

СОДЕРЖАНИЕ

Теоретические основы	4
1. Предмет, история развития и задачи фармацевтической химии. Связь с другими науками.....	4
2. Создание и исследование новых ЛС.....	7
3. Фармацевтическая терминология.....	11
4. Классификация лекарственных веществ.....	13
5. Современные наименования лекарственных средств.....	14
6. Источники и методы получения лекарственных веществ.....	15
7. Критерии качества лекарственных средств.....	16
8. Стандартизация лекарственных средств. Контрольно-разрешительная система обеспечения качества лекарственных средств.....	17
9. Государственная Фармакопея.....	19
10. Фармацевтический и фармакопейный анализ.....	22
10.1. Методы исследования качества лекарственных средств.....	22
10.2. Испытание на чистоту и допустимые пределы примесей.....	25
10.3. Реакции открытия катионов и анионов, входящих в состав неорганических лекарственных веществ.....	27
Практические занятия	35
1. Вводное занятие. Техника безопасности в химической лаборатории. Работа с нормативной документацией, учебниками, практикумами, учебными пособиями кафедры, справочниками, порядок оформления работ.....	35
2. Общие методы определения качества лекарственных средств неорганического происхождения: реакции на подлинность неорганических фармацевтических субстанций по катионам и анионам.....	36
3. Общие методы определения качества лекарственных средств. Определение растворимости, температуры плавления и кипения лекарственных средств.....	37
4. Общие методы определения качества лекарственных средств. Определение кислотности и щелочности, летучих веществ, воды, золы. Использование физико-химических констант в оценке доброкачественности лекарственных средств.....	38
5. Общие методы определения качества лекарственных средств. Испытания на прозрачность, степень мутности, окраску, примеси неорганических ионов. Эталонный и безэталонный способы.....	39
6. Определение качества воды очищенной, воды для инъекций, кислорода, перекисных соединений.....	40
7. Определение качества натрия тиосульфата, натрия метабисульфита, натрия гидрокарбоната, лития карбоната.....	41
8. Определение качества лекарственных средств из группы производных галогенов.....	42
9. Определение качества лекарственных средств из группы соединений кальция, магния, бария, цинка.....	43
10. Определение качества лекарственных средств из группы соединений бора, висмута, алюминия.....	44
11. Определение качества лекарственных средств из группы соединений серебра, меди, железа, платины.....	45
Вопросы для собеседования на зачете	46
Рекомендуемая литература	48
Список использованной литературы	49

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ

Не добыванию золота, а защите здоровья должна служить химия.

(Теофраст Парацельс)

1. ПРЕДМЕТ, ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ И ЗАДАЧИ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ. СВЯЗЬ С ДРУГИМИ НАУКАМИ

Фармацевтическая химия - наука, которая исследует способы получения, строение, физические и химические свойства лекарственных веществ; взаимосвязь между структурой лекарственных веществ и их действием на организм; методы контроля качества лекарств и изменения, происходящие при их хранении.

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

Фармакогнозия - наука, изучающая лекарственные растения, лекарственное сырьё и некоторые продукты растительного и животного происхождения.

Фармацевтическая технология описывает получение лекарственных препаратов и методы их производства, а также перспективы развития новых видов готовых лекарственных форм.

Фармакология — наука, изучающая действие лекарств на организм человека и животных и исследующая взаимосвязь между структурой молекул лекарственных веществ и их действием на организм.

Фармацевтическая химия тесно связана с комплексом медико- биологических наук, так как объектом применения лекарств является организм больного человека. Многообразие применяемых в медицине лекарств требует совместной работы врача и провизора при лечении больного.

Развитие фармацевтической химии невозможно без использования законов таких наук, как физика, математика и химия. Являясь прикладной наукой, фармхимия базируется на теории и законах таких химических наук, как неорганическая, органическая, аналитическая, физическая и коллоидная химия.

Развитие фармацевтической химии тесно связано с историей фармации. В период Возрождения (16 - 17 вв.) на смену алхимии пришла иатрохимия (от греч. «иатрос»- врач).

Иатрохимия - направление в химии и медицине, считавшее главной причиной болезней нарушение химических процессов в организме и признававшее основной задачей химии приготовление лекарств. Ее основатель - Теофраст Парацельс (1493-1541).

Сущность учения Парацельса основывалась на том, что организм человека представляет совокупность химических веществ и недостаток какого-либо из них может вызвать заболевание, поэтому для исцеления Парацельс применял химические соединения различных металлов (ртути, свинца, меди, железа, сурьмы, мышьяка и др.), а также растительные лекарственные средства. Парацельс провёл исследование действия на организм многих веществ минерального и растительного происхождения. Его по праву считают одним из основоположников фармацевтического анализа. Аптеки в 16-17 вв. были центрами по изучению химических веществ, и за 100 лет развития иатрохимии наука обогатилась большим количеством фактов, чем алхимия за 1000 лет.

В период 17-19 вв. расширились рамки химических исследований за пределы иатрохимии, что привело к созданию первых химических заводов и к формированию химической науки. Шведский учёный-фармацевт К. Шееле впервые выделил кислород, открыл хлор, глицерин, ряд органических кислот и др. вещества. Французский фармацевт Л. Воклен открыл хром и бериллий. Фармацевт Б. Куртуа обнаружил йод в морских водорослях. Многие сделал для развития фармацевтического анализа аптекарь Мор. Он впервые применил бюретки, пипетки, аптечные весы, которые носят его имя.

Возникновение фармации в России связано с развитием народной медицины и знахарства. Идеи алхимиков были чужды России, здесь сразу начало развиваться подлинное ремесло по изготовлению лекарств. Первыми ячейками аптечного дела на Руси были зелейные лавки (13-15 вв.). К этому же периоду относится возникновение фармацевтического анализа, так как возникла необходимость в проверке качества лекарств. В 1706 г. в Москве открылась первая медицинская школа, в которой одной из специальных дисциплин была фармацевтическая химия.

Подлинное развитие химической и фармацевтической науки в России связано с именем М.В. Ломоносова. По инициативе М.В. Ломоносова в 1748 г. была создана первая научная химическая лаборатория, а в 1755 г. открыт первый русский университет.

Достойным преемником М.В. Ломоносова был учёный-химик В.М. Севергин (1765-1826). Наибольшее значение для фармации имеют две его книги, изданные в 1800 г.: «Способ испытывать чистоту и неподложность химических произведений лекарственных» и «Способ испытывать минеральные воды». Обе книги являются первыми отечественными руководствами в области исследования и анализа лекарственных веществ. Развитию фармацевтической химии способствовали также работы А.А. Воскресенского, Н.Н. Зинина, Д.И. Менделеева, А.М. Бутлерова.

На рубеже 20 в. в связи с бурным развитием медицины, биологии и химии возникла химиотерапия. Один из создателей химиотерапии - русский врач Д.Л. Романовский. Он

сформулировал в 1891 г. и подтвердил экспериментально основы этой науки, указав, что нужно искать «вещество», которое при введении в заболевший организм окажет наименьший вред последнему и вызовет наибольшее деструктивное действие в патогенном агенте.

Начало новой эры в развитии химио-терапии связано с созданием сульфаниламидных препаратов. Амид сульфаниловой кислоты (сульфаниламид или белый стрептоцид) был впервые синтезирован в 1908 г. Гельмо, но только спустя 27 лет, в 1935 г., венгерский учёный Домагк обнаружил его уникальные лечебные свойства.

Современная химиотерапия располагает огромным арсеналом лекарственных средств, среди которых важнейшее место занимают антибиотики. Впервые открытый в 1928 г. англичанином А. Флемингом антибиотик пенициллин явился родоначальником новых химиотерапевтических средств.

Антибиотики - вещества, продуцируемые микроорганизмами, высшими растениями, животными тканями в процессе их жизнедеятельности и обладающие способностью оказывать на микроорганизмы, простейшие, некоторые вирусы избирательное действие.

В основе действия антибиотиков лежит антибиоз, то есть явление антагонизма микроорганизмов, открытое Л. Пастером в 80-х годах XIXв. Сущность этого явления заключается в том, что одни микроорганизмы выделяют в окружающую среду различные вещества, способные подавлять рост и размножение других микроорганизмов. Открытый А. Флемингом пенициллин был выделен в чистом виде из культуральной жидкости Х.Флори и Дж.Чейн в 1940 г. С этого времени началось бурное развитие исследований в области антибиотиков: в 1942 г. получен грамицидин, в 1944 г. - стрептомицин, в 1951-1954 гг. -канамицины, неомицины и др.

Основными задачами фармацевтической химии являются:

- создание и исследование новых лекарственных средств;
- разработка способов фармацевтического и биофармацевтического анализа;
- изучение изменений, происходящих при хранении лекарственных средств.

2. СОЗДАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ НОВЫХ ЛС

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

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

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

Основные этапы поиска лекарственных веществ

Поиск новых БАВ связан с огромной наукоемкостью работ, длительностью разработки технологии производства, сложностью медико-биологических испытаний и требует больших затрат.

Разработка нового ЛВ включает следующие стадии:

1. Замысел создания нового ЛВ. Он возникает обычно в результате совместной работы ученых двух специальностей: фармакологов и химиков-синтетиков. Уже на этой стадии осуществляется предварительный отбор синтезированных соединений, которые, по мнению специалистов, могут быть потенциально биологически активными веществами.
2. Синтез предварительно отобранных структур. На этой стадии также осуществляется отбор, в результате которого вещества, отличающиеся нестабильностью, невозможностью или чрезмерной трудоемкостью синтеза, дороговизной исходных веществ и т.д., не подвергаются дальнейшему исследованию.
3. Фармакологический скрининг и доклинические испытания. Основной этап, во время которого отсеиваются неперспективные вещества, синтезированные на предыдущем этапе.
4. Клиническая проверка. Ее выполняют только для перспективных БАВ, которые прошли все этапы фармакологического скрининга.
5. Разработка технологии производства нового ЛВ и наиболее рациональной ЛФ.
6. Подготовка нормативной документации, включающей способы контроля качества как самого ЛВ, так и его ЛФ.
7. Внедрение ЛВ в промышленное производство и отработка всех стадий его получения в заводских условиях.

Все эти этапы поиска и освоения производства нового ЛВ тесно связаны между собой. Каждый новый ЛП является итогом совместной работы химиков-специалистов в области синтеза и анализа, а также биологов, биохимиков, технологов, фармакологов и клиницистов. Нередко в этой работе участвует несколько научных учреждений различного профиля.

Основные направления создания новых лекарственных веществ

Научные принципы создания ЛС стали формироваться в начале XX века. До этого их обнаруживали случайно или, используя опыт народной медицины, среди растений. Случайно было обнаружено наркотизирующее действие хлороформа, этанола, закиси азота, снотворное действие барбитуратов, сосудорасширяющий эффект нитратов и т.д. Но уже в конце XIX века ряд ЛВ был создан в результате эмпирического поиска. Исследуя жаропонижающую активность производных анилина, получили ацетанилид и фенацетин, из фенола и салициловой кислоты был получен сложный эфир — фенилсалицилат, проявляющий после гидролиза в кишечнике антисептическое и противовоспалительное действие более «мягкое», чем исходные компоненты и т.д.

Несмотря на то, что в последующие годы все шире стали применять научные подходы создания ЛВ, эмпирический поиск своего значения полностью не потерял. И сейчас продолжают им пользоваться, подвергая скринингу как вновь синтезированные органические соединения, так и продукты природного происхождения, выделенные из растений, грибов, животного сырья. Исходя из рассмотренных предпосылок создания новых ЛВ, можно выделить следующие основные направления в решении этой проблемы.

Выделение и изучение биологически активных веществ (алкалоидов, гормонов, терпенов, гликозидов, сапонинов, кумаринов). Это один из важнейших принципов получения ЛВ, имеющий уже вековую историю. Так были получены кокаин, морфин, хинин, пилокарпин, платифиллин и др.

Химическая модификация структуры известных синтетических и природных ЛВ. Сущность ее заключается в изменении химического строения известного ЛВ с целью получения нового, более активного. Примером может служить модификация структуры природных пенициллинов или цефалоспоринов с целью получения более активных синтетических аналогов. Используется также прием получения структурных аналогов с новой направленностью фармакологического действия. Например, в результате исследования побочного диуретического действия у сульфаниламидов, создан целый ряд диуретических средств, производных сульфонилмочевины.

Воспроизведение биогенных физиологически активных веществ. Получение витаминов, гормонов, ферментов, аминокислот из растительного и животного сырья

сопряжено с рядом трудностей. Основной из них является малое их содержание и сложность выделения. Поэтому более эффективным является разработка способов синтеза этих веществ химическим, микробиологическим, генноинженерным путем. Так получают *Введение фармакофора известного ЛВ в молекулу нового органического соединения*. *Фармакофором* называют фрагмент молекулы, обуславливающий фармакологическую активность ЛВ. Так, например, получение многочисленных противоопухолевых ЛВ было осуществлено путем введения в молекулу дихлорэтиламинового фрагмента.

Принцип молекулярного моделирования, сущность которого состоит в предварительном установлении стереохимических особенностей молекулы ЛВ и биорецептора. Например, измерение с помощью рентгеноструктурного анализа расстояний между атомами или зарядами у стероидных соединений и синтез на этой основе аналогов с заданными на молекулярном уровне параметрами. На основе этого принципа созданы синтетические аналоги эстрогенных гормонов, не имеющие стероидной структуры.

Создание ЛВ на основе естественных метаболитов используется в различных направлениях. Способность возмещать необходимое физиологически активное вещество при недостатке его поступления или образования в организме открывает большие возможности заместительной терапии. Вместе с тем, полученное на основе естественного метаболита ЛВ может оказывать при наличии определенного патологического состояния выраженный фармакологический эффект. Он возникает за счет активации или корреляции биохимических процессов и физиологических реакций и направлен на ликвидацию патологических сдвигов. Это позволило создать на основе метаболитов ЛВ — антидепрессанты, антиконвульсанты, антиаритмики, анальгетики, иммуномодуляторы, ноотропы и др. Особенно важно, что эти ЛВ отличаются безопасностью и быстрым проявлением указанной активности (в течение нескольких минут).

Использование аниметаболитов основано на создании синтетического ЛВ, сходного по химической структуре с метаболитов. При применении такого аниметаболита происходит процесс подмены метаболита в естественных биологических реакциях. Возникает нарушение (торможение) функции ферментных систем имитаторами метаболита. Этот принцип лежит в основе действия сульфаниламидных, многих противоопухолевых и противовирусных средств. Как правило, аниметаболиты не вызывают побочных эффектов благодаря сходству химической структуры с биогенными веществами.

Использование комбинаторной химии, сущность которой состоит в совмещении химических и биологических методов. Создана эта методология в 1990-х годах и основана

на параллельном синтезе и биологических испытаниях большого числа новых соединений в очень малых количествах. На твердых подложках в миниатюрных реакционных ячейках получают до нескольких тысяч соединений в день и тут же тестируют их в виде смесей или после выделения индивидуальных веществ. В совокупности с автоматизацией параллельного синтеза целых семейств веществ значительно сокращаются затраты реагентов при очень большом росте производительности.

Поиск экономичных схем синтеза осуществляется также блочным методом, позволяющим получать БАВ малым числом стадий из крупных фрагментов молекул или блоков, которые связывают между собой. Уже в самой химической структуре многих сложных природных соединений заложена информация о возможных путях их синтеза. Извлечь ее помогает блочный метод на основе деструктивного подхода, позволяющего осуществить подбор блоков, необходимых для последующего синтеза.

Генная фармакология возникла на основе достижений современной генетики в последние годы. Суть ее заключается в использовании для лечебных целей и для управления действием ЛС «клонированных» генов и других генетических приемов. Эти исследования находятся на начальной стадии и требуют еще серьезного изучения с точки зрения безопасности для больного.

Таким образом, в настоящее время используются самые разнообразные принципы создания новых ЛВ от различных вариантов скрининга до выявления и исследования биологически активных веществ растительного и животного происхождения, воспроизведения их синтетическим путем и получения различных модификаций молекул.

Лекарственные вещества, полученные путем синтеза. Биологический синтез. Ферментация как метод получения природных лекарственных веществ (антибиотики, аминокислоты, превращения в стероидных соединениях). Микробиологические методы и генная инженерия как новое направление в получении органических кислот, витаминов, нуклеотидов, полипептидов. Тонкий органический синтез и перспективы его развития. Наиболее важные группы природных веществ, получаемые путем полного органического синтеза (кофеин, атропин, папаверин, адреналин, левомицетин и др.).

3. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ

В фармацевтической химии используют две основные группы терминов: общие и специфические.

Общие фармацевтические термины и их определение.

Термин	Определение
Лекарственное вещество	Лекарственное средство, представляющее собой индивидуальное химическое соединение или биологическое вещество
Лекарственная форма	Придаваемое лекарственному средству или лекарственному растительному сырью удобное для применения состояние, при котором достигается максимальный лечебный эффект
Лекарственный препарат	Лекарственное средство в виде определенной лекарственной формы
Сильнодействующее лекарственное средство	Лекарственное средство, входящее в список N1 группы А, утвержденный приказом Минздрава России N472 от 31.12.99
Ядовитое лекарственное средство	Лекарственное средство, входящее в список N2 группы А, утвержденный тем же приказом
Наркотическое лекарственное средство	Лекарственное средство, входящее в Список наркотических и психотропных веществ, утвержденный постановлением Правительства РФ N681 от 30 июня 1998 г. Контролирует и вносит изменения в данный список Постоянный комитет по контролю наркотиков (ПККН)

Термин «лекарственный препарат» используется аналогично термину «лекарственное вещество».

Разработкой и унификацией химических терминов занимается Международный союз чистой и прикладной химии (ИЮПАК). Важно применение химической номенклатуры ИЮПАК для неорганических и органических веществ, используемых в качестве лекарственных препаратов. Однако допускаются отклонения от правил ИЮПАК в названиях неорганических лекарственных веществ. Для препаратов, представляющих собой соли, вначале дается название катиона в родительном падеже, а затем анион а — в именительном. По правилам ИЮПАК названия катиона и аниона должны быть в именительном падеже. Допускаются отклонения от номенклатуры ИЮПАК и для органических лекарственных веществ. Часто название органического лекарственного

вещества согласно ИЮПАК бывает длинным и сложным, поэтому создатели лекарственных веществ дают им более короткие названия, в которых отражается суть либо химического строения, либо фармакологического действия или и то и другое. Органическим лекарственным веществам часто дают торговые фирменные названия.

4. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Существует два типа классификации лекарственных веществ: по химическому строению (химическая) и по действию на организм (анатомио-терапевтическая).

Анатомо-терапевтическая классификация лекарственных препаратов (АТК) принята Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ). В основе классификации лежит распределение медикаментов по их действию на организм на 14 анатомических систем, обозначенных начальными буквами этих анатомо-функциональных образований: А, В, С, D, G, H, J, I, M, N, P, R, S, V. Примеры:

- A. Alimentary tract and metabolism (желудочно-кишечный тракт и его метаболизм);
- B. Blood and blood forming organs (Кровь и кроветворные органы);
- C. Cardiovascular system (Сердечно-сосудистая система) и так далее.

Система АТК создает условия для обработки данных на ЭВМ.

Такая классификация удобна для медицинских дисциплин. Недостаток классификации заключается в том, что в одну группу объединяют различные по химическому строению вещества.

Химическая классификация. Предусматривает объединение лекарственных веществ в группы по общности химической структуры их молекул и химических свойств независимо от фармакологического действия. Химическая классификация удобна тем, что дает возможность выявить зависимость между строением и действием лекарственных средств, а также позволяет унифицировать методы их анализа.

В фармацевтической химии лекарственные препараты рассматриваются в соответствии с химической классификацией и делятся на две большие группы: неорганические и органические.

Неорганические препараты классифицируют в соответствии с положением элементов в Периодической системе Д.И. Менделеева и по основным классам: оксиды, кислоты, гидроксиды, соли, комплексные соединения.

Органические лекарственные вещества классифицируют аналогично тому, как это принято в органической химии. При этом используют два классификационных признака: структуру углеродной цепи или цикла и природу функциональной группы.

По первому признаку органические лекарственные вещества подразделяют на алифатические (ациклические) и циклические, последние в свою очередь - на карбоциклические и гетероциклические соединения.

Карбоциклические соединения объединяют два ряда веществ - алициклические и ароматические. Гетероциклические соединения классифицируют по числу атомов, образующих цикл, природе гетероатомов и их количеству, а также по числу гетероциклов.

5. СОВРЕМЕННЫЕ НАИМЕНОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

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

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

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

6. ИСТОЧНИКИ И МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

Для получения неорганических ЛС используется минеральное сырье (природные источники). Например, для приготовления ЛС натрия хлорида (*Natrii chloridum*) NaCl используются природные растворы — воды озер и морей; калия хлорида (*Kalii chloridum*) KCl — минералы: сильвинит $KCl \cdot NaCl$, карналлит $KCl \cdot MgCl_2 \cdot 6H_2O$; кальция хлорида (*Calcii chloridum*) $CaCl_2$ — мел или мрамор $CaCO_3$; кислоты борной (*Acidum boricum*) H_3BO_3 — сассолин или бура $Na_2B_4O_7$.

Синтетические органические ЛС получают из продуктов переработки каменного угля, нефти, дерева, горючих сланцев. Выделенные при этом индивидуальные органические соединения являются реагентами в органическом синтезе лекарственных веществ. Так осуществлен полный химический синтез антибиотика левомецетина и алкалоида кофеина.

Источником получения органических лекарственных веществ является растительное лекарственное сырье. Из него получают алкалоиды, терпены, гликозиды, витамины, эфирные и жирные масла, белки, углеводы. Растительное сырье используют также для получения галеновых препаратов.

Гормональные препараты готовят из сырья животного происхождения (органы и ткани животных). Для получения антибиотиков используют различные микроорганизмы. Известны полусинтетические антибиотики, которые являются синтетическими производными антибиотиков, выделенных из микроорганизмов (например, пенициллины и цефалоспорины). Полусинтетический способ применяется для получения и других групп ЛС: алкалоидов, витаминов, гормонов, анаболических стероидных препаратов.

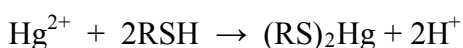
В середине XIX в., в эпоху бурного развития органической химии, кроме лекарств из растительного, животного и минерального сырья начали применять синтетические ЛС. В начале XX в. появились первые антимикробные сыворотки, профилактические вакцины и антитоды. В XX в. было создано большое число новых синтетических ЛС — противоопухолевых, гипотензивных, сердечно-сосудистых, антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, психотропных, противодиабетических и др. Номенклатура ЛС растет с каждым годом. Так, в Государственный регистр ЛС России «Энциклопедия лекарств» 2004 г. включено несколько тысяч различных лекарственных форм.

7. КРИТЕРИИ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Какой бы путь создания новых лекарственных средств не был выбран, конечный результат должен быть нацелен на обеспечение основных требований — безопасности и эффективности ЛС.

Безопасность ЛС. Одним из критериев безопасности лекарственного средства является отсутствие побочных реакций при его использовании.

Пример 1. До недавнего времени в качестве лекарственных средств использовали неорганические соединения ртути: оксид HgO, амидохлорид HgNH₂Cl, каломель Hg₂Cl₂. С определенной периодичностью дискутировался вопрос о возможности применения соединений ртути и других тяжелых металлов для лечения онкологических заболеваний. Но несмотря на низкую концентрацию ионов ртути в организме, возможно их взаимодействие с тиоловыми группами нативных соединений:



Белок (фермент)

В настоящее время в мировой фармацевтической практике препараты ртути не используются. Более того, тенденция мировой фармацевтической практики такова, чтобы вообще исключить соединения ртути из всех стадий процессов получения различных лекарственных средств.

Пример 2. Анальгин (метамизол натрия), как и другие производные пиразола (ненаркотические анальгетики — болеутоляющие, жаропонижающие, противовоспалительные средства), оказывает влияние на функцию кроветворения, вызывает аллергические реакции, увеличивает риск возникновения злокачественных новообразований. Именно из-за этих побочных эффектов во многих странах запретили использование препаратов данной группы в медицинской практике (производят только в Болгарии, Индии, России).

Эффективность ЛС. Эффективность лекарственного средства характеризуется уровнем лечебного эффекта, достигаемого при использовании минимальной дозы. Таким образом, чем меньше терапевтическая доза и ниже токсичность лекарственного средства, тем оно более эффективно.

8. СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. КОНТРОЛЬНО-РАЗРЕШИТЕЛЬНАЯ СИСТЕМА ОБЕСПЕЧЕНИЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Стандартизация ЛС — разработка и применение унифицированных требований и методов исследования лекарственных форм (стандартов).

Стандарт качества ЛС — нормативный документ, содержащий перечень нормируемых показателей и методов контроля качества лекарственных средств, утверждаемый Министерством здравоохранения Российской Федерации (Минздравом России).

Стандарты качества ЛС подразделяются на две категории:

- 1) Государственные стандарты качества ЛС — Общая фармакопейная статья и Фармакопейная статья (ФС);
- 2) Фармакопейная статья предприятия (ФСП).

На всех этапах создания и использования ЛС контроль его качества осуществляют: отдел технического контроля предприятия-изготовителя (ОТК), заводские лаборатории, контрольно-аналитические лаборатории, в аптеке — провизоры-аналитики.

Государственная система контроля качества ЛС носит название контрольно-разрешительной системы Минздрава России, которая включает две структурные единицы:

Департамент государственного контроля качества ЛС и медицинской техники (Департамент);

Управление обеспечения лекарствами и медицинскими изделиями (Управление).

После прохождения будущими ЛС доклинических испытаний составляется проект Фармакопейной статьи. Проект ФС и отчет по доклиническим испытаниям подаются в Департамент. Экспертизу материалов осуществляет созданный при Департаменте Научный центр экспертизы и Государственного контроля качества, в который входит ряд институтов и комитетов.

После экспертизы регистрационных документов Президиум Фармакопейного комитета рекомендует ФС к регистрации, которая осуществляется Департаментом государственного контроля.

После проведения доклинических испытаний и утверждения ФС назначаются клинические испытания ЛС. После их завершения Фармакологический комитет принимает решение об утверждении ЛС.

Государственный контроль качества. После регистрации ЛС проходит Государственный контроль качества.

Контроль качества ЛС — установление соответствия качества ЛС утвержденным нормативным документам.

Сертификация ЛС. Сертификации подлежат ЛС серийного производства, выпускаемые предприятиями различных форм собственности, а также ввозимые из-за рубежа.

Сертификация ЛС — это процесс компетентного подтверждения специально аккредитованными органами безопасности и соответствия качества ЛС требованиям нормативного документа.

Сертификация ЛС включает: сертификацию производства (соответствие правилам GMP); сертификацию ЛС.

9. ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАКОПЕЯ

ГФ - это основной документ, регламентирующий фармацевтический анализ

Фармакопея (*pharmakopeia*) — греческое слово, содержащее два корня: *pharmakon* — лекарство и *poieo* — делаю (искусство приготовления лекарств).

Фармакопея — это официальное руководство для фармацевтов (провизоров), содержащее описание свойств, проверки подлинности и качества, условий хранения.

Фармакопея содержит обязательные общегосударственные стандарты и положения, нормирующие качество лекарственных средств.

В каждой стране существуют законодательные требования к качеству фармацевтических препаратов, изложенные в специальной книге, называемой фармакопеей. Впервые на русском языке фармакопея была издана в 1866 г.

Основным документом, нормирующим качество выпускаемых в нашей стране лекарственных средств, является Государственная фармакопея (ГФ). ГФ периодически переиздается, так как с развитием фармацевтической науки необходимо вносить в фармакопею новые препараты и методы исследования. В 1987 г. издан 1-й том, а в 1990г. — 2-й том XI издания ГФ. В ГФ XI введены фармакопейные статьи (ФС) на каждый препарат и общие методы их контроля. В скором времени была издана XII государственная фармакопея РФ. В настоящее время действует ГФ XIV издания.

В период между изданиями фармакопеи новые препараты регламентируются другой нормативной документацией - это фармакопейная статья предприятия (ФСП), фармакопейная статья (ФС) и общая фармакопейная статья (ОФС).

Сотрудничество между странами в области здравоохранения и производства лекарственных средств вызвало необходимость разработки общих требований оценки качества лекарственных средств. С этой целью была создана Международная фармакопея (МФ). Первое издание МФ вышло в 1951г. В настоящее время действует III издание (1 том вышел в 1979г, 2 том — в 1983г.). В странах Западной Европы с 1997г. действует фармакопея ЕЭС.

Международная фармакопея, четвертая редакция 2013 год (включает приложения 1, 2 и 3) - на английском языке.

Общая фармакопейная статья — это Государственный стандарт качества ЛС, содержащий основные требования к лекарственной форме и/или описание стандартных методов контроля качества лекарственных средств. ОФС включает перечень нормируемых показателей или методов испытания для конкретной лекарственной формы, описание физических, физико-химических, химических, биохимических, биологических,

микробиологических методов анализа ЛС, требование к используемым реактивам, титрованным растворам, индикаторам.

Фармакопейная статья — это Государственный стандарт качества ЛС под международным непатентованным названием (МНН) для однокомпонентных ЛС, содержащий обязательный перечень показателей и методов контроля качества (с учетом его лекарственной формы), соответствующих требованиям ведущих зарубежных фармакопей.

Фармакопейная статья предприятия — стандарт качества лекарственного средства под торговым названием, содержащий перечень показателей и методов контроля качества ЛС производства конкретного предприятия, учитывающий конкретную технологию данного предприятия, и прошедший экспертизу и регистрацию в установленном порядке.

В качестве примера рассмотрим структуру ФС на субстанцию.

Структура фармакопейной статьи на субстанцию включает название субстанции на русском языке и химическое название в соответствии с правилами ИЮПАК. Ниже и в центре изображается структурная формула. В эмпирической формуле первым записывается углерод, затем водород, а далее — все элементы в алфавитном порядке. Если относительная молекулярная масса ЛВ превышает 400 а.е.м., то она указывается до первого знака после запятой, а если менее — то до второго. Содержание основного действующего вещества указывается в массовых долях, процентах или единицах действия (антибиотики). Далее описывается природа ЛС и физико-химические свойства.

Например, в разделе «Описание» обычно приводятся показатели внешнего вида ЛС: его физическое состояние (агрегатное — аморфное или кристаллическое), форма и величина кристаллов, цвет, запах. Указываются гигроскопичность и возможные изменения при хранении на воздухе или на свету.

В разделе «Растворимость» указывается растворимость в воде, 95% этаноле, хлороформе, эфире и других растворителях.

В разделе «Подлинность» указываются характеристики УФ и ИК спектров поглощения или других методов, а также 2—3 химические реакции, наиболее специфичные для данного ЛС.

Температурные пределы перегонки, температуры плавления, затвердевания, а также плотность, удельное вращение, удельный показатель поглощения, показатель преломления и другие физические константы могут использоваться как показатели подлинности и чистоты ЛС.

В разделе «Посторонние (специфические) примеси» приводятся методики обнаружения и допустимые нормы технологических примесей или примесей,

образующихся в процессе хранения. При использовании хроматографии для обнаружения примесей указывают вид сорбента, состав фаз, количество испытуемого вещества, реактив для проявления и другие условия хроматографирования.

В разделе «Остаточные органические растворители» приводятся результаты определения остаточных количеств растворителей, если они использовались в технологическом процессе изготовления ЛС.

В разделах «Хлориды», «Сульфаты», «Сульфатная зола и тяжелые металлы» указываются допустимые пределы этих примесей, в разделе «Мышьяк» указываются допустимые пределы или требования на отсутствие мышьяка.

В разделах «Потеря массы при высушивании» и «Вода» указываются условия сушки, нормы потери в массе при высушивании или содержание влаги.

В разделах «Токсичность», «Пирогенность», «Содержание веществ гистаминподобного действия» указываются тест-дозы, способы введения, срок наблюдения эффекта.

В разделе «Микробиологическая чистота» описывается метод определения микроорганизмов и допустимые пределы их содержания.

В разделе «Количественное определение» дается описание метода(ов) количественного определения основного вещества, содержащегося в ЛС, его массовая доля в процентах или активность в единицах действия на миллиграмм (ЕД/мг) при пересчете на активное вещество.

Далее следуют разделы «Упаковка», «Маркировка», «Транспортирование» и «Хранение». В последнем из перечисленных разделов указываются условия хранения, которые обеспечивают сохранность ЛС, срок годности, отмечаются особенности хранения для ЛС, отнесенных к ядовитым, сильнодействующим, психотропным, наркотическим средствам.

Раздел «Применение» содержит информацию о лекарственных формах препарата, способах введения и дозировке.

10. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ И ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ

Фармацевтический анализ - это наука о химической характеристике и изменении биологически активных веществ на всех этапах производства: от оценки сырья до оценки качества полученного лекарственного вещества, изучения его стабильности, установления сроков годности и стандартизации готовой лекарственной формы. К фармацевтическому анализу предъявляются высокие требования: специфичность, чувствительность, точность по отношению к нормативам, обусловленным ГФ, ФС и др. НД, выполнение в короткие сроки с использованием минимальных количеств лекарственных препаратов и реактивов.

Фармацевтический анализ включает различные формы контроля качества лекарств:

1. Фармакопейный анализ
2. Постадийный контроль производства лекарственных средств
3. Анализ лекарственных форм индивидуального изготовления
4. Экспресс-анализ в условиях аптеки
5. Биофармацевтический анализ.

Фармакопейный анализ является составной частью фармацевтического анализа и представляет собой совокупность способов исследования лекарственных препаратов и форм, изложенных в ГФ, ФС, ФСП. Выполнение фармакопейного анализа позволяет установить подлинность лекарственного средства, его чистоту (содержание примесей), количественное содержание фармацевтического средства, возможность или невозможность использования его врачами и пациентами.

10.1. Методы исследования качества лекарственных средств (физические, физико-химические и химические)

В соответствии с ГФ методы исследования лекарственных средств подразделяются на физические, физико-химические и химические.

Физические методы. Включают методы определения температуры плавления, затвердевания, плотности (для жидких веществ), показателя преломления (рефрактометрия), оптического вращения (поляриметрия) и др.

Физико-химические методы. Их можно разделить на 3 основные группы: электрохимические (полярография, потенциометрия), хроматографические и спектральные (УФ- и ИК-спектрофотометрия и фотоколориметрия).

Полярография — метод изучения электрохимических процессов, основанный на установлении зависимости силы тока от напряжения, которое прикладывается к исследуемой системе. Электролиз исследуемых растворов проводится в электролизере, одним из электродов которой служит капельный ртутный электрод, а вспомогательным —

ртутный электрод с большой поверхностью, потенциал которого практически не изменяется при прохождении тока небольшой плотности. Полученная полярографическая кривая (полярограмма) имеет вид волны. Высота волны связана с концентрацией реагирующих веществ. Метод применяется для количественного определения многих органических соединений.

Потенциометрия - метод определения рН и потенциометрическое титрование.

Хроматография - процесс разделения смесей веществ, происходящий при их перемещении в потоке подвижной фазы вдоль неподвижного сорбента. Разделение происходит благодаря различию тех или иных физико-химических свойств разделяемых веществ, приводящему к неодинаковому взаимодействию их с веществом неподвижной фазы, следовательно, к различию во времени удерживания слоя сорбента.

По механизму, лежащему в основе разделения, различают адсорбционную, распределительную и ионообменную хроматографию. По способу разделения и применяемой аппаратуре различают хроматографию на колонках, на бумаге в тонком слое сорбента, газовую и жидкостную хроматографию, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) и др.

Спектральные методы основаны на избирательном поглощении электромагнитного излучения анализируемым веществом. Различают спектрофотометрические методы, основанные на поглощении веществом монохроматического излучения УФ- и ИК-диапазонов, колориметрические и фото колориметрические методы, основанные на поглощении веществом немонахроматического излучения видимой части спектра.

Химические методы. Основаны на использовании химических реакций для идентификации лекарственных средств. Для неорганических лекарственных средств используют реакции на катионы и анионы, для органических - на функциональные группы, при этом применяются только такие реакции, которые сопровождаются наглядным внешним эффектом: изменением окраски раствора, выделением газов, выпадением осадков и т.д.

С помощью химических методов проводят определение численных показателей масел и эфиров (кислотное число, йодное число, число омыления), характеризующих их доброкачественность.

К химическим методам количественного анализа лекарственных веществ относятся гравиметрический (весовой) метод, титриметрические (объемные) методы, включающие кислотно-основное титрование в водных и неводных средах, газометрический анализ и количественный элементный анализ.

Конец ознакомительного фрагмента.

Приобрести книгу можно

в интернет-магазине

«Электронный универс»

e-Univers.ru