Лекція №1

Предмет «Хімія лікарських засобів (Фармацевтична хімія)». Законодавчі акти. Методи створення нових лікарських препаратів.

План

1.1. Предмет фармацевтичної хімії, її зв'язок з іншими науками

1.2. Об’єкти фармацевтичної хімії

1.3. Історія розвитку фармацевтичної хімії

1.4. Створення нових синтетичних лікарських речовин

1.5. Принцип машинного (розрахункового) скринінгу

1.5.1. Принципи створення нових лікарських засобів

1.6. Зв'язок структура – біологічна активність

1.7. Классифікація лікарських засобів

1.8. Загальні принципи найменування лікарських препаратів

1.9. Основні захворювання людини та провідні групи лікарських речовин на

сучасному фармацевтичному ринку

1.10. Основні законодавчі та нормативні акти щодо виробництва та обігу ЛЗ.

Органи державного контролю

1.10.1. Державна фармакопея України (ДФУ)

**1.1**. **Предмет фармацевтичної хімії, її зв'язок з іншими науками**

Фармацевтична хімія (від давн.– грецьк. *φάρμακον* – *ліки*) – наука, що

вивчає різноманітне коло питань, пов'язаних з лікарськими речовинами:

джерела та методи одержання природних та синтетичних лікарських сполук, їх будову, фізичні та хімічні властивості, їх перетворення, а також взаємозв’язок хімічної структури речовини та її дії на організм людини. Важливою складовою фармацевтичної хімії (ФХ) є дослідження кількісного та якісного аналізулікарських засобів, визначення їх справжності, а також визначення діючої речовини лікарських засобів та домішок, встановлення методів контролю якості та умов зберігання. ФХ є прикладною наукою і ґрунтується на теорії та законах таких хімічних наук як неорганічна, органічна, біологічна, фізична, колоїдна хімія. У тісному зв’язку з неорганічною та органічною хімією ФХ займається дослідженням методів синтезу лікарських речовин. Оскільки їх дія на організм залежить не тільки від хімічної структури, а й від фізико-хімічних властивостей, ФХ використовує закони фізичної та колоїдної хімії. При розробці засобів контролю якості лікарських речовин і лікарських форм у ФХ

застосовують методи аналітичної хімії. Неможливо зрозуміти вплив лікарських речовин на організм людини без ґрунтовних знань біохімії.

Разом з тим, ФХ займає провідне місце в комплексі суміжних

фармацевтичних наук (технологія ліків, токсикологічна хімія, фармакогнозія,

економіка та організація фармацевтичної справи) і є необхідним фундаментом для їх розуміння та знання. Таким чином, завдання ФХ вирішуються за допомогою класичних фізичних, хімічних, фізико-хімічних методів, які використовуються як для аналізу, так і для синтезу лікарських засобів.

**1.2**. **Об’єкти фармацевтичної хімії**

Об’єкти ФХ дуже різноманітні як за хімічною структурою, фармакологічною дією, так і за кількістю компонентів у суміші, наявністю

домішок, супутніх речовин та ін. До об’єктів ФХ відносять: лікарські речовини (ЛР), лікарські засоби (ЛЗ), фармацевтичні засоби (ФЗ), лікарські форми (ЛФ), лікарські препарати (ЛП).

Лікарські речовини (ЛР) (субстанції) – індивідуальні біологічно активні

речовини (БАР) синтетичного, рослинного або тваринного походження, які

призначені для виробництва ЛЗ. Лікарськими речовинами називають біологічно активні речовини, застосування яких для профілактики та лікування захворювань людини дозволено законодавством.

Поняття «біологічна активність» означає взаємодію лікарської речовини з

організмом та реакцію організму, яка виникає при цьому (наприклад,

заспокійливий ефект, зниження температури, зняття болісного відчуття та ін.).

Фармацевтичний засіб (ФЗ) – речовина (або суміш речовин) природного

або синтетичного походження з установленою фармакологічною активністю,

яка є об’єктом клінічних досліджень. Назву «лікарський засіб» вона одержує

лише після проведення клінічних досліджень з позитивними результатами та

затвердження відповідними державними органами.

Лікарський засіб (ЛЗ) – фармакологічний засіб, який дозволений для

застосування уповноваженим на це державним органом і який застосовується

для лікування, попередження та діагностики захворювань людини або тварини.

Лікарський засіб може бути отриманий з рослинної сировини, мінералів, крові, органів, тканин людей або тварин, шляхом органічного синтезу, а також із застосуванням мікробіологічних технологій.

Лікарська форма (ЛФ) – зручний для застосування стан ЛЗ, який був

йому наданий для одержання необхідної терапевтичної дії (пігулки, розчини,

порошки, мазі, драже, аерозолі та ін.).

Лікарський препарат (ЛП) – дозований ЛЗ у вигляді готової до

застосування ЛФ. Щоб ЛЗ став лікарським препаратом, йому потрібно надати конкретні фізичні властивості. ЛП являє собою активну субстанцію (діючу речовину) з додаванням різних компонентів та допоміжних речовин

(розчинник, інші ЛЗ, барвники, адсорбенти, смакові речовини та ін.). Він

повинен бути зручним для застосування та відповідати терапевтичному

лікуванню. Будь-які лікарські препарати, якість яких регламентується

Державною Фармакопеєю, називають офіційними. На цей час створений

великий арсенал (більш ніж 200 000) лікарських препаратів як природного, так і синтетичного походження.

До об’єктів ФХ відносять також вихідні речовини, які застосовуються для

одержання ЛР, проміжні, побічні продукти, а також допоміжні та деякі інші

речовини.

ЛП, що не містить активних компонентів, але має таку саму форму, масу,

колір, смак, називається плацебо (від лат. *placebo* – *сподобаюсь*). Такий засіб

широко застосовується при клінічних дослідженнях нових ЛП (для контролю за терапевтичною дією).

**1.3. Історія розвитку фармацевтичної хімії**

Створення та розвиток фармацевтичної хімії тісно пов'язані з історією

фармації. Фармація зародилася в далекій давнині й мала величезний вплив на

формування медицини, хімії та інших наук. Історія фармації є окремою

дисципліною, але щоб зрозуміти, як і чому в надрах фармації зародилася

фармацевтична хімія, як відбувався процес становлення її в самостійну науку, коротко розглянемо окремі етапи розвитку фармації, починаючи з періоду ятрохімії.

Період ятрохімії (XVI – XVIІ ст.). Ятрохімія (хімія ліків) прийшла на

зміну алхімії в епоху Відродження. Її засновник Парацельс (1493 – 1541 рр.)

вважав, що «не добуванню золота, а захисту здоров'я повинна служити хімія». Вчення Парацельса ґрунтувалося на ідеї, що організм людини являє сукупність хімічних речовин і недолік будь-якої з них може викликати захворювання.

Тому для зцілення Парацельс застосовував хімічні сполуки різних металів

(ртуті, свинцю, міді, заліза, сурми, миш'яку та ін.), а також екстракти з

рослинної сировини. Парацельс провів дослідження дії на організм людини

багатьох речовин мінерального та рослинного походження. Він удосконалив

ряд приладів і апаратів для виконання аналізу. Ось чому Парацельса вважають одним із засновників фармацевтичного аналізу, а ятрохімію – періодом зародження фармацевтичної хімії. Аптеки в XV – XVII ст. були своєрідними центрами по вивченню хімічних речовин. В них отримували та досліджували речовини мінерального, рослинного, тваринного походження. Тут був відкритий цілий ряд нових сполук, вивчені властивості та перетворення різних металів. Це дозволило накопичити цінні хімічні знання, вдосконалити методи хімічного експерименту. За 100 років розвитку ятрохіміі наука збагатилася більшою кількістю фактів, ніж алхімія за попередні 1000 років.

Період зародження перших хімічних теорій (XVII – XVIII ст.).

Бурхливий розвиток промислового виробництва в ці роки спонукав до того, що хімічні дослідження вийшли за межі ятрохімії. Це призвело до створення

перших хімічних виробництв і до формування хімічної науки. Друга половина XVII ст. – період зародження першої хімічної теорії – теорії флогістону. За її допомогою намагалися довести, що процеси горіння і окиснення супроводжуються виділенням особливої речовини – «флогістону». Теорію флогістону створили І. Бехер (1635 – 1682 рр.) і Г. Шталь (1660 – 1734 рр.).

Незважаючи на деякі помилкові положення, вона на той час була прогресивною та сприяла розвитку хімічної науки. У боротьбі з прихильниками флогістонної теорії виникла киснева теорія, яка стала могутнім поштовхом для розвитку хімічної думки. Великий російський вчений М.В. Ломоносов (1711 – 1765 рр.) одним з перших у світі довів неспроможність теорії флогістону. Незважаючи на

те, що на той час ще не був відомий кисень, М.В. Ломоносов експериментально показав у 1756 р., що в процесі горіння та окиснення відбувається «приєднання» речовиною «часток» повітря. Аналогічні результати через 18 років у 1774 р. отримав французький вчений А. Лавуазье. Кисень вперше одержав шведський вчений – фармацевт К. Шеєле (1742 – 1786 рр.), він же вперше одержав хлор, гліцерин, ряд органічних кислот та інших речовин. Друга половина XVIII ст. була періодом бурхливого розвитку хімії. Великий внесок у прогрес хімічної науки внесли фармацевти, які зробили ряд важливих відкриттів, що мають велике практичне значення як для фармації, так і для хімії загалом. Так, французький фармацевт Л. Воклен (1763 – 1829 рр.) відкрив нові елементи – Хром, Берилій. Фармацевт Б. Куртуа (1777 – 1836 рр.) виявив йод в морських водоростях. У 1807 р. французький фармацевт А. Сеген виділив морфін з опію, а його співвітчизники П. Пельтьє і Ж.Б. Кавенту вперше виділили з рослинної сировини стрихнін, бруцин, хінін та інші алкалоїди.

Багато зробив для розвитку фармацевтичного аналізу аптекар К.Ф. Мор

(1806 – 1879 рр.). Він перший застосував бюретки, піпетки, аптечні ваги, які і

досі носять його ім’я. У другій половині XVIII ст. було видано ґрунтовні праці з лікознавства видатного українського вченого Я.М. Амбодика-Максимовича, вихованця Києво-Могилянської академії. Його книга «Врачебное веществословие, или Описание целительных растений» була присвячена лікарським рослинам, містила чудовий ботанічний атлас. Таким чином, фармацевтична хімія, що зародилася в період ятрохіміі в XVI ст., отримала свій подальший розвиток у XVII – XVIII ст.

Активне становлення фармацевтичної хімії як науки. Розвиток

органічного синтезу нових лікарських препаратів*.* Значні зміни у розвитку

лікознавства відбулися на зламі XVIII – XIX ст. У першій половині XIX ст.

починається активне становлення фармацевтичної хімії, яка набуває

експериментальної бази й розвивається у співдружності з органічною хімією та фізіологією. У цей період було отримано в чистому вигляді алкалоїди: морфін, стрихнін, хінін, кофеїн та ін. Тоді ж впроваджено у медичну практику деякі синтетичні хімічні речовини, зокрема, ефір (1846 р.) і хлороформ (1847 р.) як засоби для наркозу. Засновниками експериментальної фармакології були французький вчений Ф. Мажанді та його учень К. Беринар. Перші роботи з експериментальної фармакології були виконані в Росії професором Петербурзької медико-хірургічної академії О.Я. Нелюбіним (1785 – 1858 рр.). У 1847 p. P. Бухгейм (1820 – 1879 рр.) організував у Дерптському (тепер м. Тарту) університеті першу лабораторію експериментальної фармакології, згодом експериментальні методи дослідження були застосовані в інших наукових і навчальних центрах. Викладач Казанського університету, а згодом професор

Московського університету О.А. Соколовський (1822 – 1891 рр.) у 1858 р.

опублікував експериментальну працю «Про вплив різних засобів на нервову

систему відносно теорії Дюбуа-Реймона – заспокоєння і збудження нервів». В 1861 р. у Київському університеті Св. Володимира В. Дибковський (1830 – 1870 рр.) захистив дисертацію «Фізіологічні дослідження отрут, що специфічно впливають на серце». Значний внесок у розвиток експериментальної фармакології Росії зробили Є.В. Пелікан (1824 – 1884 рр.), І.М. Догель (1830 – 1916 рр.), В.К. Анреп (1852 – 1919 рр.). І.П. Павлов (1849 – 1936 рр.), які дослідив вплив препаратів адонісу, конвалії, строфанту, лобелії, чемериці, препаратів калію, літію, цезію, рубідію тощо на функцію серця та інших органів. Працюючи на посаді керівника кафедри фармакології Військово- медичної академії, а також у фізіологічній лабораторії Інституту

експериментальної медицини, І.П. Павлов своїми дослідженнями сприяв

розвитку фармацевтичної хімії. Багато зробив для вивчення лікарських засобів, які впливають на нервову та серцево-судинну системи, ендокринні органи, М.П. Кравков (1865 – 1924 рр.).

У другій половині XIX ст. відбувався подальший розвиток фармакології

як експериментальної науки. В цей час у розвинених країнах Європи набуло

значних масштабів промислове виробництво лікарських засобів. Хіміки та

фармакологи почали інтенсивно працювати в галузі синтезу нових препаратів.

Це збагатило фармакологію новими класами лікарських речовин: снодійними, жарознижувальними, дезінфікуючими тощо. Спрямованому синтезу нових лікарських засобів сприяло розкриття хімічної структури алкалоїдів. Особливо великих успіхів фармакологія досягла на той час в Німеччині. Слід відзначити великі заслуги німецького вченого О. Шмідеберга (1838 – 1921 рр.), який вперше поставив завдання вивчити дію різних хімічних речовин на організм людини незалежно від їх лікувального впливу, та підкреслив важливість дослідження особливостей взаємодії між лікарськими речовинами та тканинними структурами.

У XX ст. фармацевтична хімія досягла великих успіхів. Значного

розвитку набула фармакотерапія, з'явився її новий розділ – хіміотерапія.

Початок хіміотерапії було покладено П. Ерліхом, який у 1909 р. Запропонував препарат сальварсан для лікування хворих на сифіліс. Медицина на той час збагатилася синтетичними протималярійними (плазмохін), протимікробними (сульфаніламіди), протитуберкульозними, протипротозойними засобами.

Нову еру в розвитку фармакології відкрили антибіотики. Першим з них

був пеніцилін. Встановлення хімічної будови антибіотиків дало можливість

добувати їх синтетичним шляхом. В першій половині XX ст. у медичну

практику було також впроваджено гормональні препарати гіпофіза,

щитоподібної залози, статевих залоз, кори надниркових залоз, а також інсулін. Завдяки розвитку вчення про вітаміни арсенал лікарських засобів

збагатився вітамінними препаратами, які застосовують з лікувальною та

профілактичною метою. Вчення про медіатори, основу якого заклали

англійський фізіолог і фармаколог Г. Дейл і австрійський фізіолог О. Леві,

сприяло створенню нових високоактивних фармакологічних засобів. Поступово сформувався такий розділ, як психофармакологія. Успіхам фармакології сприяла співдружність із суміжними дисциплінами – органічною хімією, біохімією, фізичною хімією, біофізикою, фізіологією, мікробіологією.

Важливим завданням сучасної фармацевтичної хімії є вивчення дії фізіологічно активних речовин, особливо їх вибіркового впливу на різні органи й системи. У сучасних фармакологічних дослідженнях широко застосовуються фізіологічні, біохімічні, гістохімічні методи, а також сучасні фізичні методи дослідження: електронна осцилографія, електронна мікроскопія, методи мічених (радіоактивних) атомів, ядерно-магнітного резонансу. Велику увагу надають встановленню залежності між хімічною структурою та дією речовин з потенційними лікувальними властивостями.

Розвиток фармацевтичної хімії в Україні. Осередками розвитку фармакології в Україні в XIX – на початку XX ст. були кафедри фармакології медичних факультетів університетів Харкова, Києва, Одеси, Львова. Важлива

роль у розвитку фармакології належить також науково-дослідним інститутам

даного профіля. У 1934 р. було створено науково-дослідну установу, яка згодом стала Київським (з 1992 р. Українським) науково-дослідним інститутом фармакології і токсикології АМН України. У цьому інституті розроблено антидоти (унітіол, алоксим тощо), ряд протизапальних і протипухлинних засобів. Вагомий внесок у розвиток фармацевтичної хімії зробили колективи Харківського науково-дослідного інституту хімії і технології лікарських форм (тепер Державний центр лікарських засобів), де працювали фармакологи В.П. Тутаєв, М.А. Ангарська, а також Харківської фармацевтичної академії. Центрами координації дослідженнь в галузі фармакології є Національна академія наук України і Академія медичних наук України.

Характерною рисою наукових досліджень в галузі лікознавства стає

намагання використовувати природні ресурси України для забезпечення потреб населення в лікарських засобах. Основні зусилля спрямовано на пошук нових лікарських засобів для боротьби з серцево-судинними захворюваннями, злоякісними пухлинами, радіаційним ураженням організму. Особливої уваги надають розвитку вікової фармакології з урахуванням особливостей дії лікарських засобів на організм хворих дитей та людей похилого віку.

**1.4. Створення нових синтетичних лікарських речовин**

Кількість чинників, що визначають біологічну активність речовин,

настільки велика й різноманітна, що спроба врахувати їх усі є завданням

нездійсненним. У той же час, існують різні підходи, що дозволяють побудувати модельні схеми спрямованого пошуку біологічно активних речовин і на цій базі – пошук нових ефективних лікарських препаратів. При цьому необхідно враховувати, що пошук лише високої активності є недостатнім для досягнення цієї мети; не менш важливими проблемами є низька токсичність пропонованих сполук, оптимальні фармакокінетичні параметри, напрями їх біотрансформації, можливі побічні ефекти. Взагалі, необхідно відзначити, що найважливішим завданням синтетика є створення структури, яка була б здатна до взаємодії з тими ділянками біологічної системи, що відповідають за ті чи інші фізіологічні ефекти. Сама ідея про наявність зв'язку між хімічною структурою органічних сполук і їх біологічною активністю була вперше висловлена вченими ще в середині ХІХ століття. Однак, незважаючи на більш ніж півторастолітню працю багатьох поколінь дослідників, до теперішнього часу вдалося встановити лише окремі певні закономірності.

**1.4.1. Основні напрямки пошуку та створення нових синтетичних**

**лікарських речовин**

Щорічно хіміки синтезують, виділяють та характеризують від 300 до 400

тисяч нових речовин. До початку нового тисячоліття вченими отримано понад 18 млн. індивідуальних речовин. З них близько 80% складають сполуки Карбону з такими елементами як Гідроген, Оксиген, Нітроген, Сульфур, Фосфор, галогени. Значна частина з цих речовин проходить первинні випробування на виявлення тієї чи іншої біологічної активності. Цей етап пошуку біологічної активності органічної речовини називають скринінгом (відсіюванням). Такий принцип був вперше розроблений при пошуку протисифілітичних засобів серед органічних сполук миш'яку. Скринінг проводять в біологічних лабораторіях на живих клітинах, мікроорганізмах або шматочках живих тканин (*in vitro*), на здорових або спеціально заражених тваринах (*in vivo*): на мишах, щурах, морських свинках, собаках, мавпах. При цьому із сотень і тисяч речовин відбираються декілька найбільш активних препаратів, які потім передаються на поглиблені випробування. Якщо висока активність речовини підтверджується, то вона проходить всі стадії біологічного вивчення, які завершуються клінічними випробуваннями на людях. Після цього препарат починають виробляти в промислових масштабах і застосовувати в лікувальній практиці.

**1.4.2. Сучасні вимоги до лікарських препаратів**

До лікарських препаратів висувають певні жорсткі вимоги. Перш за все,

ЛП повинен мати високу активність, вибірковість та тривалість лікарської дії.

Також він повинен бути нешкідливим та не викликати небажаних побічних

ефектів. ЛП повинен містити високочисті компоненти та бути достатньо стабільним при зберіганні. Крім того, існують деякі економічні вимоги – ЛР

повинна бути доступною, а співвідношення собівартості та можливої ціни –

забезпечувати достатньо високий прибуток від реалізації ЛП на фармацевтичному ринку. Всі ці фактори визначають термін життя даного

препарату серед інших ЛП, які мають подібну дію, та застосовуються в міжнародній медичній практиці.

**1.4.3. Стадії біологічного вивчення лікарської речовини**

В даний час кожна потенційна лікарська речовина проходить три стадії

вивчення: фармацевтичну, фармакокінетичну та фармакодинамічну.

На першій стадії визначають наявність лікарської речовини, після чого

проводиться доклінічне вивчення її інших показників, таких як:

- гостра токсичність, тобто, смертельна доза для 50% піддослідних

тварин (LD50 виражається в мг лікарської речовини на кг живої маси);

- субхронічна токсичність в умовах тривалого (декілька місяців)

введення лікарської речовини в терапевтичних дозах (які повинні бути нижче за LD50 у 20 і більше разів). Дослідження проводять при щоденному введенні ліків протягом певного часу в трьох дозах: близької до терапевтичної; передбачуваної терапевтичної; максимальної терапевтичної. При цьому спостерігають можливі побічні ефекти та патологічні зміни всіх систем організму: тератогенність, вплив на репродуктивність (можливість давати потомство), ембріотоксичність (отруєння плоду), вплив на імунну систему, мутагенність (зміна функцій у нащадків), канцерогенність, алергенність та іншу шкідливу побічну дію;

- клінічні випробування – встановлення ефективності її лікарської дії та

можливих побічних ефектів на хворих людях в умовах клініки. Клінічні

випробування є найбільш відповідальним і важливим етапом вивчення нового лікарського препарату. Саме на підставі результатів клінічних випробувань вирішується доля нового лікарського засобу.

На другій стадії – фармакокінетичній – вивчають долю лікарської речовини в організмі: шляхи її введення та всмоктування, розподіл у біологічних рідинах, проникнення через захисні бар'єри, доступ до органу – мішені, шляхи та швидкість біотрансформації, шляхи виведення з організму (з сечею, калом, потом і диханням).

На третій стадії – фармакодинамічній – вивчаються проблеми розпізнання лікарської речовини (або її метаболітів) в організмі мішенями та їх подальшої взаємодії. Мішенями можуть бути органи, тканини, клітини, клітинні мембрани, ферменти, нуклеїнові кислоти, регуляторні молекули (гормони, вітаміни, нейромедіатори та ін.), а також біорецептори. Розглядаються питання структурної та стереоспецифічної компліментарності

(взаємної відповідності) взаємодіючих структур, функціональної та хімічної

відповідності лікарської речовини або метаболіту (наприклад, фармакофорного угрупування) його рецептору.

Не так давно виникла наука фармакогенетика – частина фармакології,

яка вивчає залежність лікарських та токсичних ефектів речовини не лише від

статі та віку хворих, але також від їх генетичних особливостей, в тому числі, від етнічної приналежності.

**1.5. Принцип машинного (розрахункового) скринінгу**

Вважається необхідним, щоб усі нові синтезовані речовини проходили

первинні випробування. Однак до теперішнього часу синтезовано біля 20

мільйонів речовин, в той же час, налічують більше 10 тисяч видів біологічної

активності та хвороб. Вочевидь, можливість випробовувати всі нові сполуки на всі потрібні види активності поки є малореальною.

На допомогу хімікам і біологам приходить комп'ютерна техніка, яка

дозволяє провести визначення потенціалу синтезованих речовин, їх можливої

біологічної активності шляхом машинного аналізу. Такий підхід грунтується на кластерному аналізі великого масиву вже відомих лікарських речовин,

згрупованих за їх структурами або за видами біоактивності, яку вони

проявляють. Іншим типом машинного аналізу може служити комп'ютерне

моделювання механізму взаємодії лікарської речовини з біорецептором чи її

інших емпіричних зв'язків з біомішенямі. Як хіміку так і біологу необов'язково мати речовину в руках, а достатньо лише ввести в комп'ютер відомості про її будову. По закінченні машинного аналізу оператор отримує рекомендації про доцільність чи недоцільність випробувань даної речовини на той чи інший вид активності. Подібне машинне відсіювання (скринінг) економить час, матеріали та сили в процесі пошуку лікарських речовин. Однак, виявлення принципово нових видів активності або нових видів фармакофорних угруповань буде ще довгий час ґрунтуватися на експерименті та інтуїції дослідника. Методологія комбінаторної хімії*.* Цей принцип поєднання хімії та біології виник і почав дуже швидко розвиватися в 90-их роках ХХ ст. як частина загальної стратегії відкриття нових лікарських речовин. В основу стратегії покладений метод паралельного синтезу та випробування великої кількості сполук. Була створена техніка мініатюризації синтезів та біологічних випробувань одержаних сполук, що дозволило отримати від сотні до кількох тисяч нових (споріднених) сполук за дуже короткий термін та значно прискорити їх тестування у вигляді сумішей або окремих речовин. У сукупності з автоматизацією, процес синтезу цілих класів (або «бібліотек») речовин потребує значно менших витрат реагентів при суттєвому зростанні продуктивності.

**1.5.1. Принципи створення нових лікарських засобів**

Сьогодні стратегія та тактика створення сучасних лікарських речовин

спирається на наступні принципи:

Копіювання відомих фізіологічно – активних речовин*.* Прикладом

використання такого прийому може бути синтез антибіотика левоміцетину.

Спочатку левоміцетин (хлорамфенікол) був виділений з культурної рідини

Streptomyces venezuelae, а потім був одержаний синтетично. На даний час цей препарат отримують в промисловості 10-стадійним синтезом із стиролу.

Принцип хімічного модифікування структури відомих синтетичних і

природних лікарських речовин. Цей прийом є інтуїтивним, умоглядним. За його допомогою, виходячи з аналогії двох близьких за хімічною будовою структур, активність вже відомої речовини переносять на нову сполуку, намагаючись зробити так, щоб біоактивність останньої виявилася більшою.

Типовим прикладом застосування принципу хімічного модифікування

може бути модифікація за вказаними стрілками пеніцилінів: (Оксацилін,

Ампіцилін, Ампіокс) і цефалоспоринів (Цефазолін (Кефзол), Цефатоксім,

Цефалексін). Це дозволило отримати низку нових препаратів з покращеними

антибактеріальними властивостями. Ще одним яскравим прикладом стала

подібна хімічна модифікація сульфаніламідів (Фуросемід, Буфенокс, Клопамід), які крім основної антибактеріальної дії мали ще й побічний сечогінний ефект. В результаті був створений новий клас сульфаніламідних діуретиків.



Вказаний прийом широко й успішно використовується в наш час для

синтезу похідних практично всіх класів лікарських речовин.

Принцип введення фармакофорного угрупування відомої лікарської

речовини в молекулу нової сполуки. Фармакофорним називають такий

структурний елемент або фрагмент молекули, який забезпечує фармакологічну активність. Так, на основі азотистого іприту було отримано ряд протиракових препаратів шляхом введення в різні речовини *N,N*-дихлордиетиламінного або азирідинового фрагменту (наприклад, Сарколізин).



Принцип молекулярного моделювання*.* Такий підхід в поєднанні з

рентгеноструктурним аналізом дозволяє встановити стереохімічні особливості молекули лікарської речовини та біорецептора, конфігурацію їх хіральних центрів, виміряти відстань між окремими атомами, групами атомів або між зарядами у випадку цвітер-іонних структур лікарського препарату та

біорецепторної ділянки його захвату. Отримані таким чином дані дозволяють

більш цілеспрямовано проводити синтез біоактивних молекул з параметрами,

що задані на молекулярному рівні. Цей метод був успішно застосований у

синтезі високоефективних анальгетиків – аналогів морфіну, а також для

отримання ряду лікарських речовин, які діють на центральну нервову систему аналогічно природному нейромедіатору – γ-аміномасляній кислоті.

Створення комбінованих препаратів. Одночасна дія компонентів

різних ліків в одному препараті – наприклад, бісептол (бактрім), який

представляє собою комбінацію триметоприму і сульфаметоксазолу, –

характеризується синергізмом (посиленням дії) при їх поєднанні. Це дозволяє

використовувати лікарські речовини в більш низьких дозах, тим самим

зменшити їх токсичну дію. Одночасне використання зазначених лікарських

речовин забезпечує високу бактерицидну активність відносно грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, у тому числі бактерій, стійких до сульфаніламідних препаратів, та застосовується для лікування бактеріальної дизентерії, бронхітів, інфекційних захворювань сечових шляхів. Інший приклад комбінованого препарату – сульфатон, який одночасно включає сульфамонометоксин і триметоприм, та представляє собою препарат з більш високою антибактеріальною активністю, ніж бактрим, через більшу ефективність сульфамонометоксину в порівнянні з сульфаметоксазолом.

Стратегія проліків. Багато сполук, які мають потужний ефект *in vitro*,

при перевірці *in vivo* виявляють низьку активність, що може бути наслідком

багатьох факторів, включаючи слабке всмоктування, швидкий метаболізм або виведення, повільне проникнення до місця дії тощо. Ще одним серйозним недоліком часто є висока токсичність. Все це змушує вести пошук структур, які не мали б наведених вище негативних якостей. У подібному випадку корисним може виявитися створення проліків – неактивних сполук, які в результаті біотрансформації в організмі перетворюються в активну форму, проникають домісця дії і надають бажаний фармакологічний ефект. Наприклад, широковідомий анальгетик кодеїн та напівсинтетичний наркотик героїн метаболізуються в організмі в морфін.

Проліки мають такі структурні угрупування, які дозволяють їм легко

подолати в організмі захисні бар'єри та точно дістатися до хворого органу.

Потрапивши до біомішені, ці сполуки метаболізують, перетворюючись в

справжні ліки. Ця стратегія в наш час дуже поширена.

Концепція антиметаболітів базується на створенні синтетичної

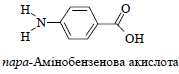
лікарської речовини, структурно близької до натурального (ендогенного)

метаболіту організму людини. Завдання такої синтетичної речовини, яку

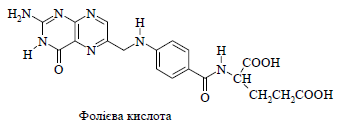
називають антиметаболітом, полягає в заміні метаболіту в природних реакціях організму. Антиметаболіти повинні лише частково виконувати в організмі функції метаболітів. Будучи хімічними імітаторами метаболітів, лікарські речовини такого роду «ошукують» контролюючі ферментні системи, вбудовуються в метаболічну схему та замінюють собою справжній метаболіт (наприклад, в зростаючому ланцюзі ДНК або РНК). Подібний прийом був успішно використаний в синтезі протиракових препаратів, а також для гальмування росту та розвитку патогенних вірусів при створенні ацикловіра – високоефективного антигерпесного препарату.

Цікавий факт був встановлений вченими при вивченні метаболізму

широко відомого препарату червоного стрептоциду (пронтозилу), який виявляв високу активність проти гемолітичного стрептококу. З’ясувалося, що в живому організмі він перетворювався на активну лікарську речовину – сульфаніламід, а саме стрептоцид. Подальші випробування показали, що сульфаніламіди є структурними аналогами *пара*-амінобензенової кислоти і порушують синтез фолієвої кислоти. Фермент, відповідальний за синтез останньої, використовує не саму амінобензенову кислоту, а її імітатор – сульфаніламід. Фолієва кислота необхідна організму для синтезу пуринових основ і подальшого синтезу нуклеїнових кислот. Поява в середовищі похідних сульфанілової кислоти призводить до припинення росту бактеріальних клітин. З представлених нижче формул видно, що сульфаніламіди є антиметаболітами *пара*-амінобензенової кислоти







**1.6. Зв'язок структура – біологічна активність**

Біологічна активність речовини визначається її хімічною та просторовою

будовою. Однак, рівень такої активності (ефективність дії) може суттєво

залежати і від інших факторів. Так, важливим фактором для багатьох ЛР є

добра розчинність у воді, тому що вони переносяться в організмі, головним

чином, током крові, що сприяє створенню концентрації, достатньої для

виявлення фармакологічної дії. Також лікарські речовини повинні мати добру ліпофільність і володіти здатністю проникати крізь клітинні напівпроникні мембрани, щоб впливати на біохімічні процеси метаболізму. Препарати, які діють на центральну нервову систему, повинні вільно переходити з крові до спино-мозкової рідини та мозку, тобто долати гематоенцефалічний бар'єр, який захищає мозок від проникнення до нього сторонніх речовин, розчинених в крові.

Іншим бар'єром для проникнення лікарської речовини з крові до тканин

органу-мішені є стінки капілярів. Для більшості лікарських речовин з

невеликою молекулярною масою цей бар'єр є нездоланним. Існує ще один

бар'єр – плацентарний, який відокремлює організм матері від плоду. Зазвичай, він є легкопроникним для лікарських речовин, тому вибір препаратів для вагітних жінок відбувається надзвичайно ретельно. В цілому, молекула ліків крім основного фармакофорного угрупування, яке безпосередньо відповідає за терапевтичний ефект, повинна містити також гідрофільні та (або) ліпофільні фрагменти (бути по ним збалансованою), щоб здійснювати її нормальний перенос до відповідної системи організму.

В процесі конструювання лікарського препарату намагаються

враховувати наведені вище фактори при введенні відповідних хімічних

угруповань в потенційну лікарську речовину. Так, введення в структуру

фенольних угруповань, карбоксильних або сульфогруп, основного або

амонійного атома Нітрогену (четвертинна сіль) покращує розчинність у воді

органічної молекули лікарської речовини, змінює її основність або кислотність, як правило, посилює її біоактивність. Наявність *н*-алкільних ланцюгів, їх подовження, а також введення галогенів, навпаки, підвищують ліпофільність лікарських речовин (розчинність в жирових тканинах, які можуть виконувати роль лікарського депо) та полегшують їх проходження крізь біомембрани.

Присутність розгалужених алкільних замісників та атомів галогенів

ускладнюють метаболізм (зокрема, біоокиснення) лікарських речовин.

Циклоалкільні угрупування покращують сполучення з біорецептором за

рахунок Ван-дер-Ваальсових сил. Застосування лікарських речовин з

спиртовою або карбоксильною групами (у вигляді їх складних або простих

ефірів) змінює полярність молекули лікарської речовини та гальмує

біодекарбоксилювання. Біологічні системи при дії на них синтетичних

лікарських речовин не відчувають різниці між речовинами, в молекулах яких

бензенове кільце замінене на піридинове, або фуранове – на пірольне чи

тіофенове. Тобто заміна одного плоского кільця на інше суттєво не впливає на корисну біодію.

На цей час виявлено ряд фармакофорних груп, введення яких в молекулу

потенційної лікарської речовини надає їй необхідної біоактивності. Наприклад, наявність фенольного угрупування може надавати речовині антисептичних властивостей. Введення карбамідного фрагменту сприяє виявленню снодійного ефекту. Діарил(аміноалкіл)метанове угрупування відповідає за антигістамінну дію.

**1.7. Классифікація лікарських засобів**

Проблема класифікації ліків є дуже важливою, оскільки дозволяє

систематизувати підходи як для застосування відомих, так і створення нових

лікарських засобів. Існує три основних типи класифікації лікарських засобів: за хімічною будовою; за джерелами походження; за лікувальною дією.

За хімічною будовою лікарські речовини поділяють на неорганічні (солі,

оксиди, комплексні сполуки), органічні синтетичні – похідні аліфатичного,

аліциклічного, ароматичного і гетероциклічного рядів (всередині кожного ряду лікарські речовини підрозділяють на групи, ґрунтуючись на наявності тих чи інших функціональних груп та замісників), органічні природні сполуки (алкалоїди, антибіотики, гормони, вітаміни, глікозиди та інші).

За джерелами походження лікарські речовини поділяють на синтетичні

(складають близько 70% усіх лікарських речовин), напівсинтетичні (отримують з природних речовин шляхом їх хімічної модифікації (наприклад, антибіотики цефалоспоринового та пеніцилінового рядів) і природні (наприклад, алкалоїди, вітаміни, гормональні речовини та ін.).

За лікувальною дією лікарські речовини поділяють на три великі групи –

хіміотерапевтичні, нейрофармакологічні та регуляторні.

До хіміотерапевтичних відносять протиінфекційні лікарські речовини, які

діють на паразитичні організми: антивірусні, антимікробні (антибіотики,

антисептики), антитуберкульозні, антималярійні, фунгіцидні, протипухлинні,

антигельмінтні препарати. У нейрофармакологічній групі розрізняють лікарські речовини, які діють на центральну нервову систему (наркотичні знеболюючі засоби, снодійні та інші психотропні препарати), і речовини, які діють на периферичну нервову систему (наприклад, місцеві анестетики).

Група регуляторних лікарських речовин включає вітаміни, гормони,

метаболіти та антиметаболіти (речовини, які регулюють активність

ферментних, гормональних, імунних і генних систем). Однак, слід зазначити, що існує також значно більша та деталізована класифікація: «Міжнародна класифікація лікарських засобів» Всесвітньоїорганізації охорони здоров'я. Наприкінці 60-их років ХХ ст. Всесвітня організація з охорони здоров'я запропонувала варіант «Анатомо- терапевтично-хімічної класифікації лікарських субстанцій» (АТХ від лат. АТС). Завершений (доповнений) варіант класифікації був опублікований в 1996 році.

Відповідно до цієї класифікацієї всі субстанції лікарських препаратів

поділяють на групи в залежності від органу або системи, на які вони діють, а

також їх терапевтичних і хімічних характеристик. Всі ліки поділені на 14 груп (позначаються буквами латинського алфавіту). Кожна група включає

терапевтичні та фармакологічні, а в деяких випадках, хімічні підгрупи.

Підгрупи мають свої позначення буквами та додаткові цифрові позначення.

Кожна лікарська субстанція та лікарські форми мають свій індекс, який

складається з букв і цифр.

Класифікація АТХ достатньо детальна і чітко «індексує» кожний

лікарський препарат. Це великий банк даних про сучасні лікарські препарати та їх розподіл за вказаними групами. Дана класифікація є цінним класифікаційним

документом, проте вона є досить складною для користування. В нашій країні

широко використовується також класифікація М.Д. Машковського, яка

передбачає такі основні групи лікарських засобів:

1. Лікарські засоби, що діють переважно на центральну нервову

систему.

2. Лікарські засоби, що діють переважно на периферичні

нейромедіаторні процеси.

3.Засоби, що діють переважно на чутливі нервові закінчення.

4. Засоби, що діють на серцево-судинну систему.

5. Засоби, що підсилюють видільну функцію нирок.

6. Засоби, що стимулюють і розслаблюють мускулатуру матки.

7. Засоби, що регулюють метаболічні процеси.

8. Антигіпоксанти і антиоксиданти.

9. Імуномодулятори та імунокоректори.

10. Протимікробні, противірусні та протипаразитарні засоби.

11. Препарати для лікування онкологічних захворювань.

12. Рентгеноконтрастні та інші діагностичні препарати.

Ці класи лікарських препаратів поділені на групи (а останні, в свою чергу,

в деяких випадках – на підгрупи), виходячи з таких основних ознак: основних фармакологічних властивостей; основних сфер медичного застосування (у випадках, коли лікарські препарати спеціально використовуються для цих цілей); хімічної подібності.

Класифікувати лікарські препарати можна не тільки посилаючись на

фармакологічні властивості, а також поділяючи їх на фармакотерапевтичні

групи, в залежності від сфери їх медичного застосування. Такого принципу

дотримуються в основному автори у клінічній фармакології та фармакотерапії.

У відповідності до цього, одні і ті самі лікарські препарати можуть входити до різних груп, а до одної фармакотерапевтичної групи можуть входити лікарські препарати різних фармакологічних груп. Це пов'язане, по-перше, з тим, що одні й ті самі ліки можна застосовувати для лікування різних захворювань; по-друге, з тим, що лікування одного й того захворювання може відбуватися за допомогою ліків з різними механізмами дії. Прикладами таких сучасних фармакотерапевтичних груп можуть бути:

А. Група препаратів для лікування гіпертонічних захворювань.

Б. Група препаратів для лікування ішемічної хвороби серця.

В. Група препаратів для лікування бронхіальної астми та ін.

Необхідно зазначити, що жодна класифікація на може в повній мірі

систематизувати величезну кількість лікарських засобів, що застосовуються в

сучасній практиці.

**1.8. Загальні принципи найменування лікарських препаратів**

Кількість лікарських препаратів постійно зростає. Якщо звернутись до

довідника Негвера, то бачимо, що в 1968 році нараховувалось 3967 органічних хімічних сполук (субстанцій), запропонованих до цього часу як лікарські препарати. Через 10 років їх кількість приблизно подвоїлась, а в наш час складає більше 200000 препаратів.

Що стосується кількості найменувань (назв) лікарських препаратів, то

вона суттєво перевищує ці цифри. Також, в довіднику Негвера в 1968 році

нараховувалось понад 26000 найменувань (синонімів), в 1978 – понад 60000, в 1987 – понад 80000, в наш час кількість назв суттєво збільшилась.

Таке суттєве збільшення числа назв пов'язано не лише зі створенням

нових лікарських препаратів і присвоєнням їм оригінальних (початкових)

найменувань, а також зі збільшенням кількості фармацевтичних фірм, які

виробляють одні й ті самі препарати, але під різними торговими (фірмовими)

назвами. Це стосується не лише препаратів, які тільки створюються, але й

деяких давно відомих, що користуються великим попитом. Наприклад, такий

давно відомий препарат як ацетилсаліцилова кислота (аспірин) має понад 400

синонімів; така ж кількість назв у парацетамолу; близько 150 синонімів має

стрептоцид, близько 130 – аскорбінова кислота і т.п.

Природньо, що запам'ятати величезну кількість синонімів лікарських

препаратів неможливо. Між тим, лікарю і фармацевту (та навіть і хворому)

необхідно враховувати, що майже кожний сучасний лікарський препарат може потрапляти до мережі аптек під різними ”торговими“ назвами.

Єдиної системи (загального принципу) складання назв лікарських

препаратів до нашого часу не існує, лише найменування лікарських засобів

природнього походження прийнято пов'язувати з їх походженням. Так, назви

алкалоїдів, як правило, походять від назви рослин, які їх містять:

*Атропін* – від *Atropa belladonna;*

*Берберин* – від *Berberis vulgaris*.

Назви ряду препаратів тваринного походження також пов'язані з

відповідними органами або тканинами:

*Адреналін* – від *Glandula adrenalis –* наднирники;

*Кортизон* – від *Cortex* – кірковий шар наднирників.

Ряд антибіотиків отримали назви від назв продуцентів:

*Пеніциліни* – від *Penicillium;*

*Цефалоспорини* – від Cephalosporinum.

Що стосується походження найменувань синтетичних лікарських

препаратів, то воно досить різноманітне. Перші такі препарати, дія яких була визначена емпіричним шляхом, отримали назви за тими ефектами, які вони

викликали. Так, ацетанілід (викликає жарознижуючий ефект) отримав назву

антифебрин – від *анти* і *febris* – жар, лихоманка. За таким же принципом

отримав назву антипірин. Етиловий ефір *пара*-амінобензенової кислоти, який

викликає місцеву знеболюючу дію, отримав назву анестезин від *an* –

заперечення та *esthesia* – чутливість, дотик. В наш час продовжують давати

назви препаратам за лікарським ефектом, який вони викликають:

*Адверзутен* –від *adverse* –проти та *tensio* – тиск (крові);

*Анальгін* – від *an*– заперечення та *algos* – біль.

В деяких випадках в назвах препаратів поєднуються елементи лікарської

дії та хімічної структури або джерела їх добування:

*Уросульфан* – сульфамід з переважним впливом на флору сечових шляхів.

*Вінбластин* – алкалоїд з *Vinca* з антибластовою активністю.

Більшість назв сучасних лікарських препаратів прямого зв'язку з

лікарською дією не мають. Як правило, при складанні назв індивідуальних

препаратів надають перевагу поєднанню елементів (складів) хімічної назви

діючої сполуки, а комбінованих – назв компонентів. Іноді до назв включають

фрагменти, які вказують на фармакологічну групу препарату (такі як «нейро», «лепто», «спазмо», «уро», «дерм» та ін.). Так назва «аміназин» походить від назви «хлордиметиламінопропілфенотіазин». Звідси походить і назва «хлорпромазин».

В деяких випадках лікарські препарати зберігають оригінальну хімічну

назву. Це відноситься, головним чином, до кислот, лугів, солей важких металів та ін. Наприклад, ацетилсаліцилова кислота – аспірин. Як правило, ферменти, гормони, вітаміни зберігають загальноприйняті біохімічні назви. В деяких випадках до прийнятої назви препарату додають повну назву фірми або її скорочене позначення.

На допомогу лікарю і фармацевту покликана прийти розроблена

Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) система Міжнародних

непатентованих найменувань – МНН ( INN – International Nonproprietary

Names). Вперше виконавчий комітет ВООЗ опублікував ”Основні принципи

складання міжнародних непатентованих найменувань для фармацевтичних

речовин“ в 1955 році. З того часу ця система постійно удосконалюється.

Основне завдання МНН полягало в створенні для фармакологічно активних

(лікарських) субстанцій таких найменувань, які б не залежали від патентів, не

були б будь-чиєю патентною власністю та могли вільно використовуватись як єдині назви в різних країнах (а з часом і в усьому світі). Таким чином, відпала б необхідність в різноманітності фірмових назв (знаків) для одних тих самих субстанцій. Одночасне розміщення на маркуванні (будь то індивідуальний лікарський препарат або комбінована лікарська форма) фірмового (торгового) і міжнародного непатентованого найменування (МНН) діючого компоненту (або компонентів) дозволило б розпізнавати, які саме діючі речовини містить даний препарат.

Пропозиції щодо рекомендованих МНН найменувань представляються

розробниками лікарських засобів до ВООЗ у встановленому порядку (на

спеціальних бланках). В деяких країнах вони попередньо розглядаються

національними номенклатурними комісіями. ВООЗ проводить експертизу цих пропозицій, після схвалення проект найменувань публікується в пресі, за

відсутності заперечень вони розглядаються консультативною радою по

Міжнародній фармакопеї та фармацевтичним препаратам, затверджуються в

якості МНН.

Основні принципи складання МНН передбачають, що такі назви

надаються лише фармакологічно активним субстанціям. МНН повинні мати

написання та вимову, які легко розрізняються, не бути дуже довгими, не

містити анатомічних, фізіологічних і терапевтичних понять. Разом з тим,

найменування речовин, які відносяться до групи фармакологічно близьких

препаратів, повинні вказувати на цей зв'язок. Рекомендується, зокрема,

використовувати для цього загальні частини слів. Наприклад, в назві речовини групи діазепаму включати суфікс «-*азепам»*, антибіотиків групи

цефалоспоринів – «-*цеф»*, β-адреноблокаторів групи пропранолола – «-*олол»* та ін.

Всесвітньою організацією з охорони здоров'я присвоєно та публіковано

велику кількість МНН. В наш час МНН надається практично кожному новому лікарському препарату. МНН присвоєно великій кількості вітчизняних лікарських препаратів. Міжнародні непатентовані назви прийняті в сучасній медичній літературі.

Система МНН суттєво полегшила користування сучасними лікарськими

препаратами. Лікарі та фармацевти отримали можливість вільно орієнтуватися в ”потоці“ торгових назв; визначати відповідність препарату потребам хворого; робити заміну однаково діючих препаратів (у випадку розбіжності в їх торгових назвах). Фармакопейна (контрольно-аналітична) служба отримала можливість висувати чіткі вимоги до співпадіння якісних показників однакових по МНН речовин у випадку розбіжностей в їх торгових назвах. Наслідком цих дій стало також посилення контролю за виконанням розробниками та виробниками лікарських препаратів вимог GLP – Good Laboratory Practice та GMP – Good Manufacturine Practice.

**1.9. Основні захворювання людини та провідні групи лікарських**

**речовин на сучасному фармацевтичному ринку**

Сучасна практична медицина нараховує близько 10000 захворювань

людини (теоретично можливо декілька десятків тисяч). Вважають, що з відомих захворювань близько 3000 тисяч є спадковими, тобто такими, які мають генетичну природу. Найбільш серйозними та найпоширенішими в наш час є захворювання сердцево-судинної системи, злоякісні пухлини, виразкові

захворювання шлунково-кишкового тракту, інфекційні захворювання, а також захворювання нервової системи.

Посилаючись на дані по інфекційним захворюванням ВООЗ, у 2010 році в

світі зареєстровано 216 млн. випадків захворювання на малярію та 665 тис.

смертей від цього захворювання. На туберкульоз хворіють близько 3,4 млн.

людей. Кожного року від дизентерії (діареї), яку викликає вірус *Rotovirus*

*gastroenteritis*, хворіє близько 4000000 людей (з них 1 млн. – це діти). Вірус

СНІДу (синдрому набутого імунодефіциту людини) був виявлений трохи

більше 30 років тому. Кількість інфікованих вірусом імунодефіциту людини на сьогоднішній день складає близько 40 млн. Згідно даних ООН кожний день цим вірусом інфікується 7400 людей. У світі немає жодної країни, де б не було зафіксовано випадків заражень цією хворобою. Загинуло від вірусу СНІДу понад 22 млн. людей. Середня тривалість життя інфікованих вірусом СНІДу складає 10 років. Проте, згідно з останньою доповіддю Об’єднаної програми ООН по СНІДу — *«UNAIDS»*, 56 країнам за останні роки вдалося знизити темпи зростання нових осередків зараження ВІЛ на 20%.

Для промислово розвинених країн характерними інфекційними

захворюваннями є ОРЗ, пневмонія та грип (приблизно 4000 випадків на рік).

Поступово зростає кількість «молекулярних» захворювань, які пов'язані,

наприклад, з недостатньою кількістю будь-якого ферменту в організмі хворого або з аномальною послідовністю амінокислотних залишків в ферменті.

Наприклад, відсутність феніл-4-оксигенази в печінці приводить до того, що

природна амінокислота фенілаланін не перетворюється за нормальним шляхом її метаболізму в тирозин, а окиснюється в фенілпіровиноградну кислоту (ФПК), викликає розумове відставання у дітей (олігофренію).

За кількістю препаратів, які виробляються хіміко-фармацевтичною промисловістю, перше місце займають лікарські препарати для лікування

серцево-судинних захворювань. Друге місце належить антибактеріальним

препаратам. До провідної групи входять також знеболюючі та протипухлинні

лікарські препарати. Загальна сума продажу лікарських препаратів у світі

постійно зростає швидкими темпами. Так, якщо в 1995 р. вона складала 160

млрд. $ (доля США – 38%, Японії – 19%, Німеччини – 12%), то у 2012 році ця

сума перевищила 975 млрд. $. Сумарно в усьому світі найбільше закуповувались лікарські препарати наступних фармакотерапевтичних груп:

1. Регулятори рівня холестерину і тригліцеридів.

2. Противиразкові засоби.

3. Антипсихотики.

4. Антидепресанти і стабілізатори настрою.

5. Людські інсуліни та аналоги.

Аналітична компанія IMS Health надала огляд розвитку світового

фармацевтичного ринку за 12 місяців з лютого 2012 р. по лютий 2013 р.

Лідерами у цій галузі є США Німеччина та Японія. Швидку динаміку зростання фармацевтичного ринку демонструють країни Латинської Америки, особливо Аргентина, Венесуела і Бразилія. Слід зазначити також швидкий розвиток фармацевтичної галузі Китаю.

Лідером продажів у грошовому еквіваленті на світовому ринку в 2012

році був препарат Ліпітор (аторвастатин), що застосовується для зниження

рівня холестерину та тригліцеридів у крові (об’єм продажів цього препарату

склав 12,7 млрд. $.

**1.10. Основні законодавчі та нормативні акти щодо виробництва та**

**обігу ЛЗ. Органи державного контролю**

Головною особливістю ліків, що відрізняє їх від будь-якого іншого виду

продукції, у тому числі і харчової, є те, що вони призначені для прийому

хворою людиною, організм якої знаходиться, як правило, у стані відхилення від норми з різко ослабленими захисними функціями. У зв'язку з цією особливістю, до якості ліків пред'являються надзвичайно серйозні і строгі вимоги: їх терапевтична ефективність, чистота, стабільність, стерильність, точність дозування і т.д. Якість ліків залежить від ряду факторів: якості вихідних і допоміжних речовин, умов виробництва і технології, якості устаткування і пакувальних матеріалів, особистої гігієни фармацевта, тощо. Ліки повинні відповідати вимогам, сформульованим і закріпленим у нормативних документах. Комплекс вимог, що стосується якості вихідних і допоміжних речовин і матеріалів, технології ліків і якості власне ліків як готового продукту, визначений як державне нормування виробництва ліків. Право на фармацевтичну роботу, складовою частиною якої є виробництво ліків, відповідно до законодавства, мають лише особи з вищою і середньою

спеціальною фармацевтичною освітою. Це найважливіша державна вимога

узаконює положення, при якому якість ліків забезпечується компетентними в

області лікування людьми. Виготовлення і поширення ліків іншими особами

переслідуються за законом.

Відповідальність, у тому числі й карна, передбачена також у відношенні

фармацевтичного персоналу у випадку грубого порушення встановлених вимог при виробництві ліків, що потягло за собою отруєння чи смерть хворого або інші тяжкі наслідки. В зв’язку з цим, дуже актуальним є вивчення методів контролю якості, їх вдосконалення та контроль за їх дотриманням.

У квітні 1996 р. набув чинності Закон України «Про лікарські засоби»,

відповідно до якого:

у 1996 р. було створено Центр побічної дії ЛЗ у складі Фармакологічного

комітету МОЗ України;

у 1999 р. – відділ фармакологічного нагляду у складі Державного

фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України;

у 2002 р. Україна стала 68-им членом міжнародної програми ВООЗ з

моніторингу побічних дій (ПД) ЛЗ.

Для оцінки технічного рівня виробництва та якості лікарських засобів

ВООЗ була створена «Система посвідчення якості фармацевтичних препаратів у міжнародній торгівлі». Для участі в цій системі необходідна наявність у країні трьох умов:

- Державна реєстрація лікарських засобів.

- Систематична державна інспекція фармацевтичних виробництв.

- Відповідність діючих виробництв вимогам правил GMP («Good

Manufacturing Practice» (правил правильного виробництва).

27

- GМР-good manufacturing practice – правила виробництва лікарських

засобів – один з найважливіших документів у світовій практиці, що визначає

вимоги до виробництва та контролю якості лікарських засобів.

- Правила GМР спрямовані на забезпечення високого рівня якості та

безпеки лікарських засобів і гарантування того, що лікарський засіб

виготовлено у відповідності зі своєю формулою (складом), не містить

сторонніх включень, марковано та упаковано належним чином, що лікарський засіб зберігає свої властивості протягом усього терміну придатності. Правила GМР встановлюють вимоги до системи управління якістю, контролю якості, персоналу, приміщень та обладнання, документації, виробництва продукції та проведення аналізів за контрактами, рекламацій, порядку відкликання продукції і організації самоінспекцій.

- GLР-good laboratory practice – правила проведення якісних лабораторних

досліджень, які передбачають ретельне вивчення нового препарату на різних

тваринах;

- GСР-good clinical practice – правила проведень якісних клінічних

досліджень, що гарантують надійність та достовірність отриманих даних і

забезпечують захист прав людини.

Робота по запровадженню стандартів GМР на підприємствах була

розпочата в 2002 році і проводиться за програмою поетапного впровадження

правил GМР.

Впровадження правил GМР на підприємстві та вдосконалення системи

забезпечення якості підприємства відбувається за такими основними

напрямками:

- Навчання принципам і основам GМР персоналу підприємства.

- Удосконалення системи документування.

- Реконструкція виробничих приміщень та приміщень аналітичної й

мікробіологічної служб.

- Проведення валідаційних заходів.

- Проведення внутрішніх аудитів (самоінспекцій).

- Робота з рекламаціями та невідповідностями.

Основні вимоги GМР, GLР, GСР включені до законодавства більшості

країн. В Україні на цьому шляху було досягнуто певних успіхів, зокрема, було розроблено та введено в дію ряд нормативних документів фармацевтичного сектору галузі охорони здоров’я, гармонізованих з європейськими та міжнародними документами, а саме:

· Державна Фармакопея України (ДФУ) і 3 додатки до неї, гармонізовані з Європейською Фармакопеєю.

· Сучасна міжнародна структура реєстраційного досьє – формат

загального технічного документа (Common Technical Document – CTD), а також на перехідний період – структура досьє старого європейського формату, зазначеного в Директиві 75/318/ЕЕС.

· Шість настанов з якості щодо фармацевтичної розробки,

специфікацій, випробувань стабільності, інформації про виробництво,

валідацію процесів і допоміжні речовини в реєстраційному досьє.

· Настанова з належної лабораторної практики (Good Laboratory

Practice – GLP), гармонізована з Директивою 2004/10/ЕС.

· Дві клінічні настанови: настанова з належної клінічної практики

(Good Clinical Practice – GCP) і настанова з дослідження біодоступності та

біоеквівалентності.

· Настанови з GMP і GСP, а також настанова щодо технологічної

документації.

· Одинадцять стандартів ДСТУ ISO, що регламентують роботу у

чистих приміщеннях та процедури стерилізації.

Було розроблено та затверджено ряд нормативних документів сектору медичної продукції галузі охорони здоров’я, гармонізованих з європейськими

та міжнародними документами; а саме:

· Технічний регламент щодо медичних виробів, затверджений

постановою Кабінету Міністрів України від 11.06.2008 р. №536;

· Технічний регламент щодо активних медичних виробів, які

імплантують, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від

09.07.2008 р. №621;

· Технічний регламент щодо медичних виробів для лабораторної

діагностики *in vitro*, затверджений постановою Кабінету Міністрів України від

16.07.2008 р. №641.

На даний момент розпочато процедуру вступу Державної інспекції з

контролю якості лікарських засобів Міністерства охорони здоров’я до PIC/S,

ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

прийнято спостерігачем до Європейської Фармакопеї тощо.

Відповідно до Закону України «Про Концепцію Загальнодержавної

програми адаптації законодавства України до законодавства Європейського

Союзу», постанови Кабінету Міністрів України від 28.10.2004 р. №1419 та

розпорядження Кабінету Міністрів України від 10.09.2008 р. №1247-р в

ліцензійні умови введено обов’язковість виконання вимог настанов з GMP та

GСP, гармонізованих з відповідними настановами ЄС. Вимоги GMP ЄС

постійно актуалізуються, тому є необхідність щодо постійного внесення змін до ліцензійних умов провадження діяльності фармацевтичних підприємств.

Проте вибірковий підхід до розробки та введення гармонізованих

нормативних документів, на жаль, створює прецеденти застосування подвійних стандартів при реєстрації та виробництві лікарських засобів. Наприклад, в Україні реєструються лікарські препарати з країн СНД, які розроблені та стандартизовані відповідно до Державної Фармакопеї СРСР XI видання, багато вимог якої не відповідають сучасним вимогам Державної Фармакопеї України.

Законодавчі положення та нормативні документи колишнього СРСР, які

стосувалися фармацевтичного сектору галузі охорони здоров’я, дуже

відрізнялися від тих, що були прийняті в ЄС, хоча в колишньому СРСР

існували такі елементи сертифікації лікарських засобів, як реєстрація,

ліцензування виробництва та оптової торгівлі, державний контроль якості

тощо. Державна Фармакопея СРСР не була гармонізована з Європейською

Фармакопеєю, ліцензійні умови не включали вимог дотримання правил GMP та GDP, були відсутні належні правила розробки, стандартизації та дослідження лікарських препаратів, діючих та допоміжних речовин, які співпадали би з відповідними правилами ЄС.

Виробництво лікарських засобів в Україні дозволено здійснювати за

технологічною документацією, розробленою на підставі двох різних стандартів, один з яких не відповідає GMP. В Державній Фармакопеї України введені сучасні вимоги до інгаляційних лікарських засобів – продукції, критичної для життя і здоров’я хворих на бронхіальну астму та хронічний обструктивний бронхіт, а настанову, що регламентує розробку цих препаратів та експертизу реєстраційного досьє вводити в дію навіть не заплановано.

В Україні не розроблено і не введено в дію жодної гармонізованої

настанови щодо біологічних та біотехнологічних препаратів. Реєстрація,

стандартизація, виробництво та контроль якості цих препаратів фактично

опинилися поза сучасними нормами, незважаючи на особливу необхідність цієї продукції для здоров’я людини.

Тобто у фармацевтичному секторі України на сьогоднішній день не

передбачена цілісна система нормативно-правових актів та нормативних

документів, що могла б регламентувати діяльність фармацевтичного сектору

галузі охорони здоров’я в цілому та охоплювати окремі питання, що

потребують уваги. При існуючому стані системи стандартизації

фармацевтичної продукції вирішити цю проблему неможливо з різних причин.

По-перше, не функціонує належним чином система стандартизації

Міністерства охорони здоров’я, тому що вона не забезпечена відповідними

основоположними стандартами та коштами. Було введено тільки один

основоположний стандарт Міністерства охорони здоров’я СТ МОЗУ 42-

1.0:2005 «Фармацевтична продукція. Система стандартизації. Основні

положення», після чого роботу по створенню системи стандартизації було

призупинено.

По-друге, стандартизація фармацевтичної продукції вимагає

міжгалузевих зв’язків та має поєднати зусилля фахівців з різних організацій, що мають різну відомчу підпорядкованість. Наприклад, такі розробники

стандартів, як ДП «Український фармацевтичний інститут якості» та ДП

«Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

підпорядковані Державній інспекції з контролю якості лікарських засобів

Міністерства охорони здоров’я, Національний фармацевтичний університет –

безпосередньо Міністерству охорони здоров’я, Інститут фармакології та

токсикології – Національній академії медичних наук України.

По-третє, прийняття нової редакції Закону України «Про лікарські

засоби», гармонізованого з положеннями директив ЄС та Закону України «Про медичні вироби», потребує залучення до роботи народних депутатів та

відповідних комітетів Верховної Ради України.

Слід також зазначити, що система реєстрації виробів медичного

призначення не гармонізована з відповідними директивами ЄС. Це збільшує

терміни реєстрації, призводить до недоцільних доклінічних і клінічних

випробувань медичної продукції, яка не призначена для безпосереднього

контакту з пацієнтом (наприклад туб для мазей, балонів для спреїв, клапанів,

розпилювачів, захисних ковпачків тощо), що потребує від заявника чималих

фінансових витрат.

З огляду на зазначене, розв’язання існуючої проблеми потребує

програмного методу, а також координації діяльності центральних органів

виконавчої влади та організацій, що мають різну відомчу підпорядкованість.

**1.10.1. Державна фармакопея України (ДФУ)**

ДФУ – це правовий документ, що містить загальні вимоги до ліків,

фармацевтичні статті (ФС), а також методики контролю якості (Закон України «Про лікарські засоби», ст. 2). ДФУ має законодавчий характер. Її вимоги, що висуваються до ліків, є обов’язковими для всіх підприємств та установ України, які виготовляють, зберігають, контролюють і застосовують ЛП, незалежно від їх форми власності.

ДФУ гармонізована з Європейською Фармакопеєю, що відповідає курсу

України на інтеграцію до ЄС та її статусу спостерігача у Європейській

Фармакопеї (з 1998 р.). Тому загальні статті та монографії ДФУ складаються з двох взаємозалежних частин – європейської, ідентичної відповідній статті

Європейської Фармакопеї, і національної, що враховує специфіку сучасного

стану фармацевтичного виробництва України. Національна частина не

суперечить європейській, а містить додаткові вимоги до ЛП, які не

випускаються за умовами належної виробничої практики (GMP),

встановленими у ЄС. До національної частини включені також додаткові

інформаційні матеріали та альтернативні методики. ДФУ містить такі розділи:

«Загальні зауваження», «Методи аналізу», «Реактиви», «Загальні тексти»,

«Загальні статті на лікарські форми», «Загальні монографії», «Монографії»,

«Гомеопатичні лікарські засоби» тощо. Для збереження гармонізації з

Європейською Фармакопеєю, яка щорічно доповнюється, проводиться

доповнення ДФУ. Доповнення 1 до ДФУ 1-го видання (ДФУ 1.1) введено в дію з 1 квітня 2004 р.; ДФУ 1.2 – з 1 лютого 2008 р.; ДФУ 1.3 – з 1 січня 2010 р. Робота над доповненнями до ДФУ триває.

Якість лікарських препаратів перебуває в прямій залежності від якості

вихідних сировинних матеріалів, способу й умов їх виготовлення. Тому,

здійснюючи контроль за їх виробництвом, держава встановлює однакові

вимоги і спеціальні норми якості до лікарських засобів, допоміжних речовин і матеріалів. Таким чином, нормування якості лікарських засобів – це процес

встановлення і застосування стандартів. Стандарт – це нормативний документ, розроблений і затверджений визнаним органом, у якому встановлені правила, вимоги, загальні характеристики, що стосуються різних видів діяльності чи їх результатів, для досягнення впорядкування у визначеній галузі. Стандарти ґрунтуються на узагальнених досягненнях науки, техніки, практичного досвіду та спрямовані на досягнення оптимальної користі для суспільства. Залежно від того, яка організація по стандартизації (міжнародна, регіональна чи національна) приймає стандарти, вони відповідно поділяються на міжнародні, регіональні та національні. За сферою дії стандарти поділяють на державні (ДСТ), галузеві (ОСТ), і стандарти підприємств (ТУ). Наприклад, стандарти, що поширюються на лікарські засоби, є галузевою нормативно-технічною документацією (НТД) і затверджуються Міністерством охорони здоров'я. Порядок їх розробки регламентується ОСТ 42У-1-92 «Порядок розробки, узгодження і затвердження нормативно-технічної документації на лікарські засоби і лікарську сировину». Стандарти періодично повинні переглядатися з

урахуванням сучасних досягнень науки і техніки. НТД, що визначають вимоги до якості лікарських засобів, підрозділяються на наступні категорії: Державна фармакопея (ДФ), фармакопейна стаття (ФС), тимчасова фармакопейна стаття (ТФС). Фармакопейна стаття (ФС) – нормативно-технічний документ, який встановлює вимоги до лікарського засобу, його упаковки, умов і терміну зберігання, методів контролю якості лікарського засобу. Спочатку на кожен новий лікарський засіб затверджується тимчасова фармакопейна стаття (ТФС) на певний термін (найчастіше на 3 роки). Якщо після закінчення цього терміну лікарський засіб, нормований даною ТФС, виправдав себе у медичній практиці і його виробництво стає стабільним, то на нього розробляється постійно діюча ФС. При її підготовці до ТФС вносяться необхідні уточнення, виправлення та доповнення. При необхідності термін ТФС може бути подовжений. Діючі ФС періодично переглядаються. ТФС і ФС усіх категорій після їх затвердження реєструються з присвоєнням позначки, що складається з індексу 42У-, реєстраційного номера та року затвердження чи перегляду статті (останні дві

цифри). [2], c. 3-18; [3], c. 9-135; [5], c. 3-79; [7], c. 8-26.

Контрольні запитання та завдання

1. Дайте визначення основних об’єктів фармацевтичної хімії. Лікарська

речовина, лікарський засіб, фармацевтичний засіб, лікарська форма, лікарський препарат – визначити що між цими поняттями спільного та різного.

2. Які вимоги висуваються до сучасних лікарських засобів?

3. Назвіть стадії вивчення ЛЗ.

4. В чому полягає метод розрахункового скринінгу?

5. Визначте основні принципи створення нових лікарських засобів.

5. Як класифікують лікарські засоби за Машковським?

7. Що таке система найменувань МНН?

8. Дайте визначення міжнародним вимогам стандартів якості.

9. Яку структуру має Державна фармакопея України (ДФУ)?