

Т.В. Плетенёва, Е.В. Успенская

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Под редакцией профессора Т.В. Плетенёвой

**УЧЕБНИК ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ УЧИЛИЩ
И КОЛЛЕДЖЕЙ**

2-е издание, исправленное и дополненное

Министерство образования и науки РФ

Рекомендовано ФГАУ «Федеральный институт развития образования» в качестве учебника для студентов учреждений среднего профессионального образования, обучающихся по специальности 33.02.01 «Фармация» по ПМ.02 «Изготовление лекарственных форм и проведение обязательных видов внутриаптечного контроля», МДК.02.02 «Контроль качества лекарственных средств»



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2019

ПРЕДМЕТ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Фармацевтическая химия — наука о способах получения, свойствах, механизмах биотрансформации лекарственных веществ, а также о методах контроля качества фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Фармацевтическая химия — раздел химической науки, тесно связанный с ее отдельными направлениями (рис. 1.1). Используя достижения базовых химических дисциплин, фармацевтическая химия решает задачу целенаправленного поиска новых лекарственных средств.

К примеру, современные компьютерные методы позволяют прогнозировать фармакологическое действие (терапевтический эффект) лекарственных средств. В химии сформировалось отдельное направление, связанное с поиском взаимно однозначных соответствий между структурой биологически активного соединения и его эффективностью (корреляция «структура—активность»).

Взаимосвязь «структура—свойство» можно обнаружить, рассматривая, например, зависимость между индексами — топологическим (отражает физико-химические свойства молекулы лекарства) и терапевтическим (отношение медианной летальной дозы к медианной эффективной LD_{50}/ED_{50}).

Фармацевтическая химия связана с другими естественнонаучными и медико-биологическими дисциплинами (рис. 1.2).

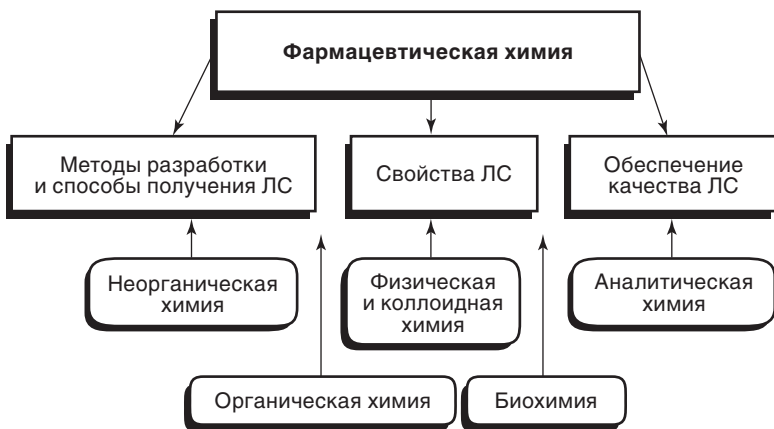


Рис. 1.1. Взаимосвязь фармацевтической химии с другими химическими дисциплинами

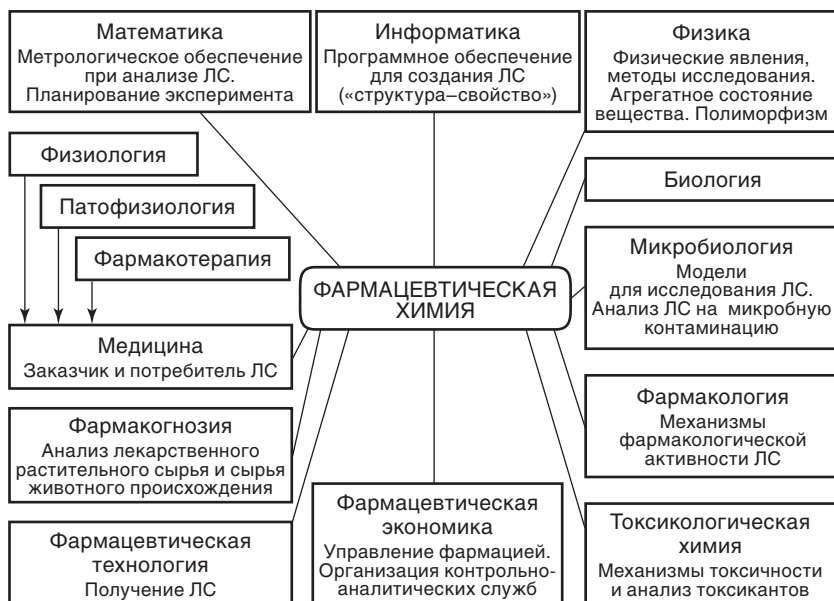


Рис. 1.2. Взаимосвязь фармацевтической химии с естественнонаучными и специальными дисциплинами

Так, знание математики позволяет, в частности, применять метрологическую оценку результатов анализа лекарственных

средств (ЛС), а знание физики — использовать фундаментальные законы природы и применять современные приборы при анализе и исследованиях ЛС. Ряд дисциплин медико-биологического профиля — биология, микробиология, физиология, патология — служат основой для понимания метаболизма лекарств.

Очевидна взаимосвязь между фармацевтической химией и специальными дисциплинами. Постоянный контроль (мониторинг) качества реагентов, вспомогательных веществ, промежуточных продуктов, фармацевтических субстанций и готовых лекарственных форм — важная составляющая технологических процессов фармацевтических предприятий.

Фармакогностические исследования невозможны без анализа растительного и других видов природного сырья. Определение биологически активных соединений и их метаболитов в жидких средах организма (кровь, моча, слюна) во времени (фармакокинетика) позволяет решать задачи фармакологии, к примеру, проводить оценку биоэквивалентности дженериковых (воспроизведенных) ЛС их оригинальным аналогам.

Фармацевтическая химия лежит в основе развития нового направления исследования ЛС — фармакогенетики, позволяющей рационализировать применение ЛС с учетом генетических особенностей пациента (персонафицированная медицина).

Тесная взаимосвязь со всеми перечисленными дисциплинами обеспечивает решение современных проблем фармацевтической химии. В конечном счете эти проблемы сводятся к созданию новых, более эффективных и безопасных ЛС, а также к разработке экспрессных и достоверных методов фармацевтического анализа.

В фармацевтической химии применяют общие (используемые и в других химических дисциплинах) и специальные (сугубо фармацевтические) термины. Рассмотрим некоторые из них, наиболее важные для курса фармацевтической химии.

Биодоступность — полнота и скорость всасывания лекарственных веществ (ЛВ), которые характеризуются его количеством, поступившим в организм, после применения лекарственного препарата.

Биоэквивалентность — равенство биодоступности одних и тех же лекарственных препаратов разных производителей.

Валидация — оценка и документальное подтверждение соответствия производственного процесса и качества продукции утвержденным требованиям.

Воспроизведенные ЛС (дженерики) — ЛС, поступившие в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на оригинальные ЛС.

Вспомогательное вещество — относительно индифферентное в химическом и биологическом отношении вещество, разрешенное к медицинскому применению в целях получения лекарственной формы, придания или сохранения определенных свойств лекарственного препарата.

Качество лекарственного препарата — совокупность свойств, которые придают лекарственному препарату способность соответствовать своему назначению и отвечать требованиям, установленным стандартом.

Лекарственная форма — состояние, придаваемое ЛС или лекарственному растительному сырью, удобное для применения, обеспечивающее необходимый лечебный эффект.

Лекарственное (фармацевтическое) сырье — ЛС, лекарственное растительное сырье, вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению для производства лекарственных препаратов или другой фармацевтической продукции либо полуфабрикатов. Фактически понятие «сырье» охватывает все исходные материалы, поступающие в производство для переработки с целью получения готового продукта или полуфабриката.

Лекарственные средства — вещества, применяемые для профилактики, диагностики и лечения болезни, предотвращения беременности, полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, микроорганизмов, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий.

Лекарственные препараты — дозированные ЛС в определенной лекарственной форме, готовые к применению.

Наркотическое средство — сильнодействующее ЛС, требующее ограниченного применения в соответствии с законодательством.

Психотропные вещества — вещества, включенные в особый перечень, составленный в соответствии с законодательством РФ.

Патентованные лекарственные средства — ЛС, право на производство и продажу которых охраняется патентным законодательством государства.

Незаконные копии лекарственных средств — ЛС, поступившие в обращение с нарушением патентного законодательства РФ.

Оригинальные лекарственные средства — ЛС, поступившие в обращение с зарегистрированными собственными названиями.

Радиоактивное средство — ЛС, применяемое в медицинской практике в связи с его способностью к ионизирующему излучению.

Сильнодействующее средство — ЛС с высокой биологической активностью, прописывание, отпуск, хранение и учет которого производятся по особым правилам, установленным Минздравом РФ.

Срок годности — утвержденное законодательным органом на основании результатов специальных исследований время хранения ЛС, в течение которого оно сохраняет свои физико-химические, микробиологические и терапевтические свойства в установленных пределах изменений при соблюдении условий хранения.

Стабильность — способность ЛС сохранять свои физико-химические и микробиологические свойства в течение определенного времени с момента его выпуска.

Фармакопейная статья — нормативный документ, который определяет требования к качеству лекарственного препарата, лекарственной субстанции, вспомогательного вещества и имеет статус государственного стандарта.

К сожалению, иногда в нормативных документах (НД) встречаются устаревшие термины, не соответствующие правилам Международного союза теоретической и прикладной химии (ИЮПАК). Например, натрия гидроксид называется «едкий натр», пероксид — «перекись». Следует иметь в виду, что гидросульфит NaHSO_3 в фармацевтической литературе иногда называют устаревшим термином «метабисульфит» ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$), хотя это разные соединения.

В фармакопейных статьях при характеристике растворимости ЛВ ошибочно применяют термин «медленнорастворимый». Следует помнить, что этот термин характеризует не степень растворимости (равновесная, термодинамическая характеристика), а скорость растворения (кинетическая характеристика).

Кроме того, не только в химии, но и в дисциплинах медико-биологического профиля (фармакология, токсикология) давно осуществлен переход на международную систему единиц измерения. В частности, доза препарата выражается не в единицах массы, а отношением количества вещества к единице массы тела (моль/кг). Концентрация ЛС, значения его биоэквивалентности также должны быть представлены с использованием единиц количества вещества (моль) или их производных (ммоль, мкмоль). В противном случае не представляется возможным сравнивать биологическую активность различных веществ.

Известно несколько типов классификации ЛС. Среди них для фармацевтической химии важна химическая классификация, согласно которой вещества объединены в группы в соответствии с их химической природой. При химической классификации рассматривают 2 больших класса: ЛС неорганической и органической природы.

Фармакологическая классификация ЛС отражает преимущественное действие препарата на ту или иную систему организма (сердечно-сосудистую, нервную и т.д.). Внутри групп фармакологической классификации препаратов может рассматриваться фармакотерапевтическая классификация — лекарственные препараты группируют в зависимости от применения для лечения определенного заболевания (противомикробные, противовирусные препараты, снотворные, гипотензивные, кардиотонические, местноанестезирующие, анальгезирующие средства и т.д.).

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПОИСКА И СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Для получения неорганических ЛС используют минеральное сырье (природные источники). Например, для приготовления ЛС натрия хлорида (*Natrii chloridum*) NaCl применяют природные растворы — воды озер и морей; калия хлорида (*Kalii chloridum*) KCl — минералы, такие как сильвинит KCl · NaCl, карналлит KCl · MgCl₂ · 6H₂O; кальция хлорида (*Calcii chloridum*) CaCl₂ — мел или мрамор CaCO₃; кислоты борной (*Acidum boricum*) H₃BO₃ — сассолин или бура Na₂B₄O₇.

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

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

Гормональные препараты готовят из сырья животного происхождения (органы и ткани животных). Для получения антибиотиков используют различные микроорганизмы. Известны полусинте-

тические антибиотики, которые являются синтетическими производными антибиотиков, выделенных из микроорганизмов (например, пенициллины и цефалоспорины). Полусинтетический способ применяют для получения и других групп ЛС: алкалоидов, витаминов, гормонов, анаболических стероидных препаратов.

В середине XIX в., в эпоху бурного развития органической химии, помимо ЛВ, полученных из растительного, животного и минерального сырья, начали применять синтетические ЛС. В XX в. было создано большое число новых синтетических ЛС — противоопухолевых, гипотензивных, сердечно-сосудистых, антибиотиков, сульфаниламидных препаратов, психотропных, противодиабетических и др. Появились первые антимикробные сыворотки, профилактические вакцины и антитоты (противоядия). Номенклатура ЛС постоянно расширяется.

Создание лекарственного препарата — длительный процесс, включающий несколько основных этапов: от прогнозирования до реализации в аптеке (рис. 2.1).

В создании новых ЛС участвуют представители многих профессий: химики, биологи, фармацевты (провизоры), фармакологи, токсикологи, врачи-клиницисты. Однако совместные усилия специалистов не всегда завершаются успешно. Из мировой фармацевтической практики следует, что из 10 тыс. вновь синтезированных биологически активных органических соединений только одно может быть применено в качестве ЛС.

Основа прогнозирования биологической активности ЛВ — установление связи между фармакологическим действием (биологической активностью) и структурой с учетом физико-химических свойств ЛВ и биологических сред (рис. 2.2).

Как видно из рисунка, химическое соединение для проявления биологической активности должно обладать рядом физико-химических параметров, соответствующих аналогичным характеристикам биологических сред. Только в случае оптимального сочетания таких свойств химическое соединение может рассматриваться как «претендент» на участие в фармакологическом скрининге.

Перечисленные физико-химические параметры ЛВ являются функцией его структуры. Количественную оценку биологической активности органических соединений позволяет осуществить уже упомянутый ранее ККСА-метод¹.

¹ ККСА — количественная корреляция «структура–активность».

Прогнозирование возможности создания ЛС с новыми или улучшенными фармакологическими свойствами, синтез химических соединений-«претендентов»



Предварительный фармакологический скрининг «претендентов» с целью выбора наиболее перспективных. Доклинические испытания



Good Laboratory Practice (GLP) — надлежащая лабораторная практика

Клиническая оценка наиболее перспективных химических соединений



Good Clinical Practice (GCP) — надлежащая клиническая практика

Решение технологических задач по созданию лекарственной формы



Подготовка временной фармакопейной статьи на лекарственное вещество и его лекарственные формы

Внедрение препарата в производство

Good Manufacturing Practice (GMP) — надлежащая производственная практика

Распределение готовой фармацевтической продукции по аптечной сети

Good Distribution Practice (GDP) — надлежащая распределительная практика

Продажа готовых лекарственных средств



Good Pharmaceutical Practice (GPP) — надлежащая фармацевтическая практика

Обучение будущих фармацевтов, провизоров, специалистов



Good Education Practice (GEP) — надлежащая образовательная практика

Рис. 2.1. Периоды создания лекарственного средства

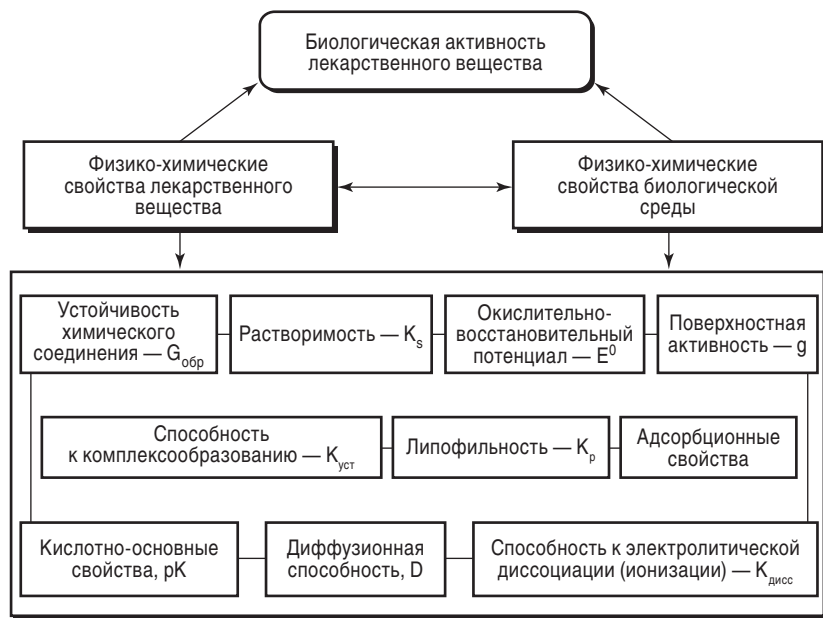


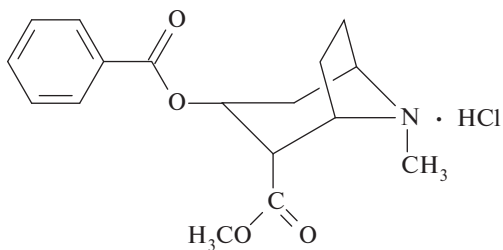
Рис. 2.2. Зависимость биологической активности лекарственного средства от физико-химических свойств лекарственного вещества и биологической среды

Рассмотрим отдельные примеры, демонстрирующие основные пути создания ЛС.

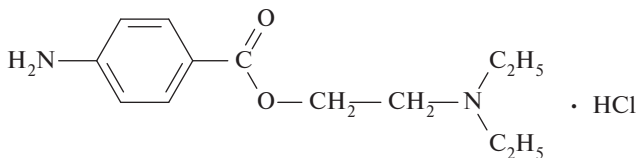
2.1. МОДИФИКАЦИЯ СТРУКТУР ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Наглядным примером может служить получение синтетических анестетиков — прокаина (новокаина), тетракаина (дикаина), являющихся структурными аналогами природного алкалоида кокаина. Кокаин — дициклическое соединение, в состав которого входят пирролидиновое и пиперидиновое кольца. Все три вещества относятся к фармакологической группе **местных анестетиков**, обратимо блокирующих проведение нервного импульса.

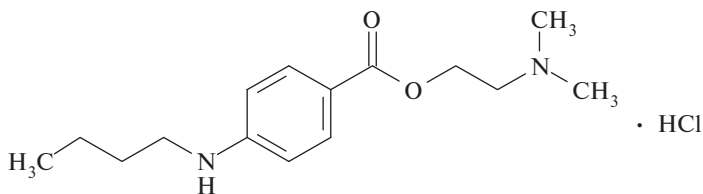
В формулах кокаина, прокаина и тетракаина можно выделить аналогичные группы: ароматическое кольцо (липофильная группа), соединенное через эфирную группу с ионизируемой группой — третичным амином (гидрофильная группа).



кокаина гидрохлорид

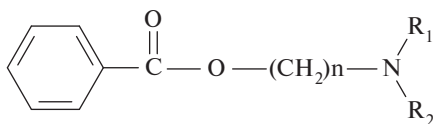


прокаина гидрохлорид (новокаин)

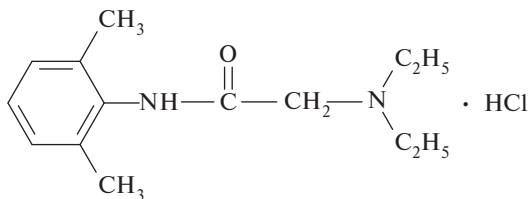


тетракаина гидрохлорид (дикаин)

Таким образом, кокаин, прокаин (новокаин) и тетракаин (дикаин) демонстрируют геометрическую однотипность структурных фрагментов.



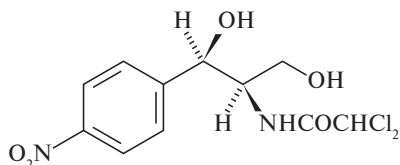
К группе местных анестетиков относится также лидокаин. В отличие от рассмотренных выше ЛВ, молекула лидокаина вместо эфирной содержит амидную группу:



Другой пример создания ЛС путем модификации известных препаратов — получение новых ЛС группы пенициллинов, цефалоспоринов, сульфаниламидов.

2.2. КОПИРОВАНИЕ ИЗВЕСТНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Первоначально антибиотик хлорамфеникол был выделен из культуральной жидкости *Streptomyces venezuelae*. В настоящее время в промышленности его получают 10-стадийным синтезом из стирола.

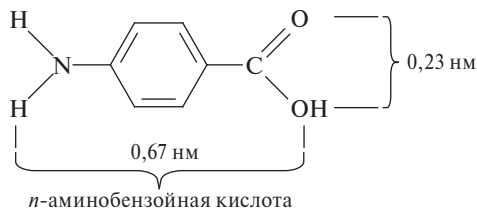


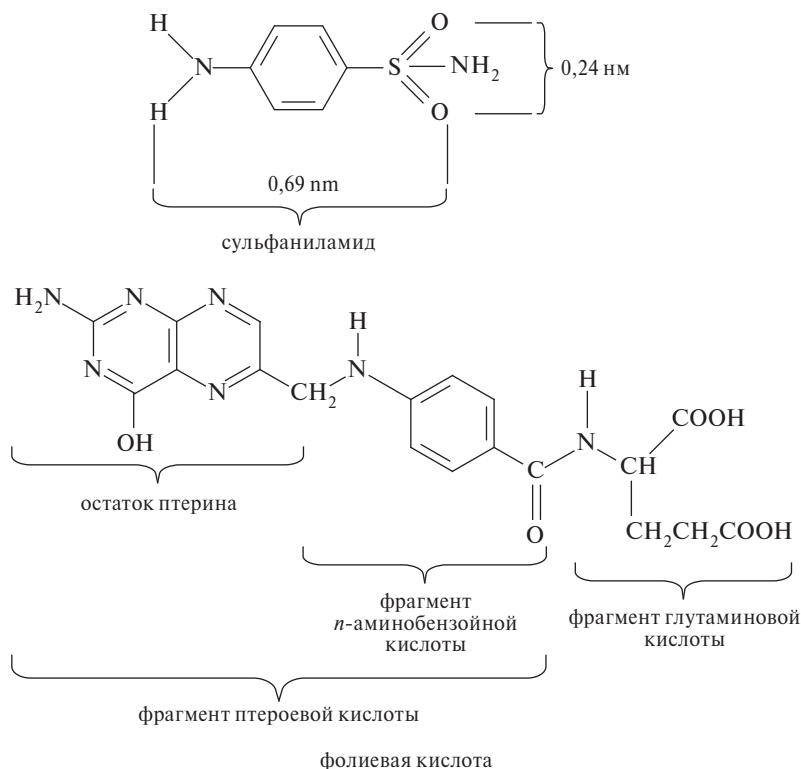
Следует подчеркнуть, что в отличие от местных анестетиков при копировании природного хлорамфеникола небольшие изменения в его структуре ведут к уменьшению или полной потере активности антибиотика.

2.3. ПОИСК АНТИМЕТАБОЛИТОВ (АНТАГОНИСТОВ ЕСТЕСТВЕННЫХ МЕТАБОЛИТОВ)

Испытания *in vitro* антибактериальных свойств красителя пронтозила («красный стрептоцид») продемонстрировали его неэффективность. Однако *in vivo* пронтозил показал высокую активность против гемолитического стрептококка. Оказалось, что пронтозил в организме превращается в активное ЛВ — *n*-аминобензолсульфаниламид (сульфаниламид, «белый стрептоцид»). За всю историю существования сульфаниламидных препаратов на фармацевтическом рынке появилось около 150 различных его модификаций.

Сульфаниламиды — структурные геометрические аналоги *n*-аминобензойной кислоты:





п-Аминобензойная кислота — ростовой фактор для некоторых микроорганизмов, которые синтезируют из нее фолиевую кислоту.

Сульфаниламиды нарушают синтез фолиевой кислоты таким образом, что образуется псевдофолиевая кислота с сульфаниламидом в структуре. Это приводит к прекращению роста бактериальных клеток.

Исследование метаболизма лекарств позволяет создавать пролекарства с улучшенными фармакокинетическими свойствами. Некоторые ЛС превращаются в организме в более активные метаболиты. Например, антидепрессант имипрамин превращается в более активный дезипрамин, также являющийся ЛС. Широко применяемый для лечения гипертонической болезни препарат группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента периндоприл (престариум) — предшественник лекарства. В организме он метаболизируется в более активный метаболит периндоприлат.

Еще одним примером могут быть ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, содержащие карбоксильную группу. Так, эналаприл всасывается при приеме внутрь на 60% и гидролизуется в печени под влиянием карбоксилэстераз до активного эналаприлата. Необходимо отметить, что всасывание эналаприлата при пероральном применении — не более 10%.

2.4. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ТЕРАПИИ НОВЫХ СВОЙСТВ УЖЕ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Широко применяемый аспирин (ацетилсалициловая кислота) может оказывать не только противовоспалительное, анальгезирующее, жаропонижающее, но и антиагрегационное действие и назначается при ишемической болезни сердца и риске ее развития.

2.5. СОЗДАНИЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Одновременное действие компонентов бисептола (бактрима) — триметоприма и сульфаметоксазола — характеризуется синергизмом, т.е. усилением действия при их комбинированном применении. Это позволяет использовать ЛВ в более низких дозах и тем самым снижать их побочное действие. Сочетание указанных ЛВ обеспечивает высокую бактерицидную активность в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, в том числе бактерий, устойчивых к сульфаниламидным препаратам.

2.6. КОПИРОВАНИЕ ИЗВЕСТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Создание оригинальных лекарственных препаратов требует значительных экономических затрат, так как включает длинную цепь от отбора веществ-кандидатов до внедрения в технологический процесс и получения нового лекарственного препарата. Оригинальные ЛС защищены патентом. Все это определяет их значительную стоимость по сравнению с существующими аналогами. По окончании действия патента другие фармацевтические предприятия используют для производства ЛС-аналогов те субстанции, у которых закончился период патентной защиты. Эти препараты имеют другие торговые названия и называются воспроизведенными ЛС, или дженериками (*generics*).

При создании ЛС конечный результат должен быть нацелен на обеспечение основных требований — их безопасности и эффективности. Например, метамизол натрия (анальгин), 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 безрецептурную продажу препаратов данной группы.

Контрольные вопросы и задания

- Каковы цели и задачи фармацевтической химии?
- Охарактеризуйте типы классификации ЛС. Укажите их преимущества и недостатки.
- Назовите источники получения ЛС неорганической и органической природы. Приведите примеры полусинтетических ЛС.
- Перечислите основные периоды разработки нового ЛС.
- Дайте определение понятиям «дженерики» и «оригинальные лекарственные средства».
- Какова взаимосвязь между физико-химическими свойствами ЛС и его биологической активностью?
- Перечислите все известные пути создания новых ЛС. Ответ подтвердите примерами.
- Объясните значение термина «пролекарство». Приведите примеры поиска и применения пролекарств.