе примесями.

Таблица 6.5

**Влияние степени пересыщения и поверхностного натяжения на основные характеристики осадков**

Степень пересыщения	Поверхностное натяжение	Тип зародышеобразования	Лимитирующая стадия роста частиц	Морфология осадка
1–2	Высокое	—	—	—
1–2	Низкое	Гетерогенное	Поверхностные процессы (дислокационный механизм)	Дискретные, хорошо оформленные кристаллы, нет агрегации
2–5	Высокое	Гетерогенное	Поверхностные процессы (с преобладанием зародышеобразования на поверхности)	Дискретные, хорошо оформленные кристаллы, нет агрегации
2–5	Низкое	Гетерогенное	Поверхностные процессы (дендритный рост)	Плохо оформленные кристаллы, дендриты, нет агрегации
10–50	Высокое	Гетерогенное	Поверхностные процессы (дендритный рост)	Дендриты, нет агрегации
10–50	Низкое	Гомогенное	Диффузия	Агрегаты частиц
100–1000	Высокое	Гомогенное	Диффузия	Агрегаты частиц
100–1000	Низкое	Гомогенное	Диффузия	Коллоиды

Одной из сложных препаративных задач является *получение осадка в виде монокристаллов*, которые имеют разнообразное применение, в том числе крайне необходимы для определения структуры веществ. Очень полезны для выбора подходящего метода кристаллизации приводимые в справочниках диаграммы «растворимость — температура». В зависимости от ее вида выбирают тот или иной метод кристаллизации.

*Вариант 1.* Если в определенном растворителе вещество обладает высокой растворимостью, большим температурным коэффициентом растворимости и относительно широкой метастабильной областью, то *пересыщение целесообразно создавать охлаждением раствора, предварительно насыщенного при более высокой температуре.* Оптимальная скорость охлаждения определяется приращением размеров кристалла и объемом раствора; следует учитывать температурный коэффициент растворимости осаждаемого вещества.

*Вариант 2.* Если вещество обладает средней растворимостью, температурный коэффициент растворимости очень мал (кривая растворимости почти горизонтальная), то для выращивания монокристаллов используют *испарение растворителя.*

*Вариант 3.* Если растворимость вещества с возрастанием температуры увеличивается умеренно, то наиболее выгодна *вакуумная кристаллизация.* Для выращивания кристаллов, температурный коэффициент растворимости которых находится в пределах средних значений, используют *метод, включающий комбинацию испарения и охлаждения.*

*Вариант 4.* Если растворимость вещества с увеличением температуры уменьшается, то кристаллы можно вырастить только с помощью *испарения.*

*Влияние температуры на дисперсность* образующихся в растворе частиц может быть различным. Так, при постоянстве температурного коэффициента растворимости для многих солей увеличение температуры при прочих равных условиях приводит к образованию более крупных кристаллов (например, при повышении температуры кристаллизации на  $10^\circ$  средний размер кристаллов  $\text{KCl}$ ,  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  и других увеличивается на 5–12 %).

Важным фактором, влияющим на характеристики осаждаемой в растворе твердой фазы, является *способ осаждения* — *непрерывный* или *периодический*. При непрерывном осаждении исходные вещества подают в реактор с определенной скоростью, образующуюся суспензию хорошо перемешивают и часть ее все время отводится. Таким способом в обрабатываемой системе легко создают оптимальное соотношение между реагентами, требуемое для получения осадка нужного качества. В периодическом процессе, в частности при добавлении одного из реагирующих растворов к другому или при одновременном их сливании, состав и свойства системы изменяются во времени, и это приводит к ухудшению качества осадка (неоднородности частиц, чрезмерной дисперсности и др.).

*Перемешивание дисперсной системы* относится к числу факторов, влияющих на скорость зародышеобразования, роста частиц, а также на их размеры и форму, особенности кристаллизации, поскольку при перемешивании:

- выравнивается концентрация раствора у разных граней кристаллов, что способствует формированию более правильной формы частиц;

- уменьшается доля агрегированных, сращенных частиц;
- увеличивается скорость роста (кристаллизации) частиц, если интенсивность воздействия доводят до некоторого предела, но одновременно может возрасти скорость зародышеобразования, поэтому в результате наблюдается повышение степени дисперсности осадка;
- обеспечивается возможность достижения больших скоростей кристаллизации без значительного уменьшения размеров частиц за счет комбинирования скорости снятия пересыщения и интенсивности перемешивания;
- уменьшается размер частиц вследствие их истирания и раскалывания (при высокой интенсивности процесса), при этом искажается форма кристаллов или их сростков — они становятся более изометричными, так как разрушаются в основном вершины и ребра частиц.

Одним из эффективных способов влияния на характеристики осадка является *введение в пересыщенный раствор затравок* — мелких кристаллов данного вещества (или изоморфной модификации другого вещества). Рекомендовано использовать их в следующих случаях:

- для укрупнения образующихся частиц, чтобы пересыщение не возрасло и не возникали новые центры зародышеобразования и кристаллизации, а происходил только рост частиц затравки;
- выделения требуемой полиморфной модификации, когда при осаждении возможно образование нескольких модификаций;
- получения однородных по химическому составу, структуре, размерам и форме частиц;
- вывода из метастабильного состояния достаточно устойчивых пересыщенных растворов.

В последнем случае в качестве характерного примера из препаративной фармацевтической химии можно указать на кристаллизацию из пересыщенных гидроксоалюминатных растворов алюминия гидроксида в форме гидраргиллита (его используют в качестве гастропротекторного и антацидного средства). Этот процесс без затравки практически неосуществим. Разложение гидроксокомплекса в растворе может протекать с достаточно большой скоростью, но реакция лимитируется кристаллизацией алюминия гидроксида, для ускорения которой в систему вводят свежесажженный гидроксид в определенном «затравочном отношении» (отношение массы затравочных частиц к массе осаждаемого вещества). В частности, для получения более крупных кристаллов это отношение не должно быть слишком большим (2–2,5).

Прием введения затравки не оказывает перечисленных выше положительных эффектов при осаждении веществ, не образующих сильно пересыщенных растворов, так как новые центры зародышеобразования возникают в них в присутствии затравки даже при небольших пересыщениях.

Существенное влияние на характеристики осаждаемого вещества оказывает состав раствора, из которого происходит осаждение, в частности такие его параметры, как *природа растворителя, pH реакционной среды, ее вязкость, примеси*.

*Природа растворителя* очень сильно влияет на структуру осадка, образование определенной полиморфной модификации. Это влияние может быть прямым (на создание степени пересыщения, необходимой для зародышеобразования и роста частиц) и опосредованным (на температуру начала кристаллизации).

*Выбор оптимального pH* раствора для осаждения вещества с заданными характеристиками позволяет в нужном направлении изменять растворимость вещества, увеличивать или сужать период метастабильности с известными последствиями.

Исключительно сильное, часто трудно прогнозируемое влияние на характеристики осаждаемого вещества оказывают находящиеся в растворе *примеси, особенно ПАВ*. Некоторые из них специально вводят в качестве *модификаторов* для получения требуемых продуктов.

В течение многих десятилетий эта проблема привлекает внимание исследователей, в том числе и химиков-фармацевтов, поскольку от ее решения зависит обеспечение таких важных характеристик твердой фазы в ЛП, как стабильность при хранении, растворимость, гигроскопичность, устойчивость к распылению и выветриванию. Например, небольшая примесь буры в растворе (0,2–0,3 %) обеспечивает при кристаллизации из водного раствора получение соли Эпсوما ( $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ) в виде прозрачных кристаллов тетраэдрического габитуса, устойчивых к выветриванию, вместо мутных, неоднородных, призматических кристаллов. А добавкой в раствор малых количеств некоторых ПАВ (полифосфатов и др.) при кристаллизации калия хлорида и натрия хлорида можно достичь существенного снижения гигроскопичности кристаллов вследствие их укрупнения, изменения кубического габитуса на октаэдрический. Выбор таких добавок — важный химический аспект направленного синтеза твердой фазы в растворе.

*Эффекты, вызванные адсорбцией добавок на поверхности раздела фаз*, делят на два основных типа:

- *специфические* — происходит ингибирование роста только определенных кристаллографических плоскостей, вследствие чего изменяются форма и размеры кристалла (например, при осаждении кальция фосфата в присутствии цитрат-ионов);
- *неспецифические* — происходит ингибирование роста по всем направлениям в одинаковой степени, в результате чего, как правило, форми-

руются сферические частицы (например, при осаждении бария сульфата в присутствии цитрат-ионов).

Приведенные выше примеры показывают, что эффекты, которые обеспечивает одна и та же добавка в раствор для осаждения по отношению к веществам различной химической природы, могут существенно отличаться.

Следует отметить, что механизмы влияния примесей на осаждение веществ из раствора и свойства осадков пока изучены недостаточно. Предполагают, что введение добавок:

- увеличивает метастабильное пересыщение раствора и соответственно скорость роста частиц, не повышая скорости зародышеобразования;
- уменьшает скорость появления зародышей, влияя на поверхностное натяжение и на энергию активации их образования;
- увеличивает число дислокаций на поверхности кристаллов при адсорбции на ней, что ускоряет рост частиц;
- уменьшает скорость кристаллизации за счет адсорбции на гранях кристаллов и изоляции активных участков поверхности, что приводит к замедлению роста частиц и получению высокодисперсных осадков;
- обуславливает сращивание кристаллов в агломераты (сферолиты, друзы и др.);
- способствует формированию в растворе специфических предшественников (*прекурсоров*), что приводит к осаждению твердой фазы определенного состава и структуры.

Так, значительное влияние на структурные характеристики осадка гидроксидов различных металлов (алюминия, железа и др.) оказывают некоторые анионы в растворе. Установлено, что они могут существенно изменить характеристики частиц осадка, а иногда даже входят в состав твердой фазы. Если при гидролизе солей в растворе образуются полимерные продукты – полигидроксокомплексы (например,  $[Al_{13}O_4(OH)_{24}]^{7+}$ ), то осадок обычно состоит из сферических частиц аморфных гидроксидов. Такие анионы, как  $SO_4^{2-}$ ,  $PO_4^{3-}$ , практически всегда способствуют полимеризации продуктов гидролиза солей, чего не происходит при гидролизе нитратов, перхлоратов, хлоридов указанных выше металлов, так как они затрудняют образование полиядерных гидроксокомплексов. Прекурсорами осаждаемой твердой фазы в растворе, где присутствуют эти анионы, являются моноядерные ионные гидроксокомплексы определенного стехиометрического состава, которые участвуют в формировании кристаллической решетки гидроксидов. В результате этих процессов осадки состоят из частиц определенной формы (пластины, эллипсоиды и др.), имеют кристаллическую структуру и стехиометрический состав (например, бемит  $\alpha-AlOOH$ ).



При выборе оптимальных условий осаждения твердой фазы в присутствии той или иной добавки (особенно ПАВ) также следует учитывать степень пересыщения раствора:

- при низких пересыщениях и малой скорости роста частиц в присутствии добавки, как правило, образуются более совершенные кристаллы;
- при высоких пересыщениях и большой скорости роста частиц та же добавка может способствовать формированию осадка в форме дендритов.

При направленном синтезе твердой фазы в растворе очевидна *роль вязкости реакционной среды* как эффективного регулятора степени дисперсности частиц и других особенностей структуры осадка. Ее обычно регулируют путем введения в раствор добавок полимерных веществ, чаще органических. Можно считать установленным, что формирование структурных характеристик твердой фазы в вязких средах и в конечном счете их структурные и технологические свойства в большой степени определяются строением поверхностных слоев растущих частиц и степенью их взаимодействия с окружающей средой. Частичная структурная неупорядоченность микрокристаллов, расположенных вблизи поверхности, определяет их огромную удельную и полную поверхность, обеспечивающую возможность адсорбции больших количеств химических веществ. Образующийся вокруг микрочастиц адсорбционный слой молекул полимера является своеобразным буфером, способным затормозить процесс их коагуляции или вообще воспрепятствовать его протеканию, не задерживая в то же время адсорбцию ионов растворенных веществ на поверхности частиц. В этом случае молекулы полимера выполняют *роль стабилизирующей диффузной оболочки*, механически препятствующей агрегированию микрочастиц.

В ходе исследований было обнаружено, что во многих системах органические молекулы могут непосредственно взаимодействовать с ионами поверхностного слоя микрочастиц, образуя с ними комплексные соединения. О прочности этой связи оболочек с поверхностями растущих микрочастиц свидетельствует и то, что после любой химической обработки твердой фазы всегда сохраняется остаточный адсорбированный слой, образованный еще на стадии получения твердой фазы. В то же время вторичные оболочки, нанесенные на поверхность частиц при следующих стадиях технологического процесса, удаляются сравнительно легко. Такие результаты важны для решения проблемы стабилизации ЛП, в состав которых входят так называемые *защищенные коллоиды*.

Если влияние вязкости среды на осаждение твердой фазы не учитывается, то на практике процесс ее синтеза в растворе может осложниться: в вязких средах, при недостаточном перемешивании, для диффундирующих из раствора зародышей и их блоков наиболее доступны

вершины и ребра кристалла, что обеспечивает их преимущественный рост. В результате кристаллы приобретают иглообразную или дендритную форму и часто являются неудобными для дальнейших обработок в технологическом процессе (например, для таблетирования).

На основании рассмотренных выше принципов подбора условий осаждения твердой фазы с заданными характеристиками можно сформулировать *условия получения кристаллических и аморфных осадков* в растворе. Для осаждения веществ с кристаллической структурой, как правило, необходимо медленное добавление при интенсивном перемешивании к горячему разбавленному раствору осаждаемого вещества разбавленного раствора осадителя (при строгом контроле pH среды). В каждом конкретном случае методика осаждения может быть различной, но выполнение основных условий является обязательным. При нарушении этих условий происходит образование аморфного осадка.

Следует отметить, что успешное решение проблемы получения твердой фазы с заданными характеристиками зависит не только от условий формирования осадка, но и от химической природы вещества. Если растворимость соединения сравнительно большая, ионы мало гидратированы в растворе, а связь в значительной степени полярная, то осадок может иметь кристаллическую структуру. В тех случаях, когда соединение малорастворимое, степень гидратации ионов в растворе высокая, а химическая связь в нем ковалентная или малополярная, образуется аморфный осадок.

#### 6.2.4. Условия формирования поли- и монодисперсных осадков

Термин «монодисперсный» применяется к дисперсным системам с диапазоном варьирования размеров частиц, причем эти частицы должны иметь строго определенную форму (чаще сферическую) и практически одинаковый диаметр. Типичные значения *коэффициента вариации* (меры отклонения диаметров частиц от среднего значения) составляют 1–3 % (для частиц с диаметром 0,1–10 мкм) и 10–30 % (для частиц с диаметром менее 0,06 и более 10 мкм).

Монодисперсные микросферы применяют в различных областях науки и техники, например, в качестве калибровочных эталонов в электронной и оптической микроскопии, для счета вирусных частиц, определения размеров пор фильтров и биологических мембран, для стимулирования клеточного продуцирования антител и их очистки, в качестве носителей белков при создании иммунодиагностических тестов, для получения лекарственных препаратов, диагностических средств и медицинских материалов различного назначения.

Поскольку возникла настоящая потребность в монодисперсных твердотельных системах, размеры частиц которых лежат в микрометровом и субмикрометровом диапазоне, появилось много работ, посвященных выяснению общих принципов их синтеза.

Для получения монодисперсных частиц применяют *физические* и *химические* методы. Например, сферические частицы некоторых веществ можно получить конденсацией паров этих веществ в определенных условиях. Но для практических целей более удобны химические методы, которые условно делят на три основные группы:

- осаждение из гомогенных растворов;
- фазовые превращения;
- реакции в аэрозолях.

Эти методы основаны на общих принципах, согласно которым для получения монодисперсных частиц одинаковой формы при осаждении твердой фазы необходимо соблюдать следующие условия:

- обеспечивать разделение во времени стадий зародышеобразования и роста частиц;
- предотвращать агрегацию частиц;
- подавлять одновременный рост разнородных зародышей;
- обеспечивать сужение разброса частиц по размерам в процессе их роста;
- избегать чрезмерного уменьшения степени пересыщения раствора.

На практике эти условия реализуются с помощью специальных приемов, рассмотренных далее.

*Стадии зародышеобразования и роста частиц могут быть разделены*, если зародыши образуются очень быстро, а новые порции вещества поступают со скоростью, обеспечивающей только рост уже созданных зародышей в условиях, когда пересыщение не достигает уровня, необходимого для нового зародышеобразования. Поэтому в синтезе используют достаточно разбавленные растворы, но в таких условиях снижается выход продукта. Этот недостаток можно преодолеть с помощью комплексообразующих агентов, метода возникающих реагентов, прекурсоров основного продукта, буферных растворов, которые позволяют использовать в синтезе более концентрированные растворы реагентов и одновременно поддерживать в реакционной системе невысокие концентрации свободных ионов.

*Предотвращение агрегации частиц* в дисперсных системах обеспечивается стабилизацией частиц с помощью сетчатой структуры гелей, использованием ПАВ-стабилизаторов, защитных коллоидов, расширением сферы действия двойного электрического слоя на границах частиц и т. д.

Однородность частиц практически невозможно обеспечить, если в дисперсной системе формируются два или более типов зародышей, име-

ющих различный состав и структуру и способных к росту. *Подавление их одновременного роста* осуществляют обычно введением затравок той фазы, которую требуется получить в синтезе.

*Сужение распределения частиц по размерам* в процессе их роста более характерно для дисперсных систем, где скорость роста частиц лимитируется диффузией. Поэтому в процессе синтеза монодисперсной твердой фазы в растворе рекомендуют определять лимитирующую стадию и в случае необходимости переводить систему в состояние, когда степень пересыщения поддерживается на недостаточном для вторичного зародышеобразования уровне и скорость роста частиц лимитируется диффузией растворенных веществ в направлении поверхности частиц.

*Отрицательное влияние на однородность осадка чрезмерного уменьшения степени пересыщения* обусловлено относительным ускорением роста частиц больших размеров в таких условиях и, следовательно, расширением распределения по размерам.

Существует ли в настоящее время возможность получить монодисперсные частицы в случае необходимости для любого выбранного вещества? Определенный ответ пока дать затруднительно. В условиях многотоннажного производства монодисперсные осадки получить практически невозможно, так как в разных зонах реакторов не могут быть реализованы одинаковые условия осаждения. Близки к монодисперсным чрезвычайно мелкие частицы, получаемые за очень короткое время — малорастворимые осадки, образующиеся при быстром химическом осаждении.

К концу XX в. был достигнут существенный прогресс в синтезе большого числа монодисперсных твердых веществ методом осаждения. Установлено, что для их получения требуются жесткие ограничения различных параметров осаждения (рН, природы и концентрации реагентов, различных добавок, температуры, времени старения осадка и др.). Таким образом, синтез монодисперсных частиц является регулируемым процессом, определяемым равновесиями между компонентами раствора и взаимодействиями «твердая фаза — раствор». Кроме того, оказалось, что разделение стадий зародышеобразования и роста частиц в процессе осаждения твердой фазы не всегда необходимо для синтеза монодисперсных систем. В некоторых случаях окончательная однородность размера частиц обеспечивается тем, что мелкие частицы растут быстрее крупных и существенную роль в механизме такого осаждения играет агрегация частиц твердой фазы. Вначале образуются очень мелкие твердые частицы (размером в несколько нанометров), которые затем упорядоченно агрегируют в более крупные, однородные по размерам и форме частицы, причем такая последовательность стадий может реализоваться для частиц практически любой формы.

### 6.2.5. Вторичные процессы при старении осадков

Термином «старение» характеризуют *все физико-химические и структурные изменения, которые претерпевает осадок, находящийся в контакте с маточным раствором или после его отделения*. Поэтому значительную роль в образовании продуктов осаждения с определенной морфологией могут играть процессы, *вторичные по отношению к зародышеобразованию и росту частиц твердой фазы*:

- агрегация частиц;
- термическое старение из-за теплового движения ионов;
- переход метастабильных модификаций в стабильные;
- перекристаллизация первоначально образовавшихся частиц;
- химическое старение вследствие изменения состава осадка.

Общим термином «агрегация» принято обозначать *все процессы, в которых частицы дисперсной системы связываются вместе*. В зависимости от характера, глубины взаимодействия частиц могут быть следующие разновидности этого процесса:

- *коагуляция* — объединение частиц в плотные агрегаты вследствие их сцепления; если она не осложнена другими процессами, то сама по себе не приводит к изменению размеров и формы первичных частиц;
- *коалесценция* — слияние частиц, в результате которого происходит уменьшение степени дисперсности твердой фазы;
- *флокуляция* — агрегация, которая происходит при взаимодействии частиц через агенты, способные адсорбироваться одновременно на поверхности двух частиц и связывать их (полиэлектролиты и др.).

С открытием агрегационных механизмов появилась возможность устанавливать причины невоспроизводимости характеристик осадков, объяснять особенности образования частиц, имеющих ту или иную форму, дисперсность, а также выяснять условия быстрой агрегации частиц при осаждении твердой фазы и реализовывать направленный синтез.

*Период полуагрегации* (в секундах) частиц можно оценить по формуле:

$$t_{1/2} = 2 \cdot 10^{11} / N_0,$$

где  $N_0$  — исходное число образовавшихся при осаждении частиц.

Для системы с *гетерогенным зародышеобразованием*, в которой, как уже отмечалось, максимальное число зародышеобразующих частиц составляет  $10^6$ – $10^7$  на  $1 \text{ см}^3$ ,  $t_{1/2} = 2 \cdot 10^4 \div 2 \cdot 10^5 \text{ с}$ . Очевидно, в таких системах агрегация не может быть значительной при осаждении на начальных стадиях, ей будет предшествовать рост частиц. А поскольку в любой дисперсной

системе не все центры зародышеобразования в одинаковой степени способны участвовать в этом процессе, то через некоторое время осадок будет полидисперсным и скорость агрегации увеличится.

Для системы с гомогенным зародышеобразованием число первичных частиц на несколько порядков выше и период полуагрегации сопоставим с индукционным периодом зародышеобразования. Таким образом, агрегация первичных частиц может происходить параллельно их образованию или сразу вслед за ним, если только частицы дополнительно не стабилизированы. И можно ожидать, что в системах с преимущественно гомогенным зародышеобразованием размер частиц будет увеличиваться путем агрегации (см. рис. 6.7).

В настоящее время имеется достаточно экспериментальных данных о том, что во многих случаях упорядоченная агрегация зародышей или очень мелких (первичных) частиц размером в несколько нанометров является важной ступенью в механизме образования многих монодисперсных твердых веществ. Такие процессы агрегации были разделены в соответствии с особенностями морфологии и структуры полученных частиц на ненаправленные и направленные.

*Ненаправленная агрегация* практически всегда дает сферические частицы аморфной или поликристаллической природы, тогда как *направленная агрегация* происходит в основном в присутствии специальных добавок и довольно часто приводит к образованию монокристаллов более сложных форм (эллипсы, пластинки, призмы и др.). Кроме того, необходимым условием для осуществления направленной агрегации является возникновение у растущих анизометрических частиц результирующей поляризации в определенном направлении или магнитного момента.

*Термическое старение осадков* связано с колебанием ионов в решетке; их амплитуда увеличивается при повышении температуры, что часто способствует упорядочиванию ионов в структуре осадка и удалению достаточно летучих примесей. Наиболее эффективно такое старение, когда поддерживается температура в два раза меньше, чем температура плавления вещества.

Известно немало систем, в которых первоначально осажденное твердое вещество не совпадает по составу и структуре с конечным продуктом. Особенности образования и превращения метастабильных фаз при осаждении в растворе описываются *правилом стадий Оствальда — Люссака*: *если в процессе осаждения может образоваться несколько фаз, то первой будет осаждаться наименее устойчивая и наиболее растворимая фаза, которая в дальнейшем превращается в устойчивую модификацию*. Такая последовательность может быть обусловлена созданием неравновесных состояний (по пересыщению) в растворе относительно нескольких возможных фаз.

Первыми, как правило, осаждаются более растворимые разупорядоченные фазы из-за более низкой поверхностной энергии. Однако система остается пересыщенной относительно других малорастворимых фаз, которые также могут осаждаться. В результате этого пересыщение уменьшится ниже величины, характерной для первого осадка, и он растворится.

В некоторых дисперсных системах первоначально образовавшаяся твердая фаза может впоследствии выступить в роли матрицы для гетерогенного зародышеобразования новой фазы. Такой вариант в препаративной химии называли *темплейтным*, или *темплатным*, синтезом (от англ. *template* — матрица, шаблон), и в настоящее время он широко используется для получения твердой фазы с требуемыми характеристиками.

Вывод о том, какая из возможных фаз выделится первой, формально можно сделать и на основании нескольких ранее рассматривавшихся зависимостей для метастабильной и стабильной фаз (см. подп. 6.2.2):

$$r \sim \sigma; J_{\text{зародыш}} \sim 1/\exp \sigma^3; \sigma \sim 1/s,$$

где  $r$  — критический радиус зародыша;  $\sigma$  — поверхностная энергия твердой фазы;  $J$  — скорость зародышеобразования;  $s$  — растворимость.

Из сравнения этих зависимостей видно, что для фазы с наиболее низкой поверхностной энергией характерны минимальный размер термодинамически устойчивого зародыша и наибольшая скорость зародышеобразования. А поскольку поверхностная энергия обратно пропорциональна растворимости вещества, то первоначально будет происходить зародышеобразование более растворимой фазы.

Известны многочисленные случаи такого поведения осадков в растворе, например превращения осадков гидратированных оксидов (алюминия, титана, кремния, железа, цинка и др.). Эти соединения широко используются в фармацевтической практике для получения лекарственных и вспомогательных веществ, медицинских материалов, лечебно-косметических средств. При щелочном осаждении в растворе они первоначально образуют сильно гидратированные аморфные гели. Для их осаждения необходимо относительно высокое пересыщение, при котором, как известно, формируются зародыши очень малых размеров. Если происходит гомогенное зародышеобразование и частицы увеличиваются, как отмечалось ранее, преимущественно за счет агрегации, а не в результате лимитируемого диффузией роста, тогда сильно гидратированные катионы, по-видимому, могут образовывать слабо упорядоченные структуры, содержащие значительное количество воды.

При старении в контакте с маточным раствором часто происходит растворение менее стабильной и переосаждение более стабильной фор-



мы — вторичного осадка. В некоторых случаях перед эффективным зародышеобразованием вторичного осадка аморфный предшественник дегидратируется, претерпевает структурное упорядочение.

Такие постепенно протекающие процессы совершенствования структуры твердой фазы, которые приводят к образованию кристаллических осадков из гелей, были установлены для многих гидратированных оксидов. Направленное проведение этих процессов позволяет успешно решать непростую препаративную задачу получения трудно растворимых веществ, и в том числе гидратированных оксидов металлов, в хорошо закристаллизованном состоянии. Так, широко известный в фармацевтической химии гидратированный алюминия оксид, осажденный в виде аморфного геля, затем может образовать  $\gamma\text{-AlOOH}$  — бемит. При старении бемит превращается в метастабильный гидрат  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  — байерит, который очень медленно переходит в стабильную форму  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$  — гиббсит (или гидрагиллит). Эта модификация обычно используется для изготовления ЛС. Указанные превращения могут происходить при комнатной температуре. При высоких температурах образуется  $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$  — алунд. В описаниях подобных изменений состава и структуры при старении осадков можно встретить термин *химическое старение*.

Многие структурные и поверхностные свойства веществ (удельная поверхность, характер роста и оформления различных граней кристаллов, энергия поверхности и др.) могут существенно измениться при *перекристаллизации осадка*. Последняя занимает особое место среди процессов старения осадков, исследуемых в ФХ и технологии ЛС, поскольку от полученных результатов во многом зависит успех разработки эффективных и стабильных препаратов. При перекристаллизации кристаллы растворяются и вновь осаждаются, поэтому общая скорость процесса определяется соотношением скоростей обеих стадий. Основные факторы, влияющие на скорость процесса, — природа осадка и условия перекристаллизации. Более растворимые осадки перекристаллизуются быстрее, а нагревание в большинстве случаев способствует перекристаллизации. Следует учитывать, что изменения в осадках с близкой растворимостью часто происходят с различной скоростью, поскольку у них отличаются константы скорости растворения, т. е. кинетический фактор может оказаться решающим. При перекристаллизации структура осадка совершенствуется, исправляются дефекты, осадок очищается от посторонних примесей.

Одним из процессов, происходящих при перекристаллизации, является *оствальдовское созревание* — перенос вещества от мелких частиц к крупным, в результате чего общее число частиц в системе уменьшается. Любая двухфазная система, состоящая из полидисперсного осадка и

среды, будет термодинамически неустойчивой вследствие значительной межфазной энергии. Для уменьшения избыточной свободной энергии реализуется тенденция к росту крупных частиц за счет растворения мелких (у последних больше поверхностное натяжение, поэтому они легче растворяются). Вообще остwaldовское созревание характерно для веществ с высоким поверхностным натяжением (например, для бария сульфата).

Получение высококачественных препаратов с улучшенными или принципиально новыми свойствами должно базироваться на обязательном установлении взаимосвязи между составом, структурными характеристиками используемых для этих целей твердых веществ и условиями их получения.

### 6.3. ПОЛИМОРФИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ

#### 6.3.1. Определение, превращения, классификации и методы исследования полиморфных модификаций. Псевдополиморфизм

Исследования в области *твердотельной фармацевтической химии* (Solid-State Pharmaceutical Chemistry) проводятся с использованием данных многих научных дисциплин и охватывают практически все этапы фармацевтического производства, от открытия ЛВ до выхода его на рынок. *Основная задача* работающих в этой области специалистов — *обеспечить существование каждого ЛВ в твердом состоянии с оптимальным фармакологическим действием при заданном применении*. Она решается с обязательным учетом того, что для большинства лекарственных и вспомогательных веществ характерен *полиморфизм*. Известно множество соединений, которые при различных давлениях и температурах образуют отличающиеся между собой кристаллические структуры. Такие вещества называют *полиморфными*, а фазы, которые существуют при различных давлениях и температурах, — *модификациями*. Наряду с этим во многих кристаллах существуют различные *структурные состояния* (переходные фазы), которые не имеют определенных границ существования и их нельзя назвать истинными модификациями. Следовательно, даже незначительные изменения условий синтеза вещества могут привести к возникновению новых полиморфных модификаций, а также к получению продукта с иным соотношением модификаций. Например, в насыщенном этанольном растворе при 25 °C выделяется *форма I* сульфаметоксидиазина, а при 12 °C — *форма II*, что

приводит к изменению физико-химических свойств активных субстанций. Препараты, полученные на их основе, обладают различной, часто невоспроизводимой биологической активностью и стабильностью. И если какая-либо форма выбрана для изготовления ЛП, то обязательно должны быть разработаны соответствующие методы ее анализа и контроля.

*Особенно необходимо знание зависимости между структурой вещества и условиями его синтеза для разработки технологии целенаправленного получения конкретных метастабильных полиморфных модификаций ЛВ.* Биологическая активность последних очень часто значительно выше, чем у стабильных модификаций (например, леокаин, бетамецил).

С этой проблемой тесно связана разработка эффективных и воспроизводимых методов получения полиморфных модификаций активных субстанций, предпочтительно в изоморфологическом состоянии. Так, образцы парацетамола, полученные разными производителями, могут иметь одинаковую кристаллическую решетку, но отличаться формой кристаллов (кубическая, игольчатая, линейная). Из этих форм оптимальной способностью к прессованию обладают кристаллы кубической формы, что обуславливается легкостью перегруппировки частиц, возникновением лучшего контакта и более прочных связей. В результате сочетания таких характеристик значительно возрастает биофармацевтическая эффективность готового продукта.

Малоактивные формы ЛВ нежелательны, а иногда даже вредны. Они могут образовываться при получении, хранении и приеме ЛФ, содержащих активные модификации.

В связи с вышесказанным полиморфизм ЛВ и ВВ необходимо учитывать при их получении и выделении, при создании ЛФ, их хранении, изучении стабильности ЛС, получении ЛП пролонгированного действия и др. Для всесторонней биофармацевтической оценки ЛС также необходимо изучение полиморфизма — одного из факторов, обуславливающих их терапевтическую неэквивалентность.

Рассмотрим особенности полиморфизма лекарственных и вспомогательных веществ и физико-химические аспекты получения полиморфных модификаций.

Полиморфизм был открыт в 1788 г. М. Г. Клапротом, установившим, что кальция карбонат может кристаллизоваться в виде *кальцита* (гексагональная модификация) и *арагонита* (ромбическая модификация), которым соответствует один и тот же химический состав  $\text{CaCO}_3$ . Однако систематические исследования полиморфизма начались лишь после появления работ Э. Митчерлиха, в которых описаны модификации фосфатов, арсенатов, серы и других веществ. После выхода в свет его работ термин «полиморфизм» стал достаточно широко использоваться в научных трудах.

*Полиморфизм — это одно из свойств структуры кристаллических веществ изменяться в зависимости от условий внешней среды.* В результате этого образуются кристаллы, отличающиеся друг от друга симметрией или формой, а также физическими, а иногда и химическими свойствами. Так, для кодеина известны три полиморфные модификации (или формы), причем *форма III* растворяется в воде в 10 раз быстрее, чем *форма I*. Существует ряд примеров, в которых различные модификации одного и того же ЛВ обладают различной химической устойчивостью. В частности, *форма II* метилпреднизолона при высокой температуре более чувствительна к кислороду, свету и влаге, чем *форма I*.

*Полиморфные модификации могут быть получены из раствора, расплава или газа, а также в результате фазовых превращений в твердом состоянии.*

Полиморфные модификации некоторых неорганических веществ обычно имеют специальные названия. Однако большинство форм, особенно органических веществ, не имеет специальных названий. В литературе их принято обозначать римскими цифрами (I, II, III, IV, V и т. д.), прописными буквами (A, B, C, D и т. д.) или буквами греческого алфавита ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  и т. д.). Устойчивые модификации обозначают как I, A,  $\alpha$ ; последующие — как II, III,  $\beta$ ,  $\gamma$ , B, C — в порядке уменьшения их стабильности.

Попытки классифицировать различные полиморфные модификации неоднократно предпринимались различными исследователями. Наиболее распространена классификация типов полиморфизма по Г. Б. Бокию, предложенная им на основании результатов рентгеноструктурных исследований. Эта классификация основывается на следующих признаках:

- различие координационного числа;
- различие типа плотнейшей упаковки;
- изменение мотива расположения катионов;
- различие в повороте некоторых структурных групп в процессе полиморфного превращения;
- изменение внутренних геометрических параметров — углов вращения, валентных углов и связей (конформации).

Так, конформационный полиморфизм обнаружен у аденозин-5-монофосфата, преднизолона, виразола.

Различие в поведении отдельных модификаций полиморфных веществ при их взаимном превращении послужило основанием для разделения этих переходов на энантиотропные и монотропные.

Переходы, в которых низкотемпературная модификация при нагревании превращается в высокотемпературную, называются *энантиотропными*. Энантиотропным переходам присущи следующие особенности:

- переход осуществляется при строго определенной температуре (*точка перехода*);

- низкотемпературная модификация ( $\alpha$ ) устойчива при температурах ниже точки перехода, а высокотемпературная ( $\beta$ ) — выше точки перехода;
- каждая твердая полиморфная модификация обладает определенными пределами устойчивости;
- высокотемпературная модификация, выделенная при температуре ниже точки перехода, оказывается в метастабильном состоянии и легко переходит в низкотемпературную;
- превращения обеих модификаций могут совершаться обратимо.

К энантиотропным переходам относятся превращение ромбической серы в моноклинную, медленные переходы при нагревании между полиморфными модификациями кварца, ртути(II) иодида, свинца(II) оксида, сульфаметоксидазина и др.

*Монотропные переходы* при любых температурах возможны лишь в одном направлении — от метастабильной к стабильной форме. Вещества, которые могут участвовать в таких переходах, характеризуются следующими особенностями:

- они имеют во всем диапазоне твердых состояний до температуры плавления единственную стабильную модификацию (другие — метастабильные);
- их метастабильные модификации могут при любой температуре переходить в стабильную;
- эти модификации не могут длительно существовать в присутствии стабильной модификации; переход стабильной модификации в метастабильную при этом невозможен;
- их метастабильные модификации можно получить из переохлажденной жидкости или пересыщенного пара при соответствующих условиях;
- они имеют температуру превращения стабильной модификации выше ее температуры плавления;
- превращения между модификациями  $\alpha$  и  $\beta$  необратимые.

Монотропные превращения наблюдают довольно часто, что объясняется сравнительно широким распространением метастабильных модификаций, особенно у органических веществ, в том числе и лекарственных. Например,  $\alpha$ -форма стрептоцида всегда метастабильна при обычных температурах по отношению к  $\beta$ -форме и связана с ней монотропным превращением. Аналогичный тип перехода характерен при нормальном давлении для двух модификаций кальция карбоната: арагонит метастабильен во всем интервале температур, поэтому переход может происходить только в направлении арагонит  $\rightarrow$  кальцит.

Среди полиморфных модификаций титана(IV) оксида также существует только одна форма, стабильная во всем интервале температур и давлений — *рутил*, а две другие (*анатаз* и *брукит*) — метастабильные. Поэтому практически все выпускаемые промышленным способом порошки титана(IV) оксида являются смесью рутила и анатаза (иногда с примесью брукита). А поскольку адсорбционные, каталитические и другие свойства модификаций существенно различаются, то при использовании

этих порошков в качестве вспомогательных веществ в фармацевтическом производстве необходимо проводить соответствующее определение полиморфных модификаций.

Подразделение полиморфизма на обратимые и необратимые превращения не всегда удается осуществить, так как они зависят от условий синтеза, при которых происходят изменения состояния. Поэтому описание полиморфных превращений на основе обратимости или необратимости является достаточно проблематичным, и в этих случаях обычно привлекают соотношения, определяющие устойчивость фаз.

Точка полиморфного перехода, как и точка плавления, обычно соответствует определенным температурам и зависит от давления. Энергетические эффекты в случае полиморфных переходов выражены гораздо слабее, чем при плавлении.

Скорость полиморфного превращения определяют величиной энергетического барьера, которая зависит от числа и характера связей,рывающихся при переходе одной кристаллической структуры в другую.

Уменьшение силы связей в структуре означает ослабление взаимодействия между соседними атомами, причем эти изменения могут затрагивать первую или вторую координационную сферу или обе одновременно. Поэтому *одна из распространенных классификаций полиморфных превращений (по Бюргеру)* основана:

- на структурных изменениях первой координационной сферы (с растяжением, с перестройкой);
- структурных изменениях второй координационной сферы (со смещением, с перестройкой);
- степени упорядоченности (за счет поворота, замещения);
- типе связи.

Согласно рассмотренному выше правилу Оствальда – Люссака, промежуточные метастабильные состояния вещества будут сменять друг друга в порядке ступенчатого снижения свободной энергии, что соответствует принципам термодинамики. Но существуют исключения из этого правила: например, при нагревании кремния(IV) оксида до 1470 °C или его осаждении при той же температуре сразу образуется устойчивая модификация – кристобалит, минуя промежуточные метастабильные формы. Следовательно, скорость образования отдельных модификаций определяется не только их свободной энергией, но и другими факторами, связанными со структурой.

Много исследований было предпринято с целью учесть влияние химических загрязнений (примесей) на фазовый переход. Их результаты дают основания полагать, что образование новой фазы тем более затруднено, чем чище вещество, и склонность к переходу в метастабильное состояние может уменьшаться в присутствии загрязнений.

*В качестве критерия стабильности модификаций часто используется разница между температурами плавления* (последние особенно легко устанавливаются для органических веществ). Определение точек плавления метастабильных форм необходимо не только для характеристики системы, но и для идентификации стабильной модификации, имеющей более высокую температуру плавления:

- если температуры плавления двух полиморфных форм различаются менее чем на 1 °С, то они стабильны и каждая из них может быть получена в кристаллической форме;

- если эта разница составляет от 25 до 50 °С, то модификация с меньшей температурой плавления будет кристаллизоваться трудно, но после выделения может легко превращаться в стабильную форму;

- при близких точках плавления легче получается метастабильная форма.

Эта информация полезна, если необходимо определить, какая из форм наиболее стабильна. Если эта форма уже получена, дальнейшего перехода не будет. Если присутствует метастабильная форма, направление любого перехода на основании этих данных может быть предсказано для конкретных условий.

Полная характеристика полиморфной модификации достигается в результате применения комплекса физических методов (*рентгеноструктурный анализ, термический анализ, ИК-спектроскопия, оптическая и сканирующая электронная микроскопия* и др.), а также термодинамических методов исследования. На основании этих данных составляется полная фазовая диаграмма, состоящая из диаграммы «растворимость – температура» и диаграмм для всех твердых фаз данного средства с другими компонентами лекарственной формы.

Наиболее важные проблемы, рассматриваемые при изучении полиморфизма ЛВ:

- число полиморфных модификаций у данного вещества;
- сравнительная степень стабильности всех полиморфных модификаций исследуемого вещества, оценка стабильности метастабильных форм;
- возможность стабилизации какой-либо метастабильной формы;
- определение температурных интервалов стабильности для каждой модификации;
- оценка растворимости каждой модификации;
- выбор методов получения чистых и стабильных кристаллов каждой формы;
- оценка степени устойчивости наиболее растворимых метастабильных форм в различных технологических операциях (диспергировании, таблетировании и др.);



- возможность взаимодействия ЛВ с другими химическими компонентами во время обработки или в конечной ЛФ с образованием дополнительного соединения; оценка его физико-химических свойств, полиморфных форм и влияния на характеристики ЛС.

Установлено четкое различие между полиморфизмом и явлениями, объединенными общим названием *псевдополиморфизм* (сольватация, изомерия, таутомерия и др.).

При кристаллизации ЛВ часто образуются сольваты различного состава, кристаллическая решетка которых характеризуется определенным стехиометрическим соотношением между веществом и растворителем. Физико-химические свойства кристаллических сольватов имеют определяющее значение для фармацевтической технологии (процессы грануляции, сушки, прессования, диспергирования и др.), хранения ЛС в условиях непостоянной температуры и влажности, а также для растворимости и биологической доступности.

Образование сольватов может резко замедлять скорость растворения некоторых ЛВ. Так, сольватные формы кофеина, теофиллина, метагексамида и глутетимида растворяются медленнее безводных. С другой стороны, сольватные формы сукцинилфтиазола, флюоокортизона растворяются лучше несольватных форм этих же веществ.

Иногда ЛВ может быть *десольватированным сольватом*, который образуется при удалении растворителя из сольвата определенного состава, в то время как его структура практически сохраняется. Поэтому многие важные для ФХ свойства такой формы являются особыми.

При исследовании псевдополиморфизма ЛВ применяются те же методы, что и для полиморфизма (ИК-спектроскопия, методы рентгеноструктурного и термического анализов и др.). В частности, получены и охарактеризованы псевдополиморфные формы цефалоксина, эстрадиолдипропионата, этинилэстрадиола, дегидропрегниноллона, триметоприма, преднизолонa, гидрокортизонa, сульфабензамида, сульфаметоксипиридазина и многих других ЛВ.

Считается, что таутомерные структуры всегда могут имитировать полиморфные модификации. Разница между полиморфизмом и таутомерией может быть обнаружена на уровне жидких фаз, получаемых плавлением: *жидкие фазы различных полиморфных модификаций одинаковы, а жидкие фазы таутомерных структур заметно отличаются.*

Исследование *изоморфизма* органических ЛВ представляет особый интерес с точки зрения интерпретации вопросов об определении стабильности и растворимости ЛП. Сведения в этой области пока весьма ограничены. В качестве примера можно указать на обнаружение трех серий изоморфных твердых растворов в системах с сульфапиридином и сульфатиазолом.

### 6.3.2. Получение полиморфных модификаций лекарственных веществ. Фармацевтическое значение полиморфизма

Значение полиморфизма для современной фармацевтической технологии очень велико, поскольку от содержания той или иной полиморфной модификации активной субстанции в ЛП зависит его эффективность действия, стабильность. Следует учитывать, что в ряде случаев эти свойства могут быть взаимоисключающими.

При современном подходе к технологии получения ЛС с учетом полиморфизма на первый план выдвигаются не экономические факторы (стоимость, доступность реагентов и др.), а критерии терапевтической эффективности ЛВ, которое должно соответствовать химическому и биологическому стандарту.

Известно, что большинство физико-химических характеристик твердых ЛФ оказываются весьма чувствительными к предыстории исходных веществ. Основным и наиболее доступным методом получения кристаллических форм твердых веществ, в том числе активных субстанций и вспомогательных компонентов, в препаративной практике является кристаллизация из растворов и расплавов. Именно на этом этапе формируются основные физико-химические свойства кристаллической формы данного вещества (растворимость, размер и форма частиц, плотность, удельная поверхность, удельная теплоемкость, температура плавления и др.), которые и обуславливают его фармакотехнологические и биофармацевтические свойства. В качестве примера в табл. 6.6 приведены некоторые физико-химические свойства полиморфных модификаций фенobarбитала.

Таблица 6.6

**Физико-химические свойства  
полиморфных модификаций фенobarбитала**

Свойство	Модификация		
	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>F</i>
Температура плавления, °C	166	175	180
Плотность, г/см <sup>3</sup>	1,45	1,39	1,37
Удельная поверхность, см <sup>2</sup> /г	2160	1330	1170
Средний размер частиц, мкм	10,4	32,5	37,5
Угол смачивания, градус	73	49	49

Химические методы получения полиморфных модификаций лекарственных и вспомогательных веществ условно можно разделить на две группы в соответствии с видом кристаллизации, используемой для их выделения, — равновесной или неравновесной.

*Равновесные процессы* реализуют в методах, основанных на *изотермическом и изоконцентрационном испарении растворителя* из раствора, который находится в равновесии с кристаллами данной полиморфной модификации.

Если в результате синтеза требуется выделить *высокотемпературную модификацию* вещества, то необходимо поддерживать температуру кристаллизации выше температуры перехода высокотемпературной модификации в низкотемпературную. Если же требуется получить *низкотемпературную модификацию*, температуру кристаллизации следует поддерживать ниже температуры превращения высокотемпературной модификации в низкотемпературную.

Природа используемого в этом процессе растворителя также играет существенную роль для получения определенной модификации.

Методами равновесной кристаллизации были получены полиморфные модификации *барбитала, фенобарбитала, стрептоцида, преднизолона ацетата* и др.

*Неравновесные процессы* осуществляются при больших пересыщениях в системе и с высокой скоростью. Для этого используются следующие методы: *политермическая кристаллизация*; замена растворителя; распылительная сушка; сублимационная сушка предварительно замороженных растворов.

*Политермическую кристаллизацию* проводят следующим образом: сначала при фиксированной температуре растворителя (обычно повышенной) получают насыщенный раствор ЛВ, а затем резко охлаждают его до определенной температуры и выдерживают при ней некоторое время. Таким методом были получены модификации *кодеина, хлорамфеникола пальмитата, норсульфазола* и др.

При *замене растворителя* к насыщенному раствору ЛВ в органическом растворителе или воде добавляют воду или органический растворитель для обеспечения резкого снижения растворимости вещества в водно-органической смеси, в результате чего выделяются кристаллы требуемой модификации. Для данного метода важными условиями являются природа растворителя, порядок его введения, а также температура кристаллизации (в зависимости от того, высокотемпературную или низкотемпературную модификацию следует получить). Таким способом получали *форму III сульфаметоксидиазина* и *форму II сульфаметомидина*.

При *распылительной сушке* проводят диспергирование исходного раствора в поток газа-носителя. Необходимую для выделения определенной модификации степень пересыщения обеспечивают соответствующей скоростью испарения растворителя, которая, в свою очередь, зависит от температуры теплоносителя, скорости его подачи и типа растворителя. Для выделения метастабильных модификаций в монотропных системах этим методом процесс проводят быстро и с малыми количествами исходного раствора, чтобы не допустить установления термодинамического равновесия. Метод использовали для получения модификаций *стрептоцида* и *фенобарбитала*.

*Сублимационную сушку*, основанную на сублимации растворителя из предварительно замороженных растворов, широко используют в лабораторной практике и в промышленных масштабах в синтезе лекарственных средств, биопрепаратов, для консервирования пищевых продуктов. Процесс проводят при пониженных давлении и температуре, что позволяет избегать или сводить к минимуму химические изменения компонентов продукта, потери летучих компонентов, а также проводить сушку без вспенивания, обеспечивать сохранение дисперсности составных частей высушиваемого материала, снижать или исключать окисление. Для успешной реализации метода наиболее существенными являются следующие факторы: природа растворителя; скорость замораживания; концентрация исходного раствора; условия лиофилизации. Этим методом были получены полиморфные модификации *ипронала*, *фенобарбитала* и др.

Исследования, проводимые в конце XX в. в области твердотельной фармацевтической химии, показали, что среди полимерных веществ можно найти достаточно добавок, которые в очень малых количествах ( $\sim 10^{-2} \%$ ) способны ингибировать зародышеобразование и рост стабильных модификаций, благоприятствуя образованию метастабильных форм. Таким образом, был разработан еще один важный подход к направленному синтезу полиморфных модификаций.

*При получении полиморфных модификаций ЛВ с высокoeffективными терапевтическими параметрами рекомендуется отдавать предпочтение методам, позволяющим синтезировать субстанции с большей растворимостью, лучшей способностью к всасыванию, к превращению и взаимодействию в организме, со специфической адсорбцией в некоторых органах или тканях, с определенной скоростью и степенью элиминации из организма.*

В большинстве случаев самой высокой растворимостью и, следовательно, фармакотерапевтической активностью обладают метастабильные

полиморфные модификации лекарственных веществ. Однако в литературе описаны и стабильные полиморфные модификации, обладающие большей растворимостью и биологической активностью, чем у метастабильных форм.

Полиморфные превращения могут протекать при проведении различных технологических процессов: кристаллизации, измельчении, увлажнении, грануляции, прессовании, сушке, микрокапсулировании, различных обработках осадка (ультразвуковой, магнитной и др.).

Кроме того, превращения могут быть связаны с хранением ЛС в условиях повышенной влажности и изменяющихся температурных параметров, а также с приемом ЛП, которые длительное время задерживаются в организме (имплантационные таблетки, микрокристаллические суспензии для парентерального введения, присыпки, некоторые типы мазей и др.).

Пока еще недостаточно информации для того, чтобы прогнозировать во многих случаях полиморфные превращения и стабильность форм в твердом состоянии. Большинство исследований носит эмпирический характер.

*Полиморфные превращения обычно характерны для компонентов в ЛФ с твердой фазой (суспензиях, мазях, кремах, суппозиториях, таблетках, гранулах, капсулах, аэрозолях и др.). Они чаще, чем хотелось бы, становятся причиной химической несовместимости ингредиентов в ЛФ, приводят к потере терапевтической активности или полной инактивации ЛС, а также к изменению физических показателей готовых ЛП. Так, для приготовления суспензий, мазей, кремов и других жидких и полужидких ЛФ лучше всего использовать более стабильные формы. Применение более растворимых метастабильных форм оправдано только в том случае, если полиморфное превращение протекает очень медленно.*

Если же не учитывать полиморфных свойств ЛВ и ВВ, готовить перечисленные выше ЛФ из метастабильных модификаций, то в процессе хранения возможен переход метастабильной формы в стабильную, что может вызвать следующие негативные последствия в отношении качества ЛП:

- рост кристаллов ЛВ, приводящий к неравномерному распределению активной субстанции в основе, а также к изменению биологической доступности ЛП, поскольку новая форма будет обладать другой растворимостью;
- затверждение ЛФ, которое невозможно вновь однородно суспендировать встряхиванием или перемешиванием.

Для ФХ и фармакокинетики особенно важно учитывать резкое различие в растворимости и скорости растворения полиморфных модификаций данного вещества. Полученные различными способами его модификации могут отличаться по терапевтическому действию, причем последнее может изменяться со временем.

Следовательно, *использование различных модификаций одного и того же ЛВ, отличающихся физико-химическими и поверхностными свойствами, может стать одной из причин их терапевтической неэквивалентности.* Типичным примером плохо растворимого вещества, при разработке ЛФ которого необходимо самое пристальное внимание уделять полиморфизму и его влиянию на биодоступность, могут служить *эфирь хлорамфеникола* (стеарат, пальмитат), используемые в педиатрии. Известно, что эти эфиры до всасывания должны подвергнуться гидролизу под влиянием соответствующих ферментов в кишечнике. Скорость гидролиза и, следовательно, скорость всасывания будут сильно зависеть от размеров и формы кристаллов и от вида полиморфной модификации. Так, хлорамфеникола пальмитат существует в виде трех кристаллических форм (А, В, С) и одной аморфной. Наибольшей растворимостью и терапевтической активностью обладает форма В.

Экспериментально установлено, что ЛС самых разных фармакотерапевтических групп (антибиотиков, гормонов, сульфаниламидов и др.) в зависимости от вида полиморфных форм отличаются степенью биологической активности. Так, кристаллическая  $\beta$ -форма хлортетрациклина гидрохлорида, полученная рекристаллизацией из безводного метанола, отличаясь лучшей растворимостью в воде, значительно быстрее и полнее всасывалась из ЖКТ, чем полученная рекристаллизацией из дистиллированной воды  $\alpha$ -форма. Аналогичные результаты получены в отношении двух кристаллических форм тетрациклина основания.

Наконец, фармацевтическое значение полиморфизма может быть показано на примере аморфного и кристаллического инсулина. Аморфный цинк-инсулин быстро всасывается, в то время как кристаллическая форма всасывается медленно и обеспечивает длительность его действия. Сочетание в инъекции кристаллической и аморфной форм инсулина обеспечивает необходимое среднее время действия ЛП.

Таким образом, применяя ту или иную полиморфную модификацию ЛВ, можно повысить или понизить уровень фармакотерапевтической активности и даже изменить время действия ЛП, что имеет исключительно важное значение для клинической практики.

## **6.4. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОЧЕТАНИЙ КОМПОНЕНТОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ. НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

### **6.4.1. Физическая (физико-химическая) несовместимость компонентов лекарственных средств**

Применение различных сочетаний ЛВ очень часто необходимо в медицинской практике. Однако задачу подбора нужных ЛВ при составлении прописей их сложных сочетаний медики иногда решают односторонне, с учетом лишь лечебного действия активных веществ, не проводя анализ возможности физической, химической и фармакологической совместимости компонентов в избранной лекарственной форме. В результате этого возникают нерациональные, затруднительные или несовместимые прописи. Их используют в фармацевтической литературе для характеристики особенностей сочетаний лекарственных веществ в препаратах. Химик-фармацевт, провизор несут профессиональную ответственность за фармацевтическую и биофармацевтическую несовместимость ЛВ, а также юридическую — за фармакологическую несовместимость. Следует отметить, что рецептура ЛС заводского способа изготовления, как правило, не содержит элементов несовместимости.

Далее приведены типовые примеры рецептуры несовместимых сочетаний из практической деятельности фармацевтов, которые рассматриваются в специальной литературе по данной проблеме, а также составлены авторами пособия в качестве учебных примеров на основании прописей из рецептурных справочников.

*Если прописи содержат несовместимые сочетания ЛВ, то их изготовление и тем более применение запрещается.*

*Нерациональные (бесполезные)* — это прописи, которые не обеспечивают терапевтического эффекта, предусмотренного данным сочетанием компонентов в ЛП. На практике эта группа ЛС не только бесполезна, но и очень опасна, так как лечение ими может привести к развитию хронических заболеваний или тяжелого осложнения, вплоть до летального исхода.

*Затруднительные (усложненные)* — это прописи, которые сложно реализовать на практике так, чтобы их качество соответствовало требованиям ГФ. Следует отметить, что благодаря постоянному развитию и совершенствованию фармацевтической технологии появляется возможность отнести к этой группе многие сочетания ЛВ, которые ранее считались несовместимыми.



Последствия нерациональных и несовместимых сочетаний компонентов в ЛП могут заключаться в следующем:

- ослабление или полная потеря терапевтической активности, характерной для данного ЛС;
- появление новых безвредных свойств иной фармакологической направленности;
- появление новых токсичных свойств.

В зависимости от природы процессов, которыми обуславливается фармацевтическая несовместимость ЛВ, ее подразделяют на две основные группы: *физическую (физико-химическую)* и *химическую*. В пособии не рассматриваются фармакологические несовместимые сочетания ЛВ, которые связаны с их физиологическим антагонизмом и изучаются в курсе «Общая фармакология».

Несовместимость ЛВ может быть обусловлена следующими физико-химическими явлениями:

- нерастворимостью ЛВ в лекарственной форме, а также условиями, уменьшающими растворимость;
- коагуляцией коллоидных компонентов в составе ЛС, расслоением эмульсий;
- отсыреванием и расплавлением порошковых ЛС сложного состава;
- адсорбцией активных компонентов ЛС.

Рассмотрим подробнее каждую группу сочетаний ЛВ.

К группе *несовместимых сочетаний компонентов ЛС вследствие образования осадков* относятся составы, в которых: 1) в осадке находится ядовитое или сильнодействующее вещество; 2) известными способами нельзя добиться высокой степени однородности компонентов.

*В первом случае* состав ЛС считается несовместимым и его использование *категорически запрещается*.

Несовместимость компонентов *во втором случае* может быть преодолена, если находится способ редиспергирования осадка и обеспечивается возможность его дозировки. Тогда *ЛФ можно рассматривать как пригодную для использования фармацевтическую суспензию*.

Если образовавшийся осадок не является сильнодействующим веществом, но при хранении изменяется таким образом, что уменьшается или утрачивается терапевтическая активность ЛС, то такой состав считают нерациональным. Несовместимости данного типа могут быть вызваны следующими причинами:

- растворитель для компонентов ЛС подобран неправильно или его количества в ЛФ недостаточно для растворения всех компонентов в такой степени, чтобы обеспечить терапевтический эффект;

- уменьшение растворимости отдельных компонентов в ЛФ обусловлено сменой растворителя или влиянием сильных электролитов с одноименными ионами в составе ЛС.

Рассмотрим примеры, соответствующие указанным выше разновидностям нерациональных составов ЛС, и способы их исправления.

Непригодная для использования суспензия образуется при попытке сочетать натрия тетраборат с другими компонентами в растворе спирта 70 % вследствие нерастворимости этой соли в том количестве спиртового раствора, которое указано в рецептурной прописи:

Rp.: Mentholi 0,1  
Phenoli puri liquefacti 0,5  
Natrii tetraboratis 5,0  
Spiritus aethylici 70 % 20,0  
M. D. S. Капли для носа.

Невозможно изготовить качественный ЛП и по следующему рецепту, включающему замену растворителя:

Rp.: Solutionis Iodi spirituosae 10 % 0,5  
Solutionis Acidi borici 2 % 100,0  
M. D. S. Глазная примочка.

При добавлении к спиртовому раствору иода водного раствора второго компонента ЛС иод выделяется в осадок в виде мельчайших кристалликов, так как его растворимость в воде 1 : 5000, а эти частички обладают прижигающим действием на слизистую оболочку глаз.

Избыток одноименных ионов также может недопустимо снизить растворимость ЛВ, что иллюстрируется примером образования в присутствии большого количества хлорид-ионов осадка папаверина гидрохлорида, обуславливающего потерю доброкачественности ЛС:

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 10,0 – 200,0  
Papaverini hydrochloridi 0,2  
M. D. S. Для внутреннего употребления.

*Развитие технологии ЛС (особенно методов приготовления суспензий, солюбилизации), использование большого ассортимента ВВ во многих случаях позволяет преодолевать несовместимости, обусловленные физико-химическими явлениями.*

*Обычно используется несколько препаративных приемов:*

- замена нерастворимого ЛВ его фармакологическим аналогом (кодеина — кодеина фосфатом, теофиллина — эуфиллином, барбитала — барбитала-натрием и т. п.);
- комплексообразование с использованием многоосновных карбоновых кислот, оксикислот, аминокислот, аминов и др. (например, гексаметилентетрамина, натрия бензоата, натрия салицилата);
- солюбилизация с помощью сорастворителей (воды очищенной, спирта этилового, димексида, глицерина, бензилбензоата и др.), ПАВ (чаще неионогенных, например, твина-80).

В дополнение к этим приемам *для преодоления несмешиваемости компонентов:*

- используют добавку ПАВ-эмульгаторов (ланолина, твина-80) в мазах, линиментах, суппозиториях;
- добавляют структурообразователи (аэросил, бентониты и др.) для придания однородности смеси компонентов (например, при изготовлении суппозиторий и др.);
- заменяют одно из веществ или его часть на другой компонент, обеспечивающий однородность системы (например, повышают содержание спирта этилового с 70 до 90 % для полного растворения масла касторового).

В некоторых случаях несмешивающиеся или нерастворимые вещества (по согласованию с врачом) выделяют из ЛФ и применяют отдельно от других компонентов ЛС.

*Коагуляция коллоидных компонентов в составе ЛС и расслоение эмульсий обуславливаются следующими факторами:*

- высаливающим действием электролитов;
- дегидратирующим действием некоторых растворителей;
- резким изменением рН раствора;
- смешением растворов с противоположно заряженными частицами.

Следует подчеркнуть, что *полное преодоление несовместимостей такого типа практически невозможно*: в большинстве случаев удастся лишь замедлить коагуляцию. Для этого в фармацевтической литературе рекомендуют специальные приемы:

- предварительное растворение коагулянта в воде (растворителе) перед внесением в ЛФ;
- постепенное (порциями) добавление коагулянта при тщательном взбалтывании;
- выделение коагулянта из ЛФ.

Далее приведены характерные примеры коагуляции в ЛП.

Стабилизированной коллоидной системой является ЛС *колларгол* (стабилизаторы — натриевые соли лизальбиновой и протальбиновой кислот — продукты щелочного гидролиза альбумина). При обработке водой порошок колларгола, содержащий около 70 % металлического серебра, набухает и растворяется с образованием отрицательно заряженных золь (рН > 7). Такие золи легко коагулируют при действии кислот, в том числе и углекислого газа, и солей тяжелых металлов. Последние участвуют в замещении ионов натрия на соответствующие катионы в стабилизирующей оболочке коллоидных частиц, поскольку эти катионы образуют с альбумином нерастворимые альбуминаты. Иногда недоброкачественные золи колларгола удается исправить добавлением нескольких капель раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л), регенерирующего защитную оболочку в коллоидной системе. Известно, что при сочетании в жидких ЛФ колларгола (или протаргола, см. далее) с такими электролитами, как натрия хлорид, новокаин, квасцы, цинка сульфат, димедрол и др., происходят процессы, в результате которых они становятся недоброкачественными и непригодными для применения. Образование черного осадка наблюдается при изготовлении ЛС по следующим прописям:

Rp.: Solutionis Natrii chloridi 0,9 % 10,0

Collargoli 0,3

M. D. S. Капли для носа.

Rp.: Solutionis Collargoli 3 % 10,0

Dimedroli 0,1

M. D. S. Капли для носа.

Rp.: Aluminis 0,6

Novocaini 0,2

Collargoli 0,1

Aquae destillatae 10,0

M. D. S. Глазные капли.

Наряду с осаждением солей серебра и окислительно-восстановительными реакциями, которые сопровождаются разрушением коллоидных частиц, недоброкачественность препаратов обуславливается и коагуляцией. Коагуляция колларгола является быстрой и интенсивной и вызывает образование грубодисперсного осадка. Его крупные частицы затрудняют дозировку ЛП в виде капель, поэтому его невозможно применять для лечения.

*Протаргол* представляет собой коллоидный серебра(I) оксид, стабилизированный натриевыми солями лизальбиновой и протальбиновой кислот. Он содержит около 8 % серебра, а более 90 % его массы составляют стабилизаторы. Следует учитывать, что серебра(I) оксид обуславливает сильные окислительные свойства протаргола по отношению к органическим компонентам ЛС. Коллоидные растворы протаргола утрачивают устойчивость при действии соединений тяжелых металлов, взаимодействующих со стабилизаторами, а также солей алкалоидов и подобных им веществ. Например, в ЛП коагуляция может обуславливаться как кокаином, так и адреналином по прописи

Rp.: Solutionis Protargoli 2 % 10,0  
Cocaini hydrochloridi 0,05  
Solutionis Adrenalini hydrochloridi 0,1 % gtt. X  
M. D. S. Капли для носа.

Но если в ЛП на основе протаргола присутствует только раствор адреналина, то при содержании 2 % протаргола добавка менее 20 капель раствора адреналина не вызовет явную коагуляцию, хотя может происходить скрытая коагуляция. В таких случаях образующийся осадок очень часто является высокодисперсным, хорошо распределяется в объеме раствора при взбалтывании и не препятствует дозированию каплями. Поэтому ЛС может быть допущено к применению с указанием «Перед употреблением взбалтывать!».

Еще одним примером сочетаний ЛВ такого типа является ЛП следующего состава:

Rp.: Protargoli 0,2  
Aquae destillatae  
Spiritus aethylici āā 10,0  
M. D. S. Капли для носа.

Протаргол в водно-спиртовом растворе образует осадок. Кроме того, спирт является дегидратирующим средством и вызывает коагуляцию протаргола. При оценке возможности применения указанного ЛП следует учитывать, что образующийся осадок весьма высокодисперсный и коагуляция протаргола в данных условиях может быть обратимой (если полностью не разрушилась сольватная оболочка). Поэтому и в этом случае ЛП можно использовать с указанием «Перед употреблением взбалтывать!».

Коагуляции чаще всего подвергаются белки и слизи в присутствии спирта этилового или электролитов. Например, агар инактивируется в растворе при содержании спирта этилового свыше 50 %, а димексид обладает дегидратирующим действием в отношении производных целлюлозы.

*Отсыревание порошковых ЛС сложного состава* приводит к потере основного, характерного для них, согласно ГФ, свойства — сыпучести. Одна из основных причин заключается в том, что смесь порошков ЛВ становится более гигроскопичной и отсыревает. Этот вид несовместимых сочетаний наблюдается в тех случаях, когда давление водяных паров смеси веществ становится меньше давления водяных паров окружающей среды. В результате этого смесь начинает притягивать влагу из воздуха, причем смесь становится более гигроскопичной, чем каждый ее компонент в отдельности.

На отсыревание порошков сложного состава влияют следующие факторы:

- влажность исходных компонентов смеси;
- интенсивность смешения компонентов;
- относительная влажность воздуха;
- образование эвтектик и молекулярных соединений;
- выделение кристаллизационной воды;
- свойства упаковочного материала и др.

Относительная влажность воздуха имеет наиболее существенное значение для сохранения доброкачественности порошковых ЛС. Большинство отсыревающих смесей теряют сыпучесть и увлажняются при относительной влажности воздуха выше 50–60 %, а при влажности менее 30–40 % остаются сыпучими.

Наличие эвтектики нарушает привычный вид порошковой ЛФ. Для образования эвтектики необходимы следующие условия: взаимная растворимость компонентов; низкая температура плавления хотя бы одного из них; высокая криоскопическая постоянная.

Отсыревание порошков может происходить сразу после смешивания или при хранении. Примером сочетаний ЛВ, которые настолько гигроскопичны, что притягивают влагу и отсыревают при любых значениях относительной влажности воздуха, является состав по прописи

Rp.: Hexamethylentetramini 0,5  
Acidi ascorbinici 0,1  
M. f. pulv. D. t. d. N. 10  
S. По 1 порошку 3 раза в день.

Эта смесь отсыревает даже в эксикаторе, хотя процесс существенно замедляется по сравнению с обычными условиями хранения на воздухе.

Через сутки и более отсыревают порошки, приготовленные из сухих компонентов, по рецепти

Rp.: Hexamethylentetramini 0,3  
Natrii salicylatis 0,5  
Coffeini-natrii benzoatis 0,05  
M. f. pulv. D. t. d. N. 10  
S. По 1 порошку 3 раза в день.

Следует отметить, что гексаметилентетрамин образует способные к отсыреванию порошковые смеси с такими компонентами ЛС, как кислота борная, натрия салицилат. Отсыревающие смеси часто образуют галогениды щелочных металлов (например, при сочетании натрия бромида и натрия гидрокарбоната).

Если в смеси порошков присутствуют компоненты основной и кислотной природы и между ними возможно взаимодействие, то *физико-химическая несовместимость переходит в химическую* (см. подп. 6.4.2). Отсыревание нередко сопровождается химическим взаимодействием компонентов в ЛФ: например, для смесей кислоты аскорбиновой с димедролом, гексаметилентетрамином, эуфиллином, натрия гидрокарбонатом наряду с отсыреванием наблюдается и окрашивание порошка.

*Приемы, которые позволяют предупреждать отсыревание:*

- замена вещества, вызывающего отсыревание, его фармакологическим аналогом (барбитала — барбитала-натрием, кодеина — кодеина-фосфатом и т. п.);
- сушка исходного ЛВ перед смешением с другими компонентами (натрия сульфата, магния сульфата и др.);
- добавление в ЛП влагорегуляторов (аэросила А-380, высушенного крахмала, белой глины, кальция карбоната и др.);
- фракционное смешение веществ, вызывающих отсыревание;
- использование подходящего упаковочного материала;
- выделение из ЛФ одного из взаимодействующих компонентов.

*Адсорбция активных компонентов* наиболее характерна для таких ЛФ, как порошки, суспензии, пилюли, настои, отвары и др. Адсорбентами могут быть высокодисперсные вещества, а также некоторые не растворяющиеся и не всасывающиеся в ЖКТ вещества. Наиболее типичные адсорбенты в ЛС — активированный уголь, гидратированный алюминия



оксид, белая глина, силикагель, тальк, висмута(III) основной нитрат, титана(IV) оксид, магния стеарат, алюминия стеарат и др. Например, активированный уголь в значительной степени адсорбирует различные химические соединения, в частности алкалоиды, гликозиды, ферменты, красители, некоторые антибиотики. Напомним, что это свойство используется в медицине для детоксикации в ЖКТ, а также для удаления различных химических соединений из крови путем гемо- или плазмасорбции.

Активированный уголь почти полностью адсорбирует алкалоиды из экстракта красавки и способствует разрушению неустойчивого магния пероксида в препарате, полученном по прописи

Rp.: Extracti Belladonnae 0,015  
Magnesii peroxydi 0,25  
Carbonis activati 0,5  
M. f. pulv. D. t. d. N. 12  
S. По 1 порошку через 1 час после еды.

В лекарственном средстве, содержащем белую глину, может происходить не только физическая адсорбция, но и хемосорбция, в том числе за счет образования интеркалатов. Например, в ЛП белая глина адсорбирует как морфина гидрохлорид, так и алкалоиды из экстракта красавки по прописи

Rp.: Morphini hydrochloridi  
Extracti Belladonnae āā 0,01  
Boli albae 0,5  
M. f. pulv. D. t. d. N. 12  
S. По 1 порошку 3 раза в день.

Последние разрушаются на поверхности белой глины по месту эфирной связи и теряют активность. Данное сочетание компонентов несовместимо. В таких ЛС белую глину часто заменяют другим ВВ — формообразующим средством: сахаром, кальция карбонатом, натрия гидрокарбонатом.

В лекарственных средствах, содержащих тропановые алкалоиды, не следует использовать в качестве ВВ белую глину, алюминия гидроксид, висмута основной нитрат и другие вещества, поскольку они будут адсорбировать алкалоиды, например:

Rp.: Extracti Belladonnae  
Extracti Opii āā 0,02  
Bismuthi subnitratіs 0,3  
Boli albae 0,5  
M. f. pulv. D. t. d. N. 10  
S. По 1 порошку 2 раза в день.

Адсорбция активного вещества может происходить в жидкой ЛФ на поверхности осадка, который образуется при взаимодействии других компонентов ЛС, например:

Rp.: Infusi radіcis Valerіanae 10,0 – 200,0  
Calcii chloridi 10,0  
Codeini 0,2  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день.

В этой микстуре под влиянием сильного электролита кальция хлорида происходит коагуляция некоторых экстрактивных веществ из корня валерианы. Объемный и рыхлый осадок частично адсорбирует кодеин и ЛП утрачивает доброкачественность.

*Основные способы преодоления несовместимости такого типа — использование других носителей ЛВ, а также выделение адсорбирующегося вещества из ЛФ.*

#### **6.4.2. Химическая несовместимость компонентов лекарственных средств**

Химическое взаимодействие между компонентами ЛС может происходить во всех ЛФ, но легче всего — в жидких. Об изменениях в жидких ЛФ в большинстве случаев свидетельствуют внешние проявления, но они могут и отсутствовать.

Несовместимые химические сочетания компонентов классифицируют по типу химической реакции (окислительно-восстановительные процессы, гидролиз, реакции разложения, нейтрализации и др.). В фармацевтической практике чаще используют классификацию по визуальным признакам химических реакций. Но одинаковые внешние проявления (например, осадки, окраска) могут сопровождать совсем разные химические процессы в ЛФ.

*Классификация по визуальным признакам* включает несколько основных групп химически несовместимых сочетаний, в результате которых в ЛС происходит:

- образование осадков;
- изменение консистенции;
- изменение окраски;
- выделение газов и изменение запаха;
- изменение состояния без внешних проявлений.

*Образование осадков в жидких ЛФ* — наиболее распространенный случай химической несовместимости при изготовлении экстенпоральных ЛС. Ее возникновение обусловливается различными процессами, протекающими с образованием нерастворимых и малорастворимых соединений:

- изменением pH раствора;
- комплексообразованием;
- рацемизацией;
- поликонденсацией и полимеризацией;
- реакциями нейтрализации, обмена, окисления-восстановления.

В «Справочнике фармацевта» (М., 1981) имеются таблицы значений pH осаждения алкалоидов-оснований и синтетических органических оснований. Там же приведены значения pH лекарственных веществ щелочной природы с учетом концентраций, в которых они обычно используются в ЛС. На основании этих данных оценивается возможность приготовления и отпуска ЛП по каждой прописи.

В жидких ЛФ очень часто осадки образуют соединения серебра, ртути, свинца, цинка, алюминия и др. Это может происходить при взаимодействии соединений металлов с алкалоидами, азотистыми основаниями, дубильными веществами, ихтиолом, красителями, ферментами, сердечными гликозидами, натриевыми солями производных барбитуровой кислоты, сульфаниламидными средствами, соединениями галогенов, солями щелочных и щелочноземельных металлов. Примеры химической несовместимости такого типа приведены далее с соответствующими комментариями.

Сульфацил-натрий взаимодействует с солями вышеуказанных металлов в ЛП, изготовленных по следующим прописям:

Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 30 % 10,0  
Zinci sulfatis 0,05  
M. D. S. Глазные капли.

Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 20 % 10,0  
Cupri sulfatis 0,05  
M. D. S. Глазные капли.

При таком сочетании компонентов в результате взаимодействия сульфаниламидного компонента (рН раствора 7,5–8,5) с сульфатами цинка и меди(II) сульфатом образуются осадки гидроксидов и основных солей, а сульфацил выделяется в небольшом количестве и остается в растворе. Осадок указывает на недоброкачественность ЛС, поскольку глазные капли с осадком не пригодны для использования.

Несовместимы следующие сочетания компонентов в препаратах:

Rp.: Solutionis Argenti nitratis 0,1 – 180,0  
Novocaini 0,2  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день.  
Rp.: Solutionis Argenti nitratis 0,2 – 200,0  
Omnoponi 0,2  
M. D. S. По 1 ст. ложке 2 раза в день.

В обоих случаях образуется осадок серебра хлорида. Хотя нитраты алкалоидов опия и новокаина хорошо растворимы в воде, но недоброкачественный препарат с осадком не может быть допущен к применению.

Можно к этим примерам добавить следующее сочетание компонентов в ЛП:

Rp.: Solutionis Argenti nitratis 1 % 10,0  
Solutionis Adrenolini hydrochloridi 1:1000 gtt. XX  
M. D. S. Глазные капли.

В результате взаимодействия между компонентами также образуется осадок серебра хлорида. В его присутствии ускоряется окисление адреналина. Внешним признаком этого взаимодействия является изменение окраски раствора: сначала до розового цвета, а затем — до бурого. Сочетание компонентов несовместимо.

Осадки могут образоваться в ЛФ в результате взаимодействия одних компонентов с продуктами гидролиза других, например в ЛП, состав которого соответствует прописи

Rp.: Physostigmini salicylatis 0,1  
Plumbi acetatis 0,05  
Aquae destillatae 10,0  
M. D. S. Глазные капли.

В щелочной среде, создаваемой в результате гидролиза свинца(II) ацетата, в осадок выпадает свинца(II) салицилат, а глазные капли с осадком запрещены к применению.

Сулема образует нерастворимое комплексное соединение с алкалоидами настойки опия и некоторыми веществами настоя цветков ромашки:

Rp.: Infusi flores Chamomillae 6,0 – 200,0  
Solutionis Hydrargyri dichloridi 1 : 1000 – 50,0  
Plumbi acetatis 0,5  
Tincturae Opii simplicis 2,0  
M. D. S. Примочка для глаз.

В ЛФ образуется бурый осадок и его терапевтическая активность уменьшается, поэтому состав следует считать нерациональным. Осадок свинца(II) хлорида не образуется, так как его растворимость в воде 1 : 100, а в ЛС соотношение значительно больше — 1 : 333.

В щелочной среде, создаваемой в результате гидролиза свинца(II) ацетата, образуется обильный желтый кристаллический осадок основания этакридина, что обуславливает снижение антисептического действия ЛС по прописи

Rp.: Aethacridini lactatis 0,6  
Aquae plumbi 300,0  
M. D. S. Наружное.

Осадок желтого ртути(II) оксида образуется в результате взаимодействия соли ртути с продуктами гидролиза буры через некоторое время после приготовления ЛС по рецепту

Rp.: Natrii tetraboratis 4,0  
Hydrargyri dichloridi 0,5  
Spiritus aethylici 70 % 15,0  
Aquae destillatae ad 100,0  
M. D. S. Наружное.

Для того чтобы сделать состав совместимым, рекомендуют заменить буру кислотой борной (вместо 1 г буры 0,65 г кислоты борной) или прибавить к раствору сулемы перед введением буры натрия хлорид (двойное количество по отношению к сулеме).

*Проблему совместимости компонентов в ЛП можно решить, используя соответствующие справочные данные об их свойствах.* Так, осадок цинка

гидроксида образуется при pH 8,3–11, а при дальнейшем повышении его происходит растворение осадка. Раствор с содержанием буры 1 % имеет pH около 9,2, а выделение в осадок основания новокаина из его раствора с содержанием 1 % ЛВ происходит при значении pH 8,85 по прописи

Rp.: Natrii tetraboratis  
Novocaini āā 0,1  
Zinci sulfatis 0,05  
Aquae destillatae 10,0  
M. D. S. Глазные капли.

Следовательно, при изготовлении ЛС таким способом образуются осадки основных солей цинка или его гидроксида и основания новокаина. Состав можно сделать совместимым, если заменить буру кислотой борной или добавить для снижения pH среды глицерин, который при взаимодействии с бурой образует кислоту глицериноборную. Однако последний способ нельзя использовать для приготовления глазных капель, так как кислота глицериноборная раздражает слизистую оболочку глаза.

*В некоторых случаях терапевтическое действие активных компонентов ЛС может сохраняться и после образования осадка, поэтому его можно применять с указанием «Перед употреблением взбалтывать!».* Например, хорошо распределяющиеся в объеме раствора при взбалтывании осадки свинца(II) таннат, кальция карбоната образуются в ЛП по следующим прописям:

Rp.: Aquae plumbi 200,0  
Tannini 2,0  
M. D. S. Для примочек.

Rp.: Natrii bromidi 2,0  
Natrii hydrocarbonatis 5,0  
Calcii chloridi 6,0  
Tincturae Valerianae 10,0  
Aquae destillatae 200,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день.

Эти изменения в состоянии ЛС практически не влияют на их активность, и они пригодны к применению.

Но есть *еще один важный критерий*, который следует учитывать при оценке совместимости и рациональности сочетания компонентов в ЛС — это *удобство применения данной ЛФ*. Так, в ЛП по прописи

Rp.: Aethacridini lactatis 0,2  
Aquae Calcis 200,0  
Tincturae Menthae 3,0  
M. D. S. Для полоскания рта

при взаимодействии кальция гидроксида с этакридина лактатом образуется нерастворимое в воде основание этакридина. Осадок хорошо распределяется в объеме раствора при встряхивании, но ЛС не очень удобно для полоскания рта из-за присутствия осадка, поэтому состав считается нерациональным.

*Преодоление сочетаний компонентов, вызывающих образование осадка, который слеживается и который невозможно равномерно распределить при взбалтывании, может осуществляться путем полной или частичной замены некоторых компонентов ЛФ (по согласованию с врачом). Например, в жидких ЛФ, содержащих магния оксид и натрия гидрокарбонат, следующего состава:*

Rp.: Magnesii oxydi 8,0  
Natrii hydrocarbonatis 10,0  
Natrii bromidi 2,0  
Extracti Belladonnae 0,3  
Aquae destillatae 200,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день

сначала образуется магния гидроксид, который при взаимодействии с натрия гидрокарбонатом переходит в осадок магния основного карбоната. Этот осадок слеживается и его невозможно равномерно распределить при взбалтывании. Для получения однородной суспензии около 20 мл воды заменяют равным объемом глицерина, используемого для растирания смеси натрия гидрокарбоната и магния оксида. Таким способом удастся получить более однородную суспензию, которую можно применять с указанием «Перед употреблением взбалтывать!».

Сочетания ЛВ можно сделать рациональными и в том случае, если *исключить отдельные компоненты из прописи и перейти от жидкой ЛФ к твердой (таблеткам, порошкам и др.)*. Например, осадок кальция салицилата образуется в ЛП следующих составов:



Rp.: Solutionis Calcii chloridi 10 % 200,0  
Natrii salicylatis 10,0  
Natrii bromidi 4,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день.

Rp.: Infusi radicis Valerianae ex 5,0 – 200,0  
Calcii chloridi 8,0  
Amidopyrini 1,0  
Natrii salicylatis 6,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день.

Эти сочетания можно сделать рациональными, если исключить натрия салицилат и перейти к твердой ЛФ.

В ЛП следующего состава:

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 5 % 200,0  
Hexamethylentetramini  
Natrii bromidi āā 6,0  
Codeini phosphatis 0,2  
Glucosi 10,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день

образуется небольшое количество белого мелкокристаллического осадка кальция фосфата. Так как осадок не ядовит, он легко распределяется в объеме раствора при взбалтывании, ЛС может быть использовано с указанием «Перед употреблением взбалтывать!». Образование осадка можно устранить, если кодеина фосфат заменить на соответствующее количество основания кодеина.

*К изменению pH раствора очень чувствительны жидкие ЛФ, содержащие соли папаверина, кокаина, хинина, морфина, а также натрия тиосульфат.* В случае препаратов натрия тиосульфата присутствие в них кислот или компонентов, которые создают кислую среду вследствие гидролиза, вызывает разложение натрия тиосульфата с образованием серы(IV) оксида и обильного осадка коллоидной серы:

Rp.: Natrii thiosulfatis  
Acidi hydrochloridi diluti āā 25,0  
Aquae destillatae 200,0  
M. D. S. Наружное.

Rp.: Solutionis Natrii thiosulfatis 3 % 200,0  
Acidi ascorbinici 2,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день.

При старении частицы осадка укрупняются, в результате этого ЛС становятся недоброкачественными.

*Изменение pH раствора не влияет на состояние ЛС, содержащих алкалоиды термопсиса, соли пилокарпина, эфедрина, кофеина, кодеина, колхицина, поскольку основания в дозировках, используемых в ЛС, остаются в растворе. Например, осадок кальция карбоната образуется в ЛП состава*

Rp.: Infusi herbae Thermopsidis 1,0 – 200,0  
Liquoris ammonii anisati  
Natrii hydrocarbonatis aa 4,0  
Calcii chloridi 6,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день.

Выделение осадка кальция гидроксида (при взаимодействии соли кальция и аммиака из нашатырно-анисовых капель) маловероятно, так как очень малое его количество (не более 0,1 г) может раствориться в 200,0 мл воды (растворимость 1 : 606). В осадке не содержатся и основания алкалоидов из травы термопсиса, поскольку и они хорошо растворимы в воде. Таким образом, изменения в ЛС мало влияют на его терапевтическую активность и оно пригодно к применению.

Следует обратить внимание на условия, в которых отдельные основания образуют осадки в ЛФ: например, основания папаверина и дибазола в присутствии натрия бензоата выделяются во всех терапевтических концентрациях, а основания димедрола — только при содержании в ЛС более 1 % (если содержание натрия бензоата более 3 %). Основания папаверина и димедрола выделяются в присутствии натрия салицилата, если их содержание в ЛС составляет более 0,1 %.

Осадки, как правило, образуются в ЛФ, содержащих алкалоиды с дубильными веществами (осадки таннатов растворимы только в спирте 15–40 %). Алкалоиды также несовместимы с сердечными гликозидами и их ЛП. Например, атропин образует осадки с ЛП ландыша, а папаверин, омнопон и хинин — с ЛП ландыша и наперстянки. С последними совместимы кодеин, кофеин, этилморфин, экстракт белладонны. Обычно для устранения несовместимых сочетаний этой группы компоненты ЛС разделяют на несколько лекарственных препаратов (два или более).

*Изменение цвета ЛС* происходит, как правило, в результате химических взаимодействий между его компонентами; в большинстве случаев

этот процесс сопровождается уменьшением терапевтической активности, вплоть до ее потери. Например, при смешивании мази калия иодида с раствором свинца(II) ацетата в соответствии с прописью

Rp.: Unguenti Kalii iodidi 30,0  
Solutionis Plumbi subacetatis 2,0  
M. f. ung.  
D. S. Наружное

мазь приобретает ярко-желтый цвет из-за образования свинца иодида. Терапевтическая активность может измениться, и препарат утратит доброкачественность.

В лекарственном средстве, состав которого приводится ниже, присутствует осадок, который постепенно приобретает бурю окраску:

Rp.: Resorcini  
Acidi salicylici āā 1,0  
Bismuthi subnitratī 4,0  
Talci  
Mentholi 0,5  
Spiritus aethylici 70 % ad 100,0  
M. D. S. Для примочек.

Осадок может вызвать на коже трудноудаляемые бурые пятна. При старении осадок темнеет, а жидкость над ним приобретает фиолетовую окраску. Окраска осадка обуславливается тем, что в присутствии малорастворимой соли висмута и талька облегчается окисление кислородом воздуха резорцина и кислоты салициловой. ЛС представляет собой несовместимое сочетание.

Однако в некоторых случаях *изменение цвета ЛС не сопровождается нарушением характера его фармакологического действия и терапевтической активности*. Такие составы считаются рациональными. Например, соль железа(II) и кислота аскорбиновая образуют железа аскорбинат фиолетового цвета в ЛС состава

Rp.: Extracti Belladonnae 0,3  
Acidi ascorbinici 3,0  
Ferri lactatis 9,0  
Phtalazoli 6,0  
M. f. pil. N. 60  
D. S. По 1 пилюле 3 раза в день.

Однако ЛП сохраняет свои фармакологические характеристики, поэтому его состав можно считать рациональным.

*Выделение газов и изменение запаха ЛС обычно сопутствуют друг другу. Характерной особенностью образующихся при этом продуктов является отсутствие специфической фармакологической активности, а нередко и появление токсичности.* При изготовлении ЛС нередко наблюдается выделение газов, если в состав включают натрия нитрит, соли аммония, карбонаты и гидрокарбонаты, водорода пероксид, а изменение запаха — при разрушении гексаметилентетрамина, хлоралгидрата и т. п. Так, добавление натрия нитрита в жидкие ЛФ с кислой средой приводит к образованию обнаруживаемых по запаху азота оксидов, появлению желтой окраски и утрате необходимого терапевтического действия:

Rp.: Natrii nitritis 2,0  
Acidi hydrochloridi diluti 5,0  
Tincturae Strychni 4,0  
Aquae destillatae 20,0  
M. D. S. По 20 капель 3 раза в день.

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 6,0 — 200,0  
Acidi ascorbinici 5,0  
Natrii nitritis 0,6  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день.

Компоненты этих ЛС можно сделать совместимыми, если из их составов исключить кислоту. Еще один способ придания подобным сочетаниям рационального характера — это нейтрализация кислоты, например, введением в состав ЛС натрия гидрокарбоната:

Rp.: Acidi nicotinici 1,0  
Natrii nitritis 0,6  
Aquae destillatae 200,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день.

Rp.: Acidi nicotinici 1,0  
Natrii nitritis 0,6  
Natrii hydrocarbonatis 0,7  
Aquae destillatae 200,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день.

Натрия нитрит образует несовместимые сочетания с солями некоторых алкалоидов, водные растворы которых имеют слабокислую среду:

Rp.: Natrii nitritis 1,0  
Papaverini hydrochloridi 0,5  
Aquae destillatae 200,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день.

Помимо неприятного запаха, в ЛП образуется осадок соответствующего основания. Взаимодействие между этими компонентами может происходить и в твердой ЛФ (порошках), например в ЛП по прописи

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,02  
Natrii nitritis 0,05  
Sachari 0,25  
M. f. pulv. D. t. d. N. 12  
S. По 1 порошку 2 раза в день.

При изготовлении ЛС по рецепту

Rp.: Natrii bromidi  
Ammonii bromidi āā 5,0  
Codeini phosphatis 0,15  
Themisali 4,0  
Aquae destillatae 200,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день

появляется запах аммиака в результате взаимодействия темисала с аммония бромидом, а также образуется осадок теобромина.

Выделение газа может стать причиной недоброкачества ЛС, содержащего водорода пероксид:

Rp.: Solutio Hydrogenii peroxydi concentratae 6,0  
Resorcini  
Natrii tetraboratis āā 2,0  
Lanolini  
Vaselini āā 15,0  
M. f. ung. D. S. Наружное.

Мазь, приготовленная по этому рецепту, вспенивается и приобретает бурый цвет вследствие окислительно-восстановительной реакции между ее компонентами. Гидролиз буры создает в ЛФ щелочную среду, в которой легко происходит окисление резорцина водорода пероксидом (резорцин окисляется в щелочной среде даже кислородом воздуха).

Запах формальдегида может появляться в препаратах, содержащих гексаметиленetetрамин, если последний подвергают гидролизу при избытке кислоты, например в ЛП по прописи

Rp.: Infusi radicis Valerianae ex 8,0 – 200,0  
Acidi ascorbinici 3,0  
Hexamethylenetetramini 1,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день.

Если избытка кислоты нет, то гексаметиленetetрамин способен присоединять одну молекулу кислоты без гидролиза, и такой состав ЛП является рациональным:

Rp.: Hexamethylentetramini 3,0  
Acidi hydrochloridi diluti 4,0  
Sirupi simplicis 20,0  
Aquae destillatae 150,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день.

*Общим принципом устранения этих несовместимостей является выделение из ЛФ соответствующего реакционно-способного компонента.*

*Изменение консистенции ЛФ* обычно сопровождается падением активности ЛС, поскольку меняется дисперсность компонентов. Чаще всего это происходит в следующих ЛП:

- в мазях, содержащих цинка оксид и кислоту салициловую (в водном растворе образуется осадок цинка салицилата, который трудно диспергируется);
- в мазях, содержащих резорцин, иод и раствор метилцеллюлозы.

Изменение консистенции также происходит при сочетаниях: коллодия с резорцином; коллодия с фенолом; натрия карбоксиметил-целлюлозы с солями тяжелых металлов и др.

*Для предупреждения такой несовместимости обычно используется замена ЛФ, а также выделение одного из компонентов ЛС.*

*Изменение состояния ЛС без видимых проявлений* — наиболее опасная форма несовместимости, поскольку она очень трудна для распознавания и устранения. Такая несовместимость может возникнуть в ЛС, содержащих антибиотики, ферменты, витамины, соли алкалоидов, азотистых оснований, сердечные гликозиды. Так, для сердечных гликозидов изменения без внешних проявлений происходят под влиянием кислот и щелочей: в щелочной среде раскрываются пяти- и шестичленные кольца с полной потерей активности, в кислой среде происходит постепенный гидролиз гликозидов с образованием агликонов, которые в 10–15 раз менее активны по сравнению с нативными гликозидами. В результате этого активность ЛП на основе сердечных гликозидов уже через несколько часов после приготовления снижается на 50–60 %, а через сутки — на 80 %.

Тетрациклины образуют нерастворимые комплексы с катионами поливалентных металлов, кислотой борной, бурой, кислотой фосфорной и ее солями, солями оксикарбоновых кислот и др. Терапевтическое действие ЛП в результате таких взаимодействий значительно снижается.

В лекарственных препаратах, содержащих ферменты, несовместимые сочетания образуют в основном пепсин и панкреатин. Усложнение традиционных составов ЛП, содержащих пепсин и кислоту хлористоводородную, различными добавками (настойками мяты, полыни, красавки, витаминами, в основном аскорбиновой кислотой, и др.) приводит к снижению активности пепсина. Так, установлено, что количество кислоты аскорбиновой, не снижающее переваривающую способность пепсина, составляет 0,1 его массы. В ЛП следующего состава:

Rp.: Solutionis Acidi hydrochloridi 2 % 200,0  
Pepsini 4,0  
Acidi ascorbinici 2,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день во время еды

это соотношение значительно превышено, поэтому происходит инактивация пепсина.

Полностью пепсин инактивируется натрия гидрокарбонатом в ЛП по прописи

Rp.: Pepsini 6,0  
Codeini phosphatis 0,15  
Natrii hydrocarbonatis 2,0  
Aquae destillatae 200,0  
M. D. S. По 1 ст. ложке 3 раза в день во время еды.

Панкреатин также инактивируется в кислой среде, причем это может происходить даже в твердой ЛФ (порошках) после их отсыревания.

Несовместимые сочетания без видимых внешних проявлений образуют соли алкалоидов и азотистых оснований (очень часто — в щелочной среде). В мазях они могут превращать, например, ртути(II) оксид в сулему, которая обладает раздражающими свойствами:

Rp.: Hydrargyri oxydi flavi  
Cocaini hydrochloridi āā 0,1  
Acidi borici 0,2  
Vasellini 10,0  
M. f. ung. D. S. Глазная мазь.

Кроме того, установлено, что используемые для приготовления ртутных мазей основы могут существенно влиять на их терапевтическую ак-

тивность. Так, практически не обладает терапевтическим эффектом мазь, содержащая ртути(II) амидохлорид на основе вазелина:

Rp.: Hydrargyri amidochloridi 5,0  
Vasellini ad 100,0  
M. f. ung.  
D. S. Мазь.

Бактерицидное и бактериостатическое действие мазей, содержащих соединения ртути(II), сульфаниламиды, фенолы, антибиотики, удается повысить за счет добавления в них небольшого количества специально подобранных ПАВ (твина-80 и др.).

Бура образует с глицерином кислоту глицериноборную, которая частично нейтрализует натрия гидрокарбонат в ЛП следующего состава:

Rp.: Natrii hydrocarbonatis  
Natrii tetraboratis āā 5,0  
Phenylī salicylatis 0,5  
Glycerini 5,0  
Aquae destillatae 30,0  
M. D. S. Капли для носа.

Его остаток может участвовать в гидролизе фенилсалицилата, в результате которого образуются токсичные продукты (натрия фенолят и натрия салицилат). Использование такого ЛП недопустимо.

*Среди ВВ невидимые изменения* протекают при сочетании парабенов (нипагина, нипазола) с твинами за счет комплексообразования, снижающего активность консервантов.

*Несовместимости рассмотренного выше типа преодолеваются разделением компонентов ЛФ или заменой одного из них в составе препарата.*



---

## ЛИТЕРАТУРА

### Основная

Базисная и клиническая фармакология : в 2 т. / под ред. Б. Г. Катцунга. СПб., 1998.

Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия : в 2 ч. / В. Г. Беликов. М., 1993. Ч. 1 : Общая фармацевтическая химия.

Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия / В. Г. Беликов. 4-е изд. М., 2007.

Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 3 т. Минск, 2006–2009. Т. 1 : Минск, 2006 ; Т. 2 : Молодечно, 2008 ; Т. 3 : Молодечно, 2009.

Граник, В. Г. Основы медицинской химии / В. Г. Граник. 2-е изд. М., 2006.

Лабораторные работы по фармацевтической химии / под ред. В. Г. Беликова. М., 1989.

Логинова, Н. В. Введение в фармацевтическую химию : учеб. пособие / Н. В. Логинова, Г. И. Полозов. Минск, 2003.

Логинова, Н. В. Методические указания к семинарским занятиям по курсу «Фармацевтическая химия» / Н. В. Логинова. Минск, 1998.

Логинова, Н. В. Методические указания к семинарским занятиям по курсу «Фармацевтическая химия неорганических лекарственных средств» / Н. В. Логинова. Минск, 1998.

Мелентьева, Г. А. Фармацевтическая химия / Г. А. Мелентьева. М., 1993.

Солдатенков, А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик. М., 2003.

Тюкавкина, Н. А. Биоорганическая химия / Н. А. Тюкавкина, А. Г. Бауков. М., 2006.

Фармацевтическая химия / под ред. А. П. Арзамасцева. М., 2004.

### Дополнительная

Анализ лекарственных смесей / А. П. Арзамасцев [и др.]. М., 2000.

Бабилов, Ф. В. Полиморфизм лекарственных веществ / Ф. В. Бабилов, И. Я. Андроник ; под ред. А. И. Тенцовой. Ташкент, 1987.

Балткэйс, Я. Я. Взаимодействие лекарственных веществ (фармацевтические аспекты) / Я. Я. Балткэйс, В. А. Фатеев. М., 1991.

- Березов, Т. Т.* Биологическая химия / Т. Т. Березов, Б. Ф. Коровкин. М., 1998.
- Вагнер, Г.* Фармацевтическая химия / Г. Вагнер, Х. Кюмстенд. Берлин, 1978.
- Вартанян, Р. С.* Синтез основных лекарственных средств / Р. С. Вартанян. М., 2004.
- Введение в химию биогенных элементов и химический анализ / Е. В. Барковский [и др.]. Минск, 1997.
- Годовальников, Г. В.* История лекарствоведения / Г. В. Годовальников. Молодечно, 2007.
- Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М., 1968; 11-е изд. М., 1987. Вып. 1 ; 1990. Вып. 2.
- Дайсон, Г.* Химия синтетических лекарственных веществ / Г. Дайсон, П. Мей. М., 1984.
- Джилкрист, Т.* Химия гетероциклических соединений / Т. Джилкрист. М., 1996.
- Евстигнеева, Р. П.* Тонкий органический синтез / Р. П. Евстигнеева. М., 1991.
- Егоров, Н. С.* Основы учения об антибиотиках / Н. С. Егоров. М., 1986.
- Захаревский, А. С.* Фармакология с рецептурой / А. С. Захаревский, Б. Б. Кузьмицкий, Л. Д. Курлович. Минск, 2001.
- Зенько, И. В.* Приготовление и контроль качества экстенпоральных лекарственных форм с элементами самоконтроля / И. В. Зенько, А. И. Бондаренко. Минск, 1992.
- Идентификация органических соединений / Р. Шрайнер [и др.]. М., 1983.
- Кнорре, Д. Г.* Биологическая химия / Д. Г. Кнорре, С. Д. Мызина. М., 1998.
- Кулешова, М. И.* Пособие по качественному анализу лекарств / М. И. Кулешова, Л. Н. Гусева, О. К. Сивицкая. М., 1989.
- Лакин, К. М.* Биотрансформация лекарственных веществ / К. М. Лакин, Ю. Ф. Крылов. М., 1982.
- Логинова, Н. В.* Металлокомплексы в медицине: от дизайна к химиотерапии и диагностике / Н. В. Логинова. Минск, 2006.
- Лукевиц, Э.* Гетероциклы на мировом рынке лекарственных средств / Э. Лукевиц, Л. Игнатович. Рига, 1992.
- Максютина, Н. П.* Методы анализа лекарств / Н. П. Максютина. Киев, 1984.
- Машковский, М. Д.* Лекарства XX века / М. Д. Машковский. М., 1998.
- Международная фармакопея : в 3 т. 3-е изд. Женева, 1981–1990. 3 т.
- Мелентьева, Г. А.* Фармацевтическая химия / Г. А. Мелентьева, Л. А. Антонова. М., 1985.
- Муравьев, И. А.* Технология лекарств : в 2 т. / И. А. Муравьев. М., 1980. 2 т.
- Муравьев, И. А.* Несовместимость лекарственных веществ / И. А. Муравьев, В. Д. Козьмин, А. И. Кудрин. М., 1978.
- Овчинников, Ю. А.* Биоорганическая химия / Ю. А. Овчинников. М., 1987.
- Погодина, Л. И.* Анализ многокомпонентных лекарственных форм / Л. И. Погодина. Минск, 1985.
- Полимеры в фармации / под ред. А. И. Тенцовой, М. Т. Алюшина. М., 1985.
- Рапопорт, С. М.* Медицинская биохимия / С. М. Рапопорт. М., 1966.
- Рубцов, М. В.* Синтетические химико-фармацевтические препараты / М. В. Рубцов, А. Г. Байчиков. М., 1971.

Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / под ред. А. П. Арзамасцева. М., 2006.

*Сенов, П. Л.* Курс фармацевтической химии / П. Л. Сенов. М., 1983.

*Сергеев П. В.* Рецепторы физиологически активных веществ / П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский. М., 1987.

*Теддер, Д.* Промышленная органическая химия / Д. Теддер, А. Нехватал, А. Джубб. М., 1977.

*Тенцова, А. И.* Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств / А. И. Тенцова, И. С. Ажгихин. М., 1974.

Фармацевтический анализ лекарственных средств / под общ. ред. В. А. Шаповаловой. Харьков, 1995.

*Харкевич, Д. А.* Фармакология / Д. А. Харкевич. М., 1999.

*Юинг, Г.* Инструментальные методы химического анализа / Г. Юинг. М., 1989.

*Яхонтов, Л. Н.* Синтетические лекарственные средства / Л. Н. Яхонтов, Р. Г. Глушков. М., 1983.

### Справочная

*Беликов, В. Г.* Современные синтетические и природные лекарственные средства : краткий справочник / В. Г. Беликов. 2-е изд. Пятигорск, 2000.

*Булдаков, А. С.* Пищевые добавки : справочник / А. С. Булдаков. СПб., 1996.

*Волкинд, И. В.* Рецептурный справочник для врачей и фармацевтов / И. В. Волкинд, И. Я. Гуревич, О. Ю. Урюпов. Л., 1976.

Готовые лекарственные формы : справочник : в 2 кн. Харьков, 1998. 2 кн.

*Гриффит, Х. В.* Новейшие лекарственные средства : в 2 ч. / Х. В. Гриффит. М., 1998. 2 ч.

*Елинов, Н. П.* Современные лекарственные препараты / Н. П. Елинов, Э. Г. Громова. СПб., 2000.

*Лурье, Ю. Ю.* Справочник по аналитической химии / Ю. Ю. Лурье. 6-е изд. М., 1989.

*Казаченок, Т. Г.* Фармацевтический словарь / Т. Г. Казаченок. Минск, 1991.

*Каркищенко, Н. Н.* Клиническая и экологическая фармакология в терминах и понятиях : тезаурус / Н. Н. Каркищенко. М., 1995.

Лекарства, которые Вы выбираете : справочник. СПб., 1999.

*Машковский, М. Д.* Лекарственные средства / М. Д. Машковский. 15-е изд. М., 2007.

Регистр лекарственных средств России (РЛС) : энциклопедия лекарств. М., 2008. Вып. 16.

Справочник Видаль. Лекарственные средства в России. М., 2009.

Справочник фармацевта / под ред. А. И. Тенцовой. М., 1981.

---

## **ПРИЛОЖЕНИЯ**

### **1. ОБЩАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ. ТИПОВАЯ УЧЕБНАЯ ПРОГРАММА ДЛЯ ВЫСШИХ УЧЕБНЫХ ЗАВЕДЕНИЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ 1-31 05 01 «ХИМИЯ (ПО НАПРАВЛЕНИЯМ)», НАПРАВЛЕНИЕ СПЕЦИАЛЬНОСТИ 1-31 05 01-03 «ХИМИЯ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ)»**

#### **Введение**

Предмет, задачи, методы и значение фармацевтической химии; ее связь с другими науками. Номенклатура, методологические основы и принципы классификации (химической и фармакологической) лекарственных средств. Терминология. Международные непатентованные наименования (МНН) лекарственных веществ. Основные источники информации о лекарственных средствах.

Краткая история развития и проблемы современной фармацевтической химии. Современные медико-биологические требования к лекарственным веществам (эффективность и безопасность) и задачи фармацевтической химии по разработке методов исследования, стандартизации, оценки качества и создания новых лекарственных средств. Состояние и перспективы развития фармацевтической промышленности в Республике Беларусь. Мировой фармацевтический рынок.

#### **Основные направления и перспективы создания лекарственных средств**

Основные этапы эмпирического и направленного поиска, синтеза и испытаний лекарственных средств. Основные области химического на-

правленного синтеза: синтез эндогенных биорегуляторов и метаболитов; синтез в рядах известных лекарственных средств; синтез полиморфных модификаций лекарственных и вспомогательных веществ; стереоселективный синтез наиболее активных изомеров лекарственных веществ; компьютерный дизайн лекарственных веществ и др. Общая характеристика основных направлений биологического синтеза лекарственных веществ.

Источники получения лекарственных веществ; пути и методы их синтеза. Взаимосвязь источников и методов получения с проблемами исследования лекарственных веществ (содержание исходных, промежуточных и сопутствующих продуктов, формирование показателей качества).

Связь между структурой вещества и его воздействием на организм. Общие закономерности влияния важнейших функциональных групп и структурных фрагментов на биологическую активность. Зависимость фармакологического действия лекарственных веществ от их физических и химических свойств. Прогнозирование биологической активности.

Концепция биофармации. Понятие о терапевтической неэквивалентности лекарственных средств; способы ее преодоления. Факторы, влияющие на фармакологическую эффективность лекарственных средств.

## **Основные этапы и методы оценки качества лекарственных средств**

Общая характеристика современных физических и химических методов разделения и очистки лекарственных веществ. Методы установления элементного состава, молекулярной массы и химической структуры.

Общая характеристика основных этапов исследования качества синтетических лекарственных веществ: отделение и очистка веществ от промежуточных продуктов синтеза и побочных соединений; установление физических свойств; определение состава и структуры веществ с помощью химических и физико-химических методов исследования.

Общая характеристика особенностей фармацевтического анализа: химическая природа исследуемого вещества; сложность состава объектов исследования; диапазон концентраций; целесообразность использования соответствующих физико-химических и химических методов анализа.

Формы контроля качества лекарственных средств при проведении фармацевтического анализа: фармакопейный анализ; постадийный кон-

троль качества в процессе производства лекарственных средств; анализ лекарственных форм; экспресс-анализ лекарственных средств; биофармацевтический анализ.

Основные критерии фармакопейного анализа. Отличие фармакопейных требований от норм и методов анализа для химической и другой продукции, выпускаемой по государственным стандартам и техническим условиям. Унификация и стандартизация однотипных испытаний в группах лекарственных веществ (общие положения, общие и частные статьи фармакопеи, их взаимосвязь).

Идентификация неорганических и органических лекарственных веществ (индивидуальных и входящих в сложные лекарственные формы). Общие принципы и методы определения подлинности лекарственных веществ.

Общие фармакопейные положения для определения посторонних веществ (примесей) в лекарственных средствах. Влияние примесей на качественный и количественный состав лекарственного средства и возможность изменения его фармакологической активности (специфические и общие примеси). Основной критерий доброкачественности лекарственного вещества. Факторы, которые учитываются при разработке фармакопейных стандартов доброкачественности лекарственного вещества. Общие требования к испытаниям на доброкачественность. Унификация испытаний. Способы установления доброкачественности лекарственных веществ. Общие и частные методы обнаружения примесей. Фармакопейные испытания на хлориды, сульфаты и др. Испытание на мышьяк.

Унификация методов количественного анализа лекарственных средств, ее значение; общие статьи Государственной фармакопеи. Обоснование выбора метода, позволяющего провести оценку содержания лекарственного вещества по функциональным группам, характеризующим его свойства; учет полифункционального характера лекарственных веществ при выборе метода количественного определения.

Классификация лекарственных форм и особенности их фармацевтического анализа; общие принципы оценки качества лекарственных форм.

Общая характеристика экспресс-анализа лекарственных средств.

Общая характеристика физических и физико-химических методов качественного и количественного анализа лекарственных средств. Особенности использования биологических методов анализа лекарственных средств.

Значение фармацевтического анализа для создания и использования лекарственных и диагностических средств.

## **Стабильность и сроки годности лекарственных средств**

Критерии стабильности лекарственных средств. Физико-химические и химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств. Влияние условий получения, хранения, транспортировки на стабильность лекарственных средств. Нормативные документы, определяющие условия хранения различных групп лекарственных веществ в зависимости от их свойств и природы воздействующих факторов.

Сроки годности (хранения) лекарственных средств. Нормативные документы, регламентирующие сроки годности лекарственных средств. Порядок установления сроков годности лекарственных средств, их научное обоснование. Возможность прогнозирования сроков годности на основании метода «ускоренного старения». Пути повышения стабильности лекарственных средств.

## **Основные положения и документы, регламентирующие фармацевтическую продукцию**

Стандартизация лекарственных средств и лекарственных форм; нормативная документация (НД): Государственная фармакопея, общие фармакопейные статьи (ОФС), фармакопейные статьи (ФС), технические условия (ТУ). Законодательный характер фармакопейных статей. Общая характеристика НД (требования, нормы и методы контроля). Международные и региональные сборники унифицированных требований и методов испытания лекарственных средств, их функции и влияние на развитие фармацевтической химии и стандартизации лекарственных средств. Международная фармакопея Всемирной организации здравоохранения, Европейская фармакопея, другие региональные и национальные фармакопеи.

## **Обеспечение качества лекарственных средств**

Современная международная концепция обеспечения качества лекарственных средств. Обеспечение качества лекарственных средств в соответствии с требованиями международных стандартов. Правила надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice – GLP). Правила надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP).

Правила надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP). Правила надлежащей дистрибьюторской практики (Good Distribution Practice – GDP). Правила надлежащей аптечной практики (Good Pharmacy Practice – GPP).

Государственная система создания и контроля качества лекарственных соединений в Республике Беларусь. Система мероприятий по обеспечению качества лекарственных средств на стадиях их разработки, изготовления, распределения, транспортирования, хранения и потребления.

### **Основные физико-химические аспекты препаративной фармацевтической химии**

Основные правила безопасности при получении и хранении лекарственных средств.

Растворитель как средство управления физико-химическими процессами в растворе. Факторы, которые необходимо учитывать при подборе растворителей для синтеза лекарственных веществ с заданными свойствами (структурой, дисперсностью, однородностью, морфологией и др.) или для изготовления лекарственных форм. Вторичные процессы при растворении веществ (комплексообразование, гидролиз, сольватация, коллоидообразование, окислительно-восстановительные процессы), ограничивающие их термодинамическую устойчивость в растворе; учет этих процессов при синтезе лекарственных веществ и получении лекарственных форм. Классификации растворителей. Донорные и акцепторные числа растворителей. Принципы получения смешанных растворителей с заданными физико-химическими характеристиками. Возможности применения неводных растворителей для стабилизации лекарственных средств, а также для получения дюрантных (пролонгированных) препаратов.

Современные представления о закономерностях образования твердой фазы в растворе (общая характеристика). Особенности гомогенного и гетерогенного зародышеобразования и роста частиц твердой фазы. Принципы подбора условий осаждения для получения твердой фазы с определенной дисперсностью, структурой, морфологией. Условия формирования поли- и монодисперсных осадков. Вторичные процессы, приводящие к укрупнению частиц твердой фазы (агрегация, флокуляция, остальдовское созревание и др.). Особенности порошков как твердой



лекарственной формы; основные принципы их получения, регламентированные Государственной фармакопеей.

Особенности образования и превращения метастабильных фаз, структурных модификаций лекарственных веществ. Общая характеристика энантиотропных и монотропных превращений полиморфных модификаций. Особые условия получения физически устойчивых метастабильных модификаций лекарственных веществ (роль ПАВ, лигандов и др.). Учет полиморфных свойств лекарственных веществ при их получении и хранении. Химические методы получения полиморфных модификаций лекарственных веществ. Псевдополиморфизм. Фармацевтическое значение полиморфизма.

Физико-химические принципы применения сочетаний компонентов в лекарственных средствах. Последствия нерациональных и несовместимых сочетаний компонентов ЛС.

Физическая (физико-химическая) и химическая несовместимость компонентов в лекарственных средствах. Основные принципы преодоления физико-химической и химической несовместимости компонентов в лекарственных средствах.

## **2. ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ПОНЯТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ (терминологический словарь)**

*А-список* ядовитых и сильнодействующих ЛС, которые могут вызывать отравления; прописываются на специальных бланках; содержатся в специальных охраняемых и опечатываемых шкафах с надписью «А-venepa».

*Агонист* — вещество, вызывающее при взаимодействии с рецептором изменение его структуры и аналогичный медиатору фармакодинамический эффект; устойчиво к разрушающим медиатор веществам. Частичные агонисты способны как блокировать рецептор, так и частично стимулировать его; вызывают меньший эффект, чем агонисты.

*Адаптогены* — ЛС, которые повышают неспецифическую устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям внешней среды; оказывают общетонизирующий эффект, стимулируют иммунную систему, способствуют выработке антител; используются для профилактики инфекций, адаптации организма к суровым условиям жизни, нормализации биоритмов и улучшения функций организма.

*Аддитивный эффект ЛВ* — вид синергизма, при котором эффект действия совместно применяемых ЛВ равен сумме эффектов действия каждого вещества в отдельности (анальгин + аспирин).

*Адренергические средства* — ЛС, блокирующие или облегчающие процесс передачи импульсов в адренергических синапсах.

*Адреноблокирующие средства (адреноблокаторы, адренолитики, анти-адренергические средства)* — ЛС, препятствующие взаимодействию медиатора с адренорецепторами. К средствам прямого действия относят альфа-адреноблокирующие (фентоламин, тропафен и др.) и бета-адреноблокирующие (анаприлин, окспренолол и др.) средства. К средствам непрямого действия относят ЛС, нарушающие процессы образования (метилдофа), резервирования (резерпин) или выделения медиатора из нервных окончаний.

*Адреномиметические средства (адреномиметики)* — ЛС, вызывающие фармакологические эффекты возбуждения адренорецепторов. Различают альфа-адреномиметики (мезатон), бета-адреномиметики (изадрин) и альфа-, бета-адреномиметики, которые одновременно возбуждают альфа- и бета-адренорецепторы. Адреномиметики непрямого действия (*симптомиметики*) облегчают синтез или высвобождение норадреналина, повышают чувствительность адренорецептора к медиатору.

*Адренорецепторы* — биохимические адренореактивные структуры клеток, взаимодействующие с медиаторами (норадреналином, адреналином, дофамином), обеспечивают передачу возбуждения в системах «нерв — нерв», «нерв — мышца» и т. д. Различают альфа-адренорецепторы — чувствительные к норадреналину, обеспечивающие сужение сосудов, сокращение матки, селезенки, расширение зрачка; бета-адренорецепторы — чувствительные к изопропилнорадреналину (изадрину), обеспечивающие расширение сосудов, расслабление бронхов, торможение сокращений матки (токолитический эффект), учащение сокращений сердца.

*Адсорбирующие средства* — ЛС, поглощающие различные вещества из газов и жидкостей; используются для удаления токсинов, избытка газов из пищеварительного канала (активированный уголь), наружно для связывания экссудата (тальк, крахмал).

*Адьювант* — вещество, повышающее иммуногенность антигена, усиливающее или пролонгирующее действие ЛС (например, алюминия гидроксид используется при изготовлении вакцин). Адьювантный — вспомогательный, повышающий.

*Акарицидные средства* — ЛС, применяемые для предупреждения и лечения заболеваний, вызываемых клещами (бензилбензоат и др.).

*Активаторы кальциевых каналов* — вещества, облегчающие прохождение кальция через мембраны кальциевых каналов.

*Активность ЛС* — способность вызывать лечебный эффект, обратно пропорциональный величине эффективной дозы препарата.

*Активный транспорт* — перенос растворенного вещества, ЛВ через мембрану в направлении более высокой его концентрации; осуществляется с помощью различных транспортных процессов, протекающих при участии переносчиков и с затратами метаболической энергии. Обычно это происходит при транспорте веществ мембранными АТФ-азами против химических и электрических градиентов.

*Активный центр* — участок поверхности фермента, с которым молекула субстрата связывается и претерпевает превращения.

*Актопротекторы* — класс стимуляторов работоспособности, которые повышают резистентность организма к острому кислородному голоданию, воздействию температур, увеличивают сопряжение окисления и фосфорилирования, снижают потребление кислорода и истощение катехоламинов при физических нагрузках; ускоряют обучение, улучшают память, консолидацию навыков (гутимин).

*Алкалоз* — метаболические условия, при которых буферная емкость тела по отношению к ионам ОН уменьшается; обычно алкалоз сопровождается повышением рН крови, т. е. сдвигом кислотно-основного равновесия в щелочную сторону (ср. ацидоз).

*Алкалоиды* — азотсодержащие органические соединения, преимущественно растительного происхождения, обладающие биологической активностью.

*Алкилирующие вещества* — вещества с цитостатическим действием; применяются для лечения злокачественных опухолей и в качестве иммунодепрессантов.

*Аллостерические ферменты* — регуляторные ферменты, каталитическая активность которых меняется при нековалентном связывании специфического метаболита не в каталитическом центре, а в другом участке.

*Аминогликозиды* — антибиотики широкого спектра действия, оказывающие бактерицидное влияние на грам (+) и особенно на грам (–) бактерии. Препараты этой группы обладают нефротоксичностью и ототоксичностью; известны три поколения этих ЛС, причем вторичная устойчивость микрофлоры к представителям третьего поколения ЛС встречается значительно реже.

*Анаболические средства (анаболики, анаболизанты)* — ЛС, усиливающие синтез белка в организме и ускоряющие регенеративную способность тканей. В спортивной медицине они считаются допингами. Различают нестероидные (калия оротат) и стероидные (метандростенолон, феноболлин) средства, которые являются синтетическими производными андрогенов.

*Аналептические средства (аналептики)* — ЛС, обладающие способностью в терапевтических дозах оказывать возбуждающее действие на структуры, регулирующие дыхание и тонус сосудов, функциональная активность которых понижена. Различают аналептики следующих типов: прямого действия, которые непосредственно возбуждают клетки дыхательного и сосудодвигательного центров (кофеин, стрихнин, бемеград, коразол, этимизол); рефлекторного действия, которые вызывают возбуждение дыхания за счет стимуляции хеморецепторов сонной пазухи (лобелин, цититон); смешанного действия (кордиамин, камфора, углерода(IV) оксид).

*Анальгезирующие средства (анальгетики)* — ЛС, ослабляющие или устраняющие боль в результате подавления болевых центров ЦНС. По химической природе и механизму действия подразделяются на наркотические (опиаты, их синтетические заменители) и ненаркотические (анальгин, парацетамол, ацетилсалициловая кислота и др.) анальгетики.

*Ангиопротекторы* — ЛС, улучшающие проницаемость сосудов, а также метаболические процессы в стенке сосудов и микроциркуляцию.

*Анестезирующие средства (анестетики)* — ЛС, временно угнетающие возбудимость нервных окончаний и проводимость нервных волокон, что приводит к потере чувствительности; подразделяются на местные и общие средства.

*Анорексигенные средства* — ЛС, снижающие аппетит; применяются при комплексном лечении ожирения (мефолин, фепранон).

*Антагонисты* — вещества, которые способны образовывать связь с рецептором, не изменяя его активности, но блокируя действие агонистов.

*Антациды* — ЛС, применяемые при заболеваниях органов пищеварения с целью уменьшения содержания в желудке соляной кислоты; подразделяются на системные, несистемные, всасывающиеся и невсасывающиеся.

*Антиадренергические средства* — ЛС, нарушающие адренергическую передачу (передачу возбуждения с помощью норадреналина, катехоламинов); уменьшают влияние симпатической нервной системы на органы и системы организма.

*Антиангинальные (коронарные) средства* — ЛС, применяемые для купирования и профилактики приступов стенокардии и недостаточности коронарного кровообращения (нитроглицерин, нонахлазин).

*Антиандрогены* — вещества, подавляющие биосинтез, секрецию и транспорт мужских половых гормонов или ослабляющие их действие.

*Антианемические средства* — ЛС, используемые для лечения заболеваний крови при уменьшении числа эритроцитов, гемоглобина или общей массы крови.

*Антиаритмические средства* — вещества, оказывающие нормализующее действие при нарушениях ритма сердечных сокращений (аритмии), которые возникают вследствие нарушений функций проводимости, возбудимости и сократимости миокарда (новокаинамид, аймалин).

*Антибактериальные средства* — общее название ЛС, убивающих бактерии или подавляющих их жизнедеятельность (антибиотики, сульфаниламиды).

*Антибиотики* — органические соединения, синтезируемые и выделяемые различными видами микроорганизмов и растений в межклеточную среду; как химиотерапевтические средства обладают антибактериальной избирательной активностью, противогрибковым и противоопухолевым действием.

*Антибластные (противоопухолевые) средства* — ЛС, применяемые для лечения новообразований, злокачественных опухолей.

*Антивитамины* — существуют как структурные аналоги витаминов, блокирующие их биологическое действие (непрямые антикоагулянты), так и вещества, препятствующие синтезу и ассимиляции витаминов в организме (антибиотики, подавляющие синтез витаминов группы В за счет нарушения микрофлоры кишечника).

*Антигельминтные средства* — ЛС, применяемые для борьбы с паразитирующими в организме человека и животных червями и их личинками (пиперазин).

*Антигипоксантаы* — средства, повышающие устойчивость организма или отдельных органов к кислородной недостаточности.

*Антигистаминные средства* — ЛС, блокирующие частично или полностью физиологическое действие гистамина или нарушающие синтез и высвобождение гистамина (димедрол, циметидин).

*Антигормональные средства* — ЛС, которые ослабляют, модулируют или прекращают действие гормонов (мерказолил).

*Антидепрессанты (тимолептики, тимоаналептики, психостимуляторы)* — ЛС, которые повышают уровень эмоциональных реакций, улучшают настроение, устраняют сонливость, усталость, ускоряют процессы мышления (имипрамин).

*Антидиабетические (гипогликемические) средства* — ЛС, снижающие содержание сахара в крови; применяются для лечения сахарного диабета (глинил).

*Антидоты* — средства, используемые для лечения отравлений с целью обезвреживания яда и устранения вызываемых им патологических нарушений; подразделяются на пререзорбтивные (связывают и нейтрализуют яд до всасывания в желудке, на коже, слизистых оболочках) и

пострезорбтивные (после всасывания), действие которых основано на фармакологическом антагонизме.

*Антикоагулянты* — ЛС, нарушающие или блокирующие процесс свертывания крови. Средства прямого действия влияют на факторы свертывания непосредственно в крови (гепарин), а непрямого действия угнетают синтез факторов свертывания крови в печени (неодикумарин, фенилин).

*Антиметаболиты* — соединения, структурно близкие к естественным продуктам обмена веществ и замещающие их в биохимических реакциях, вызывая изменения метаболизма (метотрексат, фторафур).

*Антимикробные средства* — ЛС, применяемые для уничтожения (бактерицидные) или подавления (бактериостатические) жизнедеятельности микроорганизмов (антисептические, дезинфицирующие).

*Антимитотические средства* — природные или синтетические вещества, обладающие способностью блокировать процесс непрямого клеточного деления (митоза), что обуславливает их противоопухолевое действие (допан, бензотеф).

*Антиоксиданты* — вещества, предотвращающие или замедляющие окисление молекулярным кислородом; в организме человека являются необходимыми компонентами всех тканей и клеток, предохраняя биологические субстраты от самопроизвольного окисления (токоферол, ретинол).

*Антипиретики* — ЛС, снижающие температуру тела при лихорадке (антипирин, аспирин, анальгин и др.).

*Антипротозойные средства* — ЛС, подавляющие жизнедеятельность простейших и применяемые для лечения протозойных инфекций (хинин, энтеросептол, фуразолидон, метранидазол).

*Антиревматические средства* — ЛС, обладающие иммунодепрессивным, противовоспалительным и обезболивающим действием и применяемые при коллагенозах, дегенеративных и воспалительных заболеваниях: глюкокортикоиды (преднизолон); препараты кислоты салициловой (кислота ацетилсалициловая), пиразолона (амидопирин), хинолинового ряда (хингамин), производные индолуксусной (индометацин), фенилуксусной (диклофенак-натрий), фенилпропионовой (ибупрофен), антраниловой (кислота мефенамовая) кислот.

*Антисептики* — противомикробные средства, применяемые для воздействия на микроорганизмы, находящиеся на поверхности тела человека (кожа, слизистые оболочки, раневые поверхности) в концентрациях, оказывающих бактерицидный эффект. Характеризуются широким спектром антимикробного действия, не обладая избирательностью в отношении различных микроорганизмов. Многие антисептики используются как

дезинфицирующие средства, для обработки инструментария и т. д. (окислители, галогены, детергенты, фенол).

*Антисеротониновые вещества* — ЛС, блокирующие синтез серотонина (парахлорфенилаланин) или блокирующие различные проявления его действия (ципрогептадин или перитол).

*Антитела* — защитные белки (глобулины), синтезируемые иммунной системой высших организмов в ответ на антигены.

*Антитиреоидные средства* — ЛС, тормозящие синтез гормонов щитовидной железы и применяющиеся для лечения тиреотоксикоза (мерказолил, калия хлорат(VII), калия иодид).

*Антиферментные средства* — ЛС, избирательно подавляющие активность определенных ферментов: антихолинэстеразные средства — фосфакол, армин; ингибиторы моноаминоксидазы — ниаламид; ингибиторы протеолитических ферментов — контрикал и др.

*Антифолиевые средства* — антиметаболиты фолиевой кислоты, обладающие цитостатическим, противоопухолевым действием (метотрексат, аминоптерин).

*Антихолинэстеразные средства (холиномиметики непрямого действия)* — ЛС, вызывающие обратимую или необратимую блокаду ацетилхолинэстеразы (физостигмин, прозерин, пирофос).

*Антиэстрогены* — ЛС, подавляющие биосинтез, секрецию, транспорт или ослабляющие действие эстрогенов — женских половых гормонов (кломифен, нафоксидин, тамоксифен).

*Антоцианидины* — ЛС, образующиеся из антоцианов (растительных пигментов) и используемые в медицине для уменьшения проницаемости капилляров.

*Антрагликозиды* — гликозиды, у которых агликонами (несахарная часть) являются окисленные антрахиноны; используются в медицине в качестве слабительных средств (бисадил).

*Апирогенная вода* — биологически и химически чистая вода, не содержащая веществ, вызывающих при парентеральном введении в организм повышение температуры тела и другие нежелательные эффекты. Применяется для приготовления инъекционных растворов.

*Апоферритин* — специфичный белок, связывающий железо в виде комплексного соединения гидратированного железа оксида и фосфорной кислоты (ферритина, который содержит 13 % общего железа тела или 0,52 г); обеспечивает всасывание в кишечнике и депонирование железа в организме; содержится в селезенке, печени и слизистой оболочке ЖКТ.

*Аппарат Гольджи* — сложная мембранная органелла эукариотических клеток, участвующая в секреции веществ из клетки и в формировании плазматической мембраны; участвует в метаболизме ЛС.



*Аппликации* — жидкие или мазеподобные ЛФ, предназначенные для нанесения на кожу при ее поражениях.

*Аптека* — медицинское учреждение, предназначенное для изготовления, хранения и отпуска ЛС и медицинской продукции населению и лечебным учреждениям; их виды: закрытые (больничная, военная, ведомственная и др.) и открытые, ведущие реализацию ЛС населению.

*Аптечный контроль* — проверка в соответствии с ГФ качества ЛС, изготавливаемых в аптеке или закупаемых ею.

*Асептика* — комплекс мер, направленных на предупреждение инфицирования ран, тканей, органов, полостей тела при различных манипуляциях, а также изготавливаемых стерильных растворов, инфузий.

*Ассимиляция* — усвоение организмом веществ, поступающих с пищей.

*Афферентация* — проведение нервных импульсов от рецепторов по нервным волокнам.

*Ацетилхолин* — нейромедиатор в синапсах холинергических нервов парасимпатической нервной системы, в ганглиях, преганглионарных симпатических нервных окончаниях, синапсах центральной нервной системы, в иннервирующих окончаниях потовых желез и гладкой мускулатуры, в надпочечниках и синокаротидной зоне.

*Ацидоз* — метаболические условия, при которых буферная емкость жидкостей организма по отношению к ионам  $H^+$  уменьшается; обычно ацидоз сопровождается понижением рН крови.

*Аэрозоль* — ЛФ, представляющая собой газ со взвешенными твердыми или жидкими частицами; предназначен для местного действия на кожу и слизистые оболочки, а также для общего (системного) действия, для ингаляций; применяется с размером аэрозольных частиц 0,5–10 мкм. Для наружного применения используют аэрозоль в виде растворов, линиментов, пены, пластической пленки и др. (легразоль, левамизоль).

*Б-список* сильнодействующих ЛС; определяется ГФ; их хранят в отдельных шкафах с надписью «B-heroica».

*Бактерийные препараты* — средства, применяемые с целью профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний, а также получения диагностических и лечебных сывороток. По назначению они подразделяются на профилактические (вакцины, токсины, анатоксины), диагностические (аллергены, диагностикумы, сыворотки, бактериофаги) и лечебные (вакцины, анатоксины, антитоксические и антимикробные сыворотки, бактериофаги и микробные полисахариды); к ним также относятся антибиотики.



*Бактериостатическое действие* — влияние ЛС, препятствующее размножению бактерий и вызывающее бактериостаз (тетрациклины, левомицетин, эритромицин); характеризуется способностью противомикробных средств вмешиваться в обменно-ферментативные процессы микроба, блок окисления, рост, митоз. Бактериостатичность имеет избирательность по отношению к определенным видам бактерий, иногда сопряжена с бактерицидностью.

*Бактериофаг* — вирус, способный инвазировать в бактериальную клетку, реплицироваться в ней и вызывать ее гибель.

*Бактерицидность* — свойство факторов физической, химической и биологической природы убивать бактерии (ультрафиолетовые, инфракрасные (тепловые), СВЧ-лучи, дезинфицирующие, антисептические, химиотерапевтические средства).

*Бактерицидные средства* — ЛС, обладающие свойством вызывать гибель микроорганизмов; применяются в качестве дезинфицирующих растворов или для химиопрофилактики и химиотерапии при инфекционных заболеваниях.

*Бальзамы* — вещества растительного происхождения, представляющие собой ароматические смолы, смесь безазотистых органических соединений (эфирные масла и растворенные в них смолы, ароматические соединения, альдегиды и др.); обладают антисептическим, дезодорирующим местным раздражающим, отхаркивающим, диуретическим действием.

*Барбитураты* — производные барбитуровой кислоты (продукт конденсации малоновой кислоты и мочевины); в зависимости от химического строения, дозы и способа введения оказывают седативное, снотворное, наркотическое или противосудорожное действие (фенобарбитал).

*Барорецепторы* — интерорецепторы, воспринимающие механическое растяжение кровеносных сосудов, полых органов, кишечника и др.; элемент регуляции функций по принципу отрицательной обратной связи.

*Барьер гистогематический* — механизм, регулирующий обмен веществ между кровью и тканевой жидкостью. Общее название физиологических механизмов, регулирующих обменные процессы, обеспечивающие постоянство состава и физико-химические свойства тканевой жидкости, а также задерживающие переход в нее ксенобиотиков и метаболитов из крови. Его структурными элементами являются кровеносные капилляры со специфичными эндотелиальными клетками, структурные особенности основного вещества (гликозаминогликаны), базальная мембрана сосудов, в мозге — периваскулярные ножки астроглии, пролегающие к капиллярам. Эти системы — саморегулирующиеся, обеспечивающие нормальное течение метаболических процессов в органах и тканях; они регулируются

нервным и гуморальным путем. Различают барьеры: гематоэнцефалический, гематоофтальмический, гематолабиринтный, гематоликворный, гематолимфатический, гематоплевральный, гематосиновиальный и др.

*Белки плазмы* — белки, присутствующие в плазме крови: сывороточный альбумин, липопротеины, иммуноглобулины, фибриноген, протромбин.

*Белковые препараты* — ЛС, например инсулин, трипсин, химотрипсин, химопсин, терилитин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, коллагеназа, эластолитин, фибринолизин, стрептокиназа, стрептодеказа, пепсин, панзинорм, фестал, лидаза, ронидаза, цитохром С, лекозин, пенициллиназа, фибриноген, тромбин.

*Бензодиазепиновые рецепторы* — специализированный рецепторный белок мембран нейронов, селективно связывающий бензодиазепины; в роли их лигандов выступают продукты деградации АТФ — инозин, гипоксантин, аденозин; выполняют модулирующую роль, повышая реактивность рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-рецепторов) в тех же рецепторах к ГАМК-тормозному медиатору, пиримидиновых рецепторов и др.

*Биогенные средства* — ЛС животного, минерального или растительного происхождения.

*Биодоступность* — характеристика ЛФ, указывающая на скорость и величину поступления внесосудисто введенной дозы в системное кровообращение. Она выражается в абсолютных или относительных показателях по сравнению со стандартом, чья абсолютная биодоступность может быть известна или неизвестна. Исследование относительной или сравнительной биодоступности также называют изучением биоэквивалентности.

*Биологическая оценка* — количественное определение активности ЛП в клинике или эксперименте, обычно в сравнении со стандартным.

*Биологическая стандартизация* — особая биологическая оценка активности веществ в соответствии с международным или национальным стандартом; выражается в единицах активности (ЕД, МЕ и т. д.).

*Биологическая эквивалентность* — достижение схожих концентраций ЛВ в крови и тканях при различных путях введения в организм.

*Биологически активное вещество (БАВ)* — органическое соединение, участвующее в регуляции каких-либо функций организма, оказывающее специфическое действие.

*Биополимеры* — природные (полисахариды, белки, нуклеиновые кислоты) или техногенные высокомолекулярные соединения, играющие определяющую роль в жизнедеятельности организмов; используются для создания депо-препаратов с пролонгированным действием, реополиглюкина, поливинилпирролидона и др.

*Биопрепараты* — ЛС биологического происхождения, применяемые для профилактики и лечения заболеваний.

*Биотехнология* — экспериментальные и промышленные методы, использующие живые организмы и биологические процессы для производства ЛС (антибиотиков, химиотерапевтических, ферментных, нейропсихотропных средств и т. п.).

*Биотрансформация, или метаболизм, ЛС* — весь комплекс физико-химических и биохимических превращений, способствующий их инактивации или превращению в метаболиты для дальнейшего удаления из организма.

*Биофаза* — период непосредственного соседства ЛВ с рецепторами или его нахождение в том секторе системы, где осуществляется взаимодействие с рецепторами; субстратами биофазы являются поверхность клетки, мембраны субклеточных структур, хроматиновый аппарат клеточного ядра и т. д.

*Биофармацевтическое исследование* — оценка различных фармацевтических параметров, характеризующих ЛФ в отношении биологической доступности ЛП и их активности.

*Биофлавоноиды (витамин Р)* — название группы витаминоподобных веществ (производные флавана, флавона, флаванона), способные нормализовать проницаемость капиллярных стенок.

*Блокаторы  $H_2$ -гистаминорецепторов* — ЛС, конкурентно ингибирующие действие гистамина на  $H_2$ -рецепторы мембраны париетальной клетки; понижают секрецию соляной кислоты и пепсина, подавляют базальную и ночную секрецию желудочного сока (циметидин, ранитидин).

*Блокаторы кальциевых каналов* — ЛС, тормозящие вход кальция в миокардиоциты и гладкомышечную ткань через специфические потенциалзависимые или рецепторуправляемые ионные каналы (верапамил, коринфар).

*Болтушки* — суспензии для наружного применения в дерматологии, а также грязевые ванны, приготовленные путем смешения лечебной грязи с нагретой рапой, минеральной или морской водой.

*Бронходилататоры (бронхолитики)* — ЛС, вызывающие расслабление мускулатуры бронхов; эффективны при приступах экспираторной одышки вследствие спазма гладкой мускулатуры бронхов, отеке слизистой оболочки и повышенной секреции бронхиальных желез; по механизму действия подразделяются на стимуляторы адренергических рецепторов, М-холиноблокаторы (холинолитики), ингибиторы фосфодиэстеразы (метилксантины).

*Вагусный эффект* — эффект, связанный с функционированием блуждающего нерва.

*Вазодилататоры* — а) группы местных гормонов, расширяющих сосуды (гистамин, кинины и т. д.); б) нервные волокна, увеличивающие просвет кровеносных сосудов; в) ЛВ, вызывающие расширение кровеносных сосудов, как правило, вследствие прямого воздействия на гладкие мышцы сосудов (периферические вазодилататоры).

*Вазоконстрикторы* — группа гормонов (ангиотензин и др.); нервные волокна, суживающие просвет кровеносных сосудов; фармакологические вещества и ЛС, вызывающие сужение сосудов (адреналин, норадреналин, мезатон, эфедрин).

*Вазомоторный эффект* — эффект, вызывающий сужение или расширение кровеносных сосудов.

*Вакцина* — профилактическое или ЛС, получаемое из убитых культур микроорганизмов, их токсинов или антигенов, предназначенное для активной иммунизации людей и животных.

*Валоризация* — установление активности ЛВ по величине дозы, вызывающей эффект определенной интенсивности в эксперименте на животных, изолированных органах, культурах микроорганизмов.

*Вегетотропные средства* — ЛС, воздействующие на адрено- или холинореактивные структуры в зависимости от их патологического возбуждения или угнетения.

*Взаимодействие ЛС* — клиническое или экспериментальное использование нескольких ЛС одновременно, когда они взаимодействуют друг с другом, изменяя выраженность и характер основного эффекта, его продолжительность, а также усиливают или ослабляют побочные и токсические влияния друг на друга; выделяют фармацевтическую, фармакокинетическую и фармакодинамическую фазы взаимодействия.

*Виды действия ЛС* — характер и результаты взаимодействия между лекарственным средством и организмом. Различают действия: пререзорбтивное, резорбтивное, рефлекторное, прямое, косвенное, главное, побочное, обратимое, необратимое, селективное.

*Вирулицидность* — показатель способности химического вещества или физического фактора инактивировать вирусы.

*Вирулициды* — вещества, инактивирующие вирусы (галогеносодержащие и пероксидные).

*Вирус* — самореплицирующийся инфекционный комплекс нуклеиновой кислоты и белка, содержащий ДНК- или РНК-хромосому и требующий для своей репликации интактную клетку-хозяина.

*Витаминные средства* — ЛС, действующими веществами которых являются витамины.

*Водно-солевой баланс* — соотношение между количествами введенных в организм и элиминированных из него электролитов.

*Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)* — международная организация, деятельность которой направлена на борьбу с особо опасными болезнями, разработку международных санитарных правил; ВОЗ дает рекомендации по международным непатентованным наименованиям ЛС, решает многие другие задачи. Основана в Женеве в 1946 г.

*Вяжущие и обволакивающие средства* — ЛС, вызывающие на коже, слизистых оболочках или в ранах эффекты дегидратации, с частичной коагуляцией белков, образованием альбуминатов, защищающих воспаленные ткани; обладают местным противовоспалительным, слабым анестезирующим, кровоостанавливающим, вяжущим, адсорбирующим, регенерирующим действием.

*ГАМК-рецепторы* — группа клеточных рецепторов, для которых гамма-аминомасляная кислота является специфическим агонистом; выделяются: ГАМК<sub>1</sub>-рецепторы, связывающие с хлорными каналами; ГАМК<sub>2</sub>-рецепторы — с аденилатциклазой.

*Гамонтоцидные средства* — средства, вызывающие гибель половых форм возбудителей малярии (гамонтов): примахин, хиноцид, хингамин.

*Гамотропные средства* — ЛС, повреждающие или вызывающие гибель половых форм возбудителей малярии (гамонтов): бигумаль, примахин, хингамин.

*Ганглиоблокирующие средства (ганглиоблокаторы, ганглиолитики, ганглиоплегики)* — ЛС, избирательно блокирующие передачу нервного возбуждения в вегетативных ганглиях (симпатических и парасимпатических): бензогексоний, пирилен, гигроний, пахикарпин.

*Ганглиозиды* — сложные гликолипиды, содержащиеся в ганглиозных нервных клетках, эритроцитах, сыворотке крови, печени, селезенке, молочной железе, в основном в плазматических мембранах; участвуют в осуществлении межклеточных взаимодействий, являются рецепторами для ряда токсинов (столбняка, холеры), серотонина.

*Ганглионарные средства (ганглиотропные)* — ЛС, облегчающие или тормозящие передачу импульсов в синапсах вегетативных ганглиев.

*Гаптены* — неполные антигены, способные вызывать иммунологический ответ только после соединения с носителем (белком), фрагменты молекул биополимера или синтетические вещества.

*Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)* — гистогематический барьер, регулирующий обмен веществ между кровью, ликвором и мозгом, защищающий ЦНС от проникновения карбонатов, ксенобиотиков и продуктов обмена веществ, попавших в кровь.

*Гемолитические яды* — вещества, вызывающие разрушение эритроцитов (соединения мышьяка, свинца, нитраты, гидразины, яды насекомых и змей).

*Гемопоз* — процесс образования, развития и созревания клеток крови.

*Ген* — участок хромосомы, который кодирует одну или несколько полипептидных цепей или молекулу РНК.

*Генная инженерия* — метод ДНК-рекомбинантного получения микроорганизмов с новыми комбинациями наследственных свойств с целью создания новых вакцин (ДНК-рекомбинантные вакцины против гепатита В и С и др.), ЛС (инсулин), антибиотиков.

*Геном* — совокупность всех генов организма.

*Генотерапия* — область медицинской генетики и фармакологии, занимающаяся разработкой методов лечения наследственных болезней.

*Гепатопротекторные средства* — ЛС, улучшающие метаболические процессы в печени, повышающие ее устойчивость к патогенным воздействиям, а также способствующие восстановлению ее функций при различных повреждениях.

*Гериатрические средства* — ЛС, модулирующие, стимулирующие и регулирующие функции органов и систем стареющего организма, повышая его адаптационные возможности (поливитаминные комплексы, ундевит, гиндевит).

*Гестагенные средства (гестагены, прогестины, прогестагены)* — ЛС, содержащие гормон желтого тела прогестерон или его синтетические аналоги (оксипрогестерон, прегнин).

*Гидрофобные взаимодействия* — связывание неполярных групп друг с другом в водных системах, обусловленное стремлением молекул окружающей воды достичь наиболее стабильного состояния.

*Гипертензивные средства* — ЛС, повышающие артериальное давление как за счет сосудосуживающего (адреналин, норадреналин, ангиотензин), так и аналептического (коразол, кордиамин) регуляторного (вазопрессин) действия.

*Гипертонические растворы* — растворы, превышающие осмотическое давление плазмы крови (натрия хлорида 3–10 %, глюкозы 10–40 %).

*Гипотензивные средства* — сосудорасширяющие ЛС, которые снижают общий уровень артериального давления.

*Гипотонические растворы* — растворы, у которых осмотическое давление ниже такового в плазме крови (натрия хлорида 0,8 %, глюкозы 3 %).

*Гипохолестеринемические средства (антихолестеринемические, гиполипидемические)* — ЛС, снижающие содержание холестерина в крови (мисклерон).

*Гистошизотропные средства* — противомалярийные средства, вызывающие гибель бесполой тканевой формы возбудителей малярии (тканевых шизонтов); к ним относят хингамин, бигумаль, хиноцид, хлоридин, примахин и др.

*Гликозиды* — органические вещества преимущественно растительного происхождения, молекулы которых образованы углеводным компонентом — гликоном и неуглеводной частью — агликоном, или генином; достаточно токсичны (витамины, антибиотики, нуклеотиды, нуклеозиды, коферменты, сердечные гликозиды).

*Глоскеты* — легкорастворимые небольшие таблетки для сублингвального и трансбуккального применения.

*Гомеопатия* — система лечения болезней, заключающаяся в применении минимальных доз веществ, которые в больших дозах вызывают явления, сходные с признаками болезни.

*Гомеостаз* — динамическое равновесие состава, свойств внутренней среды и основных физиологических функций организма, поддерживаемое регуляторными взаимодействиями на молекулярном, клеточном, органном и системном уровнях.

*Гормон* — химическое вещество, которое синтезируется эндокринной тканью и выполняет роль посредника в регулировании функций других тканей или органов.

*Гормональные средства* — ЛС, представляющие собой природные гормоны или их синтетические аналоги (тиреотропные, андрогенные, минералокортикоидные и многие другие).

*Государственный реестр лекарственных средств* — государственный документ, в который вносятся сведения о ЛС, разрешенных к применению и производству.

*Гранула* — твердая ЛФ в виде однородной частицы (крупинки, зернышка) округлой, цилиндрической или иной формы для внутреннего применения. Размер гранул 0,2–0,3 мм. Существуют микрогранулы (нитроглицерин), из которых готовят таблетки.

*Двойной слепой метод* — первичная оценка нового или дополнительная оценка ЛС по новым показаниям, при которой ни врач, ни пациент не знают, в какой из ЛФ содержится новая субстанция, а в какой — плацебо; исключает предвзятость и повышает адекватность и качество оценок; обычно в аналогичной форме содержатся как плацебо, так и новое вещество (об этом осведомлено третье лицо).

*Дегидратационные средства* — ЛС, повышающие осмотическое давление плазмы крови и усиливающие поступление в кровяное русло жидкости из тканей и органов (мочевина, маннитол).



*Дезинфицирующие средства* — противомикробные средства, используемые для уничтожения болезнетворных микроорганизмов в окружающей среде. Различают химические (хлорамин, иод, пергидроль, лизол и др.) и физические (термические, радиационные и др.) факторы. По химической природе дезинфицирующие и антисептические средства делятся на следующие группы: неорганические соединения (окислители, галогены, соединения металлов, кислоты и щелочи); органические соединения, к которым относятся соединения алифатического ряда (группа формальдегида), активные вещества (спирты, детергенты), соединения ароматического ряда (группа фенола, красители, производные нитрофурана); антибиотики для наружного применения (грамицидин, гелиомицин).

*Дезодорирующие средства* — вещества, применяемые для предупреждения образования, устранения или ослабления неприятных запахов (мята, гераниол).

*Декстраны* — полисахариды, продуцируемые бактериями *Lactobacillaceae*; используются в качестве плазмозаменителей и ЛС (полиглюкин, реополиглюкин).

*Депонирование* — накопление в органах и тканях лекарственных, радиоактивных, токсичных веществ и других ксенобиотиков.

*Десенсибилизирующие средства* — противоаллергические ЛС, вызывающие гипосенсибилизацию, предупреждающие или ослабляющие аллергические реакции.

*Детергенты* — химические соединения, обладающие высокой поверхностной активностью и в связи с этим моющим, зачастую дезинфицирующим, а также растворяющим действием.

*Диагностические средства* — средства, вводимые в организм с целью определения функциональной способности или структуры органа и морфологических образований (рентгеноконтрастные вещества, индигокармин, препараты иода).

*Динамический фармакокинетический процесс* — явление, которое можно представить в виде следующих взаимосвязанных этапов с участием ЛВ: освобождение вещества из ЛФ, абсорбция; распределение в биологических жидкостях, органах и тканях организма; биотрансформация; экскреция ЛВ и/или продуктов его биотрансформации.

*Доклиническое испытание* — лабораторно-экспериментальная оценка фармакологических, токсикологических, фармацевтических свойств веществ или их смесей как в виде готовых ЛФ, так и в виде оригинальных соединений.

*Документация на ЛП* — комплекс нормативно-технических, фармакологических, фармацевтических, технологических материалов, содержа-



щих данные о методах и результатах доклинической, клинической оценки контроля качества нового ЛП, совокупность которых дает возможность решить вопрос о разрешении медицинского применения нового средства.

*Допинги* — вещества, которые при введении в организм временно усиливают физическую активность и психическую деятельность.

*Драже* — твердая дозированная ЛФ для приема внутрь, изготавливаемая путем наплавления (дражирования) ЛС и ВВ на гранулы или микрогранулы.

*Жаропонижающие средства* — антипиретические препараты, понижающие температуру тела при лихорадке. Подавляют центр терморегуляции, расширяют периферические сосуды, увеличивая теплоотдачу; некоторые из них обладают болеутоляющим и противовоспалительным действием (анальгин, бутадйон, аспирин).

*Желчегонные средства* — ЛС растительного и синтетического происхождения, повышающие секрецию желчи и способствующие ее продвижению по желчным путям и выходу в 12-перстную кишку.

*Изменчивость микроорганизмов* — способность микробов менять свои признаки на основе мутации; мутагенной активностью обладают ионизирующая радиация, ионы Mn, Fe, Cu, алкилирующие ЛС, водорода пероксид, кислота аскорбиновая, антибиотики и ЛП химиотерапии.

*Изотонические растворы* — изоосмотические растворы, т. е. растворы с равным осмотическим давлением; применяются с экспериментальными и лечебными целями; для человека и теплокровных животных изотоническими являются раствор 0,9 % натрия хлорида и раствор 4,6–5 % глюкозы; простые и сложные изотонические растворы входят в состав плазмозамещающих растворов и соответствуют осмотическому давлению плазмы крови.

*Иммунный ответ* — способность позвоночных вырабатывать антитела к антигену, т. е. к чужеродным для их организма макромолекулам.

*Иммунодепрессанты (иммуносупрессоры)* — ЛС, угнетающие иммунологические реакции организма (глюкокортикоиды, цитостатики, антибиотики и др.).

*Иммуномодуляторы* — вещества, способные изменять иммунобиологический ответ путем прямого или косвенного воздействия на клетки иммунной системы или продукты их жизнедеятельности (пиримидины).

*Иммуностимуляторы* — ЛС, стимулирующие процессы иммунитета (гамма-глобулин, левамизол и др.).

*Инвазивность* — показатель способности микроорганизмов преодолевать клеточные, тканевые и гуморальные защитные барьеры, проникать и распространяться в организме человека и животных.

*Ингибиторы* — ЛС или вещества, блокирующие или тормозящие физиологические реакции, физико-химические или биологические процессы.

*Ингредиент* — составная часть смеси нескольких веществ, вспомогательное корригирующее ЛВ или наполнитель; входит в состав сложной ЛФ.

*Интолерантность* — состояние сниженной переносимости какого-либо пищевого вещества, ЛС или физического фактора.

*Инфузионные растворы* — препараты для внутривенного введения в случаях потери организмом большого объема жидкости (растворы Дарроу, Рингера, аминокислот, декстран).

*Калликреины* — группа протеолитических ферментов, вырабатываемых тучными клетками, базофильными гранулоцитами и тромбоцитами; определяют механизмы противовоспалительных, ферментных и других ЛС.

*Канцероген* — химический агент, вызывающий рак; способность данного фактора (физической, химической, биологической природы) вызывать процесс развития опухоли называется канцерогенностью.

*Капсула* — желатиновая, крахмальная или иная оболочка, в которую помещают принимаемое внутрь дозированное порошкообразное, гранулированное, пастообразное, полужидкое или жидкое ЛС.

*Кардиотонические средства* — ЛС, оказывающие положительное инотропное влияние на миокард (добутамин, строфантин, дигитоксин).

*Катехины* — вещества из группы биофлавоноидов, содержащиеся в чае, фруктах, ягодах; увеличивают резистентность капилляров, обладают антиоксидантной активностью; входят в состав ЛС с Р-витаминными эффектами.

*Катехоламины* — гормоны типа адреналина, медиаторы типа норадреналина, дофамина в адренергических нервах; имеют большое диагностическое значение и играют огромную роль в механизмах действия многих ЛВ.

*Кератолитические средства* — ЛС для размягчения и отторжения гипертрофированного рогового слоя эпидермиса; применяются при лечении кератозов, псориаза (кислота салициловая).

*Кератопластические средства* — ЛС, усиливающие и ускоряющие образование рогового слоя кожи (ихтиол, дегти и др.).

*Кинины* — полипептиды, которые расширяют сосуды, снижают АД, увеличивают частоту, ударный и минутный объем сердца, повышают проницаемость сосудов, суживают бронхи и снижают пороги болевой реакции.

*Классификационное (генеричное) имя лекарственного средства* — указывает на отношение ЛС к определенному классу, группе соединений, средств.

*Клеточные компоненты* — биохимические субстанции, прямо вовлекаемые в начальное действие ЛС; иначе называются рецепторами (см. Рецепторы).

*Клинико-терапевтическое испытание* — раздел клинических испытаний с целью определения терапевтической эффективности, спектра действия, дозировок, безвредности, противопоказаний к применению, биоэквивалентности, преимуществ нового фармакологического средства перед имеющимися.

*Клинико-фармакологическое испытание* — раздел клинических испытаний с целью определения фармакодинамики, фармакокинетики, переносимости, безопасности, биодоступности, а также подбор дозировок нового фармакологического средства.

*Клиническое испытание* — изучение, оценка фармакологического средства по решению уполномоченного на то органа в специальных клиниках с целью выяснения эффективности, безопасности, выбора доз и схем лечения данным средством.

*Клиренс* (от англ. *clearance*) — означает очищение, определяется способностью организма элиминировать (удалять) ЛП за единицу времени, а также другие эндо- и экзогенные вещества; выражается в объемных единицах (л/мин, мл/мин).

*Коагулянты* — кровоостанавливающие средства, усиливающие процессы свертывания крови (тромбин, фибриноген).

*Комбинированные ЛС* — большая группа фармакологических или лекарственных средств, содержащих в одной ЛФ не менее двух действующих веществ.

*Компартмент (камера фармакокинетической модели)* — совокупность тканей и биологических жидкостей, которые кинетически однородны (водная фаза плазмы крови и межклеточная жидкость).

*Комплементарность* — взаимное соответствие в строении двух молекул, обеспечивающее их взаимодействие.

*Контроль качества* — все меры, направленные на обеспечение однородности выпускаемых серий (лотов) ЛС, отвечающих установленным спецификациям в отношении подлинности, количественного содержания, чистоты и других характеристик.

*Контроль ЛС* — государственная система мероприятий, направленная на обеспечение эффективности, безопасности применения и надлежащего качества ЛС.

*Концепция дефекта (вреда)* — определяет ответственность производителей ЛС, самих ЛС, назначивших их врача или самого больного за вред от воздействия ЛС.

*Коронародилататоры (коронаролитики, коронарорасширяющие средства, антиангинальные)* — ЛС, улучшающие кровоснабжение миокарда за счет расширения венечных артерий (нитроглицерин, папаверина гидроклорид, эуфиллин).

*Кортикостероиды* — стероидные гормоны, вырабатываемые корой надпочечников; регулируют обмен веществ, формирование половых признаков, повышают адаптационные резервы организма.

*Кровоостанавливающие средства (гемостатики)* — ЛС, способствующие остановке кровотечения (викасол, гемостатическая губка, тромбин).

*Ксантин* — продукт деградации пуринов в организме, обладающий сильным диуретическим действием. Производными ксантина являются некоторые алкалоиды, используемые в качестве ЛС (кофеин, теобромин, теofilлин).

*Ксенобиотики* — чужеродные для организма химические вещества, в том числе и многие ЛС.

*Курареподобные средства* — ЛС, блокирующие передачу нервных импульсов с двигательных нервов на скелетную мускулатуру, миорелаксирующие ее (миорелаксин, тубокурарин, дитилин).

*Ламеллы* — ЛФ, представляющая собой тонкие пластинки, отливаемые из смеси желатины, глицерина и ЛС.

*Лекарственная пропись (рецепт)* — наряду с формализованными параметрами содержит элементы рациональности, разумности, компетентности и профессионализма врача по подбору ЛВ, их химической, физической, фармакологической совместимости в избранной ЛФ; различают рецептурные, фармакопейные, магистральные, мануальные, экстенпоральные и др.

*Лекарственная устойчивость* — природная или приобретенная способность возбудителя болезни сохранять жизнеспособность при воздействии на него ЛС (антибиотикорезистентность).

*Лекарственная форма* — форма, в которой ЛС назначают больному; в зависимости от консистенции различают жидкие (растворы, отвары); мягкие (мази, пасты) и твердые (порошки, драже, таблетки). Ингаляционная ЛФ — для введения ЛС в организм через дыхательные пути посредством ингаляции в виде пара, газа или аэрозоля. Парентеральная ЛФ — для введения ЛС в организм, минуя пищеварительный канал (внутривенно, внутримышечно и подкожно), а также на кожу, слизистые оболочки и т. д. Энтеральная ЛФ — для введения ЛС в организм через пищеварительный тракт. ЛФ могут быть обычной продолжительности действия или пролонгированные, которые создаются путем присоединения их к полимерам или биополимерам. Депо-формы могут вводиться инъекционно, после чего они медленно, в течение нескольких часов, суток поступают в системное кровообращение.

*Лекарственные формы для инъекций* — водные и масляные растворы, суспензии, эмульсии, а также стерильные порошки и таблетки, которые растворяют в стерильном растворителе *ex tempore*.

*Лектины* — не являющиеся антителами белки растительного происхождения, которые обладают специфической, сходной с антителами, способностью связываться с углеводами.

*Либерины (рилизинг-гормоны)* — нейрогормоны, секретируемые нейронами гипоталамуса и стимулирующие выделение, например, тропных гормонов гипофиза.

*Лиганды* — молекулы или ионы, которые связываются с белком, координируются центральным атомом (ионом) комплексообразователя.

*Лизосома* — окруженная мембраной органелла в цитоплазме эукариотических клеток, содержащая большое число гидролитических ферментов; важной функцией является разрушение биологических макромолекул, в том числе ЛС.

*Линименты* — недозированная ЛФ для наружного применения в виде густой жидкости или студнеобразной массы, плавящейся при температуре тела.

*Липофильность* — свойство вещества интенсивно взаимодействовать с жидкой средой (растворяться, смачиваться); ее наличие обуславливает способность веществ, ЛС проникать в клетку.

*Липопротеин* — сложный белок, содержащий липид или группу липидов; находится преимущественно в биологических мембранах и участвует в транспорте веществ и ЛС через них.

*Липосомы* — искусственно получаемые для приготовления транспортных форм ЛС сферические частицы диаметром менее 10 мкм, образованные из бимолекулярного слоя фосфолипидов.

*Липотропные вещества* — соединения (холин, метионин, лецитины, казеины и ЛС на их основе), обладающие способностью предотвращать или задерживать жировую инфильтрацию печени. Липофильный — способный растворяться в жирах.

*Литолитические средства* — ЛС, способствующие растворению конкрементов (ортосифон и др.).

*Лосьоны* — жидкая ЛФ для нанесения на кожу; содержат охлаждающие, антисептические, фотосенсибилизирующие и другие вещества.

*Мази* — мягкие, недозированные ЛФ, с вязкой консистенцией, способные образовывать на поверхности кожи и слизистых оболочек сплошную защитную пленку; для наружного применения.

*Магистральный* — приготовленный в аптеке по рецепту.

*Макрофагов система* — совокупность клеток селезенки, печени, костного мозга, лимфатических узлов и др., обладающих активной подвижностью и выраженной способностью к фагоцитозу бактерий, детрита, экссудата.

*Мануал* — в ряде стран мира сборник прописей ЛС, ЛФ, фармацевтических (галеновых) препаратов и других технических продуктов и материалов, используемых в практике, но не вошедших в фармакопейные издания.

*Маточные средства* — ЛС, стимулирующие сократительную активность миометрия (окситоцин, эргометрин и др.).

*Медиатор аллергической реакции* — общее название БАВ-посредников (гистамин, ацетилхолин, серотонин, кинины и др.), образующихся или высвобождающихся при повторном контакте организма с аллергизирующим фактором.

*Медиатор нервных импульсов* — низкомолекулярное соединение (обычно азотсодержащее), секретируемое окончанием нейрона и связывающееся со следующим нейроном или исполнительным органом; служит для передачи нервных импульсов.

*Медиаторы клеточного иммунитета (лимфокины)* — общее название БАВ, образуемых клетками, участвующими в реализации клеточного иммунитета (Т-лимфоциты и др.), при контакте с антигеном.

*Мембранный транспорт ЛС* — разновидность мембранного транспорта. Различают: простую диффузию — транспорт через биологические мембраны, — обусловленную физическими закономерностями диффузии веществ через полупроницаемые мембраны, т. е. по градиенту концентрации (аспирин, барбитураты); облегченную диффузию — транспорт веществ через биологические мембраны с участием молекул специфических переносчиков (глюкоза, витамины); активный транспорт (имипрамин, диазепам); пиноцитоз (пиримидиновые средства, нейропептиды).

*Местно-анестезирующие средства* — вещества, которые на месте приложения устраняют болевое, тактильное, температурное и другие виды восприятия (новокаин, лидокаин, тримекаин).

*Метаболизм* — обмен веществ и энергии, включающий процессы ассимиляции и диссимиляции; полная совокупность катализируемых ферментами превращений органических молекул питательных веществ, ксенобиотиков и ЛВ в живых клетках.

*Механизмы действия ЛС* — большинство ЛС оказывает действие через ферменты, клеточные мембраны или другие специальные функциональные компоненты клетки. Именно после того как ЛС клеточного уровня вступает во взаимодействие с функциональными компонентами клетки и наступает собственно действие ЛС, возникает характерная для него серия биохимических и физиологических изменений (эффект ЛС).

*Микродраже* — твердая дозированная ЛФ диаметром 30–50 мкм для внутреннего применения.

*Микрокапсулирование* — заключение в оболочку незначительного количества ЛВ с целью разделения реагирующих между собой компонентов сложных ЛС (нитроглицерины, витамины).

*Микроэлементы (биотики)* — химические элементы, необходимые организму лишь в следовых количествах; в тканях человека обнаружено около 80 элементов периодической системы, более 60 из них относятся к числу микроэлементов.

*Микстура* — жидкая ЛФ для внутреннего и наружного применения, представляющая собой смесь различных ингредиентов, растворенных или находящихся во взвешенном состоянии в жидкости.

*Минералокортикоиды* — гормоны коры надпочечников, регулирующие процессы всасывания, распределения, превращения и элиминации из организма неорганических соединений (натрия, калия, хлора, магния, кальция и др.) при менее выраженном влиянии на углеводный и белковый обмен (альдостерон).

*Миорелаксанты* — вещества, вызывающие расслабление скелетной мускулатуры. По локализации действия они подразделяются на периферические, или курареподобные, средства, действующие в области Н-холинореактивных систем соматической мускулатуры, например дитилин (недеполяризующие), тубокурарин (деполяризующие), и центральные, расслабляющие мускулатуру за счет центральных эффектов, например мепротан.

*Миотические средства* — ЛС, вызывающие сужение зрачка (пилокарпин, физостигмин, галантамин).

*Мочегонные средства (диуретики)* — ЛС, вызывающие увеличение выведения из организма мочи и уменьшение содержания жидкости в тканях и серозных полостях организма (диакарб, дихлотиазид, фуросемид, спиронолактон). Диуретики делят в основном на три группы: салуретики, калийсберегающие и осмотические.

*Мукополисахариды* — высокомолекулярные соединения (глюкозаминогликаны), состоящие из связанных с белком гексозаминов и гексуроновых кислот; участвуют в процессах оплодотворения, размножения, роста, регенерации, транспорта веществ; являются основным компонентом слизистых выделений и соединительной ткани.

*Мукопротеины (протеогликаны)* — сложные белки, содержащие кислый мукополисахарид.

*Мягчительные средства* — лекарственные основы или средства из жиров и жироподобных веществ (вазелин, ланолин, спермацет, глицерин и др.) для приготовления мазей, паст, линиментов, глобул, взвесей нерастворимых веществ для парентерального введения.



*Наполнитель* (или *разбавитель*) — вещество, не обладающее фармакологической активностью, но необходимое для создания ЛФ.

*Наркотическое ЛС* — средство, включенное в официальный список наркотиков, который утверждается Комитетом по контролю наркотиков и психотропных средств (морфин, фентанил и др.), а также группа препаратов для наркоза (эфир для наркоза, закись азота, фторотан).

*Настой* — жидкая ЛФ водного извлечения из лекарственного растительного сырья или водный раствор экстрактов, специально приготовленных для этой цели (настой ортосифона и др.).

*Настойка* — официальная жидкая ЛФ, представляющая спиртовое, спиртоводное, спиртоэфирное извлечение из растительного сырья и содержащее экстрагирующее вещество (настойка элеутерококка и др.).

*Нейролептики* (*нейролептические, антипсихотические средства, большие транквилизаторы, или атарактики*) — вещества, оказывающие терапевтический эффект, а также определенное неврологическое действие при психозах и других психических расстройствах (галоперидол, аминазин).

*Нейропептиды* — пептиды с биоактивностью (энкефалины, эндорфины, ангиотензин и др.), воздействующие на функцию центральной и периферической нервной систем, а также влияющие на функции сердечно-сосудистой, дыхательной систем, ЖКТ и др.

*Нейротропные средства* — ЛС, обладающие сродством и избирательностью действия на нервную ткань, центральную и периферическую нервную систему.

*Непатентованное название ЛС* — используется в официальных фармакопеех разных стран (пропранолол, но не индерал, обзидан). ВОЗ рекомендует около пяти тысяч таких названий как унифицированную номенклатуру для всех стран мира.

*Несовместимость ЛС* — нерациональное применение двух и более ЛС. Различают несовместимость химическую или фармацевтическую (в шприце, таблетке, кровеносном сосуде); фармакокинетическую, когда имеется влияние одного ЛС на всасывание, биотрансформацию, элиминацию другого; фармакодинамическую, когда неблагоприятное взаимодействие происходит на уровне рецептора, ткани, органа, организма. Несовместимость определяет значительную часть полипрагмазий — комбинированных применений ЛС, результатом которых может быть повышение нарушенной активности других ЛС (бутадиион — дикумарины, сульфаниламиды, оральные антибиотики и др.). Полипрагмазия создает условия для поливалентной и групповой сенсibilизации, перекрестной сверхчувствительности. Основной причиной фармакодинамической несовместимости ЛС служит полный антагонизм.



*Никотинамидные нуклеотиды* (НАД, НАДФ) — коферменты, содержащие никотинамид и выполняющие роль переносчиков атомов водорода и электронов в некоторых окислительно-восстановительных реакциях.

*Нозология* — учение о болезнях и их классификации.

*Номенклатура ЛС* — идентификация средства с помощью единого международного наименования. Программа стандартизации номенклатуры ВОЗ включает около пяти тысяч веществ.

*Нормативно-технические требования* — документ, содержащий физико-химические, химические, биологические показатели и количество действующего вещества в фармакологическом средстве.

*Нормотимики* — ЛС, способные регулировать, выравнивать настроение, как патологически повышенное, так и пониженное, а также предупреждающие аффективные приступы при фазно- и периодически протекающих психозах (препараты лития).

*Обволакивающие средства* — ЛС, содержащие вещества, образующие с водой эмульсии и коллоидные растворы, защищающие ткани от раздражающего действия физических и химических факторов при лечении желудочно-кишечных и иных заболеваний (крахмал, белая глина).

*Облатка* — крахмальная капсула (фармац.).

*Опиатные рецепторы* — специализированные липопротеидные участки в мембранах нейронов, воспринимающие болевые импульсы, с высоким стереоспецифическим сродством к наркотическим анальгетикам; рецепторные образования в центральной и периферической нервной системе, некоторых тканях, с которыми образуют связь эндорфины, энкефалины, морфин и другие опиаты.

*Опиаты* — химические вещества и ЛС, образующие связь с опиатными рецепторами (эндопептиды, способные образовывать связи с опиатными рецепторами в организме человека и оказывать анальгезирующее действие, называются эндорфинами, энкефалинами и др.).

*Орган-мишень* — пул клеток, ткань или орган, в которых локализируются рецепторы, ответственные за проявление специфического действия молекул ЛВ, взаимодействующего с ними.

*Органотерапия* — применение ЛВ животного происхождения, полученных из органов, тканей и жидкостей животных и человека (гормональные препараты, стекловидное тело, церебролизин и др.) в лечебных целях.

*Отвар* — водное извлечение из грубого лекарственного растительного сырья; жидкая ЛФ; получают из корней, корневищ, клубней, коры и другого сырья.

*Отхаркивающие средства* — ЛС растительного и синтетического происхождения, способствующие удалению мокроты из легочных путей; выделяют секретомоторные — рефлекторного и резорбтивного действия, мукалитические (бронхосекретолитические).

*Пассивная диффузия* — явление распределения молекул ЛВ среди молекул жидкости или других веществ (в водной фазе плазмы крови или липидов), из которых состоят клеточные мембраны.

*Паста* — тестообразная разновидность мази с содержанием не менее 25 % порошкообразных веществ; различают профилактическую, зубную, стоматологическую.

*Пастилки* — используемая за рубежом официальная ЛФ твердой массы, обычно плоской формы.

*Патентованные названия ЛС* — собственность фирм, которые продают ЛС, хотя и не обязательно могут быть их производителями.

*Патогенез* — механизм развития конкретной болезни, патологического процесса или состояния, а также учение об общих закономерностях развития, течения и исхода болезней.

*Пиллюля* — пероральная твердая дозированная ЛФ в виде шарика (масса 0,1–0,5 г), приготовленная из однородной массы.

*Пластырь* — ЛФ в виде пластичной массы, способной размягчаться при температуре тела и прилипать к коже, часто нанесенная на плоский носитель (пластырь бактерицидный).

*Побочное действие ЛС* — проявление осложнений лекарственной терапии; определяется токсическими, аллергическими эффектами, биологически вредным действием ЛС; классифицируется следующим образом: абсолютная и относительная передозировка; непереносимость или повышенная чувствительность; прямые побочные явления, вызванные непосредственным фармакологическим воздействием; идиосинкразия (врожденная сверхчувствительность); аллергически гиперергические реакции (приобретенная сверхчувствительность); выделяют специфические и неспецифические побочные эффекты.

*Присыпки* — недозированные мельчайшие порошки для наружного применения, состоящие из талька, крахмала и т. п.

*Пролекарство* — термин, означающий вещество с видоизмененным по сравнению с основным ЛВ химическим строением, которое в организме практически в эквивалентных количествах спонтанно или под влиянием ферментов превращается в активное ЛС с характерным для него фармакологическим действием.

*Простагландины* — класс жирорастворимых гормоноподобных регуляторных молекул, являющихся производными арахидоновой, линоле-

вой, линоленовой кислот и других полиненасыщенных высших жирных кислот, вырабатываемых клетками различных органов и тканей; через них реализуются эффекты противовоспалительных, антигистаминных, ненаркотических анальгетиков. Используются в качестве ЛС.

*Простой слепой метод* — применяется при оценке лекарственных средств, когда больной не знает, а проводящий испытание врач знает, какое ЛС (или плацебо) получает больной.

*Противоалкогольные средства* — ЛС, применяемые для лечения и профилактики хронического алкоголизма (тетурам, циамид, апоморфин).

*Противоатеросклеротические средства* — ЛС, применяемые в комплексном лечении атеросклероза (гипохолестеринемические средства).

*Противовирусные средства* — ЛС, вызывающие гибель вирусов или угнетающие их продукцию и развитие (оксолин, метисазон).

*Противогрибковые антибиотики* — антибиотики, являющиеся в основном продуктом жизнедеятельности лучистых грибов (актиномицетов) и относящиеся к полиеновой группе. Обладают химиотерапевтической активностью в отношении патогенных дрожжеподобных грибов, дерматомицетов. Назначаются для лечения кандидозов и с профилактической целью при длительном применении антибиотиков (пенициллины, тетрациклины, левомицетин).

*Противомикробные средства* — вещества различной химической структуры, используемые для воздействия на микрофлору окружающей среды или микрофлору, поражающую кожные покровы, слизистые оболочки, а также организм в целом; обладающие бактериостатическим и бактерицидным действием.

*Противоопухолевые средства* — ЛС, применяемые для лечения новообразований, злокачественных опухолей (допан, фотрин).

*Противоотечные средства* — ЛС, уменьшающие или снимающие отеки (маннит, мочеви́на, ортосифон).

*Противосудорожные средства* — вещества, снижающие возбудимость моторных зон коры головного мозга, вызывающие торможение передачи импульсов в синапсах головного и спинного мозга, уменьшение постсинаптических потенциалов (дифенин, вальпроат).

*Психоактиваторы* — собирательное название психостимуляторов, психоаналептиков, психотоников; ЛС, селективно или неизбирательно стимулирующие психическую деятельность, временно повышая работоспособность, уменьшая чувство усталости и сонливости, улучшая настроение.

*Психоаналептические средства* — вещества, обладающие возбуждающим, активизирующим, энергизирующим действием на психические функции (кофеин).

*Психодизлептики (галлюциногены, психозомиметики, психотомиметики)* — вещества, вызывающие у здоровых людей нарушение психики в форме зрительных и слуховых галлюцинаций, бредовых идей (диэтиламид лизергиновой кислоты, диметилтриптамин, мескалин, атропин).

*Психостимуляторы* — вещества, которые повышают уровень бодрствования и мотивации, снижают сонливость и усталость, улучшают умственную и физическую работоспособность (фенамин, индопан).

*Психотропные средства* — вещества, оказывающие влияние на психические функции, поведение или жизненный опыт (антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики, ноотропы и др.).

*Радиозащитные средства (противолучевые средства, радиопротекторы)* — средства, повышающие устойчивость организма к действию радиации и применяемые профилактически для снижения тяжести радиационных поражений (мексамин, меркамин, цистамин).

*Радиопротектор* — средство, способное в процессе реализации радиобиологического эффекта снизить лучевое поражение клеток и тканей организма. Действие радиопротектора оценивается по фактору уменьшения дозы (ФУД), равной 1,2–1,5.

*Раствор* — жидкая универсальная среда, а также ЛФ, образованная растворением одного или нескольких ЛВ; однофазная гомогенная система с молекулярной или ионной степенью дисперсности; предназначен для инъекционного, перорального или наружного применения.

*Рвотные средства (эметики)* — ЛС, вызывающие рвоту; подразделяются на центральные (за счет избирательного возбуждения триггерных зон рвотного центра), рефлекторные (за счет раздражения нервных окончаний слизистой оболочки желудка).

*Регистрация ЛС* — официальная оценка данных, подтверждающих безопасность, эффективность, преимущества ЛС и определение показаний для применения.

*Рекомбинация* — соединение генов, группы генов или частей генов в результате биологического процесса или в ходе лабораторного манипулирования, приводящее к новым комбинациям генов. Она является основой получения вакцин и других ЛС (ДНК-рекомбинантная вакцина против вируса гепатита В).

*Рентгеноконтрастные вещества* — вещества, обладающие иным по сравнению с тканями организма коэффициентом поглощения рентгеновского излучения; применяются при рентгенологических исследованиях путем введения их в полости или ткани для усиления контрастности рентгеновского изображения (иодлипол, уротраст).

*Рефлекторное действие ЛС* — действие ЛС, обусловленное раздражением рефлексогенных зон (раствор аммиака водный, дыхательные аналептики).

*Рецептор взаимодействия* — взаимное сочленение молекул ЛВ и рецептора, при котором наступают различные изменения в этих молекулах. Изменение конформации этих молекул повышает (ослабляет) реактивность медиаторов или ЛВ, обеспечивая соответствующий лекарственный эффект.

*Рецептор гормона* — специфический участок на поверхности клетки или внутри нее, связывающий гормон.

*Рецепторные группы (места)* — химические группы, чаще белковые молекулы, на мембранах или внутри клеток, связывающиеся с ЛС и ответственные за развитие фармакодинамического эффекта.

*Рецепторы* — специализированные чувствительные образования, воспринимающие различные раздражения из внешней (экстерорецепторы) или внутренней (интерорецепторы) среды организма и преобразующие их в нервные (электромагнитные) импульсы. Рецепторами называются также участки клетки на пре- или постсинаптической мембране исполнительного органа, тропные к действию медиатора (холинорецепторы).

*Рецепторы вторичные* — белки плазмы и клеточные белки, ферменты, участвующие в биотрансформации и транспорте ЛС, которые связываются с ними, но не вызывают фармакологического действия; их также называют «молчаливыми рецепторами».

*Седативные средства* — вещества, оказывающие общее успокаивающее действие на ЦНС без заметного нарушения ее нормальных функций (бромиды, валериана).

*Сердечно-сосудистые средства* — общее название средств, применяемых при заболеваниях сердца и сосудов (кардиотонические, противоритмические, гипотензивные, салуретические, антиангинальные).

*Сердечные гликозиды* — группа ЛС растительного происхождения, оказывающих избирательное кардиотоническое действие и применяемых для лечения сердечной недостаточности. К растениям, содержащим сердечные гликозиды, относятся наперстянка, горицвет, ландыш, олеандр, джуг, морозник. Обладают седативным, диуретическим и другими эффектами.

*Симпатолитические средства (симпатолитики)* — ЛС, нарушающие синтез, утилизацию, транспорт, выделение медиатора, передачу нервных импульсов в адренергических синапсах на уровне пресинаптической мембраны (октадин, резерпин, орнид).

*Синергизм* — усиление фармакологического эффекта. Различают синергизм аддитивный, при котором часто происходит линейное сложение,

суммирование эффектов (аспирин + анальгин); потенцированный, при котором конечный эффект становится значительным и превышает сумму эффектов комбинации ЛВ (нейролептаналгезия, антидепраналгезия). Синергизм второго типа возникает, если препараты влияют на различные рецепторы организма.

*Синтетические реакции биотрансформации ЛВ* — образование конъюгатов (комплексов) молекул ЛВ с органическими и неорганическими сульфатами, углеводами (глюкуроновой кислотой и аминокислотами).

*Слабительные средства* — ЛС, способные активировать двигательную функцию кишечника и его опорожнение; по механизму действия различают: раздражающие рецепторный аппарат толстого кишечника; увеличивающие объем и разжижающие кишечное содержимое; способствующие размягчению кишечных масс. Выделяют также средства, действующие на моторику толстого и тонкого кишечника в отдельности, а также на все отделы кишечника (солевые слабительные).

*Снотворные средства* — ЛС, применяемые с целью облегчения наступления сна и обеспечения его нормальной продолжительности; различают по химической принадлежности, характеру и срокам действия; некоторые из них обладают противосудорожной активностью. Многие снотворные средства относятся к Б-списку (фенобарбитал).

*Сосудосуживающие средства* — ЛС, повышающие сосудистый тонус и вызывающие гипертензивный эффект. Делятся на центральные (стимуляторы ЦНС — кофеин, коразол, камфора) и периферического действия (адреномиметики — норадреналин, эфедрин, фенамин; гормональные — питуитрин, гипертензин, серотонин, гидрокортизон; а также маточные, кровоостанавливающие, вяжущие средства, соли тяжелых металлов и др.).

*Спектр действия ЛС* — диапазон фармакологических эффектов, которые может вызывать ЛС, или многообразие патологических процессов или возбудителей болезней, на которые оно может эффективно влиять.

*Спецификации качества* — набор норм, методов анализа для оценки целостности ЛС и ЛФ, а также исходного сырья.

*Средняя летальная доза* ( $LD_{50}$ ) — доза, вызывающая гибель 50 % экспериментальных животных одной популяции.

*Средняя токсическая доза* ( $TD_{50}$ ) — доза, вызывающая токсический эффект у 50 % экспериментальных животных; экстраполируется на людей.

*Средняя токсическая концентрация* ( $CD_{50}$ ) — концентрация ЛП, вызывающая токсический эффект у 50 % экспериментальных животных или у людей.

*Средняя эффективная доза* ( $ED_{50}$ ) — доза, вызывающая эффект у 50 % экспериментальных животных или у людей.

*Срок годности* — время хранения ЛП, в течение которого он сохраняет физико-химические, фармакологические и терапевтические свойства без изменений или при условии соблюдения условий хранения в установленных для него пределах. При реализации ЛС требуется не менее 80 % срока годности.

*Стабильность* — способность ЛС в виде его конкретной ЛФ сохранять физико-химические и фармакологические свойства в течение установленного периода времени с момента выпуска.

*Стандартное ЛС* — фармакологическое или лекарственное средство с ранее установленными известными фармакодинамическими, фармакокинетическими, фармакотерапевтическими и токсическими свойствами, с которым сравнивается определенное средство в результате доклинических и клинических испытаний с целью оценки биоэквивалентности.

*Стимуляторы биогенные* — природные вещества различной химической природы, оказывающие стимулирующее влияние на обмен веществ, трофику, регенерацию, адаптационные процессы и т. д.

*Стимуляторы лейкопоэза* — средства, непосредственно влияющие на костный мозг или на центральную регуляцию кроветворения и повышающие продукцию лейкоцитов (метацил, пентоксил, триметидон).

*Стимуляторы нервной системы* — собирательное название неизбирательных (кофеин, коразол и др.) и избирательных (психостимуляторы, антидепрессанты и др.) средств, повышающих возбудимость и восстанавливающих функции ЦНС.

*Суппозитории* — твердая при комнатной температуре и расплавляющаяся или растворяющаяся при температуре тела дозированная ЛФ (вагинальные, ректальные).

*Суспензии* — жидкие ЛФ, представляющие дисперсные системы крупных частиц, взвешенных в жидкости.

*Таблетка* — дозированная твердая ЛФ, получаемая прессованием одного или нескольких ЛВ и ВВ (сахар, глюкоза); предназначена для внутреннего, наружного, инъекционного, сублингвального, подкожного, имплантационного применения.

*Терапевтическая эквивалентность* — отражает одинаковый терапевтический результат разных ЛС в клинических исследованиях. Если ЛС химически эквивалентны, но биологически или терапевтически неэквивалентны, то говорят, что они отличаются по биоусвояемости, биодоступности.

*Терапевтический индекс (ТИ)* — отношение минимальной эффективной к минимальной токсической концентрации препарата; указывает на границы безопасности или селективности действия ЛС, а именно на



отношение нежелательного эффекта к желаемому. В эксперименте ТИ определяется как отношение медианы средней летальной дозы  $LD_{50}$  к медиане средней эффективной дозы  $ED_{50}$ . В клинике ТИ определяют как отношение медианы среднего токсического эффекта  $TE_{50}$  к медиане средней эффективной дозы  $ED_{50}$ .

*Тератогенное действие* — способность физических, химических или биологических факторов (ЛС, ионизирующего излучения, ядов, вирусов) вызывать нарушения процесса эмбриогенеза, приводящие к аномалии развития, уродствам.

*Тиреостатические средства* — средства, подавляющие образование гормонов щитовидной железы; применяются при тиреотоксикозе, некоторых видах лучевой болезни.

*Токोलитики* — ЛС, расслабляющие мускулатуру матки (партусистен, ритодрин и др.).

*Токсичность* — параметры веществ или ЛС, способных при попадании в организм человека или животного в определенных количествах, обычно превышающих лечебные, вызывать их отравление или гибель; различают острую — когда введенное в однократной или многократных дозах в течение 24 ч вещество нарушает функции, морфологическую картину органов, гибель животных; подострую — функциональные и морфологические нарушения, появляющиеся у животных после введения веществ в течение 2–12 недель; хроническую — нарушения у экспериментальных животных при применении веществ от 6 до 12–18 мес.

*Толерантность* — гипореактивность, связанная с предшествующим приемом лекарства; приобретенная или природная толерантность, связанная с повышенным метаболизмом, индукцией ферментов; способность организма переносить воздействие определенного ЛВ или яда без развития соответствующего терапевтического или токсического эффекта; существует перекрестная толерантность между близкими ЛС.

*Тонизирующие средства* — группа ЛС, возбуждающих ЦНС и используемых для профилактики и лечения состояний, которые связаны с угнетением ее деятельности; повышают умственную и физическую работоспособность.

*Транквилизаторы (анксиолитические седативные средства)* — вещества, которые снижают патологическую тревогу, напряжение и возбуждение, не оказывая терапевтического эффекта на нарушения процессов познания или восприятия. Эти вещества обычно повышают порог судорог, но без вегетативных или экстрапирамидных эффектов, и часто способны вызывать зависимость; применяются при невротических расстройствах (элениум, диазепам).



**Фагоцитоз** — процесс активного захватывания и поглощения микроорганизмов (бактерий, грибов и т. д.), разрушенных клеток и инородных частиц особыми клетками, макрофагами и клетками ретикулоэндотелиальной системы; гистамин его повышает, а кортикостероиды, антигистаминные (димедрол, терфенадин и др.) — снижают.

**Фармакогнозия** — раздел фармацевтической химии о лекарственных растениях и сырье растительного происхождения, продуктах его первичной переработки и отдельных видах животного лекарственного сырья.

**Фармакопейная статья (ФС)** — нормативно-технический документ, формализующий требования к качеству ЛС или лекарственного растительного сырья; является государственным стандартом.

**Фармация** — система научных знаний и практической деятельности, направленная на изыскание, изготовление, стандартизацию, исследование, хранение и отпуск ЛС. Является научной основой управления, экономики и организации фармацевтической службы. Включает фармакогнозию, фармацевтическую химию, технологию лекарственных средств и галеновых препаратов, организацию и экономику, лицензирование фармацевтической деятельности.

**Ферментные средства** — ЛП, действующим началом которых являются ферменты (ацидинпепсин, хемотрипсин, гиалуронидаза).

**Фибринолитические средства** — ЛС, способствующие растворению кровяного сгустка; применяются для лечения болезней, сопровождающихся тромбозом (фибринолизин, стрептокиназа, стрептодеказа).

**Физиологические растворы** — общее название изотонических водных растворов, близких к сыворотке крови не только по осмотическому давлению, но и по реакции среды, солевому составу и буферным свойствам. Используются в качестве ЛС (раствор 0,9 % натрия хлорида, раствор Рингера и др.).

**Фитонцидные препараты** — средства бактерицидные, фунгицидные и протистостатические, содержащие фитонциды (настойка чеснока, новоманин, листья эвкалипта и др.) и обладающие антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными свойствами; ускоряют процессы регенерации, оказывают иммуностимулирующее действие.

**Фотосенсибилизирующие средства** — ЛС, повышающие чувствительность кожи к воздействию ультрафиолетового излучения и стимулирующие образование в ней меланина. Применяют при витилиго и гнездной алопеции (бероксан, мелагенин, псорален, пувален).

**Фунгициды** — вещества и ЛС, способные останавливать рост и деление грибов — возбудителей микозов.

*Холелитолитические средства* — ЛС, увеличивающие гидрофильность желчи, препятствующие выпадению ее компонентов в осадок внутри желчных протоков и пузыря, способствующие растворению желчных камней.

*Холеретики* — желчегонные средства, стимулирующие образование желчи и желчных кислот (аллохол, кукурузные рыльца, оксафенамид, циквалон, никодин).

*Холеспазмолитики* — ЛС, вызывающие расслабление тонуса желчных путей (М-холинолитики, нитросорбид, теофиллин и др.). Применяются при дискинезии желчных путей с болевыми ощущениями в комплексе с другими ЛП.

*Холинергические средства* — препараты, блокирующие или облегчающие передачу импульсов в холинергических синапсах центральной и периферической нервной систем.

*Холиноблокирующие средства (холинолитики, холинонегативные)* — препараты, препятствующие взаимодействию медиаторов (ацетилхолина) с холинорецепторами, тем самым блокируя передачу нервного импульса в холинергических синапсах. К ним относятся антипаркинсонические средства, ганглиоблокаторы, миорелаксанты, средства профилактики болезней движения (морской, авиационной, космической) и др. Выделяют м-холиноблокаторы — средства, препятствующие взаимодействию медиаторов с м-холинорецепторами (атропин, скополамин, платифиллин); н-холиноблокаторы — средства, препятствующие взаимодействию медиаторов с н-холинорецепторами (бензогексоний, димеколин).

*Холиномиметические средства (холиномиметики, холинопозитивные)* — средства с различным механизмом действия, вызывающие прямое или косвенное возбуждение холинорецепторов, имитирующие действие ацетилхолина. Делятся на м-холиномиметики (пилокарпин, карбохолин), н-холиномиметики (лобелин, цититон) и смешанного действия.

*Холинорецепторы (холинореактивные системы, структуры)* — специализированные биохимические части клеток, преобразующие энергию взаимодействия с ацетилхолином в энергию специфических эффектов генерации нервного импульса, мышечного сокращения. М-холинорецепторы — чувствительные к ацетилхолину и мускарину (постсинаптические мембраны клеток эффекторных органов в зоне окончаний постглионарных парасимпатических волокон, нервов, иннервирующих потовые железы, ЦНС); н-холинорецепторы — чувствительные к ацетилхолину и малым дозам никотина в постсинаптических мембранах ганглионарных клеток, в зоне окончаний всех преганглионарных волокон, в нервно-мышечных синапсах, а также в мозговой части надпочечников и синокаротидной зоне.

*Цитостатические средства (цитостатики)* — ЛС, останавливающие рост и деление клеток; используются главным образом для лечения новообразований.

*Цитотоксические средства* — ЛС, повреждающие клетки, вплоть до их гибели; используются для лечения злокачественных новообразований.

*Шизонтоцидные средства (шизонтоциды)* — противомаларийные средства, вызывающие гибель шизонтов — возбудителей малярии (акрихин, бигуаль, хиноцид).

*Широта терапевтического действия* — количественно установленный диапазон действия ЛС от минимальной эффективной до минимальной токсической дозы.

*Штамм* — выделенная и выращенная культура определенного вида микроорганизмов, характеризующаяся признаками, отличающими ее от других культур того же вида; известны десятки штаммов стафилококков, стрептококков.

*Экстракт (вытяжка)* — длительно устойчивая ЛФ, представляющая собой концентрированное извлечение из лекарственного растительного сырья (водные или спиртовые); предназначен для внутреннего или наружного применения; существует сухой экстракт — сыпучая масса с содержанием влаги не более 5 %.

*Эмульсия* — нестойкая жидкая ЛФ, представляющая собой дисперсную систему, состоящую из взаимно нерастворимых жидкостей (вода и бальзамы, масла и т. д.); предназначена для внутреннего, наружного и инъекционного применения.

*Эстрогенные средства* — ЛС, содержащие природные женские половые гормоны или их синтетические аналоги (эстрон, эстрадиол, синэстрол, диэтилстильбэстрол).

*Этиотропный* — направленный на причину заболевания, устраняющий или ослабляющий действие вызывающего его фактора.

---

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ПРЕДИСЛОВИЕ</b> .....	7
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	9

### **Глава 1. ПРЕДМЕТ, СОДЕРЖАНИЕ, ТЕРМИНОЛОГИЯ И ОБЪЕКТЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

1.1. Предмет и содержание фармацевтической химии, ее связь с другими науками .....	11
1.2. Основные объекты фармацевтической химии. Терминологическая система.....	14
1.3. Краткий исторический очерк о развитии фармацевтической химии .....	19
1.4. Развитие фармацевтического рынка в мире и в Республики Беларусь .....	25
1.5. Основные классификации лекарственных средств .....	32
1.6. Современные наименования лекарственных средств.....	35

### **Глава 2. ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

2.1. Источники получения лекарственных средств. Основные пути синтеза лекарственных веществ .....	37
2.2. Основные направления и этапы поиска и создания лекарственных средств .....	42
2.3. Основные принципы компьютерного поиска и конструирования лекарственных средств .....	57
2.4. Основные понятия фармакодинамики и фармакокинетики .....	62
2.5. Связь между структурой лекарственных веществ и их воздействием на организм ....	69
2.6. Зависимость фармакологической активности лекарственных веществ от их физических и химических свойств .....	72
2.7. Оптическая активность лекарственного вещества и его фармакологический эффект .....	73
2.8. Общая характеристика концепции биофармации. Фармацевтические факторы.....	74

### **Глава 3. ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И ДОКУМЕНТЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ КАЧЕСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

3.1. Основные направления современной концепции обеспечения качества лекарственных средств .....	81
3.2. Государственная система контроля качества лекарственных средств. Государственная фармакопея и другая нормативная документация .....	90

### **Глава 4. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ЭТАПОВ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

4.1. Особенности и основные критерии фармацевтического анализа лекарственных средств .....	96
4.2. Общие принципы и методы определения подлинности лекарственных средств.....	99
4.3. Общая характеристика испытаний на чистоту лекарственных средств .....	103

4.4. Классификация лекарственных форм и особенности анализа их качества.....	110
4.5. Оценка биоэквивалентности в системе контроля качества воспроизведенных лекарственных средств.....	113

## **Глава 5. СРОКИ ГОДНОСТИ И СТАБИЛИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

5.1. Критерии стабильности лекарственных средств. Влияние условий их получения, хранения и транспортировки на стабильность .....	115
5.2. Сроки годности лекарственных средств.....	120
5.3. Способы повышения стабильности лекарственных средств.....	122

## **Глава 6. ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРЕПАРАТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ**

6.1. Общие принципы использования растворителей для получения лекарственных средств.....	127
6.1.1 Особенности раствора как лекарственной формы и среды для синтеза .....	127
6.1.2. Общая характеристика растворителей для синтеза лекарственных веществ и приготовления лекарственных форм .....	130
6.1.3. Основные принципы выбора растворителей для синтеза лекарственных веществ и приготовления лекарственных форм .....	135
6.1.4. Применение неводных растворителей для стабилизации и пролонгирования действия лекарственных средств.....	142
6.1.5. Использование растворителей в дизайне лекарственных средств. Эффект сверхмалых доз.....	143
6.2. Современные представления о закономерностях образования твердой фазы в растворе (общая характеристика) .....	147
6.2.1. Особенности порошков как лекарственной формы. Основные принципы их получения, регламентируемые Государственной фармакопеей .....	147
6.2.2. Гомогенное и гетерогенное зародышеобразование и рост частиц твердой фазы ...	149
6.2.3. Влияние условий осаждения на дисперсность, структуру и морфологию твердой фазы .....	161
6.2.4. Условия формирования поли- и монодисперсных осадков.....	169
6.2.5. Вторичные процессы при старении осадков .....	172
6.3. Полиморфизм лекарственных и вспомогательных веществ.....	176
6.3.1. Определение, превращения, классификации и методы исследования полиморфных модификаций. Псевдополиморфизм .....	176
6.3.2. Получение полиморфных модификаций лекарственных веществ. Фармацевтическое значение полиморфизма .....	183
6.4. Физико-химические принципы применения сочетаний компонентов в лекарственных средствах. Несовместимость лекарственных веществ.....	188
6.4.1. Физическая (физико-химическая) несовместимость компонентов лекарственных средств .....	188
6.4.2. Химическая несовместимость компонентов лекарственных средств .....	197

<b>ЛИТЕРАТУРА</b> .....	211
-------------------------	-----

<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	214
-------------------------	-----

1. Общая фармацевтическая химия. Типовая учебная программа для высших учебных заведений по специальности 1-31 05 01 «Химия (по направлениям)», направление специальности 1-31 05 01-03 «Химия (фармацевтическая деятельность)» .....	214
2. Основные термины и понятия фармакологии и медицины (терминологический словарь) .....	219

Учебное издание  
Классическое университетское издание

**Логинова** Наталья Васильевна  
**Полозов** Генрих Иванович

**ОБЩАЯ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

**Учебное пособие**

Редактор *А. Г. Купцова*  
Художник обложки *Т. Ю. Таран*  
Технический редактор *Т. К. Раманович*  
Компьютерная верстка *О. Н. Сырель*  
Корректор *О. В. Леченкова*

Подписано в печать 29.03.2012. Формат 60×90/16.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 16,0.  
Уч.-изд. л. 17,1. Тираж 150 экз. Заказ 649.

Белорусский государственный университет.  
ЛИ № 02330/0494425 от 08.04.2009.  
Пр. Независимости, 4, 220030, Минск.

Республиканское унитарное предприятие  
«Издательский центр Белорусского государственного университета».  
ЛП № 02330/0494178 от 03.04.2009.  
Ул. Красноармейская, 6, 220030, Минск.