Министерство здравоохранения Украины

Луганский Государственный медицинский университет

*Кафедра технологии и организации экономики фармации.*

*Зав.каф. Гудзенко А.П*.

**Курсовая работа**

с аптечной технологии лекарств

на тему: *«Совершенствование лекарств и новые фармацевтические технологии»*

**Выполнил студент**: 3 курса, 58 гр., фарм.факультета, Юрчило В.А

**Научный руководитель:**Кучеренко Н.В.

Луганск

2007

**ПЛАН**

**Введение**

**1.Создание, доклиническое изучение и доклинические испытание лекарств.**

**1.1.Пути поиска и разработки новых средств.**

**1.2.Экспериментальное изучение и клинические испытания лекарств.**

**2.Пути совершенствования традиционных лекарств.**

**2.1.Биотехнология традиционных лекарств и лекарств будущего.**

**2.2.Состояние и перспективы развития производства терапевтических систем.**

**3.Фитотерапия и пути совершенствования производства экстракционных лекарств.**

**4.Основные направления усовершенствования технологии и качества мазей.**

**5.Основные направления усовершенствования супозиторных лекарств.**

**6.Новые твёрдые лекарственные формы пролонгированного действия.**

**Вывод**

**Список литературы**

**Введение**

Перспективы развития фармацевтической технологии тесно связа­ны с влиянием научно-технического прогресса. На базе новейших научных открытий создаются принципиально новые, более совер­шенные и производительные технологические процессы, резко уве­личивающие производительность труда и повышающие качество готовой продукции.

Технология оказывает значительное влияние на будущие эконо­мические показатели производства, требует разработки малоопера­ционных, ресурсосберегающих и безотходных процессов, их макси­мальной механизации, автоматизации и компьютеризации.

Для прогнозирования и оптимизации технологических процессов успешно применяется математическое планирование эксперимента, прочно вошедшее в технологическую науку и практику. Этот метод позволяет получать математические модели, связывающие параметр оптимизации с влияющими на него факторами, и дает возможность без длительного процесса выявлять их оптимальные технологичес­кие режимы.

Таким образом, технологии получили новые современные мето­ды определения оптимальных конечных результатов с наименьшими затратами, что является наглядным примером того, как наука пре­вращается в непосредственную производительную силу.

В результате возросшей роли и возможностей технологии не­обычно сокращаются сроки от возникновения идеи, первых резуль­татов научных исследований до их реализации в промышленном производстве.

Перспективы развития фармацевтической технологии определяют­ся требованиями современной фармакотерапии, которые предпола­гают создание максимально эффективных с лечебной точки зрения лекарственных препаратов при содержании в них минимума лекар­ственных субстанций, не обладающих побочными действиями. В основе решения этой задачи лежат положения и принципы биофар­мации, базирующиеся на оптимальном подборе состава и вида лекарственной формы и использовании оптимальных технологичес­ких процессов. Этим объясняется широкое распространение и уг­лубление биофармацевтических исследований во многих странах.

Однако изучение биофармацевтических аспектов получения и назначения лекарственных препаратов, изучение "судьбы" лекарст­венных средств в организме — это лишь первый этап решения сформулированной выше задачи. Дальнейшие усилия должны быть направлены на реализацию полученных сведений в процессе произ­водства и применения лекарственных препаратов с целью ликвида­ции таких их недостатков, как короткий срок действия; неравномер­ное поступление лекарственных веществ в патологический очаг; от­сутствие избирательного действия; недостаточная стабильность и др.

Лишь те лекарства могут считаться рациональными, которые обеспечивают оптимальную биологическую доступность действую­щих веществ. Следовательно, к современным лекарствам могут относиться и традиционные, например, таблетки, мази, суппозито­рии и др., если они обеспечивают рациональную фармакотерапию.

К первоочередным задачам фармацевтической технологии следу­ет отнести повышение растворимости труднорастворимых лекарст­венных веществ в воде и липидах; увеличение стабильности гомо­генных и гетерогенных лекарственных систем; продление времени действия лекарственных препаратов; создание лекарств направлен­ного действия с заданными фармакологическими свойствами.

Совершенствование регулируемости и направленности действия биологически активных веществ является основным направлением в развитии фармацевтической технологии. Разработанные лекарст­венные системы с регулируемым высвобождением действующих веществ позволяют быстро достичь лечебного эффекта, длительно удерживать постоянный уровень их терапевтической концентрации в плазме крови. Как показала практика, использование таких лекар­ственных систем дает возможность уменьшить курсовую дозу, уст­ранить раздражающее действие и передозировку лекарственных веществ, уменьшить частоту проявлений побочных эффектов.

Особого внимания заслуживают так называемые терапевтические системы для перорального и трансдермального применения (см. гл. 9), номенклатура которых во многих странах с каждым годом расширяется.

Наиболее перспективны в области современной фармакотерапии терапевтические системы с направленной доставкой лекарственных веществ к органам, тканям или клеткам. Направленная доставка позволяет значительно снизить токсичность лекарственных веществ и экономно их расходовать. Около 90% лекарственных веществ, применяемых в настоящее время, не достигает цели, что свидетель­ствует об актуальности данного направления в фармацевтической технологии.

Терапевтические системы с направленной доставкой лекарствен­ных веществ принято подразделять на три группы:

* *носители лекарственных веществ первого поколения (микрокап­сулы, микросферы) предназначены для внутрисосудистого введе­ния вблизи определенного органа или ткани;*
* *носители лекарственных веществ второго поколения (нанокап-сулы, липосомы) размером менее 1 мкм объединяются в одну группу под названием коллоидных носителей. Они распределяются преимущественно в селезенке и печени — тканях, богатых клет-*
* *коми ретикуло-эндотелиальной системы. Разработаны методы получения нанокапсул с фенобарбиталом, диазепамом, преднизо-лоном, инсулином, простагландинами; наносфер с цитостатика-ми, кортикостероидами; изучаются липосомы для доставки фер­ментов, хелатирующих и химиотерапевтических, противовоспа­лительных, противовирусных и белковой природы (инсулина) ве­ществ;*
* *носители лекарственных веществ третьего поколения (антитела, гликопротеиды) открывают новые возможности обеспечения высо­кого уровня избирательного действия и направленной их доставки.*

Для транспорта и локальной доставки лекарственных веществ к органу-мишени могут быть использованы магнитоуправляемые сис­темы. Создавая в органе депо лекарственного вещества, они могут пролонгировать его действие.

**1.Создание, доклиническое изучение и доклинические испытание лекарств.**

Основной источник получения лекарств из растительного, жи­вотного и минерального сырья, существовавший с древних времен, в середине XIX века вытесняется лекарственными субстанциями, полученными с помощью химического синтеза, существующего по сегодняшний день. В начале XX века приобрел распространение способ получения субстанций в виде антитоксических, антимикроб­ных сывороток и профилактических вакцин. В 40-х годах была разработана технология антибиотиков и сульфаниламидов. 70-е годы ознаменовались развитием биотехнологии, которая, стреми­тельно развиваясь, в настоящее время выдвинулась на передний край научно-технического прогресса.

За последние 20 лет значительно расширились возможности и эффективность лекарственной терапии, что обусловлено созданием и внедрением в медицинскую практику большого количества новых лекарственных средств и, в первую очередь таких высокоэффек­тивных, как антибиотики и сульфаниламиды нового поколения, а также психотропные, гипотензивные, противодиабетические и др. Номенклатура лекарств, применяющихся в медицинской прак­тике, обновилась на 60-80% и насчитывает свыше 40 тыс. наиме­нований индивидуальных и комбинированных составов. Этому способствовали прежде всего фундаментальные успехи химиче­ских, фармацевтических, медико-биологических и других смежных наук, обеспечивших дальнейшее развитие фармацевтической от­расли.

**1.1. Пути поиска и разработки новых лекарственных средств (препаратов)**

Создание новых лекарственных субстанций и препаратов — про­цесс весьма трудоемкий и дорогостоящий, в котором участвуют представители многих профессий: химики, фармацевты, фармако­логи, токсикологи, врачи-клиницисты, биологи и др. Эти совмест­ные усилия специалистов не всегда завершаются успешно. Так, из 7 тысяч синтезированных соединений только одно становится ле­карственным средством.

Для поиска новых синтетических лекарственных субстанций или субстанций из лекарственного растительного сырья еще не разрабо­таны устойчивые теории.

Общепринятым каноном целенаправленного поиска синтезиро­ванных лекарственных средств является установление связей между фармакологическим действием и структурой с учетом их физико-химических свойств. В настоящее время поиск новых лекарственных средств (по А.Н.Кудрину) ведется по следующим направлениям.

Эмпирическое изучение БАВ основано на представлении, что многие вещества обладают определенной фармакологической ак­тивностью. В основе этого изучения лежит метод "проб и оши­бок", с помощью которого фармаколог определяет принадлеж­ность полученных веществ к той или иной фармакотерапевтиче-ской группе. Затем среди них отбираются наиболее активные вещества и устанавливается степень их специфической активнос­ти и токсичности по сравнению с существующими лекарственны­ми средствами — аналогами по действию. Такой путь отбора фармакологически активных веществ получил название скринин­га. Это весьма дорогой и трудоемкий метод, так как приходится иметь дело с большим количеством различных биологически активных веществ.

Объем первичных исследований изучаемого вещества зависит от его природы. Если оно является производным известного ряда соединений, то, как правило, ограничиваются лишь сравнительным изучением его специфического действия. Если вещество оригиналь­ное, то планируется целенаправленное всестороннее его изучение. Рассматривается такое соединение как потенциальное лекарственное вещество. Уже на начальной стадии планирования в исследования включают изучение химических и физических свойств, разработку методов стандартизации и контроля за его качеством. Последующие экспериментальные исследования должны проводиться только с серия­ми вещества, полученного по технологии, обеспечивающей его стан­дартные качественные и количественные характеристики.

Модификация структур существующих лекарственных средств — весьма распространенное направление. Химики заменяют в сущест­вующем соединении один радикал другим, например, метальный этильным, пропильным и другими алкильными радикалами с более высокой молекулярной массой или, наоборот, вводят в состав исходной молекулы новые химические элементы, в частности гало­гены, нитрогруппы, или производят иные модификации основной структуры. Этот путь позволяет изменить структуру молекулы веще­ства, что приводит к изменению его активности, уменьшению отрицательных свойств и токсичности, придает совершенно новую направленность терапевтическому действию.

По мере развития науки стало совершенно очевидным, что оптимальный поиск новых лекарственных средств должен бази­роваться на выявлении БАВ, участвующих в процессах жизнеде­ятельности, на раскрытии патофизиологических и патохимиче-ских процессов, лежащих в основе патогенеза различных заболе­ваний, а также на углубленном изучении механизмов фармаколо­гического эффекта. В подходах к скрининговым исследованиям должен лежать не метод случайных наблюдений, а направленный синтез веществ с улучшенными свойствами и предполагаемой активностью.

Целенаправленный синтез лекарственных веществ означает поиск веществ с заранее заданными фармакологическими свойствами. Синтез новых структур с предполагаемой активностью чаще всего проводится в том классе химических соединений, где уже найдены вещества, обладающие определенной направленностью действия в нужном для исследователя аспекте. Целенаправленный синтез ве­ществ труднее осуществлять в новых химических классах соедине­ний ввиду отсутствия необходимых первоначальных сведений о связи фармакологической активности со структурой вещества. Далее в избранное основное вещество вводят различные радикалы. Очень важно получить вещество, растворимое в воде и жирах, чтобы оно могло всосаться в кровь, перейти из нее через гематотканевые барьеры в органы и затем вступить в связь с клеточными мембрана­ми или проникнуть через них внутрь клетки и соединиться с биомолекулами. представлены наиболее часто встречающиеся в лекар­ственных веществах радикалы и их сродство к воде и липидам. С помощью указанных и аналогичных им радикалов можно повысить лечебную активность липотропных веществ. Например, введение фтора в молекулу психотропных средств фенотиазинового ряда и в молекулу глюкокортикоидных гормонов существенно повышает их активность. Поиск новых биологически активных веществ дает удовлетвори­тельные результаты при синтезе антагонистов тех веществ, которые участвуют в жизнедеятельности организма (медиаторы, витамины, гормоны) или являются незаменимыми участниками биохимиче­ских процессов (субстраты ферментов, коферменты и др.).

При синтезе новых лекарственных веществ их фармакологиче­ская активность определяется не только размерами и формой моле­кулы, но и в значительной степени стерическими факторами, кото кото­рые влияют на положение молекул в пространстве. Например, транс-амин (транилципромин) оказывает антидепрессивное действие

с возбуждающим эффектом. Его геометрический изомер — цис-амин сохраняет антидепрессивное действие, но при этом у него исчезает возбуждающий эффект и появляется противоположный ему транквилизирующий компонент действия, являющийся весьма ценным в практическом отношении.

У изомеров может изменяться не только фармакологи­ческая активность, но и токсичность. Токсичность цис-амина по показателю LDso (на мышах) в 6 раз меньше, чем у транс-амина, поэтому при целенаправленном синтезе нового лекарственного ве­щества возникает необходимость изучения его изомеров.

Рондомизированный скрининг позволяет получить принципиально новые синтетические или природного происхождения вещества на основании скринингового исследования на животных с помощью набора тестов по изучению эффективности и безопасности новых соединений. В последнее время с помощью этого сложного скри­нингового исследования в медицинскую практику были внедрены психотропное средство антидепрессант — пиразидол, противовирус­ный препарат — арбидол и др.

Велика значимость в медицинской практике лекарственных суб­станций, полученных из растительного сырья, которые имеют ряд преимуществ по сравнению с синтетическими веществами (более мягкое, часто пролонгированное действие); они, как правило, не вызывают аллергических осложнений .

Ход и содержание эксперимента (поиск, изучение и постановка на производство) с новым лекарственным средством, выделенным из растительного сырья, могут быть определены стандартом пред­приятия .

Следует отметить, что поиск оригинальных лекарственных суб­станций не всегда экономически выгоден, особенно для слаборазви­тых стран, поскольку требует больших затрат на доведение их до производства, а высокая стоимость лекарств, изготовленных на основе этих субстанций, делает их недоступными для потребителя. Поэтому многие фармацевтические фирмы для создания лекарст­венных препаратов используют импортные субстанции, хорошо себя

зарекомендовавшие в медицинской практике и время патентной защиты которых истекло. Эти препараты называют генериками (ge-nerics). Примером такого подхода может быть производство септри-ма (английской фирмы "Welcome") и бисептола (польской фирмы "Polfa") на базе сульфаметоксазола (0,4 г) и триметоприма (0,08 г). Такой путь создания лекарств позволяет быстрее насытить ими рынок, значительно снизить экономические затраты на их создание, улучшив качество за счет более оптимального подбора вспомога­тельных веществ и технологических приемов.

Необходимо отметить, что стоимость препаратов-генериков ино­гда составляет 20-60% от стоимости аналогичных импортных лекарств.

Выявление новых свойств у лекарственных препаратов, уже при­меняющихся в клинике, путем тщательного наблюдения за их действием на различные системы организма. Таким образом было установлено гипотензивное свойство р-адреноблокаторов, проти-вотромбическая активность ацетилсалициловой кислоты.

Составление композиций комбинированных препаратов — один из путей поиска новых лекарств. Принципы, на основе которых созда­ются эти лекарства, могут быть различными.

Чаще всего в комбинированные препараты включают лекарст­венные вещества, оказывающие адекватное действие на причину заболевания и основные звенья патогенеза болезни. В комбиниро­ванный препарат обычно включают лекарственные вещества в ма­лых или средних дозах, когда между ними существуют явления синергизма — взаимного усиления действия в виде потенцирования или суммирования. Комбинированные препараты интересны тем, что принципы синергизма, на основе которых они созданы, позво­ляют добиться лечебного эффекта при отсутствии или минимуме отрицательных явлений. Кроме того, введение малых доз лекарст­венных веществ не нарушает естественных защитных или компен­саторных механизмов, развивающихся в организме в ответ на бо­лезнь. К средствам, подавляющим отдельные звенья патологии, желательно добавлять лекарственные вещества, стимулирующие за­щитные силы организма.

В комбинированные препараты, регулирующие деятельность цен­тральной нервной системы, необходимо включать вещества, соот­ветственно влияющие на деятельность исполнительных органов — сердце, сосуды, почки и др.

Комбинированные препараты противомикробного действия со­ставляются из таких ингредиентов, каждый из которых повреждает разные системы размножения и жизнеобеспечения микробов.

В комбинированные препараты очень часто включаются допол­нительные ингредиенты, которые усиливают (расширяют) эффек­тивность основного вещества или устраняют его отрицательное действие. Так, комбинированный препарат "Солпадеин R", содер­жащий парацетамол и кодеин, обеспечивает более выраженный анальгизирующий эффект по сравнению с используемыми субстан­циями, взятыми отдельно, поскольку болевые импульсы "перекры­ваются" на всем протяжении от периферии до центра и наоборот (кодеин оказывает центральное действие, а парацетамол наряду с этим — периферическое). Кроме того, такое сочетание двух субстан­ций позволяет уменьшить их дозу, сохранив продолжительность и эффективность действия.

Для профилактики и лечения многих заболеваний, а также для повышения сопротивляемости организма к инфекциям и во многих других случаях используются поливитаминные препараты, часто содержащие микроэлементы. Их составы формируются с учетом назначения: поливитамины общего назначения ("Альвитил", "Вит-рум", "Дуовит", "Мегавит", "Мульти-табс", "Олиговит", "Супра-дин", "Юникап Ю" и др.); для профилактики заболеваний нервной и сердечно-сосудистой системы ("Биовиталь", "Мультивитамины плюс", "Желе Роял"); для профилактики кариеса ("Ви-Дайлин Ф", "Ви-Дайлин Ф-АДС с железом", "Витафтор"); для профилактики онкозаболеваний ("Детский антиоксидант", "Супрантиоксидант", "Триовит"); для применения в период беременности ("Гравинова", "Матерна", "Поливит нова вита", "Прегнавит"). Они имеют раз­личные лекарственные формы (таблетки, таблетки шипучие, драже, сиропы, капли, капсулы, растворы и т.д.), различный режим дози­рования и условия применения.

Широкий ассортимент комбинированных витаминных составов позволяет осуществить индивидуальный подбор лекарств для каж­дого конкретного случая.

**1.2.Экспериментальное изучение и клинические испытания лекарств.**

Реализация жесткого требования современной фармакотерапии — минимальной дозой лекарства обеспечить оптимальный терапевти­ческий эффект без побочных явлений — возможна лишь при тща­тельном изучении новых лекарственных препаратов на доклиническом и клиническом этапах.

Доклиническое (экспериментальное) изучение биологически ак­тивных веществ принято условно подразделять на фармакологическое и токсикологическое. Эти исследования взаимозависимы и стро­ятся на одних и тех же научных принципах. Результаты изучения острой токсичности потенциального фармакологического веще­ства дают информацию для проведения последующих фармаколо­гических исследований, которые в свою очередь определяют сте­пень и продолжительность изучения хронической токсичности вещества.

Целью фармакологических исследований является определение терапевтической эффективности исследуемого продукта — будущего лекарственного вещества, его влияния на основные системы орга­низма, а также установление возможных побочных эффектов, свя­занных с фармакологической активностью.

Очень важно установить механизм действия фармакологического средства, а при наличии — и не основных видов действия, а также возможное взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Фармакологические исследования проводятся на моделях соот­ветствующих заболеваний или патологических состояний с приме­нением однократно вводимых, постоянно возрастающих доз ве­ществ с целью поиска необходимого эффекта. Данные начальных фармакологических исследований уже могут дать некоторые пред­ставления о токсичности вещества, которые должны быть углублены и расширены при специальных исследованиях.

При токсикологических исследованиях фармакологического сред­ства устанавливается характер и выраженность возможного повреж­дающего воздействия на организм экспериментальных животных. Выделяются четыре этапа исследований.

1. Изучение основного вида фармакологической активности на нескольких экспериментальных моделях у животных, а также уста­новление фармакодинамики лекарственного средства.

2.Изучение острой токсичности средства при однократном при­
менении (введении) проводят с целью определения наличия побоч­
ных реакций при однократном приеме увеличенной дозы и установ­
лении причин летальности; широты терапевтического действия или
терапевтического индекса Эрлиха (отношение максимально перено­
симой дозы к максимальной терапевтической), что невозможно
установить в клинических условиях. При изучении острой токсич­
ности определяют показатель DLso для различных видов животных
и рассчитывают коэффициент видовой чувствительности по отно­
шению DL50max/DE50min. Если этот коэффициент равен 1 или
близок к ней, то это свидетельствует об отсутствии видовой чувст­
вительности. Если же коэффициент значительно отличается от
единицы, это указывает на различную выраженность токсического
действия фармакологического средства на разные виды млекопита­
ющих, что необходимо учитывать при пересчете экспериментальной
эффективной дозы для человека.

3.Определение хронической токсичности соединения, которое
включает в себя повторные введения фармакологического средства
на протяжении определенного времени в зависимости от предпола­
гаемого курса его применения в клинике. Исследуемое средство
обычно вводят ежедневно в трех дозах: близкой к терапевтической,
предполагаемой терапевтической и максимальной с целью выявле­
ния токсичности. Во время эксперимента определяется объем по­
требления животными корма и воды, динамика их массы, изменение
общего состояния и поведения (реакций); проводятся гематологи­
ческие и биохимические исследования. По окончании эксперимента
животных забивают и проводят патоморфологические исследования
внутренних органов, мозга, костей, глаз.

4.Установление специфической токсичности фармакологи­
ческого средства (канцерогенное™, мутагенности, эмбриотоксич-
ности, гонадотоксичности, аллергизирующих свойств, а также спо­
собности вызывать лекарственную зависимость, иммунотоксичес-
кого действия).

Выявление повреждающего действия испытуемого средства на организм экспериментальных животных дает исследователям ин­формацию о том, какие органы и ткани наиболее чувствительны к потенциальному лекарственному средству и на что следует обратить особое внимание при проведении клинических испытаний.

Исследование новых фармакологических средств на животных основывается на данных о существовании определенной корреля­ции между влиянием этих соединений на животных и человека, физиологические и биохимические процессы которых во многом сходны. В связи с тем, что между животными имеются существенные видовые различия в интенсивности обмена веществ, активности ферментных систем, чувствительных рецепторов и т.д., исследова­ния проводят на нескольких видах животных, включая кошек, собак, обезьян, которые в филогенетическом отношении стоят ближе к человеку.

Следует отметить, что аналогичная схема проведения лаборатор­ных (экспериментальных) исследований приемлема как для просто­го, так и для сложного лекарственного препарата, в эксперименте с которым планируются обязательные дополнительные биофармацев­тические исследования, подтверждающие оптимальный выбор вида лекарственной формы и ее состава .

Экспериментальное доклиническое изучение нового средства (его фармацевтических, фармакологических и токсикологических свойств) проводится по стандартным унифицированным методи­кам, которые обычно описываются в методических рекомендациях Фармакологического комитета, и должно отвечать требованиям Good Laboratory Practice (GLP) — Надлежащей лабораторной прак­тики (НЛП).

Доклинические исследования фармакологических веществ по­зволяют разработать схему рациональных испытаний лекарственных препаратов в условиях клиники, повысить их безопасность. Несмот­ря на большую значимость доклинических исследований новых веществ (препаратов), окончательное суждение об их эффективнос­ти и переносимости складывается только после проведения клини­ческих испытаний, а нередко, и после определенного периода их широкого применения в медицинской практике.

Клинические испытания новых лекарственных средств и пре­паратов должны проводиться с максимальным соблюдением тре­бований международного стандарта "Надлежащая клиническая практика" (Good Clinical Practice (GCP)), который регламентиру­ет планирование, проведение (дизайн), мониторинг, длитель­ность, аудит, анализ, отчетность и ведение документации иссле­дования.

При проведении клинических испытаний лекарственных пре­паратов используются специальные термины, в содержание которых вкладывается определенный смысл. Рассмотрим основные термины, принятые GCP.

Клинические испытания — систематическое изучение исследуемо­го препарата на людях в целях проверки его лечебного действия или выявления нежелательной реакции, а также изучение всасывания, распределения, метаболизма и выведения из организма для опреде­ления его эффективности и безопасности.

Исследуемый продукт — фармацевтическая форма активного ве­щества или плацебо, изучаемого или используемого для сравнения в клиническом испытании.

Спонсор (заказчик) — физическое или юридическое лицо, которое принимает на себя ответственность за инициативу, управление и/или финансирование клинических испытаний.

Исследователь — лицо, ответственное за проведение клини­ческого испытания.

Субъект испытания — лицо, участвующее в клинических испы­таниях исследуемого продукта.

Гарантия качества клинических испытаний — комплекс мер, обеспечивающих соответствие проводимых испытаний требованиям GCP, основанных на нормах общей и профессиональной этики, стандартных операционных процедурах и отчетности.

Для проведения клинических испытаний заводом-изготовителем нарабатывается определенное количество препарата, контролирует­ся его качество в соответствии с требованиями, заложенными в проекте ВФС, затем он фасуется, маркируется (указывается "Для клинических испытаний") и направляется в медицинские учрежде­ния. Одновременно с лекарственным препаратом в адрес клиничес­ких баз направляется следующая документация: представление, ре­шение ГНЭЦЛС, программа клинических испытаний и др.

Решение о проведении клинических испытаний с правовой точки зрения и их оправданность в этическом отношении основывается на оценке экспериментальных данных, полученных в опытах на животных. Результаты экспериментальных, фармакологических и токсикологических исследований должны убедительно свидетельст­вовать о целесообразности проведения испытаний нового лекарст­венного препарата на людях.

В соответствии с существующим законодательством клинические испытания нового лекарственного препарата проводятся на боль­ных, страдающих теми заболеваниями, для лечения которых пред­назначено данное лекарство.

Министерством здравоохранения утверждены методические ре­комендации по клиническому изучению новых лекарств, относя­щихся к различным фармакологическим категориям. Они разраба­тываются ведущими учеными медицинских учреждений, обсужда­ются и утверждаются Президиумом ГНЭЦЛС. Применение этих рекомендаций гарантирует безопасность больных и способствует повышению уровня клинических испытаний.

Любое исследование на человеке должно быть хорошо органи­зовано и проводиться под контролем специалистов. Неправильно проведенные испытания признаются неэтичными. В связи с этим большое внимание уделяется планированию клинических испы­таний.

Для того чтобы в работе врачей не проявлялись узкопрофессио­нальные интересы, которые не всегда отвечают интересам больного и общества, а также с целью обеспечения прав человека, во многих странах мира (США, Великобритания, Германия и др.) созданы специальные этические комитеты, призванные контролировать на­учные исследования лекарств на людях. Этический комитет создан и в Украине.

Приняты международные акты об этических аспектах проведения медицинских исследований на людях, например, Нюрнбергский кодекс (1947), в котором отражены вопросы защиты интересов человека, в частности, неприкосновенности его здоровья, а также Хельсинская декларация (1964), содержащая рекомендации для вра­чей по биомедицинским исследованиям на людях. Изложенные в них положения носят рекомендательный характер и в то же время не освобождают от уголовной, гражданской и моральной ответст­венности, предусмотренной законодательствами этих стран.

Медико-правовые основы этой системы гарантируют как без­опасность и своевременное адекватное лечение больных, так и обеспечение общества наиболее эффективными и безопасными лекарствами. Только на основе официальных испытаний, методи­чески верно спланированных, объективно оценивающих состояние больных, а также научно проанализированных экспериментальных данных можно сделать правильные выводы о свойствах новых лекарств.

Программы клинических испытаний для различных фармакоте-рапевтических групп лекарственных препаратов могут значительно отличаться. Однако имеется ряд основных положений, которые всегда отражаются в программе: четкая формулировка целей и задач испытания; определение критериев выбора для испытаний; указание методов распределения больных в испытуемую и контрольную группы; число больных в каждой группе; метод установления эффективных доз лекарственного препарата; длительность и метод проведения испыта­ния контролируемого препарата; указание препарата сравнения и/или плацебо; методы количественной оценки действия используемого препарата (подлежащие регистрации показатели); методы статистичес­кой обработки полученных результатов (рис. 2.3).

 Программа клинических испытаний проходит обязательную экс­пертизу в комиссии по вопросам этики.

Участвующие в испытании нового препарата пациенты (добро­вольцы) должны получить информацию о сути и возможных послед­ствиях испытаний, ожидаемой эффективности лекарства, степени риска, заключить договор о страховании жизни и здоровья в поряд­ке, предусмотренном законодательством, а во время испытаний находиться под постоянным наблюдением квалифицированного пер­сонала. В случае возникновения угрозы здоровью или жизни паци­ента, а также по желанию пациента или его законного представите­ля, руководитель клинических испытаний обязан приостановить испытания. Кроме того, клинические испытания приостанавлива­ются в случае отсутствия или недостаточной эффективности лекар­ства, а также нарушения этических норм.

Клиническая апробация генерических препаратов в Украине проводится по программе "Ограниченные клинические испытания" по установлению их биоэквивалентности.

В процессе клинических испытаний лекарства выделяют четыре взаимосвязанные фазы: 1 и 2 — дорегистрационные; 3 и 4 — пострегистрационные.

Первая фаза исследования проводятся на ограниченном числе больных (20-50 человек). Цель — установление переносимости ле­карственного препарата.

Вторая фаза — на 60-300 больных при наличии основной и контрольной групп и использовании одного или нескольких препара­тов сравнения (эталонов), желательно с одинаковым механизмом действия. Цель — проведение контролируемого терапевтического (пи­лотного) исследования препарата (определение диапазонов: доза — режим применения и, если возможно, доза — эффект) для оптималь­ного обеспечения дальнейших испытаний. Критериями оценки обыч­но служат клинические, лабораторные и инструментальные показатели.

Третья фаза — на 250-1000 человек и более. Цель — установить краткосрочный и долгосрочный баланс безопасность — эффектив­ность лекарственного препарата, определить его общую и относи­тельную терапевтическую ценность; изучить характер встречающих­ся побочных реакций, факторы, изменяющие его действие (взаимо­действие с другими лекарственными препаратами и др.). Испытания должны быть максимально приближенными к предполагаемым ус­ловиям использования данного лекарственного препарата.

Результаты клинического испытания заносятся в индивидуаль­ную стандартную карту каждого больного. В конце испытания полученные результаты суммируются, обрабатываются статисти­чески и оформляются в виде отчета (в соответствии с требованиями ГНЭЦЛС), который заканчивается аргументированными выводами.

Отчет о клинических испытаниях лекарственного препарата на­правляется в ГНЭЦЛС, где подвергается тщательной экспертизе. Ко­нечным результатом экспертизы всех поступивших в ГНЭЦЛС мате­риалов является инструкция по применению лекарственного препара­та, регламентирующая его применение в клинических условиях.

Лекарственный препарат может быть рекомендован к клини­ческому применению в том случае, если он эффективнее известных лекарств аналогичного типа действия; обладает лучшей переносимос­тью по сравнению с известными препаратами (при одинаковой эф­фективности); эффективен при состояниях, когда применение имею­щихся лекарств безуспешно; экономически более выгоден, имеет более простую методику применения или более удобную лекарственную форму; при комбинированной терапии повышает эффективность уже существующих лекарств, не увеличивая их токсичности.

Четвертая фаза (постмаркетинговая) исследований проводится на 2000 и более человек после разрешения лекарственного препарата к медицинскому применению и промышленному производству (после поступления лекарства в аптеку). Основная цель — сбор и анализ информации о побочных эффектах, оценка терапевтической цен­ности и стратегии назначения нового лекарственного препарата. Исследования в четвертой фазе осуществляются на основе инфор­мации в инструкции по применению препарата.

При проведении клинических испытаний новых лекарственных препаратов важнейшей задачей является обеспечение их качества. Для достижения этой цели осуществляется мониторинг, аудит и инспекция клинических испытаний.

Мониторинг — деятельность по контролю, наблюдению и про­верке клинического испытания, осуществляемая монитором. Мони­тор является доверенным лицом организатора клинических испыта­ний (спонсора), на которого возлагается обязанность непосредст­венно контролировать ход исследования (соответствие полученных данных данным протокола, соблюдение этических норм и др.), оказывать помощь исследователю в проведении испытания, обеспе­чивать его связь со спонсором.

Аудит — независимая проверка клинического испытания, кото­рая проводится службами или лицами, не участвующими в нем.

Аудит может проводиться также представителями государствен­ных органов, отвечающих за регистрацию лекарственных препара­тов в стране. В этих случаях аудит называется инспекцией.

Работая параллельно для достижения единой цели, монитор, аудиторы и официальные инспекции обеспечивают необходимое качество клинических испытаний.

При проведении клинических испытаний с участием большого количества пациентов возникает необходимость в оперативной об­работке результатов исследования. С этой целью корпорацией "Pfizer" разработаны новые методы информатики (компьютерная программа "Q-NET" для обработки базы данных, полученных при исследова­нии препарата "Viagra"), позволяющие ознакомиться в течение суток с результатами клинических испытаний с участием 1450 пациентов, которые проводятся в 155 клинических центрах, нахо­дящихся в различных странах. Создание таких программ позволяет сократить до минимума время продвижения новых препаратов на этапе клинических испытаний.

Таким образом, эффективность и безопасность лекарств гаран­тируется:

* *испытаниями в условиях клиники;*
* *постмаркетинговыми клиническими исследованиями при широ­ком медицинском применении лекарств;*
* *тщательной экспертизой результатов на всех указанных выше этапах.*

Наличие комплексной оценки эффективности и безопасности лекарств и экстраполяции результатов на трех этапах позволяет выявить механизмы возможного побочного действия, уровня ток сичности лекарства, а также разработать наиболее оптимальные схемы его применения.

Вырисовывается перспектива комплексного подхода, основанно­го на оптимальном сочетании принципов биофармации, новейших достижений химических и фармацевтических технологий, с широ­ким привлечением клинического опыта к созданию и производству новых лекарственных препаратов. Такой подход к этой проблеме является качественно новым в фармацевтической практике и, оче­видно, позволит раскрыть новые возможности в сложном процессе создания и использования лекарственных препаратов.

**2. Пути совершенствования традиционных лекарств**

При разработке новых лекарственных средств с уже известным действием предпринимаются попытки увеличить их специфичность. Так, сальбутанол — одно из новых бронхорасширяющих средств — стимулирует р-адренорецепторы в дозах, которые оказывают незна­чительное действие на адренергические рецепторы сердца. Предни-золон является более ценным стероидом, чем кортизон, так как при одинаковом противовоспалительном эффекте он в меньшей степени задерживает соли в организме.

С целью преодоления таких нежелательных свойств лекарствен­ных веществ, как горький или кислый вкус, неприятный запах, раздражающее действие желудочно-кишечного тракта, боль при инъекциях, незначительная абсорбция, медленный или быстрый процессы метаболизма, нестабильность и другие, в фармакотерапии

используются различные модификации лекарственных веществ (био­логическая, физико-химическая, химическая). Для того чтобы пока­зать наличие изменения структуры лекарственного вещества, введен термин "пролекарство", который обозначает химическую модифи­кацию субстанции. В организме это новое соединение подвергается ферментации и высвобождается в виде его немодифицированной формы. В настоящее время за рубежом выпускается более 100 наименований лекарственных препаратов, содержащих антибиоти­ки, стероидные гормоны, простагландины в виде пролекарств.

Особого внимания заслуживают так называемые комбинирован­ные лекарственные препараты, в которых сочетание составных компонентов осуществляется на базе обоснованного научного экс­перимента.

Поскольку патогенез (причина возникновения и развития болез­ненного процесса в организме) вирусных респираторных инфекций представляет собой сложный комплексный процесс, затрагивающий разные участки верхних дыхательных путей, то и противопростудные препараты должны быть комплексными и обладать полифармакоте-рапевтическими эффектами. Другими словами, в комплексный пре­парат должны входить вещества, действующие на различные звенья патогенетической цепи и устранять основные симптомы простудных заболеваний.

Таблетки "Колдрекса" состоят из 500 мг парацетамола, 5 мг фенилэфрина гидрохлорида (метазона), 25 мг кофеина, 20 мг тер-пингидрата, 30 мг кислоты аскорбиновой.

Парацетамол обладает обезболивающим и жаропонижающим дей­ствием, близок по химической структуре к фенацетину и является его активным метаболитом, обусловливающим анальгетический эф­фект. Однако в отличие от фенацетина он не вызывает метгемогло-бинемии, не оказывает токсического действия на канальцевый аппарат почек. Кроме того, в отличие от аспирина парацетамол не обладает ульцерогенным действием, не вызывает желудочно-кишеч­ных кровотечений и может применяться даже больными с язвенной болезнью; в отличие от анальгина не вызывает осложнений со стороны крови в виде гранулоцитопений и гранулоцитоза.

Фенилэфрин гидрохлорид (метазон) путем воздействия на альфа-адренорецепторы вызывает сужение артериол в слизистой оболочке носа, способствуя снятию отека и устранению слизи, ощущения заложенности носа, уменьшению ринорреи и нормализации носо­вого дыхания.

Кофеин потенцирует обезболивающее действие парацетамола, оказывает общетонизирующее действие, улучшает самочувствие боль­ного.

Терпингидрат способствует разложению секрета в бронхах и более легкому его отхаркиванию; освобождая от закупорки дыха­тельные пути, способствует облегчению дыхания; обладает проти­вовоспалительным действием.

Аскорбиновая кислота восполняет дефицит витамина С в орга­низме, активирует иммунную систему, нормализует тканевое дыха­ние, способствуя таким образом усилению защитных механизмов организма.

Известны и другие комбинированные препараты "Колдрекса": "Колдрекс хот рем" (порошок в пакетах для растворения в горячей воде) и "Колдрекс найт" (сироп), которые содержат, кроме параце­тамола, прометазин гидрохлорид, обладающий седативным и жаро­понижающим эффектами, а также антиаллергическими свойствами, и декстраметорфан гидробромид, оказывающий противокашлевое действие. Он в отличие от кодеина не угнетает дыхание, не вызывает привыкания. Прием этих комбинированных препаратов целесооб­разен при болях в горле или затрудненном дыхании. Их прием в вечернее время обеспечивает противокашлевый эффект в течение ночи, что способствует нормализации сна.

Примером комбинированного препарата может служить также "Солпадеин солюбл", выпускаемый той же фармацевтической ком­панией в виде таблеток (500 мг парацетамола, 8 мг кодеина, 30 мг кофеина). Благодаря быстрому многонаправленному воздействию на периферические и центральные болевые рецепторы, препарат рекомендуется для купирования послеоперационного болевого син­дрома. По эффективности превосходит анальгин.

Комбинированный препарат "Пафеин", выпускаемый в виде таблеток, содержащих 500 мг парацетамола и 50 мг кофеина (про­изводитель ФФ "Дарница"), обладает мягким обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным действием. Кофеин, входящий в состав "Пафеина", повышает, пролонгирует и ускоряет фармацевтическое действие парацетамола. Под действием "Пафеи­на" уменьшаются катаральные явления (слезотечение, першение в горле, насморк), быстро исчезают симптомы интоксикации (сла­бость, потливость и др.). "Пафеин" особенно эффективен при проявлении первых признаков заболевания.

Комбинированный препарат "Панадол экстра" содержит 500 мг парацетамола и 65 мг кофеина, является эффективным анальгети­ком.

В последние годы на рынке лекарств реализуются многочислен­ные комбинированные препараты, содержащие парацетамол и анти-гистаминные, отхаркивающие, противокашлевые, бронхорасширя-ющие и противовоспалительные лекарственные средства. Так в "Томапирине" (производитель фирма "Берингер Инчельхайм") па­рацетамол (200 мг) сочетается с ацетилсалициловой кислотой (250 мг), что приводит к потенцированию анальгетического и жаропонижа­ющего эффектов этих веществ. Сочетание этих веществ с кофеином (50 мг) приводит к повышению эффективности комбинации данно­го состава примерно на 40%, за счет чего появляется возможность уменьшения дозы парацетамола и ацетилсалициловой кислоты. Кроме того, это приводит к улучшению переносимости комбинированного препарата.

Димедрол и другие антигистаминные средства в сочетании с парацетамолом применяются для облегчения симптомов заболева­ния при бронхитах, аллергических ринитах. Такие лекарственные средства, как фенилэфрин, эфедрин, псевдоэфедрин и др. являются эффективными сосудосуживающими препаратами, снижающими отек слизистой оболочки носовых ходов. В комбинации с парацета­молом они используются для купирования головной боли, лихорад­ки, застойных явлений в слизистой оболочке верхних дыхательных путей у детей с ринитами, острыми респираторными заболеваниями. Противокашлевые средства (дифенгидрамин) в сочетании с параце­тамолом используются для облегчения головной боли, лихорадки, боли в горле и при кашле у больных гриппом и простудными заболеваниями.Консультативной комиссией по безрецептурным лекарствен­ным препаратам при ВДА США допускаются комбинированные составы, содержащие парацетамол и три дополнительных компо­нента, в случае их использования для облегчения симптоматики, связанной с простудой, гриппом, аллергическим ринитом, брон­хитом.

Известный комбинированный препарат "Гиналгин" в виде ваги­нальных таблеток (производитель "Польфа") содержит хлорхиналь-дол и метронидазол. Благодаря этому имеет широкий спектр дейст­вия в отношении анаэробных грамотрицательных и грамположи-тельньгх бактерий. "Гиналгин" обладает высокой эффективностью при лечении вагинитов, вызванных бактерилаьной флорой, ваги­нального трихомониаза и вагинитов, вызванных одновременным воздействием бактерий, трихомонад и грибов.

В последнее время в медицинской практике широко применяют­ся научно обоснованные составы комбинированных препаратов в виде мазей .

Использование комбинированных лекарственных препаратов, об­ладающих многонаправленным действием на симптомы того или иного заболевания позволяет максимально реализовать требования современной фармакотерапии, повысить ее эффективность и избе­жать многих, часто непредвиденных, побочных явлений.

Важным вопросом фармацевтической технологии является по­вышение растворимости труднорастворимых лекарственных веществ в воде и липидах, поскольку их биологическая доступность в значи­тельной степени зависит от размера частиц. Известно также, что процесс растворения вещества связан с явлениями фазового пере­хода на границе твердое вещество — раствор. Интенсивность этого процесса зависит от площади поверхности раздела фаз. Однако диспергирование, даже микронизация веществ не всегда приводит к увеличению скорости их растворения и абсорбции. Увеличение межмолекулярных сил сцепления, наличие электрического заряда частиц ведет к их укрупнению — агрегации. Все это не позволяет получить водные растворы труднорастворимых веществ, а значит, и избежать таких нежелательных явлений, как абсцессы, денатурация белков, некрозы, обезвоживание тканей, эмболии, и прочих ослож­нений, которые наблюдаются при применении масляных и спирто­вых растворов в виде инъекций.

Повышение растворимости лекарственных веществ в воде и других растворителях предполагает значительное повышение их эффективности. Добиться этого можно за счет использования:

* *сорастворителей (бензил-бензоат, бензиловый спирт, пропилен-гликоль, полиэтиленоксиды и др.);*
* *гидротропных средств (гексаметилентетрамин, мочевина, на­трия бензоат, натрия салицилат, новокаин и др.);*
* *явления солюбилизации, например, витаминов A, D, Е, К, стеро­идных гормонов, барбитуратов, антибиотиков, сульфанилами­дов, эфирных масел и т.д., которое позволяет повысить не только растворимость веществ, но и значительно увеличить их стабиль­ность. Примером может служить лекарственная система в аэрозольной упаковке "Ингалипт ";*
* *явления комплексообразования, например, иод хорошо растворяется в концентрированных растворах калия иодида, полиеновые анти­биотики — в присутствии поливинилпирролидона. Кроме повыше­ния растворимости лекарственных веществ, явление комплексооб­разования может значительно уменьшить раздражающую способ­ность лекарственного вещества на слизистую или кожу. Например, такой антисептик, как иод, образуя комплексное соединение с поливиниловым спиртом, теряет присущее ему прижигающее дей­ствие, что и используется при получении "Иодинола ". В некоторых случаях образование комплексных соединений при­водит к заметному повышению биологической доступности образовав­шегося продукта и одновременно — к значительному повышению его терапевтической эффективности. Так, комплекс левомицетин — поли-этиленоксид эффективнее самого антибиотика в 10-100 раз.*

Значительному увеличению скорости растворения труднораство­римых веществ может способствовать использование так называе­мых твердых дисперсных систем, представляющих собой лекарст­венное вещество, диспергированное путем сплавления или раство­рения (с последующей отгонкой растворителя) в твердом носителе-матрице. Так, растворимость аймалина увеличивается в 40 раз, цинаризина — в 120 раз, резерпина — 200 раз и т.д. Кроме того, изменяя физико-химические свойства полимеров-носителей (моле­кулярную массу, растворимость), можно регулировать биодоступ­ность лекарственной субстанции, создавать лекарственные формы направленного действия.

Важнейшей проблемой в фармацевтической технологии является стабилизация лекарственных систем. Связано это с тем, что лекар­ственные вещества, главным образом в процессе приготовления лекарственных препаратов и их хранения, под воздействием хими­ческих (гидролиз, омыление, окисление, полимеризация, рацемиза­ция и др.), физических (испарение, изменение консистенции, рас­слаивание, укрупнение частиц) и биологических (прокисание и др.) явлений изменяют свои свойства. С этой целью для стабилизации гомогенных лекарственных систем (растворов для инъекций, глаз ных капель и др.) широко используют различные химические (до­бавление стабилизаторов, антиоксидантов, консервантов и т.д.) или физические методы (использование неводных растворителей, ампу-лирование в токе инертного газа, параконденсационный способ, нанесение защитных оболочек на таблетки и драже, микрокапсули-рование и др.).

Для стабилизации гетерогенных лекарственных систем (суспен­зии, эмульсии) используют загустители и эмульгаторы в виде ПАВ и ВМС.

Здесь уместно привести пример "иммобилизованных" лекарст­венных средств: ферментов, гормонов, мукополисахаридов, железо-производных декстранов и альбумина для лечения анемии; гамма-глобулинов, нуклеиновых кислот, интерферона и др., которые со­здаются с целью стабилизации и пролонгации их действия (см. подразд. 9.2).

Не менее важной проблемой фармацевтической технологии яв­ляется продление времени действия лекарственных средств, так как во многих случаях необходимо длительное поддержание строго определенной концентрации препаратов в биожидкостях и тканях организма. Это требование фармакотерапии особо важно соблюдать при приеме антибиотиков, сульфаниламидов и других антибактери­альных лекарств, при снижении концентрации которых падает эф­фективность лечения и вырабатываются резистентные штаммы мик­роорганизмов, для уничтожения которых требуются более высокие дозы лекарства, а это, в свою очередь, ведет к увеличению побочного действия.

Пролонгированного действия лекарств можно достигнуть ис­пользованием различных методов:

* *физиологического, который обеспечивает изменение скорости всасывания или выведения вещества из организма. Это наиболее часто достигается путем охлаждения тканей в месте инъекции лекарства, использования кровососной банки или путем введения гипертонических или сосудосуживающих растворов, подавления выделительной функции почек;*
* *химического — посредством изменения химической структуры лекарственного вещества (путем комплексообразования, полиме­ризации, этерификации и пр.);*
* *технологического — за счет подбора носителя с определенными свойствами, изменения вязкости раствора, подбора вида лекар­ственной формы и т.п. Например, глазные капли с пилокарпином гидрохлоридом, приготовленные на дистиллированной воде, вы­мываются с поверхности роговицы глаза через 6-8 мин. Эти же*
* *капли, приготовленные на 1% растворе метилцеллюлозы и имеющие большую вязкость, а значит, и адгезию к поверхности всасывания, удерживаются на ней в течение 1 ч.*

 Заменив глазные капли мазью, можно увеличить время действия последней по сравнению с водным раствором пилокарпина гидрохлорида почти в 15 раз. Таким образом, изменяя такой технологический показатель, как вязкость или вид лекарственной формы, можно увеличить время действия препарата и его эффективность.

Существуют и другие проблемы в фармацевтической технологии, решение которых может привести к созданию более совершенных лекарственных препаратов, а следовательно, и к более высокой их терапевтической эффективности, например, создание возрастных лекарств, повышение микробной чистоты лекарств, создание более прогрессивной тары и тароукупорочных материалов, внедрение мало­отходных и экологически чистых технологий, дальнейшее развитие биотехнологии и т.д., что, в свою очередь, шаг за шагом будет повышать качество и терапевтическую эффективность лекарств.

В последнее время фармакотехнологов и других специалистов привлекает проблема создания лекарств принципиально нового типа, так называемых лекарств направленного действия с заданными фар-макокинетическими свойствами, которые в отличие от традицион­ных или классических лекарств характеризуются:

* *пролонгированным действием;*
* *контролируемым высвобождением действующих веществ;*
* *их целевым транспортом к мишени*.

Лекарства нового поколения принято называть терапевтически­ми системами, которые частично или полностью отвечают выше­указанным требованиям.

Терапевтическая лекарственная система (ТЛС) — это уст­ройство, содержащее лекарственное вещество или вещества, элемент, контролирующий высвобождение лекарственного вещества, платформу, на которой размещена система, и терапевтическую программу.

ТЛС обеспечивает постоянное снабжение организма лекарствен­ными веществами в строго определенный промежуток времени. Они используются как для местного, так и для системного лечения. Примером таких лекарств могут быть "Окусерт", "Прогестасерт", "Трансдерм" и другие, которые являются пассивными системами (см. подразд. 9.9). Имеются образцы активных терапевтических систем, действие которых запрограммировано извне или самолро-граммируется. Такие терапевтические системы создаются за рубе­жом, дорогостоящие и поэтому не получили широкого распростра­нения в медицинской практике.

Следует отметить, что оптимальную стратегию по созданию со­временных лекарственных препаратов можно выработать только на базе тщательно спланированных технологических и биофармацев­тических экспериментальных исследований и квалифицированной интерпретации полученных данных.

**2.1. Биотехнология традиционных лекарств и лекарств будущего**

С целью улучшения лечебных свойств традиционных лекарств усилия всех специалистов, разрабатывающих лекарственные пре­параты, направлены на использование новых технологий их полу­чения, совершенствование составов, повышение специфичности и изучение как можно более полного механизма их действия на различные системы и органы человека. Продвижения в этом направ­лении все ощутимее и появляется надежда, что лекарственные препараты в следующем тысячелетии станут более действенными и эффективными средствами лечения многих заболеваний. Широко будут применяться лекарственные препараты в виде терапевтиче­ских систем и биопродуктов, особенно таких, как пептиды и про­белки, которые практически невозможно получить синтетически. Поэтому становится понятным возрастающее значение биотехноло­гии для фармацевтической промышленности.

Сегодня биотехнология стремительно выдвигается на передний край научно-технического прогресса. Этому, с одной стороны, способствует бурное развитие современной молекулярной биологии и генетики, опирающихся на достижения химии и физики, а с другой стороны, — острая потребность в новых технологиях, спо­собных улучшить состояние здравоохранения и охраны окружающей среды, а главное — ликвидировать нехватку продовольствия, энер­гии и минеральных ресурсов.

В качестве первоочередной задачи перед биотехнологией стоит создание и освоение производства лекарственных препаратов для медицины: интерферонов, инсулинов, гормонов, антибиотиков, вакцин, моноклональных антител и других, позволяющих осуществлять ран­нюю диагностику и лечение сердчено-сосудистых, злокачественных, наследственных, инфекционных, в том числе вирусных заболеваний.

По оценкам специалистов мировой рынок биотехнологической продукции уже к середине 90-х годов составил около 150 млрд долларов. По объему выпускаемой продукции и числу зарегистри­рованных патентов Япония занимает первое место среди стран, преуспевающих в области биотехнологии, и второе — по производ­ству фармацевтической продукции. В 1979 году на мировой рынок было выпущено 11 новых антибиотиков, 7 из них синтезировано в Японии. В 1980 году фармацевтическая промышленность Японии освоила производство веществ широкой номенклатуры: пеницилли-нов, цефалоспорина С, стрептомицина, полусинтетических анти­биотиков второго и третьего поколений, противоопухолевых пре­паратов и иммуномодуляторов. Среди десяти ведущих мировых производителей интерферона — пять японских. С 1980 года фирмы активно включились в разработку технологий, связанных с иммо­билизованными ферментами и клетками. Проводятся активные исследования, направленные на получение термостойких и кисло­тоустойчивых ферментов. 44% новых продуктов, полученных с помощью биотехнологий, нашли применение в фармации и только 23% — в пищевой или химической промышленности.

Биотехнология оказывает воздействие на различные отрасли про­мышленности Японии, включая производство вино-водочных изделий, пива, аминокислот, нуклеидов, антибиотиков; рассматривается как одно из самых перспективных направлений развития пищевого и фармацев­тического производства и на этом основании включена в исследователь­скую программу по созданию новых промышленных технологий. Суще­ствует государственная программа, направленная на разработку новых технологий получения гормонов, интерферонов, вакцин, витаминов, аминокислот, антибиотиков и диагностических препаратов.

Второе место после Японии по объему продуктов биотехнологии и первое место по производству фармацевтической продукции принадле­жит США. На антибиотики приходится 12% мировой продукции. Зна­чительные успехи достигнуты в области синтеза инсулина, гормона роста человека, интерферона, фактора свертывания крови VIII, диа­гностических тестов, вакцины против гепатита В и других лекарст­венных препаратов, а также непрерывного процесса конверсии саха­ра в этиловый спирт. В 1983 году был синтезирован лейкоцитарный интерферон человека высокой чистоты. Методами генной инженерии овладели многие фармацевтические фирмы США. Быстро развиваются средства информации, связанные с биотехнологией. Определенные успехи в области биотехнологии имеются и в других странах мира.

Понятие "биотехнология" собирательное и охватывает такие области, как ферментационная технология, применение биофакто­ров с использованием иммобилизованных микроорганизмов или энзимов, генная инженерия, иммунная и белковая технологии, технология с использованием клеточных культур как животного, так и растительного происхождения.

Биотехнология — это совокупность технологических мето­дов, в том числе и генной инженерии, использующих живые организмы и биологические процессы для производства лекар­ственных средств, или наука о разработке и применении живых систем, а также неживых систем биологического происхождения в рамках технологических процессов и инду­стриального производства.

Современная биотехнология — это химия, где изменение и превра­щение веществ происходит с помощью биологических процессов. В острой конкуренции успешно развиваются две химии: синтетическая и биологическая. Синтетическая химия, сочетая и перетасовывая атомы, переделывая молекулы, создавая новые вещества, неведомые в природе, окружила нас новым миром, который стал привычным и необходимым. Это — лекарства, моющие средства и красители, цемент, бетон и бумага, синтетические ткани и меха, пластинки и драгоценные камни, духи и искусственные алмазы. Но чтобы получить вещества "второй природы" необходимы жесткие условия и специфические катализаторы. Напри­мер, связывание азота происходит в промышленных прочных аппаратах при высокой температуре и огромном давлении. При этом в воздух выбрасываются столбы дыма, а в реки — потоки сточных вод. Для азотофиксирующих бактерий этого совсем не требуется. Имеющиеся в их распоряжении энзимы осуществляют эту реакцию в мягких условиях, образуя чистый продукт без отходов. Но самое неприятное заключается в том, что пребывание человека в окружении "второй природы" стало оборачиваться аллергией и другими опасностями. Неплохо бы держаться поближе к природе-матери. И если делать искусственные ткани, пленки, то хотя бы из микробного белка, если применять лекарственные пре­параты, то прежде всего те, которые вырабатываются в организме. Отсюда вырисовываются перспективы развития и использования в фармацевтической промышленности биотехнологий, где применяются живые клетки (в основном такие микроорганизмы, как бактерии и дрожжевые грибки или отдельные энзимы, выполняющие роль катали­заторов только определенных химических реакций). Обладая феноме­нальной избирательностью, энзимы осуществляют одну-единственную реакцию и позволяют получить чистый продукт без отходов.

Однако энзимы нестойкие и быстро разрушаются, например, при повышении температуры трудно выделяются, их нельзя использо­вать многократно. Это и обусловило, главным образом, развитие науки об обездвиженных (иммобилизованных) ферментах. Основа, на которую "сажают" фермент, может иметь вид гранул, волокон, пленок из полимеров, стекла, керамики. Потери энзима при этом минимальны, а активность сохраняется месяцами. В настоящее время научились получать иммобилизованные бактерии, которые вырабатывают энзимы. Это упростило их использование в произ­водстве и сделало метод более дешевым (не надо выделять энзим, очищать его). Кроме того, бактерии работают в десять раз дольше, что сделало технологический процесс экономичнее й проще. Тра­диционная ферментационная технология превратилась в биотехно­логию со всеми признаками передовой технологии.

Ферментные технологии с большим экономическим эффектом стали применять для получения чистых аминокислот, переработки крахмалосодержащего сырья (например, кукурузного зерна в сироп, состоящий из глюкозы и фруктоы). За последние годы это произ­водство превратилось в многотоннажное. Развиваются производства по переработке опилок, соломы, бытовых отходов в кормовой белок или спирт, который используют для замены бензина. Ферменты сегодня широко используются в медицине как фиброиолитические препараты (фибринолизин + гепарин, стрептолиаза); при расстрой­ствах пищеварения (пепсин + хлористоводородная кислота, пепси-дил, абомин, панкреатин, ораза, панкурмен, фестал, дигестал, три-фермент, холензим и др.); для лечения гнойных ран, При образова­нии спаек, рубцов после ожогов и операций и т.д. Биотехнология позволяет получать большое количество ферментов медицинского назначения. Их используют для растворения тромбов, лечения на­следственных заболеваний, удаления нежизнеспособных, денатури­рованных структур, клеточных и тканевых фрагментов, освобожде­ния организма от токсических веществ. Так, с помощью тромболи-тических ферментов (стрептокиназы, урокиназы) спасена жизнь многим больным с тромбозом конечностей, легких, коронарных сосудов сердца. Протеазы в современной медицине применяются для освобождения организма от патологических продуктов, для лечения ожогов.

Известно около 200 наследственных заболеваний, обусловленных дефицитом какого-либо фермента или иного белкового фактора. В настоящее время делаются попытки лечения этих заболеваний с применением ферментов.

В последние годы все больше внимания уделяют ингибиторам ферментов. Ингибиторы протеаз, получаемые из актиномицетов (лейпептин, антипаин, химостатин) и генноинженерных штаммов E.coli (эглин) и дрожжей (ос-1 антитрипсин) эффективны при сеп­тических процессах, инфаркте миокарда, панкреатите, эмфиземе легких. Концентрацию глюкозы в крови больных диабетом можно уменьшить путем использования ингибиторов кишечных инвертаз и амилаз, отвечающих за превращение крахмала и сахарозы в глюкозу. Особой задачей является поиск ингибиторов ферментов, с помощью которых патогенные микроорганизмы разрушают анти­биотики, вводимые в организм больного.

Новые возможности открывает генная инженерия и другие ме­тоды биотехнологии в производстве антибиотиков, обладающих высокой избирательной физиологической активностью по отноше­нию к определенным группам микроорганизмов. Однако антибио­тики имеют и ряд недостатков (токсичность, аллергенность, устой­чивость патогенных микроорганизмов и др.), которые существенно можно ослабить за счет их химической модификации (пеницилли-ны, цефалоспорины), мутасинтеза, генной инженерии и других способов. Многообещающим подходом может служить инкапсули­рование антибиотиков, в частности, включение их в липосомы, что позволяет прицельно доставлять лекарственное вещество только к определенным органам и тканям, повышает его эффективность и снижает побочное действие.

С помощью генной инженерии можно заставить бактерии выра­батывать интерферон — белок, выделяемый клетками человека в низких концентрациях при попадании в организм вируса. Он уси­ливает иммунитет организма, подавляет размножение аномальных клеток (противоопухолевое действие), используется для лечения болезней, вызываемых вирусами герпеса, бешенства, гепатитов, цитомегаловирусом, вызывающим опасное поражение сердца, а также для профилактики вирусных инфекций. Вдыхание аэрозоля интерферона позволяет предупредить развитие ОРЗ. Интерфероны оказывают лечебное действие при заболевании раком груди, кожи, гортани, легких, мозга, а также рассеяного склероза. Они полезны при лечении лиц, страдающих приобретенными иммунодефицитами (рассеянной миеломой и саркомой Капоци).

В организме человека вырабатывается несколько классов интер­ферона: лейкоцитарный (а), фибробластный (р-интерферон, удоб­ный для массового производства, поскольку фибробласты в отличие от лейкоцитов размножаются в культуре), иммунный (у) из Т-лим-фоцитов и е-интерферон, образуемый эпителиальными клетками.

До введения методов генной инженерии интерфероны получали из лейкоцитов донорской крови. Технология сложная и дорогостоя­щая: из 1 л крови получали 1 мг интерферона (одна доза для инъекций).

В настоящее время а-, (3- и у-интерфероны получают с примене­нием штамма E.coli, дрожжей, культивируемых клеток насекомых (Dro-zophila). Очищают с использованием моноклональных (клон — совокуп­ность клеток или особей, произошедших от общего предка путем бесполого размножения) антител или другими способами.

Биотехнологическим методом получают и интерлейкины — срав­нительно короткие (около 150 аминокислотных остатков) полипеп­тиды, участвующие в организации иммунного ответа. Образуются в организме определенной группой лейкоцитов (микрофагами) в от­вет на введение антигена. Используются как лечебные средства при иммунных расстройствах. Путем клонирования соответствующих генов в E.coli или культивирования лимфоцитов in vitro получают интерлейкин-L (для лечения ряда опухолевых заболеваний), фактор крови VIII (культивированием клеток млекопитающих), фактор IX (необходим для терапии гемофилии), а также фактор роста [3-лим-фоцитов, фактор активизации макрофагов, Т-заместительный фак­тор, активатор тканевого плазминогена. Осуществлен биосинтез инсулина, в котором нуждаются миллио­ны больных во всем мире. Диабет, для лечения которого необходим инсулин, характеризуется избирательной гибелью клеток (островков Лангерганса поджелудочной железы), синтезирующих этот пептид­ный гормон.

До недавнего времени инсулин получали из поджелудочной железы быка и свиньи, первое производство которого освоила американская компания "Эли Лилли" (1922). Поджелудочная желе­за крупного рогатого скота и свиней извлекалась из туш животных, быстро замораживалась и в вагонах-рефрижераторах направлялась на фармацевтические предприятия, где и производилась экстракция гормона. 100 г кристаллического инсулина получали из 800-1000 кг сырья (поджелудочаня железа быка весит 200-250 г).

В 1935 году был разработан инсулин пролонгированного действия путем добавления цинка (Дания), а в 1946 году — нейтральный кристаллический инсулин. Медицина получила в свое распоряжение пролонгированный (поглощается в течение 48 ч) и быстродействую­щий инсулины. В 60-е годы удалось разработать методы очистки гормона от глюкагона (антагонист инсулина) и соматостатина (по­давляет выделение инсулина).

Инсулин состоит из двух полипептидных цепей А и В длиной 20 и 30 аминокислот. Инсулин животный отличается от человеческого 1-3 аминокислотными радикалами, что является причиной возник­новения аллергических реакций, особенно у детей, хотя по актив­ности и времени действия они идентичны. Широкомасштабное применение инсулина в терапии сдерживалось его высокой стои­мостью и ограниченностью сырьевых ресурсов.

В результате напряженных генноинженерных поисков компа­нией "Эли Лилли" в 1982 году был произведен инсулин на основе раздельного синтеза E.coli его А- и В-цепей. Этому достижению предшествовали широкомасштабные и дорогостоящие исследова­ния по биосинтезу проинсулина, упрощению технологической схе­мы получения инсулина (на этапе экстракции и выделения), а также повышения выхода гормона, синтезируемого клетками специально сконструированных штаммов кишечной палочки. Стоимость гото­вого продукта значительно снизилась, получаемый инсулин был идентичен человеческому, фармацевтическое производство освобо­дилось от перебоев в поставках животного сырья с боен, а главное, человеческий инсулин при длительном применении не вызывал неприятных последствий: нарушений работы почек, расстройств зрения и аллергических реакций.

В настоящее время заслуживают внимания генноинженерные человеческие инсулины — хумулины фирмы "Эли Лилли", различ ной продолжительности действия и инсулины германской фирмы "Хьост Мэрлон Руссель", используемые во всем мире миллионами людей. На базе завода эндокринно-ферментативных препаратов (Киевский мясокомбинат) планируется производство украинского инсулина по лицензии фирмы "Хьост" в объеме, позволяющем полностью обеспечить годовую потребность в этом препарате. Ин­сулин по качеству будет отвечать международным стандартам.

Для лечения диабета используется также технология инкапсули­рования: клетки поджелудочной железы в капсуле, введенные одно­кратно в организм больного, продуцируют инсулин в течение года. В настоящее время актуальным является вопрос промышленного синтеза олигопептидных гормонов нервной системы — энкефалинов (построенных из 5 аминокислотных остатков), нейропептидов (вы­рабатываемых мозгом) и эндорфинов (аналогов морфина). Эти биологически активные вещества — продукты биотехнологии по праву называют лекарствами XXI века. При рациональном приме­нении эти пептиды создают хорошее настроение, повышают работо­способность, концентрируют внимание, улучшают память, приводят в порядок режим сна и бодрствования. Они с успехом могут использо­ваться для лечения трудноизлечимых заболеваний: ожирения, наруше­ния процессов пищеварения, снимают болевой синдром.

Моноклональные антитела в сочетании с токсичными вещества­ми для раковых клеток доставляют яд точно по адресу, избегаяпоражения здоровых клеток. В современной фармацевтической про­мышленности моноклональные антитела используются также для очистки лекарственных веществ.

Короткие фрагменты ДНК и РНК, несущие радиоактивную или иную метку (ДНК- или РНК-пробы), также используются для диагностики заболеваний (радиоиммунные методики).

Большое экономическое и социальное значение имеют разработ­ки вакцин. Современные биотехнологические разработки предусмат­ривают создание рекомбинатных вакцин, вакцин-антигенов, осно­ванных на генноинженерном подоходе: в ДНК известной основак-цины встраивают чужеродные гены, кодирующие иммуногенные белки возбудителей вирусов гриппа, герпеса, гепатита В и получают вакцину против соответствующей инфекции. В последние годы стало возможным создание поливалентной вакцины на основе объ­единения участков ДНК различных патогенов. Открывается воз­можность одномоментной комплексной иммунизации против мно­гих опасных инфекций.

Вакцины-антигены получают, клонируя гены возбудителя болез­ни E.coli, в дрожжах. Вакцины-антигены стабильны при хранении, содержат минимальное количество белка и поэтому малоопасны как аллергены. Однако они имеют низкую иммунногенность. Для по­вышения иммуногенности прибегают к иммобилизации или вклю­чают их в липосомы.

Отмечая несомненные успехи разработок в области фармации и медицины, нельзя не упомянуть об успехах биотехнологии в пище­вой промышленности, где ее интересы тесно переплетены с меди­циной и связаны с поиском низкокалорийных, не опасных для больных диабетом заменителей сахара (сахароза), перспективным применением корригентов типа аспартама

**2.2. Состояние и перспективы развития производства терапевтических систем**

В последние годы фармацевтическая технология, в частности, разработка и производство лекарств с контролируемым высвобож­дением и направленной доставкой лекарственных веществ, развива­ется исключительно быстрыми темпами, и можно смело прогнози­ровать появление новых, еще более современных лекарственных форм.

Следует отметить, что в настоящее время во всем мире большое значение придается разработке новых целенаправленных систем доставки препарата к органу-мишени. В качестве примера можно привести новые системы доставки иммуномодуляторов, факторов роста костной ткани, интерферона, применяемых для лечения зло­качественных новообразований, переломов костей я рака легкого соответственно.

В настоящее время используются следующие технологические приемы для получения систем, обеспечивающих оптимальные усло­вия транспорта белков к органам-мишеням:

* *заключение лекарственных и вспомогательных веществ в оболоч­ку или гранулу для защиты от преждевременного всасывания;*
* *инкапсулирование белков, вакцин и других средств в липосомы, где они располагаются между двумя фосфолипидными слоями системы;*
* *связывание субстанции с моноклональными антителами, молуча-емыми методами генной инженерии;*
* *использование интраназалъной системы доставки, когда белки вводят в кровяное русло через слизистую оболочку носа (например, инсулин);*
* *введение в организм предшественников лекарственных веществ, способных превращаться в биологически активные субстанции под действием ферментов;*
* *использование биодеградируемых систем доставки, состоящих из комплекса лекарственных и полимерных вспомогательных ве­ществ, способных к биодеградации с заданной скоростью;*
* *применение трансдермальных систем доставки (включая плас­тыри), действие которых основано на всасывании лекарственных веществ через кожу;*
* *включение лекарственных веществ в природные и синтетические эритроциты; в этом случае лекарственные препараты доста­точно долго находятся в кровотоке и эффективно доставляются к мишени.*

Японские фармацевты отмечают, что наиболее эффективными системами доставки противоопухолевых средств являются трансдер-мальная или моноклониальная система, а гормонов — липосомаль-ная и интраназальная системы.

В ближайшие годы ожидается быстрый рост производства новых систем доставки лекарственных средств. Причем большую часть рынка будут составлять новые системы с сердечно-сосудистыми препаратами, оральные осмотические системы (ОРОС) с противо­аллергическими, диуретическими, противопростудными, противо-астматическими средствами. Разрабатываются так называемые электро­транспортные системы доставки лекарственных веществ.

**3.Фитотерапия и пути совершенствования производства экстракционных лекарств.**

Использование различных извлечений из растительного сырья известно с глубокой древности и не потеряло своего значения до настоящего времени. Препараты из растений являются основными средствами для лечения многих заболеваний. На долю препаратов растительного происхождения приходится 90% лекарств, применя­емых для лечения сердечно-сосудистой системы, 80% средств для лечения гинекологических заболеваний и 79% — для лечения дыха­тельных путей.

Возросший в последнее время интерес к фитотерапии неслучаен, поскольку лекарства растительного происхождения имеют ряд пре­имуществ перед химиотерапевтическими препаратами. В состав лекарственных растений входят природные вещества, необходимые организму для нормальной жизнедеятельности: витамины, углево­ды, макро- и микроэлементы, ферменты, гормоны и др. Комплекс веществ, содержащийся в растениях, действует поливалентно, сти­мулируя различные системы организма или компенсируя их недо­статочную функцию. Это действие (более мягкое, пролонгирован­ное), как правило, не вызывает аллергических заболеваний и ослож­нений. Кроме того, лекарственные растения обладают антиокси-дантным действием и способностью выводить токсические вещества и продукты метаболизма. За счет диуретического действия большин­ство из них может повышать антитоксическую функцию печени, стабилизировать мембраны клеток желудочно-кишечного тракта. Весьма важными моментами являются простота и дешевизна спо­собов получения лекарств из растений, а также доступность лекар­ственного растительного сырья. Сложность применения фитотерапии заключается в том, что не всегда известно действие лекарственных растений на молекулярном уровне (в сравнении с химиотерапией) и химический состав биоло­гически активных веществ. Вместе с тем химический состав расте­ний непостоянен и зависит от климатических, почвенных, экологи­ческих условий произрастания. При сушке и неправильном хране­нии растения теряют биологически активные вещества, а их фарма­кологическая ценность резко падает. Водные извлечения нестабиль­ны при хранении; в них возможны явления гидролитического рас­щепления, окислительно-восстановительные реакции, микробная порча; их трудно стандартизировать.

Однако нельзя противопоставлять лечение лекарственными рас­тениями или препаратами из них терапии синтетическими вещест­вами. В острой стадии заболевания, когда необходимо срочное воздействие лекарства, следует применять синтетические препара­ты. Затем больному назначают лекарственные препараты раститель­ного происхождения. Применение лекарств растительного проис­хождения (фитопрепаратов) совместно с синтетическими дает воз­можность уменьшить или полностью нивелировать побочные дей­ствия последних.

Различают фитопрепараты из свежих растений (натуральные и сгущенные соки и извлечения) и высушенного сырья (настойки, экстракты, максимально очищенные препараты и индивидуальные вещества).

В настоящее время, несмотря на определенные успехи в области получения экстракционных средств, многие традиционные техно­логические процессы, широко используемые на фармацевтических производствах (особенно на фармацевтических фабриках), малоэф­фективны, длительны по времени и требуют больших расходов сырья. Отсутствие инженерных расчетов процесса экстрагирования, несовершенство используемой аппаратуры и методов экстракции снижает качество экстракционных лекарств и создает условия для загрязнения окружающей среды. Указанное выше определяет пути совершенствования производства экстракционных средств. Это, преж­де всего, дальнейшая разработка теоретических основ процесса экстрагирования растительного сырья, создание методик инженер­ного расчета процесса экстрагирования и использование математи­ческих методов для расчета оптимальных условий технологий; поиск и применение новых экстрагентов, интенсификация методов эк­стракции и использование более совершенной аппаратуры, а также внедрение безотходных технологий производства лекарственных средств.

Одним из путей совершенствования производства экстракцион­ных средств из растительного сырья является поиск и применение новых экстрагентов.

Экстракция сжиженными газами известна давно, но не получила пока широкого применения в фармацевтическом производстве по ряду причин, в том числе из-за отсутствия специальной аппаратуры для экстракции. Сжиженные газы, обладая хорошей смачивающей и проникающей способностью, а также низкой вязкостью, способны легко и быстро проникать в сырье и извлекать до 88-98% действую­щих веществ, что значительно больше, чем при использовании известных методов экстрагирования: мацерации, перколяции и др. Кроме того, сжиженная углекислота легко и быстро отгоняется из экстракта при комнатной температуре, что особенно важно при производстве экстрактов из сырья, содержащего термолабильные вещества и эфирные масла. Высокая избирательная способность сжиженных газов позволяет получать нативные экстракты. Процесс извлечения проходит в несколько раз быстрее, чем при использова­нии других экстрагентов, что экономически более выгодно и часто характеризуется почти полным отсутствием водорастворимых балласт­ных веществ. Поскольку процесс идет в замкнутом пространстве, это позволяет предохранить окружающую среду от вредных выбросов.

Однако биологически активный комплекс, извлекаемый сжижен­ными газами, отличается от извлекаемого классическими раствори­телями, характеризуется повышенным содержанием жирораствори­мых и меньшим содержанием водорастворимых веществ. Поэтому сжиженные газы чаще используют для извлечения липофильных комплексов из растительного сырья (например, для производства облепихового масла). Чтобы получить извлечение комплексного состава, включающего все биологически активные вещества, при­сутствующие в исходном сырье, предлагается использовать смесь растворителей на базе сжиженных газов или же после экстрагиро­вания сжиженным газом оставшийся шрот подвергать дополнитель­ному извлечению водой с последующим упариванием и объедине­нием извлечений.

Поскольку многие традиционные методы экстрагирования, по­лучившие практическое применение, неоптимальны, а потери дей­ствующих веществ и связанные с ними потери лекарственного сырья из-за несовершенства технологии весьма существенны, то основной задачей экстракционных производств является интенсификация и оптимизация технологии экстрагирования сырья. ,

Как отмечалось ранее, гидродинамические условия оказывают существенное влияние на процесс экстрагирования.

Метод вихревой экстракции или турбоэкстращш является одним из видов гидродинамического воздействия, сущность которого за­ключается в перемешивании смеси экстрагента и сырья с очень высокой скоростью. Быстроходные мешалки, снабженные острыми лопастями, осуществляют не только перемешивание, но и частичное измельчение сырья в процессе экстрагирования. Высокая скорость перемешивания создает условия неравномерного давления на поток обрабатываемой смеси, и возникающие эффекты пульсации и кави­тации в системе повышают скорость внутренней диффузии. Время экстрагирования сырья сокращается до нескольких минут.

Использование роторно-пульсационного аппарата (РПА) совме­щает операции экстрагирования и диспергирования сырья. Экстра­гирование с применением РПА основано на циркуляции обрабаты­ваемой среды при различной кратности твердой и жидкой фаз. При использовании РПА происходит интенсивное механическое воздей­ствие на частицы сырья, возникает эффективная турбулизация и пульсация потока, процесс повторяется до получения концентриро­ванного извлечения. Повышается производительность процесса и увеличивается выход действующих веществ. Применение РПА эф­фективно в производстве облепихового масла, настоек валерианы, календулы, комплекса каротиноидов из плодов шиповника, оксиме-тилантрахинонов из коры крушины, танина из листьев скумпии и т.д.

Установлено, что кратковременное (5-10 мин) воздействие элек­трического тока на 30-40% увеличивает выход резерпина по сравне­нию с его экстракцией методом мацерации. При этом выход алка­лоидов из сырья в количестве 93,5% достигался через 2 ч 10 мин. А для выхода алкалоидов в количестве 90% с применением метода противотока и периодического настаивания необходимо 4 дня.

Основные преимущества этого способа перед другими — возмож­ность ведения процесса при небольшом соотношении сырья и экстрагента (1:2,1:2); отсутствие движущихся металлических частей, приводящих к дезактивации ферментов и гормонов; уменьшение в 10 раз микробной обсемененности обрабатываемого сырья, что весьма важно при производстве органопрепаратов; совмещение в одном процессе нескольких технологических стадий (измельчения, извлечения и т.д.), сокращение в 1,5-2 раза энергозатрат.

Обработка растительного сырья электрическим током низкой и высокой частоты (электроплазмолис) заключается в разрушающем действии электрического тока на белково-липидные мембраны рас­тительных тканей с сохранением целостности клеточных оболочек. Электрический ток нарушает протоплазматическую проницаемость клеток, максимально увеличивая ее проницаемость как для ионов, так и для неэлектролитов при полном разрушении всех белково-ли-пидных мембран.

Электроплазмолис перспективен при получении извлечений из свежего растительного и животного сырья.

К нетрадиционным методам обработки лекарственного сырья относятся электродиализ — диффузия электролитов через полупро­ницаемую пористую перегородку под действием электрического тока. Движущей силой процесса является разность концентраций экстрагируемых веществ по обе стороны полупроницаемой мембра­ны, роль которой выполняют оболочки клеток. Ионы биологически активных веществ, которые представляют собой электролиты (соли алкалоидов, кислоты, макро- и микроэлементы, сапонины, некото­рые витамины и др.), в результате наведенной поляризации ускоря­ют свое движение внутри клеток и частиц сырья. При этом увели­чивается внешняя и внутренняя диффузия.

Использование метода электродиализа для экстракции алкалои­дов из семян и плодов дурмана индийского дает возможность увеличить их выход почти на 20%. Используя этот метод, можно осуществлять селективное выделение чистых алкалоидов (атропина, термопсиса, аконита и др.) из суммарных экстрактов, полученных любым способом экстракции, биогенных стимуляторов, а также очищать вытяжки.

Использование ультразвука для интенсификации экстракционно­го процесса дает не только значительное ускорение производствен­ного процесса во времени, но и увеличение выхода основного продукта по сравнению с другими способами экстрагирования.

Под действием ультразвука сокращается время замачивания сырья с нескольких часов (для корневищ с корнями валерианы, девясила, аира оно равно 6-8 ч) до нескольких минут (30 мин замачивания и 10 мин обработки ультразвуком) для его полного набухания. Ульт­развуковые волны создают знакопеременное давление, кавитацию и "звуковой ветер", в результате чего увеличивается растворение со­держимого клетки, повышается скорость обтекания частиц сырья, в пограничном диффузионном слое экстрагента образуются турбу­лентные и вихревые потоки. Ультразвук увеличивает коэффициент внутренней диффузии. Изменяя мощность ультразвукового поля при экстрагировании растительного сырья, можно регулировать

скорость диффузии веществ из клеток, что имеет определенное практическое значение. В качестве средств, задерживающих кавита­цию и связанные с ней деструктивные изменения, практикуется добавление к экстрагенту глицерина или ПАВ. Добавление к экстра­генту твина-80 в количестве 0,1% в 4 раза увеличивало выход производных антрагликозидов из корня ревеня, а добавление 0,3% твина-80 увеличивало в 2,5 раза выход алкалоидов спорыньи.

Использование ультразвуковой установки для экстракции алка­лоидов из коры раувольфии дало 25% экономии сырья и сократило время экстракции со 120 ч до 5. Такого рода установки целесооб­разно использовать на многотоннажных производствах.

Загрязнение окружающей среды при производстве экстракцион­ных лекарств (использование минеральных удобрений и пестицидов для выращивания растительного сырья, широкое использование вредных химических экстрагентов и растворителей, загрязнение вод и выбросы в атмосферу) играет немаловажную роль в общей проб­леме экологии и взаимоотношений человека с природой.

Проблема защиты окружающей среды решается, помимо проче­го, комплексным использованием растительного сырья и внедрени­ем безотходной технологии производства лекарств. Примерами слу­жат производства препаратов "Ликвиритон" из солодки голой, "План-таглюцид" из подорожника большого, "Фламин" из бессмертника песчаного и другие.

**4.Основные направления усовершенствования технологии и качества мазей.**

Многовековая конкуренция лекарственной формы в виде мазей отшлифовала их номенклатуру, технологию и способ применения. Обеспечение мазями высокой концентрацими лекарственных средств непосредственно на участке всасывания и очень низкой в других органах и тканях организма отвечает требованиям современной фармакотерапии.

Однако появление новых научных данных в области приготовле­ния и применения мазей определило ряд направлений возможного дальнейшего их усовершенствования. Основная тенденция развития производства мягких лекарственных форм, очевидно, связана с использованием все более эффективных лекарственных субстанций и создания на их основе комбинированных мазей или мазей, пред­назначенных для лечения определенных заболеваний, например, для лечения трофических язв, мокнущих и сухих дерматитов, инфи­цированных ран, осложненных возбудителями аэробной микрофло­ры, а также мазей для профилактики некоторых заболеваний. При­мером могут быть предложенные за последнее десятилетие гидро­фильные мази, которые проявляют многонаправленное действие на инфицированную рану, мази для регуляции деятельности сердечно­сосудистой системы, мази для профилактики "морской болезни" и т.д. Перспективным, на наш взгляд, является создание самостери­лизующихся хирургических ректальных мазей, которые могут обес­печивать высокую локальную концентрацию действующих веществ при различных проктологических заболеваниях.

Таким образом, варьируя различные сочетания вспомогательных веществ, можно регулировать силу и продолжительность терапевти­ческого действия мази, регулировать биодоступность лекарственных веществ; влиять на их накопление в тканях и на процесс элиминации.

Окончательно не решен вопрос стабильности мазей, несмотря на то что мази более стабильны, чем лекарства с жидкой дисперсной фазой. Использование современных стабилизаторов (загустителей, эмульгаторов и других вспомогательных веществ) может значитель­но повысить физическую стойкость суспензионных и эмульсионных мазей. Для повышения химической и микробиологической стабиль­ности мазей и мазевых основ перспективным является добавление антиоксидантов и консервантов.

В связи с современными требованиями к уровню микробной контаминации нестерильных лекарств актуальной остается пробле­ма упаковки мазей. Научные достижения последних лет показали, что создание комбинированных материалов (алюминиевой фольга, полимеров, бумаги) объединяет лучшие свойства отдельных матери­алов, а их использование при упаковке мазей и подобных им продуктов может оказаться очень полезным, так как возможно положительное влияние на стабильность и другие показатели фар­мацевтической продукции, а также послужить материалом для со­здания упаковки одноразового использования. Не утратила своей актуальности также замена стеклянной тары на тубы.

Актуальным направлением является разработка объективных ме­тодов оценки потребительских (структурно-механических) и других показателей мазей, их биодоступности, а также дальнейшая разра­ботка и введение элементов механизации технологических процес­сов производства мягких лекарственных форм.

Следует отметить, что вышеуказанные направления усовершест-вования мазей себя не исчерпывают, так как мази являются сложной лекарственной формой, на качество которой влияют многочислен­ные факторы и прежде всего — выбор технологического метода их приготовления и его профессиональное выполнение специалистами.

**5. Основные направления усовершенствования суппозиторных лекарств**

Усовершенствование суппозиторных лекарств, как показывают научные исследования, осуществляются в основном по двум направ­лениям: 1) поиск и расширение ассортимента вспомогательных веществ, которые могут использоваться как суппозиторные основы; 2) создание новых лекарственных форм.

В последнее время идет активный поиск по разработке методов приготовления двухслойных суппозиториев, которые состоят из оболочки и стержня. Это дает возможность использовать вспомога­тельные вещества с разной температурой плавления, а также совме­щать лекарственные вещества с разными свойствами.

Перспективным направлением является также разработка соста­вов и технологий суппозиториев для использования в педиатричес­кой практике, что обусловлено значительно меньшим уровнем ал­лергических реакций на введенные ректальным путем лекарствен­ные препараты. Ректальные лекарства могут найти широкое исполь­зование в гериатрии при регуляции работы кишечника и лечении запоров.

В связи с низкой эффективностью суппозиториев со слабитель­ным действием, а также раздражающим действием глицерина на слизистую прямой кишки проводятся исследования по созданию новых прописей шипучих суппозиториев методом прессования. Как газообразующие компоненты используют кальция глюконат, каль­ция лактат, железа лактат, натрия гидрокарбонат, кислоту аскорби­новую, ревеня экстракт и др. Такие суппозитории приготавливают и контролируют их качество подобно таблеткам. Создание желати­новых ректальных капсул, которые содержат лекарственные средст­ва с разнообразными физико-химическими свойствами и различ­ным фармакологическим действием, также вызывает большой ин­терес. Разрабатьшаются методы приготовления ректальных мазей, клизм и лекарственных форм в аэрозольной упаковке.

**6. Новые твердые лекарственные формы пролонгированного действия**

Твердые лекарственные формы пролонгированного действия мно­гообразны, создаются на основании различных технологических принципов, а также с применением широкой гаммы новых вспомо­гательных веществ.

К твердым лекарственным формам пролонгированного действия следует отнести следующие: слоистые (многослойные) таблетки и драже, таблетки с нерастворимым скелетом; таблетки с ионитами; "просверленные" таблетки и драже; таблетки, построенные на прин­ципе гидродинамического баланса и "осмотического насоса"; таб­летки пролонгированного действия с покрытием; таблетки, гранулы и драже, действие которых обусловливается матрицей или наполни­телем; имплантируемые таблетки с регулируемым высвобождением лекарственного вещества и др.

Многослойные (слоистые) таблетки и драже дают возможность сочетать лекарственные вещества, несовместимые по физико-хими­ческим свойствам, пролонгировать действие лекарственных веществ, регулировать последовательность всасывания лекарственных веществ в определенные промежутки времени. Популярность многослойных таблеток возрастает по мере совершенствования оборудования и накопления опыта в их приготовлении и применении.

Сухое напрессование позволило также разделить несовместимые вещества, поместив одно лекарственное вещество в ядро, а другое в оболочку (например, витамины Bi и Вг от витамина С). Устойчи­вость к действию желудочного сока можно придать добавляя к грануляту, образующему оболочку, 20% раствор ацетилфталлилцел-люлозы.

В этих таблетках слои лекарственного вещества чередуются со слоями вспомогательного веещства, которые препятствуют высво­бождению действующего вещества до своего разрушения под дейст­вием различных факторов ЖКТ (рН, ферментов, температуры и др.).

Разновидностью многослойных таблеток пролонгированного дей­ствия являются таблетки, которые прессуют из гранул, имеющих покрытие различной толщины, что и обусловливает их пролонги­рующий эффект. Такие таблетки могут прессоваться из частиц лекарственного вещества, покрытых оболочкой из полимерных ма­териалов, или же из гранул, покрытие которых отличается не своей толщиной, а временем и степенью разрушения под влиянием раз­личных факторов ЖКТ. В таких случаях используют покрытия из жирных кислот с различной температурой плавления.

Весьма оригинальными являются многослойные таблетки, содер­жащие в медиальном слое микрокапсулы с лекарственным веществом, а во внешнем слое, защищающем микрокапсулы от повреждения при прессовании, — альгинаты, метилкарбоксицеллюлозу, крахмал.

С помощью многослойных таблеток можно добиться пролонги­рования действия лекарственного вещества. Если в слоях таблетки будут находиться разные лекарственные вещества, то их действие проявится дифференцированно, последовательно, в порядке раство­рения слоев.

Перспективны также таблетки с нерастворимым скелетом, из которого лекарственное вещество постепенно высвобождается вы­мыванием. Такую таблетку сравнивают с губкой, поры которой заполнены растворимой субстанцией (смесью лекарственного веще­ства с растворимым наполнителем — сахаром, лактозой, полиэти-леноксидом и т.д.). Эти таблетки не распадаются в пищеваритель­ным тракте и сохраняют геометрическую форму. Материалом для скелета служат некоторые неорганические (сульфат бария, гипс, двух- и трехзамещенный фосфат кальция, титана диоксид) и орга­нические (полиэтилен, полихлорвинил, трудноплавкие воски и др.) вещества.

Скелетные таблетки могут быть получены путем простого прес­сования лекарственных веществ, образующих скелет. Они могут быть также многослойными, например, трехслойными, причем ле­карственное вещество находится преимущественно в среднем слоеРастворение его начинается с боковой поверхности таблетки, в то время, как с больших поверхностей (верхней и нижней) вначале диффундируют только вспомогательные вещества (например, лак­тоза, натрия хлорид). По истечении определенного времени начи­нается диффузия лекарственного вещества из среднего слоя через капилляры, образовавшиеся в наружных слоях.

Большой интерес представляют таблетки, гранулы и драже, про­лонгированное действие которых обусловливается матрицей или на­полнителем. Пролонгированное высвобождение лекарственного ве­щества из таких таблеток достигается путем использования техники литья под давлением, при которой лекарственное вещество заклю­чается в матрицу, например, при использовании в качестве матрицы катионо- или анионозависимых пластмасс. Начальная доза заклю­чается в растворимый в желудочном соке термопласт из эпоксидной смолы, а запаздывающая доза — в нерастворимый в желудочном соке сополимер. В случае же использования инертной, нераствори­мой матрицы (например, полиэтиленовой) высвобождение лекарст­ва из нее происходит путем диффузии. Используются биодегради-рующие сополимеры: воск, ионообменные смолы; оригинальным матричным препаратом является система, состоящая из компактно­го материала, не всасываемого организмом, в котором находятся полости, связанные с поверхностью каналами. Диаметр каналов, по крайней мере, в два раза меньше диаметра молекулы полимера, в котором расположено активное вещество.

Продление действия лекарства в форме таблеток возможно путем увеличения молекулы лекарственного вещества, например, осажде­нием его на ионообменной смоле. Вещества связанные с ионооб­менной смолой, становятся нерастворимыми и высвобождение их в пищеварительном тракте основано исключительно на обмене ионов. Скорость высвобождения лекарственного вещества изменяется в зависимости от степени измельчения ионита (чаще используют зерна размером 300-400 мкм), а также от количества его разветвлен­ных цепей. Вещества, дающие кислую реакцию (анионную), напри­мер, производные барбитуратовой кислоты, связываются с аниони-тами, а в таблетках с алкалоидами (эфедрина гидрохлорид, атропина сульфат, резерпин и др.) используются катиониты (вещества со щелочной реакцией). Таблетки с ионитами поддерживают уровень лекарственного вещества в крови обычно в течение 12 ч.

Для производства таблеток и гранул пролонгированного действия используют различные наполнители, которые по мере своего разру­шения освобождают лекарственное вещество. Так, в качестве напол­нителя для гранул пролонгированного действия предложена смесь субстрата с ферментом. Ядро содержит активный компонент, кото рый покрывается оболочкой. Оболочка препарата содержит фарма­кологически приемлемый, водонерастворимый, пленкообразующий микромолекулярный компонент и водорастворимый порообразова-тель (эфиры целлюлозы, акриловые смолы и другие материалы). Создание таблеток такого типа дает возможность высвобождать из них макромолекулы действующих веществ в течение недели.

Некоторыми зарубежными фирмами в настоящее время разраба­тываются так называемые "просверленные" таблетки и драже про­лонгированного действия. Такие таблетки формируются с одной или двумя плоскостями на ее поверхности и содержат растворимый в воде ингредиент. "Просверливание" плоскостей в таблетках создает дополнительную поверхность раздела между таблетками и средой. Это в свою очередь обусловливает постоянную скорость высвобож­дения лекарственного вещества, так как по мере растворения дей­ствующего вещества скорость высвобождения уменьшается пропор­ционально уменьшению площади поверхности таблетки. Создание таких отверстий и увеличение их по мере растворения таблетки компенсирует уменьшение площади таблетки по мере ее растворе­ния и поддерживает скорость растворения постоянной. На такую таблетку наносится покрытие из вещества, которое не растворяется в воде, но пропускает ее.

По мере продвижения таблеток по ЖКТ всасываемость лекарст­венного вещества уменьшается, поэтому для достижения постоян­ной скорости поступления вещества в организм для препаратов, которые подвергаются резорбции на протяжении всего ЖКТ, ско­рость высвобождения лекарственного вещества необходимо сделать возрастающей. Этого можно достигнуть варьированием глубины и поперечника в "просверленных" таблетках, а также изменением их формы.

Созданы таблетки пролонгированного действия, основанного на принципе гидродинамического баланса, действие которых проявля­ется в желудке. Эти таблетки гидродинамически сбалансированы так, что они обладают плавучестью в желудочном соке и сохраняют это свойство вплоть до полного высвобождения из них лекарствен­ного вещества. Например, за рубежом выпускают таблетки, пони­жающие кислотность желудочного сока. Данные таблетки двухслой­ные, причем гидродинамически сбалансированы таким образом, что при контакте с желудочным соком второй слой приобретает и сохраняет такую плотность, при которой он плавает в желудочном соке и сохраняется в нем до полного высвобождения из таблетки всех антикислотных соединений.

Одним из основных методов получения матричных носителей для таблеток является прессование. При этом в качестве материалов

матриц используются самые различные полимерные материалы, со временем распадающиеся в организме на мономеры, т.е. практичес­ки полностью разлагающиеся. По режиму высвобождения лекарст­венного вещества все эти таблетки можно подразделить на три основные категории:

0 формы с замедленным выделением, когда процесс высвобождения лекарственного вещества из таблетки начинается по истечении определенного времени с момента ее введения в организм; 0 формы с пролонгированным выделением, когда постепенное вы­свобождение действующего вещества начинается с момента приема таблетки;

0 формы повторного действия, когда в соответствии с диагнозом введение лекарства в организм показано производить двухкратно. К таким таблеткам пролонгированного действия можно отне­сти такие импортные препараты, как ферроградумет, пекто-рекс, фористарлонтаб, полярамин и др.. В Украине методом прессования приготавливаются таблетки ■ пролонгированного действия, которые содержат сальбутамол, а в качестве вспомогательного вещества — акриловую смолу.

Часто высвобождение лекарственного вещества из таблеток про­лонгируют покрытием их полимерной оболочкой. Для этой цели применяют различные акриловые смолы вместе с нитроцеллюлозой, полисилоксан, винилпирролидон, винилацетат, карбоксиметилцел-люлозу с карбоксиметилкрахмалом, поливинил ацетат и этилцеллю-лозу. Используя для покрытия пролонгированных таблеток полимер и пластификатор, можно так подобрать их количество, что из данной лекарственной формы будет осуществляться высвобождение лекар­ственного вещества с запрограмированной скоростью..

Однако при их использовании необходимо помнить, что при этом возможны проявления биологической несовместимости имплантан­тов, явления токсичности; при их введении или удалении необходимо хирургическое вмешательство, связанное с болевыми ощуще­ниями. Немаловажны также их значительная стоимость и сложность процесса изготовления. Кроме этого, необходимо применять специ­альные меры безопасности для исключения утечки лекарственных веществ при введении этих систем.

Таким образом, в настоящее время у нас в стране и за рубежом разрабатываются и выпускаются различные виды твердых лекарст­венных форм пролонгированного действия от более простых табле­ток, гранул, драже, спансул до более сложных имплантируемых таблеток, таблеток системы "Oros", терапевтических систем с само­регуляцией. При этом необходимо отметить, что развитие лекарст­венных форм пролонгированного действия связано с широким использованием новых вспомогательных веществ, в том числе поли­мерных соединений.

**Вывод**

Согласно прогнозу в начале XXI века следует ожидать значитель­ного прогресса в разработке новых лекарственных препаратов, со­держащих новые субстанции, а также с использованием новых систем введения и доставки в организм человека с их программиро­ванным распределением.

Таким образом, не только широкий ассортимент лекарственных веществ, но и многообразие их лекарственных форм позволит проводить эффективную фармакотерапию с учетом характера забо­левания.

Следует также отметить необходимость изучения и использова­ния в фармацевтической технологии последних достижений колло­идной химии и химической технологии, физико-химической меха­ники, коллоидной химии полимеров, новых способов диспергиро­вания, сушки, экстракции, применения нестехиометрических со­единений.

Совершенно очевидно, что решение этих и других вопросов, стоящих перед фармацией, потребует разработки новых техноло­гий производства и методов анализа лекарственных препаратов, использования новых критериев оценки их эффективности, а также изучения возможностей внедрения в практическую фарма­цию и медицину.

**Список литературы**

1. проф И.И. Перцева и проф. И.А. Зупанца „Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств”.Харьков.1999г .
2. Интернет
3. Краснюк И.Н. Фармацевтическая технология: Технология лекарственных форм. М.: Издательский центр «Академия», 2004.
4. Милованова Л.Н. Технология изготовления лекарственных форм. Ростов на Дону: Медицина, 2002 .
5. Муравьев И.А. Технология лекарств. 2-е издание перераб. и дополн. – М.: Медицина, 1988 .
6. Саканян Е.И. Методические указания к лабораторным занятиям по аптечной технологии лекарств. СПб.: Медицина, 1997 .