

Логинова Н.В.
Полозов Г.И.

**ВВЕДЕНИЕ
В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ
ХИМИЮ**

Учебное пособие

Логинова Н.В., Полозов Г.И. Введение в фармацевтическую химию [Электронный ресурс] — Электрон. текст. дан. (968 Кб). — Мн.: «Электронная книга БГУ», 2004. — Режим доступа: <http://anubis.bsu.by/publications/elresources/Chemistry/Loginova.pdf> . — Электрон. версия печ. публикации, 2003. — PDF формат, версия 1.4 . — Систем. требования: Adobe Acrobat 5.0 и выше.

МИНСК

«Электронная книга БГУ»

2004

© Логинова Н.В., Полозов Г.И., 2003

© Научно-методический центр

«Электронная книга БГУ», 2004

www.elbook.bsu.by

elbook@bsu.by

Н. В. Логинова
Г. И. Полозов

ВВЕДЕНИЕ
В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ
ХИМИЮ

Минск
БГУ
2002

УДК 615.40:54(075.8)

ББК 35.66я73

Л69

Рецензенты:

кафедра фармакологии Минского государственного медицинского университета (зав. кафедрой д-р мед. наук, проф. *Б. В. Дубовик*); гл. науч. сотр. Института биоорганической химии НАН Беларуси, д-р хим. наук *М. А. Кисель*

Логинова Н. В.

Л69

Введение в фармацевтическую химию: Учеб. пособие / Н. В. Логинова, Г. И. Полозов. – Мн.: БГУ, 2003. – 250 с.
ISBN 985-445-823-7.

В пособии рассмотрены основные положения и правила контроля качества лекарственных средств в процессе их разработки и производства, изложены общие принципы оценки качества лекарственных форм и требования к условиям их хранения, а также приведены данные об исследованиях в области разработки новых лекарственных средств и тенденциях развития фармацевтической промышленности. Включен раздел, посвященный основным физико-химическим аспектам препаративной фармацевтической химии. Пособие может служить современным дополнением к учебникам по фармацевтической химии.

Для студентов химико-фармацевтических специальностей высших учебных заведений.

УДК 615.40:54(075.8)

ББК 35.66я73

ISBN 985-445-823-7

© Логинова Н. В.,
Полозов Г. И., 2003
© БГУ, 2003

ПРЕДИСЛОВИЕ

Курс фармацевтической химии принадлежит к основным курсам в комплексе химических и медико-биологических дисциплин, призванных обеспечить подготовку специалистов-химиков в области поиска и исследования лекарственных средств. Он базируется на знании студентами основ неорганической, органической, аналитической химии, биохимии и других дисциплин. Курс традиционно подразделяется на общую фармацевтическую химию, фармацевтическую химию неорганических и органических лекарственных средств. В соответствии с этим его программа состоит из трех частей.

Представление о предмете, проблемах, перспективах и направлениях развития фармацевтической химии дается в первой части курса (см. прил. 1). Кроме того, рассматриваются основные положения и правила контроля за качеством лекарственных средств в процессе их разработки и производства, излагаются общие принципы оценки качества лекарственных форм и требования к условиям их хранения, а также характеризуются физические и химические процессы, происходящие при хранении лекарственных средств, и указываются пути повышения их стабильности. Обращается внимание на особенности использования современных методов разделения, очистки и установления структуры лекарственных веществ.

Однако содержание курса «Фармацевтическая химия» на химическом факультете университета имеет некоторые особенности, отличающие его от типовой программы, принятой в медико-фармацевтических учебных заведениях. Он предусматривает не только изучение физико-химических свойств лекарственных веществ и медицинских материалов, знакомство с использованием стандартных методик, описанных в Государственной Фармакопее, но и изучение особенностей химических процессов их получения, поскольку *учебный процесс нацелен прежде всего на подготовку специалистов в области синтеза и анализа лекарственных веществ*. В связи с этим программа курса содержит раздел, посвященный основным физико-химическим аспектам препаративной фармацевтической химии. В нем рассматриваются общие принципы использования растворителей для получения лекарственных средств, современные представления о закономерностях об-

разования твердой фазы в растворе, физико-химические аспекты получения полиморфных модификаций лекарственных веществ и фармацевтическое значение полиморфизма, а также физико-химические принципы применения сочетаний компонентов в лекарственных средствах и проблемы несовместимости лекарственных веществ.

Учебная литература по фармацевтической химии (учебники, руководства по лабораторным и практическим занятиям, пособия, содержащие сведения по различным вопросам программы, справочники) не полностью удовлетворяют потребности студентов химического факультета, изучающих эту дисциплину. В учебниках нередко отсутствуют сведения по некоторым вопросам программы данного курса, а форма и последовательность изложения материала не соответствуют действующей программе. В них недостаточно отражается содержание тех разделов или вопросов программы, которые учитывают профессиональную ориентацию студентов специализации «Химия лекарственных препаратов». Наконец, поскольку основные учебники по данной дисциплине издавались и переиздавались в 1980-х или в начале 1990-х годов, в них отсутствует информация о новых достижениях науки.

В связи с этим для эффективного проведения учебного процесса возникла острая необходимость в пособиях, дополняющих учебники по фармацевтической химии информацией по различным разделам программы с учетом особенностей указанной выше специализации, а также современными сведениями о состоянии исследований в области разработки новых лекарственных средств и тенденциях развития фармацевтической промышленности. Данное пособие может служить современным дополнением к учебникам по общей фармацевтической химии.

Кроме того, пособие такого типа позволит существенно сократить аудиторную нагрузку студентов за счет перенесения центра тяжести с аудиторных занятий на самостоятельную работу, что актуально для реализации многоуровневой системы университетского образования. Используя данное пособие и ориентируясь на программу (см. [прил. 1](#)), студенты могут освоить те разделы курса, которые были опущены или сокращены в лекциях. Для самостоятельной работы приводится основная и дополнительная литература, причем в качестве дополнительной предлагается также научная литература на английском языке. Наряду с учебными пособиями по фармацевтической химии список литературы включает справочные издания, которые содержат обширную информацию о лекарственных средствах и могут существенным образом дополнить учебники при изучении данного курса.

Поскольку в учебном курсе рассматриваются проблемы, находящиеся в пограничных областях различных наук, в пособии приводится словарь, который содержит основные термины и понятия фармакологии и медицины (см. прил. 2), необходимые для изучения фармацевтической химии. В пособии авторы использовали преимущественно определения Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), включенные в фармакологические учебники, справочные издания.

Авторы приносят глубокую благодарность главному научному сотруднику Института биоорганической химии НАН Беларуси доктору химических наук М. А. Киселю и кафедре фармакологии Минского государственного медицинского университета (зав. кафедрой доктор медицинских наук, профессор Б. В. Дубовик) за рецензирование рукописи и полезные советы.

Авторы

ВВЕДЕНИЕ

ПРЕДМЕТ И СОДЕРЖАНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ, ЕЕ СВЯЗЬ С ДРУГИМИ НАУКАМИ

Фармацевтическая химия (ФХ) изучает источники и способы получения природных и синтетических лекарственных соединений, исследует их строение, физические и химические свойства, а также взаимосвязь химической структуры вещества и его биологической и фармакологической активности («структура – функция»). Фармацевтическая химия разрабатывает способы контроля качества лекарственных средств, условия их хранения и транспортировки с целью повысить их стабильность и сроки хранения.

Для ФХ, как и для любой другой научной дисциплины, большое значение имеет используемая терминология. Обмен информацией, результатами научной и практической деятельности в этой области часто затрудняется из-за одновременного применения старых и новых терминов. Одна из попыток решить эту проблему была предпринята еще в 1980 г. за счет введения в действие Терминологического словаря. Он включает термины и раскрывает смысловое содержание основных понятий ФХ и клинической фармакологии. В этой системе одним из главных понятий является *лекарственное средство* (ЛС). Однако сложный и многофакторный путь поиска и разработки ЛС обусловил необходимость введения термина *фармакологическое средство*, предшествующего ЛС.

Фармакологическое средство – вещество (или смесь веществ) природного или синтетического происхождения с установленной фармакологической активностью, которое является объектом клинических испытаний. Название «лекарственное средство» оно получает лишь после проведения клинических испытаний с положительными результатами и после утверждения к применению соответствующими комитетами Минздрава.

Лекарственное средство – фармакологическое средство, разрешенное для применения уполномоченным на это государственным органом в целях лечения, предупреждения или диагностики заболеваний человека и животных. В связи с этим не рекомендуется пользоваться употреблявшимися ранее терминами «лекарство», «лечебное средство», «медикамент» и др. Некорректным является и определение ЛС, приведенное в БСЭ (Т. 14. С. 278): «Лекарст-

ва – это вещества, применяемые для лечения и предупреждения заболеваний». Среди наиболее важных классов ЛС можно назвать антибиотики, витамины, алкалоиды, гормональные ЛС стероидной и полипептидной природы и др.

Лекарственные средства не только многочисленны, но и неоднородны. Они могут находиться в различном агрегатном состоянии (жидком, твердом, газообразном), иметь минеральную или органическую природу, растительное или животное происхождение. К ним относятся лекарственные вещества и лекарственное растительное сырье.

Лекарственное вещество (ЛВ) – индивидуальное химическое соединение, полученное синтетически или выделенное из лекарственного сырья и используемое в качестве ЛС. *Следует подчеркнуть, что к ЛС относятся только синтетические соединения или подвергнутые специальной обработке объекты природного происхождения.* Некоторые виды сырья становятся ЛС после элементарной обработки. Так, многие растения измельчают после сушивания. Но основная часть сырья требует сложной обработки.

Различные способы применения, многочисленные требования к качеству, необходимость в продлении действия ЛС и другие факторы привели к тому, что для практического использования им стали придавать разнообразную форму. *Лекарственная форма (ЛФ)* – удобное для применения ЛС состояние, специально придаваемое ему для достижения необходимого терапевтического действия (таблетки, порошки, капсулы, драже, пилюли, растворы, мази, гели, аэрозоли и т. д.).

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

Различают следующие ЛП: *галеновы*; *неогаленовы (или новогаленовы)*, которые в отличие от галеновых биологически стандартизированные (см. о них подробнее в следующем разделе); *продолжительного действия*, или *дьюрантные* (обладающие более продолжительным терапевтическим действием); *радиоактивные*, или *радиофармацевтические* (содержащие радиоактивные изотопы элементов для диагностики и лучевой терапии); *стандартные* – веще-

ства с точно измеренными физическими, химическими, биологическими параметрами, предназначенные для оценки биоэквивалентности ЛС.

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

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

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

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

Среди ЛП можно выделить используемые для профилактики заболеваний или дисфункций следующие *профилактические средства*: вакцины, сыворотки, антималярийные ЛП, иммуномодуляторы, антиоксиданты, гормоны, витамины и микроэлементы, ферментные и иммунные диагностические средства и др.

Еще одну группу составляют ЛП, рекомендуемые здоровым

людям: контрацептивы, транквилизаторы, снотворные, тонизирующие, стимулирующие пищеварение и т. д.

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

К лекарственным препаратам предъявляются определенные требования, согласно которым он должен сочетать в себе три обязательных качества: *специфичность*, *эффективность* и *безвредность*. В идеальном случае для каждого заболевания должно быть свое ЛС, которое предохраняет человека от данного заболевания, либо исцеляет от него, либо облегчает его течение, оставаясь совершенно безопасным для организма. Естественно, что найти такой ЛП трудно, скорее всего невозможно, поэтому осуществляется постоянный поиск новых и усовершенствование известных ЛС. Поиск часто затрудняется вследствие отсутствия подходящих моделей данного заболевания у животных или же недостаточной эффективности ЛП применительно к человеку.

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

О специфичности фармацевтической химии, ее месте среди таких наук о жизни, как фармакология, биологическая химия, биоорганическая химия, медицинская химия, можно составить представление на основании определений, взятых из соответствующих учебников.

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

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

На основании вышеприведенных определений можно сделать вывод, что и биологическая, и биоорганическая химия важны для

понимания механизма действия ЛС, но никоим образом не претендуют на решение проблемы их создания и исследования свойств.

Иначе обстоит дело с определениями предмета исследований таких научных областей, как фармакология и фармацевтическая химия.

Фармакология (от греч. *pharmakon* – лекарство и *logos* – учение) – наука о взаимодействии лекарственных веществ с организмом и о путях изыскания новых лекарственных средств. Основными разделами фармакологии являются *фармакодинамика* и *фармакокинетика*.

Фармацевтическая химия – наука, базируясь на общих законах химических наук, изучает способы получения, строение, физические и химические свойства ЛВ, а также связь между их химической структурой и действием на организм, методы контроля качества ЛС и изменения, происходящие при их хранении.

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

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

С другой стороны, дальнейшее развитие и успехи ФХ невозможны без широкого использования физики, математики, химии: это физические и математические методы исследования ЛС и продуктов их превращения в организме, компьютерные подходы к поиску и анализу новых, более эффективных и безопасных ЛС, новые синтетические методы и т. д.

Таким образом, ФХ находится в тесном контакте со многими научными дисциплинами, что, как известно, является залогом успешного развития любой науки.

В 1990-е годы быстрыми темпами развивается *медицинская химия*, которая сформировалась как самостоятельная наука к 1970-м годам. Предметом медицинской химии являются открытие, разра-

ботка и идентификация физиологически активных веществ, выявление взаимосвязи между химической структурой и физиологической активностью и, наконец, решение обратной задачи: конструирование необходимых структур, обладающих заданным свойством (drug design). Основной акцент делается на ЛВ, но интересы медицинской химии не ограничиваются только этим, а включают биологически активные вещества (БАВ). Предметом медицинской химии является также изучение, идентификация и синтез продуктов метаболизма ЛВ и родственных соединений.

Следует обратить внимание на то, что в настоящее время существуют две научные дисциплины, носящие на русском языке название «медицинская химия». Медицинская химия, соответствующая зарубежному термину *medical chemistry*, представляет собой раздел медицины, поскольку одними из основных предметов ее исследований являются биохимия патологических состояний и разработка различных аналитических методов, используемых в диагностических целях. Медицинская химия, соответствующая зарубежному термину *medicinal chemistry* (от слова *medicine* – лекарство), – междисциплинарная наука, которая находится на стыке органической и неорганической химии с биохимией, биоорганической и био-неорганической химией и фармакологией.

В зарубежной литературе иногда встречается точка зрения на медицинскую химию как на новую область науки, пришедшую на смену ФХ и названную так потому, что первооткрывателями ЛС часто были фармацевты. Однако в странах СНГ фармацевтическая химия существует как самостоятельная дисциплина. Кроме того, эти области науки имеют собственные системы понятий и определений, что также свойственно самостоятельным дисциплинам. Терминологическая же путаница из-за того, что две разные дисциплины имеют одно название на русском языке («медицинская химия»), может в значительной степени осложнять целенаправленное развитие дисциплины, эквивалентной «*medicinal chemistry*».

КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОЧЕРК О РАЗВИТИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Фармация зародилась в глубокой древности и оказала огромное влияние на формирование медицины, химии и других наук. В те времена, естественно, господствовал чисто эмпирический, основанный на многовековых наблюдениях подход к ЛС. В качестве источника ЛП использовали готовое растительное или животное сырье для нанесения на раны, приема внутрь. Нередко лече-

ние сопровождалось молитвами, ритуальными действиями, танцами. На протяжении тысячелетий были испытаны многие растения, минералы, ткани животных для изготовления порошков, отваров, мазей, настоев и т. д. Древнеримский врач Клавдий Гален (II в.) считал, что в растениях, кроме основной массы-балласта, содержится еще «действующее начало» (по современному определению, БАВ – биологически активное вещество), которое имеет повышенное сродство к влаге. Поэтому он рекомендовал перед приготовлением ЛС лекарственные растения сначала высушить, а затем поместить их в воду. В отличие от основной массы растения (клетчатки, белка), эти высокоактивные химические соединения за редким исключением хорошо растворимы в воде и более эффективно извлекаются из высушенного растительного сырья. Приготовление настоев и отваров – это, собственно, и есть изобретение Галена. Он описал более 300 ЛС в виде *отваров, настоев*, полученных из естественных соединений растительного и животного происхождения. Многие из *галеновых препаратов* не потеряли своего значения и в настоящее время, хотя теперь их готовят несколько иначе, и такие изменения научно обоснованы.

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

В эпоху Возрождения (XV–XVI вв.) на смену алхимии пришла *иатрохимия* (лечебная химия), стремившаяся поставить химию на

службу медицине. Ее основатель, швейцарский врач и химик Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм, известный под псевдонимом Парацельс, целью химии считал защиту здоровья с помощью ЛС. Он впервые высказал мысль, что все процессы в организме являются сложными химическими превращениями; исследовал действие на организм многих веществ минерального и растительного происхождения, усовершенствовал ряд приборов для анализа. Парацельс считал себя оппонентом Галена в области теории медицины, а также и в практической сфере получения новых ЛФ. В отличие от Галена, он полагал, что для извлечения действующих начал лекарственных растений необходима более интенсивная и многократная обработка сырья различными растворителями. В результате этой обработки получается извлечение – *эссенция*, но только пятое извлечение – *«квинтэссенция»* (от лат. quinta – пятая) содержит искомое ЛВ. *Экстракты и настойки*, способ приготовления которых изобрел Парацельс, до сих пор получают путем повторного извлечения действующих начал в специальных приборах. (*В настоящее время к галеновым ЛП относят не только настои и отвары, но и настойки, сухие и жидкие экстракты, сиропы, препараты, примочки, мази, линименты и другие, изготавливаемые путем водного или неводного извлечения действующих начал без отделения или с частичным отделением сопутствующих балластных веществ.*) Парацельс по праву считается основоположником ФХ и фармацевтического анализа. За 100 лет иатрохимии наука обогатилась большим количеством фактов и открытий, чем алхимия за 1000 лет.

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

В XIX в. существенно усовершенствованы методы химического анализа, что дало начало поиску в известных растениях активных ингредиентов, ответственных за лечебные свойства (были выделены *хинин, морфин* и др.). Во второй половине XIX в. благодаря созданию структурной теории, а также исследованиям многих химиков-органиков началось бурное развитие органической химии, что существенным образом отразилось на области синтеза ЛВ: появились чисто синтетические ЛС, например: *хлораль*, применяемый с 1869 г. в качестве седативного и успокаивающего средства; *салици-*

ловая кислота, используемая как обезболивающее средство. К концу XIX в. синтез ЛС приобрел уже промышленные масштабы. В 1888 г. фирма Байера выпустила эффективное жаропонижающее средство *фенацетин*, а в 1899 г. – известное противовоспалительное ЛС *аспирин*.

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

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

Русский врач Д. Л. Романовский в 1891 г. изложил *основной принцип химиотерапии*: идеальное лекарство – вещество, которое наносит больному наименьший вред, но в то же время максимально разрушает причину заболевания.

Дальнейшее развитие ФХ связано с именами П. Эрлиха, А. Байера, А. Флеминга (пенициллин, 1928 г.), Г. Домагка (сульфаниламиды, 1935 г.) и многих других.

В 1910 г. немецкий ученый П. Эрлих синтезировал *сальварсан* (первое эффективное средство против сифилиса). Это обусловило возникновение *концепции химиотерапии*: не просто возможность использовать химические вещества для лечения патологий (болезней), но необходимость модификаций структур предполагаемых лекарственных соединений с тем, чтобы максимально эффективно воздействовать на пораженный орган. П. Эрлих разработал также *теорию рецепторов* и структурных изменений БАВ, происходящих при взаимодействии с рецептором: «*Corpora non actunt, nisi fixata*», т. е. чтобы действовать на организм, молекула вещества должна быть связана с каким-то его рецептором. Эта теория, а также концепция химиотерапии стали отправными точками в направленном поиске ЛС в ФХ, а позднее – в современной медицинской химии.

В попытках воспроизвести и улучшить природные вещества химии создали многие тысячи их аналогов за период с конца XIX в. до начала 70-х годов XX в.: были синтезированы *барбитураты* в качестве гипнотических средств, *ртутьорганические соединения*, обладающие свойствами диуретиков, *сульфамиды* – первые эффективные антибактериальные ЛС.

В конце 1930-х годов Х. У. Флори и Э. Чейн возобновили работы по *пенициллину*, найденному А. Флемингом в 1928 г., а в 1944 г. З. А. Ваксман выделил *стрептомицин*. Так была открыта эра антибиотиков.

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

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

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

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

Применение компьютерных методов в органической и фармацевтической химии привело к развитию методов расчета структуры молекул: геометрии и конформаций, зарядов и карт электронной плотности, энергии молекулярных орбиталей и т. д. Таким образом, появилась возможность количественного описания структурных особенностей даже очень сложных биомолекул. Так, еще в 70-х годах была создана методологическая основа для возникновения и использования рациональных подходов к синтезу физиологически активных веществ (*drug design* – структурные концепции конструирования ЛС).

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И ПРОМЫШЛЕННОСТЬ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Обеспечение населения ЛС для любой страны является важной социальной проблемой, а для Республики Беларусь, с учетом последствий аварии на ЧАЭС, она приобретает особую остроту. Распад СССР и централизованной системы снабжения отрицательно повлияли на состояние фармации в Республике Беларусь. Перед республикой стоит задача формирования цивилизованного фармацевтического рынка, который сможет обеспечить населению доступность высокоэффективных и безопасных ЛС как по цене, так и по их ассортименту. Пока же ЛС не хватает, они используются нерационально, цены часто слишком высоки. Потребность в импортных ЛС удовлетворяется на 20–25 %, в отечественных – на 30–35 %.

Производством ЛС занимается концерн «Белбиофарм», которому подчинены АО «Белмедпрепараты», Борисовский, Несвижский и Скидельский заводы медпрепаратов и др. Предусмотрено строительство новых заводов, техническое перевооружение действующих производств и создание новых совместных предприятий. Фармацевтическая промышленность Республики Беларусь сотрудничает со многими фармацевтическими предприятиями России, Украины, Прибалтики и с 85 ведущими фармацевтическими фирмами дальнего зарубежья. В связи с отсутствием собственного производства многих ЛС республика вынуждена закупать их за рубежом, причем около ста наименований только за валюту. Таким образом, если положение не изменится, Республика Беларусь будет вынуждена инвестировать не собственное производство, а вкладывать средства в развитие фармацевтической промышленности зарубежных государств.

Общая емкость рынка ЛС для Республики Беларусь составляет около 200 млн долларов, а на долю госбюджетного финансирования приходится более 65 %. В 1990 г. предприятия Республики Беларусь выпускали 96, а во второй половине 1990-х годов – около 300 ЛС. На долю отечественных ЛС приходится около 25 % всех поступлений; постоянно улучшается их качество. В 1996 г. завершена перерегистрация зарубежных ЛС, и с 1997 г. к применению допускаются только зарегистрированные ЛС. К концу 1990-х годов зарегистрировано более 1700 зарубежных и более 300 ЛС, производимых в Республике Беларусь.

ВОЗ для развития фармацевтической промышленности в Республике Беларусь предлагает вариант, апробированный некоторыми странами бывшего социалистического содружества. Согласно

этому варианту, производителю следует ориентироваться на *дженерические* (уже известные) ЛП. Существует республиканский перечень 274 жизненно важных дженерических ЛП, которые могут быть воспроизведены. Для этого предлагаются три этапа создания фармацевтической промышленности:

- фасовка ЛС (фирма привозит готовую продукцию и организует ее фасовку в Республике Беларусь, что дает выигрывать в цене на 10–30 %);

- после приобретения опыта фасовки расширяется помещение, ставится дополнительное оборудование, завозится субстанция и налаживается смешение, таблетирование или изготовление растворов;

- освоение синтеза субстанции и налаживание полного цикла производства ЛС; поскольку в Республике Беларусь хорошо развита химическая база, то для создания такого цикла имеются благоприятные условия.

Крупнейший производитель ЛС в Республике Беларусь – АО «Белмедпрепараты». Оно известно на фармацевтическом рынке около 70 лет; за это время номенклатура препаратов увеличилась с 36 до 180 наименований. В 1994 г. создан Научно-фармацевтический центр, который оснащен современным оборудованием, имеет опытно-технологический и производственный участки, где нарабатываются ЛП для углубленных медико-биологических и клинических испытаний. Главные направления работы центра:

- внедрение в производство дженерических ЛП, ранее не выпускавшихся в Республике Беларусь и включенных в перечень жизненно необходимых;

- создание и организация производства *брендовых* (оригинальных) ЛП на основе собственных научных разработок и предложений ученых Беларуси и России.

Благодаря этим работам в ближайшее время будет заполнена ниша *антинеопластических* ЛС путем освоения технологий производства *цитарабина, меркаптопурина, тиогуанина, циклофосфана, доксорубицина, цисплатина, противотуберкулезных, иммуномодулирующих и кардиотропных* ЛС. Разработаны ЛС нового «биотехнологического поколения» с использованием микробиологического синтеза. Создана серия уникальных *плазмозамещающих* растворов на основе радиационно-модифицированных полисахаридов: *неорондекс* и *рондферрин*. Организовано опытно-промышленное производство ряда ЛС полиненасыщенных жирных кислот микробиологического происхождения (*биен, дермарэф*), обладающих противоаллергической активностью и способностью стимулировать репаративные процессы.

Значительные успехи достигнуты в технологии получения субстанции и готовых ЛФ *инсулинов*, которые сейчас соответствуют требованиям международных стандартов.

Интенсивно ведутся работы по созданию синтетических антибиотиков на основе фторхинолонов, противовирусных ЛС на базе нуклеиновых кислот. Особый интерес представляют работы по созданию ЛС для лечения синдрома приобретенного иммунодефицита человека (СПИД).

Большое значение имеют работы по созданию технологий получения *ферментных* и *антиферментных* препаратов. Осуществлен микробиологический синтез альфа-амилазы, протеазы, ксилоназы, цуллаулазы, овомина.

Одно из ведущих предприятий страны – республиканское унитарное предприятие «Борисовский завод медицинских препаратов». На нем было освоено более 200 технологий производства ЛС, в частности оригинальные препараты на основе модифицированной целлюлозы, которые были разработаны в сотрудничестве с НИИ физико-химических проблем Белгосуниверситета. К ним относятся *поликапран* (гемостатик), *пленка с линкомицином* (антимикробный препарат), *мазь «Линкоцел»* (ранозаживляющий препарат) и др.

О достигнутых успехах фармацевтической науки и промышленности в Республике Беларусь свидетельствует ряд созданных ЛС, которые не имеют зарубежных аналогов (*неорондекс*, *рондферрин*, *овомин*, *ронасан*, *биен* и др.). Налажено производство противолейкозного ЛС *цитарабина*, а также получены опытные партии *кладрибина*, внедряются в производство *замцит* (против СПИДа) и *гепал* (применяют в гастроэнтерологии).

МИРОВОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК

По некоторым данным, фармацевтическая промышленность находится на 3–4-м месте по рентабельности. Особое место фармацевтической индустрии среди сфер предпринимательской деятельности обуславливается тем, что состояние здоровья всегда является первостепенной заботой как каждого человека в отдельности, так и общества в целом. Спрос на эффективные и безопасные ЛС постоянно растет.

Ежегодное производство ЛС к началу 1990-х годов составляло более 300 тыс. т, среди них можно выделить около 500 основных, причем производство некоторых поистине впечатляет. Так, количество кислоты ацетилсалициловой достигает 50 тыс. т в год, столько

же производится кислоты аскорбиновой, парацетамола – около 30 тыс. т, β-лактамных антибиотиков – около 16 тыс. т, сульфаниламидов – 8 тыс. т. В то же время потребность в некоторых ЛС составляет десятки килограммов или даже менее одного килограмма (например, пептидных гормонов, интерферонов и др.). Соответственно широко варьирует и стоимость ЛС: от 10 долл/кг для аспирина до 1000 долл/г и более для антиспидовых ЛС и высокоактивных пептидных гормонов. Предполагается, что стоимость мировой фармацевтической продукции к 2003 г. превысит 400 млрд долларов. Общепризнано, что ведущую роль в производстве фармацевтической продукции играют высокоразвитые страны, такие как США, ФРГ, Франция, Великобритания, Япония и др.

Функционирование фармацевтических компаний определяют два основных взаимосвязанных фактора:

- социальная необходимость;
- экономическая целесообразность.

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

Серьезная проблема возникла в связи с появлением ранее неизвестных болезней. Так, по оценкам ВОЗ, с 1975 по 1996 г. зарегистрировано более трех десятков новых болезней (например, лихорадка Эбола, ханта-вирусный легочный синдром, новый штамм холеры 0139 и др.).

Не менее тревожной является проблема мутирования вирусов и микрофлоры. В этом процессе вырабатывается резистентность к используемым в медицинской практике ЛС, что косвенным образом отражается в ежегодном обновлении номенклатуры фармацевтического рынка на 1–2 %. Так, в 1963 г. впервые были описаны случаи воспаления легких, которые не поддавались лечению ЛС группы тетрациклина. Позднее возбудители этого заболевания стали резистентны к эритромицину и линкомицину, а сейчас мультирезистентные штаммы повсеместно распространились в Европе и США.

К сожалению, стремление общества преодолеть ситуацию, связанную с изменением структуры заболеваемости населения, появлением новых болезней и общим ухудшением эпидемиологической обстановки в мире, лимитируется финансовыми ресурсами.

Поэтому встает вопрос об экономической целесообразности функционирования фармацевтических компаний. С одной стороны, существует объективный рост стоимости исследовательских и экспериментальных работ, обусловленный необходимостью использовать все более совершенное и дорогостоящее оборудование и расширять удельные выборки (на одно успешное ЛС) исследуемых веществ. С другой стороны, общество, опасаясь ошибок производителей, ограничивает развитие фармацевтической индустрии разного рода стандартами, внедрение которых приводит к повышению стоимости разработки и производства новых ЛС.

По данным Ассоциации фармацевтических производителей США, с 1977 по 1987 г. расходы на научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы (НИОКР) в фармацевтической промышленности США увеличились на 321 % по сравнению со средним ростом аналогичных расходов в других отраслях (188 %). Устойчивый рост расходов на такие работы – одна из основных тенденций в современной фармацевтической промышленности. По мнению ведущих экономистов, именно наличие финансовых ресурсов, позволяющих вести фундаментальные научные исследования, выделяет из общей массы фармацевтических фирм группу лидеров (20–30 компаний), которые способны ежегодно выводить на мировой фармацевтический рынок одно-два новых ЛС (в расчете на одну фирму).

Все более жесткая система государственного контроля безопасности ЛС является еще одним фактором, определяющим значительный рост стоимости новых ЛС. Так, в США жесткие требования стандартов Федерального управления по контролю качества фармацевтических продуктов (FDA – Food and Drug Administration) – одна из существенных причин, ограничивающих поступление на американский и мировой рынок ряда принципиально новых ЛС. Совокупность вышеуказанных факторов определяет феномен снижения чистой прибыли у некоторых ведущих фармацевтических компаний.

Не исключена ситуация, в которой создание нового ЛС будет невозможно не из-за отсутствия знаний и навыков, а из-за недостатка финансовых ресурсов. При этом учитываются затраты фармацевтической отрасли и собственный источник финансирования НИОКР (экспертные оценки определяли затраты на исследования при создании нового ЛС в 200 млн долларов и более, а общие затраты на выведение ЛС на рынок – в 500 млн долларов). Следует особо подчеркнуть, что среди других отраслей индустрии фармацевтическая промышленность финансирует расходы НИОКР из собственных ресурсов.

Фармацевтическая отрасль претерпевает значительные измене-

ния в связи с увеличением роста затрат на научно-исследовательские работы, сокращением периода патентно-защищенных продаж и наличием дженерических ЛС. Их доля на фармацевтических рынках развитых стран в настоящее время составляет от 30 до 50 %. Одной из первых реакций фармацевтической отрасли на проявляемый интерес к дженерическим ЛС явилось совершенствование научно-исследовательских работ и сокращение времени вывода новой продукции на рынок. Так, ведущие фармацевтические фирмы сократили время на разработку нового продукта с 10–12 до 8–9 лет и прогнозируют достичь уровня 5–6 лет. Тем не менее перед научно-исследовательским сектором остро встает задача поиска новых, более дешевых путей создания ЛС.

Несомненным фактором коммерческого успеха в фармацевтической отрасли является разработка новых концепций создания ЛС. Их реализация – крайне редкое событие и, как правило, возможна лишь благодаря фундаментальным изменениям в научном, производственном и сбытовом секторах фармацевтического рынка. Однако статистика последних лет свидетельствует о том, что все возрастающий объем прибыли компаний приходится на долю новых ЛС. Так, с 1976 по 1981 г. у фирм, работающих на американском рынке, на долю новых продуктов приходилось до 22 % прибыли и 28 % объемов продаж, с 1982 по 1987 г. соответственно 31 и 37 %, а с 1988 по 1993 г. – 44 и 49 %.

Характерным примером недооценки потенциала нового подхода к разработке ЛС является история создания и внедрения в лечебную практику антибиотиков (пенициллина), когда новая концепция, отвергнутая в Европе, с блеском была реализована фармацевтическими компаниями США. Это стало одной из основных причин потери компаниями Старого Света лидирующих позиций во многих областях фармацевтического бизнеса.

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

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

Этот важный этап выделения фармацевтики из химической индустрии в отдельную промышленную отрасль экономики начался с

40–50-х годов XX в. и сопровождался резким возрастанием объемов производства и сбыта фармацевтической продукции. Становление фармацевтической индустрии произошло благодаря широкому использованию *химического синтеза* для получения ЛС. А следующим, не менее важным по значению этапом развития фармацевтической отрасли стало внедрение *биотехнологий*. На их основе были созданы антибиотики, сыворотки, вакцины, ферменты. С макроэкономической точки зрения использование биотехнологий поставило фармацевтическую индустрию в ряд важнейших отраслей экономики. К концу XX в. в Европе насчитывалось около 400 биотехнологических компаний, что составляет треть от их числа в США. Более половины фармацевтических компаний созданы после 1985 г. По оценкам экспертов, объем мировой продажи биопрепаратов растет быстрее по сравнению с продажей традиционных синтетических ЛС. Так, в первой половине 90-х годов темп прироста продаж биопрепаратов оценивался в 42 % (более 8 % в год).

Появление *генной инженерии* способствовало созданию высокопродуктивных штаммов микроорганизмов-производителей, а также новых поколений антибиотиков, аминокислот и витаминов. Необходимо отметить, что внедрение *генно-инженерных технологий* требует трансформации общественного сознания и выработки новых этических норм.

Более отдаленная перспектива – *генная терапия*, которая предусматривает использование ЛП, действующих на уровне генетических изменений в клетках. Однако проблемы, связанные с высоким уровнем риска при разработке генно-инженерных продуктов, не позволяют уверенно прогнозировать использование этой концепции как базовой для преодоления кризиса инноваций в период с 2000 по 2005 г. К этим проблемам можно отнести малый процент развиваемых продуктов, доходящих до третьей фазы клинических испытаний, несовершенство соответствующей сферы законодательства, этические вопросы, а также недоверие инвесторов.

Одним из последних достижений в области технологий на фармацевтическом рынке является создание *оптически чистых хиральных ЛВ*. Данный подход оказался очень эффективным в фармакологическом и в коммерческом плане. Если в конце 1980-х годов мировые объемы продаж хиральных ЛС составляли 10–15 млрд долларов, то уже в 1994 г. рынок ЛП на основе чистых энантиомеров достиг 45 млрд долларов, а в начале XXI в., согласно прогнозу, может составить 70 млрд долларов. Однако возможность использовать данный подход ограничена перечнем субстанций с оптически активными молекулами, а также некоторыми технологическими проблемами. Так, при обычных методах разделения (диастереоизомерного, ферментативного) образуется большое количество от-

ходов; часто применяемый асимметрический синтез пока также не отвечает индустриальным экономическим требованиям.

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

На рис. 1 схематично отражены особенности развития научных и технологических воззрений в области создания ЛС.



Рис. 1. Основные направления развития научных и технологических разработок в области создания ЛС

Попытки руководства ведущих компаний сохранить устойчивые экономические показатели в условиях критического роста затрат на НИОКР и обострившейся конкуренции с компаниями, производящими дженерические ЛС, очень красноречиво отражают процесс активного слияния фармацевтических компаний, который весьма характерен для 1985–1997 гг. Вертикальная и горизонтальная консолидация в фармацевтической промышленности приводит к резкому увеличению доли мирового фармацевтического рынка, контролируемой 10 ведущими компаниями: в 80-е годы – около 35 %, в 90-е – более 40 %, а прогноз на первое десятилетие XXI в. составляет 50–60 %. Стратегия слияний достигла поставленных целей: в конце XX в. темпы роста производства мировой фармацевтической промышленности составили 15–20 % в год, а средний уровень прибыли соответствовал 18–30 %.

Каким может быть прогноз относительно возможности появления новых концепций создания ЛС? Проводимый экспертами анализ ситуации на мировом фармацевтическом рынке и научных публикаций позволяет предположить, что наиболее быстро растущими секторами фармацевтической промышленности будут биотехнологические предприятия и компании-производители хиральных ЛС. Однако, как уже было отмечено, базовые концепции создания новых ЛС, лежащие в основе этих подходов, не обеспечивают покрытия дефицита инноваций, что при усугублении напряженности в эпидемиологической сфере еще более обостряет необходимость поисков принципиально новых подходов к созданию ЛВ.

ОСНОВНЫЕ КЛАССИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Существует достаточно много видов классификации ЛС. По *характеру действия* их можно подразделить на три категории:

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

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

Для практических врачей-клиницистов более удобна *нозологическая* (от греч. *posos* – болезнь) классификация, в которой распределение ЛС по группам осуществляется в зависимости от *фармакотерапевтического действия для лечения определенных заболеваний* (сердечно-сосудистые, психотропные, желудочно-кишечные и др.). При этом в одну группу попадают различные по химическому строению ЛС. Такая классификация используется в некоторых справочниках ЛС, в частности у М. Д. Машковского, а также в учебных пособиях по фармакологии. В ФХ принята *химическая* классификация ЛС, так как она в основном позволяет распределить ЛС *по группам в соответствии с их химической природой и структурой*, хотя нередко такое деление затруднительно и во многом условно. Химическая классификация часто используется при рассмотрении материала в учебных пособиях по ФХ, а также в научных и прикладных работах для решения следующих проблем:

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

В этой системе все ЛС подразделяются на неорганические и органические, хотя таким образом не удастся избежать условного подхода. Например, имеется множество ЛС, содержащих атомы металлов, комплексные соединения и просто смеси неорганических и органических соединений (многие соли, составные ЛС и т. д.).

Отметим, что органических ЛС, как и в целом органических соединений, гораздо больше (около 90 %), чем неорганических, что вовсе не означает неперспективность неорганических ЛС.

Органические ЛС разделяют на производные алифатических, алициклических, ароматических и гетероциклических рядов, а далее – соответственно по классам: насыщенные и ненасыщенные углеводороды, галоидопроизводные, спирты, альдегиды, кетоны, кислоты и их многочисленные производные и т. д. Гетероциклические ЛС систематизируют по типу основного гетероцикла. Разумеется, такое деление не всегда позволяет четко классифицировать очень многие ЛС, которые содержат различные функциональные группы и/или гетероциклы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Все фармацевтические и парафармацевтические средства разделяются на четыре группы:

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

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

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

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

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

КОЛИЧЕСТВО, НАЗВАНИЯ, СТОИМОСТЬ, БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Количество ЛС исчисляется многими сотнями тысяч и постоянно возрастает, однако к концу 90-х годов в мире использовалось около 5000 ЛС. Следует учитывать, что многие из них снимаются с производства, так как устаревают и заменяются новыми, более эффективными и безопасными.

Фармакопеи разных стран (т. е. официальные руководства для фармацевтов, содержащие описание свойств, способов приготовления, хранения, проверки качества, доз приема, терапевтические назначения) насчитывают от 2 до 15 тыс. ЛС. С одной стороны, такое обилие ЛС в плане терапевтических возможностей облегчает работу врача, но с другой – многообразие ЛП, используемых при

лечении даже одного заболевания (с учетом их эффективности, побочных эффектов, совместимости с другими ЛС), существенно осложняет работу врачей. Поэтому еще в 1977 г. ВОЗ предложила считать основными только около 200 ЛС, которые являются эффективными, достаточно безопасными, обладают выраженным известным терапевтическим действием и могут производиться в массовом масштабе по приемлемым ценам, так как не охраняются патентным правом. С тех пор этот список неоднократно пересматривался и в него внесены незначительные изменения (около 300 ЛС).

В справочнике «Основные лекарственные средства» насчитывается около 450 ЛС; «Регистр лекарственных средств России» в 1998 г. включал около 4,5 тыс. ЛС, а в «Перечне лекарственных средств, жизненно важных для населения Республики Беларусь» указано 274 ЛС (полный перечень болезней человека, т. е. нозологических единиц, составляет около 10 тыс.). Такие перечни позволяют фармацевтической промышленности разрабатывать планы наиболее полного и целесообразного обеспечения населения ЛС, а врачам более четко ориентироваться в возможностях лечения тех или иных заболеваний.

Среди наиболее используемых ЛС первое место занимают кардиотропные средства для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы (18 %); далее – бактерицидные средства и ЛС против инфекций (17 %), среди которых ведущее место принадлежит системным антибиотикам. Можно назвать следующие активные субстанции: кислота ацетилсалициловая, кислота аскорбиновая, ампициллин, левомецетин, дигоксин, эритромицин, нитроглицерин, гепарин, тетрациклин, витамины, бисакодил, фуросемид, диазепам, резерпин, ибупрофен и многие другие.

Ежегодно фармацевтические компании синтезируют десятки тысяч новых химических соединений, которые испытываются на биологическую активность по многим параметрам. К ним относятся до 100 видов и более специфической активности (противоопухолевая, антибактериальная, противовирусная, противосудорожная, радиопротекторная, анальгетическая, ноотропная и т. д.). В среднем только одно из 10 тыс. соединений, отобранных для испытаний, доходит до потребителя в виде ЛП. В идеале такая проверка требуется для любого вновь синтезированного химического соединения (около 500 тыс. в год). По оценкам, сделанным в 2000 г., создание современного оригинального ЛП и внедрение его на рынок за рубежом занимает 8–15 лет и обходится в 300–800 млн долларов; тем не менее всегда имеется риск снятия ЛС с производства вследствие каких-то неучтенных или отдаленных эффектов. Обычная продолжительность функционирования большинства ЛП на рынках Запада – полтора года, хотя имеются ЛП «долгожители» (например, аспирин известен с 1899 г.).

Таким образом, ежегодно в мире регистрируется 50–70 оригинальных, действительно новых, более эффективных и безопасных ЛП, разработка которых требует больших затрат времени и средств. В будущем процесс обновления арсенала ЛС будет происходить, несомненно, еще более высокими темпами, учитывая прогрессирующее развитие науки.

Большинство ЛС известны под разными названиями. Число таких синонимов может достигать многих десятков и даже сотен. Например, для аспирина – 360, парацетамола – 413, кислоты аскорбиновой – более 430. Почему возникла такая ситуация?

Оригинальные, патентованные производителем ЛС в США называют *брендовыми* (от First Brand – первая фабричная марка). Согласно международным правилам, в течение этого периода ЛП является собственностью разработавшей его компании и находится под патентной защитой. Срок действия патента в США – 17 лет, в Европе – 20 лет. Другие компании могут его производить только после покупки лицензии. По истечении срока патента любая фирма, имеющая лицензию на фармацевтическое производство, может его изготавливать под своим патентованным названием. В патенте могут быть указаны изменение в технологии производства, добавки новых компонентов, использование новой ЛФ, новое применение в медицине, другой способ применения и т. д. Такие ЛС называют *дженериками*, их себестоимость по отношению к брендовому ЛС значительно ниже. Большинство фармацевтических предприятий в мире ориентируется на выпуск именно дженериков. Лекарственный препарат, которому исполнилось 15–20 лет, считается достаточно молодым (в среднем ЛП живет 50 лет). К тому же за это время становятся известны все его достоинства и побочные эффекты, прежде всего изученность таких показателей, как соотношение эффективность/безопасность, лекарственное взаимодействие и многие другие.

Иногда в рекламных целях фирма-производитель даже использует при патентовании ЛС названия, которые могут заинтриговать потребителя и способствовать сбыту продукции на рынке. Так, фармацевтическая фирма «Рон-Пуленк» запатентовала новое средство-антикоагулянт (против свертывания крови), полученное на основе ферментов из слюны летучих мышей-вампиров, под названием «Дракулин», которое явно навеяно образом популярного на Западе вампира графа Дракулы.

В США жесткие требования стандартов FDA заставляют производителей дженериков добиваться эффективности 92–98 % по отношению к брендовому ЛС, после чего на ЛП, поступающем в торговую сеть, появляется аббревиатура NBE (National Brand Equivalent), означающая равнозначность марке.

Имеющие широкое клиническое применение ЛС по заявке производителя могут после ее рассмотрения в ВОЗ получать *международное непатентованное наименование* (МНН, или INN – International Nonproprietary Names), которое рекомендуется приводить на маркировках ЛП и в информационных материалах наряду с фирменными названиями. Полезность таких МНН очевидна.

В 1969 г. ВОЗ опубликовала правила производства качественных ЛП, известные сейчас как *GMP*- или *GLP-rules* (Good Manufacturing or Laboratory Practices – добротная производственная или лабораторная практика), которыми руководствуются при производстве ЛС, анализе их качества, а также качества исходных продуктов. Эти стандарты качества касаются также технических и гигиенических условий производства и хранения ЛС (см. подробнее далее).

Относительное изобилие и сравнительная доступность ЛП может привести к глубоко ошибочной и очень опасной мысли выбирать и принимать ЛС по своему усмотрению, часто основываясь на рекламных сообщениях или даже на советах знакомых. Все большее число людей становятся жертвами бездумного и безответственного использования ЛП. Так, в США вследствие развития нежелательных явлений, связанных с применением ЛС, ежегодно госпитализируется от 3,5 до 8,8 млн больных, и 100–200 тыс. из них погибает от осложнений. Экономические затраты, связанные с этой проблемой, составляют в США около 80 млрд долларов в год. Аналогичное положение отмечается и в других странах. Например, в Европе от подобных осложнений погибает около 3 % больных. Поэтому вполне обоснованными можно считать призывы ограничить бесконтрольный прием ЛП.

Каждый человек должен помнить о том, что прием любого ЛП не может быть индифферентным для организма. Поэтому ЛС больному должен назначать только врач высокой квалификации с учетом всех индивидуальных особенностей пациента, что требует предварительного тщательного обследования. На любой ЛП, даже давно известный и эффективный, следует смотреть как на средство, абсолютно необходимое в данный момент, предназначенное помочь сделать первые шаги к выздоровлению или же предостеречь организм от реальной опасности заболевания. Самолечение или пренебрежительное отношение к болезни может причинить огромный, часто непоправимый вред и иметь самые тяжелые последствия для здоровья. Согласно наблюдениям медиков, для сохранения здоровья необходимы правильный образ жизни (50 %), хорошая окружающая среда (20 %) и наследственность без патологий (20 %). И лишь примерно на 10–15 % наше здоровье зависит от успехов медицины, фармации, медицинского обслуживания. Не следует забывать о естественных защитных силах человеческого организма, о том, что *«natura sanat – medicus curat»* (природа излечивает, а врач ей лишь помогает).

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Все лекарственные средства можно подразделить на три группы:

- полностью синтетические (их большинство, около 80 %);
- природные соединения;
- полусинтетические, т. е. получаемые на основе природных веществ.

На рис. 2 схематически представлены традиционные источники получения новых ЛС.

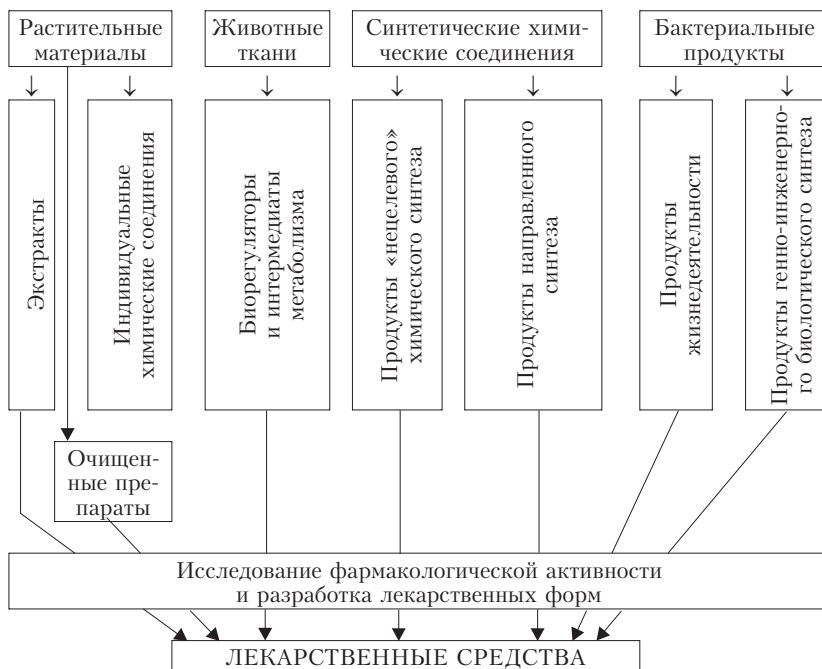


Рис. 2. Традиционные источники получения новых ЛС

Численное превосходство синтетических ЛС, конечно, не означает маловажность или неперспективность остальных групп ЛС, так как к последним относятся такие классы соединений, как алкалоиды, сердечные гликозиды, полисахариды, многие витамины и антибиотики и т. д.

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

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

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

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

Очень перспективным для получения ЛС является растительное сырье: листья, почки, кора, корни, плоды различных растений. Так синтезируют многие эфирные и жирные масла, смолы, белки, углеводы, гликозиды и другие, которые либо используют напрямую в качестве ЛС, либо как сырье для их производства. Именно из известных в народной медицине лекарственных растений впервые были выделены и в дальнейшем приобрели огромное значение многие принципиально новые классы ЛС, используемые для заживления ран, лечения сердечно-сосудистых заболеваний, психических расстройств, онкологических заболеваний и т. д.

Интерес к растениям как к источнику БАВ возник очень давно. Обширная информация о лекарственных растениях собиралась на протяжении тысячелетий. В древних папирусах Египта найдено описание около 70 растений, в том числе дурмана, опиума, мяты, алоэ, касторового и камфорного масел, применяемых и в настоящее время. Еще Гиппократ описал 230 лекарственных растений, а Диоскорид увеличил их число до 500. В книге «Фармакогнозия в

медицине», которую написал Абу Райхан Бируни – современник Ибн Сины (Авиценны), приведено уже 750 видов. Во второй половине XIX в. в разных областях России применяли около 3500 растений. В 1898 г. ботаник Г. Л. Драгендорф располагал сведениями о 12 тыс. лекарственных растений. К сожалению, всесторонне изученных растений в соответствии с требованиями современной науки пока немного. Их исследование – очень трудная задача, так как каждое растение является сложнейшей смесью компонентов. Тем не менее около 30 % ЛС, используемых в медицине, получают из лекарственного сырья.

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

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

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

Роль химии в создании новых ЛС огромна. Химик, пожелавший стать фармакохимиком, должен иметь определенные знания в области биологии, физиологии, биохимии, иммунологии, фармакологии и, конечно, фармацевтической химии.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ И ЭТАПЫ ПОИСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

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

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

В практике фармацевтической и медицинской химии используются несколько основных подходов к поиску новых ЛС.

1. Фундаментальное исследование биохимических причин заболеваний. Этот путь наиболее сложный и трудоемкий, тем более что наши знания о биохимических процессах при функционировании организма человека в норме и при патологии в большинстве случаев весьма ограничены. Однако почти все проблемы могут быть решены именно таким путем – *глубоким изучением и пониманием природы заболеваний на молекулярном уровне*. В этом случае можно *скорректировать патологию, воздействуя на различные регуляторные механизмы – ферменты, гормоны, нейромедиаторы*. Стратегия поиска ЛВ существенным образом зависит от исходных данных об уже известных ЛВ, мишенях их действия и т. п. Эти данные необходимы для поиска соединений с высокой и селективной биоактивностью и условно разделяются на четыре основные категории:

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

Понятие «рецептор» в широком смысле употребляется для обозначения любой макромолекулы – мишени ЛВ в организме, а понятие «лиганд» – для любого эндогенного соединения, которое взаимодействует с этим рецептором.

При исследовании продуктов метаболизма и их химических производных на основе известных ЛС появляется возможность оценить механизм биотрансформации. Иногда метаболиты оказываются активнее исходных молекул или имеют иной характер действия, что может инициировать создание нового ЛС. Эти исследования дополняются изучением побочного действия на организм средств, которые применяются на практике или проходят испытания.

2. Выделение из природных источников в качестве модели соединения, присущего организму (эндогенного) или обладающего каким-либо действием на него, синтез аналогов такого соединения (включая исследование и анализ данных народной и традиционной медицины). Изучение ЛС, имеющих наибольший успех на фармацевтическом рынке, показывает, что около 50 % из них получены из природных веществ или непосредственно представляют собой природные соединения. Однако скрининг природных веществ не является основным путем в процессе изобретения ЛС и, по оценкам экспертов, закупки природных веществ составляют в среднем не более 10 % сметы на создание коллекции соединений. В настоящее время наибольшая подборка данных по выделенным и охарактеризованным природным веществам включает порядка 100 тыс. соединений, в то время как реальный мир содержит десятки миллионов веществ. Это свидетельствует о том, что на выделение природного вещества и установление его структуры требуется длительное время и значительные материальные затраты.

3. Получение химически модифицированных структур – аналогов известных ЛС, действие которых доказано. Этот метод усовершенствования существующих ЛС разработан лучше других методов, так как *путем внесения изменений в молекулярную структуру ЛС часто удается устранить побочные эффекты, увеличить активность и избирательность действия.* Основная идея химической модификации заключается в том, что близкие по структуре соединения оказывают сходное действие. Путем систематического варьирования структуры молекулы может быть получено соединение с требуемыми свойствами. Трудность состоит в том, что количество возможных изменений даже для небольших молекул чрезвычайно велико, и исследователю требуется перебирать множество вариантов. Хорошо известно, что характер дейст-

вия ЛС определяется не только подобием структуры. Он складывается из электронных, стерических и транспортных свойств соединения. Структурные изменения по-разному влияют на каждый из этих факторов, так что структурное сходство часто бывает неочевидным.

4. Скрининг химических соединений и природных веществ.

Впервые скрининг в создании ЛС был применен в начале XX в. П. Эрлихом для получения противосифилитических средств на основе органических соединений мышьяка.

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

В истории создания ЛС существуют довольно многочисленные примеры, когда соединение-лидер было найдено случайно. Так был открыт *нитроглицерин*, приведший к синтезу многих эфиров алифатических спиртов с азотной кислотой, и пенициллин, на основе которого были синтезированы его многочисленные аналоги и производные.

Однако обычно начальный поиск связан с систематическим тестированием (скринингом) различных веществ на активность. Выделены два его вида:

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

Эти методы трудоемкие и дорогие, сильно ограничивающие проверку очень большого потенциального набора веществ. При скрининге иногда используют термин *hit-compound*, который и означает «попадание в цель», т. е. выявление соединения, обладающего физиологической активностью. Затем проводится тестирование соединений с похожей структурой, из которых и выбирается соединение-лидер.

Соединение-лидер может быть не только получено органическим синтезом, но и выделено из природных источников. Примером соединения-лидера, найденного с помощью систематического скрининга природных соединений, является *таксол* – эффективное противораковое средство.

В современной ФХ существует несколько стратегий направленного поиска соединения-лидера. С развитием компьютерной и робототехники был разработан так называемый *тотальный, поточ-*

ный или сплошной скрининг (High Throughput Screening, HTS), который представляет собой массовые биологические испытания химических соединений, т. е. проверка на биологическую активность всех новых соединений независимо от их структуры и цели получения (например, в качестве пестицида или стабилизатора пластмасс). Во многих химических и фармацевтических центрах вещество тестируется по 30–70 и более видам специфической активности *in vitro* и *in vivo*. В этих испытаниях отбрасываются неактивные и малоактивные вещества, токсичные, чрезмерно дорогие или трудоемкие для синтеза соединения.

При обнаружении терапевтического эффекта вещество подвергается дальнейшим углубленным испытаниям. Проводится также синтез родственных соединений (аналогов) для нахождения в данном ряду наиболее активного и безопасного соединения. Метод сплошного скрининга, как правило, используется для тестов с замещением лигандов, меченных радиоактивными атомами, и ингибированием ферментов. Среди успехов метода сплошного скрининга можно отметить получение *ловастатина*, ставшего соединением-лидером для нового поколения препаратов, снижающих уровень холестерина в крови.

Развитие методов сплошного скрининга вызвало к жизни новое направление в органическом синтезе – *синтез «комбинаторных библиотек»*. Последние представляют собой смесь большого (часто очень большого) числа соединений, полученных однотипным методом с использованием серий аналогичных реакций и имеющих регулируемый состав. Эта смесь подвергается тотальному скринингу, после чего проводится идентификация тех структур смеси, которые проявляют биологическую активность. В конце 1980-х годов проблемы комбинаторной химии отражались только в журналах. С тех пор выросла целая отрасль промышленности, которая не только обеспечивает производство большого количества соединений этим методом для пополнения коллекций соединений, но и предоставляет фармацевтическим компаниям реагенты и оснащает их оборудованием для автоматизированных технологических процессов, чтобы они могли сами создавать библиотеки соединений. *Качество коллекции соединений* характеризуется следующими параметрами:

- количеством соединений;
- химическим разнообразием, определяемым скелетами молекул и функциональными группами;
- степенью перекрытия данной коллекции с другими соединениями, которые можно получить из внешних источников;
- количеством соединений, которые могут взаимодействовать с белками;

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

Поскольку количество соединений в коллекции в настоящее время обычно превышает миллион, стоимость сплошного скрининга остается высокой, если предполагается каждый раз проводить его для всей коллекции. Сейчас качество коллекции означает большую требовательность к приобретаемым соединениям или возможность выбора тех соединений, для которых будет производиться скрининг на требуемые свойства.

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

Направленный поиск соединения-лидера часто осуществляется среди уже известных ЛС, выпущенных на рынок. Очевидно, что в этом случае генерируемые структуры, как правило, достаточно похожи на свой прототип (так называемые *терапевтические копии*). Однако применение этого подхода имеет свою специфику: если соединением-лидером служит известное ЛС, имеющее достаточно выраженный побочный эффект, при дальнейшей разработке ЛС особое внимание будет уделяться именно этому свойству. Например, в 80-е годы было показано, что *антиадренергические* ЛС (β -адреноблокаторы), в частности *атенолол*, обладают также гипотензивным эффектом. Поэтому похожая структура была использована в качестве соединения-лидера для создания антигипертензивных

препаратов, которые не обладали бы β -блокаторной активностью. Это привело к созданию *кромакалма* – первого соединения, действующего исключительно на активацию калиевых каналов, что и обусловило его антигипертензивную активность.

К началу 1970-х годов появилась реальная возможность сознательного конструирования соединений-лидеров на основании информации, полученной благодаря достижениям биоорганической и бионеорганической химии, молекулярной биологии (особенно благодаря установлению структур некоторых рецепторов и ферментов методом рентгеноструктурного анализа).

Целенаправленное конструирование особенно эффективно, когда известны структуры рецептора и лиганда. В этом случае можно применять методы *компьютерного моделирования* (см. подробнее далее) для достижения следующих целей: совмещения полости рецептора или фермента и гипотетических молекул и обеспечения как максимального совмещения размеров молекулы с размером полости, так и максимального взаимного связывания за счет учета водородных связей, электростатического притяжения, липофильных взаимодействий и т. д. В соответствующей структурной базе данных можно также произвести поиск подходящего трехмерного молекулярного фрагмента. Если субстратом рецептора или фермента является пептидная молекула, то по аналогии можно сконструировать непептидную молекулу (*пептидомиметик*), которая выступала бы в качестве ингибитора данного фермента. Классическим примером является использование *N-суцинил-L-пролина* в качестве соединения-лидера для создания антигипертензивного препарата на основании знания механизма ферментативной реакции превращения ангиотензина I в ангиотензин II (последний повышает кровяное давление путем сужения сосудов). В 1975 г. был синтезирован на основе вышеуказанного соединения искусственный ингибитор конвертирующего фермента – *каттоприл*.

Как отмечалось выше, при конструировании оптимизация ЛС состоит в создании синтетической модификации структуры соединения-лидера с целью повысить его активность и селективность действия, а также уменьшить токсичность. Подходы, используемые на этой стадии создания ЛП, включают изменения структуры молекулы, приводящие к лучшему соответствию между молекулой и ее мишенью в организме, например ферментом или рецептором. Такие подходы часто включают в себя также синтез структурных аналогов соединения-лидера. Поскольку количество возможных аналогов очень велико, в настоящее время широко применяют рациональные подходы, позволяющие предсказывать, какие заместители нужно использовать. Основными методами на

этой стадии разработки являются компьютерное моделирование и QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationship, или «количественное соотношение структура – активность»). QSAR – это математический аппарат, позволяющий проводить корреляцию структур химических соединений с их биологической активностью (см. подробнее далее).

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

- создание *биоизостерических соединений* (биоизостер – химическая группа, которая способна заменить другую химическую группу, незначительно изменив трехмерную молекулярную структуру и биологическую активность соединения);

- создание *пролекарств* (*pro-drugs*) – соединений, не обладающих выраженной биологической активностью, но способных превращаться в активные соединения либо посредством ферментативной реакции, либо химическим путем (без участия белкового катализатора);

- создание «*мягких лекарств*» (*soft drugs*) – соединений, фармакологический эффект которых локализован в определенном месте; их распределение в других местах приводит к быстрой деструкции или инактивации (например, этот стратегический прием был использован при создании ЛС против глаукомы);

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

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

Каждый из вышеупомянутых типов модификаций приводит

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

На одной из стадий испытаний на *подопытных животных* проверяется *острая и хроническая токсичность веществ*: животным регулярно в течение нескольких месяцев (до 6 и более) вводятся определенные дозы и затем тщательно отыскиваются признаки побочного действия соединения. При этом определяют функции всех систем организма, биохимические показатели крови, проводят патогистологическое исследование органов подопытных животных после окончания введения ЛВ. Это исследование позволяет судить, не нарушают ли ЛВ функции органов и тканей организма при длительном введении, т. е. безопасна ли длительная терапия этим соединением. Фармаколог определяет и другие возможные токсические эффекты ЛВ: его влияние на *репродуктивную функцию* (способность производить потомство); *эмбриотоксическое действие* (возможность влиять на эмбрион); *тератогенное действие* (способность вызывать уродства плода); *мутagenный эффект*. При помощи специальных проб изучают влияние ЛВ на иммунитет, возможность его канцерогенного действия, аллергенную активность и др.

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

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

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

После описанных выше испытаний переходят к *клиническим испытаниям на людях* в различных клиниках до получения статистически достоверных результатов. Для проведения клинических

испытаний необходимо разрешение соответствующего государственного органа, который предварительно знакомится с предоставленной документацией. Однако у клинициста возникают трудности, с которыми не сталкивается фармаколог-экспериментатор: они обусловлены тем, что сознание человека может изменить оценку действия ЛС. Необходимо различать истинный эффект ЛС от влияния сопутствующих лечению факторов. Для этого применяют *пробу плацебо* (пустышка): одной группе больных назначают таблетки, содержащие ЛВ, а другой аналогичные по виду таблетки – плацебо. Если в результате лечения состояние здоровья улучшится примерно у 60 % больных первой группы, а во второй – у 30 % больных, то это свидетельствует о значительном превышении действия ЛС над плацебо. Если же эффект ЛС равен плацебо, то следует признать неэффективность ЛС.

В случае положительных результатов клинических испытаний приступают к *отработке технологии производства нового ЛС и его наиболее рациональной ЛФ*, которая также проходит испытания. После этого готовится *необходимая нормативно-техническая документация* (НТД), ЛП внедряется в производство и отрабатываются все стадии его получения. После официального разрешения соответствующих инстанций новый ЛП под утвержденным названием выпускают на фармацевтический рынок. Общая структура процесса создания ЛП представлена на [рис. 3](#).

Испытания биологической активности ЛП ведутся последовательно на самых разных уровнях: молекулярном, клеточном, субклеточном, на уровне тканей и органов животных и человека, а также целостного организма. Новый ЛП обязательно должен иметь преимущества перед уже известными средствами того же назначения и отвечать всем существующим требованиям относительно токсичности, канцерогенности, тератогенности, аллергических эффектов и т. д. Тем не менее всегда существует вероятность снятия ЛП с производства вследствие каких-то неучтенных или отдаленных отрицательных эффектов. Так, левовращающий изомер печально известного *талидомида* оказывал *фетотоксическое действие* (уродство) у развивающихся эмбрионов. Поэтому в США, например, все пероральные контрацептивы FDA допускает к продаже только после семилетних испытаний.

Таким образом, новый ЛП является итогом напряженной работы химиков-синтетиков, аналитиков, биологов, микробиологов, биохимиков, вирусологов, фармакологов, клиницистов, технологов, экономистов, дизайнеров, специалистов по рекламе и др.

Помимо традиционных направлений синтеза ЛВ ([рис. 4](#)), начи-

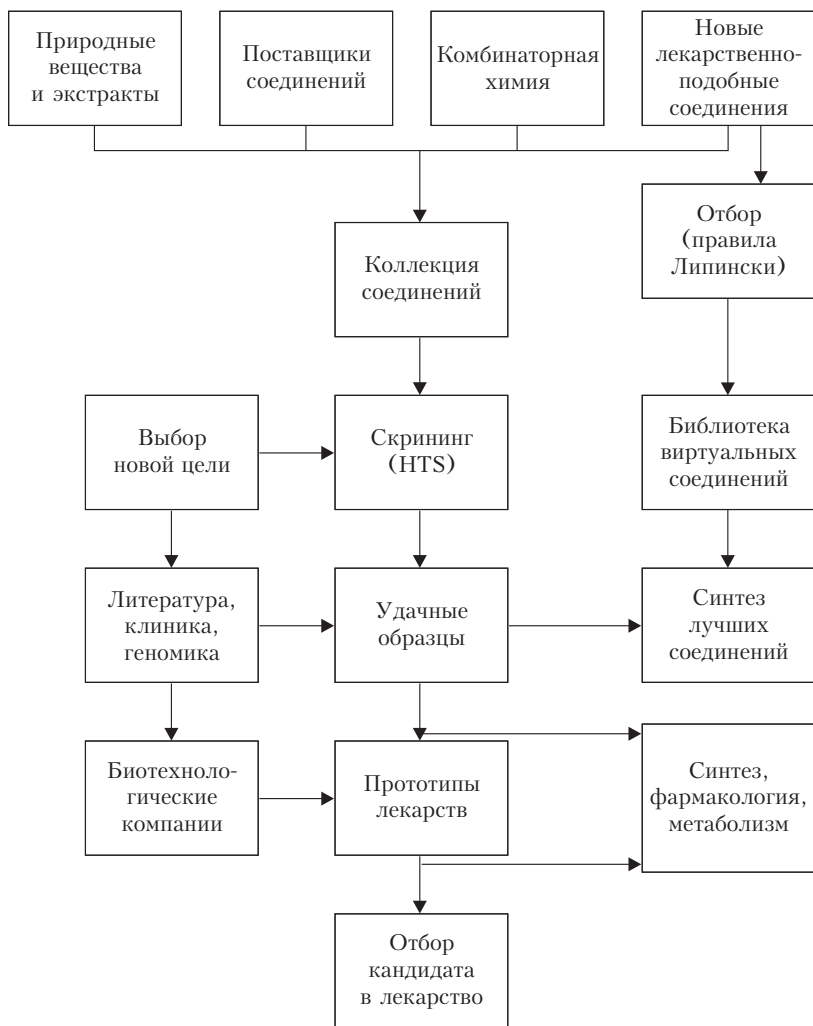


Рис. 3. Основные направления и этапы поиска новых ЛП

нают формироваться новые области их поиска, например, связанные с развитием стереофармакологии.

Сегодня уже не вызывает сомнения, что человечество находится в процессе переосмысления концепции медикаментозного лечения. Современное направление в эволюции ЛС и методов лечения

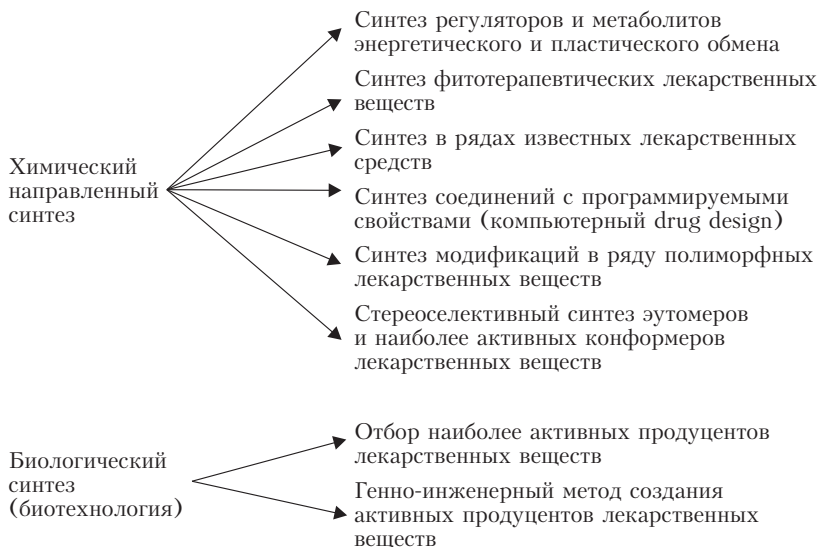


Рис. 4. Основные стратегические направления химического и биологического синтеза ЛВ

характеризуется переходом от грубого воздействия к тонкой регуляции. Это отражает не только стремление фармацевтов следовать гиппократовскому принципу «не навреди», но и соответствует реальности сегодняшнего дня, основной проблемой которого становится не только экологическое загрязнение среды обитания, но и загрязнение человеческого организма чужеродными химическими соединениями – *ксенобиотиками*. Известно, что только с продуктами питания в организм человека попадает около 10 тыс. биологически чуждых химических соединений. Засорение внутренней среды больного человека синтетическими ксенобиотиками приобретает угрожающий здоровью характер, если иметь в виду, что на фармацевтическом рынке имеет хождение свыше 16 тыс. лекарственных субстанций, более 300 тыс. лекарственных форм и прослеживается очевидная тенденция к их росту. Несмотря на узаконенный контроль за мутагенной, канцерогенной, аллергенной, тератогенной активностью вновь разрабатываемых ЛП, проблема экологической безопасности резко обострилась. Анализ достижений в фармацевтической химии и фармакологии свидетельствует о том, что в области изысканий новых ЛС на первый план выдвигается направление, связанное с химическим и биотехнологическим синтезом ме-

таболитов и эндогенных биорегуляторов обменных процессов. Возможности же получения новых ЛС путем выявления биологической активности ксенобиотиков считаются в значительной степени уже исчерпанными. Основная идея нового направления в медицине, названного *ортофармакологией*, была сформулирована еще в 1980-е годы в работах Л. Полинга и его последователей: «Бороться с болезнями, изменяя концентрации веществ, которые содержатся в самом организме и жизненно ему необходимы».

На современном этапе развития науки, когда достаточно подробно изучена сущность обменных реакций на молекулярном уровне и выявлены возможности их коррекции в условиях патологии, эндогенные регуляторы метаболизма (энзимы, простагландины, нейропептиды и др.) и препараты типа метаболитов вызывают все больший интерес для фармакотерапии. Существуют два основных направления применения эндогенных биорегуляторов и метаболитов в клинической практике:

- заместительная терапия – введение биосубстрата при его дефиците;
- регуляция (стимуляция, торможение) метаболизма при нарушении обмена.

Кроме того, метаболиты энергетического обмена, обладающие высоким сродством к определенным тканям, могут использоваться для избирательной доставки ЛВ или для снижения его токсичности.

К ортофармакологическим средствам относятся и такие специфические эндогенные регуляторы, как эндотелин, модуляторы кальциотонина, кальцитонин и другие соединения этого типа.

Лечение различных заболеваний веществами, содержащимися в организме и жизненно ему необходимыми, по-видимому, позволит в будущем избегать нежелательных побочных эффектов, которые почти всегда дают сильнодействующие ЛС (синтетические препараты и экстракты из растений). Следует также подчеркнуть значение для современной фармакологии систематического исследования лечебных возможностей биорегуляторов и интермедиатов метаболизма в связи с тем, что они являются естественными факторами адаптации обмена веществ к экстремальным ситуациям и патологическим воздействиям.

На фоне поиска и разработки принципиально новых ЛВ продолжает оставаться актуальной *модернизация наиболее ценных ЛВ* (рис. 5).

Субстанции многих ЛВ представлены полиморфными кристаллическими формами, с чем могут быть связаны колебания их биологической активности. Например, в ряду стероидов, сульфамидов и барбитуратов полиморфизм наблюдается соответственно у 67, 40 и

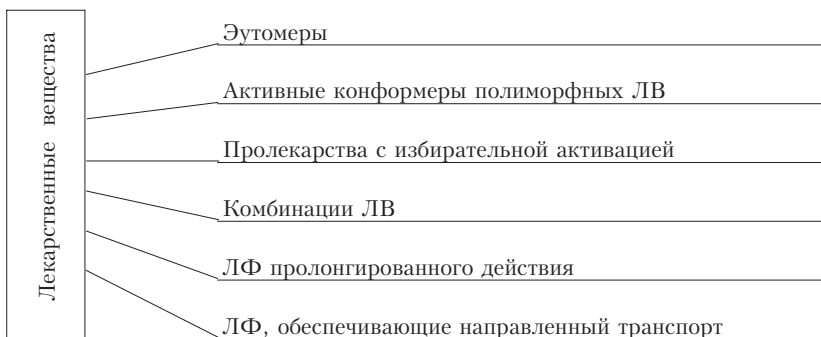


Рис. 5. Перспективные варианты модернизации ЛВ

63 % образцов. Кроме того, 74–88 % ЛВ представляют собой рацемические смеси энантиомеров. Как отмечалось выше, практика фармацевтической индустрии имеет примеры создания «нового из известного»: при использовании для производства ЛС различных полиморфных модификаций одного и того же химического вещества, а также стереоселективного синтеза хиральных ЛС (разделение молекул по оптической активности) и *технологий структурного модифицирования ЛВ, основанных на конформационном полиморфизме*. Последние получили название LUK-технологий. Они основаны на подборе условий, при которых происходит стабилизация высокоэнергетических конформаций БАВ за счет ассоциирования и сольватации молекул. Для этих модификаций характерны не только новая кристаллическая и конформационная структура, физико-химические свойства, но и существенно улучшенные биологические характеристики. Считается, что LUK-технологии позволяют получать известные ЛВ в таком состоянии, в котором они легко биологически адаптируются по отношению к организму, и тем самым приближают ЛВ к естественным регуляторам обмена веществ. Одним из наиболее важных прикладных аспектов нового комплекса технологий является существенное сокращение временных (до 50 %) и материальных затрат (в 3–5 раз) на разработку оригинальных, патентно-защищенных ЛВ, что представляет одну из наиболее актуальных проблем для мировой фармацевтической индустрии.

Многообразие факторов, влияющих на фармакологический эффект ЛВ, в значительной степени усложняет поиск. Поскольку пока еще нет *общей* модели или теории прогнозирования биологической активности ЛВ на основании его химической структуры, расчета физико-химических свойств исходя из данных об элементном составе вещества и взаимном расположении атомов, то поиск и

разработка новых ЛВ проводятся как *эмпирическим методом*, так и *направленным синтезом*. Период с начала 1970-х годов рассматривается в ФХ как новая эра в создании ЛС, которую нередко называют «второй химиотерапевтической революцией», так как ЛС стали создаваться при активном использовании направленного синтеза БАВ с заданными свойствами. Приведем лишь наиболее яркие примеры такого конструирования ЛС: *β-адреноблокаторы* и *β-адреностимуляторы* для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, кальциевые антагонисты (антигипертензивные ЛС), *блокаторы H₂-рецепторов гистамина* (ЛС против язвенной болезни), противовирусные ЛС (*ацикловир* и *азидотимидин*) и др.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО СИНТЕЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ферментативные пути синтеза ЛС (*микробиологический синтез*) являются чрезвычайно важными процессами, позволяющими получать в больших количествах и относительно экономично многие ключевые продукты: антибиотики, стероидные соединения, инсулин, интерферон, антитела, пептидные гормоны, энзимы (ферменты), витамины и др.

Современные процессы базируются на использовании высокоактивных *мутантных штаммов микроорганизмов*, в соответствующих условиях специфически продуцирующих необходимое вещество. Например, из декстрана при посредстве *Corynebacterium glutamicum* и *Brevibacterium flavum* получают около 400 тыс. т натрий-глутамата (пищевая добавка) и более 70 тыс. т L-лизина (добавка к растительным белкам). Список можно дополнить пуриновыми нуклеотидами, молочной и лимонной кислотами, витаминами (например, В₁₂ из *Propionibacterium shermanii*).

Соответствующие штаммы используют для получения *пенициллинов, цефалоспоринов, тетрациклинов, эритромицинов, аминогликозидов, макролидов* и т. д.

Из продуктов жизнедеятельности микроорганизмов уже выделено более 5000 антибиотиков, однако из них в медицинской практике используют только около 100. Следует отметить, что многие производные антибиотиков получают для медицинских целей частичным синтезом, т. е. *химической модификацией базовых соединений*. Таким путем только с 1970 по 1980 г. получено более 50 тыс. производных.

Ферментация осуществляется в ферментерах из нержавеющей стали объемом до 400 м³ в стерильных условиях для предотвращения гибели микроорганизмов. Как правило, создаются аэробные

условия, подается кислород или стерильный воздух. Источник углекислого газа – углеводороды, например меласса, сахара, глюкоза. При необходимости в качестве источника азота добавляют аммония сульфат, аммиак, мочевины, неорганические фосфаты. В ферментерах также требуется постоянно поддерживать оптимальное рН среды и температуру (обычно 35–40 °С). Процесс ферментации продолжается до 200 часов, затем проводят фильтрацию, и необходимый продукт из фильтрата выделяют путем адсорбции или экстракции. Довольно часто отфильтрованная масса используется как кормовая добавка скоту, поскольку содержит большое количество протеина.

Современными *рекомбинантными* методами можно создавать пептиды, которые нельзя получить с помощью природных микроорганизмов. Например, модифицированные методами генной инженерии бактерии кишечной палочки *E. coli* производят А- и В-цепи *инсулина* человека или аналогов *проинсулина*. Дисульфидные мостики селективно образуются после выделения, конечная очистка достигается хроматографическими методами. Другими важными продуктами, получаемыми таким путем, являются *гормон роста человека, нейроактивные пептиды, соматостатин, интерфероны, активатор тканевого плазминогена, лимфокинины, регуляторы ионов кальция, белковые вакцины, моноклональные антитела* (используемые как диагностические средства).

Микробиологические методы энзимов часто применяют для *региостереоспецифического синтеза*, например для превращения *прогестерона* в *11- α -гидроксипрогестерон* – ключевой продукт в синтезе *кортизона*. Изолированные энзимы служат также для изомеризации глюкозы в фруктозу, в ферментном анализе. Многие энзимы используют самостоятельно: для нормализации пищеварения – *химотрипсин, пепсин, трипсин, липазы, амилазы*; в качестве цитостатических средств при лечении лейкемии – *урокиназа, аспарагиназа*.

Можно отметить также важную роль энзимов как *биокатализаторов* в химических стереоспецифических реакциях. Например, энзиматическое расщепление рацемических *N*-ацетил-*d*,*l*-аминокислот в *L*-аминокислоты, получение *кислоты 6-аминопенициллина* из бензилпенициллина с помощью пенициллинамидазы, присоединение аммиака к кислоте фумаровой и получение *кислоты L-аспартамовой* с помощью аспартазы и др. В этих процессах можно применять энзимы в *иммобилизованной форме* как гетерогенные катализаторы, которые способны легко отделяться от реакционной среды и могут использоваться многократно.

Источниками энзимов являются не только микроорганизмы, но и материалы растительного и животного происхождения.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ КОМПЬЮТЕРНОГО ПОИСКА И КОНСТРУИРОВАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

- хранение и обработка информации о структуре и биологической активности соединений;
- поиск оригинальных базовых структур во внутрифирменных и коммерчески доступных банках данных;
- установление связи «структура – свойство» и оптимизация свойств активных субстанций;
- анализ структурных особенностей новых биологических мишеней действия ЛС;
- моделирование взаимодействия «лиганд – рецептор»;
- комбинаторная химия.

Квантовомеханические методы (метод Хюккеля, расширенный метод Хюккеля, метод полного пренебрежения дифференциальным перекрытием и его модификации, метод молекулярных орбиталей и др.) обычно используются для решения двух задач: расчета теоретических параметров, связанных с биологической активностью, и определения устойчивых конформаций биологически активных молекул.

Современным методом прогнозирования биологической активности и конструирования ЛС является *метод распознавания образов (структуры)*. Принцип такого метода достаточно простой: в память компьютера вносятся соответствующим образом обработанные данные о химической структуре, токсичности и биологической активности уже известных ЛС. В настоящее время определяются следующие виды биологической активности: противоопухолевая, антибактериальная, противовирусная, противосудорожная, антигипертензивная, антиоксидантная, противогельминтная, радиопротекторная, наркотическая, эстрогенная, транквилизирующая, иммунодепрессивная, коронароразвасодилаторная, анальгезирующая, противовоспалительная и др. Банк данных (обычно более 10 тыс. ЛС) систематически пополняется и уточняется. В качестве *дескриптора* в компьютерной программе может выступать любой признак. В системах прогнозирования биологической активности по структурной формуле в качестве дескрипторов обычно используются:

- *параметры молекулы* – молекулярная масса, наличие оптических изомеров, активных центров, липофильность, полярность и т. д.;

- *параметры заместителей* – количество атомов элементов, кратных связей, стерические параметры и т. д.;
- *взаимодействие заместителей* – количество атомов-соседей, их тип, взаимное пространственное расположение и другие геометрические характеристики;
- *электронные характеристики* – потенциал ионизации, электронная плотность, дипольный момент;
- *спектральные характеристики* и другие данные.

Из перечисленных выше дескрипторов чаще применяются (в частности, в QSAR) такие, как липофильность, электронные эффекты, стерические особенности структуры. Они играют важную роль при оценке способности ЛС преодолевать клеточные мембраны, степени ионизации соединения, а также прочности его связывания в активном центре фермента или рецептора. Следует особо подчеркнуть роль в системе прогнозирования *фрагментных дескрипторов*, которые оценивают вклад различных частей молекулы в общее свойство, поскольку таким образом можно определить функциональные группы, ответственные за проявление определенной физиологической активности данным соединением (*фармакофорные группы*).

В компьютер вводятся данные о структуре и физико-химических свойствах соединения, затем машина обрабатывает информацию и выдает заключение о возможной биологической активности данного соединения, о предполагаемых изменениях структуры для ее повышения, уменьшения токсичности, увеличения растворимости и т. д. После этого синтезируется вещество с предложенной оптимальной структурой, устанавливаются его свойства и проводится новый диалог с компьютером. С учетом полученных данных вещество или его синтетические аналоги подвергаются биологическим испытаниям, на основании которых отбираются наиболее перспективные для фармакологических испытаний вещества.

Проблема поиска и совершенствования ЛС настолько сложна, что исследователь никогда не будет знать, нашел ли он, наконец, наилучшее соединение в данной серии. При конструировании ЛС немалую роль играет и счастливый случай. Однако использование компьютеров и мощного математического аппарата уже сейчас значительно облегчает работу исследователей и снижает стоимость разработок.

До последнего времени наблюдалась разобщенность работ по проблеме количественных соотношений «структура – активность», которые проводились в разных лабораториях обособленно по несогласованным тематикам. В 1989 г. было организовано международное общество по анализу количественных соотношений «структу-

ра – активность» и моделированию (QSAR). С 1996 г. работает и Российская секция этого общества. Цель общества – создание новых ЛС методами химического и биологического синтеза, а также более глубокое понимание соотношений между химической структурой вещества и его биологической активностью. Последнее является фундаментальной проблемой для химии, биологии и медицины, ее разрешение может способствовать рациональному дизайну новых ЛС.

QSAR предполагает идентификацию и количественное выражение структурных параметров или каких-либо физико-химических свойств физиологически активных веществ в виде дескрипторов для оценки влияния каждого из них на наличие биологической активности. При выявлении такой зависимости составляются уравнения, позволяющие просчитать заранее биологическую активность новых аналогов, что позволит сократить количество аналогов, которые должны быть синтезированы. Обнаружение аналога, не попадающего под корреляцию, означает, что для проявления молекулой биологической активности важны какие-то другие ее характеристики. В этом случае аналог может стать новым соединением-лидером для последующей разработки. Поэтому QSAR применяется для поиска соединений-лидеров, если известна только структура лиганда, а структура рецептора неизвестна. Таким образом, характер поиска и оптимизация соединений-лидеров с помощью методов QSAR и компьютерного моделирования в значительной степени зависят от исходных данных.

Уже на начальной стадии разработки новых ЛС весьма желательно иметь всестороннюю характеристику биологической активности вещества, данные о всех лечебных и возможных отрицательных эффектах. Компьютерная система предсказания спектра биологической активности вещества по его структурной формуле PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance), которая стала применяться с 1995 г., является самообучающейся программой (в настоящее время используется версия PASS-C). Она комбинирует метод распознавания образов, логико-структурный подход, квантовомеханические методы и предоставляет возможность предсказывать свыше 400 видов фармакологической активности, механизм действия и специфические токсические эффекты (канцерогенность, мутагенность, тератогенность) потенциального ЛВ на основе его структурной формулы. Показано, что средняя точность прогноза основного и сопутствующих эффектов – 83,4 %, эффект применения этого подхода к планированию скрининга новых ЛС – 500–800 %, а точность компьютерного подхода в 3–4 раза превосходит точность предсказания экспертов. Тем не менее окончательное

решение в отношении интерпретации и использования результатов прогноза должно приниматься квалифицированными специалистами, которые будут учитывать всю имеющуюся в их распоряжении информацию.

В конце 1990-х годов для оценки состава коллекций соединений сформировались два основных критерия:

- коллекция должна быть достаточно разнообразна, чтобы активность соединений проявлялась чаще;
- коллекция должна состоять из «лекарственно-подобных» молекул, похожих по структуре на известные ЛС.

Существует много компаний по производству программного обеспечения, предлагающих для определения разнообразия молекул программные продукты, основанные на принципах, которые фармацевтическая промышленность считает полезными для поиска новых ЛС; причем большинство фармацевтических компаний используют несколько таких программных продуктов, приспосабливая их к своим нуждам. Так, пакет программ SORT&gen оценивает качество коллекций структурных формул на основе анализа циклов, составляющих скелет молекулы, и представляет эти структуры в двумерном пространстве. Используя SORT&gen, специалисты по компьютерной химии могут составить оценку качества своей коллекции соединений, а также получить представление о виртуальных или реальных структурах, которые могли бы пополнить коллекцию. Подборки соединений сравниваются с другими подборками, и результат сравнения используется для принятия решения. Например, пакет программ способствует решению непростого вопроса о том, какие соединения нужно заказать, у какого поставщика и что получится в результате.

Для пополнения коллекции на основе второго вышеуказанного критерия – лекарственного подобия – наиболее часто используются три базы данных по ЛВ: World Drug Index (WDI), MACCS-II Drug Data Report (MDDR) и Comprehensive Medicinal Chemistry (CMC). Они содержат соответственно 38 000, 75 000 и 5000 веществ с разной степенью детальности характеристик, которые могут быть использованы для сравнительного анализа. Обычно проводится сравнительный анализ этих баз данных и других коллекций соединений, в частности соединений из «Справочника доступных химических соединений» (Available Chemical Directory, ACD). В настоящее время для такого отбора соединений (для скрининга или закупки образцов) используются количественные параметры (так называемые «правила Липински»), которые содержат некоторые общие свойства лекарственно-подобных молекул, но фактически лишь облегчают теоретическую часть поиска ЛВ и ха-

рактируют такие свойства, как адсорбция и проницаемость. Кроме того, эти правила имеют следующие недостатки:

- они неприменимы к природным веществам;
- правила нарушаются в 28 % случаев при анализе коммерческих ЛС по базе данных СМС.

Виртуальный мир химических соединений огромен: в зависимости от способа вычислений результат может достигать до 10^{200} соединений, и для синтеза образцов в достаточном для скрининга количестве потребовалось бы больше вещества, чем есть во Вселенной. Подборки соединений для поиска ЛВ всегда будут оставаться ничтожно малыми по сравнению с виртуальным миром. Но несмотря на это, постоянное увеличение количества соединений, проходящих скрининг, гарантирует улучшение любых моделей независимо от их недостатков. До сих пор не существует общего метода надежного прогнозирования и изобретения ЛС. Тем не менее информационные технологии будут определять качество коллекций соединений, которое во многом станет решающим фактором конкуренции на фармацевтическом рынке, при гармоничном сочетании исследований в биологии, химии и компьютерной химии.

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ

Фармакокинетика является разделом фармакологической науки, изучающей процессы поглощения, распределения, метаболизма (биотрансформации) и экскреции ЛС в организме человека и животных во времени. Она отвечает на вопрос, что происходит с ЛС в организме под действием различных процессов, протекающих в нем. Одно из основных направлений этих исследований – установление *биологической доступности* ЛС, которая измеряется отношением количества всосавшегося ЛВ к общему количеству ЛВ, поступившему в организм из ЛФ. Биологическая доступность определяется методами *биофармацевтического анализа*. Большое влияние на нее оказывают фармацевтические факторы (см. подробнее в разделе, посвященном концепции биофармации).

Пути введения ЛС разделяются на две группы: *энтеральные* и *парентеральные* (от греч. enteron – желудочно-кишечный тракт, ЖКТ). К *энтеральным путям введения* относится введение внутрь, под язык, в двенадцатиперстную и прямую кишку. Прием внутрь, или *пероральный прием* (через рот), – наиболее удобный, но не всегда возможный и эффективный способ введения ЛС. При приеме внутрь уже в полости рта, и особенно в желудке и кишечни-

ке, ЛС подвергается воздействию различных ферментов и кислого желудочного сока, а в толстой кишке – воздействию ферментов микроорганизмов (полезной кишечной микрофлоры, на которую многие ЛВ действуют губительно). ЛС может также сорбироваться различными компонентами пищи, образуя невсасывающиеся комплексы, выводимые с калом. Многие ферменты в стенке кишечника вызывают биотрансформацию ЛВ, которая делает невозможным его всасывание. Из тонкой кишки ЛВ попадает в печень – основную химическую лабораторию организма. В ней осуществляется *первый этап биотрансформации* ЛС, когда при участии цитохромов Р-450 и НАДФ (никотинамидадениндинуклеотидфосфат) оно может подвергаться окислению, восстановлению, декарбоксилированию и другим глубоким превращениям. Из печени вещество или его метаболиты попадают в правое предсердие, далее – в легкие, где также могут участвовать в химических процессах, и лишь затем – в левое предсердие и в артериальный кровоток. Таким образом, принятое внутрь ЛВ еще до попадания в систему кровообращения может практически исчезнуть вследствие *пресистемной элиминации*, поскольку вероятность этих процессов колеблется от 0 до 100 %.

При *ректальном* способе введения (через прямую кишку, посредством ректальных свечей – *суппозиториев*, клизм с лекарственными растворами) ЛВ всасывается через геморроидальные вены в кровь, минуя печень, что способствует хорошей биодоступности ЛВ, которая примерно соответствует внутривенному введению. Однако усвоение ЛВ может быть ограничено относительно малой поверхностью всасывания и непродолжительным контактом со слизистой оболочкой.

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

Различают пути введения ЛВ *без нарушения* и *с нарушением целостности покровов*. Применение первого способа предполагает введение ЛВ во все естественные отверстия и полости тела (рот, прямая кишка, ингаляция, под язык, в полость носа, в отверстия слюнных желез, в мочевой пузырь и т. д.); в этом случае достигается в основном местный или резорбтивный эффект. Некоторые ЛВ удерживают под языком или прилепляют к слизистой поверхности щеки (*трансмуккоальное введение*), что обеспечивает относительно

быстрое всасывание в кровь ЛВ, которое при этом почти не подвергается пресистемной элиминации.

Ингаляция паров и парообразных веществ приводит к быстрому всасыванию ЛВ и развитию резорбтивного эффекта, так как площадь альвеол легких очень велика. При ингаляции аэрозолей эффект ЛВ во многом зависит от дисперсности частичек ЛП (оптимальный размер 1–20 мкм).

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

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

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

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

Еще через один барьер – *стенку капилляров* – в ткани проникает большинство ЛВ, но не проходят вещества с высокой молекуляр-

ной массой (в частности, белок альбумин). Эта особенность используется в практике следующим образом: например, группа высокомолекулярных веществ (*полиглобулины*) применяется в качестве *плазмаменителей*, так как циркулирует в кровяном русле, не проникая в ткани.

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

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

Химические реакции, участвующие в биотрансформации, разделяются на *реакции синтеза (конъюгации)* и *несинтетические*. К первым относятся реакции присоединения к ЛВ продуктов обмена (например, реакции ацетилирования). В реакциях синтеза участвуют и сульфгидрильные группы, связывающие многие органические и неорганические соединения, в частности тяжелые металлы. К неспецифическим реакциям относятся реакции окисления, восстановления и гидролиза. Ферментные системы, участвующие в биотрансформации, локализованы в печени – в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов (микросомальные ферменты). *Микросомальные ферменты* катализируют реакции конъюгации и реакции окисления, в то время как реакции восстановления и гидролиза часто катализируются немикросомальными ферментами. Одни ЛП усиливают активность микросомальных ферментов, их называют *индукторами*, другие – *ингибиторы* – подавляют их.

Выше уже рассматривались процессы биотрансформации ЛВ в печени, которые происходят на первом этапе. В результате этого превращения ЛВ в организме образуются более полярные метаболиты, ионизированные при физиологическом значении рН, менее связанные с белками плазмы, тканевыми белками. Они характеризуются меньшей проникающей способностью через мембраны почечных канальцев, практически не подвергаются реабсорбции в по-

чечных канальцах и выделяются с мочой. Биотрансформация ЛВ осуществляется не только печенью, но и другими органами и тканями. В большинстве случаев фармакологическая активность образующихся метаболитов уменьшается по сравнению с исходным ЛВ.

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

На втором этапе биотрансформации образуются парные эфиры ЛВ или его метаболитов с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами, с глицином, глутатионом. Образующиеся высокополярные конъюгаты (глюкурониды и т. д.) хорошо растворяются в воде, плохо проникают в ткани, в большинстве случаев не обладают фармакологической активностью и выводятся с мочой. Печень выделяет метаболиты с желчью в кишечник, откуда они выводятся с фекалиями также в виде ионизированных и высокополярных соединений (желчные кислоты).

Малополярные растворимые в липидах соединения могут реабсорбироваться из кишечника в кровь, в результате этого осуществляется *кишечно-печеночная циркуляция* вещества, пока оно не метаболизируется и не выведется почками. Аналогичные процессы реабсорбции катионов, анионов, глюкозы, аминокислот происходят и в почках. Установлено, что помимо выделительной функции почки синтезируют многие важные для организма вещества (гормоны, белки, витамины и др.).

Фармакокинетика изучает скорости инактивации и выделения. Оба процесса определяются как «*квота элиминации*»: она соответствует проценту вещества от введенной дозы, который метаболизируется и выводится в течение суток. Если этот процент мал, то ЛВ при последующих приемах может накапливаться в организме и повышать свою эффективность. В терапии можно использовать это явление следующим образом: выбирают дозу ЛС, которая насыщает организм, затем переходят на меньшую дозу, которая восполняет потерю ЛС. Такая доза называется поддерживающей (например, так применяют *гликозиды наперстянки*).

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

Лекарственные средства назначают в *терапевтической дозе*, которая соответствует количеству вещества, вызывающему необходимый лечебный эффект. Доза меняется в зависимости от возраста, индивидуального состояния больного, стадии заболевания, пути введения, желаемого терапевтического эффекта и т. д. В фармакологии дозы обычно рассчитывают на 1 кг массы тела, 1 м² поверхности или на 1 год жизни ребенка. Различают дозы *разовые* (на один прием), *суточные* (в течение суток) и *курсовые* (на курс лечения). Величина дозы определяется во время клинических испытаний ЛС с учетом его фармакокинетики и реакции организма. В процессе лечения при необходимости величина дозы может корректироваться врачом.

Помимо понятия «терапевтическая доза», используют такие понятия, как *токсическая доза* (вызывает отравление) и *летальная доза* (вызывает смерть). Фармаколог определяет обычно острую токсичность, т. е. дозу, способную вызвать смерть 50 % экспериментальных животных (ЛД₅₀ – летальная доза). Чем меньше эта доза, тем токсичнее вещество. ЛВ может стать только то вещество, терапевтическая доза которого значительно (в 20 раз и более) меньше ЛД₅₀. Это различие и свидетельствует о широте терапевтического действия ЛС. Количественно ее выражают с помощью *химioterпевтического индекса* (ХТИ), который рассчитывают как отношение токсической дозы к терапевтической дозе ЛВ.

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

дозировке или кумуляции ЛВ в случае его повторного или многократного введения, как следствие ошибки в приеме или назначении, при нарушении выделительных функций печени и почек, при использовании некачественных ЛС. *Аллергические реакции* возникают вследствие образования из ЛВ метаболитов с антигенными свойствами или комплексов ЛВ с белками крови, компонентами клеточных мембран и т. д. Такие реакции могут проявляться незамедлительно или же по истечении определенного времени. Нежелательные эффекты могут быть связаны и с генетическими особенностями организма: недостаточностью продуцирования или нарушением функций ферментов, которые подвергаются инаktivации ЛВ.

При длительном применении может возникать *привыкание к ЛС* (нитроглицерину, анальгетикам и др.), которое обуславливается несколькими причинами:

- истощением эндогенных метаболитов, участвующих в фармакодинамике ЛВ;
- активацией иммунной системы, увеличивающей выработку особых веществ, инаktivирующих или удаляющих ЛВ;
- потерей чувствительности особыми рецепторами, реагирующими на ЛВ.

В процессе лечения больной вынужден принимать все возрастающие дозы ЛС, поэтому появляется опасность развития психологической и физиологической зависимости от данного ЛС. Особенно легко это происходит при приеме анальгетиков и веществ, вызывающих эйфорию, что может стать причиной возникновения наркомании.

Большие опасения и трудности вызывает *проблема резистентности* (устойчивости, привыкания) к ЛС. Иногда даже самые сильные антибиотики оказываются неэффективными. Вероятно, уже в ближайшее время такие случаи перестанут быть редкими, и мы столкнемся с новой глобальной проблемой. Неразборчивое назначение и легкая доступность антибиотиков в медицине и ветеринарии ведут к тяжелым последствиям, поэтому жизненно важной задачей фармакологии, фармацевтической и медицинской химии становится поиск новых классов ЛС в надежде, что процесс выработки устойчивости организма к ним замедлится. Проблема резистентности заставляет химиков синтезировать и испытывать новые классы соединений, с новой структурой. В этих исследованиях необходимо учитывать высокую скорость эволюции болезнетворных организмов по сравнению со все более восприимчивым к ним организмом-хозяином.

Наиболее актуальной проблемой фармакодинамики является исследование механизма действия ЛС. В связи с этим следует ука-

зать на существующее различие между терминами «действие» и «эффект». Вначале ЛВ взаимодействует с мембранами или другими компонентами клеток. Это первичное взаимодействие, которое обозначается термином «действие». В результате первичного действия изменяется функция мембран клетки, клеточных ферментов и развивается эффект ЛВ. Для решения теоретических вопросов фармакологии и создания новых ЛС имеет значение первичное действие ЛВ, т. е. механизм его связи со структурами клетки.

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

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

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

Изучение связи химической структуры ЛВ и медиаторов, гормонов, БАВ показывает, что с рецептором могут соединяться вещества, близкие по структуре к медиатору, но при этом не возбуждаются рецепторные образования и не возникает соответствующий эффект. В таких случаях они выступают как *конкурентные антагонисты медиаторов*. Подобный антагонизм называется еще и

структурным, поскольку два вещества близкой структуры конкурируют за один и тот же рецептор, но одно из них обладает возбуждающим эффектом, а второе тормозит этот эффект.

Одним из первых в теорию фармакологии было введено понятие о рецепторах *ацетилхолина*. Известно, что многие нервы передают возбуждение исполнительным органам или нервным клеткам с помощью медиатора ацетилхолина. Он выделяется нервными окончаниями, которые и получили название *холинергических*, т. е. действующих с помощью ацетилхолина. На основе изучения механизмов действия ацетилхолина разработаны ЛС, расслабляющие поперечнополосатые мышцы и применяющиеся в хирургии: миорелаксанты, прерывающие проведение импульсов в ганглиях, ганглиоблокаторы и др.

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

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

СВЯЗЬ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НА ОРГАНИЗМ

Уже более 100 лет, с момента возникновения идеи о тесных взаимосвязях химической структуры вещества с его биологической активностью, предпринимались попытки выяснить эти связи. Полученные данные обеспечили бы возможность целенаправленного синтеза ЛС, характеризующихся безопасностью, избирательностью действия, эффективностью, стабильностью и необходимой продолжительностью действия. К сожалению, в большинстве случаев такую связь удается обнаружить лишь задним числом, поэтому лучше говорить только о некоторых эмпирических закономер-

ностях. Так, в соответствии с алхимическим правилом «*similia similibus solventur*» (подобное растворяется подобным) показано, что введение в структуру или удлинение алкильной группы в веществе повышает его растворимость в липидах, а замена группы COOH на SO₃H увеличивает растворимость ЛС в воде. Разветвление алкильного остатка затрудняет биохимическое окисление вещества. Замыкание алифатической цепи в цикл делает ее более компактной и облегчает образование связей с субстратом за счет ван-дер-ваальсовых сил. Атомы галогенов увеличивают липофильность ЛС и часто блокируют биохимически активные центры вещества, участвующие в метаболизме по механизму гидроксирования. Атом F по своим размерам очень близок к атому H, однако биологическая активность вещества и ее специфичность при замене H на F могут очень резко измениться. По некоторым оценкам, на долю фторсодержащих ЛС в настоящее время приходится около 20 %. Введение галогенид-группы усиливает фармакологическую активность ЛС, причем активность и токсичность зависят от числа атомов галогена. Хлор- и бромпроизводные оказывают наркотическое и гипотензивное действие. Йодопроизводные менее активны, но являются более сильными антисептиками.

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

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

Группа OH обычно усиливает фармакологический эффект, причем БА растет от первичных спиртов к третичным, а накопление OH-групп снижает наркотическое и токсическое действие алифатических спиртов. Для фенолов выражены антисептические, а также токсические свойства.

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

Группа NO₂ усиливает влияние на продолговатый мозг, сложные эфиры азотной кислоты и нитропроизводные оказывают сосудорасширяющее действие.

Аминогруппа резко повышает токсичность, амины (особенно ароматические) часто являются ядами с судорожным действием и

сильными раздражителями нервных центров и гладкой мускулатуры. Следует отметить, что процесс ацилирования или алкилирования может очень резко изменять и активность, и токсичность исходных спиртов, аминов, фенолов.

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

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

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

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

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

В формировании фармакологического действия ЛВ большое значение имеют полярность, форма и размеры его молекулы. Иногда ЛВ можно найти с помощью рабочей гипотезы, связывающей фармакологическую активность со структурой, с учетом расстояний между отдельными атомами и группами, с использованием молекулярных моделей. Такой подход сыграл значительную роль в синтезе структурных аналогов природного наркотического анальгетика – алкалоида *морфина* (его побочные эффекты – развитие пристрастия и зависимости, тошнота, угнетение дыхания). Так, в структуре *промедола*, лишённого частично указанных эффектов, имеется определенное сходство, однако его молекула намного про-

ще, сохраняется определенное расстояние между реакционными центрами, ответственными за взаимодействие с активными участками рецепторов. Изменения молекул в таких случаях чаще всего направлены на усиление реакционной способности центров и варьирование пространственных характеристик молекул. Для *тилдидина* структура еще более упрощена; он – сильный анальгетик, привыкание к нему выражено слабо. *Налоксон*, широко используемый для устранения действия натуральных или синтетических опиоидов, полностью лишен наркотических свойств морфина.

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

ЗАВИСИМОСТЬ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ОТ ИХ ФИЗИЧЕСКИХ И ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ

Химическая структура ЛВ не является единственным фактором, влияющим на его биологическую активность. Лекарственные вещества, а также лекарственные средства в целом должны обладать определенным комплексом физико-химических свойств, обеспечивающим его распределение в организме:

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

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

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

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

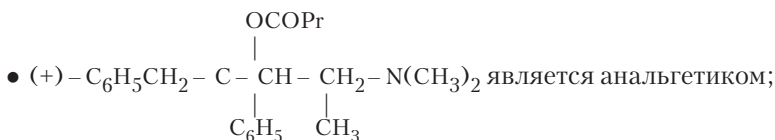
В настоящее время большое внимание уделяется методам получения эффективно действующих ЛП, которые позволяли бы оптимально реализовывать целебные свойства ЛВ. Для этого используются различные оболочки (часто многослойные), капсулы, микрокапсулы, аэрозоли, сиропы и др. Поэтому при разработке и изготовлении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

ОПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА И ЕГО ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ

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

В большинстве случаев энантиомеры оказывают различный биологический эффект: например, только *L*-аминокислоты являются питательными веществами и используются в качестве ЛС, поскольку усваиваются организмом, тогда как *D*-изомеры таким действием не обладают и в некоторых случаях являются токсичными. Только *L*-(-)-изомер *метилдопы* обладает гипотензивным эффектом. В медицине в качестве ЛС используется только *D*-пеницилламин, так как *L*-изомер неактивен и высокотоксичен для организма.

Иногда энантиомерные формы обладают различным биологическим действием, например:



- (–)-изомер проявляет противокашлевые свойства.

(–)-Изомер талидомида вызывал фетотоксический эффект (уродство) у развивающихся эмбрионов, в результате чего пострадало около 10 тыс. детей.

Такого рода примеры многочисленны, поэтому в перспективе все хиральные ЛВ должны использоваться только в виде определенного стереоизомера с хорошо изученным биологическим эффектом. Вышесказанное относится и к *цис*-, *транс*-, *трео*- и *эритро*-изомерам.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНЦЕПЦИИ БИОФАРМАЦИИ. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

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

1. Химический состав ЛВ. Эта группа факторов распространяется на следующие случаи:

- использование ЛС, которые являются солями одной кислоты, но содержат различные катионы;

- замена ЛС в виде соли на гидроксид или оксид и др.

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

2. Дисперсность. От размера частиц, их однородности и формы в большей степени зависит скорость и полнота всасывания ЛВ. Большинство ЛС способно всасываться и оказывать лечебное действие только тогда, когда размер их частиц будет меньше определенного предела (<10 мкм). Увеличение же скорости всасывания позволяет снижать лечебные дозы. Но иногда высокая дисперсность бывает неоправданной, поскольку приводит к быстрому выведению вещества из организма, усилению токсичности, раздражающе действует на ЖКТ. Поэтому степень дисперсности активного компонента и особенно вспомогательных веществ, масса которых обычно составляет основную долю в ЛП, должна быть научно обоснована. Соответственно должны быть разработаны методики направленного синтеза всех компонентов ЛС требуемой степени дисперсности, что представляет сложную экспериментальную задачу. Но в настоящее время именно в области препаративной неорганической химии и химии твердого тела уже накоплен достаточный опыт по реализации направленного синтеза твердых веществ с требуемыми характеристиками – дисперсностью, структурой, морфологией и т. п.

3. Полиморфизм. При получении ЛВ также необходимо учитывать способность одного и того же вещества образовывать различные структурные модификации, выделяться в аморфном или кристаллическом состоянии. Установлено четкое различие между полиморфизмом и такими явлениями, как сольватация, изомерия, таутомерия, объединяемыми под общим названием *псевдополиморфизм*.

К концу 30-х годов XX в. исследование полиморфизма распространилось на БАВ, в том числе и на ЛВ (например, было проведено выделение и рентгенографическое изучение модификаций суль-

фаниламидов). В 1969 г. опубликован первый обзор о фармацевтическом применении полиморфизма. В нем обобщены результаты около семидесяти работ, выполненных в 40–60-е годы. Обзор привлек внимание химиков и фармацевтов к проблемам полиморфизма и его практической значимости. Было обнаружено, что наряду с оптической изомерией полиморфизм БАВ может существенно изменять параметры его биологической активности. Особенно важным для химиков-технологов и фармацевтов оказалось выявление и исследование различий в химической устойчивости, растворимости, гигроскопичности, температуре фазового перехода, прессуемости и других свойствах среди полиморфных модификаций ряда широко применяемых ЛВ. Изменение модификации может происходить как в синтезе (при замене растворителя, введении дополнительных веществ), так и при выделении, очистке, сушке, хранении веществ. Аморфные структуры, как правило, обладают большей растворимостью и химически более активны, чем кристаллические вещества. Можно привести простой, но очень наглядный пример фармацевтического значения проблемы получения ЛВ в определенном состоянии. Алюминия гидроксид – известное средство для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также вспомогательное вещество для изготовления адсорбированных вакцин и ЛП с пролонгированным действием. В фармацевтической химии он применяется преимущественно в коллоидном состоянии. Но такое состояние может быть реализовано только для определенных полиморфных модификаций гидроксида – гидрагиллита и беми-та, а байерит практически не образует золя и геля.

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

В настоящее время полиморфизм обнаружен более чем у 70 % ЛВ практически всех фармакологических групп. Углубленное изучение полиморфизма известных и широко применяемых ЛВ позволяет выявить их более эффективные модификации и дать старым ЛП «новую жизнь». В качестве примера можно привести оптимизацию ха-

рактических *дикаина*. Это ЛС было синтезировано еще в 1936 г.; оно является местным анестетиком. Известны четыре его полиморфные модификации, которые проявляют практически одинаковую биологическую активность и отличаются значительной токсичностью и другими побочными эффектами. В 1987 г. советскими химиками была синтезирована метастабильная β -модификация дикаина, получившая название *леокаин*. Он отличается от дикаина не только молекулярной упаковкой в кристаллах, но и конформацией молекул. Эти различия приводят к повышению анестезирующей активности (в 2,5–3,0 раза), увеличению химической стабильности в растворе, снижению токсичности и аллергенности. Благодаря этим свойствам леокаин стал одним из основных местных анестетиков, широко используемых в отечественной медицинской практике.

Однако при рассмотрении вопроса о разрешении к медицинскому применению нового ЛВ от авторов, как правило, не требуют изучения его полиморфизма. В связи с этим на фармацевтическом рынке может оказаться не самая лучшая модификация ЛВ. Тесты на полиморфизм включены с 1995 г. пока только в американскую систему аналитического контроля ЛС, внедряемых в практику.

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

5. Лекарственная форма. Большое значение в концепции биофармации придается обоснованному выбору ЛФ, поскольку она влияет на процессы всасывания и выведения ЛВ. Например, по степени высвобождения ЛВ основные пероральные ЛФ соответствуют следующей последовательности: растворы > суспензии > капсулы > обычные таблетки > таблетки с оболочкой.

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

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

Эта проблема специально изучается в курсах фармакологии и технологии ЛС. В данном пособии ее рассмотрение ограничено одним из подходов, который, на наш взгляд, достаточно полно отражает современные аспекты разработок новых ЛФ, – *микрочапсу-*

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

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

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

Технологические приемы позволяют получать:

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

Липосомы оценивают как перспективные системы доставки ЛП в кровеносное русло на основании широкого спектра положительных характеристик: контролируемые размеры, биосовместимость и мембранотропность, коллоидные и поверхностные свойства. Следует подчеркнуть, что *водорастворимые вещества могут быть заключены во внутреннюю водную фазу, а жирорастворимые вещества – в липидный бислой*. В результате этого открывается возможность получения водорастворимых форм гидрофобных ЛП, а также реализации всех способов введения ЛП (внутривенного, подкожного, внутримышечного, внутривольного, ингаляционного, наружного и орального) и избирательного накопления в органах ретикулоэндотелиальной системы (печени, селезенке, легких, лимфоузлах), что позволяет предложить использование липосом для доставки ЛВ даже в труднодоступные клетки.

Липосомы имеют иной характер распределения в организме, чем ЛВ, и основной задачей этих транспортных систем является изменение распределения, характерного для ЛВ, и концентрация его в органе-мишени. Химический состав липидных бислоев, а также

их количество, заряд и проницаемость можно изменять, обеспечивая, таким образом, оптимальное распределение и захват липосом, а с ними и ЛС специфическими органами и тканями. Время жизни липосом, способность удерживать в плазме заключенное в них ЛВ в течение заданного периода времени и накапливаться в месте действия обеспечивается подбором специфических липидов и их количественного соотношения. Липосомы обладают также свойством предохранять окружающие здоровые ткани от нежелательных местнотканевых реакций.

Таким образом, универсальность характеристик липосомального носителя обеспечивает широкие возможности его применения, особенно в химиотерапии.

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

Граница между понятиями ЛВ и ВВ достаточно условная, и определить функции в фармакологическом действии каждого компонента ЛС можно только в конкретной прописи. Например, амидопирин, хинин применяются как ВВ для повышения растворимости

или пролонгирования действия некоторых ЛВ, а маннит используется как ВВ при таблетировании. Процессы окислительной порчи жиров в ЛФ неплохо ингибирует витамин Е.

Все случаи использования ВВ в любой ЛФ требуют тщательного изучения не только ввиду опасности их физико-химической несовместимости с компонентами ЛС, но и в связи с возможным изменением под их влиянием терапевтического действия активной субстанции. Для того чтобы избежать отрицательного влияния ВВ на стабильность и терапевтические характеристики ЛС и в то же время улучшить поверхностные, адсорбционные и активирующие свойства ВВ, создатели новых эффективных ЛФ должны учитывать результаты исследований в области химии твердого тела. Отметим несколько основных причин возросшего интереса фармацевтов к таким работам:

- необходимость разработки фармакологически высокоактивных ЛВ с очень малыми действующими дозами;
- проблема увеличения срока годности очень активных ЛС;
- замена в ЛП устаревших ингредиентов новыми, более активными.

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

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

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И ДОКУМЕНТЫ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ПРОДУКЦИЮ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ СОВРЕМЕННОЙ КОНЦЕПЦИИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Обеспечение качества ЛС является чрезвычайно сложной и социально значимой проблемой, которая в большинстве стран мира находится под непосредственным контролем государства. В начале 1990-х годов производство ЛС осуществляли в СССР около 200 государственных предприятий и учреждений. За прошедшие годы в странах СНГ резко возросло число участников фармацевтического рынка как в секторе производства ЛС, так и в секторе их реализации, причем производители ЛС имеют различную организационно-правовую форму и ведомственную принадлежность. Следует отметить, что в 1990-е годы значительно активизировалось продвижение на фармацевтический рынок стран СНГ препаратов, производимых компаниями Индии, Китая, стран Юго-Восточной Азии, Ближнего и Среднего Востока, что сопровождалось увеличением количества зарегистрированных ЛС из стран с недостаточно высоким уровнем развития фармацевтической промышленности. В последние годы контрольными органами стали выявляться в аптечной сети фальсифицированные ЛС как отечественного, так и зарубежного производства (особенно дорогостоящие). Отмечены случаи, когда вместо указанного на этикетке ЛС и его дозировки в упаковках обнаруживали другой препарат или другую дозировку. Чтобы не допустить поступления в сферу потребления ЛС неудовлетворительного качества, необходимо постоянно повышать эффективность системы контрольной службы.

Качество применяемых ЛС во многом определяется уровнем требований, включенных в государственный стандарт качества на этапе разработки и разрешения ЛС к медицинскому применению, а для зарубежных ЛС – на этапе регистрации в стране. Существующая в Республике Беларусь контрольно-разрешительная система способна обеспечить защиту населения от поступления некачественной фармацевтической продукции. В настоящее время уровень требований, предъявляемых Фармакопейным государственным комитетом к нормативной документации при ее экспертизе, соот-

ветствует международному. Наряду с усилением контроля качества ЛС, поступающих в аптечную сеть, важное значение приобретает работа по обеспечению качества ЛС на промышленных предприятиях в процессе их производства. Предполагается, что фармацевтические предприятия будут постепенно вводить предлагаемые ВОЗ «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств» (Good Manufacturing Practice – GMP), которые действуют в странах Европейского союза и США. Их соблюдение дает право стране присоединиться к Конвенции о взаимном признании инспекций в области производства ЛС.

Многолетний отечественный и зарубежный опыт показал, что гарантировать качество ЛС можно лишь с помощью более строгого регламентирования всех этапов так называемого «жизненного цикла» ЛС: доклинических исследований, клинических испытаний, производства и реализации (оптовой и розничной). Современная международная концепция обеспечения качества ЛС заключается в разработке, утверждении и последующем регулярном контроле соблюдения правил, регламентирующих все этапы продвижения ЛС:

- доклинические исследования – правила надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice – GLP);
- клинические испытания – правила надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP);
- производство – правила надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP);
- оптовая реализация – правила надлежащей дистрибьюторской практики (Good Distribution Practice – GDP);
- реализация в аптеках – правила надлежащей аптечной практики (Good Pharmacy Practice – GPP).

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

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

Стандартизация организационных процессов и условий проведения лабораторных исследований позволяет компетентным государственным органам признавать результаты, полученные в раз-

личных странах. Использование стандартов GLP при доклинических испытаниях гарантирует безопасность последующих клинических испытаний, что в итоге способствует обеспечению качества ЛС в целом.

Стандартизация и унификация процедуры клинических испытаний ЛС впервые была начата экспертами ВОЗ. В 1974 г. Комитет экспертов ВОЗ разработал «Рекомендации по оценке лекарств для человека», а в 1975 г. в серии технических отчетов ВОЗ был введен термин GCP. Правила GCP стали активно внедряться в США и странах Европы с конца 70-х годов. Экспертами ВОЗ с 1991 по 1993 г. были разработаны *рекомендации по проведению клинических испытаний, направленные на установление глобально применимых стандартов проведения медико-биологических исследований на людях*.

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

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

Правила GMP были разработаны в США в 1963 г. В 60–70-х годах XX в. ими занимались эксперты ВОЗ, благодаря усилиям которых принципы GMP получили широкое распространение во всем мире.

Правила GMP регламентируют следующие положения:

- организационную структуру предприятия;
- обязанности отдела контроля качества;
- квалификацию персонала;
- характеристики зданий и помещений, оборудования;
- особенности проведения контроля компонентов и укупорочных материалов ЛС;

- организацию технологического процесса;
- критерии оценки и использования маркировочных материалов;
- операции по упаковке и маркировке;
- сроки годности, хранения и отгрузки;
- регистрацию, лабораторный контроль (анализ физико-химических параметров, определение стабильности, хранение стандартных образцов, содержание лабораторных животных) и отчетность.

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

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

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

Меры нормативного регулирования принимаются:

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

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

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

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

К основным элементам GPP относятся следующие виды деятельности:

- пропаганда здорового образа жизни;
- лекарственное обеспечение и связанные с этим вопросы управления;
- содействие процессу проведения правильного и ответственного лекарственного самолечения;
- содействие процессу правильного прописывания и применения препаратов.

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

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

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

Для участия в данной Системе необходимо, чтобы в стране действовали три основных условия:

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

В настоящее время 141 страна признала разработанную ВОЗ Систему сертификации качества ЛС для международной торговли.

Систематически проводятся международные конференции национальных уполномоченных органов в области регулирования ЛС. Так, на состоявшейся в апреле 1999 г. в Берлине 9-й Международной конференции органов регулирования ЛС, на которой присутствовали 280 участников из 90 стран, вновь была подтверждена полезность Сертификационной схемы ВОЗ.

ГОСУДАРСТВЕННАЯ СИСТЕМА СОЗДАНИЯ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ И ДРУГАЯ НОРМАТИВНО-ТЕХНИЧЕСКАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ

Контроль создания и использования ЛС осуществляет государство. При Минздраве Республики Беларусь для этого созданы два специальных комитета. *Фармакологический комитет* рассматривает и утверждает материалы о целесообразности применения новых и исключения из медицинской практики устаревших и малоэффективных ЛС. *Фармакопейный комитет* решает вопросы, связанные со стандартизацией ЛС:

- составление статей Государственной Фармакопеи (ГФ) и дополнений к ней;
- утверждение нормативно-технической документации (НТД) на ЛС, не вошедшие в фармакопею, но применяемые в медицинской и ветеринарной практике;
- утверждение методов приготовления и контроля качества ЛС;
- рассмотрение стандартов на растительное сырье, химические реактивы;
- установление сроков годности, условий хранения, вида упаковки и др.

Эти мероприятия осуществляют специализированные комиссии, которые работают в составе Фармакопейного комитета (химическая, фармацевтическая, фармакогностическая, по антибиотикам, эндокринным препаратам и др.). К работе Фармакопейного комитета привле-

каются коллективы НИИ и работники производственных предприятий, контрольно-аналитических лабораторий и отдельные специалисты в области химии, биохимии, физиологии и др.

В странах, активно занимающихся производством, применением и экспортом ЛС, обязательно существует соответствующее законодательство, которое представляет собрание отдельных статей в виде книги – фармакопеи. *Государственная Фармакопея* – это сборник стандартов и положений о качестве лекарственных средств, препаратов и лекарственного сырья, применяемого для изготовления лекарственных форм. Изложенные в ней стандарты и требования к качеству отдельных видов фармацевтической продукции обязательны в равной степени и для отдельных лиц (провизора, врача), и для всех организаций, которые изготавливают, хранят, контролируют и применяют ЛС. По ГФ осуществляют анализ ЛС в целях проверки их качества. В настоящее время в странах СНГ действуют в качестве общегосударственных стандартов последние выпуски ГФ (X и XI), которые были подготовлены и приняты еще в период существования СССР.

Впервые на русском языке фармакопея была издана в 1866 г., и с этой даты ведут отсчет ее изданий. Шесть изданий были выпущены до 1917 г., а первая советская фармакопея была издана в 1925 г. Восьмое издание выходило двумя тиражами (в 1946 и 1952 гг.). В 1961 г. вступило в действие IX издание ГФ, затем к 1969 г. было подготовлено X издание, которое используется до сих пор вместе с XI изданием. Последнее издание осуществлено в виде двух выпусков: в 1987 г. вышел первый выпуск, а в 1990 г. – второй. Переиздание было связано с изменением в методах анализа ЛС в соответствии с уровнем развития науки, необходимостью внесения в фармакопею описаний новых и исключения устаревших ЛП.

Отличительная особенность ГФ XI: наряду с фармакопейными статьями на каждый ЛП в ней особое внимание уделяется характеристике общих методов их контроля. Статьи, которые не были включены в ГФ XI, но имеются в ГФ X, продолжают действовать как стандарты, в том числе и на территории Республики Беларусь. Пока в Беларуси нет собственной фармакопеи, но существует Регистр лекарственных средств.

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

В период между изданиями фармакопеи в качестве государственных стандартов на новые ЛС и те, которые не были включены в очередное издание ГФ, разрабатывается другая НТД:

- временные фармакопейные статьи (ВФС), которые действуют в течение 3 лет;
- фармакопейные статьи (ФС), которые действуют в течение 5 лет.

Временные фармакопейные статьи пересматриваются по окончании срока действия, в них вносятся различные уточнения, они перерабатываются в соответствующие ФС после принятия Фармакопейным комитетом решения о включении данных ЛС в ГФ.

В *основные разделы ФС* включаются следующие характеристики ЛС:

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

Аналогичное описание приводится в статьях, относящихся к ЛФ и лекарственному сырью.

Сотрудничество между странами в области здравоохранения и производства ЛС, их экспорта и импорта вызвало необходимость разработки общих унифицированных требований при оценке качества ЛС и, следовательно, унифицированных методов их анализа. Некоторые аспекты решения этой проблемы рассматривались в предыдущем разделе. С этой же целью была создана *Международная фармакопея* (МФ) – сборник рекомендуемых стандартов к качеству ЛС. В отличие от национальных фармакопей, она не имеет законодательного характера для отдельных стран, но служит основой для разработки национальных стандартов качества ЛС. Первое издание МФ вышло в 1951 г. В настоящее время действует третье

издание, которое включает три тома: первый издан в 1979 г. и посвящен основным методам анализа ЛС, второй и третий – соответственно в 1983 и 1990 гг. и являются сборниками частных ФС для наиболее известных и применяемых ЛС. Структура и содержание ФС МФ во многом напоминает ГФ. Выпуск МФ осуществляет ВОЗ, которая предполагает в дальнейшем продолжать ее издание. МФ используют в качестве общегосударственных стандартов страны, не имеющие национальных фармакопей и импортирующие ЛС.

Государственный контроль качества ЛС в Республике Беларусь проводится в соответствии с постановлением республиканского Минздрава № 37 от 24 июня 2002 г. «*Об утверждении Инструкции о порядке проведения государственного контроля качества лекарственных средств в Республике Беларусь и Инструкции о порядке обращения с лекарственными средствами, забракнованными испытательной лабораторией*». Наряду с положениями о порядке государственного контроля качества ЛС, в нем рассматривается порядок представления и использования образцов ЛС для испытаний, сроки их проведения. Согласно этому нормативному документу, государственный контроль качества ЛС в Республике Беларусь включает следующие виды:

- государственную регистрацию и проведение клинических испытаний ЛС отечественного и зарубежного производства;
- предварительный контроль первых пяти серий впервые производимых республиканскими предприятиями зарегистрированных ЛС;
- последующий выборочный контроль ЛС, находящихся в обращении на территории республики, в порядке госнадзора;
- обязательный посерийный контроль ЛС, поступающих в обращение на территории республики;
- арбитражный контроль.

При осуществлении государственного контроля качества ЛС в Республике Беларусь используются нормативные документы:

- по контролю качества ЛС зарубежного производства, разрешенных для использования Минздравом;
- ФС и ВФС на ЛС отечественного производства, утвержденные Минздравом.

Контроль качества ЛС (за исключением медицинских, иммунобиологических, радиофармацевтических препаратов и дезинфицирующих средств) осуществляют Республиканская контрольно-аналитическая лаборатория республиканского унитарного предприятия «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» и другие аккредитованные испытательные лаборатории, перечень которых приводится в приложении к указанному выше постановлению. Эти лаборатории обеспечиваются соответствующими нормативными документами через «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ ЭТАПОВ ИССЛЕДОВАНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

ОСОБЕННОСТИ И ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Основные этапы исследования и оценки качества синтезированных ЛВ:

- отделение и очистка вещества от промежуточных продуктов синтеза и побочных веществ;
- установление физических свойств;
- определение состава и структуры вещества с помощью химических и физико-химических методов исследования.

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

Фармацевтический анализ характеризуется следующими особенностями:

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

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

Фармакопейный анализ проводят на основании методов исследования лекарственных веществ, средств и форм, изложенных в

ГФ, ФС и ВФС. В зависимости от его результатов делается вывод о соответствии объекта исследования принятым стандартам. Несответствие этим требованиям хотя бы по одному из показателей исключает применение его в медицинской практике.

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

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

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

Для проведения испытаний того или иного ЛС обычно используют методики, описанные в ГФ X и ГФ XI (реже – в ГФ IX). Для обобщения и систематизации большого числа фактических данных и сведений частного характера по фармакопейному анализу, содержащихся в ФС различных изданий ГФ, в ГФ XI рассматриваются *основные критерии анализа* и переработанные *общие принципы испытаний* на подлинность, доброкачественность и количественное содержание ЛВ.

Основные критерии фармакопейного анализа по отношению к выбранному методу исследования ЛС – *избирательность; точность; чувствительность; продолжительность; количество лекарственных средств или препаратов, необходимое для проведения анализа*. Ниже приводится характеристика этих критериев.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОДЛИННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

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

- характерный внешний вид;
- растворимость;

- температуры кипения, плавления;
- плотность;
- вязкость;
- температурный интервал перегонки;
- удельное вращение (или угол вращения);
- рН водного раствора;
- максимум поглощения в УФ или видимой области спектра;
- величина отношения оптических плотностей при определенной длине волны;
- показатель преломления раствора;
- удельный показатель поглощения;
- химические реакции на катионы, анионы и функциональные группы, обуславливающие фармакологическую активность.

Способы идентификации совершенствуются за счет использования современных физических и физико-химических методов исследования (ИК-спектроскопии, спектроскопии ядерного магнитного резонанса, электронного парамагнитного резонанса, хроматографических методов и др.). Для полноценного применения таких методов требуются стандартные образцы ЛВ. При установлении подлинности ЛВ путем проверки физических свойств или измерения физических констант используются физические методы.

Подлинность лекарственного вещества подтверждает соответствие фармакопейным стандартам его агрегатного состояния, формы кристаллов, вкуса, запаха, гигроскопичности, выветриваемости, устойчивости к различным внешним воздействиям, летучести, окраски и др. Среди перечисленных характеристик одной из наиболее важных для предварительной идентификации вещества является его окраска, которая обычно определяется визуально. Для более объективной оценки применяется метод спектроскопии отражения, основанный на оптических свойствах порошков. В первый выпуск ГФ XI включена общая статья «Определение степени белизны порошкообразных ЛС». Степень белизны оценивается на основании измерения коэффициента отражения на спектрофотометре.

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

ветривания и др.). Фармакологические последствия таких изменений могут проявляться в нарушении дозировки ЛС, токсичности, несовместимости компонентов в ЛС.

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

Важный показатель подлинности – растворимость ЛВ, причем в этих испытаниях определяется не физико-химическая константа, а свойство растворяться в различных растворителях, которое определяется приближенным способом и выражается в условных терминах для характеристики ЛС (табл. 1).

Таблица 1

Условные термины для характеристики растворимости ЛС

| Условный термин | Сокращенное обозначение условного термина | Минимальный объем растворителя на 1,0 г ЛС, мл | Максимальный объем растворителя на 1,0 г ЛС, мл |
|-------------------------|---|--|---|
| Очень легко растворим | оч. л. р. | – | 1 |
| Легко растворим | л. р. | 1 | 10 |
| Растворим | р. | 10 | 30 |
| Умеренно растворим | ум. р. | 30 | 100 |
| Мало растворим | м. р. | 100 | 1 000 |
| Очень мало растворим | оч. м. р. | 1000 | 10 000 |
| Практически нерастворим | пр. н. р. | – | Более 10 000 |

Условные термины в ГФ (очень легко растворим, растворим, практически нерастворим и др.) характеризуют объем (в миллилитрах) растворителя, необходимого для растворения одной вековой части (в граммах) ЛВ. Препарат считается растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества.

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

Для подтверждения химического состава синтезируемого ЛВ обычно проводят *элементный анализ*, а для идентификации ЛС

в соответствии с требованиями ГФ используют *функциональный анализ*.

Химические методы установления подлинности ЛС заключаются в идентификации с помощью химических реакций на определенные катионы, анионы, функциональные группы. В фармацевтической литературе обычно подчеркивается различный подход к анализу неорганических и органических ЛВ: *для неорганических веществ определяются катионы и анионы, а органические вещества анализируются по содержащимся в них функциональным группам, причем ЛВ может содержать несколько функциональных групп и давать все характерные для них реакции*.

Для проведения фармакопейного анализа используются:

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

Специфичность реакции характеризуется возможностью обнаружить одни ионы в присутствии других. С примерами таких реакций студенты знакомятся в курсе аналитической химии. К сожалению, специфических реакций немного. Чаще в анализе ЛВ встречаются реакции, которые называются *селективными (избирательными)*, когда реактив образует различные по внешним признакам продукты реакции с несколькими ионами или функциональными группами, иногда даже в одинаковых условиях. Определение можно осуществить с помощью реакций осаждения, нейтрализации, термического разложения, окислительно-восстановительных реакций, изменения окраски пламени и др.

В фармацевтическом анализе возможность открытия отдельных ионов и функциональных групп определяется следующими показателями:

- *пределом обнаружения* – наименьшим количеством анализируемого вещества (в миллиграммах или микрограммах), которое может быть обнаружено реактивом в 1 мл раствора при данных условиях;
- *пределным разбавлением* – наименьшей концентрацией раствора, в котором может быть обнаружен 1 г данного вещества.

Важно подчеркнуть, что *при выполнении анализов необходимо строго придерживаться методик, указанных в ГФ и другой НТД, поскольку на чувствительность реакции влияют следующие факторы:*

- концентрация вещества;
- рН раствора;
- температура;

- продолжительность реакции;
- наличие сопутствующих компонентов;
- последовательность добавления растворов и т. д.

Поскольку большое число ЛС содержат одни и те же ионы или функциональные группы, то это позволило создать унифицированные методики для идентификации с помощью соответствующих реакций и объединить их в общую фармакопейную статью «*Общие реакции на подлинность*» (см. первый выпуск ГФ XI). Кроме того, методы анализа, чувствительность реакций, условия проведения испытаний описаны в литературе по фармацевтическому анализу.

СПОСОБЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ИСПЫТАНИЯМ НА ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

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

Среди *источников и причин недоброкачественности* наиболее важными (а часто и объективно неизбежными) являются следующие:

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

Например, избыточная влажность может вызвать гидролиз ЛС, образование продуктов омыления, появление патологических микроорганизмов и другие процессы, что не только снижает терапевтический эффект ЛС, но и приводит к появлению токсических про-

дуктов или продуктов с иным характером фармакологического действия.

Некоторые из перечисленных выше источников загрязнения ЛВ могут обуславливать присутствие в них нелетучих примесей с большим содержанием неорганических веществ – *зольный остаток*. ГФ допускает для каждого ЛВ определенный предел зольности, так как в большинстве случаев зола не содержит таких вредных примесей, как тяжелые металлы, мышьяк и другие, которые рекомендуется анализировать в ЛВ.

Фармакопейные стандарты доброкачественности устанавливаются с учетом следующих факторов:

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

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

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

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

Для каждого ЛВ в статьях ГФ X и ГФ XI приводится перечень показателей, по которым устанавливается его доброкачественность:

- внешний вид;
- растворимость;
- температуры плавления и кипения;
- рН водного раствора;
- окраска;
- прозрачность (или степень мутности);
- зольный остаток;
- содержание летучих веществ и воды;
- кислотное число;

- иодное число;
- эфирное число;
- допустимые и недопустимые примеси;
- адсорбционная способность;
- дисперсность;
- наличие веществ-красителей и др.

Основопологающие принципы испытаний ЛВ для установления соответствия их фармакопейным стандартам изложены в общей статье ГФ XI «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей» и другой НТД. Отклонение от них указывает на изменение качества ЛС (в частности, это может произойти в процессе хранения).

При испытаниях на доброкачественность ЛВ следует строго выполнять определенные требования.

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

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

3. Предпочтение отдается высокочувствительным реакциям; их предельная чувствительность (в миллиграммах на 1 мл раствора) указывается в общей статье ГФ XI «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей».

4. При определении *окраски, прозрачности и степени мутности* жидкостей их сравнивают с эталонами, приготовление которых описано в ГФ.

5. Определение содержания примесей в испытуемом образце осуществляется двумя способами:

- для *установления пределов содержания допустимых примесей* в ЛС используют химическую реакцию, в результате которой образуется окрашенный раствор или осадок, и количественную оценку проводят путем сравнения исследуемых и эталонных растворов, содержащих определяемые примеси в допустимых концентрациях, причем используются наиболее чувствительные реакции; ошибка испытаний – до 10 %; указания о приготовлении эталонных растворов и содержании в них соответствующих примесей даются в общей статье ГФ XI; учитывается также присутствие других веществ при открытии ионов и рассматриваются меры по устранению их влияния на ход испытаний;

- для *установления отрицательной реакции на недопустимые в ЛС примеси* к испытуемому раствору добавляют все реактивы, кроме основного, открывающего данную примесь, а затем ана-

лизируемый раствор делят на две равные части и к одной добавляют основной реактив, а сравнение проводят с частью раствора без добавки основного реактива; в этих испытаниях используются химические реакции, чувствительность которых ниже, чем предел обнаружения допустимых примесей; ошибка такого определения может составлять более 10 %.

Эталонные растворы характеризуются известным содержанием примеси (определенного иона, вещества) в данном ЛП. Их готовят из веществ, имеющих постоянный химический состав, с использованием точных навесок и специальной мерной посуды. В зависимости от содержания примесей растворы имеют следующие обозначения:

- «А» – содержат максимально допустимые количества примесей, они устойчивы и имеют продолжительный срок хранения;
- «Б», «В» – более разбавленные растворы, полученные из раствора «А» (добавлением воды в определенном соотношении); их готовят при необходимости и используют, как правило, в день приготовления.

Для наиболее часто обнаруживаемых в ЛВ примесей ионов, таких как хлориды, сульфаты, ионы аммония, кальция, железа, цинка и других тяжелых металлов, мышьяка, созданы унифицированные методики, которые включены в общую статью ГФ XI «Испытания на чистоту и допустимые пределы примесей». Некоторые ЛВ дополнительно подвергают испытаниям на наличие примесей карбонатов, нитратов, фосфатов, сульфитов, цианидов, ионов бария, магния, марганца, меди и др. Методики определения таких примесей описаны в каждом конкретном случае с указанием их допустимых пределов.

6. Оценка доброкачественности ЛВ (как и подлинности) проводится на основании определения показателей, соответствующих следующим физическим и физико-химическим свойствам вещества:

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

Основная особенность испытаний заключается в том, что в качестве стандартов в ГФ и другой НТД используются не константы индивидуальных (без примесей) веществ, обычно приводимые в физико-химических справочниках, а допустимые относительно ка-

чества ЛВ пределы изменения этих констант при условии сохранения достаточной степени чистоты.

7. Испытания на доброкачественность ЛВ осуществляются при строгом соблюдении следующих общих указаний ГФ и другой НТД:

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

- химическая посуда, используемая при сравнении эталонов с исследуемыми растворами, должна быть одинаковой (толщина стенок, прозрачность, бесцветность пробирок и т. п.);

- реактивы следует добавлять одновременно и в одинаковых количествах к эталону и исследуемому раствору; опалесценцию наблюдать в проходящем свете на темном фоне, а окраску раствора – в отраженном свете на белом фоне;

- поддержание необходимого рН раствора, последовательность и скорость добавления реактивов, интервал времени наблюдения за результатами реакций следует строго воспроизводить согласно требованиям ГФ.

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

Для установления доброкачественности ЛВ используются не только рассмотренные выше химические методы, но и физические (рефрактометрия, поляриметрия, спектрофотометрия, фотоколориметрия, эмиссионная и атомно-абсорбционная пламенная спектроскопия и др.) и физико-химические (хроматография, потенциометрия, электрофорез, полярография и др.) методы анализа, которые подробно описаны в специальной литературе по фармацевтической химии.

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

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

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

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

* * *

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

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОЦЕНКИ ИХ КАЧЕСТВА

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

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

Одно и то же ЛС может применяться в разных формах.

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

Анализу ЛФ в ГФ X и ГФ XI уделяется достаточно много внимания: например, из 707 частных ФС 250 посвящены стандартам качества ЛФ (инъекционные растворы, таблетки, порошки, мази, драже, прыски). Подавляющее большинство объектов испытаний являются однокомпонентными ЛФ.

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

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

- способ количественного определения каждого ЛВ описывают в разделе «Количественное определение» и указывают его содержание в % или активность в ЕД в расчете на 1 таблетку, 1 мл, 1 капсулу и т. п.;

- при анализе таблеток устанавливают среднюю массу таблетки и допустимые отклонения от нее.

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

Испытаниям на доброкачественность, согласно ГФ, подвергают только инъекционные растворы, оценивая их прозрачность, окраску, рН, допустимые и недопустимые примеси.

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

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

- выбирать условия, позволяющие анализировать одно ЛВ в присутствии других;

- проводить по возможности предварительное разделение ЛВ, а также отделение их от вспомогательных веществ (например, экстракцией, хроматографическим методом и др.);

- учитывать те индивидуальные физико-химические свойства компонентов, которые могут стать причиной нежелательных взаимодействий при анализе ЛФ (адсорбции, гидролиза и т. д.);

- использовать модельные смеси для отработки оптимальных методик разделения компонентов и их анализа.

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

В методиках, описанных в ГФ, в основном применяют макрометод и определение проводят по физиологически активной части молекулы ЛВ. В *экспресс-анализе ЛФ* можно использовать микрометод. Он является эффективной внутриаптечной формой контро-

ля качества экстемпоральных ЛС. Обязательные требования при его проведении:

- расход минимального количества анализируемого ЛС;
- простота операций;
- их краткосрочность;
- достаточная точность;
- возможность анализа без изъятия приготовленной в аптеке ЛФ;
- анализ без разделения компонентов.

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

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

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

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

СТАБИЛЬНОСТЬ И СРОКИ ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

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

Критериями стабильности ЛС являются следующие характеристики, соответствием которым свидетельствует о необходимом уровне качества ЛС:

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

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

Однако следует отметить, что в последние десятилетия высокочувствительные физико-химические методы анализа довольно быстро вытесняют старый органолептический способ оценки стабильности ЛС (по устойчивости цвета, вкуса, консистенции и др.). При изучении проблемы стабильности как показателя качества ЛС физико-химические методы приобретают значение не только как способ контроля качества ЛС, но и как средство исследования механизмов химических процессов, происходящих в ЛС. На основании результа-

тов этих исследований разрабатываются способы ингибирования процессов, негативно влияющих на характеристики ЛС, а также методы пролонгирования действия активных субстанций ЛФ.

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

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

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

- сухое вещество более устойчиво по отношению к действию света, чем во влажном состоянии или в растворе;
- гигроскопичные вещества в результате расплывания в кристаллизационной воде могут стать более светочувствительными;
- светочувствительность ЛС может повышаться при наличии примесей некоторых соединений, ионов тяжелых металлов, в присутствии которых ускоряются фотохимические процессы;
- светочувствительность является структурно-чувствительным свойством, поэтому соответствующие характеристики лекарственных и вспомогательных веществ (структуру, природу и концентрацию примесей, состояние поверхности, дисперсность, наличие и распределение дефектов в случае ионных кристаллов и т. п.) следует учитывать при разработке мер стабилизации ЛС.

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

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

Выяснение для каждого ЛС оптимальной влажности воздуха является необходимым условием обеспечения его стабильности. Эти данные особенно важны для тех ЛВ, которые содержат кристаллизационную воду и являются псевдополиморфными модификациями. В зависимости от влажности они способны расплываться или выветриваться, что может вызывать изменение концентрации ЛВ в ЛП, формы кристаллов, растворимости и даже привести к гидролизу, который принято рассматривать уже как фактор химической природы, влияющий на стабильность ЛС.

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

Особых условий хранения требует растительное лекарственное сырье. Его следует хранить при относительной влажности не выше 15 %. Полиэтиленовые пакеты нельзя использовать в качестве упаков-

вочного материала, поскольку такие условия хранения приводят к саморазогреванию растительного сырья. Оптимальные условия хранения – плотно закрытые широкогорлые стеклянные банки. Такой способ хранения особенно желателен использовать для растений, содержащих летучие эфирные масла (мяты, валерианы, аниса и др.).

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

- степени чистоты реагентов, растворителей;
- состояния аппаратуры;
- степени очистки промежуточных продуктов;
- соответствия используемых ВВ стандартам;
- условий кристаллизации лекарственных и вспомогательных веществ (они оказывают определяющее влияние на структуру, дисперсность, однородность, форму частиц и т. п., а эти характеристики в той или иной степени отразятся на химической активности, адсорбционной способности, растворимости, гигроскопичности и других свойствах ЛВ);

- стабильности различных полиморфных модификаций, условий их превращения и выделения в физически устойчивом состоянии (нестабильные модификации часто отличаются более высокой химической и биологической активностью);

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

Уже в начале 1980-х годов стало вполне очевидно, что стабильность как показатель качества ЛС не нашла должного отражения в ГФ Х. Фармакопейные требования к условиям хранения ЛС должным образом не унифицированы и не охватывают всех ЛС. Условия хранения приводятся в виде общих указаний, предусматривающих влияние на ЛС одного или нескольких факторов, например:

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

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

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

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

СРОКИ ХРАНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЕ ИХ НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

Срок хранения ЛС – период времени, в течение которого данное ЛС по уровню качественных и количественных характеристик соответствует требованиям НТД. По истечении этого времени следует проводить дополнительный контроль качества ЛС и в случае необходимости изменять срок годности. В ГФ эта характеристика приводится не для всех ЛС. Нормативными документами, регламентирующими сроки хранения ЛС, являются специальные сборники Фармакопейного комитета Минздрава, а также приказы Минздрава. Соответствующую информацию можно найти и в справочной литературе.

Обычно стабильность и сроки хранения индивидуальных ЛВ выше, чем эти показатели для ЛС более сложного состава.

Малоустойчивыми являются экстенпоральные ЛФ по сравнению с готовыми ЛС. Несмотря на многие преимущества фабричного изготовления, одно из которых состоит в большой стойкости продукции, постоянно требуются индивидуальные ЛС. Из твердых ЛФ в аптеках готовят порошки, из мягких – мази, пасты, линименты, из жидких – настои, отвары, микстуры, растворы, капли. Сро-

ки хранения изготовленных в аптеке ЛФ определяются специальными приказами Минздрава и составляют от нескольких суток до нескольких недель, значительно реже – месяцев.

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

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

Минздрав ввел отраслевой стандарт ОСТ 42–2–72, предусматривающий единый порядок установления срока хранения ЛС для организаций, которые занимаются разработкой и производством ЛС. Создание ФС, ВФС и другой НТД невозможно, если срок хранения ЛС не установлен.

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

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

СПОСОБЫ ПОВЫШЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

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

- обезвоживанием чувствительных к влаге ЛС путем ампулирования, герметизации упаковок;
- использованием неводных растворителей;
- перекристаллизацией исходных веществ;
- обработкой растворов адсорбентами;
- уменьшением содержания кислорода в растворах (кипячение воды с последующим быстрым охлаждением обеспечивает 1,4 мг кислорода в 1 л воды; использование инертной атмосферы позволяет снизить его содержание до 0,18 мг в 1 л);
- уменьшением содержания оксида углерода (IV) в растворах (кипячение воды с последующим быстрым охлаждением и использование инертной атмосферы очень важно для растворов тех ЛВ, которые разлагаются в присутствии оксида углерода (IV), в частности эуфиллин, гексенал и др.);
- применением специальных технологических схем, повышением качества проводимых операций, степени чистоты сырья и промежуточных веществ;
- поиском вспомогательных веществ, оптимальных для изготовления лекарственных форм;
- использованием новых типов упаковок и защитных покрытий таблеток (многослойных, из биополимеров и др.).

Среди методов удаления примесей, содержащихся в лекарственных средствах, обработка растворов адсорбентами представляет несомненный интерес для фармацевтической практики благода-

ря полифункциональности. В качестве адсорбента очень часто используется активированный уголь марки А, поскольку он способен сорбировать не только низкомолекулярные химические примеси, но и высокомолекулярные соединения, нарушающие доброкачественность лекарственных средств, в частности пирогенные вещества. Однако такой препарат активированного угля, как карболен, совершенно непригоден для депирогенизации многих растворов, поскольку таблетки его получают влажным гранулированием с помощью крахмального клейстера, а наполнителями служат крахмал и сахар.

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

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

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

Антиоксиданты способны предохранять ЛВ от окисления за счет того, что они являются более активными восстановителями и легче окисляются кислородом воздуха, поэтому их иногда называют *прямыми антиоксидантами* (например, натрия гидросульфит, натрия сульфит, натрия тиосульфат, ронгалит, кислота аскорбиновая, цистеин, метионин и др.). Эффективность антиоксидантов может быть существенно повышена, если в ЛП в качестве вспомогательных веществ дополнительно используются комплексообразователи: многоосновные карбоновые кислоты, оксикислоты (лимонная, виннокаменная, салициловая) и их соли, трилон Б, тегацин, унитиол, некоторые аминокислоты, тиомочевина и другие вещества, которые связывают следы ионов тяжелых металлов, катализирующих окисление и разложение ЛВ. С учетом этой роли в процессе стабилизации ЛС комплексообразователи условно называют *косвенными антиоксидантами*. Так, комплексообразование оказалось весьма эффективным методом стабилизации растворов адреналина, глюкозы, некоторых антибиотиков и витаминов, диагностических средств.

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

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

- химическая природа лекарственных и вспомогательных веществ;
- наличие примесей легко гидролизующихся металлов (алюминия, железа, цинка и др.);
- температурные условия на всех этапах изготовления и хранения ЛС;
- природа растворителя (его диэлектрическая постоянная, способность к донорно-акцепторным взаимодействиям);
- рН и ионная сила раствора.

Оптимальное значение ионной силы раствора часто создается добавлением в раствор натрия хлорида, который не только обеспечивает изотоничность растворов для инъекций, но и выполняет функцию стабилизатора. Установлено, что заметное снижение константы гидролиза во многих случаях обеспечивается использованием в ЛП смешанных сред, которые представляют собой сочетание нескольких растворителей (воды с растительным маслом, пропиленгликолем, диметилсульфоксидом; полиэтиленоксидом-400, этилолеатом, бензилбензоатом). Гидролитическая устойчивость многих ЛВ может возрастать в присутствии ингибиторов – добавок поверхностно-активных веществ (ПАВ): натрия лаурилсульфата, цетилтриметиламмоний бромида и др.

Определенный рН среды, необходимый для стабилизации инъекционных растворов, создается буферными растворами, кислота-

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

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

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

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

Весьма перспективно также *использовать для стабилизации соединений внедрения «гость – хозяин»*, особенно в связи с очень быстрым прогрессом в 80–90-е годы XX в. исследований в этой области химии (метод стабилизации известен в ФХ с 40-х годов). Основной принцип этого метода стабилизации – соответствие размеров полости «хозяина» и молекул многих ЛВ – легко реализуется, если в качестве «хозяев» применяют мочевины, циклодекстрины, целлюлозу и др. Наряду со стабилизацией летучих, окисляющихся ЛВ, с помощью соединений внедрения можно жидким ЛВ придать форму твердого каркаса. Тогда устойчивость к действию кислорода, влаги, нагреванию и других внешних факторов будет определяться физико-химическими свойствами «хозяев».

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

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

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

- вещества могут подвергаться термической стерилизации без добавления стабилизаторов (димедрол, глицерин, ацеклидин, ин-термедин, ихтиол, калия иодид, кальция хлорид, карбохолин, кислота борная, кислота никотиновая, метиленовый синий, натрия гидрокарбонат, натрия хлорид, фурацилин и др.);

- вещества могут подвергаться термической стерилизации после добавления стабилизаторов (сульфацил-натрий, этилморфина гидрохлорид, физостигмина салицилат, фетанол, салюзид растворимый и др.);

- вещества не устойчивы при термической стерилизации и изготавлиются асептически без дальнейшей стерилизации (протаргол, колларгол, лидаза, химопсин, трипсин, пенициллин и др.); в асептических условиях также готовятся растворы ЛВ, для которых не определены режимы стерилизации.

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

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

Следует отметить, что ассортимент консервантов, применяемых в фармацевтической практике, довольно ограниченный, поскольку не все известные консерванты удовлетворяют перечислен-

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

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

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

ОСНОВНЫЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРЕПАРАТИВНОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАСТВОРИТЕЛЕЙ ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

1. Особенности раствора как ЛФ и среды для синтеза. В фармацевтической химии растворы представляют интерес в двух аспектах:

- как самая большая группа среди жидких ЛФ;
- как наиболее распространенная конденсированная среда для синтеза веществ.

Большой технологической проблемой при изготовлении многокомпонентных жидких ЛФ является достижение однообразного распределения ЛВ в жидкой среде. Актуальность этой проблемы обуславливается прежде всего необходимостью точного дозирования ЛС, отдельные порции которого должны содержать соответствующие количества терапевтически активных ингредиентов. *Наиболее однородное и равномерное распределение вещества в жидкой среде достигается при образовании растворов (истинных, коллоидных и высокомолекулярных соединений).* Истинные растворы характеризуются молекулярной или ионной степенью дисперсности; в растворах высокомолекулярных соединений различаются макромолекулы или их ассоциаты; коллоидные растворы содержат мицеллы растворенного вещества. Некоторые характеристики указанных систем, а также особенности их использования в современных методах синтеза ЛВ и медицинских материалов будут рассмотрены подробнее в соответствующих разделах данного курса и в других общих и специальных курсах, предусмотренных учебным планом специализации «Химия лекарственных соединений».

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

- равномерное распределение реагентов по всему объему;
- ионно-молекулярная степень дисперсности растворенных веществ;
- преодоление кинетической заторможенности многих реакций благодаря высокой скорости диффузии компонентов или относительной легкости введения катализаторов;

- возможность проведения реакций с необходимой скоростью при условиях, близких к стандартным.

Преимущества растворов как лекарственной формы, обеспечивающие очень частое использование ее при разработке ЛС, заключаются в следующем:

- лекарственные вещества в растворе по сравнению с твердыми лекарственными формами быстрее всасываются и оказывают терапевтическое действие;

- применение растворов исключает такие раздражающие воздействия на слизистые оболочки, которые возникают при контакте с ними некоторых твердых веществ из-за образования гипертонических концентраций (например, калия или аммония бромидов или йодидов и др.);

- растворы удобны для приема внутрь при различных способах введения (энтеральных и парентеральных);

- растворы относительно легко стабилизируются известными физическими, химическими и антимикробными методами.

Вместе с тем данная лекарственная форма *не лишена недостатков*:

- растворы часто неустойчивы при хранении без специальных стабилизаторов;

- растворы не позволяют изготавливать компактные ЛП, удобные для практического применения;

- некоторые органолептические характеристики ЛВ (в частности, неприятный или горький вкус, специфический запах) могут усиливаться при использовании этой ЛФ.

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

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

При изготовлении инъекционных ЛФ следует использовать только химические вещества определенной квалификации, соответству-

ющей требованиям ГФ, например калия хлорид (х. ч., ч. д. а., ГОСТ 4234–77; ГФ X, статья 382); кислота хлористоводородная (х. ч., ч. д. а., ГОСТ 3118–77; ГФ X, статья 17) и т. п.

Лекарственные формы для офтальмологии разнообразны: глазные капли, примочки, промывания и др. История технологии глазных ЛФ с XIX до середины XX в. характеризуется отсутствием в Российских фармакопеях (I – IV издания) и ГФ СССР (VII и VIII издания) общих статей и указаний, регламентирующих требования, которые предъявляются к этим ЛФ, способы их обеспечения и оценки качества. В учебных руководствах того времени указывалось лишь на обязательное отсутствие в глазных ЛФ механических примесей. Идея консервирования глазных ЛФ получила развитие лишь во второй половине XX в. Наиболее распространены глазные капли – водные или масляные растворы, а также высокодисперсные суспензии ЛВ. Очень часто их изготавливают в аптеках (*экстемпоральные ЛФ*). *Они обязательно должны быть изотоничными, стерильными и чистыми.*

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

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

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

Растворители первой и второй групп (например, вода, спирт метиловый, спирт этиловый, спирт пропиловый, спирт изопропиловый, ацетон, диметилформамид, сульфолан, гексаметапол, ди-

метилсульфоксид, гексан, бензол, ацетонитрил и др.) применяют в производстве полупродуктов фармацевтической химии и многие из них непригодны для непосредственного приготовления ЛП из-за токсичности или других характеристик, не соответствующих требованиям НТД, в частности ГФ.

Для приготовления ЛФ, растворов ЛВ, ВВ или в качестве дисперсионных сред для фармацевтических суспензий используют *растворители третьей группы* (вода очищенная, вода для инъекций, спирт этиловый, эфир диэтиловый, глицерин, полиэтиленоксид, жирные масла, бензилбензоат, этилолеат, диметилсульфоксид, пропиленгликоль и др.). К ним предъявляют определенные требования, изложенные в соответствующих статьях ГФ: содержание примесей; прозрачность; окраска; рН среды; вязкость; токсичность и др.

Особенно строгие требования разработаны к ЛП для инъекций (в частности, обязательным является испытание на отсутствие в них пирогенных веществ, вызывающих повышение температуры организма).

Среди весьма большого количества жидкостей, используемых в фармацевтической химии в качестве растворителей, для аптечного способа изготовления ЛС наибольшее значение имеют вода очищенная, вода для инъекций, спирт этиловый, эфир диэтиловый, глицерин, жирные масла, вазелиновое масло.

Ниже приводятся некоторые характеристики указанных растворителей и их соответствие требованиям, предъявляемым к растворителям, которые непосредственно используют при изготовлении ЛС в заводских и аптечных условиях.

Вода. Известно, что питьевая вода всегда содержит примеси растворенных в ней различных химических соединений и поэтому непригодна для ЛС. Растворы ЛВ для наружного и внутреннего применения готовят только с использованием *очищенной воды*. Этот термин был введен в отечественную фармацевтическую практику во второй половине 1980-х годов в соответствии со сложившимися к тому времени международными фармакопейными стандартами на воду. Так, в статье «Вода очищенная» Фармакопеи США указаны методы получения воды (дистилляция, обратный осмос, ионообменный способ и др.), а также ее регламентированные физико-химические и другие показатели качества, которые являются одинаковыми для всех использованных методов. Поэтому было принято решение не разрабатывать на очищенную воду одного и того же качества разные ФС, а по аналогии с Фармакопеей США предусмотреть в ГФ XI единую ФС «Вода очищенная» вместо «Воды дистиллированной», принятой в ГФ X. С учетом названия статьи

«Вода очищенная» в описании дополнительно указаны методы получения очищенной воды. Поэтому утвержденная ФС 42–2619–89 «Вода очищенная» позволяет разрабатывать и эксплуатировать на фармацевтических предприятиях, в аптеках, медицинских учреждениях различную аппаратуру для получения воды.

В новую ФС на воду внесены некоторые изменения по сравнению с прежней статьей. Так, изменен интервал рН, поскольку при хранении воды в стеклянных ампулах и сосудах наблюдается сдвиг рН в щелочную область (ОСТ 64–2–485–85). Интервал рН от 5,0 до 7,0.

В ФС «Вода очищенная» отсутствует раздел «Кислотность или щелочность», поскольку указан интервал рН. Этого раздела нет и в Фармакопее США. Международная фармакопея и фармакопеи других стран (Японская, Британская) не предусматривают измерения рН, но они требуют определять кислотность или щелочность воды.

В соответствии с медицинскими требованиями и по аналогии со статьей «Вода очищенная» Фармакопеи США в ФС 42–2619–89 регламентирована микробная чистота воды. При этом учтено, что для изготовления ЛС используют очищенную воду, полученную с помощью специальной технологической аппаратуры и подаваемую по трубопроводам в сборники и на рабочие места отбора. В процессе транспортировки и хранения очищенная вода в значительной мере обсеменяется. Поэтому в ФС «Вода очищенная» введен раздел «Микробная чистота», где указано, что вода должна соответствовать требованиям на питьевую воду (не более 100 микроорганизмов на 1 мл). Кроме того, в примечании к ФС 42–2619–89 введен пункт: для приготовления стерильных неинъекционных ЛП, получаемых асептически, воду следует стерилизовать.

Разделы «Хлориды», «Сульфиты», «Кальций», «Тяжелые металлы» представлены в соответствии с общими ФС ГФ X (т. 1).

Углерода (IV) оксид в ФС «Вода очищенная» определяется с использованием раствора кальция гидроксида. Аналогичная методика предлагается Фармакопеей США XXI издания; а другие фармакопеи углерода (IV) оксид не определяют.

Метод определения нитратов и нитритов по ГФ X в сравнении с методами зарубежных фармакопей является быстрым, менее трудоемким и чувствительным, поэтому он включен в ГФ XI, а соответствующий раздел «Нитраты и нитриты» ФС 42–2619–89 оставлен в старой редакции.

При разработке ФС 42–2619–89 с учетом рекомендаций Фармакопеи Японии конкретизированы условия хранения воды, и в разделе «Хранение» подчеркнута необходимость хранения очищенной

воды в закрытых емкостях из материалов, которые не изменяют свойства воды и защищают ее от инородных частиц и микробного загрязнения.

Ниже в качестве примера статьи на растворитель приводится ФС 42–2619–89 «Вода очищенная», включенная в ГФ XI.

ФС 42–2619–89 «Вода очищенная»

Настоящая фармакопейная статья распространяется на воду очищенную, полученную дистилляцией, ионным обменом, обратным осмосом и другими способами, применяемыми для приготовления неинъекционных лекарственных средств.

Описание. Бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса.

1. рН от 5,0 до 7,0 (к 100 мл воды прибавляют 0,3 мл насыщенного раствора хлорида калия и измеряют рН раствора потенциометрически). См. п. 1 статьи «Вода дистиллированная».

2. *Сухой остаток.* 100 мл воды выпаривают на водяной бане досуха и сушат при 100–105 °С до постоянной массы. Остаток не должен превышать 0,001 %. См. п. 3.

3. *Восстанавливающие вещества* (недопустимая примесь). 100 мл воды доводят до кипения, прибавляют 1 мл 0,01 М раствора перманганата калия и 2 мл разведенной серной кислоты, кипятят 10 мин. Розовая окраска должна сохраниться.

4. *Диоксид углерода* (недопустимая примесь). При взаимодействии воды с равным объемом известковой воды в наполненном доверху и хорошо закрытом сосуде не должно быть помутнения в течение часа. См. п. 5.

5. *Нитраты и нитриты* (недопустимая примесь). К 1 мл воды осторожно прибавляют 1 мл свежеприготовленного раствора дифениламина: не должно появляться голубого окрашивания.

6. *Аммиак* (допустимая примесь). К 10 мл воды прибавляют 0,2 мл реактива Несслера, перемешивают и через 5 мин сравнивают с эталоном, состоящим из 10 мл 0,0002 % (0,002 мг/мл) раствора аммиака и такого же количества реактива. Окраска образца по интенсивности не должна превышать эталон (см. п. 7). Допускается содержание аммиака в 10 раз больше, чем в дистиллированной воде.

7. *Хлориды* (допустимая примесь). К 10 мл воды прибавляют 0,5 мл азотной кислоты и 0,5 мл раствора нитрата серебра, перемешивают и через 5 мин сравнивают с эталоном, состоящим из 10 мл эталонного раствора Б и такого же количества реактивов, какое прибавлено к воде. Опалесценция не должна превышать эталон (см. п. 8).

8. *Сульфаты* (допустимая примесь). К 10 мл воды прибавляют 0,5 мл разведенной соляной кислоты и 1 мл раствора хлорида бария, перемешивают и через 10 мин сравнивают с эталоном, состоящим из 10 мл эталонного раствора Б и такого же количества реактивов, какое прибавили к воде. Муть не должна превышать эталон (см. п. 9).

9. *Кальций* (допустимая примесь). К 10 мл воды прибавляют 1 мл раствора аммиака и 1 мл раствора оксалата аммония, перемешивают и через 10 мин сравнивают с эталоном, состоящим из 10 мл эталонного раствора Б и такого же количества реактивов, какое прибавили к воде. Муть не должна превышать эталон (см. п. 10).

10. *Тяжелые металлы* (допустимая примесь). К 10 мл воды прибавляют 1 мл разведенной уксусной кислоты, две капли раствора сульфида натрия, перемешивают и через 1 мин сравнивают с эталоном, состоящим из 2 мл эталонного раствора Б, такого же количества реактивов, какое прибавлено к воде, и 9 мл воды. Наблюдения проводят по оси пробирок диаметром около 1,5 см, помещенным на белой поверхности. В сравниваемых растворах допустима лишь слабая опалесценция от серы, выделяющейся из сульфида натрия.

При разработке *ФС 42–2620–89 «Вода для инъекций»* (взамен *ФС 73 в ГФ X*) исключена методика удаления из воды углерода (IV) оксида, поскольку она не удобна на практике, особенно в тех случаях, когда требуется кипятить большие объемы воды.

В *ФС 42–2620–89* введен раздел «Использование», поскольку в условиях аптек целый ряд чувствительных к нагреванию ЛС (микстуры для новорожденных детей, глазные капли) изготавливают в асептических условиях без тепловой стерилизации. Для этих целей используют предварительно простерилизованную воду (в США соответствующая рекомендация была включена в Фармакопею в 1985 г.). В новой редакции этот раздел имеет следующую формулировку: в качестве растворителя для парентеральных растворов, изготавливаемых в условиях максимально защищающих от микробного загрязнения и подвергаемых стерилизации, а также для парентеральных растворов, которые получают в асептических условиях и не подвергают последующей стерилизации, используют стерильную воду для инъекций.

В *ФС «Вода для инъекций»* по аналогии с Фармакопеей США и в связи с возросшими требованиями к качеству инъекционных ЛС введен раздел «Механические включения», согласно которому вода должна быть свободна от видимых механических включений.

Формулировка раздела «Хранение» также соответствует международным стандартам и требует хранить воду для инъекций при температуре от 5 до 10 °С или от 80 до 95 °С в закрытых емкостях, защищающих воду от механических включений и микробного загрязнения, изготавливаемых из материалов, не изменяющих свойств воды.

Кроме того, вода для инъекций должна выдержать испытания, приведенные в *ФС 42–2619–89 «Вода очищенная»* и быть апиrogenной.

Спирт этиловый (ГФ X, статьи 631 и 632). Соответствующими стандартом являются растворы спирта этилового 95 %, 90 %, 70 %, 40 % (в случае отсутствия сведений о концентрации спирта ГФ X предписывает пользоваться при приготовлении рецепта спиртом 90 %). Спирт этиловый является прекрасным растворителем для большой группы ЛВ: эфирных масел, органических кислот, смол,

иода и т. д. Он легко смешивается с другими растворителями (водой, глицерином, эфиром диэтиловым, хлороформом и др.). При смешении спирта с водой смесь разогревается и уменьшается ее объем по сравнению с суммой объемов, составляющих смесь (*явление контракции*). Это явление необходимо учитывать при приготовлении водно-спиртовых растворов и проводить всякий раз предварительные расчеты по соответствующим формулам или с использованием специальных таблиц, имеющихся в приложении ГФ X.

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

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

В фармакологическом отношении спирт является представителем группы веществ наркотического действия. С биофармацевтической точки зрения необходимо учитывать возможное взаимодействие спирта с компонентами ЛФ и существенное влияние на процессы абсорбции ЛП при любых способах введения. Последнее обстоятельство может существенным образом изменить характер кинетики ЛВ в присутствии спирта, изменить их биологическую доступность, а следовательно, и терапевтическую эффективность. Назначение внутрь некоторых ЛВ в виде спиртовых растворов в одних случаях характеризуется резким усилением процессов абсорбции, в других – снижением их интенсивности. Растворы спирта этилового любой концентрации следует хранить в хорошо укуренных стеклянных бутылках (для предупреждения испарения), в прохладном месте, вдали от огня.

Эфир медицинский (ГФ X, статья 34). Это бесцветная, легкоподвижная летучая жидкость своеобразного запаха и вкуса, хоро-

шо смешивается с различными веществами (спиртом, жирными и эфирными маслами).

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

В фармацевтической практике применяют только эфир, соответствующий фармакопейным требованиям по чистоте и окраске. В качестве вспомогательного вещества эфир используют в самых различных процессах: при извлечении, растворении, облегчении измельчения ряда твердых ЛВ и т. д., а также при изготовлении ЛФ. Эфир следует хранить в склянках оранжевого стекла, в прохладном месте, защищенном от света и открытого пламени.

Масла жирные (ГФ X, статья 472). Это жидкие при комнатной температуре, прозрачные вязкие смеси глицеридов различных высокомолекулярных жирных кислот (в основном пальмитиновой, олеиновой и стеариновой). Наиболее часто применяют миндальное и персиковое масла для приготовления инъекций, а также подсолнечное, арахисовое, кунжутное масла – для внутреннего и наружного применения.

Масла, используемые для изготовления инъекционных ЛС, должны строго соответствовать требованиям ГФ X относительно наличия примесей, величины кислотного числа, прозрачности, плотности и других показателей качества (ГФ X, статьи 472, 473, 478). В маслах хорошо растворяются различные препараты: ментол, камфора, некоторые соли ртути (II), фенол, фенилсалицилат, алкалоиды-основания, эфирные масла и т. д.

Применение в качестве вспомогательных веществ (растворителей, формообразователей и т. д.) жирных масел может вызвать изменение стабильности ЛС, а также его фармакокинетики. Как правило, в присутствии жирных масел замедляются процессы гидролитической деструкции ЛВ и скорость абсорбции в организме. Жирные масла следует хранить в металлических упаковках и в хорошо укуренных стеклянных емкостях, заполненных доверху.

Глицерин (ФС 42–2202–99). В медицинской практике применяют глицерин, содержащий, как правило, 12–16 % воды. Это бесцветная, прозрачная, не имеющая запаха вязкая жидкость сладковатого вкуса, обладающая выраженной растворяющей способностью в отношении значительного числа ЛВ. В глицерине хорошо растворяются танин, атропина сульфат, калия иодид, анестезин, гексаметилентетрамин, натрия гидрокарбонат, цинка сульфат, кислоты ацетилсалициловая, борная и т. д. Глицерин нерастворим в жирных маслах, практически нерастворим в эфире, но смешивается во всех соотношениях с водой и спиртом этиловым. Обычно рас-

творение ЛВ в глицерине ведут при нагревании на водяной бане (40–50 °С).

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

Масло вазелиновое, жидкий парафин (ГФ Х, статья 481). Это бесцветная, без запаха и вкуса, прозрачная вязкая жидкость, являющаяся продуктом переработки нефти.

Масло вазелиновое нерастворимо в воде и спирте, но хорошо смешивается с хлороформом, эфиром, жирными маслами (кроме касторового). В медицинской практике используют только масло вазелиновое специальной очистки, удовлетворяющее фармакопейным требованиям в отношении содержания возможных примесей (вода, твердый парафин, органические вещества, сульфиды и т. д.). Многие ЛВ (иод, фенол, тимол, камфора, иодоформ, кислота бензойная, основание атропина и т. д.) в различной степени растворяются в масле вазелиновом.

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

Диметилсульфоксид, димексид (ФС 42–2980–93). В обычных условиях диметилсульфоксид (ДМСО) представляет собой бесцветную прозрачную жидкость со слабым специфическим запахом, напоминающим запах чеснока, имеет жгучий вкус. ДМСО неограниченно смешивается с водой, при этом температура раствора значительно повышается. Он обладает высокой растворяющей способностью, в нем легко растворяются многие ЛВ, в частности пенициллин, левомицетин, норсульфазол, бутадиион, фуразолидон, фурагин, кислота ацетилсалициловая, гидрокортизон, различные красители, пигменты и др.

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

ДМСО обладает разнообразной биологической активностью. Поэтому его применению в ЛС должно предшествовать тщательное биофармацевтическое исследование. ДМСО – малотоксичное вещество: величина среднелетальной дозы ЛД₅₀ для различных видов животных при приеме с пищей лежит в пределах 2–12 г на 1 кг живого веса. Он обладает противовоспалительным и антимикробным действием, эффективен в качестве болеутоляющего средства. За рубежом ДМСО используют как мочегонное средство, а также в качестве успокаивающего средства и компонента, усиливающего действие других ЛВ. Для ДМСО установлены радиопротекторные свойства (защита от радиации).

ДМСО оказался хорошим средством для консервации крови и тканей. Например, кровь может храниться в ДМСО при – 85 °С и даже при – 4 °С срок ее годности составляет не менее 20 суток.

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

Бензилбензоат (ФС 42–1944–96). Бесцветная маслянистая жидкость, которая имеет легкий аромат и довольно резкий вкус. Растворитель хорошо смешивается с жирными маслами, спиртом этиловым и медицинским эфиром, однако плохо растворяется в воде и глицерине. В бензилбензоате хорошо растворяются многие ЛС, которые трудно или совсем нерастворимы в обычно используемых растворителях (амид кислоты липоевой, тетурам). Если строго соблюдаются определенные условия, то после смешивания растворов этих ЛП в бензилбензоате с другими растворителями (чаще с жирными маслами) полученные смеси сохраняют свою стабильность. Бензилбензоат в настоящее время разрешен в качестве компонента сложного растворителя для приготовления некоторых инъекционных ЛС.

Условия хранения бензилбензоата – в плотно укупленной таре, в защищенном от действия света месте.

Пропиленгликоль (ФС–42–1594–86). Растворитель представляет собой прозрачную, вязкую, бесцветную жидкость со сладковатым вкусом. Он хорошо смешивается со спиртом этиловым, водой и не смешивается с жирными маслами; его используют для приготовления инъекционных растворов.

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

Пропиленгликоль способен влиять на стабильность ЛВ, а также на процесс их всасывания.

3. Факторы, которые необходимо учитывать при подборе растворителя для синтеза ЛВ или изготовления ЛФ. Для успешного

проведения синтеза ЛВ в растворе или приготовления соответствующей ЛФ очень важно соблюдать общие принципы, позволяющие управлять растворением, поскольку плохая растворимость компонентов лекарственного средства и условия, уменьшающие ее, могут быть причиной физико-химической несовместимости компонентов в ЛП. (Способность преодоления несовместимости с учетом растворимости веществ рассматривается в соответствующем разделе данного пособия.) Следует отметить, что до сих пор алхимическое правило *similia similibus solventur* (подобное растворяется подобным) является едва ли не самым полезным физико-химическим обобщением на качественном уровне зависимости растворимости от химической природы компонентов раствора. Растворимость тем выше, чем сильнее взаимодействие между компонентами раствора. Вот почему полярные и неполярные растворители лучше растворяют вещества с аналогичным видом химической связи. Существенное значение в этом взаимодействии имеет химическое строение компонентов системы, особенно природа функциональных групп.

4. Влияние процессов, ограничивающих термодинамическую устойчивость веществ в растворе, на реализацию направленного синтеза и стабильность ЛС. Для создания оптимальных условий, обеспечивающих растворимость веществ в синтезе или при изготовлении ЛФ, следует учитывать возможность протекания реакций, в которых растворитель может участвовать как реагент.

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

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

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

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

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

- выбирать аморфную или наиболее растворимую полиморфную модификацию;
- добавлять специально подобранный окислитель или восстановитель для перевода вещества в более растворимые соединения;
- вводить соответствующие лиганды (например, тартраты, кислоту этилендиаминтетрауксусную, краун-эфиры и др.);
- применять в малых количествах ПАВ для солюбилизации;
- создавать смешанную среду (например, сорастворителями могут быть вода, спирт, глицерин и др.).

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

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

5. Классификации растворителей. Донорные и акцепторные числа растворителей. Принципы получения смешанных растворителей с определенными физико-химическими характеристиками. При оценке жидкости как потенциального растворителя для получения лекарственной формы или в качестве среды для синтеза, как правило, учитывают следующие свойства:

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

Многообразие физических и химических свойств растворителей в сочетании с их значительным перечнем обуславливает необходимость использовать в практике синтеза *различные варианты классификаций растворителей*. Однако любая из классификаций

является условной, так как обычно основана на одном характерном признаке растворителей.

Системы *классификаций растворителей по физическим свойствам* учитывают такие их параметры, как диэлектрическая проницаемость, вязкость, температура кипения, дипольные моменты молекул и др. Диэлектрическая проницаемость (ϵ) показывает, во сколько раз по сравнению с вакуумом ($\epsilon = 1$) данная среда ослабляет взаимодействие между точечными электрическими зарядами. Наиболее важные для практики растворители можно расположить соответственно увеличению диэлектрической проницаемости (табл. 2).

Таблица 2

Диэлектрическая проницаемость некоторых растворителей

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

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

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

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

Если выбор растворителя для синтеза или приготовления ЛФ проводится без учета полярности растворителя и растворяемого вещества, а также их концентрации, то в растворе возможны не-

желательные побочные процессы, ухудшающие качество продукта синтеза или ЛФ. Например, растворяемое вещество – соль – сильный электролит, в концентрированном растворе которого образуются ионные пары с большим дипольным моментом. Вследствие значительного диполь-дипольного взаимодействия возникают агрегаты. Если для растворения такого вещества используют растворитель с малой полярностью, то размеры и сложность этих агрегатов могут возрасти, приводя в конце концов к формированию микрокристалликов соли и нарушению однородности системы, т. е. образованию осадка.

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

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

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

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

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

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

Донорные и акцепторные числа растворителей

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

Акцепторное число (мера кислотности) – химический сдвиг сигнала ^{31}P в ЯМР-спектрах растворов оксида триэтилфосфина в данном растворителе.

В табл. 3 приведены донорные и акцепторные числа растворителей, которые часто используют в синтезе различных веществ, а некоторые из них – для приготовления ЛФ.

Однако поскольку шкалы этих чисел основаны на совершенно различных признаках, то их нельзя использовать для сравнительной оценки кислотных и основных свойств одного вещества. В ряду веществ можно сопоставлять либо кислотные, либо основные свойства.

Значения этих чисел учитывают при составлении смешанных растворителей с определенными физико-химическими характеристиками для препаративных целей. Например, среда должна быть как можно более основной, а значение диэлектрической постоянной ϵ соответствовать интервалу 20–25. Если трудно или невозможно подобрать в справочниках индивидуальный растворитель с такими характеристиками, то можно использовать так называемый принцип «коктейля»: растворитель с высоким донорным числом (например, гексаметапол с $\text{DN} = 39$ и $\epsilon = 30$) смешивается с индифферентным (т. е. не обладающим сольватирующей способностью) растворителем с низкой ϵ (например, с циклогексаном с $\epsilon = 2$) в таком соотношении, чтобы ϵ смеси была равна требуемой величине.

Практическая полезность данного приема может быть проиллюстрирована примером управления свойствами не только растворов, но и других систем, отличающихся от растворов микрогетерогенностью и степенью дисперсности твердой фазы, распределенной в жидкой среде (в частности, суспензий минеральных порошков в неводных средах). Возможность такого направленного воздействия на дисперсные системы весьма актуальна для фармацевтичес-

кой практики, связанной с приготовлением и стабилизацией соответствующих ЛФ. Ниже приведен ряд твердых неорганических веществ, широко используемых в фармацевтической химии в качестве лекарственных и вспомогательных веществ, которые расположены по убыванию силы кислотных центров на их поверхности:

каолин > TiO_2 > цеолит NaX > BaSO_4 > ZnO > CaCO_3 > MgO.

Существует определенная связь между стабильностью суспензии и кислотно-основными функциями ингредиентов. Так, суспензии веществ с кислотной природой поверхности (каолин, TiO_2), как правило, обладают более высокой устойчивостью в основных средах (в жидкостях с более высокими донорными числами). Для них характерны относительно высокие значения времени полного оседания суспензий и минимальные скорости седиментации. Для суспензий веществ с основной природой поверхности (ZnO , CaCO_3 , MgO) наблюдают обратную картину: их устойчивость в большинстве случаев выше в средах кислотной природы. Вещества со слабовыраженной кислотностью или основностью (цеолит NaX, BaSO_4) образуют нестабильные суспензии независимо от кислотно-основных свойств дисперсионной среды. Весьма низкой стабильностью обладают суспензии порошков в нейтральных жидкостях, несмотря на различную химическую природу поверхности частиц.

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

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

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

6. Роль неводных растворителей в синтезе неорганических твердых веществ с заданными свойствами (структурой, дисперсностью, однородностью, морфологией и др.). Интенсивное развитие химии неводных растворов в последние несколько десятилетий позволило сделать растворители эффективным средством управления следующими химическими процессами в растворе:

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

Следует отметить, что управление некоторыми из этих процессов важно не только для синтеза веществ, приготовления ЛФ, но и для проведения фармацевтического анализа. Яркими примерами достижений в области фармацевтического синтеза, которые стали возможны благодаря использованию различных растворителей и смешанных сред на их основе, являются получение различных полиморфных модификаций веществ, управление их дисперсностью, однородностью, морфологией, получение ультрадисперсных веществ, необычных комплексов и др. Значение этих продуктов синтеза для решения проблем фармацевтической химии трудно переоценить. Этот материал рассматривается в соответствующих разделах пособия, а здесь ограничимся лишь одним характерным примером. К фармакопейному ЛП бария сульфату, предназначенному для медицинских целей (рентгеноскопии и детоксикации), предъявляют определенные требования по степени дисперсности, наличию растворимых примесей солей бария и др. (см. статью ГФ X). Поэтому при получении препарата важно учитывать, что из разбавленных водных растворов бария сульфат всегда осаждается в виде кристаллического продукта, а из водно-спиртового раствора, в котором растворимость соли намного ниже, – в виде

коллоидного раствора или аморфного осадка. Если дисперсность и растворимость осадка не соответствуют определенным требованиям, на его основе невозможно будет получить ЛП фармакопейного качества.

7. Возможности применения неводных растворителей для стабилизации ЛС, а также для получения ЛП дюрантного типа (с пролонгированным действием). Кроме указанных выше областей применения в фармацевтической химии, растворители – весьма *эффективное средство стабилизации* ЛП. Для этого обычно используют малополярные жидкости (пропиленгликоль, бензилбензоат и др.), с помощью которых создают смешанные (вода + растворитель) среды, где практически полностью подавлен такой нежелательный при хранении ЛС процесс, как гидролиз активных субстанций или ВВ.

Неводные растворители оказались перспективными для получения ЛС с пролонгированным действием (дюрантного типа) в виде масляных растворов и микрокристаллических суспензий для инъекций. Их действие основано на замедленном всасывании и поступлении активных веществ в кровь и в другие биологические жидкости. В масляных растворах в качестве растворителей используют растительные масла (персиковое или миндальное), а скорость всасывания вещества зависит от вязкости раствора: чем она выше, тем медленнее происходит процесс всасывания. Суспензии готовят по следующему принципу: растворимые в воде вещества суспендируют в неводных растворителях, а нерастворимые в воде – в водных растворах. Такие ЛП обеспечивают содержание активного вещества в крови от нескольких часов до нескольких недель и более. Например, известны микрокристаллические суспензии инсулина, антибиотиков, вакцин, позволившие резко сократить число частых и болезненных инъекций. *Для увеличения эффекта пролонгирования* суспензии наряду с активным веществом и растворителем могут содержать определенные *добавки, увеличивающие вязкость среды* (для водных суспензий – желатина, карбоксиметилцеллюлоза, поливинилпирролидон; для масляных – воск, соединения алюминия).

Микрокристаллическую суспензию можно получить и непосредственно в тканях живого организма, вводя в них ЛВ в виде раствора. *Такой способ применяется только для растворимых в воде веществ.* Для получения ЛП готовят слегка ненасыщенный раствор ЛВ в смеси воды для инъекций и какого-либо смешивающегося с водой неводного растворителя. После внутримышечного введения этого раствора в тканях происходит его разбавление тканевы-

ми жидкостями, в результате чего растворимость ЛВ уменьшается и оно выпадает в виде высокодисперсной суспензии. В качестве добавок к воде для инъекций при получении таких препаратов используют пропиленгликоль и полиэтиленгликоль. В описанной выше форме применяют стероидные гормоны.

8. Учет специфического влияния растворителей на взаимодействие между активным веществом и мишенью в дизайне ЛС. Эффект сверхмалых доз. Многие современные разработки новых ЛС и методов их введения в организм связаны с использованием растворителей. *Основная идея, лежащая в основе современных методов дизайна, заключается в усилении сродства (связывания) ЛВ к соответствующей мишени в организме.* Решение проблемы может быть достигнуто благодаря предварительному изучению области связывания (binding domain) между ЛВ и мишенью, а затем поиску способов модифицирования этого взаимодействия с целью повысить энергию связывания. Однако до недавнего времени большинство задач в этой области исследований связывалось лишь с прямыми взаимодействиями между ЛВ и соответствующей областью мишени и с их оптимизацией. Обычно различают два основных типа этих взаимодействий: ван-дер-ваальсово (дисперсионное) и между комплементарными функциональными группами. Схематически они показаны на рис. 6, а, б. Вариант 6, а относится к взаимодействию типа «ключ – замок», поскольку в нем реализуется геометрическое соответствие между ЛВ и его мишенью; в этом случае максимальный вклад вносит ван-дер-ваальсово взаимодействие. В варианте 6, б максимальное взаимодействие достигается за счет комплементарных функциональных групп на поверхностях мишени-протеина (Р) и ЛВ (L).

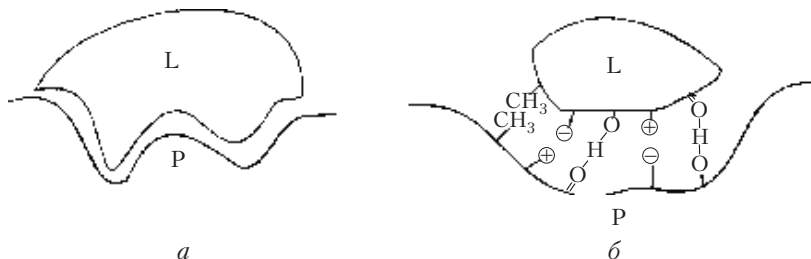


Рис. 6. Схематическое изображение связывания лиганда L и мишени P без участия растворителя

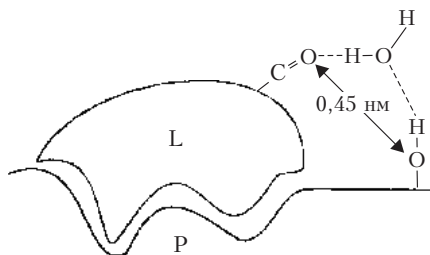


Рис. 7. Схематическое изображение связывания лиганда L и мишени P с участием молекулы растворителя (воды)

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

Основная идея нового подхода, направленного на улучшение существующей парадигмы в дизайне ЛС, связана с поиском и выявлением специфических, индуцированных растворителем взаимодействий, которые могли бы значительно повышать сродство между ЛВ и мишенью. Влияние растворителя на это взаимодействие учитывалось в определенной степени и ранее, но лишь в связи с так называемыми гидрофобными взаимодействиями, которые затрагивали только группы непосредственно из области связывания. Но оказалось, что они представляют лишь часть взаимодействий, в которых может участвовать растворитель. *Новый подход* заключается в том, что рассматривается участие растворителя в тех взаимодействиях в системе «ЛВ – мишень», которые обусловлены не функциональными группами в области связывания, а подходящими по химической природе для взаимодействия друг с другом группами в молекуле растворителя и на участках молекул Р и L вне области их связывания. Такие взаимодействия определяют как *специфические*. Схематически их место в системе «ЛВ – мишень» показано на рис. 7, иллюстрирующем варианты возникновения водородной связи молекулы растворителя как с ЛВ, так и с мишенью вне области связывания РL.

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

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

В последнее десятилетие опубликовано немало экспериментальных данных, свидетельствующих о *значительных эффектах очень низких концентраций* (доз) БАВ – 10^{-12} – 10^{-17} моль/л (10^{-7} – 10^{-12} мг/кг) и ниже, действие которых нельзя объяснить прямым взаимодействием молекул активного вещества и его мишени. Активность известных ЛС и ядов может быть объяснена с рассмотренных выше позиций обычной рецепции в растворе только для концентраций не ниже 10^{-11} моль/л: «концентрация» клеточных рецепторов в ткани составляет около 10^{-9} моль/дм³ (т. е. в 1 дм³ ткани содержится 10^{-9} моль или $6 \cdot 10^{14}$ рецепторов), а влияние активного вещества будет заметным, если его молекулы взаимодействуют хотя бы с одним из ста рецепторов. Проявления биологических воздействий, обнаруженных для концентраций меньше 10^{-11} моль/л, получили название *эффекта сверхмалых доз* (СМД). Его изучение охватывает весьма широкий спектр воздействующих факторов: противоопухолевые и антиметастазные ЛП, ингибиторы и стимуляторы роста растений, нейротропные ЛП разных классов, гормоны, адаптогены, иммуномодуляторы, детоксиканты, антиоксиданты, радиозащитные ЛП и др. Действие СМД отмечено на всех уровнях биологической организации – от макромолекул до животных и растительных организмов. Но далеко не каждое вещество биологически активно в СМД. Оказалось, что нередко действие СМД проявляется опосредованно через влияние на эффекты других веществ.

Установлены некоторые особенности эффекта СМД. Так, при переходе от обычных концентраций к СМД для некоторых веществ обнаруживается «мертвая зона», в которой эффект вещества не проявляется; в большом интервале СМД эффект может не зависеть от концентрации; а иногда меняется знак эффекта «стимуляция – ингибирование» или наоборот (в частности, некоторые противоопухолевые ЛП в определенном интервале концентраций способствуют ускорению роста опухолей).

Для разработки новых и повышения эффективности уже используемых ЛС очень важно обнаруженное в области СМД своеобразное расслоение эффектов БАВ, когда одни сохраняются, а другие пропадают. Если сохранится основное действие ЛВ и пропадут нежелательные побочные эффекты, то резко повысится эффективность многих ЛС. Например, для противоопухолевых ЛС этот подход может обеспечить избирательное повреждающее действие на опухоль при отсутствии токсической реакции со стороны нормаль-

ных тканей организма. Исследования в этом направлении уже проходят на уровне клинических испытаний некоторых известных ЛП (например, адриамицина).

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

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЗАКОНОМЕРНОСТЯХ ОБРАЗОВАНИЯ ТВЕРДОЙ ФАЗЫ В РАСТВОРЕ (ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

1. Особенности порошков как твердой ЛФ; основные принципы их получения, регламентируемые ГФ. В научной литературе проблеме использования различных реакций в растворе для синтеза твердых веществ посвящено много работ. Сведения по этой проблеме содержатся в учебниках и в практикумах по химии. Однако до настоящего времени не существует всесторонне обоснованных принципов регулирования дисперсности, однородности, структуры, морфологии и других свойств кристаллов и некристал-

лических частиц, образующихся при синтезе в растворе. Разработка таких принципов имела бы большое значение не только в области собственно препаративной химии, но и в различных биомедицинских исследованиях, изучении проблем окружающей среды, создании новых технологий. Когда осаждение твердого вещества из жидкой среды является методом синтеза, разделения или очистки, его эффективность стремятся повысить. Если это процесс, которого следует избегать (например, патологическая минерализация тканей, накипь и др.), то создают условия, подавляющие его.

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

Порошки относят к числу наиболее древних ЛФ, применявшихся еще около 3000 лет до н. э. и не потерявших своего значения до сих пор. Более того, применяемые в форме высокодисперсных порошков ЛС, в том числе микронизированных и наноструктурированных, по своей эффективности превосходят все прочие твердые ЛФ и уступают лишь растворам.

Согласно ГФ, *порошки – твердая ЛФ для внутреннего и наружного применения, обладающая свойством сыпучести.*

Среди характеристик ЛФ можно выделить следующие *преимущества порошков*:

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

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

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

Основные технологические стадии получения этой ЛФ регламентированы общей статьей ГФ. В фармацевтической практике учитывают следующие факторы:

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

Вероятность осложнения этими факторами процесса изготовления ЛС в значительной степени определяется тем, насколько оптимальными для данного ЛП являются такие характеристики твердых лекарственных и вспомогательных веществ, как дисперсность, однородность, структура, морфология и др. Оптимизация этих характеристик компонентов ЛС имеет еще большее значение для обеспечения необходимой скорости и полноты их всасывания, биодоступности, терапевтического эффекта. В частности, выполнения этих требований достигают за счет повышения степени дисперсности частиц ЛВ и ВВ в процессе их синтеза, а также при дополнительном диспергировании твердой фазы, что приводит одновременно к увеличению площади поверхности частиц, называемой в фармацевтической химии *суммарной поверхностью* (табл. 4).

Таблица 4

Суммарная поверхность и размер частиц, занимающих объем 1 см³

| Величина грани частиц, мкм | Число частиц в 1 см ³ | Суммарная поверхность частиц, см ² |
|----------------------------|----------------------------------|---|
| 10 ⁴ | 1 | 6 |
| 10 ³ | 10 ³ | 60 |
| 10 ² | 10 ⁶ | 6 · 10 ² |
| 10 | 10 ⁹ | 6 · 10 ³ |
| 1 | 10 ¹² | 6 · 10 ⁴ |
| 10 ⁻¹ | 10 ¹⁵ | 6 · 10 ⁵ |

Увеличение суммарной поверхности частиц приводит к росту поверхности их контакта с другими веществами и материалами, что значительно повышает способность порошков к взаимодействию с ними. Так, при контакте их с жидкостями резко возрастает скорость растворения (для растворимых веществ), улучшается распределение среди частиц других твердых веществ при смешивании, увеличивается абсорбция (всасываемость, усвоение) при контакте с резорбируемой поверхностью (слизистая оболочка ЖКТ, ткани и жидкости организма). Высокодисперсные порошки меньше расслаиваются при дозировании, а при осмотре невооруженным глазом смеси таких веществ не обнаруживаются отдельные частицы ингредиентов, наличие которых, согласно требованиям ГФ, совершенно недопустимо.

Решение этих проблем практически невозможно без использования в фармацевтической препаративной химии общих принципов осаждения твердых веществ в растворах, которые рассмотрены ниже.

2. Особенности гомогенного и гетерогенного зародышеобразования и роста частиц твердой фазы. Образование твердой фазы может происходить в результате следующих процессов:

- кристаллизации веществ из пересыщенных растворов;
- химического осаждения, когда твердый продукт реакции является нерастворимым и реакция идет непосредственно на поверхности уже сформировавшейся частицы.

В последнем случае понятие пересыщения имеет только термодинамический смысл и некорректно использовать для характеристики системы определение «пересыщенный раствор», хотя ранее полагали, что во время реакции вначале образуется насыщенный или пересыщенный раствор и лишь затем происходит выделение твердой фазы. Следует подчеркнуть, что при химическом осаждении такая последовательность стадий, когда до выделения твердой фазы образуется пересыщенный раствор, реализуется на практике довольно часто, но не всегда обязательно. Рассмотрим подробнее особенности каждого из двух процессов образования твердой фазы в растворе.

Кристаллизация вещества, т. е. выделение в твердую фазу уже сформировавшегося и находящегося в растворе продукта, может происходить только из пересыщенного раствора. Он находится в *метастабильном состоянии*, хотя при отсутствии центров кристаллизации система может оставаться *гомогенной* достаточно долго (даже несколько лет). Ширина метастабильной области зависит от природы осаждаемого вещества, т. е. от его химического состава и строения, а также в заметной степени от интенсивности перемешивания раствора: при активном перемешивании метастабильная область в общем случае сужается. Но если происходит превышение некоторой предельной концентрации (или предельного пересыще-

ния), в растворе появляются мельчайшие твердые частицы – зародыши – и система становится *гетерогенной* (рис. 8).

Предельное пересыщение, необходимое для образования осадка, может быть достигнуто следующими способами:

- осаждением вещества из раствора с помощью реагента-осадителя;
- политермической кристаллизацией (например, при охлаждении раствора);
- изотермической кристаллизацией (например, при испарении растворителя);
- введением в раствор веществ, уменьшающих растворимость осаждаемого вещества (одноименных ионов или веществ, связывающих молекулы растворителя).

Пересыщение можно характеризовать как *абсолютное* $(x - x_0)$, *относительное* $(x - x_0)/x_0$, а также использовать *коэффициент* или *степень пересыщения* x/x_0 , где x_0 – растворимость или концентрация насыщенного раствора при данной температуре, x – концентрация пересыщенного раствора при данной температуре.

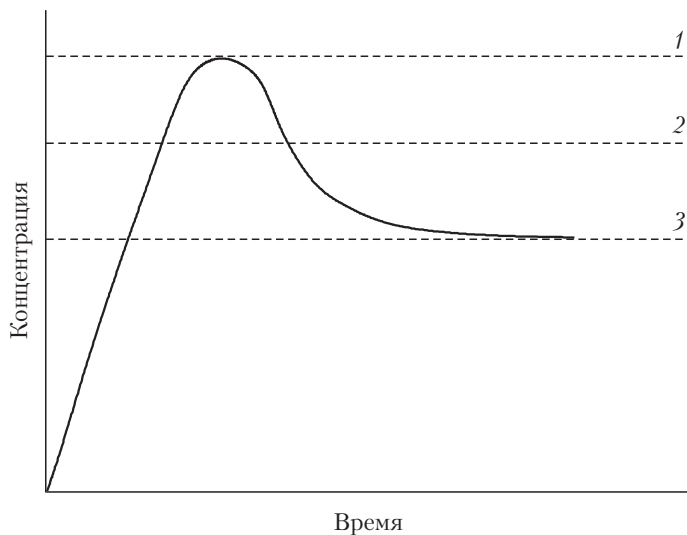


Рис. 8. Изменение концентрации осаждаемой твердой фазы в растворе до и после зародышеобразования. Линия 1 соответствует растворимости твердой фазы при данной температуре; линия 2 – предельному пересыщению; области 2, 3 – самопроизвольному зародышеобразованию; области 1, 2 – лимитируемому диффузией росту частиц

Формирование зародышей новой фазы происходит за определенный период времени (*индукционный*, или *латентный*), продолжительность которого может изменяться от долей секунд до нескольких лет и зависит от природы осаждаемого вещества, пересыщения, температуры, pH и др. Его не всегда удается наблюдать и достаточно сложно рассчитывать. Растворимость и предельное пересыщение также связаны с природой осадка и температурой раствора.

При осаждении твердой фазы следует учитывать, что в зависимости от режима введения осадителя характеристики осадка могут изменяться, в частности его дисперсность. Если после образования первых зародышей добавлять осадитель в количестве, не приводящем к превышению предельного пересыщения, то новые зародыши не образуются, а сформировавшиеся ранее будут расти. При таком режиме осаждения возможно образование крупнодисперсного вещества. Если же предельное пересыщение превышает многократно в процессе осаждения, то каждый раз будут появляться все новые и новые зародыши, рост которых не может быть обеспечен необходимыми компонентами. Дисперсность такого осадка будет достаточно высокой.

При прогнозировании возможной дисперсности осаждаемого вещества следует также учитывать, насколько значительно отличается его предельное пересыщение от растворимости. Например, бария сульфат используют в медицинской практике в качестве рентгеноконтрастного вещества. Поскольку его вводят в организм в больших дозах, то свойства строго регламентированы в статье ГФ. Поэтому исследование зависимости его дисперсности от условий синтеза представляет весьма актуальную задачу. В водном растворе предельное пересыщение для соли бария больше растворимости приблизительно в 30 раз и превысить его весьма сложно, поэтому осадок соли бария в этих условиях обычно кристаллизуется. В тех случаях, когда эти характеристики практически совпадают, осадок может быть аморфным, состоящим из множества мелких частиц.

Таким образом, дисперсность осадков определяется особенно-стями образования зародышей и роста частиц.

Образование зародышей новой фазы изучалось многими авторами в различных системах: расплавах, растворах, газах. Отмечается, что механизм этого процесса в различных системах имеет много общего, и, прежде всего, – это появление в объеме исходной фазы поверхности раздела, которая ограничивает минимальное стабильное количество новой фазы, находящейся в равновесии со средой. Образование зародышей может быть самопроизвольным (*гомогенная нуклеация*) и индуцированным (*гетерогенная нукле-*

ация). При гомогенной нуклеации зародыши появляются в результате скопления дозародышевых структурных образований (*ассоциатов*) под действием химических сил. При гетерогенной нуклеации ассоциаты диффундируют к инородной поверхности (затравке, примеси и др.) и адсорбируются на ней. На практике в основном реализуется гетерогенный процесс, так как в растворе всегда присутствуют посторонние твердые частицы. Однако современные теоретические положения разработаны для спонтанного образования зародышей и основаны на *модели Гиббса* (появление капли в объеме пересыщенного пара). Тем не менее установлено, что эта модель *может быть применена для описания осаждения твердых веществ*.

Особенности дозародышевых ассоциатов в пересыщенных растворах:

- они находятся в неустойчивом равновесии с жидкой фазой;
- с ростом пересыщения все более мелкие образования становятся устойчивыми; увеличиваются их число и размеры;
- они воспроизводят ориентацию кристаллической решетки, хотя ее устойчивость низкая;
- они имеют большую удельную поверхность и характеризуются высокими значениями свободной энергии Гиббса.

С термодинамической точки зрения критический зародыш в гомогенной системе рассматривают как ассоциат определенного размера с максимальным поверхностным натяжением и энергией образования (*рис. 9*). *Размер критического зародыша* связан со степенью пересыщения и другими характеристиками гомогенной системы следующим образом:

$$r = 2\sigma \cdot M / [\rho \cdot R \cdot T \cdot \ln(x/x_0)],$$

где σ – поверхностное натяжение; M – молярная масса осаждаемого вещества; ρ – его плотность.

В литературе описаны различные способы оценки размеров критического зародыша. В зависимости от природы осадка, выбранного подхода, соответствующих допущений значения этой величины могут отличаться на порядок и более. Но для многих веществ размер критического зародыша не превышает нескольких нанометров.

Скорость самопроизвольного образования зародышей также является функцией степени пересыщения:

$$J_{\text{теор}} = k \cdot \exp\{-a \cdot \sigma^3 / [\rho^2 \cdot T^3 \cdot \ln^2(x/x_0)]\},$$

где a – коэффициент, зависящий от формы частицы.

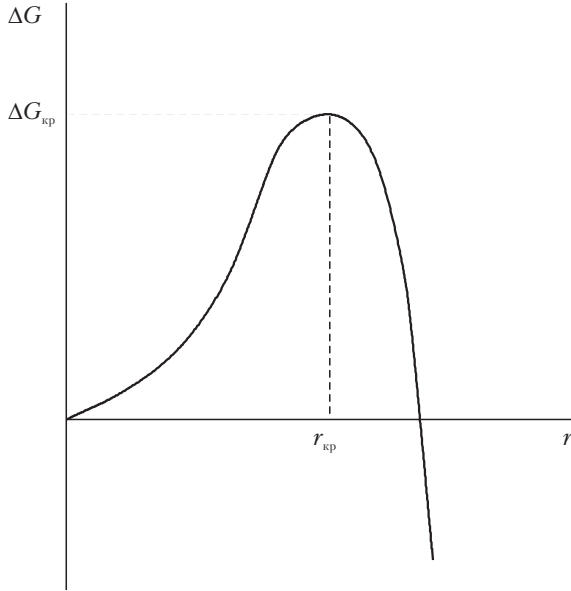


Рис. 9. Зависимость изменения ΔG системы от размера частиц осадка (r)

Однако на практике для выражения этой функциональной зависимости используют более простое эмпирическое выражение:

$$J_{\text{эмп}} = k_1 \cdot (x - x_0)^n / x_0^n,$$

где n близко к 4.

Из рис. 10 видно, что при малых пересыщениях скорость самопроизвольного образования зародышей равна 0 и резко возрастает после достижения критического (предельного) пересыщения, т. е. в гомогенных системах этот процесс энергетически выгоден только при очень больших пересыщениях.

Чем меньше энергия образования зародыша, тем вероятнее его возникновение. С этим связано преимущественное появление устойчивых зародышей на имеющихся в растворе примесях, заряженных частицах, затравках и др. Для гетерогенного образования зародышей $(x/x_0)_{\text{гетероген}} \ll (x/x_0)_{\text{гомоген}}$. Гетерогенное зародышеобразование при умеренных степенях пересыщения не удастся уменьшить до нуля, как бы тщательно ни удаляли примеси из раствора. Например, при осаждении из водного раствора бария сульфата число образующихся частиц уменьшалось за счет удаления примесей (центров гете-

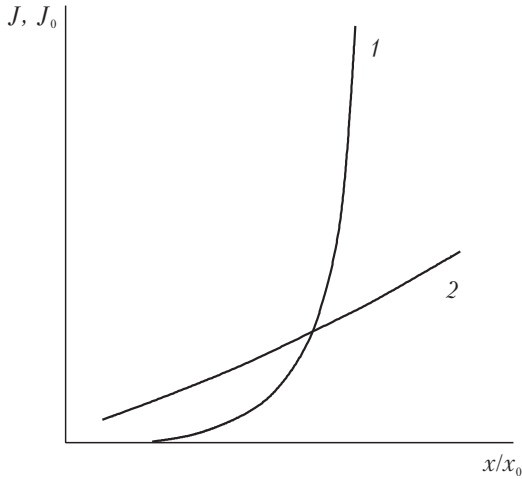


Рис. 10. Зависимость скоростей образования зародышей (1) и роста частиц (2) от степени пересыщения

рогенного зародышеобразования) с 10^7 до менее 10^2 частиц/см³. Не исключена возможность существования активных агентов в процессе зародышеобразования, отличных по природе от твердых частиц. В частности, установлено, что небольшие количества кислоты этилендиаминтетрауксусной вызывают осаждение кальция фосфата из обычно устойчивых пересыщенных растворов. Аналогичный эффект отмечен для других лигандов, содержащих атомы азота, карбоксильные и гидроксильные группы. Механизм этого сужения области метастабильности осаждаемой фазы в присутствии примесей лигандов, в котором понижен энергетический барьер зародышеобразования, пока не установлен. Вообще в гетерогенных процессах на практике немало осложнений, и проведение различных расчетов для этих систем представляет весьма непростую задачу.

К факторам, способствующим образованию зародышей, можно отнести механические и другие возмущения в растворе, вызванные перемешиванием, встряхиванием, наложением ультразвукового, электрического, магнитного полей, а также изменение температуры раствора или расплава. На практике эти приемы следует использовать в тех случаях, когда осадок необходимо выделить в кристаллической форме, а процесс осаждения осложнен образованием вязких растворов, которые при охлаждении дают продукт в некристаллической форме. Последняя может возникнуть вследствие того, что к частицам твердой фазы в процессе осаждения иногда присоединяют-

ся олигомерные анионы, частицы с разной молекулярной массой и геометрической конфигурацией, что способствует образованию первоначального аморфного или стеклообразного продукта.

Установлено, что *между числом, размером частиц и степенью пересыщения раствора относительно осаждаемой твердой фазы существует определенная связь*. Поскольку на практике осаждение из раствора, как отмечалось выше, проводят в присутствии примесей, то формирование частиц твердой фазы будет начинаться при значительно более низких пересыщениях, чем критическое пересыщение для гомогенного зародышеобразования, обусловленного химической природой осаждаемой фазы. Если оно не достигнуто, то при постепенном увеличении пересыщения *число частиц в системе* можно характеризовать следующим образом:

- оно возрастает до максимального числа зародышеобразующих частиц (в гетерогенных системах – 10^6 – 10^7 частиц/см³), если при осаждении изменяется эффективность зародышеобразования на частицах примесей;

- уменьшается в незначительной степени по той же причине;

- практически не меняется.

В этих условиях размеры частиц с ростом пересыщения, как правило, увеличиваются, но иногда могут незначительно уменьшаться (рис. 11, 12). При достижении и превышении критического пе-

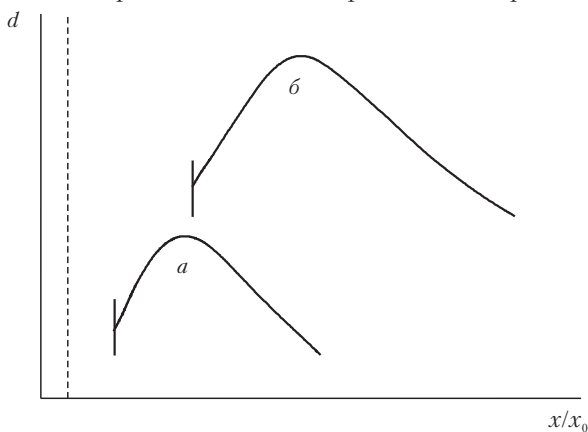


Рис. 11. Зависимость размера частиц твердой фазы в растворе от степени пересыщения (пунктирная линия соответствует растворимости твердой фазы, а вертикальные отметки у начала кривых – пределу метастабильности раствора):

а – вещество с низким поверхностным натяжением;

б – вещество с высоким поверхностным натяжением

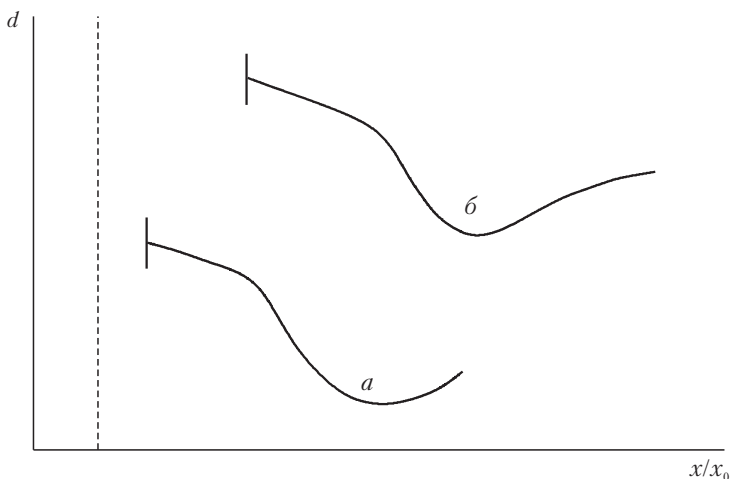


Рис. 12. Зависимость размера частиц твердой фазы в растворе от степени пересыщения для системы с различной эффективностью центров гетерогенного зародышеобразования (обозначения на схеме те же, что и на рис. 11)

пересыщения гомогенного зародышеобразования в системе резко происходит рост числа частиц (на несколько порядков) и столь же заметное уменьшение их размеров. Небольшой рост частиц в дальнейшем в условиях высокого пересыщения обычно обусловлен их агрегированием (рис. 12).

В качестве примера рассмотрим щелочное осаждение магния гидроксида (его используют как антацидное и слабительное средство) из водных растворов различных концентраций. Отметим, что быстрое сливание и перемешивание компонентов обеспечивает практически мгновенное равномерное пересыщение в системе. Для выяснения специфических особенностей осаждения изучали две области пересыщений – низкие и высокие.

При низких пересыщениях осаждение твердой фазы происходит по следующим стадиям:

ионы → полигидрококатионы → гетерогенные зародыши → микрокристаллы → индивидуальные частицы.

В этой системе зародыши образуются путем «укладывания» катионов MgOH^+ и конденсации полигидрококатионов на гетерогенных гидратированных микрочастицах кремния (IV) оксида, которые являются примесными. При увеличении пересыщения в пре-

делах этой области низких концентраций число зародышей уменьшается вследствие снижения эффективности гетерогенного зародышеобразования с ростом концентраций ионов Mg^{2+} и OH^- .

Для области высоких пересыщений характерно гомогенное зародышеобразование, которое осуществляется без микрочастиц кремния (IV) оксида и обнаруживается по значительно меньшему (на порядок) размеру частиц магния гидроксида:

ионы → полигидроксокатионы → гомогенные зародыши → микрокристаллы → индивидуальные частицы → агрегаты частиц.

Кривые распределения частиц по размерам (см. рис. 11, 12), дающие полезную информацию, могут быть получены для многих твердых веществ, осаждаемых из раствора. Однако не все осадки имеют отчетливые экстремумы на них (см. рис. 12), что свидетельствует о неодинаковой эффективности центров зародышеобразования в реальных системах. Таким образом, в лабораторных условиях без использования сложных методов исследования можно получить информацию о типе зародышеобразования твердой фазы в растворе, определяя размер и число частиц, образующихся в зависимости от степени пересыщения в системе.

Среди факторов, осложняющих изучение осаждения твердой фазы в растворе, следует учитывать, что образованию твердого продукта могут предшествовать гомогенно протекающие реакции, например, как при выделении продуктов гидролиза катионов металлов.

Химическое осаждение, когда твердый продукт реакции является нерастворимым и реакция идет непосредственно на поверхности уже сформировавшейся частицы, по своему механизму отличается от кристаллизации вещества из его пересыщенного раствора. Характерный пример образования твердой фазы при химическом осаждении – формирование коллоидных металлов в жидких средах. Отметим, что достоинства коллоидного состояния металлов как ЛФ (продолжительное действие, отсутствие раздражений, некрозов и др.) обусловили коммерческий интерес к нему и способствовали разработке разнообразных физических и химических методов их получения. Одним из способов синтеза таких коллоидов является конденсация атомов металла при восстановлении соединений металлов в растворе. В этом случае конденсация металла идет не из пересыщенного раствора атомов металла в жидкой среде, а непосредственно в момент восстановления иона металла, минуя стадию образования пересыщенного раствора его атомов, т. е. восстановление ионов и конденсация атомов быстро следуют друг за другом и не могут быть разделены. Это слож-

ный процесс возникновения зародышей твердой металлической фазы и их роста.

Формирование частиц металла осуществляется только в области наибольшей концентрации его ионов, т. е. там, где происходит появление микрокристалличности в отдельных местах раствора или в адсорбционных слоях на поверхности посторонних фаз, соприкасающихся с этим раствором (примеси).

Выделение металла происходит лишь после некоторого индукционного периода, необходимого для формирования зародышей металлической фазы. Наличие индукционного периода объясняется переходным состоянием зародышей твердой фазы, которое продолжается до достижения зародышами таких размеров, при которых подвижность электронов внутри каждого зародыша становится заметной. На продолжительность индукционного периода влияет время, необходимое для установления контакта молекул восстановителя с восстанавливаемыми ионами.

Термодинамически устойчивые зародыши вырастают в кристаллы или некристаллические частицы, увеличивая свою массу за счет растворенного вещества, а рост зародышей металлических частиц обусловлен адсорбцией ионов металла на поверхности зародышей и восстановлением последних в адсорбционном слое.

При образовании осадка критическому зародышу определена функция своеобразного активированного комплекса, поскольку к дальнейшему росту способны лишь частицы, достигшие этого размера. Природные и промышленные кристаллы, образующиеся в условиях массовой кристаллизации, обычно представляют собой комбинацию простых форм (их всего 47), характерных для каждой сингонии, и число таких комбинаций практически не ограничено. Поэтому очень часто они состоят из сростков беспорядочно ориентированных отдельных микрокристаллических частиц. Простые формы получают при выращивании монокристаллов – одиночных кристаллов (см. следующий раздел).

Рост частиц включает две основные стадии:

- *диффузию вещества* (ионов, молекул, их ассоциатов) из раствора к поверхности растущей частицы;
- *поверхностные процессы* – адсорбцию вещества на поверхности раздела фаз, поверхностную диффузию структурных единиц, реакции на поверхности раздела фаз, встраивание продуктов реакции в кристаллическую решетку и др.

Отметим, что через диффузионный слой жидкости в обратном направлении в раствор движутся молекулы растворителя после разрушения сольватных оболочек частиц у границы с твердой поверхностью.

Скорость роста частиц будет определяться наиболее медленной из указанных выше двух основных стадий – *лимитирующей стадией*. Поэтому много внимания уделяют оценке результатов исследования кинетики осаждения различных веществ для выяснения механизма, лимитирующего скорость процесса. Приведем пример обобщения результатов кинетических исследований. Установлено, что во многих случаях при осаждении твердых веществ из раствора линейная скорость роста частиц может быть представлена в виде следующей эмпирической зависимости:

$$d\alpha / d\tau = k \cdot \alpha^{2/3} \cdot (x-x_0)^p,$$

где α – доля осажденного вещества; k – обобщенная константа скорости процесса.

В табл. 5 представлены данные, иллюстрирующие экспериментально установленную связь между показателем степени p в кинетическом уравнении, степенью пересыщения и характером лимитирующей стадии роста частиц. Однако следует подчеркнуть, что невозможно сделать окончательные и корректные выводы о механизме процесса только на основании вида кинетического уравнения, полученного при измерении скорости образования осадка.

Таблица 5

Основные характеристики лимитирующей стадии роста частиц

| Степень пересыщения, x/x_0 | p | Лимитирующая стадия |
|------------------------------|----------|----------------------------------|
| Высокая (>1000) | ≤ 2 | Диффузия |
| Средняя (10–50) | 3–4 | Диффузия, поверхностные процессы |
| Низкая (1–5) | > 4 | Поверхностные процессы |

На практике характер лимитирующей стадии во многом зависит от скорости введения в систему осадителя и концентрации реагентов, поскольку таким способом можно изменять степень пересыщения. При медленном осаждении скорость будет лимитироваться преимущественно поверхностными процессами, а при высоких концентрациях реагентов такой стадией может стать диффузия. *Варьирование пересыщения приведет к получению осадков с принципиально различными структурными и морфологическими характеристиками* (подробнее см. ниже).

Процессы роста частиц при осаждении веществ из растворов в системах с различным пересыщением рассматривают с позиций *нескольких теорий*:

- диффузионной, послынного роста, блочной (при высокой степени пересыщения);
- молекулярно-кинетической или адсорбционной (при средней степени пересыщения);
- дислокационной (при низкой степени пересыщения).

Эти теории описаны в специальной литературе и не рассматриваются в данном пособии. По-видимому, нецелесообразно отдавать предпочтение какой-либо одной из них, поскольку каждая имеет свои допущения, ограничения и может корректно применяться для определенных систем и условий. Так, диффузионная теория не учитывает условий, приводящих к образованию кристалла в форме многогранника, а также различие в скорости роста его отдельных граней. При одинаковой во всех направлениях скорости роста частицы могли бы иметь только форму шара. Многогранники формируются вследствие различий в скоростях роста отдельных элементов их структуры, имеющих разные энергетические потенциалы.

При росте кристалла его грани перемещаются в направлении, перпендикулярном их плоскостям. Перемещение грани в единицу времени соответствует *нормальной скорости роста*. С увеличением поверхностной энергии грани возрастает и нормальная скорость ее роста. Обычно чем меньше скорость роста грани, тем больше ее размеры. Для разных граней скорость роста изменяется неодинаково в зависимости от пересыщения, что приводит к формированию кристаллов с особым внешним видом (*габитусом*). Для разных условий скорость роста определенной грани кристалла может отличаться. Поэтому одно и то же вещество, имеющее определенную кристаллическую решетку, способно формировать кристаллы разных габитусов (см. подробнее в следующем разделе).

При наличии дислокаций на гранях рост кристалла может происходить при незначительной степени пересыщения у поверхности, поскольку энергетический барьер, преодолеваемый для включения частицы в кристаллическую решетку в местах дислокаций, значительно ниже.

Если степень пересыщения раствора очень высокая, то он может содержать агломераты или блоки зародышей, с участием которых происходит особенно быстрый, но неравномерный рост граней частиц, что приводит к искажению их формы и образованию кристаллических сростков.

Рост кристаллов и некристаллических частиц обычно ускоряется при повышении температуры, поскольку это способствует диффузии и увеличению скорости образования кристаллической решетки, в частности уменьшается степень сольватации частиц, что облегчает их переход из раствора в твердую фазу.

При многообразии рассмотренных выше подходов нередко трудно *выявить связь между факторами, определяющими механизм и скорость осаждения, и экспериментальными данными о числе, размере, форме частиц, морфологии осадка.* А именно такая информация необходима для осуществления направленного синтеза твердых веществ с заданными свойствами, в том числе и структурными.

3. Принципы подбора условий осаждения для получения продуктов с определенной дисперсностью, структурой, морфологией.

К разнообразным продуктам препаративной фармацевтической химии предъявляют строго определенные требования, но прежде всего они относятся к химическому составу, структуре, чистоте, размерам и форме частиц. От них зависят результаты дальнейших технологических операций. Например, с крупными кристаллами легче проводить операции отстаивания, фильтрования, промывки. Они, как правило, удерживают меньше влаги при отделении от жидкости, а также легче высушиваются. Мелкие кристаллы быстрее растворяются и обычно являются более чистыми, чем крупные, так как последние часто содержат включения маточного раствора с находящимися в нем примесями.

В условиях синтеза стадии образования зародышей и роста кристаллов и частиц некристаллической природы часто протекают не последовательно, а совмещаются, особенно при быстром пересыщении, когда новые зародыши продолжают возникать одновременно с ростом ранее образовавшихся частиц. Поэтому для обоснования условий выделения твердой фазы из раствора в определенном состоянии следует учитывать несколько основных факторов:

- метод создания пересыщения;
- интенсивность пересыщения;
- физико-химические свойства вещества (прежде всего – растворимость).

В связи с этим при осаждении твердой фазы могут реализоваться следующие варианты:

- интенсивное пересыщение раствора приводит к образованию высокодисперсного осадка малорастворимых веществ;

- вещества, способные образовывать сильно пересыщенные растворы, при медленном снятии пересыщения могут быть получены в виде крупных кристаллов (более характерно для хорошо растворимых веществ);

- вещества, не образующие сильно пересыщенных растворов, выделяют зародыши, для значительного роста которых не хватает материала, поэтому их осадки являются мелкокристаллическими.

Из сопоставления уравнений для скоростей зародышеобразования и роста частиц

$$J_{\text{зародыш}} = k \cdot \exp \{ -a \cdot \sigma^3 / [\rho^2 \cdot T^3 \cdot \ln^2(x/x_0)] \},$$

$$J_{\text{роста частиц}} = k_1 \cdot \exp \{ -a_1 \cdot / [\rho \cdot T^2 \cdot \ln(x/x_0)] \}$$

видно, что с увеличением пересыщения образование зародышей ускоряется быстрее, чем рост частиц, что приводит к увеличению дисперсности осадков.

Таким образом, для получения крупнокристаллического продукта необходимо поддерживать небольшое пересыщение, например:

- при политермической кристаллизации – охлаждать раствор медленно;

- при изотермической – медленно испарять растворитель;

- добавление реагентов при химическом осаждении проводить очень медленно и хорошо смешивать их с раствором.

Особенно медленное поступление ионов обеспечивает прием, который называется *осаждением из гомогенного раствора* (или *методом возникающих реагентов*). Такое осаждение осуществляется несколькими путями:

- регулированием pH;

- генерированием аниона или катиона осадка;

- синтезом реагентов;

- испарением растворителя.

Со степенью пересыщения раствора, скоростью его снятия очень тесно связана *проблема контроля формы частиц и морфологии осадка (порошок, пленка, гель, волокна, монокристаллы и др.)*. В табл. 6 показано влияние степени пересыщения и поверхностного натяжения дисперсной системы на основные характеристики осадков.

При медленном осаждении и низких пересыщениях рост частиц лимитируется преимущественно поверхностными процессами, поэтому можно ожидать образования компактных кристаллов, иголок, стержней, пластинок (т. е. индивидуальных частиц, имеющих определенную форму), изометрических кристаллов с равномерно развитыми гранями.

При средних пересыщениях лимитирующей стадией может стать диффузия, и в результате получают нити, усы, дендриты (частицы древовидной формы), частицы неправильной формы, так как подвод вещества к углам и ребрам будет больше, чем к граням.

При очень высоких пересыщениях, когда преобладает гомогенное зародышеобразование, в системе происходит радикальное изменение морфологии: лиофобные осадки образуют коллоидные дисперсии и коагуляты, а лиофильные проявляют тенденцию к формированию сильно сольватированных, плохо закристаллизо-

ванных модификаций, которые затем могут превращаться в кристаллические продукты. Если же в условиях значительных пересыщений проводят *быструю кристаллизацию*, то рост граней происходит неравномерно, зародыши, присоединяющиеся к кристаллической решетке одновременно на разных участках грани, продолжают расти и могут срастаться, оставляя пустоты, заполненные маточным раствором. Такие кристаллы обычно сильно загрязнены содержащимися в исходном растворе примесями.

Одной из сложных препаративных задач является *получение осадка в виде монокристаллов*, которые имеют разнообразное применение, в том числе крайне необходимы для определения структуры веществ. Очень полезны для выбора подходящего метода кристаллизации приводимые в справочниках диаграммы «растворимость – температура». В зависимости от ее вида выбирают тот или иной метод кристаллизации.

Таблица 6

Влияние степени пересыщения и поверхностного натяжения на основные характеристики осадков

| Степень пересыщения | Поверхностное натяжение | Зародышеобразование | Характер роста частиц | Морфология осадка |
|---------------------|-------------------------|---------------------|---|---|
| 1–2 | Высокое | – | – | – |
| 1–2 | Низкое | Гетерогенное | Медленный, с преобладанием винтовых дислокаций | Дискретные, хорошо оформленные кристаллы, нет агрегирования |
| 2–5 | Высокое | Гетерогенное | Медленный, с преобладанием зародышеобразования на поверхности | Дискретные, хорошо оформленные кристаллы, нет агрегирования |
| 2–5 | Низкое | Гетерогенное | Дендритный | Плохо оформленные или дендритные кристаллы, нет агрегирования |
| 10–50 | Высокое | Гетерогенное | Дендритный | – « – |
| 10–50 | Низкое | Гомогенное | – | Заметное агрегирование |
| Более 1000 | Высокое | Гомогенное | – | – « – |
| Более 1000 | Низкое | Гомогенное | – | Коллоиды |

Вариант 1. Если в определенном растворителе вещество обладает высокой растворимостью, большим температурным коэффициентом растворимости и относительно широкой метастабильной областью, то *пересыщение целесообразно создавать охлаждением раствора, предварительно насыщенного при более высокой температуре.* Оптимальная скорость охлаждения определяется приращением размеров кристалла и объемом раствора; следует учитывать температурный коэффициент растворимости осаждаемого вещества.

Вариант 2. Если вещество обладает средней растворимостью, температурный коэффициент растворимости очень мал (кривая растворимости почти горизонтальная), то для выращивания монокристаллов используют *испарение растворителя.*

Вариант 3. Если растворимость вещества с возрастанием температуры увеличивается умеренно, то наиболее выгодна *вакуумная кристаллизация.* Для выращивания кристаллов, температурный коэффициент растворимости которых находится в пределах средних значений, используют *метод, включающий комбинацию испарения и охлаждения.*

Вариант 4. Если растворимость вещества с увеличением температуры уменьшается, то кристаллы можно вырастить только с помощью *испарения.*

Влияние температуры на дисперсность образующихся в растворе частиц может быть различным. Так, при постоянстве температурного коэффициента растворимости для многих солей повышение температуры при прочих равных условиях приводит к образованию более крупных кристаллов (например, при повышении температуры кристаллизации на 10 градусов средний размер кристаллов KCl , $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ и других увеличивается на 5–12 %).

Важным фактором, влияющим на характеристики осаждаемой в растворе твердой фазы, является *способ осаждения – непрерывный или периодический.* При непрерывном осаждении исходные вещества подают в реактор с определенной скоростью, образующаяся суспензия хорошо перемешивают и часть ее все время отводится. Таким способом в обрабатываемой системе легко создают оптимальное соотношение между реагентами, требуемое для получения осадка нужного качества. В периодическом процессе, в частности, при добавлении одного из реагирующих растворов к другому или при одновременном их сливании, состав и свойства системы изменяются во времени, и это приводит к ухудшению качества осадка (неоднородности частиц, чрезмерной дисперсности и др.).

Перемешивание дисперсной системы также относится к числу факторов, влияющих на скорость зародышеобразования, роста ча-

стиц, а также на их размеры и форму, особенности кристаллизации, поскольку при перемешивании:

- выравнивается концентрация раствора у разных граней кристаллов, что способствует формированию более правильной формы частиц;

- уменьшается доля агрегированных, сращенных частиц;

- увеличивается скорость роста (кристаллизации) частиц, если интенсивность воздействия доводят до некоторого предела, но одновременно может возрасти скорость зародышеобразования, поэтому в результате наблюдается повышение степени дисперсности осадка;

- обеспечивается возможность достижения больших скоростей кристаллизации без значительного уменьшения размеров частиц за счет комбинирования скорости снятия пересыщения и интенсивности перемешивания;

- уменьшается размер частиц вследствие их истирания и раскалывания (при высокой интенсивности процесса), при этом искажается форма кристаллов или их сростков – они становятся более изометричными, так как разрушаются в основном вершины и ребра частиц.

Одним из эффективных способов влияния на характеристики осадка является *введение в пересыщенный раствор затравок* – мелких кристаллов данного вещества (или изоморфной модификации другого вещества). Рекомендовано использовать их в следующих случаях:

- для укрупнения образующихся частиц, чтобы пересыщение не возрастало и не возникали новые центры зародышеобразования и кристаллизации, а происходил только рост частиц затравки;

- для выделения требуемой полиморфной модификации, когда при осаждении возможно образование нескольких модификаций;

- для получения однородных по химическому составу, структуре, размерам и форме частиц;

- для вывода из метастабильного состояния достаточно устойчивых пересыщенных растворов.

В последнем случае в качестве характерного примера из препаративной фармацевтической химии можно указать на кристаллизацию из пересыщенных гидроксоалюминатных растворов алюминия гидроксида в форме гидрагиллита (его используют в качестве гастропротекторного и антацидного средства). Этот процесс без затравки практически неосуществим. Разложение гидроксокомплекса в растворе может протекать с достаточно большой скоростью, но реакция лимитируется кристаллизацией алюминия гидроксида, для ускорения которой в систему вводят свежесаженный гидрок-

сид в определенном «затравочном отношении» (отношение массы затравочных частиц к массе осаждаемого вещества). В частности, для получения более крупных кристаллов это отношение не должно быть слишком большим (2–2,5).

Прием введения затравки не оказывает перечисленных выше положительных эффектов при осаждении веществ, не образующих сильно пересыщенных растворов, так как новые центры зародышеобразования возникают в них в присутствии затравки даже при небольших пересыщениях.

Существенное влияние на характеристики осаждаемого вещества оказывает состав раствора, из которого происходит осаждение, в частности такие его параметры, как *природа растворителя, pH реакционной среды, ее вязкость, примеси*.

Природа растворителя очень сильно влияет на структуру осадка, образование определенной полиморфной модификации. Это влияние может быть прямым (на создание степени пересыщения, необходимой для зародышеобразования и роста частиц) и опосредованным (на температуру начала кристаллизации).

Выбор оптимального pH раствора для осаждения вещества с заданными характеристиками позволяет в нужном направлении изменять растворимость вещества, увеличивать или сужать период метастабильности с известными последствиями.

Исключительно сильное, часто трудно прогнозируемое влияние на характеристики осаждаемого вещества оказывают находящиеся в растворе *примеси, особенно ПАВ*. Некоторые из них специально вводят в качестве *модификаторов* для получения требуемых продуктов. В течение многих десятилетий эта проблема привлекает внимание исследователей, в том числе и химиков-фармацевтов, поскольку от ее решения зависит обеспечение таких важных характеристик твердой фазы в ЛП, как стабильность при хранении, растворимость, гигроскопичность, устойчивость к расплыванию и выветриванию. Например, небольшая примесь буры в растворе (0,2–0,3 %) обеспечивает при кристаллизации из водного раствора получение соли Эпсона ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$) в виде прозрачных кристаллов тетраэдрического габитуса, устойчивых к выветриванию, вместо мутных, неоднородных, призматических кристаллов. А добавкой в раствор малых количеств некоторых ПАВ (полифосфатов и др.) при кристаллизации калия хлорида и натрия хлорида можно достичь существенного снижения гигроскопичности кристаллов вследствие их укрупнения, изменения кубического габитуса на октаэдрический. Выбор таких добавок – важный химический аспект направленного синтеза твердой фазы в растворе.

Эффекты, вызванные адсорбцией добавок на поверхности раздела фаз, делят на два основных типа:

- *специфические* – происходит ингибирование роста только определенных кристаллографических плоскостей, вследствие чего изменяются форма и размеры кристалла (например, при осаждении калция фосфата в присутствии цитрат-ионов);

- *неспецифические* – происходит ингибирование роста по всем направлениям в одинаковой степени, в результате чего, как правило, формируются сферические частицы (например, при осаждении бария сульфата в присутствии цитрат-ионов).

Приведенные выше примеры показывают, что эффекты, которые обеспечивает одна и та же добавка в раствор для осаждения по отношению к веществам различной химической природы, могут существенно отличаться.

Следует отметить, что механизмы влияния примесей на осаждение веществ из раствора и свойства осадков пока изучены недостаточно. Предполагают, что введение добавок:

- увеличивает метастабильное пересыщение раствора и соответственно скорость роста частиц, не повышая скорости зародышеобразования;

- уменьшает скорость появления зародышей, влияя на поверхностное натяжение и на энергию активации их образования;

- увеличивает число дислокаций на поверхности кристаллов при адсорбции на ней, что ускоряет рост частиц;

- уменьшает скорость кристаллизации за счет адсорбции на гранях кристаллов и изоляции активных участков поверхности, что приводит к замедлению роста частиц и получению высокодисперсных осадков;

- обуславливает сращивание кристаллов в агломераты (сферолиты, друзы и др.);

- способствует формированию в растворе специфических предшественников (*прекурсоров*), что приводит к осаждению твердой фазы определенного состава и структуры.

Например, значительное влияние на структурные характеристики осадка гидроксидов различных металлов (алюминия, железа и др.) оказывают некоторые анионы в растворе. Установлено, что они могут существенно изменить характеристики частиц осадка, а иногда даже входят в состав твердой фазы. Если при гидролизе солей в растворе образуются полимерные продукты – полигидроксокомплексы (например, $[Al_{13}O_4(OH)_{24}]^{7+}$), то осадок обычно состоит из сферических частиц аморфных гидроксидов. Такие анионы, как SO_4^{2-} , PO_4^{3-} , практически всегда способствуют полимеризации продуктов гидролиза солей, чего не происходит при гидролизе нит-

ратов, перхлоратов, хлоридов указанных выше металлов, так как они затрудняют образование полиядерных гидроксокомплексов. Прекурсорами осаждаемой твердой фазы в растворе, где присутствуют эти анионы, являются моноядерные ионные гидроксокомплексы определенного стехиометрического состава, которые участвуют в формировании кристаллической решетки гидроксидов. В результате этих процессов осадки состоят из частиц определенной формы (пластины, эллипсоиды и др.), имеют кристаллическую структуру и стехиометрический состав (например, бемит $\alpha\text{-AlOOH}$).

При выборе оптимальных условий осаждения твердой фазы в присутствии той или иной добавки (особенно ПАВ) также следует учитывать степень пересыщения раствора:

- при низких пересыщениях и малой скорости роста частиц в присутствии добавки, как правило, образуются более совершенные кристаллы;
- при высоких пересыщениях и большой скорости роста частиц та же добавка может способствовать формированию осадка в форме дендритов.

При направленном синтезе твердой фазы в растворе очевидна роль вязкости реакционной среды как эффективного регулятора степени дисперсности частиц и других особенностей структуры осадка. Ее обычно регулируют путем введения в раствор добавок полимерных веществ, чаще органических. Можно считать установленным, что формирование структурных характеристик твердой фазы в вязких средах и в конечном счете их структурные и технологические свойства в большой степени определяются строением поверхностных слоев растущих частиц и степенью их взаимодействия с окружающей средой. Частичная структурная неупорядоченность микрокристаллов, расположенных вблизи поверхности, определяет их огромную удельную и полную поверхность, обеспечивающую возможность адсорбции больших количеств химических веществ. Образующийся вокруг микрочастиц адсорбционный слой молекул полимера является своеобразным буфером, способным затормозить процесс их коагуляции или вообще воспрепятствовать его протеканию, не задерживая в то же время адсорбцию ионов растворенных веществ на поверхности частиц. В этом случае молекулы полимера выполняют роль стабилизирующей диффузной оболочки, механически препятствующей агрегированию микрочастиц.

В ходе исследований было обнаружено, что во многих системах органические молекулы могут непосредственно взаимодействовать с ионами поверхностного слоя микрочастиц, образуя с ними комп-

лексные соединения. О прочности этой связи оболочек с поверхностями растущих микрочастиц свидетельствует и то, что после любой химической обработки твердой фазы всегда сохраняется остаточный адсорбированный слой, образованный еще на стадии получения твердой фазы. В то же время вторичные оболочки, нанесенные на поверхность частиц при следующих стадиях технологического процесса, удаляются сравнительно легко. Такие результаты важны для решения проблемы стабилизации ЛП, в состав которых входят так называемые *защищенные коллоиды*.

Если влияние вязкости среды на осаждение твердой фазы не учитывается, то на практике процесс ее синтеза в растворе может осложниться: в вязких средах, при недостаточном перемешивании, для диффундирующих из раствора зародышей и их блоков наиболее доступны вершины и ребра кристалла, что обеспечивает их преимущественный рост. В результате кристаллы приобретают иглообразную или дендритную форму и часто неудобны для дальнейших обработок в технологическом процессе (например, для таблетирования).

На основании рассмотренных выше принципов подбора условий осаждения твердой фазы с заданными характеристиками можно сформулировать *условия получения кристаллических и аморфных осадков* в растворе. Для осаждения веществ с кристаллической структурой, как правило, необходимо медленное добавление при интенсивном перемешивании к горячему разбавленному раствору осаждаемого вещества разбавленного раствора осадителя (при строгом контроле рН среды). В каждом конкретном случае методика осаждения может быть различной, но выполнение основных условий является обязательным. При нарушении этих условий происходит образование аморфного осадка.

Следует отметить, что успешное решение проблемы получения твердой фазы с заданными характеристиками зависит не только от условий формирования осадка, но и от химической природы вещества. Если растворимость соединения сравнительно большая, ионы мало гидратированы в растворе, а связь в значительной степени полярная, то осадок может иметь кристаллическую структуру. В тех случаях, когда соединение малорастворимое, степень гидратации ионов в растворе высокая, а химическая связь в нем ковалентная или малополярная, то образуется аморфный осадок.

4. Условия формирования поли- и монодисперсных осадков. Термин «монодисперсный» применяется к дисперсным системам с узким распределением частиц по размерам, причем эти частицы должны иметь строго определенную форму (чаще сферическую) и практически одинаковый диаметр. Типичные значения *коэффицици-*

ента вариации (меры отклонения диаметров частиц от среднего значения) составляют 1–3 % (для частиц с диаметром 0,1–10 мкм) и 10–30 % (для частиц с диаметром менее 0,06 и более 10 мкм).

Монодисперсные микросферы применяют в различных областях науки и техники, например в качестве калибровочных эталонов в электронной и оптической микроскопии, для счета вирусных частиц, определения размеров пор фильтров и биологических мембран, для стимулирования клеточного продуцирования антител и их очистки, в качестве носителей белков при создании иммунодиагностических тестов, для получения лекарственных препаратов, диагностических средств и медицинских материалов различного назначения.

Поскольку возникла настоятельная потребность в монодисперсных твердотельных системах, размеры частиц которых лежат в микрометровом и субмикрометровом диапазоне, появились работы, посвященные выяснению общих принципов их синтеза.

Для получения монодисперсных частиц применяют *физические* и *химические* методы. Например, сферические частицы некоторых веществ с узким распределением частиц по размерам можно получить конденсацией паров этих веществ в определенных условиях. Но для практических целей удобнее химические методы, которые условно делят на три основные группы:

- осаждение из гомогенных растворов;
- фазовые превращения;
- реакции в аэрозолях.

Эти методы основаны на общих принципах, согласно которым для получения частиц с узким распределением по размерам и одинаковой формой при осаждении твердой фазы необходимо соблюдать следующие условия:

- обеспечивать разделение во времени стадий зародышеобразования и роста частиц;
- предотвращать агрегацию частиц;
- подавлять одновременный рост разнородных зародышей;
- обеспечивать сужение разброса частиц по размерам в процессе их роста;
- избегать чрезмерного уменьшения степени пересыщения раствора.

На практике эти условия реализуются с помощью специальных приемов, рассмотренных ниже.

Стадии зародышеобразования и роста частиц могут быть разделены, если зародыши образуются очень быстро, а новые порции вещества поступают со скоростью, обеспечивающей только рост уже созданных зародышей в условиях, когда пересыщение не

достигает уровня, необходимого для нового зародышеобразования. Поэтому в синтезе используют достаточно разбавленные растворы, но в таких условиях снижается выход продукта. Этот недостаток можно преодолеть с помощью комплексообразующих агентов, метода возникающих реагентов, прекурсоров основного продукта, буферных растворов, которые позволяют использовать в синтезе более концентрированные растворы реагентов и одновременно поддерживать в реакционной системе невысокие концентрации свободных ионов.

Предотвращение агрегации частиц в дисперсных системах обеспечивается стабилизацией частиц с помощью сетчатой структуры гелей, использованием ПАВ-стабилизаторов, защитных коллоидов, расширением сферы действия двойного электрического слоя на границах частиц и т. д.

Однородность частиц практически невозможно обеспечить, если в дисперсной системе формируются два или более типов зародышей, имеющих различный состав и структуру и способных к росту. *Подавление их одновременного роста* осуществляют обычно введением затравок той фазы, которую требуется получить в синтезе.

Сужение распределения частиц по размерам в процессе их роста более характерно для дисперсных систем, где скорость роста частиц лимитируется диффузией. Поэтому в процессе синтеза монодисперсной твердой фазы в растворе рекомендуют определять лимитирующую стадию и в случае необходимости переводить систему в состояние, когда степень пересыщения поддерживается на недостаточном для вторичного зародышеобразования уровне и скорость роста частиц лимитируется диффузией растворенных веществ в направлении поверхности частиц.

Отрицательное влияние на однородность осадка чрезмерного уменьшения степени пересыщения обусловлено относительным ускорением роста частиц больших размеров в таких условиях и, следовательно, расширением распределения по размерам.

Существует ли в настоящее время возможность получить монодисперсные частицы в случае необходимости для любого выбранного вещества? Определенный ответ пока дать затруднительно. В условиях многотоннажного производства монодисперсные осадки получить практически невозможно, так как в разных зонах реакторов не могут быть реализованы одинаковые условия осаждения. Близки к монодисперсным чрезвычайно мелкие частицы, получаемые за очень короткое время – малорастворимые осадки, образующиеся при быстром химическом осаждении.

К концу XX в. был достигнут существенный прогресс в синтезе большого числа монодисперсных твердых веществ методом осаж-

дения. Установлено, что для их получения требуются жесткие ограничения различных параметров осаждения (рН, природы и концентрации реагентов, различных добавок, температуры, времени старения осадка и др.). Таким образом, синтез монодисперсных частиц является регулируемым процессом, определяемым равновесиями между компонентами раствора и взаимодействиями «твердая фаза – раствор». Кроме того, оказалось, что разделение стадий зародышеобразования и роста частиц в процессе осаждения твердой фазы не всегда необходимо для синтеза монодисперсных систем. В некоторых случаях окончательная однородность размера частиц обеспечивается тем, что мелкие частицы растут быстрее крупных и существенную роль в механизме такого осаждения играет агрегация частиц твердой фазы. Вначале образуются очень мелкие твердые частицы (размером в несколько нанометров), которые затем упорядоченно агрегируют в более крупные, однородные по размерам и форме частицы, причем такая последовательность стадий может реализоваться для частиц практически любой формы.

5. Вторичные процессы при старении осадков. Термином «старение» характеризуют *все физико-химические и структурные изменения, которые претерпевает осадок, находящийся в контакте с маточным раствором или после его отделения*. Поэтому значительную роль в образовании продуктов осаждения с определенной морфологией могут играть процессы, *вторичные по отношению к зародышеобразованию и росту частиц твердой фазы*:

- агрегация частиц;
- термическое старение из-за теплового движения ионов;
- переход метастабильных модификаций в стабильные;
- перекристаллизация первоначально образовавшихся частиц;
- химическое старение вследствие изменения состава осадка.

Общим термином «*агрегация*» принято обозначать *все процессы, в которых частицы дисперсной системы связываются вместе*. В зависимости от характера, глубины взаимодействия частиц могут быть следующие разновидности этого процесса:

• *коагуляция* – объединение частиц в плотные агрегаты вследствие их сцепления; если она не осложнена другими процессами, то сама по себе не приводит к изменению размеров и формы первичных частиц;

• *коалесценция* – слияние частиц, в результате которого происходит уменьшение степени дисперсности твердой фазы;

• *флокуляция* – агрегация, которая происходит при взаимодействии частиц через агенты, способные адсорбироваться одновременно на поверхности двух частиц и связывать их (полиэлектролиты и др.).

С открытием агрегационных механизмов появилась возможность устанавливать причины невоспроизводимости характеристик осадков, объяснять особенности образования частиц, имеющих ту или иную форму, дисперсность, а также выяснять условия быстрой агрегации частиц при осаждении твердой фазы и реализовывать направленный синтез.

Период полуагрегации (в секундах) частиц можно оценить по формуле

$$t_{1/2} = 2 \cdot 10^{11} / N_0,$$

где N_0 – исходное число образовавшихся при осаждении частиц.

Для системы с гетерогенным зародышеобразованием, в которой, как уже отмечалось, максимальное число зародышеобразующих частиц составляет 10^6 – 10^7 на 1 см^3 , $t_{1/2} = 2 \cdot 10^4 \div 2 \cdot 10^5$ с. Очевидно, в таких системах агрегация не может быть значительной при осаждении на начальных стадиях, ей будет предшествовать рост частиц. А поскольку в любой дисперсной системе не все центры зародышеобразования в одинаковой степени способны участвовать в этом процессе, то через некоторое время осадок будет полидисперсным и скорость агрегации увеличится.

Для системы с гомогенным зародышеобразованием число первичных частиц на несколько порядков выше и период полуагрегации сопоставим с индукционным периодом зародышеобразования. Таким образом, агрегация первичных частиц может происходить параллельно их образованию или сразу вслед за ним, если только частицы дополнительно не стабилизированы. И можно ожидать, что в системах с преимущественно гомогенным зародышеобразованием размер частиц будет увеличиваться путем агрегации (см. рис. 12).

В настоящее время имеется достаточно экспериментальных данных о том, что *во многих случаях упорядоченная агрегация зародышей или очень мелких (первичных) частиц* размером в несколько нанометров является *важной ступенью в механизме образования многих монодисперсных твердых веществ*. Такие процессы агрегации были разделены в соответствии с особенностями морфологии и структуры полученных частиц на ненаправленные и направленные. *Ненаправленная агрегация* практически всегда дает сферические частицы аморфной или поликристаллической природы, тогда как *направленная агрегация* происходит в основном в присутствии специальных добавок и довольно часто приводит к образованию монокристаллов более сложных форм (эллипсы, пластинки, призмы и др.). Кроме того, необходимым условием для осуществления направленной агрегации является возникновение у

растущих анизотрических частиц результирующей поляризации в определенном направлении или магнитного момента.

Термическое старение осадков связано с колебанием ионов в решетке; их амплитуда увеличивается при повышении температуры, что часто способствует упорядочению ионов в структуре осадка и удалению достаточно летучих примесей. Наиболее эффективно такое старение, когда поддерживается температура в 2 раза меньшая, чем температура плавления вещества.

Известно немало систем, в которых первоначально осажденное твердое вещество не совпадает по составу и структуре с конечным продуктом. Особенности образования и превращения метастабильных фаз при осаждении в растворе описываются *правилом стадий*: *если в процессе осаждения может образоваться несколько фаз, то первой будет осаждаться наименее устойчивая и наиболее растворимая фаза, которая в дальнейшем превращается в устойчивую модификацию*. Такая последовательность может быть обусловлена созданием неравновесных состояний (по пересыщению) в растворе относительно нескольких возможных фаз. Первыми, как правило, осаждаются более растворимые разупорядоченные фазы из-за более низкой поверхностной энергии. Однако система остается пересыщенной относительно других малорастворимых фаз, которые также могут осаждаться. В результате этого пересыщение уменьшится ниже величины, характерной для первого осадка, и он растворится. Но в некоторых дисперсных системах первоначально образовавшаяся твердая фаза может впоследствии выступить в роли матрицы для гетерогенного зародышеобразования новой фазы. Такой вариант в препаративной химии называли *темплейтным, или темплатным, синтезом* (от англ. template – матрица, шаблон), и в настоящее время он широко используется для получения твердотельных систем с требуемыми структурными характеристиками.

Вывод о том, какая из возможных фаз выделится первой, формально можно сделать и на основании нескольких ранее рассмотренных зависимостей для метастабильной и стабильной фаз:

$$r \sim \sigma; J_{\text{зародыш}} \sim 1/\exp \sigma^3; \sigma \sim 1/s,$$

где r – критический радиус зародыша; σ – поверхностная энергия твердой фазы; J – скорость зародышеобразования; s – растворимость.

Как следует из сравнения этих соотношений, для фазы с наиболее низкой поверхностной энергией характерны минимальный размер термодинамически устойчивого зародыша и наибольшая скорость

зародышеобразования. А поскольку поверхностная энергия обратно пропорциональна растворимости вещества, то первоначально будет происходить зародышеобразование более растворимой фазы.

Известны многочисленные примеры такого поведения осадков в растворе, один из которых – превращение осадков гидратированных оксидов (алюминия, титана, кремния, железа, цинка и др.). Эти вещества широко используются в фармацевтической практике для получения лекарственных и вспомогательных веществ, медицинских материалов, лечебно-косметических средств. При щелочном осаждении в растворе они первоначально образуют сильно гидратированные аморфные гели. Для их осаждения необходимо относительно высокое пересыщение, при котором, как известно, формируются зародыши очень малых размеров. Если происходит гомогенное зародышеобразование и частицы увеличиваются, как отмечалось ранее, преимущественно за счет агрегации, а не в результате лимитируемого диффузией роста, тогда сильно гидратированные катионы, по-видимому, могут образовывать слабо упорядоченные структуры, содержащие значительное количество воды. При старении в контакте с маточным раствором часто происходит растворение менее стабильной и переосаждение более стабильной формы – вторичного осадка. В некоторых случаях перед эффективным зародышеобразованием вторичного осадка аморфный предшественник дегидратируется, претерпевает структурное упорядочение. Такие постепенно протекающие процессы совершенствования структуры твердой фазы, которые приводят к образованию кристаллических осадков, были установлены для многих гелей гидратированных оксидов. Направленное проведение этих процессов позволяет успешно решать непростую препаративную задачу получения трудно растворимых веществ, и в том числе гидратированных оксидов металлов, в хорошо закристаллизованном состоянии. В частности, широко известный в фармацевтической химии гидратированный алюминия оксид, осажденный в виде аморфного геля, затем может образовать $\gamma\text{-AlOOH}$ – бемит. При старении бемит превращается в метастабильный гидрат $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ – байерит, который очень медленно переходит в стабильную форму $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ – гиббсит (или гидрагиллит). Эта модификация обычно используется для изготовления ЛС. Указанные превращения могут происходить при комнатной температуре. При высоких температурах образуется $\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$ – алунд. В описаниях подобных изменений состава и структуры при старении осадков можно встретить термин «*химическое старение*».

Многие структурные и поверхностные свойства веществ (степень развития поверхности, ее энергия, характер роста и оформления различных граней кристаллов и др.) могут существенно изме-

ниться при *перекристаллизации осадка*. Она занимает особое место среди процессов старения осадков, исследуемых в фармацевтической химии и технологии ЛС, поскольку от полученных результатов во многом зависит успех разработки эффективных и стабильных препаратов. При перекристаллизации кристаллы растворяются и вновь осаждаются, поэтому общая скорость процесса определяется соотношением скоростей обеих стадий. Основные факторы, влияющие на скорость процесса, – природа осадка и условия перекристаллизации. Более растворимые осадки перекристаллизуются быстрее, а нагревание в большинстве случаев способствует перекристаллизации. Следует учитывать, что изменения в осадках с близкой растворимостью часто происходят с различной скоростью, поскольку у них отличаются константы скорости растворения, т. е. кинетический фактор может оказаться решающим. При перекристаллизации структура осадка совершенствуется, исправляются дефекты, осадок очищается от посторонних примесей.

Одним из процессов, происходящих при перекристаллизации, является *оствальдовское созревание* – перенос вещества от мелких частиц к крупным, в результате чего общее число частиц в системе уменьшается. Любая двухфазная система, состоящая из полидисперсного осадка и среды, будет термодинамически неустойчивой вследствие значительной межфазной энергии. Для уменьшения избыточной свободной энергии реализуется тенденция к росту крупных частиц за счет растворения мелких (у последних больше поверхностное натяжение, поэтому они легче растворяются). Вообще оствальдовское созревание характерно для веществ с высоким поверхностным натяжением (например, для бария сульфата).

Получение высококачественных препаратов с улучшенными или принципиально новыми свойствами должно базироваться на обязательном установлении взаимосвязи между составом, структурными характеристиками используемых для этих целей твердых веществ и условиями их получения.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МОДИФИКАЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА

Исследования в области *твердотельной фармацевтической химии* (Solid-State Pharmaceutical Chemistry) проводятся с использованием данных многих научных дисциплин и охватывают практически все этапы фармацевтического производства, от открытия ЛВ до выхода его на рынок. *Основная задача* работающих в этой области специалистов – *обеспечить существование каждого ЛВ в твердом со-*

стоянии с оптимальным фармакологическим действием при заданном применении. Она решается с обязательным учетом того, что для большинства лекарственных и вспомогательных веществ характерен полиморфизм. Известно множество соединений, которые при различных давлениях и температурах образуют отличающиеся между собой кристаллические структуры. Такие вещества называют полиморфными, а фазы, которые существуют при различных давлениях и температурах, – модификациями. Наряду с этим во многих кристаллах существуют различные структурные состояния (переходные фазы), которые не имеют определенных границ существования и которые нельзя назвать истинными модификациями. Следовательно, даже незначительные изменения условий синтеза ЛС могут привести к возникновению новых полиморфных модификаций, а также к получению продукта с иным соотношением модификаций. Например, в насыщенном этанольном растворе при 25 °С выделяется форма I сульфаметоксидиазина, а при 12 °С – форма II, что приводит к изменению физико-химических свойств активных субстанций. Лекарственные препараты, полученные на их основе, обладают различной, часто невоспроизводимой биологической активностью и стабильностью. И если какая-либо форма выбрана для изготовления ЛС, то обязательно должны быть разработаны соответствующие методы ее анализа и контроля.

Особенно необходимо знание зависимости между структурой вещества и условиями его синтеза для разработки технологии целенаправленного получения конкретных метастабильных полиморфных модификаций ЛВ. Биологическая активность последних очень часто значительно выше, чем у стабильных модификаций (например, леокаин, бетамецил).

С этой проблемой тесно связана разработка эффективных и воспроизводимых методов получения полиморфных модификаций активных субстанций, предпочтительно в изоморфологическом состоянии. Так, образцы парацетамола, полученные разными производителями, могут иметь одинаковую кристаллическую решетку, но отличаться формой кристаллов (кубическая, игольчатая, линейная). Из этих форм оптимальной способностью к прессованию обладают кристаллы кубической формы, что обуславливается легкостью перегруппировки частиц, возникновением лучшего контакта и более прочных связей. В результате сочетания таких характеристик значительно возрастает биофармацевтическая эффективность готового продукта.

Малоактивные формы ЛВ нежелательны, а иногда даже вредны. Они могут образоваться при получении, хранении и приеме ЛФ, содержащих активные модификации.

В связи с вышесказанным полиморфизм лекарственных и вспомогательных веществ необходимо учитывать при их получении и выделении, при создании ЛФ, их хранении, изучении стабильности ЛС, получении ЛП пролонгированного действия и др. Для всесторонней биофармацевтической оценки ЛС также необходимо изучение полиморфизма – одного из факторов, обуславливающих их терапевтическую неэквивалентность.

Рассмотрим особенности полиморфизма лекарственных и вспомогательных веществ и физико-химические аспекты получения полиморфных модификаций.

1. Полиморфизм: определение, обозначения, полиморфные превращения, классификации, методы исследования. Псевдополиморфизм. Полиморфизм был открыт в 1788 г. М. Г. Клапротом, установившим, что кальция карбонат может кристаллизоваться в виде *кальцита* (гексагональная модификация) и *арагонита* (ромбическая модификация), которым соответствует один и тот же химический состав CaCO_3 . Однако систематические исследования полиморфизма начались лишь после появления работ Э. Митчеллиха, в которых описаны модификации фосфатов, арсенатов, серы и других веществ. После появления его работ термин «полиморфизм» стал достаточно широко использоваться в научных трудах.

Полиморфизм – это одно из свойств структуры кристаллических веществ изменяться в зависимости от условий внешней среды. В результате этого образуются кристаллы, отличающиеся друг от друга симметрией или формой, а также физическими, а иногда и химическими свойствами. Так, для кодеина известны три полиморфные модификации (или формы), причем *форма III* растворяется в воде в 10 раз быстрее, чем *форма I*. Существует ряд примеров, в которых различные модификации одного и того же ЛВ обладают различной химической устойчивостью. В частности, *форма II* метилпреднизолона при высокой температуре более чувствительна к кислороду, свету и влаге, чем *форма I*.

Полиморфные модификации могут быть получены из раствора, расплава или газа, а также в результате фазовых превращений в твердом состоянии.

Полиморфные модификации некоторых неорганических веществ обычно имеют специальные названия. Однако большинство форм, особенно органических веществ, не имеет специальных названий. В литературе их принято обозначать римскими цифрами (*I, II, III, IV, V* и т. д.), прописными буквами (*A, B, C, D* и т. д.) или буквами греческого алфавита (α, β, γ и т. д.). Устойчивые модификации обозначают как *I, A, α* ; последующие – как *II, III, β, γ, B, C* – в порядке уменьшения их стабильности.

Попытки классифицировать различные полиморфные модификации неоднократно предпринимались различными исследователями. Наиболее распространена классификация по Г. Б. Бокио, предложенная им на основании результатов рентгеноструктурных исследований. В специальной литературе эти варианты рассматриваются подробно и в данном пособии не приводятся.

Различие в поведении отдельных модификаций полиморфных веществ при их взаимном превращении послужило основанием для разделения этих переходов на энантиотропные и монотропные.

Переходы, в которых низкотемпературная модификация при нагревании превращается в высокотемпературную, называются *энантиотропными*. Энантиотропным переходам присущи следующие особенности:

- переход осуществляется при строго определенной температуре (*точка перехода*);

- низкотемпературная модификация (α) устойчива при температурах ниже точки перехода, а высокотемпературная (β) – выше точки перехода;

- каждая твердая полиморфная модификация обладает определенными пределами устойчивости;

- высокотемпературная модификация, выделенная при температуре ниже точки перехода, оказывается в метастабильном состоянии и легко переходит в низкотемпературную;

- превращения обеих модификаций могут совершаться обратимо.

К энантиотропным переходам относятся превращение ромбической серы в моноклинную, медленные переходы при нагревании между полиморфными модификациями кварца, ртути (II) иодида, свинца (II) оксида, сульфаметоксидазина и др.

Монотропные переходы при любых температурах возможны лишь в одном направлении – от метастабильной к стабильной форме. Вещества, которые могут участвовать в таких переходах, характеризуются следующими особенностями:

- они имеют во всем диапазоне твердых состояний до температуры плавления единственную стабильную модификацию (другие – метастабильные);

- их метастабильные модификации могут при любой температуре переходить в стабильную;

- эти модификации не могут длительно существовать в присутствии стабильной модификации; переход стабильной модификации в метастабильную при этом невозможен;

- их метастабильные модификации можно получить из переохлажденной жидкости или пересыщенного пара при соответствующих условиях;

- они имеют температуру превращения стабильной модификации выше ее температуры плавления;

- превращения между модификациями α и β необратимые.

Моноклопные превращения наблюдают довольно часто, что объясняется сравнительно широким распространением метастабильных модификаций, особенно у органических веществ, в том числе и лекарственных. Например, α -форма стрептоцида всегда метастабильна при обычных температурах по отношению к β -форме и связана с ней моноклопным превращением. Аналогичный тип перехода характерен при нормальном давлении для двух модификаций кальция карбоната: арагонит метастабильен во всем интервале температур, поэтому переход может происходить только в направлении арагонит \rightarrow кальцит.

Среди полиморфных модификаций титана (IV) оксида также существует только одна форма, стабильная во всем интервале температур и давлений – *рутил*, а две другие (*анатаз* и *брукит*) – метастабильные. Поэтому практически все выпускаемые промышленным способом порошки титана (IV) оксида являются смесью рутила и анатаза (иногда с примесью брукита). А поскольку адсорбционные, каталитические и другие свойства модификаций существенно различаются, то при использовании этих порошков в качестве вспомогательных веществ в фармацевтическом производстве необходимо проводить соответствующее определение полиморфных модификаций.

Подразделение полиморфизма на обратимые и необратимые превращения не всегда удается осуществить, так как они зависят от условий синтеза, при которых происходят изменения состояния. Поэтому описание полиморфных превращений на основе обратимости или необратимости является достаточно проблематичным и в этих случаях обычно привлекают соотношения, определяющие устойчивость фаз.

Точка полиморфного перехода, как и точка плавления, обычно соответствует определенным температурам и зависит от давления. Энергетические эффекты в случае полиморфных переходов выражены гораздо слабее, чем при плавлении. Скорость полиморфного превращения определяют величиной энергетического барьера, которая зависит от числа и характера связей, разрывающихся при переходе одной кристаллической структуры в другую.

Уменьшение силы связей в структуре означает ослабление взаимодействия между соседними атомами, причем эти изменения могут затрагивать первую или вторую координационную сферу или обе одновременно. Поэтому *одна из распространенных классификаций полиморфных превращений (по Бюргеру) основана на следующих признаках:*

- особенностях структурных изменений первой координационной сферы (с растяжением, с перестройкой);
- особенностях структурных изменений второй координационной сферы (со смещением, с перестройкой);
- степени упорядоченности (за счет поворота, замещения);
- типе связи.

Согласно рассмотренному выше правилу стадий, промежуточные метастабильные состояния вещества будут сменять друг друга в порядке ступенчатого снижения свободной энергии, что соответствует принципам термодинамики. Но существуют исключения из этого правила: например, при нагревании кремния (IV) оксида до 1470 °С или его осаждении при той же температуре сразу образуется устойчивая модификация – кристобалит, минуя промежуточные метастабильные формы. Следовательно, скорость образования отдельных модификаций определяется не только их свободной энергией, но и другими факторами, связанными со структурой.

Много исследований было предпринято с целью учесть влияние химических загрязнений (примесей) на фазовый переход. Их результаты дают основания полагать, что образование новой фазы тем более затруднено, чем чище вещество, и склонность к переходу в метастабильное состояние может уменьшаться в присутствии загрязнений.

В качестве критерия стабильности модификаций часто используется разница между температурами плавления (последние особенно легко устанавливаются для органических веществ). Определение точек плавления метастабильных форм необходимо не только для характеристики системы, но и для идентификации стабильной модификации, имеющей более высокую температуру плавления:

- если температуры плавления двух полиморфных форм различаются менее чем на 1 °С, то эти формы стабильны, и каждая из них может быть получена в кристаллической форме;
- если эта разница составляет от 25 до 50 °С, то модификация с меньшей температурой плавления будет кристаллизоваться трудно, но после выделения может легко превращаться в стабильную форму;
- при близких точках плавления легче получается метастабильная форма.

Эта информация полезна, если необходимо определить, какая из форм наиболее стабильна. Если эта форма уже получена, дальнейшего перехода не будет. Если присутствует метастабильная форма, направление любого перехода на основании этих данных может быть предсказано для конкретных условий.

Полная характеристика полиморфной модификации достигается в результате применения комплекса физических методов (рентгеноструктурный анализ, термический анализ, ИК-спектроскопия, поляризационная микроскопия и др.), а также термодинамических методов исследования. На основании этих данных составляется полная фазовая диаграмма, состоящая из диаграммы «растворимость – температура» и диаграмм для всех твердых фаз данного средства с другими компонентами лекарственной формы.

Наиболее важные проблемы, рассматриваемые при изучении полиморфизма лекарственных веществ:

- число полиморфных модификаций у данного вещества;
- сравнительная степень стабильности всех полиморфных модификаций исследуемого вещества, оценка стабильности метастабильных форм;
- возможность стабилизации какой-либо метастабильной формы;
- определение температурных интервалов стабильности для каждой модификации;
- оценка растворимости каждой модификации;
- выбор методов получения чистых и стабильных кристаллов каждой формы;
- оценка степени устойчивости наиболее растворимых метастабильных форм в различных технологических операциях (диспергировании, таблетировании и др.);
- возможность взаимодействия ЛВ с другими химическими компонентами во время обработки или в конечной ЛФ с образованием дополнительного соединения; оценка его физико-химических свойств, полиморфных форм и влияния на характеристики ЛС.

Установлено четкое различие между полиморфизмом и явлениями, объединенными общим названием *псевдополиморфизм* (сольватация, изомерия, таутомерия и др.). При кристаллизации ЛВ часто образуются сольваты различного состава, кристаллическая решетка которых характеризуется определенным стехиометрическим соотношением между веществом и растворителем. Физико-химические свойства кристаллических сольватов имеют определяющее значение для фармацевтической технологии (процессы грануляции, сушки, прессования, диспергирования и др.), хранения ЛС в условиях непостоянной температуры и влажности, а также для растворимости и биологической доступности.

Образование сольватов может резко замедлять скорость растворения некоторых ЛВ. Так, сольватные формы кофеина, теофиллина, метагексамида и глутетимида растворяются медленнее безводных. С другой стороны, сольватные формы сукцинилфтиазола,

флюоокортизона растворяются лучше несольватных форм этих же веществ.

Иногда ЛВ может быть *десольватированным сольватом*, который образуется при удалении растворителя из сольвата определенного состава, в то время как его структура практически сохраняется. Поэтому многие важные для фармацевтической химии свойства такой формы являются особыми.

При исследовании псевдополиморфизма ЛВ применяются те же методы, что и для полиморфизма (ИК-спектроскопия, методы рентгеноструктурного и термического анализов и др.). В частности, получены и охарактеризованы псевдополиморфные формы цефалоксина, эстрадиолдипропионата, этинилэстрадиола, дегидропрегненолона, триметоприма, преднизолона, гидрокортизона, сульфабензамида, сульфаметоксипиридазина и многих других ЛВ.

Считается, что таутомерные структуры всегда могут имитировать полимерные модификации. *Разница между полиморфизмом и таутомерией* может быть обнаружена на уровне жидких фаз, получаемых плавлением: *жидкие фазы различных полиморфных модификаций одинаковы, а жидкие фазы таутомерных структур заметно отличаются.*

Исследование *изоморфизма* органических ЛВ представляет особый интерес с точки зрения интерпретации вопросов об определении стабильности и растворимости ЛП. Сведения в этой области пока весьма ограничены. В качестве примера можно указать на обнаружение трех серий изоморфных твердых растворов в системах с сульфапиридином и сульфатиазолом.

2. Полиморфизм и фармацевтическая технология. Фармацевтическое значение полиморфизма. Значение полиморфизма для современной фармацевтической технологии очень велико, поскольку от содержания той или иной полиморфной модификации активной субстанции в ЛП зависят его эффективность действия, стабильность. Следует учитывать, что в ряде случаев эти свойства могут быть взаимоисключающими.

При современном подходе к технологии получения ЛС с учетом полиморфизма на первый план выдвигаются не экономические факторы (стоимость, доступность реагентов и др.), а критерии терапевтической эффективности ЛВ, которое должно соответствовать химическому и биологическому стандарту.

Известно, что большинство физико-химических характеристик твердых ЛФ оказываются весьма чувствительными к предыстории исходных веществ. Основным и наиболее доступным методом получения кристаллических форм твердых веществ, в том числе активных субстанций и вспомогательных компонентов, в препаратив-

ной практике является кристаллизация из растворов и расплавов. Именно на этом этапе формируются основные физико-химические свойства кристаллической формы данного вещества (растворимость, размер и форма частиц, плотность, удельная поверхность, удельная теплоемкость, температура плавления и др.), которые и обуславливают его фармакотехнологические и биофармацевтические свойства. В качестве примера в табл. 7 приведены некоторые физико-химические свойства полиморфных модификаций фенобарбитала.

Химические методы получения полиморфных модификаций лекарственных и вспомогательных веществ условно можно разделить на две группы в соответствии с видом кристаллизации, используемой для их выделения, – равновесной или неравновесной.

Равновесные процессы реализуют в методах, основанных на *изотермическом и изоконцентрационном испарении растворителя* из раствора, который находится в равновесии с кристаллами данной полиморфной модификации.

Если в результате синтеза требуется выделить *высокотемпературную модификацию* вещества, то необходимо поддерживать температуру кристаллизации выше температуры перехода высокотемпературной модификации в низкотемпературную. Если же требуется получить *низкотемпературную модификацию*, температуру кристаллизации следует поддерживать ниже температуры превращения высокотемпературной модификации в низкотемпературную.

Природа используемого в этом процессе растворителя также играет существенную роль для получения определенной модификации.

Методами равновесной кристаллизации были получены полиморфные модификации *барбитала, фенобарбитала, стрептоцида, преднизолона ацетата* и др.

Таблица 7

Физико-химические свойства полиморфных модификаций фенобарбитала

| Свойство | Модификация | | |
|--|-------------|----------|----------|
| | <i>A</i> | <i>B</i> | <i>F</i> |
| Температура плавления, °С | 166 | 175 | 180 |
| Плотность, г/см ³ | 1,45 | 1,39 | 1,37 |
| Удельная поверхность, см ² /г | 2160 | 1330 | 1170 |
| Средний размер частиц, мкм | 10,4 | 32,5 | 37,5 |
| Угол смачивания, град | 73 | 49 | 49 |

Неравновесные процессы осуществляются при больших пере-
сыщениях в системе и с высокой скоростью. Для этого используют
следующие методы: политермическая кристаллизация, замена
растворителя, распылительная сушка и сублимационная сушка
предварительно замороженных растворов.

Политермическую кристаллизацию проводят следующим об-
разом: сначала при фиксированной температуре растворителя
(обычно повышенной) получают насыщенный раствор ЛВ, а за-
тем резко охлаждают его до определенной температуры и выдер-
живают при ней некоторое время. Таким методом были получены
модификации *кодеина, хлорамфеникола пальмитата, норсуль-
фазола* и др.

При замене растворителя к насыщенному раствору ЛВ в орга-
ническом растворителе или воде добавляют воду или органический
растворитель для обеспечения резкого снижения растворимости ве-
щества в водно-органической смеси, в результате чего выделяются
кристаллы требуемой модификации. Для данного метода важными
условиями являются природа растворителя, порядок его введения,
а также температура кристаллизации (в зависимости от того, высо-
котемпературную или низкотемпературную модификацию следует
получить). Таким способом получали *форму III сульфаметокси-
диазина* и *форму II сульфаметомидина*.

При распылительной сушке проводят диспергирование исход-
ного раствора в поток газа-носителя. Необходимую для выделения
определенной модификации степень пересыщения обеспечивают
соответствующей скоростью испарения растворителя, которая в
свою очередь зависит от температуры теплоносителя, скорости его
подачи и типа растворителя. Для выделения метастабильных моди-
фикаций в монотропных системах этим методом процесс проводят
быстро и с малыми количествами исходного раствора, чтобы не до-
пустить установления термодинамического равновесия. Метод ис-
пользовали для получения модификаций *стрептоцида* и *фенобар-
битала*.

Сублимационную сушку, основанную на сублимации раствори-
теля из предварительно замороженных растворов, широко исполь-
зуют в лабораторной практике и в промышленных масштабах в
синтезе лекарственных средств, биопрепаратов, для консервирова-
ния пищевых продуктов. Процесс проводят при пониженных дав-
лении и температуре, что позволяет избегать или сводить к мини-
муму химические изменения компонентов продукта, потери лету-
чих компонентов, а также проводить сушку без вспенивания, обес-
печивать сохранение дисперсности составных частей высушиваемо-
го материала, снижать или исключать окисление. Для успешной

реализации метода наиболее существенными являются следующие факторы: природа растворителя, скорость замораживания, концентрация исходного раствора, условия лиофилизации. Этим методом были получены полиморфные модификации *ипронала*, *фенобарбитала* и др.

Исследования, проводимые в конце XX в. в области твердотельной фармацевтической химии, показали, что среди полимерных веществ можно найти достаточно добавок, которые в очень малых количествах ($\sim 10^{-2}\%$) способны ингибировать зародышеобразование и рост стабильных модификаций, благоприятствуя образованию метастабильных форм. Таким образом, был разработан еще один важный подход к направленному синтезу полиморфных модификаций.

При получении полиморфных модификаций ЛВ с высокoeffективными терапевтическими параметрами рекомендуется отдавать предпочтение методам, позволяющим синтезировать субстанции с большей растворимостью, лучшей способностью к всасыванию, к превращению и взаимодействию в организме, со специфической адсорбцией в некоторых органах или тканях, с определенной скоростью и степенью элиминации из организма. В большинстве случаев наибольшей растворимостью и, следовательно, фармакотерапевтической активностью обладают метастабильные полиморфные модификации лекарственных веществ. Однако в литературе описаны и стабильные полиморфные модификации, обладающие большей растворимостью и биологической активностью, чем у метастабильных форм.

Полиморфные превращения могут протекать при различных условиях: при кристаллизации, измельчении, увлажнении, грануляции, прессовании, сушке, микрокапсулировании, различных обработках (ультразвуковой, магнитной и др.). Кроме того, превращения могут быть связаны с хранением ЛС в условиях повышенной влажности и изменяющихся температурных параметров, а также с приемом ЛП, которые длительное время задерживаются в организме (имплантационные таблетки, микрокристаллические суспензии для парентерального введения, присыпки, некоторые типы мазей и др.). Пока еще недостаточно информации для того, чтобы прогнозировать во многих случаях полиморфные превращения и стабильность форм в твердом состоянии. Большинство исследований носит эмпирический характер.

Полиморфные превращения обычно характерны для компонентов в ЛФ с твердой фазой (суспензиях, мазях, кремах, суппозиториях, таблетках, гранулах, капсулах, аэрозолях и др.). Они чаще, чем хотелось бы, становятся причиной химической несовмес-

тимости ингредиентов в ЛФ, приводят к потере терапевтической активности или полной инактивации ЛС, а также к изменению физических показателей готовых ЛП. Так, *для приготовления суспензий, мазей, кремов и других жидких и полужидких ЛФ лучше всего использовать более стабильные формы.* Применение более растворимых метастабильных форм оправдано только в том случае, если полиморфное превращение протекает очень медленно.

Если же не учитывать полиморфных свойств ЛВ и готовить перчисленные выше ЛФ из метастабильных модификаций, то в процессе хранения возможен переход метастабильной формы в стабильную, что может вызвать следующие негативные последствия в отношении качества ЛП:

- рост кристаллов ЛВ, приводящий к неравномерному распределению активной субстанции в основе, а также к изменению биологической доступности ЛП, поскольку новая форма будет обладать другой растворимостью;

- затвердение ЛФ, которое невозможно вновь однородно суспендировать встряхиванием или перемешиванием.

Для фармацевтической химии и фармакокинетики особенно важно учитывать резкое различие в растворимости и скорости растворения полиморфных модификаций данного вещества. Полученные различными способами его модификации могут отличаться по терапевтическому действию, причем последнее может изменяться со временем.

Следовательно, *использование различных модификаций одного и того же ЛВ, отличающихся физико-химическими и поверхностными свойствами, может стать одной из причин их терапевтической неэквивалентности.* Типичным примером плохо растворимого вещества, при разработке ЛФ которого необходимо самое пристальное внимание уделять полиморфизму и его влиянию на биодоступность, могут служить *эфирь хлорамфеникола* (стеарат, пальмитат), используемые в педиатрии. Известно, что эти эфиры до всасывания должны подвергнуться гидролизу под влиянием соответствующих ферментов в кишечнике. Скорость гидролиза и, следовательно, скорость всасывания будут сильно зависеть от размеров и формы кристаллов и от вида полиморфной модификации. Так, хлорамфеникола пальмитат существует в виде трех кристаллических форм (А, В, С) и одной аморфной. Наибольшей растворимостью и терапевтической активностью обладает форма В.

Экспериментально установлено, что ЛС самых разных фармакотерапевтических групп (антибиотиков, гормонов, сульфаниламидов и др.) в зависимости от вида полиморфных форм отличаются степенью биологической активности. Так, кристаллическая β -фор-

ма хлортетрациклина гидрохлорида, полученная рекристаллизацией из безводного метанола, отличаясь лучшей растворимостью в воде, значительно быстрее и полнее всасывалась из ЖКТ, чем полученная рекристаллизацией из дистиллированной воды α -форма. Аналогичные результаты получены в отношении двух кристаллических форм тетрациклина основания. Наконец, фармацевтическое значение полиморфизма может быть показано на примере аморфного и кристаллического инсулина. Аморфный цинк-инсулин быстро всасывается, в то время как кристаллическая форма всасывается медленно и обеспечивает длительность его действия. Сочетание в инъекции кристаллической и аморфной форм инсулина обеспечивает необходимое среднее время действия ЛП. Таким образом, применяя ту или иную полиморфную модификацию ЛВ, можно повысить или понизить уровень фармакотерапевтической активности и даже изменить время действия ЛП, что имеет исключительно важное значение для клинической практики.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРИМЕНЕНИЯ СОЧЕТАНИЙ КОМПОНЕНТОВ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ. НЕСОВМЕСТИМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Применение различных сочетаний ЛВ очень часто необходимо в медицинской практике. Однако задачу подбора нужных ЛВ при составлении прописей их сложных сочетаний медики иногда решают односторонне, с учетом лишь лечебного действия активных веществ, не проводя анализ возможности физической, химической и фармакологической совместимости компонентов в избранной лекарственной форме. В результате этого возникают *нерациональные, затруднительные* или *несовместимые* прописи. Эти термины используют в фармацевтической литературе для характеристики особенностей сочетаний лекарственных веществ в препаратах. Химик-фармацевт, провизор несут профессиональную ответственность за фармацевтическую и биофармацевтическую несовместимость ЛВ, а также юридическую – за фармакологическую несовместимость. Следует отметить, что рецептура ЛС заводского способа изготовления, как правило, не содержит элементов несовместимости.

В данном параграфе приведены типовые примеры рецептуры несовместимых сочетаний из практической деятельности фармацевтов, которые рассматриваются в специальной литературе по данной проблеме, а также составлены авторами пособия в качестве учебных примеров на основании прописей из рецептурных справочников.

Если прописи содержат несовместимые сочетания ЛВ, то их изготовление и тем более применение запрещается.

Нерациональные (бесполезные) – это прописи, которые не обеспечивают терапевтического эффекта, предусмотренного данным сочетанием компонентов в ЛП. На практике эта группа ЛС не только бесполезна, но и очень опасна, так как лечение ими может привести к развитию хронических заболеваний или тяжелого осложнения, вплоть до летального исхода.

Затруднительные (усложненные) – это прописи, которые сложно реализовать на практике так, чтобы их качество соответствовало требованиям ГФ. Следует отметить, что благодаря постоянному развитию и совершенствованию фармацевтической технологии появляется возможность отнести к этой группе многие сочетания ЛВ, которые ранее считались несовместимыми.

Последствия нерациональных и несовместимых сочетаний компонентов в ЛП могут заключаться в следующем:

- ослабление или полная потеря терапевтической активности, характерной для данного ЛС;
- появление новых безвредных свойств иной фармакологической направленности;
- появление новых токсичных свойств.

В зависимости от природы процессов, которыми обуславливается фармацевтическая несовместимость ЛВ, ее подразделяют на две основные группы: *физическую (физико-химическую)* и *химическую*. В пособии не рассматриваются фармакологические несовместимые сочетания ЛВ, которые связаны с их физиологическим антагонизмом и изучаются в курсе «Общая фармакология».

1. Физическая (физико-химическая) несовместимость компонентов ЛС. Несовместимость ЛВ может быть обусловлена следующими физико-химическими явлениями:

- нерастворимостью ЛВ в ЛФ, а также условиями, уменьшающими растворимость;
- коагуляцией коллоидных компонентов в составе ЛС, расслоением эмульсий;
- отсыреванием и расплавлением порошковых ЛС сложного состава;
- адсорбцией активных компонентов ЛС.

Рассмотрим подробнее каждую группу сочетаний ЛВ.

К группе *несовместимых сочетаний компонентов ЛС вследствие образования осадков* относятся составы, в которых:

- в осадке находится ядовитое или сильнодействующее вещество;
- известными способами нельзя добиться высокой степени однородности компонентов.

В первом случае состав ЛС считается несовместимым, и его использование *категорически запрещается*.

Несовместимость компонентов *во втором случае* может быть преодолена, если находится способ редиспергирования осадка и обеспечивается возможность его дозировки. Тогда ЛФ можно *рассматривать как пригодную для использования фармацевтическую суспензию*.

Если образовавшийся осадок не является сильнодействующим веществом, но при хранении изменяется таким образом, что уменьшается или утрачивается терапевтическая активность ЛС, то такой состав считают нерациональным. Несовместимости данного типа могут быть вызваны следующими причинами:

- растворитель для компонентов ЛС подобран неправильно или его количества в ЛФ недостаточно для растворения всех компонентов в такой степени, чтобы обеспечить терапевтический эффект;
- уменьшение растворимости отдельных компонентов в ЛФ обусловлено сменой растворителя или влиянием сильных электролитов с одноименными ионами в составе ЛС.

Рассмотрим примеры, соответствующие указанным выше разновидностям нерациональных составов ЛС, и способы их исправления.

Непригодная для использования суспензия образуется при попытке сочетать натрия тетраборат с другими компонентами в растворе спирта 70 % вследствие нерастворимости этой соли в том количестве спиртового раствора, которое указано в рецептурной прописи:

Rp.: Mentholi 0,1
Phenoli puri liquefacti 0,5
Natrii tetraboratis 5,0
Spiritus aethylici 70 % 20,0
M. D. S. Капли для носа.

Невозможно изготовить качественный ЛП и по следующему рецепту, включающему замену растворителя:

Rp.: Solutionis Iodi spirituosae 10 % 0,5
Solutionis Acidi borici 2 % 100,0
M. D. S. Глазная примочка.

При добавлении к спиртовому раствору иода водного раствора второго компонента ЛС иод выделяется в осадок в виде мельчайших кристалликов, так как его растворимость в воде 1 : 5000, а эти частички обладают прижигающим действием на слизистую оболочку глаз.

Избыток одноименных ионов также может недопустимо снизить растворимость ЛВ, что иллюстрируется примером образования в присутствии большого количества хлорид-ионов осадка папаверина гидрохлорида, обусловливающего потерю доброкачественности ЛС:

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 10,0 – 200,0
Papaverini hydrochloridi 0,2
M. D. S. Для внутреннего употребления.

Развитие технологии ЛС (особенно методов приготовления суспензий, солюбилизации), использование большого ассортимента ВВ во многих случаях позволяет преодолевать несовместимости, обусловленные физико-химическими явлениями.

Обычно используется несколько препаративных приемов:

- замена нерастворимого ЛВ его фармакологическим аналогом (кодеина – кодеина фосфатом, теофиллина – эуфиллином, барбитала – барбитала-натрием и т. п.);
- комплексообразование с использованием многоосновных карбоновых кислот, оксикислот, аминокислот, аминов и др. (например, гексаметилентетрамина, натрия бензоата, натрия салицилата);
- солюбилизация с помощью сорастворителей (воды очищенной, спирта этилового, димексида, глицерина, бензилбензоата и др.), ПАВ (чаще неионогенных, например, твина-80).

В дополнение к этим приемам для преодоления несмешиваемости компонентов:

- используют добавку ПАВ-эмульгаторов (ланолина, твина-80) в мазах, линиментах, суппозиториях;
- добавляют структурообразователи (аэросил, бентониты и др.) для придания однородности смеси компонентов (например, при изготовлении суппозиториях и др.);
- заменяют одно из веществ или его часть на другой компонент, обеспечивающий однородность системы (например, повышают содержание спирта этилового с 70 до 90 % для полного растворения масла касторового).

В некоторых случаях несмешивающиеся или нерастворимые вещества выделяют из ЛФ (по согласованию с врачом) и применяют отдельно от других компонентов ЛС.

Коагуляция коллоидных компонентов в составе ЛС и расслоение эмульсий обусловливаются следующими факторами:

- высаливающим действием электролитов;
- дегидратирующим действием некоторых растворителей;
- резким изменением рН раствора;
- смешением растворов с противоположно заряженными частицами.

Следует подчеркнуть, что *полное преодоление несовместимостей такого типа практически невозможно*: в большинстве случаев удастся лишь замедлить коагуляцию. Для этого в фармацевтической литературе рекомендуют специальные приемы:

- предварительное растворение коагулянта в воде (растворителе) перед внесением в ЛФ;
- постепенное (порциями) добавление коагулянта при тщательном взбалтывании;
- выделение коагулянта из ЛФ.

Ниже приведены характерные примеры коагуляции в ЛП.

Стабилизированной коллоидной системой является ЛС *колларгол* (стабилизаторы – натриевые соли лизальбиновой и протальбиновой кислот – продукты щелочного гидролиза альбумина). При обработке водой порошок колларгола, содержащий около 70 % металлического серебра, набухает и растворяется с образованием отрицательно заряженных золь (рН > 7). Такие золи легко коагулируют при действии кислот, в том числе и углекислого газа воздуха, и солей тяжелых металлов. Последние участвуют в замещении ионов натрия на соответствующие катионы в стабилизирующей оболочке коллоидных частиц, поскольку эти катионы образуют с альбумином нерастворимые альбуминаты. Иногда недоброкачественные золи колларгола удастся исправить добавлением нескольких капель раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л), регенерирующего защитную оболочку в коллоидной системе. Известно, что при сочетании в жидких ЛФ колларгола (или протаргола, см. ниже) с такими электролитами, как натрия хлорид, новокаин, квасцы, цинка сульфат, димедрол и др., происходят процессы, в результате которых они становятся недоброкачественными и непригодными для применения. Образование черного осадка наблюдается при изготовлении ЛС по следующим прописям:

Rp.: Solutionis Natrii chloridi 0,9 % 10,0
Collargoli 0,3
M. D. S. Капли для носа.

Rp.: Solutionis Collargoli 3 % 10,0
Dimedroli 0,1
M. D. S. Капли для носа.

Rp.: Aluminis 0,6
Novocaini 0,2
Collargoli 0,1
Aquae destillatae 10,0
M. D. S. Глазные капли.

Наряду с осаждением солей серебра и окислительно-восстановительными реакциями, которые сопровождаются разрушением коллоидных частиц, недоброкачественность препаратов обуславливается и коагуляцией. Коагуляция колларгола является быстрой и интенсивной и вызывает образование грубодисперсного осадка. Его крупные частицы затрудняют дозировку ЛП в виде капель, поэтому его невозможно применять для лечения.

Протаргол представляет собой коллоидный серебра (I) оксид, стабилизированный натриевыми солями лизальбиновой и протальбиновой кислот. Он содержит около 8 % серебра, а более 90 % его массы составляют стабилизаторы. Следует учитывать, что серебра (I) оксид обуславливает сильные окислительные свойства протаргола по отношению к органическим компонентам ЛС. Коллоидные растворы протаргола утрачивают устойчивость при действии соединений тяжелых металлов, взаимодействующих со стабилизаторами, а также солей алкалоидов и подобных им веществ. Например, в ЛП по прописи

Rp.: Solutionis Protargoli 2 % 10,0
Cocaini hydrochloridi 0,05
Solutionis Adrenalini hydrochloridi 0,1 % gtt. X
M. D. S. Капли для носа

коагуляция может обуславливаться как кокаином, так и адреналином. Но если в ЛП на основе протаргола присутствует только раствор адреналина, то при содержании 2 % протаргола добавка менее 20 капель раствора адреналина не вызовет явную коагуляцию, хотя может происходить скрытая коагуляция. В таких случаях образующийся осадок очень часто является высокодисперсным, хорошо распределяется в объеме раствора при взбалтывании и не препятствует дозированию каплями. Поэтому ЛС может быть допущено к применению с указанием «Перед употреблением взбалтывать!».

Еще одним примером сочетаний ЛВ такого типа является ЛП следующего состава:

Rp.: Protargoli 0,2
Aquae destillatae
Spiritus aethylici aa 10,0
M. D. S. Капли для носа.

Протаргол в водно-спиртовом растворе образует осадок. Кроме того, спирт является дегидратирующим средством и вызывает коагуляцию протаргола. При оценке возможности применения указанного ЛП следует учитывать, что образующийся осадок весьма вы-

сокодисперсный, и коагуляция протаргола в данных условиях может быть обратимой (если полностью не разрушилась сольватная оболочка). И в этом случае ЛП можно использовать с указанием «Перед употреблением взбалтывать!».

Коагуляции чаще всего подвергаются белки и слизи в присутствии спирта этилового или электролитов. Например, агар инактивируется в растворе при содержании спирта этилового свыше 50 %, а димексид обладает дегидратирующим действием в отношении производных целлюлозы.

Отсыревание порошковых ЛС сложного состава приводит к потере основного, характерного для них, согласно ГФ, свойства – сыпучести. Одна из основных причин заключается в том, что смесь порошков ЛВ становится более гигроскопичной и отсыревает. Этот вид несовместимых сочетаний наблюдается в тех случаях, когда давление водяных паров смеси веществ становится меньше давления водяных паров окружающей среды. В результате этого смесь начинает притягивать влагу из воздуха, причем смесь становится более гигроскопичной, чем каждый ее компонент в отдельности.

На отсыревание порошков сложного состава влияют следующие факторы:

- влажность исходных компонентов смеси;
- интенсивность смешения компонентов;
- относительная влажность воздуха;
- образование эвтектик и молекулярных соединений;
- выделение кристаллизационной воды;
- свойства упаковочного материала и др.

Относительная влажность воздуха имеет наиболее существенное значение для сохранения доброкачественности порошковых ЛС. Большинство отсыревающих смесей теряют сыпучесть и увлажняются при относительной влажности воздуха выше 50–60 %, а при влажности менее 30–40 % остаются сыпучими.

Наличие эвтектики нарушает привычный вид порошковой ЛФ. Для образования эвтектики необходимы следующие условия: взаимная растворимость компонентов, низкая температура плавления хотя бы одного из них, высокая криоскопическая постоянная.

Отсыревание порошков может происходить сразу после смешения или при хранении. Примером сочетаний ЛВ, которые настолько гигроскопичны, что притягивают влагу и отсыревают при любых значениях относительной влажности воздуха, является состав по прописи

Rp.: Hexamethylentetramini 0,5
Acidi ascorbinici 0,1
M. f. pulv. D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку 3 раза в день.

Эта смесь отсыревает даже в эксикаторе, хотя процесс существенно замедляется по сравнению с обычными условиями хранения на воздухе.

Через сутки и более отсыревают порошки, приготовленные из сухих компонентов, по прописи

Рр.: Hexamethylentetramini 0,3
Natrii salicylatis 0,5
Coffeini-natrii benzoatis 0,05
M. f. pulv. D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку 3 раза в день.

Следует отметить, что гексаметилентетрамин образует способные к отсыреванию порошковые смеси с такими компонентами ЛС, как кислота борная, натрия салицилат. Отсыревающие смеси часто образуют галогениды щелочных металлов (например, при сочетании натрия бромид и натрия гидрокарбоната).

Если в смеси порошков присутствуют компоненты основной и кислотной природы и между ними возможно взаимодействие, то *физико-химическая несовместимость переходит в химическую* (см. следующий параграф). Отсыревание нередко сопровождается химическим взаимодействием компонентов в ЛФ: например, для смесей кислоты аскорбиновой с димедролом, гексаметилентетрамином, эуфиллином, натрия гидрокарбонатом наряду с отсыреванием наблюдается и окрашивание порошка.

Приемы, которые позволяют предупредить отсыревание:

- замена вещества, вызывающего отсыревание, его фармакологическим аналогом (барбитала – барбитала-натрием, кодеина – кодеина фосфатом и т. п.);
- сушка исходного ЛВ перед смешением с другими компонентами (натрия сульфата, магния сульфата и др.);
- добавление в ЛП влагорегуляторов (аэросила А-380, высушенного крахмала, белой глины, кальция карбоната и др.);
- фракционное смешение веществ, вызывающих отсыревание;
- использование подходящего упаковочного материала;
- выделение из ЛФ одного из взаимодействующих компонентов.

Адсорбция активных компонентов наиболее характерна для таких ЛФ, как порошки, суспензии, пилюли, настои, отвары и др. Адсорбентами могут быть высокодисперсные вещества, а также некоторые не растворяющиеся и не всасывающиеся в ЖКТ вещества. Наиболее типичные адсорбенты в ЛС – активированный уголь, гидратированный алюминия оксид, белая глина, силикагель, тальк, висмута (III) основной нитрат, титана (IV) оксид, магния

стеарат, алюминия стеарат и др. Например, активированный уголь в значительной степени адсорбирует различные химические соединения, в частности алкалоиды, гликозиды, ферменты, красители, некоторые антибиотики. Напомним, что это свойство используется в медицине для детоксикации в ЖКТ, а также для удаления различных химических соединений из крови путем гемо- или плазмосорбции.

Активированный уголь почти полностью адсорбирует алкалоиды из экстракта красавки и способствует разрушению неустойчивого магния пероксида в препарате, полученном по прописи:

Rp.: Extracti Belladonnae 0,015
Magnesii peroxydi 0,25
Carbonis activati 0,5
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку через 1 час после еды.

В ЛС, содержащих белую глину, может происходить не только физическая адсорбция, но и хемосорбция, в том числе за счет образования интеркалатов. Например, в ЛП по прописи

Rp.: Morphini hydrochloridi
Extracti Belladonnae $\bar{a}\bar{a}$ 0,01
Boli albae 0,5
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 3 раза в день

белая глина адсорбирует как морфина гидрохлорид, так и алкалоиды из экстракта красавки. Последние разрушаются на поверхности белой глины по месту эфирной связи и теряют активность. Данное сочетание компонентов несовместимо. В таких ЛС белую глину часто заменяют другим ВВ – формообразующим средством: сахаром, кальция карбонатом, натрия гидрокарбонатом.

В лекарственных средствах, содержащих тропановые алкалоиды, не следует использовать в качестве ВВ белую глину, алюминия гидроксид, висмута основной нитрат и другие вещества, поскольку они будут адсорбировать алкалоиды, например:

Rp.: Extracti Belladonnae
Extracti Opii $\bar{a}\bar{a}$ 0,02
Bismuthi subnitratris 0,3
Boli albae 0,5
M. f. pulv. D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку 2 раза в день.

Адсорбция активного вещества может происходить в жидкой ЛФ на поверхности осадка, который образуется при взаимодействии других компонентов ЛС, например:

Rp.: Infusi radicis Valerianae 10,0 – 200,0
Calcii chloridi 10,0
Codeini 0,2
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В этой микстуре под влиянием сильного электролита кальция хлорида происходит коагуляция некоторых экстрактивных веществ из корня валерианы. Объемный и рыхлый осадок частично адсорбирует кодеин, и ЛП утрачивает доброкачественность.

Основные способы преодоления несовместимости такого типа – использование других носителей ЛВ, а также выделение адсорбирующегося вещества из ЛФ.

2. Химическая несовместимость компонентов ЛС. Химическое взаимодействие между компонентами ЛС может происходить во всех ЛФ, но легче всего – в жидких. Об изменениях в жидких ЛФ в большинстве случаев свидетельствуют внешние проявления, но они могут и отсутствовать.

Несовместимые химические сочетания компонентов классифицируют *по типу химической реакции* (окислительно-восстановительные процессы, гидролиз, реакции разложения, нейтрализации и др.). В фармацевтической практике чаще используют классификацию по визуальным признакам химических реакций. Но одинаковые внешние проявления (например, осадки, окраска) могут сопровождать совсем разные химические процессы в ЛФ.

Классификация по визуальным признакам включает несколько основных групп химически несовместимых сочетаний, в результате которых в ЛС происходит:

- образование осадков;
- изменение консистенции;
- изменение окраски;
- выделение газов и изменение запаха;
- изменение состояния без внешних проявлений.

Образование осадков в жидких ЛФ – наиболее распространенный случай химической несовместимости при изготовлении экстенпоральных ЛС. Ее возникновение обуславливается различными процессами, протекающими с образованием нерастворимых и малорастворимых соединений:

- изменением рН раствора;
- комплексобразованием;
- рацемизацией;

- поликонденсацией и полимеризацией;
- реакциями нейтрализации, обмена, окисления-восстановления.

В «Справочнике фармацевта» имеются таблицы значений рН осаждения алкалоидов-оснований и синтетических органических оснований. Там же приведены значения рН ЛВ щелочной природы с учетом концентраций, в которых они обычно используются в ЛС. На основании этих данных оценивается возможность приготовления и отпуска ЛП по каждой прописи.

В жидких ЛФ очень часто осадки образуют соединения серебра, ртути, свинца, цинка, алюминия и др. Это может происходить при взаимодействии соединений металлов с алкалоидами, азотистыми основаниями, дубильными веществами, ихтиолом, красителями, ферментами, сердечными гликозидами, натриевыми солями производных барбитуровой кислоты, сульфаниламидными средствами, соединениями галогенов, солями щелочных и щелочноземельных металлов. Примеры химической несовместимости такого типа приведены ниже с соответствующими комментариями.

Сульфацил-натрий взаимодействует с солями вышеуказанных металлов в ЛП, изготовленных по прописям:

Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 30 % 10,0
Zinci sulfatis 0,05
M. D. S. Глазные капли.

Rp.: Solutionis Sulfacyli-natrii 20 % 10,0
Cupri sulfatis 0,05
M. D. S. Глазные капли.

При таком сочетании компонентов в результате взаимодействия сульфаниламидного компонента (рН раствора 7,5–8,5) с меди (II) сульфатом и цинка сульфатом образуются осадки гидроксидов и основных солей, а сульфацил выделяется в небольшом количестве и оседает в растворе. Осадок указывает на недоброкачество ЛС, поскольку глазные капли с осадком непригодны для использования.

Несовместимы следующие сочетания компонентов в препаратах:

Rp.: Solutionis Argenti nitratis 0,1 – 180,0
Novocaini 0,2
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: Solutionis Argenti nitratis 0,2 – 200,0
Omnoponi 0,2
M. D. S. По 1 столовой ложке 2 раза в день.

В обоих случаях образуется осадок серебра хлорида. Хотя нитраты алкалоидов опия и новокаина хорошо растворимы в воде, но недоброкачественное средство с осадком не может быть допущено к применению.

Можно к этим примерам добавить следующее сочетание компонентов в ЛП:

Rp.: Solutionis Argenti nitratis 1 % 10,0
Solutionis Adrenalini hydrochloridi 1:1000 gtt. XX
M. D. S. Глазные капли.

В результате взаимодействия между компонентами также образуется осадок серебра хлорида. В его присутствии ускоряется окисление адреналина. Внешним признаком этого взаимодействия является изменение окраски раствора: сначала до розового цвета, а затем – до бурого. Сочетание компонентов несовместимо.

Осадки могут образоваться в ЛФ в результате взаимодействия одних компонентов с продуктами гидролиза других. Например, в щелочной среде, создаваемой в результате гидролиза свинца (II) ацетата в ЛП, состав которого соответствует прописи

Rp.: Physostigmini salicylatis 0,1
Plumbi acetatis 0,05
Aquae destillatae 10,0
M. D. S. Глазные капли

в осадок выпадает свинца (II) салицилат, а глазные капли с осадком запрещены к применению.

Сулема образует нерастворимое комплексное соединение с алкалоидами настоек опия и некоторыми веществами настоя цветков ромашки:

Rp.: Infusi flores Chamomillae 6,0 – 200,0
Solutionis Hydrargyri dichloridi 1:1000 – 50,0
Plumbi acetatis 0,5
Tincturae Opii simplicis 2,0
M. D. S. Примочка для глаз.

В лекарственной форме образуется бурый осадок и его терапевтическая активность уменьшается, поэтому состав следует считать нерациональным. Осадок свинца (II) хлорида не образуется, так как его растворимость в воде 1 : 100, а в ЛС соотношение значительно больше – 1 : 333.

В щелочной среде, создаваемой в результате гидролиза свинца (II) ацетата, образуется обильный желтый кристаллический осадок основания этакридина, что обуславливает снижение антисептического действия ЛС по прописи

Rp.: Aethacridini lactatis 0,6
Aquae plumbi 300,0
M. D. S. Наружное.

Осадок желтого ртути (II) оксида образуется в результате взаимодействия соли ртути с продуктами гидролиза буры через некоторое время после приготовления ЛС по рецепту:

Rp.: Natrii tetraboratis 4,0
Hydrargyri dichloridi 0,5
Spiritus aethylici 70 % 15,0
Aquae destillatae ad 100,0
M. D. S. Наружное.

Для того чтобы сделать состав совместимым, рекомендуют заменить буру кислотой борной (вместо 1 г буры 0,65 г кислоты борной) или прибавить к раствору сулемы перед введением буры натрия хлорид (двойное количество по отношению к сулеме).

Проблему совместимости компонентов в ЛП можно решить, используя соответствующие справочные данные об их свойствах. Так, осадок цинка гидроксида образуется при pH 8,3–11, а при дальнейшем повышении его происходит растворение осадка. Раствор с содержанием буры 1 % имеет pH около 9,2, а выделение в осадок основания новокаина из его раствора с содержанием 1 % ЛВ происходит при значении pH 8,85. Следовательно, при изготовлении ЛС по прописи

Rp.: Natrii tetraboratis
Novocaini aa 0,1
Zinci sulfatis 0,05
Aquae destillatae 10,0
M. D. S. Глазные капли

образуются осадки основных солей цинка или его гидроксида и основания новокаина. Состав можно сделать совместимым, если заменить буру кислотой борной или добавить для снижения pH среды глицерин, который при взаимодействии с бурой образует кислоту глицериноборную. Однако последний способ нельзя использовать для приготовления глазных капель, так как кислота глицериноборная раздражает слизистую оболочку глаз.

В некоторых случаях терапевтическое действие активных компонентов ЛС может сохраняться и после образования осадка, поэтому его можно применять с указанием «Перед употреблением взбалтывать!». Например, хорошо распределяющиеся в объеме раствора при взбалтывании осадки свинца (II) таннатом, кальция карбоната образуются в ЛП по прописям:

Rp.: Aquae plumbi 200,0
Tannini 2,0
M. D. S. Для примочек.

Rp.: Natrii bromidi 2,0
Natrii hydrocarbonatis 5,0
Calcii chloridi 6,0
Tincturae Valerianae 10,0
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Эти изменения в состоянии ЛС практически не влияют на их активность, и они пригодны к применению.

Но есть *еще один важный критерий*, который следует учитывать при оценке совместимости и рациональности сочетания компонентов в ЛС – это *удобство применения данной ЛФ*. Так, в ЛП по прописи

Rp.: Aethacidini lactatis 0,2
Aquae Calcis 200,0
Tincturae Menthae 3,0
M. D. S. Для полоскания рта

при взаимодействии кальция гидроксида с этакридина лактатом образуется нерастворимое в воде основание этакридина. Осадок хорошо распределяется в объеме раствора при встряхивании, но ЛС не очень удобно для полоскания рта из-за присутствия осадка, поэтому состав считается нерациональным.

Преодоление сочетаний компонентов, вызывающих образование осадка, который слеживается и который невозможно равномерно распределить при взбалтывании, может осуществляться путем полной или частичной замены некоторых компонентов ЛФ (по согласованию с врачом). Например, в жидких ЛФ, содержащих магния оксид и натрия гидрокарбонат, следующего состава:

Rp.: Magnesii oxydi 8,0
Natrii hydrocarbonatis 10,0
Natrii bromidi 2,0
Extracti Belladonnae 0,3
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

сначала образуется магния гидроксид, который при взаимодействии с натрия гидрокарбонатом переходит в осадок магния основного карбоната. Этот осадок слеживается и его невозможно равномерно распределить при взбалтывании. Для получения однородной суспензии около 20 мл воды заменяют равным объемом глицерина, используемого для растирания смеси натрия гидрокарбоната и магния оксида. Таким способом удастся получить более однородную суспензию, которую можно применять с указанием «Перед употреблением взбалтывать!».

Сочетания ЛВ можно сделать рациональными и в том случае, если *исключить отдельные компоненты из прописи и перейти от жидкой ЛФ к твердой (таблеткам, порошкам и др.)*. Например, осадок кальция салицилата образуется в ЛП следующих составов:

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 10 % 200,0
Natrii salicylatis 10,0
Natrii bromidi 4,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: Infusi radices Valerianae ex 5,0 – 200,0
Calcii chloridi 8,0
Amidopyrini 1,0
Natrii salicylatis 6,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Эти сочетания можно сделать рациональными, если исключить натрия салицилат и перейти к твердой ЛФ.

В ЛП следующего состава

Rp.: Solutionis Calcii chloridi 5 % 200,0
Hexamethylentetramini
Natrii bromidi $\bar{a}\bar{a}$ 6,0
Codeini phosphatis 0,2
Glucosi 10,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

образуется небольшое количество белого мелкокристаллического осадка кальция фосфата. Так как осадок не ядовит, легко распределяется в объеме раствора при взбалтывании, ЛС может быть использовано с указанием «Перед употреблением взбалтывать!». Образование осадка можно устранить, если кодеина фосфат заменить на соответствующее количество основания кодеина.

К изменению рН раствора очень чувствительны жидкие ЛФ, содержащие соли папаверина, кокаина, хинина, морфина, а также натрия тиосульфат. Присутствие в препаратах натрия тиосульфата кислот или компонентов, которые создают кислую среду вследствие гидролиза, вызывает разложение натрия тиосульфата с образованием серы (IV) оксида и обильного осадка коллоидной серы:

Rp.: Natrii thiosulfatis
Acidi hydrochloridi diluti $\bar{a}\bar{a}$ 25,0
Aquaе destillatae 200,0
M. D. S. Наружное.

Rp.: Solutionis Natrii thiosulfatis 3 % 200,0
Acidi ascorbinici 2,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

При старении частицы осадка укрупняются, в результате этого ЛС становятся недоброкачественными.

Изменение рН раствора не влияет на состояние ЛС, содержащих алкалоиды термопсиса, соли пилокарпина, эфедрина, кофеина, кодеина, колхицина, поскольку основания в дозировках, используемых в ЛС, остаются в растворе. Например, в ЛП состава

Rp.: Infusi herbae Thermopsideis 1,0 – 200,0
Liquoris ammonii anisati
Natrii hydrocarbonatis aa 4,0
Calcii chloridi 6,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

образуется осадок кальция карбоната. Выделение осадка кальция гидроксида (при взаимодействии соли кальция и аммиака из нашатырно-анисовых капель) маловероятно, так как очень малое его количество (не более 0,1 г) может раствориться в 200,0 мл воды (растворимость 1 : 606). В осадке не содержатся и основания алкалоидов из травы термопсиса, поскольку и они хорошо растворимы в воде. Таким образом, изменения в ЛС мало влияют на его терапевтическую активность, и оно пригодно к применению.

Следует обратить внимание на условия, в которых отдельные основания образуют осадки в ЛФ: например, основания папаверина и дибазола в присутствии натрия бензоата выделяются во всех терапевтических концентрациях, а основания димедрола – только при содержании в ЛС более 1 % (если содержание натрия бензоата более 3 %). Основания папаверина и димедрола выделяются в присутствии натрия салицилата, если их содержание в ЛС составляет более 0,1 %.

Осадки, как правило, образуются в ЛФ, содержащих алкалоиды с дубильными веществами (осадки таннатов растворимы только в спирте 15–40 %). Алкалоиды также несовместимы с сердечными гликозидами и их ЛП. Например, атропин образует осадки с ЛП ландыша, а папаверин, омнопон и хинин – с ЛП ландыша и наперстянки. С последними совместимы кодеин, кофеин, этилморфин, экстракт белладонны. Обычно для устранения несовместимых сочетаний этой группы компоненты ЛС разделяют на несколько ЛП (два или более).

Изменение цвета ЛС происходит, как правило, в результате химических взаимодействий между его компонентами; в большинстве случаев этот процесс сопровождается уменьшением терапевтической активности, вплоть до ее потери. Например, при смешивании мази калия иодида с раствором свинца (II) ацетата в соответствии с прописью

Rp.: Unguenti Kalii iodidi 30,0
Solutionis Plumbi subacetatis 2,0
M. f. ung.
D. S. Наружное

она приобретает ярко-желтый цвет из-за образования свинца иодида. Терапевтическая активность может измениться, и препарат утратит доброкачественность.

В лекарственном средстве, состав которого приводится ниже, присутствует осадок, постепенно приобретающий бурю окраску:

Rp.: Resorcini
Acidi salicylici $\bar{a}\bar{a}$ 1,0
Bismuthi subnitratris 4,0
Talci
Mentholi 0,5
Spiritus aethylici 70 % ad 100,0
M. D. S. Для примочек.

Осадок может вызвать на коже трудно удаляемые бурые пятна. При старении осадок темнеет, а жидкость над ним приобретает фиолетовую окраску. Окраска осадка обуславливается тем, что в присутствии малорастворимой соли висмута и талька облегчается окисление кислородом воздуха резорцина и кислоты салициловой. лекарственное средство представляет собой несовместимое сочетание.

Однако в некоторых случаях *изменение цвета ЛС не сопровождается нарушением характера его фармакологического действия и терапевтической активности*. Такие составы считаются *рациональными*. Например, соль железа (II) и кислота аскорбиновая образуют железа аскорбинат фиолетового цвета в ЛС состава

Rp.: Extracti Belladonnae 0,3
Acidi ascorbinici 3,0
Ferri lactatis 9,0
Phtalazoli 6,0
M. f. pil. N. 60
D. S. По 1 пилюле 3 раза в день.

Однако ЛП сохраняет свои фармакологические характеристики, поэтому его состав можно считать рациональным.

Выделение газов и изменение запаха ЛС обычно сопутствуют друг другу. *Характерной особенностью образующихся при этом продуктов является не только отсутствие специфической фармакологической активности, но и появление токсичности*. При изготовлении ЛС нередко наблюдается выделение газов, если в состав включают натрия нитрит, соли аммония, карбонаты и гидрокарбо-

наты, водорода пероксид, а изменение запаха – при разрушении гексаметилентетрамина, хлоралгидрата и т. п. Так, добавление натрия нитрита в жидкие ЛФ с кислой средой приводит к образованию обнаруживаемых по запаху азота оксидов, появлению желтой окраски и утрате необходимого терапевтического действия:

Rp.: Natrii nitritis 2,0
Acidi hydrochloridi diluti 5,0
Tincturae Strychni 4,0
Aquaе destillatae 20,0
M. D. S. По 20 капель 3 раза в день.

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 6,0 – 200,0
Acidi ascorbinici 5,0
Natrii nitritis 0,6
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Компоненты этих ЛС можно сделать совместимыми, если из их составов исключить кислоту. Еще один способ придания подобным сочетаниям рационального характера – это нейтрализация кислоты, например, введением в состав ЛС натрия гидрокарбоната:

Rp.: Acidi nicotinicі 1,0
Natrii nitritis 0,6
Aquaе destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Rp.: Acidi nicotinicі 1,0
Natrii nitritis 0,6
Natrii hydrocarbonatis 0,7
Aquaе destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Натрия нитрит образует несовместимые сочетания с солями некоторых алкалоидов, водные растворы которых имеют слабокислую среду:

Rp.: Natrii nitritis 1,0
Papaverini hydrochloridi 0,5
Aquaе destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Помимо неприятного запаха, в ЛП образуется осадок соответствующего основания. Взаимодействие между этими компонентами может происходить и в твердой ЛФ (порошках), например в ЛП по прописи

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,02
Natrii nitritis 0,05
Sachari 0,25
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 2 раза в день.

При изготовлении ЛС по рецепту

Rp.: Natrii bromidi
Ammonii bromidi \overline{aa} 5,0
Codeini phosphatis 0,15
Themisali 4,0
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день

появляется запах аммиака в результате взаимодействия темисала с аммония бромидом, а также образуется осадок теобромина.

Выделение газа может стать причиной недоброкачества ЛС, содержащего водорода пероксид:

Rp.: Solutio Hydrogenii peroxydi concentratae 6,0
Resorcini
Natrii tetraboratis \overline{aa} 2,0
Lanolini
Vaselini \overline{aa} 15,0
M. f. ung. D. S. Наружное.

Мазь, приготовленная по этому рецепту, вспенивается и приобретает бурый цвет вследствие окислительно-восстановительной реакции между ее компонентами. Гидролиз буры создает в ЛФ щелочную среду, в которой легко происходит окисление резорцина водорода пероксидом (резорцин окисляется в щелочной среде даже кислородом воздуха).

Запах формальдегида может появляться в препаратах, содержащих гексаметиленetetрамин, если последний подвергают гидролизу при избытке кислоты, например в ЛП по прописи

Rp.: Infusi radices Valerianae ex 8,0 – 200,0
Acidi ascorbinici 3,0
Hexamethylenetetramini 1,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Если избытка кислоты нет, то гексаметиленetetрамин способен присоединять одну молекулу кислоты без гидролиза, и такой состав ЛП является рациональным:

Rp.: Hexamethylentetramini 3,0
Acidi hydrochloridi diluti 4,0
Sirupi simplicis 20,0
Aquae destillatae 150,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

Общим принципом устранения этих несовместимостей является выделение из ЛФ соответствующего реакционноспособного компонента.

Изменение консистенции ЛФ обычно сопровождается падением активности ЛС, поскольку меняется дисперсность компонентов. Чаще всего это происходит в следующих лекарственных препаратах:

- в мазях, содержащих цинка оксид и кислоту салициловую (в водном растворе образуется осадок цинка салицилата, который трудно диспергируется);
- в мазях, содержащих резорцин, иод и раствор метилцеллюлозы.

Изменение консистенции также происходит при сочетаниях: коллодия с резорцином; коллодия с фенолом; натрия карбоксиметилцеллюлозы с солями тяжелых металлов и др.

Для предупреждения такой несовместимости обычно используется замена ЛФ, а также выделение одного из компонентов ЛС.

Изменение состояния ЛС без видимых проявлений – наиболее опасная форма несовместимости, поскольку она очень *трудна для распознавания и устранения*. Такая несовместимость может возникнуть в ЛС, содержащих антибиотики, ферменты, витамины, соли алкалоидов, азотистых оснований, сердечные гликозиды. Так, для сердечных гликозидов изменения без внешних проявлений происходят под влиянием кислот и щелочей: в щелочной среде раскрываются пяти- и шестичленные кольца с полной потерей активности, в кислой среде происходит постепенный гидролиз гликозидов с образованием агликонов, которые в 10–15 раз менее активны по сравнению с нативными гликозидами. В результате этого активность ЛП на основе сердечных гликозидов уже через несколько часов после приготовления снижается на 50–60 %, а через сутки – на 80 %.

Тетрациклины образуют нерастворимые комплексы с катионами поливалентных металлов, кислотой борной, бурой, кислотой фосфорной и ее солями, солями оксикарбоновых кислот и др. Терапевтическое действие ЛП в результате таких взаимодействий значительно снижается.

В лекарственных препаратах, содержащих ферменты, несовместимые сочетания образуют в основном пепсин и панкреатин. Усложне-

ние традиционных составов ЛП, содержащих пепсин и кислоту хлористоводородную, различными добавками (настойками мяты, полыни, красавки, витаминами, в основном аскорбиновой кислотой, и др.) приводит к снижению активности пепсина. Так, установлено, что количество кислоты аскорбиновой, не снижающее переваривающую способность пепсина, составляет 0,1 его массы. В ЛП следующего состава:

Rp.: Solutionis Acidi hydrochloridi 2 % 200,0
Pepsini 4,0
Acidi ascorbinici 2,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день во время еды

это соотношение значительно превышено, поэтому происходит инактивация пепсина.

Полностью пепсин инактивируется натрия гидрокарбонатом в ЛП по прописи

Rp.: Pepsini 6,0
Codeini phosphatis 0,15
Natrii hydrocarbonatis 2,0
Aquae destillatae 200,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день во время еды.

Панкреатин также инактивируется в кислой среде, причем это может происходить даже в твердой ЛФ (порошках) после их отсыревания.

Несовместимые сочетания без видимых внешних проявлений образуют соли алкалоидов и азотистых оснований (очень часто – в щелочной среде). В мазях они могут превращать, например, ртути (II) оксид в сулему, которая обладает раздражающими свойствами:

Rp.: Hydrargyri oxydi flavi
Cocaini hydrochloridi aa 0,1
Acidi borici 0,2
Vaselini 10,0
M. f. ung. D. S. Глазная мазь.

Кроме того, установлено, что используемые для приготовления ртутных мазей основы могут существенно влиять на их терапевтическую активность. Так, мазь, содержащая ртути (II) амидохлорид, на основе вазелина

Rp.: Hydrargyri amidochloridi 5,0
Vaselini ad 100,0
M. f. ung.
D. S. Мазь

практически не обладает терапевтическим эффектом. Бактерицидное и бактериостатическое действие мазей, содержащих соединения ртути (II), сульфаниламиды, фенолы, антибиотики, удастся повысить за счет добавления в них небольшого количества специально подобранных ПАВ (твина-80 и др.).

При изготовлении ЛП по прописи

Rp.: Natrii hydrocarbonatis
Natrii tetraboratis $\bar{a}\bar{a}$ 5,0
Phenylis salicylatis 0,5
Glycerini 5,0
Aquaе destillatae 30,0
M. D. S. Капли для носа

бура образует с глицерином кислоту глицериноборную, которая частично нейтрализует натрия гидрокарбонат. Его остаток может участвовать в гидролизе фенолсалицилата, в результате которого образуются токсичные продукты (натрия фенолят и натрия салицилат). Использование такого ЛП недопустимо.

Среди вспомогательных веществ невидимые изменения протекают при сочетании парабенов (нипагина, нипазола) с твинами за счет комплексообразования, снижающего активность консервантов.

Несовместимости рассмотренного выше типа преодолеваются разделением компонентов ЛФ или заменой одного из них в составе препарата.

3. Другие виды взаимодействий ЛВ. Изменения лекарственных и вспомогательных веществ могут возникать в ЖКТ после приема ЛП, а не в процессе его приготовления. Например, в слабощелочной среде, создаваемой амидопирином, компоненты ЛП не взаимодействуют между собой:

Rp.: Solutionis Natrii bromidi 1 % 200,0
Kalii iodidi 4,0
Natrii nitritis 2,0
Amidopyrini 5,0
M. D. S. По 1 столовой ложке 3 раза в день.

В кислой среде желудка натрия нитрит окисляет калия иодид с выделением иода. Согласно ГФ, высшая разовая доза иода составляет 0,02 г. В данном препарате она превышена в 10 раз (0,22 г иода), поэтому его использование в лечебных целях недопустимо.

Последний пример показывает, что *проблема сочетания лекарственных и вспомогательных веществ, применяемых в различных ЛП, не исчерпывается установлением несовместимости ком-*

понентов при приготовлении ЛФ. Следует отметить еще два не менее важных аспекта этой проблемы:

- несовместимость ЛС с отдельными компонентами продуктов питания, алкогольными и другими напитками, лечебно-косметическими средствами и т. д.;

- несовместимость ЛП при одновременном их употреблении.

Этот материал выходит за рамки данного пособия и не является строго обязательным при изучении курса «Фармацевтическая химия». Однако для формирования более полного представления о тесной взаимосвязи несовместимости компонентов ЛП с основными принципами их рационального применения в медицинской практике, по-видимому, будет уместно рассмотреть здесь отдельные примеры.

Ранее отмечалось, что в том случае, если вводимые перорально ЛП подлежат всасыванию, их влияние на ЖКТ должно быть сведено к минимуму. Среди этих ЛП имеется немало таких, которые обязательно *должны приниматься в строго определенное время, поскольку иначе они либо будут связаны, либо произойдет их разложение.* В кислом желудочном и щелочном кишечном отделах ЖКТ ЛП подвергаются воздействию разнообразных химически активных веществ. Компонентами пищи в основном являются микроэлементы, основания, кислоты, консерванты, красители, антиоксиданты, стабилизаторы и др. В химических превращениях лекарственных и вспомогательных веществ могут участвовать и ферменты, находящиеся в ЖКТ. Некоторые продукты могут подавлять лечебные свойства определенного ЛС, а иногда такая комбинация оказывается токсичной. Например, эффективность сульфаниламидов, салицилатов и многих других ЛС резко снижается при их приеме во время еды. Поэтому *прием ЛП натощак имеет, как правило, значительные преимущества перед применением их во время или после еды.* Например, в кислой среде разлагается антибиотик *эритромицин*, поэтому его следует принимать натощак и нейтрализовать кислоту в ЖКТ щелочной минеральной водой. Фунгицидные средства *нистатин* и *гризеофульвин* образуют с желчью нерастворимые комплексы, а также растворяются в жирах. Поэтому для эффективного всасывания рекомендуют запивать их молоком. *Вообще молоком рекомендуют запивать все те ЛП, которые раздражают ЖКТ, всасываются в щелочной среде и хорошо растворимы в жирах.* К ним относятся резерпин, бруфен, индометацин, дифенин, преднизолон, синэстрол, диэтилстильбэстрол, препараты наперстянки, нериолин и др.

Однако эти рекомендации распространяются далеко не на все раздражающие и неустойчивые в кислой среде ЛП. Особо следует

подчеркнуть, что ЛП тетрациклина (*тетрациклин, метациклин, доксициклин*) не следует запивать молоком, так как активное начало антибиотика способно связываться с кальцием, содержание которого в молоке (а также в сыре, рыбе) достаточно высокое. Поэтому в период лечения производными тетрациклина необходимо ограничивать избыточное употребление этих продуктов.

Натошак принимают все препараты кальция, хотя некоторые из них (например, кальция хлорид) раздражающе действуют на ЖКТ. Поэтому обычно рекомендуют запивать их молоком. Кальций связывается с жирными кислотами, а также с другими соединениями в ЖКТ, образуя при этом нерастворимые в воде соли.

При установлении режима приема галеновых ЛП учитывают, что в них наряду с основными активными субстанциями, которые могут быть вполне устойчивы в ЖКТ, содержатся и другие вещества, участвующие в формировании фармакологического эффекта основного компонента. Поэтому все галеновы ЛП (настойки, отвары и др.), изготовленные из растительного сырья, принимают натошак. Исключения составляют ЛП ландыша, активные компоненты которых неустойчивы в ЖКТ.

Если ЛП оказывают неблагоприятное действие на пищеварение, то их также следует принимать натошак, в частности димедрол, амедин, папаверин, дибазол, галидор, дипрофиллин, но-шпу и другие ЛП, которые оказывают местное анестезирующее действие или вызывают расслабление гладкой мускулатуры.

В большинстве случаев пероральные ЛП запивают *теплой водой*, а при наличии особых указаний – минеральной водой, молоком. Чай, особенно крепкий, использовать для этого нецелесообразно, поскольку содержащийся в нем танин способен образовывать нерастворимые таннаты со многими веществами: амидопирином, эуфиллином, кодеином, сердечными гликозидами, некоторыми активными компонентами настоев и отваров. В последнем случае ценные свойства многих лекарственных растений могут быть потеряны, но эфирные масла и вяжущие вещества полностью сохраняют свою активность.

Некоторые ЛВ (например, барбитураты, теобромин, теофиллин) лучше растворяются в кислой среде, поэтому их рекомендуют принимать вместе с кислыми соками, а отдельные ЛП железа – даже с раствором кислоты хлористоводородной. Но использовать соки в сочетании с ЛП без специальных указаний нельзя. Например, не рекомендуют сочетать кислые соки и компоненты питания с препаратами алюминия.

Если же принимать ЛП во время еды, то они вступают в сложную систему взаимодействий, определяемых биохимическим составом

вом компонентов пищи и различных отделов ЖКТ. Предпочтительно принимать во время еды витамины, особенно жирорастворимые (эргокальциферол, ретинол, токоферол, витамин К, ненасыщенные жирные кислоты, липоевая кислота и липомид). Установлено, что без жиров и желчи, выполняющей функцию эмульгатора, эти витамины не всасываются. Исключение – кальцийсодержащие витамины.

Различные вещества, содержащиеся в пище, также могут затруднять всасывание эссенциальных (жизненно важных) элементов, содержащихся в ЛС. Например, железо образует достаточно прочные комплексы с полифенольными соединениями, поэтому чай и кофе, в состав которых входят такие соединения, тормозят всасывание железа. Аналогичным свойством обладает соевый белок.

Если ЛП принимают после еды, то большинство из них, как правило, всасываются медленно. Но для некоторых ЛС (например, анаприлина) этот процесс после еды ускоряется.

Еще один *фактор, оказывающий влияние на выбор времени приема ЛП, – возможность раздражающего действия их на ЖКТ.* Приведем некоторые примеры таких ЛВ: бромиды, теofilлин, сульфаниламиды, тетрациклин, тиазидные мочегонные, хинидин, фенотиазины, кислота ацетилсалициловая.

Некоторые указания о рекомендуемом времени и условиях приема широко используемых в медицинской практике пероральных ЛП приведены в табл. 8. Кроме того, эту информацию можно найти в соответствующих справочниках лекарственных средств.

Особо следует выделить *проблему взаимодействия компонентов ЛС с алкоголем*, в результате чего обычно затрудняется процесс лечения, а иногда развиваются и тяжелые осложнения.

Влияние алкоголя на терапевтическое действие некоторых основных групп ЛС может быть следующим:

- снижает эффект (уродан, цинкофен, цистенал, этамид);
- искажает эффект (антикоагулянты, антигистаминовые ЛС, тиамин);
- повышает риск язвы желудка (кислота ацетилсалициловая);
- вызывает эффект, подобный действию тетурама (бутадиион);
- усиливает токсичность (снотворные, наркотики, салицилаты);
- усиливает терапевтическое действие (диуретики, гипотензивные ЛС, седативные ЛС, анальгетики, нейролептики, транквилизаторы, антидиабетические ЛС).

Например, если на фоне лечения депрессии ЛС – ингибиторами моноаминоксидазы – пациенты принимают алкоголь, то вызываемое им освобождение из надпочечников и нервных окончаний адре-

Особенности взаимодействия некоторых ЛС и пищевых продуктов

| Пищевые продукты | Лекарственные средства | Эффект взаимодействия |
|--|---|---|
| Газированные напитки, кислые соки | Диакarb, кальция хлорид, амидопирин, изониазид, тетрациклины, настойки ландыша и строфанта | Увеличение токсичности, замедление всасывания, ослабление действия ЛС |
| Жирная пища | Фенилсалицилат, неомидин, гризеофульвин | Ослабление действия ЛС |
| Молоко, овощи | Салицилаты, фенобарбитал, фенилбутазон | Ослабление действия ЛС, быстрое выведение |
| Молоко, молочные продукты | Тетрациклины, витамин D, ампициллин, доксициллин, гризеофульвин | Замедление всасывания |
| Капуста (брюссельская, кочанная) | Фенацетин, нозепам, барбитураты, пероральные антикоагулянты | Быстрое выведение |
| Сыр, яйца, печень, сельдь, красное вино | Ниаламид, пиразидол и другие ингибиторы MAO | Резкое увеличение токсичности, судороги, гипертонические кризы, летальный исход |
| Продукты, богатые углеводами | Тетрациклины, витамин D, ампициллин, доксициллин, гризеофульвин | Уменьшение содержания ЛП в крови на 50 % |
| Рыба (особенно блюда из жирных сортов) | Кислота ацетилсалициловая | Увеличивает риск кровотечения |
| Сырая рыба | Тиамин | Инактивация витамина |
| Листовые овощи, богатые витамином К, цветная капуста, шиповник, зеленые помидоры | Антикоагулянты | Антагонисты |
| Овощи, богатые витамином С | Барбитал, новокаин | Антагонисты |
| Продукты, богатые витамином В ₁₂ | Колхицин | Антагонисты |
| Продукты, богатые фолиевой кислотой (бобы, томаты, печень, почки) | Контрацептивные средства, дифенилгидантоин, метотрексат | Антагонисты |
| Пищевой продукт | Лекарственные средства | Эффект взаимодействия |
| Алкогольные напитки | Бензогексоний, бутамид, дибазол, дигитоксин, дифенин, магния сульфат, валерианы настойка, натрия бромид, папаверин, промедол, резерпин, зуфиллин Аминазин Аспирин | Антагонисты Опасная комбинация Увеличение токсичности |

налина, который не разрушается, ведет к росту нагрузки на сердце, к спазму сосудов, повышению артериального давления. Прием нитроглицерина на фоне действия алкоголя может привести к очень резкому падению артериального давления и вызвать угрозу для жизни больного.

Сочетание мочегонных ЛС с алкоголем вследствие большой потери калия организмом вызывает сильную мышечную слабость и способствует возникновению сердечной недостаточности.

В присутствии алкоголя ускоряется распад и инактивация многих ЛС, в частности фенобарбитала, гексобарбитала, феназепамы, седуксена, кислоты ацетилсалициловой, некоторых анальгетиков, противодиабетических ЛС и т. д. *Ускорение инактивации ЛС небезопасно, поскольку при этом может ускоряться образование токсичных продуктов их распада.*

Еще более сложной является проблема несовместимости ЛП при одновременном их употреблении. Сочетания ЛП для лечения того или иного заболевания широко используют в медицинской практике, и они описаны в специальной литературе. В фармакотерапии существуют несколько отличных от монотерапии способов лечения заболеваний, когда применяют более одного ЛС:

- *комбинированный*, когда для достижения определенного эффекта назначают сразу несколько ЛВ;
- *комплексный*, когда для лечения заболевания необходимо решение нескольких проблем с назначением одновременно ЛП разных фармакотерапевтических групп (например, при бронхите назначают противомикробные, отхаркивающие и противокашлевые средства).

Процесс лечения заболевания, в котором научно необоснованно используют большое число ЛП, называют *полипрагмазией*.

Различным аспектам взаимодействия ЛП при одновременном их употреблении уделялось относительно мало внимания вплоть до середины XX в., когда в 1956 г. появилось первое сообщение об усилении эффекта антикоагулянтов непрямого действия в комбинации с бутадиионом. В последующие полвека в публикациях по данной проблеме были рассмотрены все наиболее распространенные в мире ЛС. Из публикаций следует, что одни средства могут усилить действие других, но могут ослабить или исказить лечебное действие, а в некоторых случаях даже образовать в результате взаимодействия токсические вещества. Одновременный прием многих ЛП значительно увеличивает риск осложнений. Так, прием одного-пяти ЛП может вызвать побочные реакции в 4–5 % случаев, а более пяти ЛП – уже в 50 % случаев.

Явления, возникающие в результате взаимодействия ЛВ при одновременном применении двух и более ЛП, классифицируют следующим образом:

- *суммация*, или *аддитивный синергизм*, если эффект сочетанного применения ЛВ равен сумме эффектов, вызываемых каждым из них в отдельности (характерно для ЛВ, обладающих сходным механизмом и направленностью действия), позволяет уменьшить дозу ЛВ и снизить вероятность осложнений;

- *потенцирование*, или *супрааддитивный синергизм*, если при сочетании ЛВ происходит значительное усиление эффекта одного ЛВ под влиянием другого и результирующее действие превышает сумму индивидуальных эффектов ЛВ;

- *антагонизм*, если действие одного из них под влиянием другого уменьшается или ликвидируется полностью (нередко определяется дозой каждого из компонентов).

Последнее явление широко используется в токсикологии (антидотная терапия), а также для предупреждения или устранения побочного действия ЛВ в тех случаях, когда антагонисты, устраняя нежелательные эффекты, не влияют или даже усиливают полезное действие ЛВ. *Синергоантагонизм* – взаимодействие двух ЛС, характеризуется тем, что при использовании одних доз взаимодействие принимает форму синергизма, других – антагонизма, например эффекты налоксона.

Следует подчеркнуть, что *при одновременном применении нескольких ЛП может реализоваться суммация или потенцирование не только терапевтических, но и побочных эффектов.*

Кроме того, существуют и другие варианты классификации количественной оценки результатов взаимодействий ЛВ, в основе которых также лежат три указанных явления.

Между ЛП при сочетанном применении могут реализоваться следующие виды взаимодействий:

- *физико-химическое* – проявляется в основном в виде антагонизма компонентов (например, при адсорбции и т. д.);

- *химическое* – происходит в виде реакции между ЛС и их метаболитами, в результате которой могут образоваться биоактивные вещества или неактивные продукты;

- *фармакокинетическое* – изменяется концентрация в крови одного из используемых ЛВ или его метаболита под влиянием другого ЛП;

- *фармакодинамическое* – осуществляется в том случае, когда одно из ЛВ изменяет процесс генерации и реализации фармакологического эффекта другого.

Физико-химическое и химическое взаимодействия ЛП происходят как в организме человека, так и вне его (в шприцах, системах

для инфузий растворов). Например, при приеме ЛП иода последний выделяется слезными железами, и в этом случае для лечения конъюнктивита нельзя пользоваться мазями, содержащими соединения ртути (II), так как она реагирует с иодом и образует ртути (II) иодид, обладающий прижигающим действием. Эффективность тетрациклинов может резко снизиться при одновременном применении с «Алмагелем», «Викалином», «Викаиром» вследствие взаимодействия тетрациклинов с ионами некоторых металлов в составе этих ЛП (алюминия, магния, висмута) и образованием в ЖКТ нерастворимых комплексов, которые плохо всасываются.

Фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействия реализуются только при участии различных функциональных систем организма – через медиаторные, гормональные рецепторы клеток, а также посредством изменения деятельности тканей, органов, функциональных систем (функциональный антагонизм и синергизм). *Фармакологическая несовместимость* – нежелательные фармакодинамические, фармакокинетические эффекты при совместном применении ЛС в результате взаимного нарушения всасывания, конкуренции за транспортные системы белков плазмы, изменения метаболизма, скорости и характера элиминации, модуляции или нарушения механизмов действия одного ЛС другим.

Конкретные примеры нежелательных взаимодействий некоторых ЛС приведены в табл. 9.

Таблица 9

Особенности взаимодействия некоторых лекарственных средств

Окончание табл. 9

| Лекарственное средство | Лекарственное средство для нежелательного сочетания | Эффект взаимодействия |
|------------------------|---|---|
| Адреналин | Аминазин, глюкоза Инсулин Морфин Резерпин, октадин | Уменьшение сосудосуживающего действия Уменьшение содержания сахара в крови Уменьшение обезболивающего действия Усиление гипертензии |
| Алмагель | Атропин, витамины В ₁ , В ₆ , В ₁₂ , дигитоксин, папаверин Адреналин Стрептоцид, танин Дикумарин Витамин В ₂ , витамин Е Окситетрациклин | Несовместимые комбинации Антагонисты Снижение всасывания дикумарина Ослабление эффекта витамина Инактивация витамина Снижение всасывания антибиотика |

| Лекарственное средство | Лекарственное средство для нежелательного сочетания | Эффект взаимодействия |
|------------------------|--|--|
| Амидопирин | Аминазин | Угнетение дыхания |
| Аминазин | Адреналин, морфин, витамин В ₁₂ , седативные, антигистаминные средства Дихлортиазид, имизин, циклометазид и другие депрессанты | Угнетение дыхания Ортостатический коллапс, задержка мочеиспускания, глаукома, судороги |
| Ампициллин | Сульфаниламиды, цефалоспорины | Возможно увеличение токсичности |
| Анальгин | ПАСК, наркотические анальгетики, анаболические стероиды | Усиление побочных эффектов |
| Антациды | Глюкокортикоиды | Риск развития язвы желудка |
| Аспирин | Кортикостероиды Бутадион, кофеин | Увеличение токсичности аспирина Риск развития язвы желудка |
| Атропин | Морфин, омнопон, промедол Снотворные | Уменьшение обезболивающего действия Нарушения нормального сна |
| Ацетилхолин | Атропин, папаверин | Антагонисты |
| Бета-блокаторы | Ниаламид, индерал Эфедрин Антидиабетические средства | Гипертонический криз, остановка сердца Гипертонический криз Гипогликемия |
| Бепаск | Барбитураты Кордиамин, лобелин, цититон Эстрогены | Усиление действия барбитуратов Уменьшение возбуждения дыхания Снижение гормональной функции яичников |
| | Витамин К, кальция хлорид | Замедление свертываемости крови |
| Букарбан | Бутадион | Возможно развитие гипогликемической комы |
| Бутадион | Кумариновые антикоагулянты | Усиление действия, кровотечения |
| Витамин А | Окситетрациклин | Снижение всасывания витамина А |

| Лекарственное средство | Лекарственное средство для нежелательного сочетания | Эффект взаимодействия |
|-------------------------|---|--|
| Витамин В ₁ | Редергам Гексенал Дитилин Магния сульфат Фенамин Стрихнин, хинин Пенициллин Витамин В ₁₂ Гамма-глобулин | Снижение гипотензивного эффекта Уменьшение длительности сна Ослабление действия дитилина Сокращение времени действия магния сульфата Ослабление возбуждающего действия фенамина Разрушение витамина Гидролиз пенициллина Разложение ЛС, аллергические реакции Усиление аллергической реакции |
| Витамин В ₁₂ | Витамины В ₁ и В ₂ , фолиевая кислота Аминазин | Нарушение обмена витаминов, усиление аллергического действия витамина В ₁ Ослабление действия аминазина |
| Витамин С | Никотиновая кислота Дибазол, димедрол, витамин В ₁₂ , железа (III) лактат, эуфиллин Витамины А, В ₁ Антикоагулянты | Нарушение обмена никотиновой кислоты Несовместимые комбинации Нарушение обмена витамина С Ослабление эффекта антикоагулянтов |
| Гентамицин | Стрептомицин, канамицин, неомицин Цефалоспорины Витамин В ₂ , димедрол Витамин В ₁ Дифенин, хинидин преднизолон, фенобарбитал | Токсичное сочетание Снижение эффективности гентамицина Опасная комбинация Несовместимая комбинация |
| Глюкоза | Симпатомиметики Морфин и другие наркотические анальгетики Снотворные | Ослабление прессорного эффекта Ослабление обезболивающего эффекта Нарушения нормального сна |
| Диазепам | Дифенин | Резкое возбуждение ЦНС |
| Дибазол | Атропин, адреналин, кофеин, мезагон, преднизолон Дигитоксин Аминазин | Антагонисты Снижение эффективности дибазола Увеличение эффективности дибазола |

| Лекарственное средство | Лекарственное средство для нежелательного сочетания | Эффект взаимодействия |
|---------------------------|--|---|
| Дигитоксин | Аминазин | Снижение чувствительности к сердечным гликозидам |
| | Валериана | Повышение активности |
| | Барбитураты | Уменьшение амплитуды сердечных сокращений |
| | Диуретики | Усиление действия гликозидов, гипокалиемию |
| | Хинидин Инсулин | Нарушение сердечного ритма Увеличение токсичности гликозидов |
| Димедрол | Ацетилхолин, гентамицин, натрия бромид | Антагонисты |
| | Преднизолон | Снижение эффективности преднизолона |
| | Дигитоксин | Снижение эффективности дигитоксина |
| | Дикумарин | Снижение эффективности дикумарина |
| Инсулин | Глюкокортикоиды | Торможение действия глюкокортикоидов |
| Иод | Мужские и женские половые гормоны | Атрофия половых желез |
| | Пролактин | Ослабление функции молочных желез |
| Калия иодид | Атропин, дигитоксин, витамин В ₁ , папаверин, танин | Несовместимые комбинации |
| | Витамин Е | Инактивация витамина |
| Калия и натрия бромиды | Морфин | Снижение обезболивающего действия |
| Кальция хлорид | Магния сульфат | Снятие эффекта магния сульфата |
| | ПАСК | Замедление свертываемости крови |
| Клофибрат | Пероральные контрацептивы | Образование камней в желчном пузыре |
| Контрацептивы пероральные | Клофелин | Сначала снижение, а затем резкое повышение артериального давления |
| Кордиамин | Морфин | Снижение обезболивающего действия |
| | Фтиазид, салюзид | Снижение активности кордиамина |
| | Хлоралгидрат | Ослабление действия хлоралгидрата |
| Кофеин | Левомецетин | Снижение эффекта левомецетина |
| | Морфин | Снижение обезболивающего действия |

| Лекарственное средство | Лекарственное средство для нежелательного сочетания | Эффект взаимодействия |
|------------------------|---|---|
| Левомецитин | Бисептол, цефалоспорины, сульфаниламиды, ристомицин | Токсичное сочетание |
| Лобелин | Стрептомицин, салюзид Морфин, омнопон | Ослабление возбуждения дыхания Угнетение дыхательного центра |
| Мезатон | Глюкоза Валерианы настойка, магния сульфат | Уменьшение прессорного эффекта Антагонисты |
| Натрия гидрокарбонат | Мезатон, изадрин, дигитоксин, железа лактат, витамины В ₁ , В ₆ , В ₁₂ , С, РР, адреналин, аминазин | Несовместимые комбинации |
| Нитрофураны | Бисептол, сульфаниламиды | Возможно увеличение токсичности |
| Новокаин | Диуретики Сульфаниламиды | Снижение эффекта диуретиков Ослабление бактериостатического действия |
| Преднизолон | Антикоагулянты кумаринового ряда Димедрол, дифенин, фенобарбитал Аспирин, алмагель Гентамицин Папаверин, натрия бромид, магния сульфат, дибазол, валерианы настойка, эуфиллин | Усиление действия антикоагулянтов, кровотечение Снижение эффективности преднизолона Увеличение токсичности Несовместимая комбинация Антагонисты |
| Резорцин | Хинидин | Усиление аритмии |
| Хинидин | Сердечные гликозиды Антикоагулянты | Усиление действия гликозидов Торможение действия антикоагулянтов |
| Хлоралгидрат | Глюкоза Антикоагулянты | Нарушение нормального сна Торможение действия антикоагулянтов |
| Эуфиллин | Сердечные гликозиды | Ослабление деятельности сердца, аритмии |

ПРИЛОЖЕНИЯ

1. ПРОГРАММА КУРСА «ОБЩАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ» ДЛЯ СТУДЕНТОВ ХИМИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА УНИВЕРСИТЕТА СПЕЦИАЛЬНОСТИ G 31 05 01-03 «ХИМИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ»

Введение

Предмет, задачи, методы и значение фармацевтической химии; ее связь с другими науками. Краткая история развития и проблемы современной фармацевтической химии. Состояние и перспективы развития фармацевтической промышленности в Республике Беларусь.

Принципы классификации лекарственных средств (ЛС). Основные источники информации о ЛС. Проблема синонимов названий. Мировой фармацевтический рынок.

Основные направления и перспективы создания лекарственных средств

Источники получения лекарственных веществ; пути и методы синтеза. Связь между структурой вещества и его воздействием на организм. Общие закономерности влияния важнейших функциональных групп и структурных фрагментов на биологическую активность. Зависимость фармакологического действия лекарственных веществ от их физических и химических свойств. Прогнозирование биологической активности.

Основные этапы эмпирического и направленного поиска, синтеза и испытаний ЛС. Основные области химического направленного синтеза: синтез эндогенных биорегуляторов и метаболитов; синтез в рядах известных ЛС; синтез полиморфных модификаций лекарственных и вспомогательных веществ; стереоселективный синтез наиболее активных изомеров лекарственных веществ; компьютерный дизайн лекарственных веществ и др.

Общая характеристика концепции биофармации. Понятие о терапевтической неэквивалентности ЛС; способы ее преодоления. Факторы, влияющие на фармакологическую эффективность ЛС. Общая характеристика проблемы несовместимости лекарственных

и вспомогательных веществ в ЛС. Типы несовместимости компонентов.

Возможности и перспективы использования в медицинской химии результатов исследований в области химии твердого тела: поиск оптимальных вспомогательных веществ для изготовления лекарственных форм, регулирование дисперсности, структуры, однородности, фазового состава, морфологии, удельной поверхности компонентов лекарственных форм в твердом состоянии; увеличение срока годности очень активных ЛС; изготовление ЛС с очень малыми дозами активных субстанций и др. Причины невозможности реализации «универсальной основы» для изготовления ЛС.

Исследования и методы анализа лекарственных средств

Общая характеристика современных физических и химических методов разделения и очистки лекарственных веществ. Методы установления элементного состава, молекулярной массы и химической структуры.

Общая характеристика основных этапов исследования качества синтетических лекарственных веществ: отделение и очистка веществ от промежуточных продуктов синтеза и побочных веществ; установление физических свойств; определение состава и структуры веществ с помощью химических и физико-химических методов исследования.

Общая характеристика особенностей фармацевтического анализа: химическая природа исследуемого вещества; сложность состава объектов исследования; диапазон концентраций; целесообразность использования соответствующих физико-химических и химических методов анализа.

Формы контроля качества ЛС при проведении фармацевтического анализа: фармакопейный анализ; постадийный контроль качества в процессе производства ЛС; анализ лекарственных форм; экспресс-анализ ЛС; биофармацевтический анализ.

Основные критерии фармакопейного анализа. Общие принципы и методы определения подлинности ЛС. Способы установления доброкачественности ЛС. Основной критерий доброкачественности лекарственного вещества. Факторы, которые учитываются при разработке фармакопейных стандартов доброкачественности лекарственного вещества. Общие требования к испытаниям на доброкачественность ЛС.

Классификация лекарственных форм и особенности их фармацевтического анализа; общие принципы оценки качества лекарственных форм.

Общая характеристика экспресс-анализа ЛС.

Общая характеристика физических и химических методов качественного и количественного определения лекарственных веществ. Особенности использования биологических методов анализа.

Значение фармацевтического анализа для развития фармацевтической химии, создания и использования лекарственных, диагностических средств и медицинских материалов.

Стабильность и сроки хранения лекарственных средств

Критерии стабильности ЛС. Физические и химические процессы, происходящие при хранении ЛС. Влияние условий получения, хранения, транспортировки на стабильность ЛС. Нормативные документы, определяющие условия хранения различных групп лекарственных веществ в зависимости от их свойств и природы воздействующих факторов.

Сроки хранения ЛС. Нормативные документы, регламентирующие сроки хранения ЛС. Порядок установления сроков хранения ЛС, их научное обоснование. Пути повышения стабильности ЛС.

Основные положения и документы, регламентирующие фармацевтическую продукцию

Государственная система создания и контроля качества лекарственных соединений. Стандартизация лекарственных средств и лекарственных форм. Определение фармакологического и лекарственного средства, лекарственного вещества, лекарственного растительного сырья, лекарственной формы.

Национальные и международные фармакопеи. Общая характеристика Государственной Фармакопеи; особенности использования X и XI выпусков. Фармакопейная статья. Временная фармакопейная статья. Другая нормативно-техническая документация о качестве лекарственных средств.

Основные физико-химические аспекты препаративной фармацевтической химии

Растворитель как средство управления физико-химическими процессами в растворе. Общие принципы, позволяющие управлять растворением твердых веществ. Факторы, которые необходимо учитывать при подборе растворителя для синтеза лекарственных ве-

ществ или изготовления лекарственных форм. Влияние процессов, ограничивающих термодинамическую устойчивость веществ в растворе, на реализацию направленного синтеза и стабильность ЛС.

Классификации растворителей. Донорные и акцепторные числа растворителей. Принципы получения смешанных растворителей с определенными физико-химическими характеристиками.

Роль неводных растворителей в синтезе неорганических твердых веществ с заданными свойствами (структурой, дисперсностью, однородностью, морфологией и др.). Возможности применения неводных растворителей для стабилизации ЛС, а также получения препаратов дюрантного типа (с пролонгированным действием). Учет специфического влияния растворителей на взаимодействия между активным веществом и мишенью в дизайне ЛС. Эффект сверхмалых доз.

Современные представления о закономерностях образования твердой фазы в растворе (общая характеристика). Особенности порошков как твердой лекарственной формы; основные принципы их получения, регламентируемые ГФ.

Особенности гомогенного и гетерогенного зародышеобразования и роста частиц твердой фазы. Принципы подбора условий осаждения для получения продуктов с определенной дисперсностью, структурой, морфологией. Условия формирования поли- и монодисперсных осадков. Вторичные процессы, приводящие к укрупнению частиц твердой фазы (агрегация, флокуляция, остальдовское созревание и др.).

Особенности образования и превращения метастабильных фаз, структурных модификаций. Общая характеристика энантиотропных и монотропных превращений полиморфных модификаций. Особые условия получения физически устойчивых метастабильных модификаций (роль ПАВ, лигандов и др.). Учет полиморфных свойств лекарственных веществ при их получении и хранении. Химические методы получения полиморфных модификаций лекарственных веществ. Псевдополиморфизм. Фармацевтическое значение полиморфизма.

Физико-химические принципы применения сочетаний компонентов в ЛС. Физическая (физико-химическая) несовместимость компонентов ЛС: образование осадков; коагуляция коллоидных компонентов в составе ЛС; расслоение эмульсий; отсыревание и расплавление порошковых ЛС сложного состава; адсорбция активных компонентов ЛС. Основные принципы преодоления физико-химической несовместимости компонентов ЛС.

Химическая несовместимость компонентов ЛС: образование осадков; изменение консистенции; изменение окраски; выделение

газов и изменение запаха; изменение состояния без внешних проявлений. Основные принципы преодоления химической несовместимости компонентов ЛС.

Последствия нерациональных и несовместимых сочетаний компонентов ЛС.

Другие виды взаимодействий лекарственных веществ: несовместимость компонентов ЛС с отдельными компонентами продуктов питания, алкогольными и другими напитками, лечебно-косметическими средствами; несовместимость лекарственных препаратов при одновременном их употреблении. Общая характеристика явлений, возникающих в результате взаимодействия лекарственных веществ при одновременном применении двух и более препаратов.

2. ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ПОНЯТИЯ ФАРМАКОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ (СЛОВАРЬ)

А – *список* ядовитых и сильнодействующих ЛС, которые могут вызывать отравления; они прописываются на специальных бланках; содержатся в специальных охраняемых и опечатываемых шкафах с надписью «A-venena».

Агонист – вещество, вызывающее при взаимодействии с рецептором изменение его структуры и аналогичный медиатору фармакодинамический эффект; устойчиво к разрушающим медиатор веществам. Частичные агонисты способны как блокировать рецептор, так и частично стимулировать его; вызывают меньший эффект, чем агонисты.

Адаптогены – ЛС, которые повышают неспецифическую устойчивость организма к неблагоприятным воздействиям внешней среды; оказывают общетонизирующий эффект, стимулируют иммунную систему, способствуют выработке антител; используются для профилактики инфекций, адаптации организма к суровым условиям жизни, нормализации биоритмов и улучшения функций организма.

Аддитивный эффект ЛВ – вид синергизма, при котором эффект действия совместно применяемых ЛВ равен сумме эффектов действия каждого вещества в отдельности (анальгин + аспирин).

Адренергические средства – ЛС, блокирующие или облегчающие процесс передачи импульсов в адренергических синапсах.

Адреноблокирующие средства (адреноблокаторы, адренолитики, антиадренергические средства) – ЛС, препятствующие взаимодействию медиатора с адренорецепторами. К средствам прямо-

го действия относят альфа-адреноблокирующие (фентоламин, тропафен и др.) и бета-адреноблокирующие (анаприлин, окспренолол и др.) средства. К средствам непрямого действия относят ЛС, нарушающие процессы образования (метилдофа), резервирования (резерпин) или выделения медиатора из нервных окончаний.

Адреномиметические средства (адреномиметики) – ЛС, вызывающие фармакологические эффекты возбуждения адренорецепторов. Различают альфа-адреномиметики (мезатон), бета-адреномиметики (изадрин) и альфа-, бета-адреномиметики, которые одновременно возбуждают альфа- и бета-адренорецепторы. Адреномиметики непрямого действия (*симпатомиметики*) облегчают синтез или высвобождение норадреналина, повышают чувствительность адренорецептора к медиатору.

Адренорецепторы – биохимические адренореактивные структуры клеток, взаимодействующие с медиаторами (норадреналином, адреналином, дофамином), обеспечивают передачу возбуждения в системах «нерв–нерв», «нерв–мышца» и т. д. Различают *альфа-адренорецепторы* – чувствительные к норадреналину, обеспечивающие сужение сосудов, сокращение матки, селезенки, расширение зрачка; *бета-адренорецепторы* – чувствительные к изопропилнорадреналину (изадрину), обеспечивающие расширение сосудов, расслабление бронхов, торможение сокращений матки (токолитический эффект), учащение сокращений сердца.

Адсорбирующие средства – ЛС, поглощающие различные вещества из газов и жидкостей; используются для удаления токсинов, избытка газов из пищеварительного канала (активированный уголь), наружно для связывания экссудата (тальк, крахмал).

Адьювант – вещество, повышающее иммуногенность антигена, усиливающее или пролонгирующее действие ЛС (например, алюминия гидроксид используется при изготовлении вакцин). Адьювантный – вспомогательный, повышающий.

Акарцицидные средства – ЛС, применяемые для предупреждения и лечения заболеваний, вызываемых клещами (бензилбензоат и др.).

Активаторы кальциевых каналов – ЛС, облегчающие прохождение кальция через мембраны кальциевых каналов (производные дегидропиридинов).

Активность ЛС – способность вызывать лечебный эффект, обратно пропорциональный величине эффективной дозы препарата.

Активный транспорт – перенос растворенного вещества, ЛВ через мембрану в направлении более высокой его концентрации; осуществляется различными транспортными процессами, протекающими при участии переносчиков и с затратами метаболической

энергии. Обычно это происходит при транспорте веществ против химических и электрических градиентов, осуществляемом мембранными АТФ-азами.

Активный центр – участок поверхности фермента, в котором молекула субстрата связывается и претерпевает превращения.

Актопротекторы – класс стимуляторов работоспособности, которые повышают резистентность организма к острому кислородному голоданию, воздействию температур, увеличивают сопряжение окисления и фосфорилирования, снижают потребление кислорода и истощение катехоламинов при физических нагрузках; ускоряют обучение, улучшают память, консолидацию навыков (гутимин).

Алкалоз – метаболические условия, при которых буферная емкость тела по отношению к ионам OH^- уменьшается; обычно алкалоз сопровождается повышением рН крови, т. е. сдвигом кислотно-основного равновесия в щелочную сторону (сравн. *ацидоз*).

Алкалоиды – азотсодержащие органические соединения, преимущественно растительного происхождения, обладающие биологической активностью.

Алкилирующие вещества – вещества с цитостатическим действием; применяются для лечения злокачественных опухолей и в качестве иммунодепрессантов.

Аллотерические ферменты – регуляторные ферменты, каталитическая активность которых меняется при нековалентном связывании специфического метаболита не в каталитическом центре, а в другом участке.

Аминогликозиды – антибиотики широкого спектра действия, оказывающие бактерицидное влияние на грам (+) и особенно на грам (-) бактерии. Препараты этой группы обладают нефротоксичностью и особенно ототоксичностью; известны три поколения этих ЛС, причем вторичная устойчивость микрофлоры к представителям третьего поколения ЛС встречается значительно реже.

Анаболические средства (анаболики, анаболизанты) – ЛС, усиливающие синтез белка в организме и ускоряющие регенеративную способность тканей. В спортивной медицине они считаются допингами. Различают *нестероидные* (калия оротат) и *стероидные* (метандростенолон, фенобалин) средства, которые являются синтетическими производными андрогенов.

Аналептические средства (аналептики) – ЛС, обладающие способностью в терапевтических дозах оказывать возбуждающее действие на структуры, регулирующие дыхание и тонус сосудов, функциональная активность которых понижена. Различают аналептики следующих типов: прямого действия, которые непосредственно возбуж-

дают клетки дыхательного и сосудодвигательного центров (кофеин, стрихнин, бемеград, коразол, этимизол); рефлекторного действия, которые вызывают возбуждение дыхания за счет стимуляции хеморецепторов сонной пазухи (лобелин, цититон); смешанного действия (кордиамин, камфора, углерода (IV) оксид).

Анальгезирующие средства (анальгетики) – ЛС, ослабляющие или устраняющие боль в результате подавления болевых центров ЦНС. По химической природе и механизму действия подразделяются на *наркотические* (опиаты, их синтетические заменители) и *ненаркотические* (анальгин, парацетамол, ацетилсалициловая кислота и др.) анальгетики.

Ангиопротекторы – ЛС, улучшающие проницаемость сосудов, а также метаболические процессы в стенке сосудов и микроциркуляцию.

Анестезирующие средства (анестетики) – ЛС, временно угнетающие возбудимость нервных окончаний и проводимость нервных волокон, что приводит к потере чувствительности; подразделяются на местные и общие средства.

Анорексигенные средства – ЛС, снижающие аппетит; применяются при комплексном лечении ожирения (мефолин, фепранон).

Антагонисты – вещества, которые способны образовывать связь с рецептором, не изменяя его активности, но блокируя действие агонистов.

Антациды – ЛС, применяемые при заболеваниях органов пищеварения с целью уменьшения содержания в желудке соляной кислоты; подразделяются на системные, несистемные, всасывающиеся и невсасывающиеся.

Антиадренергические средства – ЛС, нарушающие адренергическую передачу (передачу возбуждения с помощью норадреналина, катехоламинов); уменьшают влияние симпатической нервной системы на органы и системы организма.

Антиангинальные (коронарные) средства – ЛС, применяемые для купирования и профилактики приступов стенокардии и недостаточности коронарного кровообращения (нитроглицерин, ноналазин).

Антиандрогены – вещества, подавляющие биосинтез, секрецию и транспорт мужских половых гормонов или ослабляющие их действие.

Антианемические средства – ЛС, используемые для лечения заболеваний крови при уменьшении числа эритроцитов, гемоглобина или общей массы крови.

Антиаритмические средства – вещества, оказывающие нормализующее действие при нарушениях ритма сердечных сокращений

(аритмии), которые возникают вследствие нарушений функций проводимости, возбудимости и сократимости миокарда (новокаинамид, аймалин).

Антибактериальные средства – общее название ЛС, убивающих бактерии или подавляющих их жизнедеятельность (антибиотики, сульфаниламиды).

Антибиотики – органические соединения, синтезируемые и выделяемые различными видами микроорганизмов и растений в межклеточную среду; как химиотерапевтические средства обладают антибактериальной избирательной активностью, противогрибковым и противоопухолевым действием.

Антибластомные (противоопухолевые) средства – ЛС, применяемые для лечения новообразований, злокачественных опухолей.

Антивитамины – существуют как структурные аналоги витаминов, блокирующие их биологическое действие (непрямые антикоагулянты), так и вещества, препятствующие синтезу и ассимиляции витаминов в организме (антибиотики, подавляющие синтез витаминов группы В за счет нарушения микробного пейзажа кишечника).

Антигельминтные средства – ЛС, применяемые для борьбы с паразитирующими в организме человека и животных червями и их личинками (пиперазин).

Антигипоксанты – средства, повышающие устойчивость организма или отдельных органов к кислородной недостаточности.

Антигистаминные средства – ЛС, блокирующие частично или полностью физиологическое действие гистамина или нарушающие синтез и высвобождение гистамина (димедрол, циметидин).

Антигормональные средства – ЛС, которые ослабляют, модулируют или прекращают действие гормонов (мерказолил).

Антидепрессанты (тимолептики, тимоаналептики, психостимуляторы) – ЛС, которые повышают уровень эмоциональных реакций, улучшают настроение, устраняют сонливость, усталость, ускоряют процессы мышления (имипрамин).

Антидиабетические (гипогликемические) средства – ЛС, снижающие содержание сахара в крови; применяются для лечения сахарного диабета (глинил).

Антидоты – средства, используемые для лечения отравлений с целью обезвреживания яда и устранения вызываемых им патологических нарушений; подразделяются на *пререзорбтивные* (связывают и нейтрализуют яд до всасывания в желудке, на коже, слизистых оболочках) и *пострезорбтивные* (после всасывания), действие которых основано на фармакологическом антагонизме.

Антикоагулянты – ЛС, нарушающие или блокирующие процесс свертывания крови. Средства прямого действия влияют на факторы свертывания непосредственно в крови (гепарин), а непрямого действия угнетают синтез факторов свертывания крови в печени (неодикумарин, фенилин).

Антиметаболиты – соединения, структурно близкие к естественным продуктам обмена веществ и замещающие их в биохимических реакциях, вызывая изменения метаболизма (метотрексат, фторафур).

Антимикробные средства – ЛС, применяемые для уничтожения (бактерицидные) или подавления (бактериостатические) жизнедеятельности микроорганизмов (антисептические, дезинфицирующие).

Антимитотические средства – природные или синтетические вещества, обладающие способностью блокировать процесс непрямого клеточного деления (митоза), что обуславливает их противоопухолевое действие (допан, бензотетф).

Антиоксиданты – вещества, предотвращающие или замедляющие окисление молекулярным кислородом; в организме человека являются необходимыми компонентами всех тканей и клеток, предохраняя биологические субстраты от самопроизвольного окисления (токоферол, ретинол).

Антипиретики – ЛС, снижающие температуру тела при лихорадке (антипирин, аспирин, аналгин и др.).

Антипротозойные средства – ЛС, подавляющие жизнедеятельность простейших и применяемые для лечения протозойных инфекций (хинин, энтеросептол, фуразолидон, метранидазол).

Антиревматические средства – ЛС, обладающие иммунодепрессивным, противовоспалительным и обезболивающим действием и применяемые при коллагенозах, дегенеративных и воспалительных заболеваниях: *глюкокортикоиды* (преднизолон); *препараты кислоты салициловой* (кислота ацетилсалициловая), *пиразолона* (амидопирин), *хинолинового ряда* (хингамин), *производные индолуксусной* (индометацин), *фенилуксусной* (диклофенак-натрий), *фенилпропионовой* (ибупрофен), *антраниловой* (кислота мефеновая) *кислот*.

Антисептики – противомикробные средства, применяемые для воздействия на микроорганизмы, находящиеся на поверхности тела человека (кожа, слизистые оболочки, раневые поверхности), в концентрациях, оказывающих бактерицидный эффект. Характеризуются широким спектром антимикробного действия, не обладая избирательностью в отношении различных микроорганизмов. Многие антисептики используются как дезинфицирующие средст-

ва, для обработки инструментария и т. д. (окислители, галогены, детергенты, фенол).

Антисеротониновые вещества – ЛС, блокирующие синтез серотонина (парахлорфенилаланин) или блокирующие различные проявления его действия (ципрогептадин или перитол).

Антитела – защитные белки (глобулины), синтезируемые иммунной системой высших организмов в ответ на антигены.

Антитиреотидные средства – ЛС, тормозящие синтез гормонов щитовидной железы и применяющиеся для лечения тиреотоксикоза (мерказолил, калия хлорат (VII), калия йодид).

Антиферментные средства – ЛС, избирательно подавляющие активность определенных ферментов: антихолинэстеразные средства – фосфакол, армин; ингибиторы моноаминоксидазы – ниаламид; ингибиторы протеолитических ферментов – контрикал и др.

Антифолиевые средства – антиметаболиты фолиевой кислоты, обладающие цитостатическим, противоопухолевым действием (метотрексат, аминоптерин).

Антихолинэстеразные средства (холиномиметики непрямого действия) – ЛС, вызывающие обратимую или необратимую блокаду ацетилхолинэстеразы (физостигмин, прозерин, пирофос).

Антиэстрогены – ЛС, подавляющие биосинтез, секрецию, транспорт или ослабляющие действие эстрогенов – женских половых гормонов (кломифен, нафоксидин, тамоксифен).

Антоцианидины – ЛС, образующиеся из антоцианов (растительных пигментов) и используемые в медицине для уменьшения проницаемости капилляров.

Антрагликозиды – гликозиды, у которых агликонами (несахарная часть) являются окисленные антрахиноны; используются в медицине в качестве слабительных средств (бисадил).

Апирогенная вода – биологически и химически чистая вода, не содержащая веществ, вызывающих при парентеральном введении в организм повышение температуры тела и другие нежелательные эффекты. Применяется для приготовления инъекционных растворов.

Апоферритин – специфичный белок, связывающий железо в виде комплексного соединения гидратированного железа оксида и фосфорной кислоты (ферритина, который содержит 13 % общего железа тела или 0,52 г); обеспечивает всасывание в кишечнике и депонирование железа в организме; содержится в селезенке, печени и слизистой оболочке ЖКТ.

Аппарат Гольджи – сложная мембранная органелла эукариотических клеток, участвующая в секреции веществ из клетки и в формировании плазматической мембраны; участвует в метаболизме ЛС.

Аппликации – жидкие или мазеподобные ЛФ, предназначенные для нанесения на кожу при ее поражениях.

Аптека – медицинское учреждение, предназначенное для изготовления, хранения и отпуска ЛС и медицинской продукции населению и лечебным учреждениям; их виды: *закрытые* (больничная, военная, ведомственная и др.) и *открытые*, ведущие реализацию ЛС населению.

Аптечный контроль – проверка в соответствии с ГФ качества ЛС, изготавливаемых в аптеке или закупаемых ею.

Асептика – комплекс мер, направленных на предупреждение инфицирования ран, тканей, органов, полостей тела при различных манипуляциях, а также изготавливаемых стерильных растворов, инфузий.

Ассимиляция – усвоение организмом веществ, поступающих с пищей.

Афферентация – проведение нервных импульсов от рецепторов по нервным волокнам.

Ацетилхолин – нейромедиатор в синапсах холинергических нервов парасимпатической нервной системы, в ганглиях, преганглионарных симпатических нервных окончаниях, синапсах ЦНС, в иннервирующих окончаниях потовых желез и гладкой мускулатуры, в надпочечниках и синокаротидной зоне.

Ацидоз – метаболические условия, при которых буферная емкость жидкостей организма по отношению к ионам H^+ уменьшается; обычно ацидоз сопровождается понижением рН крови.

Аэрозоль – ЛФ, представляющая собой газ со взвешенными твердыми или жидкими частицами; предназначен для местного действия на кожу и слизистые оболочки, а также для общего (системного) действия, для ингаляций; применяется с размером аэрозольных частиц 0,5–10 мкм. Для наружного применения используют аэрозоль в виде растворов, линиментов, пены, пластической пленки и др. (легразоль, левамизоль).

Б – список сильнодействующих ЛС; определяется ГФ; их хранят в отдельных шкафах с надписью «*B-heroica*».

Бактерийные препараты – средства, применяемые с целью профилактики, диагностики и лечения инфекционных заболеваний, а также получения диагностических и лечебных сывороток. По назначению они подразделяются на *профилактические* (вакцины, токсины, анатоксины), *диагностические* (аллергены, диагностикумы, сыворотки, бактериофаги) и *лечебные* (вакцины, анатоксины, антитоксические и антимикробные сыворотки, бактериофаги и микробные полисахариды); к ним также относятся антибиотики.

Бактериостатическое действие – влияние ЛС, препятствующее размножению бактерий и вызывающее бактериостаз (тетрациклины, левомицетин, эритромицин); характеризуется способностью противомикробных средств вмешиваться в обменноферментативные процессы микроба, блок окисления, рост, митоз. Бактериостатичность имеет избирательность по отношению к определенным видам бактерий, иногда сопряжена с бактерицидностью.

Бактериофаг – вирус, способный инвазировать в бактериальную клетку, реплицироваться в ней и вызывать ее гибель.

Бактерицидность – свойство факторов физической, химической и биологической природы убивать бактерии (ультрафиолетовые, инфракрасные (тепловые), СВЧ-лучи, дезинфицирующие, антисептические, химиотерапевтические средства).

Бактерицидные средства – ЛС, обладающие свойством вызывать гибель микроорганизмов; применяются в качестве дезинфицирующих растворов или для химиопрофилактики и химиотерапии при инфекционных заболеваниях.

Бальзамы – вещества растительного происхождения, представляющие собой ароматические смолы, смесь безазотистых органических соединений (эфирные масла и растворенные в них смолы, ароматические соединения, альдегиды и др.); обладают антисептическим, дезодорирующим местным раздражающим, отхаркивающим, диуретическим действием.

Барбитураты – производные барбитуровой кислоты (продукт конденсации малоновой кислоты и мочевины); в зависимости от химического строения, дозы и способа введения оказывают седативное, снотворное, наркотическое или противосудорожное действие (фенobarбитал).

Барорецепторы – интерорецепторы, воспринимающие механическое растяжение кровеносных сосудов, полых органов, кишечника и др.; элемент регуляции функций по принципу отрицательной обратной связи.

Барьер гистогематический – механизм, регулирующий обмен веществ между кровью и тканевой жидкостью. Общее название физиологических механизмов, регулирующих обменные процессы, обеспечивающие постоянство состава и физико-химические свойства тканевой жидкости, а также задерживающие переход в нее ксенобиотиков и метаболитов из крови. Его структурными элементами являются кровеносные капилляры со специфичными эндотелиальными клетками, структурные особенности основного вещества (гликозаминогликаны), базальная мембрана сосудов, в мозге – периваскулярные ножки астроглии, пролегающие к капиллярам. Эти системы – саморегулирующиеся, обеспечивающие нормальное те-

чение метаболических процессов в органах и тканях; они регулируются нервным и гуморальным путем. Различают барьеры: *гематоэнцефалический*, *гематоофтальмический*, *гематолабиринтный*, *гематоликворный*, *гематолимфатический*, *гематоплевральный*, *гематосиновиальный* и др.

Белки плазмы – белки, присутствующие в плазме крови: сывороточный альбумин, липопротеины, иммуноглобулины, фибриноген, протромбин.

Белковые препараты – ЛС, например инсулин, трипсин, химо tripsин, химопсин, террилитин, рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, коллагеназа, эластолизин, фибринолизин, стрептокиназа, стрептодеказа, пепсин, панзинорм, фестал, лидаза, ронидаза, цитохром С, лекозин, пенициллиназа, фибриноген, тромбин.

Бензодиазепиновые рецепторы – специализированный рецепторный белок мембран нейронов, селективно связывающий бензодиазепины; в роли их лигандов выступают продукты деградации АТФ – инозин, гипоксантин, аденозин; выполняют модулирующую роль, повышая реактивность рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-рецепторов) в тех же рецепторах к ГАМК-тормозному медиатору, пиримидиновых рецепторов и др.

Биогенные средства – ЛС животного, минерального или растительного происхождения.

Биодоступность – характеристика ЛФ, указывающая на скорость и величину поступления внесосудисто введенной дозы в системное кровообращение. Она выражается в абсолютных или относительных показателях по сравнению со стандартом, чья абсолютная биодоступность может быть известна или неизвестна. Исследование относительной или сравнительной биодоступности также называют изучением биоэквивалентности.

Биологическая оценка – количественное определение активности ЛП в клинике или эксперименте, обычно в сравнении со стандартным.

Биологическая стандартизация – особая биологическая оценка активности веществ в соответствии с международным или национальным стандартом; выражается в единицах активности (ЕД, МЕ и т. д.).

Биологическая эквивалентность – означает, что достигаются схожие концентрации ЛВ в крови и тканях при различных путях введения в организм.

Биологически активное вещество (БАВ) – органическое соединение, участвующее в регуляции каких-либо функций организма, оказывающее специфическое действие.

Биополимеры – природные (полисахариды, белки, нуклеиновые кислоты) или техногенные высокомолекулярные соединения,

играющие определяющую роль в жизнедеятельности организмов; используются для создания депо-препаратов с пролонгированным действием, реополиглукина, поливинилпирролидона и др.

Биопрепараты – ЛС биологического происхождения, применяемые для профилактики и лечения заболеваний.

Биотехнология – экспериментальные и промышленные методы, использующие живые организмы и биологические процессы для производства ЛС (антибиотиков, химиотерапевтических, ферментных, нейропсихотропных средств и т. п.).

Биотрансформация, или метаболизм, ЛС – весь комплекс физико-химических и биохимических превращений, способствующий их инаktivации или превращению в метаболиты для дальнейшего удаления из организма.

Биофаза – период непосредственного соседства ЛВ с рецепторами или его нахождение в том секторе системы, где осуществляется взаимодействие с рецепторами; субстратами биофазы являются поверхность клетки, мембраны субклеточных структур, хроматиновый аппарат клеточного ядра и т. д.

Биофармацевтическое исследование – оценка различных фармацевтических параметров, характеризующих ЛФ в отношении биологической доступности ЛП и их активности.

Биофлавоноиды (витамин Р) – название группы витаминоподобных веществ (производные флавана, флавона, флаванона), способные нормализовать проницаемость капиллярных стенок.

Блокаторы H₂-гистаминорецепторов – ЛС, конкурентно ингибирующие действие гистамина на H₂-рецепторы мембраны париетальной клетки; понижают секрецию соляной кислоты и пепсина, подавляют базальную и ночную секрецию желудочного сока (циметидин, ранитидин).

Блокаторы кальциевых каналов – ЛС, тормозящие вход кальция в миокардиоциты и гладкомышечную ткань через специфические потенциалзависимые или рецепторуправляемые ионные каналы (верапамил, коринфар).

Болтушки – суспензии для наружного применения в дерматологии, а также грязевые ванны, приготовленные путем смешения лечебной грязи с нагретой рапой, минеральной или морской водой.

Бронходилататоры (бронхолитики) – ЛС, вызывающие ослабление мускулатуры бронхов; эффективны при приступах экспираторной одышки вследствие спазма гладкой мускулатуры бронхов, отеке слизистой оболочки и повышенной секреции бронхиальных желез; по механизму действия подразделяются на *стимуляторы адренергических рецепторов*, *M-холиноблокаторы* (холинолитики), *ингибиторы фосфодиэстеразы* (метилксантины).

Вагусный эффект – эффект, связанный с функционированием блуждающего нерва.

Вазодилататоры – а) группы местных гормонов, расширяющих сосуды (гистамин, кинины и т. д.); б) нервные волокна, увеличивающие просвет кровеносных сосудов; в) ЛВ, вызывающие расширение кровеносных сосудов, как правило, вследствие прямого воздействия на гладкие мышцы сосудов (периферические вазодилататоры).

Вазоконстрикторы – группа гормонов (ангиотензин и др.); нервные волокна, суживающие просвет кровеносных сосудов; фармакологические вещества и ЛС, вызывающие сужение сосудов (адреналин, норадреналин, мезатон, эфедрин).

Вазомоторный эффект – эффект, вызывающий сужение или расширение кровеносных сосудов.

Вакцина – профилактическое или ЛС, получаемое из убитых культур микроорганизмов, их токсинов или антигенов, предназначенное для активной иммунизации людей и животных.

Валоризация – установление активности ЛВ по величине дозы, вызывающей эффект определенной интенсивности в эксперименте на животных, изолированных органах, культурах микроорганизмов.

Вегетотропные средства – ЛС, воздействующие на адреналин- или холинореактивные структуры в зависимости от их патологического возбуждения или угнетения.

Взаимодействие ЛС – клиническое или экспериментальное использование нескольких ЛС одновременно, когда они взаимодействуют друг с другом, изменяя выраженность и характер основного эффекта, его продолжительность, а также усиливают или ослабляют побочные и токсические влияния друг на друга; выделяют фармацевтическую, фармакокинетическую и фармакодинамическую фазы взаимодействия.

Виды действия ЛС – характер и результаты взаимодействия между лекарственным средством и организмом. Различают действия: пререзорбтивное, резорбтивное, рефлекторное, прямое, косвенное, главное, побочное, обратимое, необратимое, селективное.

Вирулицидность – показатель способности химического вещества или физического фактора инактивировать вирусы.

Вирулициды – вещества, инактивирующие вирусы (галогеносодержащие и пероксидные).

Вирус – самореплицирующийся инфекционный комплекс нуклеиновой кислоты и белка, содержащий ДНК- или РНК-хромосому и требующий для своей репликации интактную клетку-хозяина.

Витаминные средства – ЛС, действующими веществами которых являются витамины.

Водно-солевой баланс – соотношение между количествами введенных в организм и элиминированных из него электролитов.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) – международная организация, деятельность которой направлена на борьбу с особо опасными болезнями, разработку международных санитарных правил, дает рекомендации по международным непатентованным наименованиям ЛС, решает многие другие задачи. Основана в Женеве в 1946 г.

Вяжущие и обволакивающие средства – ЛС, вызывающие на коже, слизистых оболочках или в ранах эффекты дегидратации, с частичной коагуляцией белков, образованием альбуминатов, защищающих воспаленные ткани; обладают местным противовоспалительным, слабым анестезирующим, кровоостанавливающим, вяжущим, адсорбирующим, регенерирующим действием.

ГАМК-рецепторы – рецепторы, для которых гамма-аминомасляная кислота является специфическим агонистом; выделяются: ГАМК₁-рецепторы, связывающие с хлорными каналами; ГАМК₂-рецепторы – с аденилатциклазой.

Гамонтоцидные средства – средства, вызывающие гибель половых форм возбудителей малярии (гамонтов): примахин, хиноцид, хингамин.

Гамотропные средства – ЛС, повреждающие или вызывающие гибель половых форм возбудителей малярии (гамонтов): бигумаль, примахин, хингамин.

Ганглиоблокирующие средства (ганглиоблокаторы, ганглиолитики, ганглиоплегики) – ЛС, избирательно блокирующие передачу нервного возбуждения в вегетативных ганглиях (симпатических и парасимпатических): бензогексоний, пирилен, гигроний, пахикарпин.

Ганглиозиды – сложные гликолипиды, содержащиеся в ганглиозных нервных клетках, эритроцитах, сыворотке крови, печени, селезенке, молочной железе, в основном в плазматических мембранах; участвуют в осуществлении межклеточных взаимодействий, являются рецепторами для ряда токсинов (столбняка, холеры), серотонина.

Ганглионарные средства (ганглиотропные) – ЛС, облегчающие или тормозящие передачу импульсов в синапсах вегетативных ганглиев.

Гаптены – неполные антигены, способные вызывать иммунологический ответ только после соединения с носителем (белком), фрагменты молекул биополимера или синтетические вещества.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – гистогематический барьер, регулирующий обмен веществ между кровью, ликвором и

мозгом, защищающий ЦНС от проникновения карбонатов, ксенобиотиков и продуктов обмена веществ, попавших в кровь.

Гемолитические яды – вещества, вызывающие разрушение эритроцитов (соединения мышьяка, свинца, нитраты, гидразины, яды насекомых и змей).

Гемопоэз – процесс образования, развития и созревания клеток крови.

Ген – участок хромосомы, который кодирует одну или несколько полипептидных цепей или молекулу РНК.

Генная инженерия – метод ДНК-рекомбинантного получения микроорганизмов с новыми комбинациями наследственных свойств с целью создания новых вакцин (ДНК-рекомбинантные вакцины против гепатита В и С и др.), ЛС (инсулин), антибиотиков.

Геном – совокупность всех генов организма.

Генотерапия – область медицинской генетики и фармакологии, занимающаяся разработкой методов лечения наследственных болезней.

Гепатопротекторные средства – ЛС, улучшающие метаболические процессы в печени, повышающие ее устойчивость к патогенным воздействиям, а также способствующие восстановлению ее функций при различных повреждениях.

Гериатрические средства – ЛС, модулирующие, стимулирующие и регулирующие функции органов и систем стареющего организма, повышая его адаптационные возможности (поливитаминные комплексы, ундевит, гендевит).

Гестагенные средства (гестагены, прогестины, прогестагены) – ЛС, содержащие гормон желтого тела прогестерон или его синтетические аналоги (оксипрогестерон, прегнин).

Гидрофобные взаимодействия – связывание неполярных групп друг с другом в водных системах, обусловленное стремлением молекул окружающей воды достичь наиболее стабильного состояния.

Гипертензивные средства – ЛС, повышающие артериальное давление как за счет сосудосуживающего (адреналин, норадреналин, ангиотензин), так и аналептического (коразол, кордиамин) регуляторного (вазопрессин) действия.

Гипертонические растворы – растворы, превышающие осмотическое давление плазмы крови (натрия хлорида 3–10 %, глюкозы 10–40 %).

Гипотензивные средства – сосудорасширяющие ЛС, которые снижают общий уровень артериального давления.

Гипотонические растворы – растворы, у которых осмотическое давление ниже такового в плазме крови (натрия хлорида 0,8 %, глюкозы 3 %).

Гипохолестеринемические средства (антихолестеринемические, гиполипидемические) – ЛС, снижающие содержание холестерина в крови (мисклерон).

Гистошизотропные средства – противомаларийные средства, вызывающие гибель бесплолых тканевых форм возбудителей малярии (тканевых шизонтов); к ним относят хингамин, бигумаль, хиноцид, хлоридин, примахин и др.

Гликозиды – органические вещества преимущественно растительного происхождения, молекулы которых образованы углеводным компонентом – гликоном и неуглеводной частью – агликоном, или генином, достаточно токсичны (витамины, антибиотики, нуклеотиды, нуклеозиды, коферменты, сердечные гликозиды).

Глоссеты – легкорастворимые небольшие таблетки для сублингвального и трансбуккального применения.

Гомеопатия – система лечения болезней, заключающаяся в применении минимальных доз веществ, которые в больших дозах вызывают явления, сходные с признаками болезни.

Гомеостаз – динамическое равновесие состава, свойств внутренней среды и основных физиологических функций организма, поддерживаемое регуляторными взаимодействиями на молекулярном, клеточном, органном и системном уровнях.

Гормон – химическое вещество, которое синтезируется эндокринной тканью и выполняет роль посредника в регулировании функций других тканей или органов.

Гормональные средства – ЛС, представляющие собой природные гормоны или их синтетические аналоги (тиреотропные, адрогенные, минералокортикоидные и многие другие).

Государственный реестр лекарственных средств – государственный документ, в который вносятся сведения о ЛС, разрешенных к применению и производству.

Гранула – твердая ЛФ в виде однородной частицы (крупинки, зернышки) округлой, цилиндрической или иной формы для внутреннего применения. Размер гранул 0,2–0,3 мм. Существуют микрогранулы (нитроглицерина), из которых готовят таблетки.

Двойной слепой метод – первичная оценка нового или дополнительная оценка ЛС по новым показаниям, при которой ни врач, ни пациент не знают, в какой из ЛФ содержится новая субстанция, а в какой – плацебо; исключает предвзятость и повышает адекватность и качество оценок; обычно в аналогичной форме содержатся как плацебо, так и новое вещество (об этом осведомлено третье лицо).

Дегидратационные средства – ЛС, повышающие осмотическое давление плазмы крови и усиливающие поступление в кровяное русло жидкости из тканей и органов (мочевина, маннитол).

Дезинфицирующие средства – противомикробные средства, используемые для уничтожения болезнетворных микроорганизмов в окружающей среде. Различают *химические* (хлорамин, иод, пергидроль, лизол и др.) и *физические* (термические, радиационные и др.) факторы. По химической природе дезинфицирующие и антисептические средства делятся на следующие группы: *неорганические* соединения (окислители, галогены, соединения металлов, кислоты и щелочи); *органические* соединения, к которым относятся соединения алифатического ряда (группа формальдегида), активные вещества (спирты, детергенты), соединения ароматического ряда (группа фенола, красители, производные нитрофурана); *антибиотики для наружного применения* (граммицидин, гелиомицин).

Дезодорирующие средства – вещества, применяемые для предупреждения образования, устранения или ослабления неприятных запахов (мята, гераниол).

Декстраны – полисахариды, продуцируемые бактериями *Lactobacillaceae*; используются в качестве плазмозаменителей и ЛС (полиглюкин, реополиглюкин).

Депонирование – накопление в органах и тканях лекарственных, радиоактивных, токсичных веществ и других ксенобиотиков.

Десенсибилизирующие средства – противоаллергические ЛС, вызывающие гипосенсибилизацию, предупреждающие или ослабляющие аллергические реакции.

Детергенты – химические соединения, обладающие высокой поверхностной активностью и в связи с этим моющим, зачастую дезинфицирующим, а также растворяющим действием.

Диагностические средства – средства, вводимые в организм с целью определения функциональной способности или структуры органа и морфологических образований (рентгеноконтрастные вещества, индигокармин, препараты иода).

Динамический фармакокинетический процесс – явление, которое можно представить в виде следующих взаимосвязанных этапов: освобождение вещества из ЛФ, абсорбция ЛВ; распределение ЛВ в биологических жидкостях, органах и тканях организма; биотрансформация ЛВ; экскреция ЛВ и/или продуктов его биотрансформации.

Доклиническое испытание – лабораторно-экспериментальная оценка фармакологических, токсикологических, фармацевтических свойств веществ или их смесей как в виде готовых ЛФ, так и в виде оригинальных соединений.

Документация на ЛП – комплекс нормативно-технических, фармакологических, фармацевтических, технологических материалов, содержащих данные о методах и результатах доклинической,

клинической оценки контроля качества нового ЛП, совокупность которых дает возможность решить вопрос о разрешении медицинского применения нового средства.

Допинги – вещества, которые при введении в организм временно усиливают физическую активность и психическую деятельность.

Драже – твердая дозированная ЛФ для приема внутрь, изготавливаемая путем наслаивания (дражирования) ЛС и ВВ на гранулы или микрогранулы.

Жаропонижающие средства – антипиретические препараты, понижающие температуру тела при лихорадке. Подавляют центр терморегуляции, расширяют периферические сосуды, увеличивая теплоотдачу; некоторые из них обладают болеутоляющим и противовоспалительным действием (анальгин, бутадиион, аспирин).

Желчегонные средства – ЛС растительного и синтетического происхождения, повышающие секрецию желчи и способствующие ее продвижению по желчным путям и выходу в 12-перстную кишку.

Изменчивость микроорганизмов – способность микробов менять свои признаки на основе мутации; мутагенной активностью обладают ионизирующая радиация, ионы Mn, Fe, Cu, алкилирующие ЛС, водорода пероксид, кислота аскорбиновая, антибиотики и ЛП химиотерапии.

Изотонические растворы – изоосмотические растворы, т. е. растворы с равным осмотическим давлением; применяются с экспериментальными и лечебными целями; для человека и теплокровных животных изотоническими являются раствор 0,9 % натрия хлорида и раствор 4,6–5 % глюкозы; простые и сложные изотонические растворы входят в состав плазмозамещающих растворов и соответствуют осмотическому давлению плазмы крови.

Иммунный ответ – способность позвоночных вырабатывать антитела к антигену, т. е. к чужеродным для их организма макромолекулам.

Иммунодепрессанты (иммуносупрессоры) – ЛС, угнетающие иммунологические реакции организма (глюкокортикоиды, цитостатики, антибиотики и др.).

Иммуномодуляторы – вещества, способные изменять иммунологический ответ путем прямого или косвенного воздействия на клетки иммунной системы или продукты их жизнедеятельности (пиримидины).

Иммуностимуляторы – ЛС, стимулирующие процессы иммунитета (гамма-глобулин, левамизол и др.).

Инвазивность – показатель способности микроорганизмов преодолевать клеточные, тканевые и гуморальные защитные барьеры, проникать и распространяться в организме человека и животных.

Ингибиторы – ЛС или вещества, блокирующие или тормозящие физиологические реакции, физико-химические или биологические процессы.

Ингредиент – составная часть смеси нескольких веществ, вспомогательное корригирующее ЛВ или наполнитель; входит в состав сложной ЛФ.

Интолерантность – состояние сниженной переносимости какого-либо пищевого вещества, ЛС или физического фактора.

Инфузионные растворы – препараты для внутривенного введения в случаях потери организмом большого объема жидкостей (растворы Дарроу, Рингера, аминокислот, декстран).

Калликреины – группа протеолитических ферментов, вырабатываемых тучными клетками, базофильными гранулоцитами и тромбоцитами; определяют механизмы противовоспалительных, ферментных и других ЛС.

Канцероген – химический агент, вызывающий рак; способность данного фактора (физической, химической, биологической природы) вызывать процесс развития опухоли называется *канцерогенностью*.

Капсула – желатиновая, крахмальная или иная оболочка, в которую помещают принимаемое внутрь дозированное порошкообразное, гранулированное, пастообразное, полужидкое или жидкое ЛС.

Кардиотонические средства – ЛС, оказывающие положительное инотропное влияние на миокард (добутамин, строфантин, дигитоксин).

Катехины – вещества из группы биофлавоноидов, содержащиеся в чае, фруктах, ягодах; увеличивают резистентность капилляров, обладают антиоксидантной активностью; входят в состав ЛС с Р-витаминными эффектами.

Катехоламины – гормоны типа адреналина, медиаторы типа норадреналина, дофамина в адренергических нервах; имеют большое диагностическое значение и играют огромную роль в механизмах действия многих ЛВ.

Кератолитические средства – ЛС для размягчения и отторжения гипертрофированного рогового слоя эпидермиса; применяются при лечении кератозов, псориаза (кислота салициловая).

Кератопластические средства – ЛС, усиливающие и ускоряющие образование рогового слоя кожи (ихтиол, дегти и др.).

Кинины – полипептиды, которые расширяют сосуды, снижают АД, увеличивают частоту, ударный и минутный объем сердца, по-

вышают проницаемость сосудов, суживают бронхи и снижают пороги болевой реакции.

Классификационное (генеричное) имя лекарственного средства – указывает на отношение ЛС к определенному классу, группе соединений, средств.

Клеточные компоненты – биохимические субстанции, прямо вовлекаемые в начальное действие ЛС; иначе называются рецепторами (см. *Рецепторы*).

Клинико-терапевтическое испытание – раздел клинических испытаний с целью определения терапевтической эффективности, спектра действия, дозировок, безвредности, противопоказаний к применению, биоэквивалентности, преимуществ нового фармакологического средства перед имеющимися.

Клинико-фармакологическое испытание – раздел клинических испытаний с целью определения фармакодинамики, фармакокинетики, переносимости, безопасности, биодоступности, а также подбор дозировок нового фармакологического средства.

Клиническое испытание – изучение, оценка фармакологического средства по решению уполномоченного на то органа в специальных клиниках с целью выяснения эффективности, безопасности, выбора доз и схем лечения данным средством.

Клиренс (от англ. clearance) – означает очищение, определяется способностью организма элиминировать (удалять) ЛП за единицу времени, а также другие эндо- и экзогенные вещества; выражается в объемных единицах (л/мин, мл/мин).

Коагулянты – кровоостанавливающие средства, усиливающие процессы свертывания крови (тромбин, фибриноген).

Комбинированные ЛС – большая группа фармакологических или лекарственных средств, содержащих в одной ЛФ не менее двух действующих веществ.

Компартмент (камера фармакокинетической модели) – совокупность тканей и биологических жидкостей, которые кинетически однородны (водная фаза плазмы крови и межклеточная жидкость).

Комплементарность – взаимное соответствие в строении двух молекул, обеспечивающее их взаимодействие.

Контроль качества – все меры, направленные на обеспечение однородности выпускаемых серий (лотов) ЛС, отвечающих установленным спецификациям в отношении подлинности, количественного содержания, чистоты и других характеристик.

Контроль ЛС – государственная система мероприятий, направленная на обеспечение эффективности, безопасности применения и надлежащего качества ЛС.

Концепция дефекта (вреда) – определяет ответственность производителей ЛС, самих ЛС, назначивших их врача или самого больного за вред от воздействия ЛС.

Коронародилататоры (коронаролатитики, коронарорасширяющие средства, антиангинальные) – ЛС, улучшающие кровоснабжение миокарда за счет расширения венечных артерий (нитроглицерин, папаверина гидрохлорид, эуфиллин).

Кортикостероиды – стероидные гормоны, вырабатываемые корой надпочечников; регулируют обмен веществ, формирование половых признаков, повышают адаптационные резервы организма.

Кровоостанавливающие средства (гемостатики) – ЛС, способствующие остановке кровотечения (викасол, гемостатическая губка, тромбин).

Ксантин – продукт деградации пуринов в организме, обладающий сильным диуретическим действием. Производными ксантина являются некоторые алкалоиды, используемые в качестве ЛС (кофеин, теобромин, теофиллин).

Ксенобиотики – чужеродные для организма химические вещества, в том числе и многие ЛС.

Курареподобные средства – ЛС, блокирующие передачу нервных импульсов с двигательных нервов на скелетную мускулатуру, миорелаксирующие ее (миорелаксин, тубокурарин, дитилин).

Ламеллы – ЛФ, представляющая собой тонкие пластинки, отливаемые из смеси желатина, глицерина и ЛС.

Лекарственная пропись (рецепт) – наряду с формализованными параметрами содержит элементы рациональности, разумности, компетентности и профессионализма врача по подбору ЛВ, их химической, физической, фармакологической совместимости в избранной ЛФ; различаются рецептурные, фармакопейные, магистральные, мануальные, экстенпоральные и др.

Лекарственная устойчивость – природная или приобретенная способность возбудителя болезни сохранять жизнеспособность при воздействии на него ЛС (антибиотикорезистентность).

Лекарственная форма – форма, в которой ЛС назначают больному; в зависимости от консистенции различают жидкие (растворы, отвары); мягкие (мази, пасты) и твердые (порошки, драже, таблетки). Ингаляционная ЛФ – для введения ЛС в организм через дыхательные пути посредством ингаляции в виде пара, газа или аэрозоля. Парентеральная ЛФ – для введения ЛС в организм, минуя пищеварительный канал (внутривенно, внутримышечно и подкожно), а также на кожу, слизистые оболочки и т. д. Энтеральная ЛФ – для введения ЛС в организм через пищеварительный тракт. ЛФ могут быть обычной продолжительности действия или пролон-

гированные, которые создаются путем присоединения их к полимерам или биополимерам. Депо-формы могут вводиться инъекционно, откуда они медленно, в течение нескольких часов, суток поступают в системное кровообращение.

Лекарственные формы для инъекций – водные и масляные растворы, суспензии, эмульсии, а также стерильные порошки и таблетки, которые растворяют в стерильном растворителе *ex tempore*.

Лектины – не являющиеся антителами белки растительного происхождения, которые обладают специфической, сходной с антителами способностью связываться с углеводами.

Либерины (рилизинг-гормоны) – нейрогормоны, секретируемые нейронами гипоталамуса и стимулирующие выделение, например, тропных гормонов гипофиза.

Лиганды – молекулы или ионы, которые связываются с белком, координируются центральным атомом (ионом) комплексообразователя.

Лизосома – окруженная мембраной органелла в цитоплазме эукариотических клеток, содержащая большое число гидролитических ферментов; важной функцией является разрушение биологических макромолекул, в том числе ЛС.

Линименты – недозированная ЛФ для наружного применения в виде густой жидкости или студнеобразной массы, плавящейся при температуре тела.

Липофильность – свойство вещества интенсивно взаимодействовать с жидкой средой (растворяться, смачиваться); ее наличие обуславливает способность веществ, ЛС проникать в клетку.

Липопротеин – сложный белок, содержащий липид или группу липидов; находится преимущественно в биологических мембранах и участвует в транспорте веществ и ЛС через них.

Липосомы – искусственно получаемые для приготовления транспортных форм ЛС сферические частицы диаметром менее 10 мкм, образованные из бимолекулярного слоя фосфолипидов.

Липотропные вещества – соединения (холин, метионин, лецитины, казеины и ЛС на их основе), обладающие способностью предотвращать или задерживать жировую инфильтрацию печени.

Липофильный – способный растворяться в жирах.

Литолитические средства – ЛС, способствующие растворению конкрементов (ортосифон и др.).

Лосьоны – жидкая ЛФ для нанесения на кожу; содержат охлаждающие, антисептические, фотосенсибилизирующие и другие вещества.

Мази – мягкие, недозированные ЛФ, с вязкой консистенцией, способные образовывать на поверхности кожи и слизистых оболочек сплошную защитную пленку; для наружного применения.

Магистральный – приготовленный в аптеке по рецепту врача (фармац.).

Макрофагов система – совокупность клеток селезенки, печени, костного мозга, лимфатических узлов и др., обладающих активной подвижностью и выраженной способностью к фагоцитозу бактерий, детрита, экссудата.

Мануал – в ряде стран мира сборник прописей ЛС, ЛФ, фармацевтических (галеновых) препаратов и других технических продуктов и материалов, используемых в практике, но не вошедших в фармакопейные издания.

Маточные средства – ЛС, стимулирующие сократительную активность миомерия (окситоцин, эргометрин и др.).

Медиатор аллергической реакции – общее название БАВ – посредников (гистамин, ацетилхолин, серотонин, кинины и др.), образующихся или высвобождающихся при повторном контакте организма с алергизирующим фактором.

Медиатор нервных импульсов – низкомолекулярное соединение (обычно азотсодержащее), секретируемое окончанием нейрона и связывающееся со следующим нейроном или исполнительным органом; служит для передачи нервных импульсов.

Медиаторы клеточного иммунитета (лимфокины) – общее название БАВ, образуемых клетками, участвующими в реализации клеточного иммунитета (Т-лимфоциты и др.), при контакте с антигеном.

Мембранный транспорт ЛС – разновидность мембранного транспорта. Различаются: *простая диффузия* – транспорт через биологические мембраны, обусловленная физическими закономерностями диффузии веществ через полупроницаемые мембраны, т. е. по градиенту концентрации (аспирин, барбитураты); *облегченная диффузия* – транспорт веществ через биологические мембраны с участием молекул специфических переносчиков (глюкоза, витамины); *активный транспорт* (имипрамин, диазепам); *пиноцитоз* (пиримидиновые средства, нейропептиды).

Местно-анестезирующие средства – вещества, которые на месте приложения устраняют болевое, температурное и другие виды восприятия (новокаин, лидокаин, тримекаин).

Метаболизм – обмен веществ и энергии, включающий процессы ассимиляции и диссимиляции; полная совокупность катализируемых ферментами превращений органических молекул питательных веществ, ксенобиотиков и ЛВ в живых клетках.

Механизмы действия ЛС – большинство ЛС оказывает действие через ферменты, клеточные мембраны или другие специальные функциональные компоненты клетки. Именно после того как ЛС

клеточного уровня вступает во взаимодействие с функциональными компонентами клетки и наступает собственно действие ЛС, возникает характерная для него серия биохимических и физиологических изменений (эффект ЛС).

Микродраже – твердая дозированная ЛФ диаметром 30–50 мкм для внутреннего применения.

Микрокапсулирование – заключение в оболочку незначительного количества ЛВ с целью разделения реагирующих между собой компонентов сложных ЛС (нитроглицерина, витамины).

Микроэлементы (биотики) – химические элементы, необходимые организму лишь в следовых количествах; в тканях человека обнаружено около 80 элементов периодической системы, более 60 из них относятся к числу микроэлементов.

Микстура – жидкая ЛФ для внутреннего и наружного применения, представляющая собой смесь различных ингредиентов, растворенных или находящихся во взвешенном состоянии в жидкости.

Минералокортикоиды – гормоны коры надпочечников, регулирующие процессы всасывания, распределения, превращения и элиминации из организма неорганических соединений (натрия, калия, хлора, магния, кальция и др.) при менее выраженном влиянии на углеводный и белковый обмен (альдостерон).

Миорелаксанты – вещества, вызывающие расслабление скелетной мускулатуры. По локализации действия они подразделяются на *периферические*, или *курареподобные*, средства, действующие в области Н-холинореактивных систем соматической мускулатуры, например дитилин (недеполяризующие), тубокурарин (деполяризующие) и *центральные*, расслабляющие мускулатуру за счет центральных эффектов, например мепротан.

Миотические средства – ЛС, вызывающие сужение зрачка (пилокарпин, физостигмин, галантамин).

Мочегонные средства (диуретики) – ЛС, вызывающие увеличение выведения из организма мочи и уменьшение содержания жидкости в тканях и серозных полостях организма (диакарб, дихлотиазид, фуросемид, спиронолактон). Диуретики делят в основном на три группы: *сальуретики*, *калийсберегающие* и *осмотические*.

Мукополисахариды – высокомолекулярные соединения (глюкозаминогликаны), состоящие из связанных с белком гексозаминов и гексуриновых кислот; участвуют в процессах оплодотворения, размножения, роста, регенерации, транспорта веществ; являются основным компонентом слизистых выделений и соединительной ткани.

Мукопротеины (протеогликаны) – сложные белки, содержащие кислый мукополисахарид.

Мягчительные средства – лекарственные основы или средства из жиров и жироподобных веществ (вазелин, ланолин, спермацет, глицерин и др.) для приготовления мазей, паст, линиментов, глобул, взвесей нерастворимых веществ для парентерального введения.

Наполнитель (или *разбавитель*) – вещество, не обладающее фармакологической активностью, но необходимое для создания ЛФ.

Наркотическое ЛС – средство, включенное в официальный список наркотиков, который утверждается Комитетом по контролю наркотиков и психотропных средств (морфин, фентанил и др.), а также группа препаратов для наркоза (эфир для наркоза, закись азота, фторотан).

Настой – жидкая ЛФ водного извлечения из лекарственного растительного сырья или водный раствор экстрактов, специально приготовленных для этой цели (настой ортосифона и др.).

Настойка – официальная жидкая ЛФ, представляющая спиртовое, спиртоводное, спиртоэфирное извлечение из растительного сырья и содержащее экстрагирующее вещество (настойка элеутерококка и др.).

Нейролептики (*нейролептические, антипсихотические средства, большие транквилизаторы, или атарактики*) – вещества, оказывающие терапевтический эффект при психозах и других психических расстройствах; эти вещества оказывают также определенное неврологическое действие (галоперидол, аминазин).

Нейропептиды – пептиды с БА (энкефалины, эндорфины, ангиотензин и др.), воздействующие на функцию центральной и периферической нервной систем, а также влияющие на функции сердечно-сосудистой, дыхательной систем, ЖКТ и др.

Нейротропные средства – ЛС, обладающие сродством и избирательностью действия на нервную ткань, центральную и периферическую нервную системы.

Непатентованное название ЛС – используется в официальных фармакопеях разных стран (пропранолол, но не индерал, обзидан). ВОЗ рекомендует около 5 тыс. таких названий как унифицированную номенклатуру для всех стран мира.

Несовместимость ЛС – нерациональное применение двух и более ЛС. Различают несовместимость *химическую* или *фармацевтическую* (в шприце, таблетке, кровеносном сосуде); *фармакокинетическую*, когда имеется влияние одного ЛС на всасывание, биотрансформацию, элиминацию другого; *фармакодинамическую*, когда неблагоприятное взаимодействие происходит на уровне рецептора, ткани, органа, организма. Несовместимость определяет

значительную часть *полипрагмазий* – комбинированных применений ЛС, результатом которых может быть повышение нарушенной активности других ЛС (бутадиион – дикумарины, сульфаниламиды, оральные антибиотики и др.). Полипрагмазия создает условия для поливалентной и групповой сенсibilизации, перекрестной сверхчувствительности. Основной причиной фармакодинамической несовместимости ЛС служит полный антагонизм.

Никотинамидные нуклеотиды (НАД, НАДФ) – содержащие никотинамид коферменты, выполняющие роль переносчиков атомов водорода и электронов в некоторых окислительно-восстановительных реакциях.

Нозология – учение о болезнях и их классификации.

Номенклатура ЛС – идентификация средства с помощью единого международного наименования. Программа стандартизации номенклатуры ВОЗ включает около 5 тыс. веществ.

Нормативно-технические требования – документ, содержащий физико-химические, химические, биологические показатели и количество действующего вещества в фармакологическом средстве.

Нормотимики – ЛС, способные регулировать, выравнивать настроение как патологически повышенное, так и пониженное, а также предупреждающие аффективные приступы при фазно- и периодически протекающих психозах (препараты лития).

Обволакивающие средства – ЛС, содержащие вещества, образующие с водой эмульсии и коллоидные растворы, защищающие ткани от раздражающего действия физических и химических факторов при лечении желудочно-кишечных и иных заболеваний (крахмал, белая глина).

Облатка – крахмальная капсула (фармац.).

Опиатные рецепторы – специализированные липопротеидные участки в мембранах нейронов, воспринимающие болевые импульсы, с высоким стереоспецифическим сродством к наркотическим анальгетикам; рецепторные образования в центральной и периферической нервной системе, некоторых тканях, с которыми образуют связь эндорфины, энкефалины, морфин и другие *опиаты*.

Опиаты – химические вещества и ЛС, образующие связь с опиатными рецепторами; эндопептиды, способные образовать связь с опиатными рецепторами в организме человека и оказывать анальгезирующее действие, называются эндорфинами, энкефалинами и др.

Орган-мишень – пул клеток, ткань, орган, в которых локализируются рецепторы, ответственные за проявление специфического действия молекул ЛВ, взаимодействующего с ними.

Органотерапия – применение ЛВ животного происхождения, полученных из органов, тканей и жидкостей животных и человека (гормональные препараты, стекловидное тело, церебролизин и др.) в лечебных целях.

Отвар – водное извлечение из грубого лекарственного растительного сырья; жидкая ЛФ; получают из корней, корневищ, клубней, коры и другого сырья.

Отхаркивающие средства – ЛС растительного и синтетического происхождения, способствующие удалению мокроты из легочных путей; выделяют *секретомоторные* – рефлекторного и резорбтивного действия, *мукалитические* (бронхосекретолитические).

Пассивная диффузия – явление распределения молекул ЛВ среди молекул жидкости или других веществ (в водной фазе плазмы крови или липидов), из которых состоят клеточные мембраны.

Паста – тестообразная разновидность мази с содержанием не менее 25 % порошкообразных веществ; различают *профилактическую*, *зубную*, *стоматологическую*.

Пастилки – используемая за рубежом официальная ЛФ твердой массы, обычно плоской формы.

Патентованные названия ЛС – являются собственностью фирм, которые продают ЛС, хотя и не обязательно могут быть их производителями.

Патогенез – механизм развития конкретной болезни, патологического процесса или состояния, а также учение об общих закономерностях развития, течения и исхода болезней.

Пилюля – пероральная твердая дозированная ЛФ в виде шарика (масса 0,1–0,5 г), приготовленная из однородной массы.

Пластырь – ЛФ в виде пластичной массы, способной размягчаться при температуре тела и прилипать к коже, часто нанесенная на плоский носитель (пластырь бактерицидный).

Побочное действие ЛС – проявление осложнений лекарственной терапии; определяется токсическими, аллергическими эффектами, биологически вредным действием ЛС; классифицируется следующим образом: абсолютная и относительная передозировка; непереносимость или повышенная чувствительность; прямые побочные явления, вызванные непосредственным фармакологическим воздействием; идиосинкразия (врожденная сверхчувствительность); аллергически гиперергические реакции (приобретенная сверхчувствительность); выделяют специфические и неспецифические побочные эффекты.

Присыпки – недозированные мельчайшие порошки для наружного применения, состоящие из талька, крахмала и т. п.

Пролекарство – термин, означающий вещество с видоизмененным по сравнению с основным ЛВ химическим строением, которое в организме практически в эквивалентных количествах спонтанно или под влиянием ферментов превращается в активное ЛС с характерным для него фармакологическим действием.

Простагландины – класс жирорастворимых гормоноподобных регуляторных молекул, являющихся производными арахидоновой, линолевой, линоленовой кислот и других полиненасыщенных высших жирных кислот, вырабатываемых клетками различных органов и тканей; через них реализуются эффекты противовоспалительных, антигистаминных, ненаркотических анальгетиков. Используются в качестве ЛС.

Простой слепой метод – применяется при оценке фармакологических, лекарственных средств, когда больной не знает, а проводящий испытание врач знает, какое ЛС (или плацебо) получает больной.

Противоалкогольные средства – ЛС, применяемые для лечения и профилактики хронического алкоголизма (тетурам, циаמיד, апоморфин).

Противоатеросклеротические средства – ЛС, применяемые в комплексном лечении атеросклероза (гипохолестеринемические средства).

Противовирусные средства – ЛС, вызывающие гибель вирусов или угнетающие их продукцию и развитие (оксолин, метисазон).

Противогрибковые антибиотики – антибиотики, являющиеся в основном продуктом жизнедеятельности лучистых грибков (актиномицетов) и относящиеся к полиеновой группе. Обладают химиотерапевтической активностью в отношении патогенных дрожжеподобных грибов, дерматомицетов. Назначаются для лечения кандидозов и с профилактической целью при длительном применении антибиотиков (пенициллины, тетрациклины, левомицетин).

Противомикробные средства – вещества различной химической структуры, используемые для воздействия на микрофлору окружающей среды или микрофлору, поражающую кожные покровы, слизистые оболочки, а также организм в целом; обладающие бактериостатическим и бактерицидным действием.

Противоопухолевые средства – ЛС, применяемые для лечения новообразований, злокачественных опухолей (допан, фотрин).

Противоотечные средства – ЛС, уменьшающие или снимающие отеки (маннит, мочеви́на, ортосифон).

Противосудорожные средства – вещества, снижающие возбудимость моторных зон коры головного мозга, вызывающие торможение

передачи импульсов в синапсах головного и спинного мозга, уменьшение постсинаптических потенциалов (дифенин, вальпроат).

Психоактиваторы – собирательное название психостимуляторов, психоаналептиков, психотоников; ЛС, селективно или избирательно стимулирующие психическую деятельность, временно повышая работоспособность, уменьшая чувство усталости и сонливости, улучшая настроение.

Психоаналептические средства – вещества, обладающие возбуждающим, активизирующим, энергизирующим действием на психические функции (кофеин).

Психодизлептики (галлюциногены, психозомиметики, психотомиметики) – вещества, вызывающие у здоровых людей нарушение психики в форме зрительных и слуховых галлюцинаций, бредовых идей (диэтиламид лизергиновой кислоты, диметилтриптамин, мескалин, атропин).

Психостимуляторы – вещества, которые повышают уровень бодрствования и мотивации, снижают сонливость и усталость, улучшают умственную и физическую работоспособность (фенамин, индопан).

Психотропные средства – вещества, оказывающие влияние на психические функции, поведение или жизненный опыт (антидепрессанты, транквилизаторы, нейролептики, ноотропы и др.).

Радиозащитные средства (противолучевые средства, радиопротекторы) – средства, повышающие устойчивость организма к действию радиации и применяемые профилактически для снижения тяжести радиационных поражений (мексамин, меркамин, цистамин).

Радиопротектор – средство, способное в процессе реализации радиобиологического эффекта снизить лучевое поражение клеток и тканей организма. Действие радиопротектора оценивается по фактору уменьшения дозы ($ФУД = 1,2-1,5$).

Раствор – жидкая универсальная среда, а также ЛФ, образованная растворением одного или нескольких ЛВ; однофазная гомогенная система с молекулярной или ионной степенью дисперсности; предназначен для инъекционного, перорального или наружного применения.

Рвотные средства (эметики) – ЛС, вызывающие рвоту; подразделяются на *центральные* (за счет избирательного возбуждения триггерных зон рвотного центра), *рефлекторные* (раздражением нервных окончаний слизистой оболочки желудка).

Регистрация ЛС – официальная оценка данных, подтверждающих безопасность, эффективность, преимущества ЛС и определе-

ние показаний для применения; осуществляется Фармакологическим, Фармакопейным комитетам и национальными ведомствами страны на основе соответствующих разрешений.

Рекомбинация – соединение генов, группы генов или частей генов в результате биологического процесса или в ходе лабораторного манипулирования, приводящее к новым комбинациям генов. Она является основой получения вакцин и других ЛС (ДНК-рекомбинантная вакцина против вируса гепатита В).

Рентгеноконтрастные вещества – вещества, обладающие иным по сравнению с тканями организма коэффициентом поглощения рентгеновского излучения; применяются при рентгенологических исследованиях путем введения их в полости или ткани для усиления контрастности рентгеновского изображения (иодлипол, уротраст).

Рефлекторное действие ЛС – действие ЛС, обусловленное раздражением рефлексогенных зон (раствор аммиака водный, дыхательные аналептики).

Рецептор взаимодействия – взаимное сочленение молекул ЛВ и рецептора, при котором наступают различные изменения в этих молекулах. Изменение конформации этих молекул повышает (ослабляет) реактивность медиаторов или ЛВ, обеспечивая соответствующий лекарственный эффект.

Рецептор гормона – специфический участок на поверхности клетки или внутри нее, связывающий гормон.

Рецепторные группы (места) – химические группы, чаще белковые молекулы, на мембранах или внутри клеток, связывающиеся с ЛС и ответственные за развитие фармакодинамического эффекта.

Рецепторы – специализированные чувствительные образования, воспринимающие различные раздражения из внешней (*экстерорецепторы*) или внутренней (*интерорецепторы*) среды организма и преобразующие их в нервные (электромагнитные) импульсы. Рецепторами называются также участки клетки на пре- или постсинаптической мембране исполнительного органа, тропные к действию медиатора (холинорецепторы).

Рецепторы вторичные – белки плазмы и клеточные белки, ферменты, участвующие в биотрансформации и транспорте ЛС, которые связываются с ними, но не вызывают фармакологического действия; их также называют «молчаливыми рецепторами» или местами хранения.

Седативные средства – вещества, оказывающие общее успокаивающее действие на ЦНС без заметного нарушения ее нормальных функций (бромиды, валериана).

Сердечно-сосудистые средства – общее название средств, применяемых при заболеваниях сердца и сосудов (кардиотонические, противоритмические, гипотензивные, салуретические, антиангинальные).

Сердечные гликозиды – группа ЛС растительного происхождения, оказывающих избирательное кардиотоническое действие и применяемых для лечения сердечной недостаточности. К растениям, содержащим сердечные гликозиды, относятся наперстянка, горичвет, ландыш, олеандр, джут, морозник. Обладают седативным, диуретическим и другими эффектами.

Симпатолитические средства (симпатолитики) – ЛС, нарушающие синтез, утилизацию, транспорт, выделение медиатора, передачу нервных импульсов в адренергических синапсах на уровне пресинаптической мембраны (октадин, резерпин, орнид).

Синергизм аддитивный, при котором часто происходит линейное сложение, суммирование эффектов (аспирин + анальгин); *потенцированный*, при котором конечный эффект становится значительным и превышает сумму эффектов комбинации ЛВ (нейролептаналгезия, антидепраналгезия). Синергизм второго типа возникает, если препараты влияют на различные рецепторы организма.

Синтетические реакции биотрансформации ЛВ – образование конъюгатов (комплексов) молекул ЛВ с органическими и неорганическими сульфатами, углеводами (глюкуроновой кислотой и аминокислотами).

Слабительные средства – ЛС, способные активировать двигательную функцию кишечника и его опорожнение; по механизму действия различают: раздражающие рецепторный аппарат толстого кишечника; увеличивающие объем и разжижающие кишечное содержимое; способствующие размягчению кишечных масс. Выделяют также средства, действующие на моторику толстого и тонкого кишечника в отдельности, а также на все отделы кишечника (солевые слабительные).

Снотворные средства – ЛС, применяемые с целью облегчения наступления сна и обеспечения его нормальной продолжительности; различают по химической принадлежности, характеру и срокам действия; некоторые из них обладают противосудорожной активностью. Многие снотворные средства относятся к Б-списку (фенобарбитал).

Сосудосуживающие средства – ЛС, повышающие сосудистый тонус и вызывающие гипертензивный эффект. Делятся на *центральные* (стимуляторы ЦНС – кофеин, коразол, камфора) и *периферического действия* (адреномиметики – норадrenalин, эфедрин, фенамин; гормональные – питуитрин, гипертензин, серотонин, гидро-

кортизон; а также маточные, кровоостанавливающие, вяжущие средства, соли тяжелых металлов и др.).

Спектр действия ЛС – диапазон фармакологических эффектов, которые может вызывать ЛС, или многообразие патологических процессов или возбудителей болезней, на которые оно может эффективно влиять.

Спецификации качества – набор норм, методов анализа для оценки целостности ЛС и ЛФ, а также исходного сырья.

Средняя летальная доза (LD₅₀) – доза, вызывающая гибель 50 % экспериментальных животных одной популяции.

Средняя токсическая доза (TD₅₀) – доза, вызывающая токсический эффект у 50 % экспериментальных животных; экстраполируется на людей.

Средняя токсическая концентрация (CD₅₀) – концентрация ЛП, вызывающая токсический эффект у 50 % экспериментальных животных или у людей.

Средняя эффективная доза (ED₅₀) – доза, вызывающая эффект у 50 % экспериментальных животных или у людей.

Срок годности – время хранения ЛП, в течение которого он сохраняет физико-химические, фармакологические и терапевтические свойства без изменений или при условии соблюдения условий хранения в установленных для него пределах. При реализации ЛС требуется не менее 80 % срока годности.

Стабильность – способность ЛС в виде его конкретной ЛФ сохранять физико-химические и фармакологические свойства в течение установленного периода времени с момента выпуска.

Стандартное ЛС – фармакологическое или лекарственное средство с ранее установленными известными фармакодинамическими, фармакокинетическими, фармакотерапевтическими и токсическими свойствами, с которым сравнивается определенное средство в результате доклинических и клинических испытаний с целью оценки биоэквивалентности.

Стимуляторы биогенные – природные вещества различной химической природы, оказывающие стимулирующее влияние на обмен веществ, трофику, регенерацию, адаптационные процессы и т. д.

Стимуляторы лейкопоэза – средства, непосредственно влияющие на костный мозг или на центральную регуляцию кроветворения и повышающие продукцию лейкоцитов (метацил, пентоксил, триметидон).

Стимуляторы нервной системы – собирательное название неизбирательных (кофеин, коразол и др.) и избирательных (психостимуляторы, антидепрессанты и др.) средств, повышающих возбудимость и восстанавливающих функции ЦНС.

Суппозитории – твердая при комнатной температуре и расплавляющаяся или растворяющаяся при температуре тела дозированная ЛФ (вагинальные, ректальные, палочки).

Суспензии – жидкие ЛФ в виде дисперсных систем крупных частиц, взвешенных в жидкости.

Таблетка – дозированная твердая ЛФ, получаемая прессованием одного или нескольких ЛВ и ВВ (сахар, глюкоза); предназначена для внутреннего, наружного, инъекционного, сублингвального, подкожного, имплантационного применения.

Терапевтическая эквивалентность – отражает одинаковый терапевтический результат разных ЛС в клинических исследованиях. Если ЛС химически эквивалентны, но биологически или терапевтически неэквивалентны, то говорят, что они отличаются по биосвоемости, биодоступности.

Терапевтический индекс (ТИ) – отношение минимальной эффективной к минимальной токсической концентрации препарата; указывает на границы безопасности или селективности действия ЛС, а именно на отношение нежелательного эффекта к желаемому. В эксперименте ТИ определяется как отношение медианы средней летальной дозы LD_{50} к медиане средней эффективной дозы ED_{50} . В клинике ТИ определяют как отношение медианы среднего токсического эффекта TE_{50} к медиане средней эффективной дозы ED_{50} .

Тератогенное действие – способность физических, химических или биологических факторов (ЛС, ионизирующего излучения, ядов, вирусов) вызывать нарушения процесса эмбриогенеза, приводящие к аномалии развития, уродствам.

Тиреостатические средства – средства, подавляющие образование гормонов щитовидной железы; применяются при тиреотоксикозе, некоторых видах лучевой болезни.

Токолитики – ЛС, расслабляющие мускулатуру матки (партусистен, ритодрин и др.).

Токсичность – параметры веществ или ЛС, способных при попадании в организм человека или животного в определенных количествах, обычно превышающих лечебные, вызывать их отравление или гибель; различают *острую* – когда введенное в однократной или многократных дозах в течение 24 часов вещество нарушает функции, морфологическую картину органов, гибель животных; *подострую* – функциональные и морфологические нарушения, появляющиеся у животных после введения веществ в течение 2–12 недель; *хроническую* – нарушения у экспериментальных животных при применении веществ от 6 до 12–18 месяцев.

Толерантность – гипореактивность, связанная с предшествующим приемом лекарства; приобретенная или природная толерант-

ность, связанная с повышенным метаболизмом, индукцией ферментов; способность организма переносить воздействие определенного ЛВ или яда без развития соответствующего терапевтического или токсического эффекта; существует перекрестная толерантность между близкими ЛС.

Тонизирующие средства – группа ЛС, возбуждающих ЦНС и используемых для профилактики и лечения состояний, которые связаны с угнетением ее деятельности; повышают умственную и физическую работоспособность.

Транквилизаторы (анксиолитические седативные средства) – вещества, которые снижают патологическую тревогу, напряжение и возбуждение, не оказывая терапевтического эффекта на нарушения процессов познания или восприятия. Эти вещества обычно повышают порог судорог, не вызывая вегетативных или экстрапирамидных эффектов, и часто способны вызывать зависимость; применяются при неврологических расстройствах (элиниум, диазепам).

Фагоцитоз – процесс активного захватывания и поглощения микроорганизмов (бактерий, грибов и т. д.), разрушенных клеток и инородных частиц особыми клетками, макрофагами и клетками ретикулоэндотелиальной системы; гистамин его повышает, а кортикостероиды, антигистаминные (димедрол, терфенадин и др.) – снижают.

Фармакогнозия – раздел фармацевтической химии о лекарственных растениях и сырье растительного происхождения, продуктах его первичной переработки и отдельных видах животного лекарственного сырья.

Фармакологическая активность – комплекс проявлений, эффектов в организме, вызываемых проникновением одного или ряда ЛС, используемых для поддержания должного уровня жизнедеятельности, а также для диагностики, лечения и профилактики заболеваний.

Фармакопейная статья (ФС) – нормативно-технический документ, формализующий требования к качеству ЛС или лекарственно-го растительного сырья; является государственным стандартом.

Фармакопейная статья временная (ВФС) – фармакопейная статья, утвержденная на ограниченный срок, до утверждения ФС.

Фармация – система научных знаний и практической деятельности, направленная на изыскание, изготовление, стандартизацию, исследование, хранение и отпуск ЛС. Является научной основой управления, экономики и организации фармацевтической службы. Включает фармакогнозию, фармацевтическую химию, технологию

лекарственных средств и галеновых препаратов, организацию и экономику, лицензирование фармацевтической деятельности.

Ферментные средства – ЛП, действующим началом которых являются ферменты (ацидинпепсин, хемотрипсин, гиалуронидаза).

Фибринолитические средства – ЛС, способствующие растворению кровяного сгустка; применяются для лечения болезней, сопровождающихся тромбозом (фибринолизин, стрептокиназа, стрептодеказа).

Физиологические растворы – общее название изотонических водных растворов, близких к сыворотке крови не только по осмотическому давлению, но и по реакции среды, солевому составу и буферным свойствам. Используются в качестве ЛС (раствор 0,9 % натрия хлорида, раствор Рингера и др.).

Фитонцидные препараты – средства бактерицидные, фунгицидные и протистоцидные, содержащие фитонциды (настойка чеснока, новоиманин, листья эвкалипта и др.) и обладающие антибактериальными, противогрибковыми и противовирусными свойствами; ускоряют процессы регенерации, оказывают иммуностимулирующее действие.

Фотосенсибилизирующие средства – ЛС, повышающие чувствительность кожи к воздействию ультрафиолетового излучения и стимулирующие образование в ней меланина. Применяют при витилиго и гнездной алопеции (бероксан, мелагенин, псорален, пувален).

Фунгициды – вещества и ЛС, способные останавливать рост и деление грибов возбудителей микозов.

Холелитолитические средства – ЛС, увеличивающие гидрофильность желчи, препятствующие выпадению ее компонентов в осадок внутри желчных протоков и пузыря, способствующие растворению желчных камней.

Холеретики – желчегонные средства, стимулирующие образование желчи и желчных кислот (аллохол, кукурузные рыльца, оксафенамид, циквалон, никодин).

Холеспазмолитики – ЛС, вызывающие расслабление тонуса желчных путей (М-холинолитики, нитросорбид, теofilлин и др.). Применяются при дискинезии желчных путей с болевыми ощущениями в комплексе с другими ЛП.

Холинергические средства – препараты, блокирующие или облегчающие передачу импульсов в холинергических синапсах центральной и периферической нервной систем.

Холиноблокирующие средства (холинолитики, холинонегативные) – препараты, препятствующие взаимодействию медиато-

ров (ацетилхолина) с холинорецепторами, тем самым блокируя передачу нервного импульса в холинергических синапсах. К ним относятся антипаркинсонические средства, ганглиоблокаторы, миорелаксанты, средства профилактики болезней движения (морской, авиационной, космической) и др. Выделяют *м-холиноблокаторы* – средства, препятствующие взаимодействию медиаторов с м-холинорецепторами (атропин, скополамин, платифиллин); *н-холиноблокаторы* – средства, препятствующие взаимодействию медиаторов с н-холинорецепторами (бензогексоний, димеколин).

Холиномиметические средства (холиномиметики, холинопозитивные) – средства с различным механизмом действия, вызывающие прямое или косвенное возбуждение холинорецепторов, имитирующие действие ацетилхолина. Делятся на *м-холиномиметики* (пилокарпин, карбохолин); *н-холиномиметики* (лобелин, цититон) и *смешанного действия*.

Холинорецепторы (холинореактивные системы, структуры) – специализированные биохимические части клеток, преобразующие энергию взаимодействия с ацетилхолином в энергию специфических эффектов генерации нервного импульса, мышечного сокращения. *М-холинорецепторы* – чувствительные к ацетилхолину и мускарину (постсинаптические мембраны клеток эффекторных органов в зоне окончаний постганглионарных парасимпатических волокон, нервов, иннервирующих потовые железы, ЦНС); *н-холинорецепторы* – чувствительные к ацетилхолину и малым дозам никотина в постсинаптических мембранах ганглионарных клеток, в зоне окончаний всех преганглионарных волокон, в нервно-мышечных синапсах, а также в мозговой части надпочечников и синокаротидной зоне.

Цитостатические средства (цитостатики) – ЛС, останавливающие рост и деление клеток; используются главным образом для лечения новообразований.

Цитотоксические средства – ЛС, повреждающие клетки, вплоть до их гибели; используются для лечения злокачественных новообразований.

Шизонтоцидные средства (шизонтоциды) – противомаларийные средства, вызывающие гибель шизонтов – возбудителей малярии (акрихин, бигумаль, хиноцид).

Широта терапевтического действия – количественно установленный диапазон действия ЛС от минимальной эффективной до минимальной токсической дозы.

Штамм – выделенная и выращенная культура определенного вида микроорганизмов, характеризующаяся признаками, отличающими ее от других культур того же вида; известны десятки штаммов стафилококков, стрептококков.

Экстракт (вытяжка) – длительно устойчивая ЛФ, представляющая собой концентрированное извлечение из лекарственного растительного сырья (водные или спиртовые); предназначен для внутреннего или наружного применения; существует сухой экстракт – сыпучая масса с содержанием влаги не более 5 %.

Эмульсия – нестойкая жидкая ЛФ, представляющая собой дисперсную систему, состоящую из взаимно нерастворимых жидкостей (вода + бальзамы, масла и т. д.); предназначена для внутреннего, наружного и инъекционного применения.

Эстрогенные средства – ЛС, содержащие природные женские половые гормоны или их синтетические аналоги (эстрон, эстрадиол, синэстрол, диэтилстильбэстрол).

Этиотропный – направленный на причину заболевания, устраняющий или ослабляющий действие вызывающего его фактора.

ЛИТЕРАТУРА

Основная

- Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. / Под ред. Б. Г. Катцунга. СПб., 1998.
- Беликов В. Г.* Фармацевтическая химия. М., 1985.
- Беликов В. Г.* Фармацевтическая химия: В 2 ч. Ч. 1: Общая фармацевтическая химия. М., 1993.
- Лакин К. М., Крылов Ю. Ф.* Биотрансформация лекарственных веществ. М., 1982.
- Логинова Н. В.* Методические указания к семинарским занятиям по курсу «Фармацевтическая химия неорганических лекарственных средств». Мн., 1998.
- Логинова Н. В.* Методические указания к семинарским занятиям по курсу «Фармацевтическая химия». Мн., 1998.
- Маркова И. В., Неженцев М. В.* Фармакология. СПб., 1994.
- Мелентьева Г. А.* Фармацевтическая химия: В 2 т. М., 1976.
- Мелентьева Г. А.* Фармацевтическая химия. М., 1993.
- Овчинников Ю. А.* Биоорганическая химия. М., 1987.
- Сенов П. Л.* Курс фармацевтической химии. М., 1983.
- Солдатенков А. Т., Колядина Н. М., Шендрик И. В.* Основы органической химии лекарственных веществ. М., 2001.
- Теддер Д., Нехватал А., Джубб А.* Промышленная органическая химия. М., 1977.
- Тюкавкина Н. А., Бауков А. Г.* Биоорганическая химия. М., 1991.
- Харкевич Д. А.* Фармакология. М., 1999.

Дополнительная

- Бабилев Ф. В., Андроник И. Я.* Полиморфизм лекарственных веществ / Под ред. А. И. Тенцовой. Ташкент, 1987.
- Балткайс Я. Я., Фатеев В. А.* Взаимодействие лекарственных веществ (фармацевтические аспекты). М., 1991.
- Барковский Е. В., Ткачев С. В., Атрахимович Г. Э. и др.* Введение в химию биогенных элементов и химический анализ. Мн., 1997.
- Березов Т. Т., Коровкин Б. Ф.* Биологическая химия. М., 1998.
- Вагнер Г., Кюмстенд Х.* Фармацевтическая химия. Берлин, 1978.
- Государственная Фармакопея СССР. 10-е изд. М., 1968.
- Государственная Фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1. М., 1987.
- Государственная Фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 2. М., 1990.
- Дэйсон Г., Мей П.* Химия синтетических лекарственных веществ. М., 1984.
- Джилкрист Т.* Химия гетероциклических соединений. М., 1996.
- Евстигнеева Р. П.* Тонкий органический синтез. М., 1991.
- Егоров Н. С.* Основы учения об антибиотиках. М., 1986.
- Захаревский А. С., Кузьмицкий Б. Б., Курлович Л. Д.* Фармакология с рецептурой. Мн., 2001.

- Зенько И. В., Бондаренко А. И.* Приготовление и контроль качества экстенпоральных лекарственных форм с элементами самоконтроля. Мн., 1992.
- Кнорре Д. Г., Мызина С. Д.* Биологическая химия. М., 1998.
- Логина Н. В.* Бионеорганическая химия: Комплексы в медицине. Мн., 2000.
- Лукевиц Э., Игнатюк Л.* Гетероциклы на мировом рынке лекарственных средств. Рига, 1992.
- Максютина Н. П.* Методы анализа лекарств. Киев, 1984.
- Машковский М. Д.* Лекарства XX века. М., 1998.
- Мелентьева Г. А., Антонова Л. А.* Фармацевтическая химия. М., 1985.
- Муравьев И. А.* Технология лекарств: В 2 т. М., 1980.
- Муравьев И. А., Козьмин В. Д., Кудрин А. И.* Несовместимость лекарственных веществ. М., 1978.
- Рапопорт С. М.* Медицинская биохимия. М., 1966.
- Рубцов М. В., Байчиков А. Г.* Синтетические химико-фармацевтические препараты. М., 1971.
- Сергеев П. В., Щимановский Н. Л.* Рецепторы физиологически активных веществ. М., 1987.
- Тенцова А. И., Ажгихин И. С.* Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. М., 1974.
- Фармацевтический анализ лекарственных средств / Под общ. ред. В. А. Шаповаловой. Харьков, 1995.
- Яхонтов Л. Н., Глушков Р. Г.* Синтетические лекарственные средства. М., 1983.

Справочники

- Беликов В. Г.* Синтетические и природные лекарственные средства: Краткий справ. М., 1993.
- Булдаков А. С.* Пищевые добавки: Справ. СПб., 1996.
- Волкинд И. В., Гуревич И. Я., Урюпов О. Ю.* Рецептурный справочник для врачей и фармацевтов. Л., 1976.
- Готовые лекарственные формы: Справ.: В 2 кн. Харьков, 1998.
- Гриффиит Х. В.* Новейшие лекарственные средства: В 2 ч. М., 1998.
- Елинов Н. П., Громова Э. Г.* Современные лекарственные препараты. СПб., 2000.
- Зарубежные лекарственные средства, разрешенные к медицинскому применению в Республике Беларусь. Мн., 1994.
- Казаченок Т. Г.* Фармацевтический словарь. Мн., 1991.
- Каркищенко Н. Н.* Клиническая и экологическая фармакология в терминах и понятиях: Тезаурус. М., 1995.
- Лекарства, которые Вы выбираете: Справ. СПб., 1999.
- Машковский М. Д.* Лекарственные средства: В 2 т. М., 2000.
- Основные лекарственные средства: Справ. М., 1994.
- Регистр лекарственных средств России. М., 1997–1998.
- Справочник Видаль. Лекарственные средства в России. М., 1997–2002.
- Справочник фармацевта / Под ред. А. И. Тенцовой. М., 1981.

Сборники вопросов, упражнений и задач

- Лабораторные работы по фармацевтической химии / Под ред. В. Г. Беликова. М., 1989.
- Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. А. П. Арзамасцева. М., 1987.

Дополнительная на иностранных языках

Foye W. O., Lemke T. L., Williams D. A. Principles of medicinal chemistry. Williams and Wilkins, 1995.

Gringauz A. Introduction to medicinal chemistry: how drugs act and why. John Wiley, 1997.

Korolkovas A. Essentials of medicinal chemistry. John Wiley, 1988.

Lednicer D. Strategies for organic drugs. Synthesis and design. John Wiley, 1998.

Lednicer D., Mitscher L. A., Georg G. The organic chemistry of drug synthesis. John Wiley, 1977. Vol. 1; 1980. Vol. 2; 1984. Vol. 3; 1990. Vol. 4; 1995. Vol. 5.

Medicinal chemistry: principles and practice / Ed. F. D. King. Cambridge, 1994.

Patrick G. L. An introduction to medicinal chemistry. Oxford, 1995.

Roth J., Kleeman A., Beisswenger T. Pharmaceutical chemistry. John Wiley, 1988.

Silverman R. B. The organic chemistry of drug design and drug action. San Diego, 1992.

The practice of medicinal chemistry / Ed. C. G. Wermuth. N. Y., 1996.

Uses of Inorganic Chemistry in Medicine / Ed. N. P. Farrell. Springer-Verlag, 1999.

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| Предисловие | 3 |
| Введение | 6 |
| Предмет и содержание фармацевтической химии, ее связь с другими науками | 6 |
| Краткий исторический очерк о развитии фармацевтической химии | 11 |
| Фармацевтическая химия и промышленность в Республике Беларусь ... | 16 |
| Мировой фармацевтический рынок | 18 |
| Основные классификации лекарственных средств | 24 |
| Количество, названия, стоимость, безопасность лекарственных средств.. | 28 |
| Основные направления и перспективы создания лекарственных средств | 32 |
| Источники получения лекарственных средств | 32 |
| Основные направления и этапы поиска лекарственных средств | 35 |
| Некоторые аспекты микробиологического синтеза лекарственных средств | 48 |
| Основные принципы компьютерного поиска и конструирования новых лекарственных средств | 50 |
| Основные понятия фармакокинетики и фармакодинамики | 54 |
| Связь между структурой лекарственных соединений и их воздействием на организм | 62 |
| Зависимость фармакологического действия лекарственных веществ от их физических и химических свойств | 65 |
| Оптическая активность лекарственного вещества и его фармакологический эффект | 66 |
| Общая характеристика концепции биофармации. Фармацевтические факторы | 67 |
| Основные положения и документы, регламентирующие фармацевтическую продукцию | 74 |
| Основные направления современной концепции обеспечения качества лекарственных средств | 74 |
| Государственная система создания и контроля качества лекарственных средств. Государственная Фармакопея и другая нормативно-техническая документация | 79 |
| Общая характеристика основных этапов исследования качества лекарственных средств | 83 |
| Особенности и основные критерии фармацевтического анализа | 83 |
| Общие принципы и методы определения подлинности лекарственных веществ | 84 |
| Способы установления доброкачественности лекарственных средств. | |
| Общие требования к испытаниям на доброкачественность | 88 |
| Классификация лекарственных форм. Общие принципы оценки их качества | 94 |

| | |
|---|-----|
| Стабильность и сроки хранения лекарственных средств | 97 |
| Критерии стабильности лекарственных средств. Влияние условий их получения, хранения, транспортировки на стабильность | 97 |
| Сроки хранения лекарственных средств и регламентирующие их нормативные документы..... | 101 |
| Способы повышения стабильности лекарственных средств | 103 |
| Основные физико-химические аспекты препаративной фармацевтической химии | 109 |
| Общие принципы использования растворителей для получения лекарственных средств..... | 109 |
| Современные представления о закономерностях образования твердой фазы в растворе (общая характеристика)..... | 131 |
| Физико-химические аспекты получения полиморфных модификаций лекарственных веществ. Фармацевтическое значение полиморфизма..... | 161 |
| Физико-химические принципы применения сочетаний компонентов в лекарственных средствах. Несовместимость лекарственных веществ.... | 173 |
| Приложения | 206 |
| 1. Программа курса «Общая фармацевтическая химия» для студентов химического факультета университета специальности G 31 05 01-03 «Химия лекарственных препаратов»..... | 206 |
| 2. Основные термины и понятия фармакологии и медицины (словарь) | 210 |
| Литература | 246 |

Учебное издание

Логинова Наталья Васильевна
Полозов Генрих Иванович

ВВЕДЕНИЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКУЮ ХИМИЮ

Учебное пособие

Редактор *Л. В. Рутковская*
Художник обложки *С. Л. Тимофеева*
Технический редактор *Т. К. Раманович*
Корректор *Г. М. Добыш*
Компьютерная верстка *А. А. Микулевича*

Подписано в печать 28.01.2003. Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Кудряшевская. Печать офсетная. Усл. печ. л. 14,65.
Уч.-изд. л. 15,17. Тираж 140 экз. Зак.

Белорусский государственный университет.
Лицензия ЛВ № 315 от 14.07.98.
220050, Минск, проспект Франциска Скорины, 4.

Отпечатано с оригинала-макета заказчика.
Республиканское унитарное предприятие
«Издательский центр Белорусского государственного университета».
Лицензия ЛП № 461 от 14.08.2001.
220030, Минск, ул. Красноармейская, 6.