**ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ, ОБЪЕКТЫ И ОБЛАСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ, НОМЕНКЛАТУРА И КЛАССИФИКАЦИЯ** **ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**1 Предмет фармацевтической химии, связь с другими дисциплинами**

Фармацевтическая химия — наука, которая, базируясь на общих законах химических наук, исследует способы получения, строение, физические и химические свойства лекарственных веществ, взаимосвязь между их химической структурой и действием на организм, методы контроля качества и изменения, происходящие при хранении.

Основными методами исследования лекарственных веществ в фармацевтической химии являются анализ и синтез — диалектически тесно связанные между собой процессы, взаимно дополняющие друг друга. Анализ и синтез — мощные средства познания сущности явлений, происходящих в природе.

Задачи, стоящие перед фармацевтической химией, решаются с помощью классических физических, химических и физико-химических методов, которые используются как для синтеза, так и для анализа лекарственных веществ.

Чтобы познать фармацевтическую химию, будущий провизор должен иметь глубокие знания в области общетеоретических химических и медико-биологических дисциплин, физики, математики. Необходимы также прочные знания в области философии, ибо фармацевтическая химия, как и другие химические науки, занимается изучением химической формы движения материи.

Фармацевтическая химия занимает центральное место среди других специальных фармацевтических дисциплин — фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармакологии, организации и экономики фармации, токсикологической химии и является своеобразным связующим звеном между ними.

Так, фармакогнозия — наука, изучающая лекарственное растительное сырье и возможности создания из него новых лекарственных веществ. Тесно взаимосвязана фармацевтическая химия с фармацевтической технологией, изучающей методы приготовления лекарственных средств. Они являются объектами для разработки способов фармацевтического анализа. Токсикологическая химия базируется на применении целого ряда тех же методов исследования, что и фармацевтическая химия. В изучении проблем хранения лекарственных средств, а также организации контрольно-аналитической службы тесно связаны с фармацевтической химией организация и экономика фармации. В области исследования взаимосвязи между структурой молекул лекарственных веществ и их действием на организм фармацевтическая химия близко примыкает к фармакологии.

Вместе с тем фармацевтическая химия занимает промежуточное положение между комплексом медико-биологических и химических наук. Объектом применения лекарственных средств является организм больного человека. Исследованием происходящих в нем процессов и лечением занимаются специалисты, работающие в области клинических медицинских наук (терапия, хирургия, акушерство и гинекология и т.д.), а также теоретических медицинских дисциплин: анатомии, физиологии и др. Многообразие применяемых в медицине лекарственных средств требует совместной работы врача и провизора при лечении больного.

Являясь прикладной наукой, фармацевтическая химия базируется на теории и законах таких химических наук, как неорганическая, органическая, аналитическая, физическая, коллоидная химия. В тесной связи с неорганической и органической фармацевтическая химия занимается исследованием способов синтеза лекарственных веществ. Поскольку их действие на организм зависит как от химической структуры, так и от физико-химических свойств, фармацевтическая химия использует законы физической химии.

При разработке способов контроля качества лекарственных веществ и лекарственных форм в фармацевтической химии применяют методы аналитической химии. Однако фармацевтический анализ имеет свои специфические особенности и включает три обязательных этапа: установление подлинности, контроль чистоты (установление допустимых пределов примесей) и количественное определение лекарственного вещества.

Развитие фармацевтической химии невозможно и без широкого использования законов таких точных наук, как физика и математика, так как без них нельзя познать физические методы исследования лекарственных веществ и различные способы расчета, применяемые в фармацевтическом анализе.

2 Объекты фармацевтической химии

Объекты фармацевтической химии чрезвычайно разнообразны по химической структуре, фармакологическому действию, по массе, числу компонентов в смесях, наличию примесей и сопутствующих веществ. К числу таких объектов следует отнести:

Лекарственные вещества (ЛВ) — (субстанции) индивидуальные вещества растительного, животного, микробного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью. Субстанции предназначены для получения лекарственных средств.

Лекарственные средства (ЛС) — неорганические или органические соединения, обладающие фармакологической активностью, полученные путем синтеза, из растительного сырья, минералов, крови, плазмы крови, органов, тканей человека или животного, а также с применением биологических технологий. КЛВ также относятся биологически активные вещества (БАБ) синтетического, растительного или животного происхождения, предназначенные для производства или изготовления лекарственных средств.

Лекарственная форма (ЛФ) — придаваемое ЛС или ЛРС удобное для применения состояние, при котором достигается необходимый лечебный эффект.

Лекарственные препараты (Л П) — дозированные ЛС в определенной ЛФ, готовые к применению.

Все указанные Л В, ЛС, ЛФ и ЛП могут быть как отечественного, так и зарубежного производства, разрешенные для применения в Российской Федерации. Приведенные термины и их аббревиатуры являются официальными. Они внесены в ОСТы и предназначены для использования в фармацевтической практике.

К числу объектов фармацевтической химии относятся также исходные продукты, используемые для получения ЛВ, промежуточные и побочные продукты синтеза, остаточные растворители, вспомогательные и другие вещества. Кроме патентованных ЛС объектами фармацевтического анализа являются дженерики (венерические препараты). На разработанный оригинальный ЛП фармацевтическая компания-производитель получает патент, который подтверждает, что он является собственностью компании на определенный срок (обычно 20 лет). Патент обеспечивает эксклюзивное право на его реализацию без конкуренции со стороны других производителей. После истечения срока действия патента свободное производство и реализация данного ЛП разрешается веем другим компаниям. Он становится генерическнм препаратом, или дженериком, но должен быть абсолютно идентичен оригинальному. Разница состоит только в отличии наименования, которое дает компания-производитель. Сравнительная оценка дженерика и оригинального препарата производится по фармацевтической эквивалентности (равное содержание активного ингредиента), биоэквивалентности (равные концентрации накопления при приеме в крови и тканях), терапевтической эквивалентности (одинаковая эффективность и безопасность при введении в равных условиях и дозах). Преимущества дженериков состоят в значительном снижении затрат по сравнению с созданием оригинального Л П. Однако оценка их качества производится так же, как и соответствующих оригинальных ЛВ.

Объектами фармацевтической химии являются также различные готовые лекарственные средства (ГЛС) заводского и лекарственные формы аптечного изготовления (ЛФ), лекарственное растительное сырье (ЛРС). К их числу относятся таблетки, гранулы, капсулы, порошки, суппозитории, настойки, экстракты, аэрозоли, мази, пластыри. капли глазные, различные инъекционные ЛФ, глазные лекарственные пленки (ГЛП). Содержание указанных и других терминов и понятий приведено в терминологическом словаре данного учебного пособия .

Гомеопатические лекарственные средства представляют собой одно- или многокомпонентные ЛП, содержащие, как правило, микродозы активных соединений, производящихся по специальной технологии и предназначенные для перо- рального, инъекционного или местного применения н виде различных ЛФ.

Существенная особенность гомеопатического метода лечения состоит в использовании малых и сверхмалых доз ЛС, приготовленных путем ступенчатого последовательного разведения. Это обусловливает специфические особенности технологии и контроля качества гомеопатических препаратов.

Ассортимент гомеопатических ЛС складывается из двух категорий: монокомпонентных и комплексных. Впервые гомеопатические ЛС были включены в Государственный реестр в 1996 г. (в количестве 1192 монопрепаратов). В последующем эта номенклатура расширялась и насчитывает сейчас, кроме 1192 монопрепаратов, 185 отечественных и 261 наименование зарубежных гомеопатических ЛС. В их числе 154 субстанций-настоек матричных, а также различных ЛФ: гранул, таблеток сублингвальных, суппозиториев, мазей, кремов, гелей, капель, растворов для инъекций, драже для рассасывания, оральных растворов, пластырей.

Столь большая номенклатура гомеопатических ЛФ требует высоких требований к их качеству. Поэтому их регистрация проводится в строгом соответствии с требованиями контрольно-разрешительной системы, так же как и для аллопатических ЛС с последующей регистрацией в МЗ РФ. Это обеспечивает надежную гарантию эффективности и безопасности гомеопатических ЛС.

Биологически активные добавки (БАД) к пище (нутрицевтики и парафармацевтики) представляю!1 собой концентраты натуральных или идентичных им БАВ, предназначенные для непосредственного приема или введения в состав пищевых продуктов с целью обогащения рациона питания человека. Получают БАД из растительного, животного или минерального сырья, а также химическими и биотехнологическими методами. К числу БАД относятся бактериальные и ферментные препараты, регулирующие микрофлору желудочно-кишечного тракта. БАД производят на предприятиях пищевой, фармацевтической и биотехнологической промышленности в виде экстрактов, настоек, бальзамов, порошков, сухих и жидких концентратов, сиропов, таблеток, капсул и других форм. Реализуют БАД аптеки и магазины диетических продуктов питания. Они не должны содержать сильнодействующих, наркотических и ядовитых веществ, а также ЛРС, не применяемого в медицине и не используемого в питании. Экспертная оценка и гигиеническая сертификация БАД осуществляется в строгом соответствии с положением, утвержденным приказом МЗ РФ от 15 апреля 1997 г. №11? «О порядке экспертизы и гигиенической сертификации биологически активных добавок к нище» .

Впервые БАД появились в медицинской практике США в 60-е гг. XX в. Вначале они представляли собой комплексы, состоящие из витаминов и минералов. Затем в их состав стали входить различные компоненты растительного и животного происхождения, экстракты и порошки, в т.ч. экзотических природных продуктов.

При составлении БАД не везде учитываются химический состав и дозировки компонентов, в особенности солей металлов. Многие из них могут вызывать осложнения. Не всегда в достаточном объеме изучается их эффективность и безопасность, Поэтому в ряде случаев БАД могут приносить вред вместо пользы, т.к. не учитываются взаимодействие их друг с другом, дозировки, побочное, а иногда даже наркотическое действие. В США с 1993 по 1998 г. зарегистрировано 2621 сообщение о побочных реакциях БАД, в т.ч. 101 со смертельным исходом. Поэтому принято решение ВОЗ об ужесточении контроля за БАД и предъявлении к их эффективности и безопасности требований, аналогичных критериям качества лекарственных средств.

3 Современные наименования лекарственных средств

Лекарственные средства, как правило, имеют по несколько наименований (названий). Число синонимов синтетического лекарственного вещества достигает нескольких десятков и даже сотен. Химическое название отражает структуру JIB и присваивается в соответствии с правилами международной химической терминологии.

Однозначное название, как правило, имеют алкалоиды (пилокарпин, морфин, атропин). Они даются исходя кз наименований производящих растений. Аналогично происхождение названий других БАВ растительного и животного происхождения, в т.ч. гликозидов, ферментов, гормонов (инсулин, кортизон, тестостерон). Наименования JIC из числа антибиотиков происходят от их продуцентов (пенициллин, цефалоспорин). Целый ряд названий синтетических ЛС формируется из слогов их полного химического названия (парацетамол, промедол, хлорпромазин, нифедипин и др.). Нередко название присваивается на основе терапевтического действия (панадол, спазмолитин, апрессин, анальгин и др.). Иногда сочетаются в названии элементы химического строения и терапевтического действия. Некоторые производители включают в наименование часть названия фирмы.

Одним из важнейших направлений стандартизации JIC, которые регистрируются в Российской Федерации, является правильность присвоения им названий.

Комиссия по международным названиям ВОЗ с целью упорядочения и унификации названий JIC во всех странах мира разработала международную классификацию, в основу которой заложена определенная система формирования терминологии JIB. Принцип этой системы INN — МНН (International Nonproprietary Names — международные непатентованные наименования) заключается в том, что в названии JIB ориентировочно дается его групповая принадлежность. Это достигается за счет включения в название частей слов, соответствующих фармакотерапевтической группе, к которой относится данное JIB.

Решением 46-й Всемирной ассамблеи здравоохранения государства — члены ВОЗ обязаны признавать наименования субстанций, рекомендованных ВОЗ в качестве МНН, и запретить их регистрацию в качестве торговых знаков или торговых наименований. Такой порядок теперь соблюдается и в Российской Федерации.

МНН (INN) для зарубежных JIC приводятся в принятой за рубежом англо-американской транскрипции — с окончанием «е» или без него (Nifedipine, Neomycin) и читаются в соответствии с правилами орфографии английского языка. В отечественных справочниках, кроме того, дается МНН в переводе на русский язык (нифедипин, неомицин). В научной и справочной современной литературе, а также в нормативной документации (ФС, ФСП) первыми приводятся указанные МНН. Этот же порядок предусмотрен для составления новой Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания.

Многим отечественным JIB также присвоено МНН. Однако целый ряд из них имеют традиционную для России латинскую терминологию (Resorcinum, Mentholum), которая сохранилась в НД. Поэтому при изучении фармацевтической химии будет использована в основном номенклатура МНН, а при ее отсутствии — сохранившиеся латинские названия. В качестве основного синонима будут также приводиться торговые названия, под которыми JIC зарегистрировано или производится в Российской Федерации.

4 Методологические основы классификации лекарственных средств

Количество ЛС в мире непрерывно возрастает. На фармацевтическом рынке в России в настоящее время обращается более I8 ООО наименований ЛС, что в 2,5 раза больше, чем в 1992 г. Большие трудности для врачей и провизоров создает стремление фармацевтических фирм выпустить одни и те же ЛС под разными названиями. Это относится не только к вновь создаваемым, но и к давно известным ЛС, пользующимся большим спросом. Так, например, кислота ацетилсалициловая имеет 439 синонимов, метамизол-натрий — 431, парацетамол — 370, циннаризин — 169, стрептоцид — 150, кислота аскорбиновая — 130, сибазон — 120, анаприлин — 140 и т.д. Запомнить все эти названия и синонимы практически невозможно; вместе с тем нельзя не учитывать, что каждое ЛС может поступать в аптечную сеть под разными «торговыми» названиями. Единой системы составления этих названий пока не существует, однако различные подходы при этом используются.

Классификация огромного арсенала ЛС имеет очень большое значение не только для создания рациональной системы информации о ЛС, но и проведения исследований по созданию новых ЛВ. Любая классификация не может быть постоянной. Создание новых ЛС, прогресс в области фармации и фармакологии требует совершенствования и пересмотра классификации ЛС. По динамике классификации ЛС, существовавшей в разные годы, можно судить о характере изменений, процессе исключения устаревших и включения в номенклатуру новых ЛВ, различных по химическому строению и фармакологическому действию. Проводя анализ номенклатуры Л В и их классификации, оценивая диапазон существующих ЛС, насыщенность и эффективность ЛС в каждой фармакологической группе, можно составлять прогнозы о целесообразности пополнения номенклатуры ЛВ в той или иной группе, о создании принципиально новых ЛВ для лечения сердечно-со- еудистых, онкологических, инфекционных и других заболеваний.

Существуют два основных типа классификации ЛВ: химическая — по химической структуре и фармакологическая — по характеру действия ЛВ на организм. Каждая из этих классификаций имеет свои положительные стороны и недостатки. Фармакологическая классификация отражает принципы преимущественного действия ЛВ на ту или иную физиологическую систему (сердечно-сосудистую, центральную нервную и т.д.). Однако в одну и ту же группу при этом попадают ЛВ, различные по химическому строению. Химическая классификация позволяет очень четко распределить все Л В по группам и классам соединений в соответствии с их химической с труктурой. Но в одной и той же группе могут оказаться Л В с различным фармакологическим действием.

Для специалистов, работающих в области фармацевтической химии, более приемлемой является химическая классификация. Она имеет важное значение для проведения исследований в области синтеза, получения ЛВ из растительного и животного сырья, установления связи между их химической структурой и фармакологическим действием, для разработки методов фармацевтического анализа, основанных на различных физических и химических свойствах Л В, обусловленных особенностями химической структуры.

Все ЛВ в соответствии с химической классификацией подразделены на две большие группы: неорганические и органические. Неорганические классифицируют в соответствии с положением элементов в Периодической системе Д.И. Менделеева и по основным классам: оксиды, кислоты, гидроксиды, соли, комплексные соединения. Органические ЛВ классифицируют аналогично тому, как это принято в органической химии. При этом используют два классификационных признака: структуру углеродной цепи или цикла и природу функциональной группы. По первому признаку органические ЛВ подразделяют на ал ифатические (ациклические) и циклические, последние в свою очередь — накар- боциклические и гетероциклические соединения. Карбоциклические соединения объединяют два ряда веществ — алициклические и ароматические. Органические ЛВ, структура которых включает только атомы углерода и водорода (углеводороды), классифицируют как производные углеводородов, в молекуле которых один или несколько атомов водорода замещены на функциональные группы. По второму классификационному признаку в зависимости от наличия в молекуле той или иной функциональной группы алифатические и ароматические углеводороды подразделяют на галогенопроиз- водные, спирты, фенолы, простые и сложные эфиры, альдегиды и их производные (имины, оксимы, гидразоиы, семикар- базоны, тиосемикарбазоны), кетоны, сульфокислоты, карбоновые кислоты и их производные (соли, ангидриды, амиды, гидразиды и др.), нитро- и нитрозосоединения, амины, гидразины и азосоединения. Гетероциклические соединения классифицируют по числу атомов, образующих цикл, природе гетероатомов и их количеству, а также по числу гетероциклов или характеру конденсированной системы, включающей гетероциклы и ароматические циклы.

Классификация имеет важное значение для обеспечения машинной обработки при планировании, организации производства и учета, стандартизации, ценообразовании ЛС. Она используется в автоматизированных системах управления в народном хозяйстве, является составной частью Единой системы классификации и кодирования технико-экономической информации. С этой целью разработан 93-й класс Общероссийского классификатора продукции (ОКП) «Медикаменты, химико-фармацевтическая продукция и продукция медицинского назначения». Он введен в действие в РФ с 1 июля 1994 г. Объектами классификации в 93-м классе ОКП являются лекарственные средства, изделия медицинского назначения, полупродукты, вспомогательные вещества.

Разобраться в применении огромного многообразия арсенала современных ЛС может помочь фармакотерапевтическая классификация. В соответствии с существующими требованиями ЛС в ней должны распределяться по классам, затем по входящим в каждый из них группам и подгруппам. Каждое ЛС с его основным названием и синонимами должно иметь в подгруппах точную локализацию. В 1996 г. ВОЗ опубликовала предложенный вариант «Анатомо-терапевтическо-химической классификации лекарственных субстанций» (АТХ). По ней все субстанции классифицируются на 14 групп в зависимости от органа или системы, на которые они действуют. Каждая группа включает терапевтические и фармакологические, а в некоторых случаях химические подгруппы. Каждая субстанция и лекарственная форма имеет свой буквенный и цифровой индекс.

Таким образом, АТХ представляет собой «банк данных», в котором четко индексировано каждое ЛС. Этот классификационный документ рассчитан, в первую очередь, на использование органами здравоохранения при планировании лекарственного обеспечения населения. Для использования врачами и провизорами АТХ представляет значительную сложность.

Широкое признание у врачей и провизоров получила фармакотерапевтическая классификация, разработанная проф. М.Д. Машковским, в наиболее современном виде представленная в последних изданиях пособия для врачей «Лекарственные средства». Она помогает установить, к какой группе относится ЛС, является ли оно новым или аналогом существующих, каковы его синонимы, состав. По этой классификации Л С распределены по характеру действия на системы, органы, процессы по 13 основным классам. Эти классы разделены на группы, а последние — на подгруппы исходя m следующих признаков: основные фармакологические свойства, основные области медицинского применения, сходство в химической структуре. Это дает представление о существовании связи между химической структурой и фармакологическим действием субстанций. В каждой группе (подгруппе) первыми представлены ЛС — «родоначальники», характеризующие основные черты данной группы. Описание остальных дополняет и развивает представление о группе в целом.

**Все дополнения** и изменения были учтены **при** издании в **2001** г. очередного издания «Государственного реестра **лекарственных средств»,** номенклатура которого значительно расширена и включает также биологические активные добавки **(БАД) к пище.** Информация, приведенная в реестре, служит основой для формирования различных перечней и списков ЛС. В их числе **»**Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС», списки А и Б, списки безрецептурного и льготного отпусков. Указанные сведения необходимы также при обмене информации по контролю качества и сертификации ЛС. Новое издание Государ**ственного реестра** значительно пополнило Единую информационную систему МЗ РФ, которая располагает теперь акту**альной.** полномасштабной и достоверной базой данных о зарегистрированных ЛС.

Ежегодно в России и за рубежом издается большое количество справочников, содержащих информацию о ЛС. Наиболее полным отечественным справочником является «Регистр лекарственных средств России» (РЛС), выдержавший пять изданий. Это — своеобразная национальная энциклопедия ЛС, производимых 335 отечественными и зарубежными фирмами и предприятиями. В основу 5-го издания РЛС положена анатомо-терапевтическо-химическая классификация ЛС. По терминологическим спискам и классификациям РЛС совместим с Государственным реестром ЛС. РЛС содержит несколько перечней, с помощью которых можно установить торговые названия ЛС, список МНН (на русском языке), перечень производителей, а также указателей: алфавитный, предметный, нозологический по фармако-терапевтическим группам. В 5-е издание РЛС включены описания 4050 ЛС.

В последние годы была выпущена целая серия регистров ЛС, в частности: «РЛС — Аптекарь 2000», «РЛС — Доктор 2000», «РЛС — Пациент 2000», а также «Энциклопедия лекарств 2002». Как это следует из названий, каждый такой регистр имеет свой крут пользователей. «РЛС — Аптекарь 2000» — второе переработанное и дополненное издание справочника для провизоров и фармацевтов, содержащее подробное описание ЛС, синонимов, аналогов фармакологического действия, способов применения, а также дозы, ЛФ. В «РЛС — Аптекарь 2000» включено более 1500 индивидуальных ЛВ. Он является ведущим отечественным источником информации о новейших ЛС. «РЛС — Доктор 2000» выпущен уже третьим изданием. Представляет собой карманный справочник для практикующих врачей. Он содержит сведения о более 1500 современных ЛВ с подробной информацией об их применении. «РЛС — Пациент 2000» — новое, не имеющее аналогов иллюстрированное популярное издание для пациентов, описывающее мир ЛС.

«Энциклопедия лекарств 2002» — первая российская энциклопедия ЛС, подготовленная ведущими фармакологами России. Содержит подробную новейшую информацию об отечественных и зарубежных ЛС, которые продаются в аптеках страны начиная с 2000 г. Включает описания, химическую структуру ЛС, синонимы и аналоги, а также нозологический указатель, впервые построенный по международной классификации болезней МКБ-10. «РЛС-СБ: Энциклопедия лекарств 2002» выполнена на компакт-диске. Это первый российский сертифицированный МЗ РФ электронный справочник о ЛС и их производителях. Он обеспечивает быстрый поиск всеобъемлющей, достоверной и актуальной информации обо всех ЛС, разрешенных к применению в России. Содержит сведения о 1500 ЛВ и содержащих их более чем 30 000 лекарственных форм.

Для достижения структурной и номенклатурной совместимости с международными каталогами — классификаторами Л С во ВНИИФ разработан и зарегистрирован Госстандартом РФ №844213 от 24 февраля 1998 г. «Классификатор лекарственных средств». Он представляет собой словарь-справочник по номенклатуре отечественных и зарубежных ЛС, участвующих в торговом обороте на фармацевтическом рынке России. Положение о введении классификатора утверждено приказом МЗ РФ № 167 от 19 мая 1998 г. Он широко используется в работе Центров фармацевтической информации в различных регионах России.

Создание новых отечественных ЛС, расширение номенклатуры ЛС, закупаемых по импорту, настоятельно требуют определенной их дифференциации и установления степени важности в лекарственной терапии. Эта работа была проведена Межведомственным научным экспертным советом по ЛС в 1989-1991 гг. Ведущими учеными и специалистами проведен экспертный анализ около 3000 наименований ЛС. В результате были выделены наиболее эффективные, имеющие стабильную перспективу дальнейшего использования 784 важнейших ЛС, 149 иммунобиологических препаратов, потребности в которых населения и учреждений здравоохранения должны удовлетворяться полностью. Указанные средства включены в «Перечень жизненно необходимых и важнейших препаратов», который утвержден 3 января 1992 г. МЗ РФ в качестве нормативного документа. Этот перечень систематически пересматривался. В 1998 г. в него были включены 394 ЛС, в 2000 г. — около 350 ЛС.

Новый «Перечень жизненно необходимых и важнейших ЛС» был утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 20 марта 2003 г. №357-Р. Он включает около 500 ЛС, их номенклатура значительно дополнена и претерпела определенные изменения по сравнению с предыдущими перечнями. Кроме ЛС в перечень включены также вакцины, сыворотки, иммуноглобулины, диагностикумы, тест-системы. Учреждение перечисленных перечней имеет основную цель — улучшить лекарственное обеспечение населения России. Вошедшие в них ЛС должны в первую очередь закупаться для государственных нужд и включаться в нормативные документы, регистрирующие лекарственное обеспечение медицинских учреждений и льготных категорий населения регионов Российской Федерации. Составлен перечень по фармакологической классификации. Все ЛС распределены по 19 фармакотерапевтическим группам. В соответствии с рекомендациями ВОЗ в основу перечня положено международное непатентованное наименование (МНН) лекарственного средства. После названия индивидуального ЛВ приведены важнейшие ЛФ.

5 Структура управления и основные направления фармацевтической науки

Центром развития научных исследований в области медицины и фармации в нашей стране является Российская академия медицинских наук (РАМН). В состав РАМН входят отделения: клинической медицины, медико-биологических наук, профилактической медицины, Сибирское отделение. Каждое из них имеет свою систему управления и научно-исследовательские учреждения (НИИ). В отделении медико-биологических наук представлены действительные члены и члены-корре- сионденты по фармацевтическим специальностям: биофармации, фармацевтической химии.

Кроме НИИ, работающих в составе РАМН, ряд отраслевых институтов подчинены МЗ РФ. Оно осуществляет организационное руководство научной деятельности подведомственных НИИ и вузов. Координацию научных исследований в области здравоохранения осуществляет Ученый совет МЗ РФ, в состав которого входят ведущие ученые страны, представляющие все отрасли медицинской и фармацевтической науки. Ученый совет включает около 50 секций по различным разделам медицинской науки, в том числе секцию по фармации.

До 50-х гг. в СССР не было единого центра, координирующего деятельность НИИ и учебных институтов фармацевтического профиля. В 1957 г. Пленум Всесоюзного научного общества фармацевтов принял решение о создании союзной проблемной комиссии по фармации «Основы развития фармации и изыскание новых способов изготовления лекарств и методов их анализа». Председателем ее был назначен заслуженный деятель науки РСФСР проф. П.Л. Сенов. На разных этапах существования проблемная комиссия находилась в подчинении АМН СССР, Совета по координации НИР, Научно-технического совета и Ученого медицинского совета МЗ СССР. С декабря 1970 г. она была переименована в союзную проблемную комиссию №35 «Фармация» при отделении медико-биологических наук АМН СССР. Ее председателем в 1976 г. была утверждена член-кор. АМН проф. А.И. Тснцова. В этот период комиссия объединяла научные коллективы 29 НИИ и учебных институтов (факультетов).

В связи с возрастанием роли фармацевтической науки в решении актуальных задач здравоохранения в мае 1990 г. президиум АМН СССР принял решение о создании самостоятельного Научного совета по фармации №48 при АМН СССР. Он осуществляет свою деятельность на базе головного Всесоюзного научно-исследовательского института фармации (переименованного в НИИФ), функцией которого является организационное, материальное, кадровое и финансовое обеспечение деятельности Научного совета. В состав совета входят видные ученые, возглавляющие основные направления фармацевтической науки.

До 2000 г. НИИФ совместно с Научным советом осуществлял прогнозирование, комплексное планирование, экспертизу и координацию научных исследований по фармации в РФ. В 2001 г. научно-исследовательский институт фармации был передан в структуру Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова.

В научно-исследовательских институтах и вузах есть свои проблемные комиссии по различным направлениям, в области которых осуществляется научная деятельность коллектива. В задачи внутривузовской проблемной комиссии по фармации входят планирование научной работы, рассмотрение отчетов по науке, утверждение тем докторских и кандидатских диссертаций, контроль за ходом научных исследований и внедрением их результатов в практическую деятельность аптечных и других учреждений здравоохранения, а также медицинской промышленности.

В настоящее время в России научные исследования в области фармации проводятся в трех фармацевтических академиях (Пятигорск, Санкт-Петербург, Пермь), в Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова и на 28 фармацевтических факультетах медицинских университетов и академий, а также в ряде НИИ фармацевтического и медицинского профиля.

Современная фармацевтическая наука в последние годы развивается с учетом изменившейся социально-экономической ситуации в России, обеспечивая потребности фармации и практического здравоохранения. К факторам, определяющим развитие фармацевтической науки, следует отнести прежде всего достижения смежных наук (химии, физики, биологии, медицины, экономики), а также сырьевые, материальные, финансовые, кадровые ресурсы, состояние законодательной базы, информационный потенциал.

Научные исследования в области фармации в России проводятся по 4 основным направлениям: организационно-экономические исследования, фармацевтическая технология и биофармация, фармацевтическая химия, изучение лекарственных растений. Эти направления тесно связаны между собой.

Исследования в области фармацевтической химии направлены на изыскание ЛВ синтетического и природного происхождения, разработку методов фармацевтического и биофармацевтического анализа. Основная практическая цель общих проблем фармацевтической химии — создание и обеспечение качества ЛС.

Расширение производства и номенклатуры ЛС, повышение требований к их качеству, необходимость оперативного получения результатов контроля настоятельно требуют использования современных достижений в области химии, физики, математики для развития исследований в области фармацевтического анализа. Причем результаты этих исследований чрезвычайно важны не только для теории и практики фармацевтической химии. Они совершенно необходимы для дальнейшего развития целого ряда других фармацевтических наук, т.к. невозможно вести исследования на современном уровне в области технологии лекарств, биофармации, фармакогнозии, фармакокинетики, токсикологической химии без предварительной разработки высокочувствительных, точных, быстровыполнимых, специфичных, экономичных способов анализа ЛВ и ЛФ.

Основным гарантом высокого качества ЛС при серийном производстве, обеспечения их эффективности и безопасности применения является стандартизация. Постоянное пополнение номенклатуры ЛС за счет создания отечественных и зарубежных ЛП, непрерывно возрастающие требования к качеству обусловливают необходимость постоянного совершенствования системы государственной стандартизации. Особо важное значение имеет стандартизация в нашей стране в связи с коренным реформированием экономики, переходом к рыночным отношениям. Выпуском и реализацией ЛС стали заниматься предприятия различных форм собственности, в т.ч. из отраслей, далеких от фармацевтической деятельности; возрастает поток зарубежных ЛП от малоизвестных фирм, недостаточен уровень требований НД к качеству ЛС. Все указанные и другие факторы настоятельно требуют новых подходов к оценке качества ЛС, обеспечивающих их высокую терапевтическую активность и безопасность. Вот почему стандартизация лекарственных средств — это одно из важнейших направлений фармацевтической науки.

В последние годы для подтверждения обоснованности выбора фармакопейного метода определения показателей и норм качества ЛС используется валидация. Она осуществляется при подготовке ФС (ФСП) на новые ЛС. Валидация методов фармацевтического анализа была впервые регламентирована фармакопеей США 24-го издания и Европейской фармакопеей 2000 е ОФС «Валидация фармакопейных методов» будет включена в очередное издание фармакопеи Российской Феде- ршю;. Основная цель валидации — разработка новых, совершенствование и унификация существующих способов контро- л ^ Л С на основе выбора оптимальных условий использования аналитического метода для стандартизации ЛВ и ЛФ

**Таки**м образом, наряду с созданием новых ЛС не менее важным направлением развития фармацевтической химии яв- глгтгя разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих способов контроля качества ЛС на ветх этапах разработки, производства и обращения. Созданные на основе современных методов способы анализа ЛС являются основой для установления норм качества и стандартизации, обеспечивающей терапевтическую активность и безгласность ЛС. Перспективным современным направлением является разработка методик анализа ЛВ в биологических объектах, необходимых для проведения биофармацевтических и фармакокинетических исследований, судебно-химичес- кой и наркологической экспертизы.

6 Современные проблемы фармацевтической химии

Основными проблемами фармацевтической химии являются:

* создание и исследование новых лекарственных средств;
* разработка способов фармацевтического и биофармацевтического анализа.

Создание и исследование новых ЛС. Несмотря на огромный арсенал имеющихся ЛС, проблема изыскания новых высокоэффективных ЛВ остается актуальной.

Роль ЛС непрерывно растет в современной медицине. Это вызвано целым рядом причин, главными из которых являются:

* ряд тяжелых заболеваний еще не излечивается ЛС;
* длительное применение ряда ЛС формирует толерантные патологии, для борьбы с которыми необходимы новые ЛС с иным механизмом действия;
* процессы эволюции микроорганизмов приводят к возникновению новых заболеваний, для лечения которых нужны эффективные ЛС;
* некоторые из применяемых ЛВ вызывают побочные эффекты, в связи с чем необходимо создавать более безопасные ЛС.

Создание каждого нового оригинального ЛВ является результатом развития фундаментальных знаний и достижений медицинских, биологических, химических и других наук, проведения напряженных экспериментальных исследований, вложения крупных материальных затрат. Успехи современной фармакотерапии явились следствием глубоких теоретических исследований первичных механизмов гомеостаза, молекулярных основ патологических процессов, открытия и изучения физиологически активных соединений (гормоны, медиаторы, простагландины и др.). Получению новых химиотера- певтических средств способствовали достижения в изучении первичных механизмов инфекционных процессов и биохимии микроорганизмов. Создание новых ЛВ оказалось возможным на основе достижений в области органической и фармацевтической химии, использования комплекса физико-химических методов, проведения технологических, биотехно- яогических, биофармацевтических и других исследований синтетических и природных соединений.

Будущее фармацевтической химии связано с запросами медицины и дальнейшим прогрессом исследований во всех указанных направлениях. Это создаст предпосылки для открытия новых направлений фармакотерапии, получения более физиологичных, безвредных ЛС как с помощью химического или микробиологического синтеза, так и путем выделения БАВ из растительного или животного сырья. Приоритетны разработки в области получения инсулина, гормонов роста, препаратов для лечения СПИДа, алкоголизма, получения моноклональных тел. Активные исследования ведутся в области создания новых сердечно-сосудистых, противовоспалительных, диуретических, нейролептических, антиаллергических средств, им- муномодуляторов, а также полусинтетических антибиотиков, цефалоспоринов и гибридных антибиотиков. Наиболее перспективно создание ЛВ на основе исследования природных пептидов, полимеров, полисахаридов, гормонов, ферментов и других БАВ. Чрезвычайно важны выявление новых фармакофоров и целенаправленный синтез поколений ЛВ на основе еще не исследованных ароматических и гетероциклических соединений, родственных биологическим системам организма.

Получение новых синтетических ЛВ практически безгранично, так как число синтезируемых соединений возрастает с увеличением их молекулярной массы. Например, количество даже наиболее простейших соединений углерода с водородом с относительной молекулярной массой 412 превышает 4 млрд веществ.

В последние годы изменился подход к процессу создания и исследования синтетических ЛВ. От чисто эмпирического метода «проб и ошибок» исследователи все больше переходят к использованию математических методов планирования II обработки результатов экспериментов, применению современных физико-химических методов. Такой подход открыва- ;т широкие возможности прогнозирования вероятных видов биологической активности синтезированных веществ, сотления сроков создания новых ЛС. В перспективе все большее значение будет приобретать создание и накопление лунных для ЭВМ, а также использование ЭВМ для установления зависимости между химическим строением и фармацевтическим действием синтезируемых веществ. В конечном счете эти работы должны привести к созданию общей теории направленного конструирования эффективных ЛВ, родственных системам организма человека.

Создание новых ЛС растительного и животного происхождения складывается из таких основных факторов, как поиск новых видов высших растений, исследование органов и тканей животных или других организмов, установление биологической активности содержащихся в них химических веществ.

Немаловажное значение имеют также изучение новых источников получения ЛВ, широкое использование для их производства отходов химической, пищевой, деревообрабатывающей и других отраслей промышленности. Это направление имеет непосредственную связь с экономикой химико-фармацевтической промышленности и будет способствовать снижению стоимости ЛС. Особенно перспективно использование для создания ЛВ современных методов биотехнологии и генной инженерии, которые находят все более широкое применение в химико-фармацевтической промышленности.

Таким образом, современная номенклатура ЛС в различных фармакотерапевтических группах требует дальнейшего расширения. Создаваемые новые ЛС только в том случае являются перспективными, если по свое!! эффективности и безопасности они превосходят существующие, а по качеству соответствуют мировым требованиям. В решении этой проблемы важная роль принадлежит специалистам в области фармацевтической химии, которая отражает общественно-медицинскую значимость этой науки. Наиболее широко с участием химиков, биотехнологов, фармакологов и клиницистов комплексные исследования в области создания новых высокоэффективных ЛС ведутся в рамках подпрограммы 071 «Создание новых ЛС методами химического и биологического синтеза».

Наряду с традиционными работами по скринингу БАВ, необходимость продолжения которых очевидна, все больший удельный вес приобретают исследования по направленному синтезу новых Л В. Такие работы базируются на изучении механизма фармакокинетики и метаболизма ЛС; выявлении роли эндогенных соединений в биохимических процессах, определяющих тот или иной вид физиологической активности; исследовании возможных путей ингибирования или активации ферментных систем. Важнейшей основой создания новых Л С является модификация молекул известных Л В или природных БАВ, а также эндогенных соединений с учетом их структурных особенностей и, в частности, введение «фармако- форных» групп, разработка пролекарств. При разработке ЛВ необходимо достигать повышения биодоступности и избирательности, регулирования продолжительности действия путем создания транспортных систем в организме. Для направленного синтеза необходимо выявлять корреляционную зависимость между химической структурой, физико-химически- ми свойствами и биологической активностью соединений, используя для конструирования ЛВ компьютерную технику.

За последние годы существенно изменилась структура заболеваний и эпидемиологическая обстановка, в высокоразвитых странах увеличилась средняя продолжительность жизни населения, повысился уровень заболеваемости среди людей пожилого возраста. Указанные факторы определили новые направления поиска ЛС. Возникла необходимость расширения номенклатуры ЛП для лечения различных видов психоневрологических заболеваний (паркинсонизм, депрессия, расстройство сна), сердечно-сосудистых (атеросклероз, артериальная гипертензия, ИБС, нарушения сердечного ритма), болезней опорно-двигательного аппарата (артриты, заболевания позвоночника), заболеваний легких (бронхиты, бронхиальная астма). Эффективные ЛС для лечения указанных болезней могут существенно повлиять на качество жизни и значительно продлить активный период жизни людей, в т.ч. пожилого возраста. Причем основным подходом в этом направлении является поиск мягкодействующих ЛС, не вызывающих резких изменений основных функций организма, проявляющих лечебный эффект за счет влияния на метаболические звенья патогенеза болезни.

Основными направлениями поиска новых и модернизации имеющихся жизненно необходимых ЛС являются:

* синтез биорегуляторов и метаболитов энергетического и пластического обмена;
* выявление потенциальных Л В в ходе скрининга новых продуктов химического синтеза;
* синтез соединений с программируемыми свойствами (модифицирование структуры в известных рядах ЛВ, ресинмез природных фитосубстанций, компьютерный поиск БАВ);
* стереоселективный синтез эутомеров и наиболее активных конформаций социально значимых ЛВ.

Разработка способов фармацевтического и биофармацевтического анализа. Решение этой важной проблемы возможно только на основе проведения фундаментальных теоретических исследований физических и химических свойств ЛВ с широким применением современных химических и физико-химических методов. Использование этих методов должно охватывать весь процесс от создания новых ЛВ до контроля качества конечного продукта производства. Необходима также разработка новой и усовершенствованной нормативной документации на ЛВ и ЛФ, отражающей требования к их качеству и обеспечивающей стандартизацию.

На основе научного анализа методом экспертных оценок выявлены наиболее перспективные направления исследований в области фармацевтического анализа. Важное место в этих исследованиях будут занимать работы по повышению точности анализа, его специфичности и чувствительности, стремление анализировать очень малые количества ЛВ, в том числе в одной дозе, а также выполнять анализ автоматически и в короткие сроки. Несомненное значение приобретает снижение трудоемкости и повышение экономичности методик анализа. Перспективна разработка унифицированных методик анализа групп Л В, объединенных родством химической структуры на основе использования физико-химических методов. Унификация создает большие возможности повышения производительности труда химика-аналитика.

В ближайшие годы сохранят свое значение химические титриметрические методы, имеющие ряд положительных сторон, в частности высокую точность определений. Необходимо также внедрять в фармацевтический анализ такие новые титриметрические методы, какбезбюреточное и безындикаторное титрование, диэлектрометрическое, биамперометриче- ское и другие типы титрования в сочетании с потенциометрией, в том числе в двухфазных и трехфазных системах.

В химическом анализе в последние годы используют волоконно-оптические сенсоры (без индикаторов, флуоресцентные, хемилюминесцентные, биосенсоры). Они дают возможность дистанционного изучения процессов, позволяют определять концентрацию без нарушения состояния пробы, стоимость их сравнительно невелика. Дальнейшее развитие получат в фармацевтическом анализе кинетические методы, отличающиеся высокой чувствительностью как при испытании — количественном определении.

Получат развитие различные модификации этих методов, например разностная спектроскопия - дифференциальной и производной спектрофотометрии. В области хроматографии наряду с газожидкостной (ГЖХ) все больший приоритет приобретает высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).

Доброкачественность получаемых ЛВ зависит от степени чистоты исходных продуктов, соблюдения технологического режима и т.д. Поэтому важным направлением исследований в области фармацевтического анализа является разработка способов контроля качества исходных и промежуточных продуктов получения ЛВ (постадийный контроль производства). Это направление вытекает из требований, которые предъявляют к производству ЛС правила СМР. В заводских контрольно-аналитических лабораториях будут развиваться автоматические методы анализа. Значительные возможности в этом отношении открывает использование автоматизированных проточно-инжекционных систем для постадийного контроля, а также ГЖХ и ВЭЖХ для посерийного контроля ГЛС. Сделан новый шаг на пути полной автоматизации всех операций выполнения анализа, в основе которого лежит использование лабораторных роботов. Робототехника нашла уже широкое использование в зарубежных лабораториях, особенно для осуществления пробоотбора и других вспомогательных операций.

Дальнейшего совершенствования потребуют способы анализа готовых, в том числе многокомпонентных ЛФ, включая аэрозоли, глазные пленки, многослойные таблетки, спансулы. С этой целью широкое применение получат гибридные методы, основанные на сочетании хроматографии с оптическими, электрохимическими и другими методами. Не потеряет своего значения экспресс-анализ ЛФ индивидуального изготовления, однако здесь на смену химическим методам все шире будут приходить физико-химические. Внедрение простых и достаточно точных методик рефрактометрического, ин- терферометрического, поляриметрического, люминесцентного, фотоколориметрического анализа и других методов позволяет повысить объективность и ускорить оценку качества ЛФ, изготавливаемых в аптеках. Разработка таких методик приобретает большую актуальность в связи с возникшей в последние годы проблемой борьбы с фальсификацией ЛС. Наряду с законодательными и правовыми нормами совершенно необходимо усиление контроля за качеством ЛС отечественного и зарубежного производства, в т.ч. экспресс-методами.

Чрезвычайно важным направлением является использование различных методов фармацевтического анализа для исследования химических процессов, происходящих при хранении ЛС. Познание этих процессов дает возможность решать такие актуальные проблемы, как стабилизация ЛВ и ЛФ, разработка научно обоснованных условий хранения ЛС. Практическая целесообразность таких исследований подтверждается их экономической значимостью.

В задачу биофармацевтического анализа входит разработка способов определения не только ЛВ, но и их метаболитов в биологических жидкостях и тканях организма. Для решения проблем биофармации и фармакокинетики необходимы точные и чувствительные физико-химические методы анализа ЛВ в биологических тканях и жидкостях. Разработка таких методик входит в круг задач специалистов, работающих в области фармацевтического и токсикологического анализа.

Дальнейшее развитие фармацевтического и биофармацевтического анализа тесно связано с применением математических методов для оптимизации способов контроля качества ЛС. В различных областях фармации уже используют теорию информации, а также такие математические методы, как симплексная оптимизация, линейное, нелинейное, численное программирование, многофакторный эксперимент, теория распознавания образов, различные экспертные системы.

Математические методы планирования эксперимента позволяют формализовать процедуру исследования той или иной системы и получить в итоге ее математическую модель в виде уравнения регрессии, которое включает все наиболее существенные факторы. В результате достигается оптимизация всего процесса и устанавливается наиболее вероятный механизм его функционирования.

Все чаще современные методы анализа сочетают с применением электронно-вычислительной техники. Это привело к возникновению на стыке аналитической химии и математики новой науки — хемометрики. Она основана на широком использовании методов математической статистики и теории информации, применении ЭВМ и компьютеров на различных стадиях выбора метода анализа, его оптимизации, обработки и интерпретации результатов.

Весьма показательной характеристикой состояния исследований в области фармацевтического анализа является относительная частота применения различных методов. По данным на 2000 г., в России наблюдалась тенденция к снижению использования химических методов (7,7%, включая термохимию). Такой же процент использования методов ИК-спектроскопии и УФ-спектрофотометрии. Наибольшее число исследований (54%) выполнено с использованием хроматографических методов, особенно ВЭЖХ(33%). На долю других методов приходится 23% выполненных работ. Практически аналогична ситуация с частотой применения методов анализа ЛС за рубежом. Следовательно, и в России, и за рубежом наблюдается стабильная тенденция к расширению использования хроматографических (особенно ВЭЖХ) и абсорбционных методов для совершенствования и унификации методов анализа ЛС.

Сопоставление направленности научных исследований и разработок, проводимых в России и в мировой фармацевтической науке, позволяет сделать заключение, что российские ученые работают над аналогичными проблемами на современном уровне. По некоторым научным проблемам результаты исследований отечественных ученых опережают мировую науку, что подтверждается патентами на изобретения и результатами внедрения в практику.

Наиболее приоритетными научными направлениями в области фармацевтической химии на ближайшие 5-10 лет являются: синтез эффективных БАВ химическими, микробиологическими и генно-инженерными методами; исследование БАВ, содержащихся в растительном и животном сырье, и получение из них ЛС; разработка и совершенствование способов анализа ЛВ с учетом современных требований к их качеству; создание высокоэффективных методик контроля ЛС с использованием современных физико-химических и биологических методов, которые позволят повысить качество исследуемых ЛС, обосновать условия хранения и сроки годности; исследования в области стандартизации и совершенствования НД путем включения новых методик в ФС, ФСП, методические рекомендации для практических работников; разработка и совершенствование способов химико-токсикологического и биофармацевтического анализа.

Таким образом, основу методологии фармацевтической химии составляет комплекс физических, химических, физи- ко-химических, биологических и биофармацевтических методов. Они используются при решении современных проблем фармацевтической химии.