**Самостоятельная работа по теме**

Текстовый материал, предложенный для Реферата форматировать в соответствии с требованиями к оформлению учебного текстового документа.

Тема реферата: ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ И ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ

**Задание 1:**

1. Пронумеруйте страницы
2. Отредактируйте текст, разделив на абзацы.
3. Отформатируйте текст в соответствии с требованиями:
Times New Roman, кегль 14, цвет черный
4. Отформатируйте абзацы: межстрочный интервал – 1,5 строки

**Задание 2:**

1. Создайте титульный лист
2. Создайте оглавление

**1 Краткий исторический очерк развития фармацевтической химии**

Создание и развитие фармацевтической химии тесно связаны с историей фармации. Фармация зародилась в глубокой древности и оказала огромное влияние на формирование медицины, химии и других наук.

История фармации представляет собой самостоятельную дисциплину, которая изучается отдельно. Чтобы понять, как и почему зародилась фармацевтическая химия в недрах фармации, как происходил процесс становления ее в самостоятельную науку, кратко рассмотрим отдельные этапы развития фармации, начиная с периода иатрохимии.

Период иатрохимии (XVI-XVII вв.). В эпоху Возрождения на смену алхимии пришла иатрохимия (лечебная химия). Ее основатель Парацельс (1493-1541) считал, что «не добыванию золота, а защите здоровья должна служить химия». 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 извлечения из растений.

Парацельс провел исследование действия на организм многих веществ минерального и растительного происхождения. Он усовершенствовал ряд приборов и аппаратов для выполнения анализа. Вот почему Парацельса по праву считают одним из основоположников фармацевтического анализа, а иатрохимию — периодом зарождения фармацевтической химии.

Аптеки в XVI-XVII вв. были своеобразными центрами по изучению химических веществ. В них получали и исследовали вещества минерального, растительного и животного происхождения. Здесь был открыт целый ряд новых соединений, изучены свойства и превращения различных металлов. Это позволило накопить ценные химические знания, совершенствовать химический эксперимент. За 100 лет развития иатрохимии наука обогатилась большим количеством фактов, чем алхимия за 1000 лет.

Период зарождения первых химических теорий (ХУП-Х1Х вв.). Для развития промышленного производства в этот период необходимо было расширить рамки химических исследований за пределы иатрохимии. Это привело к созданию первых химических производств и к формированию химической науки.

Вторая половина XVII в. — период зарождения первой химической теории — теории флогистона. С ее помощью пытались доказать, что процессы горения и окисления сопровождаются выделением особого вещества — «флогистона». Теорию флогистона создали И. Бехер (1635-1682) и Г. Шталь (1660-1734). Несмотря на некоторые ошибочные положения, она несомненно была прогрессивной и способствовала развитию химической науки.

В борьбе со сторонниками флогистонной теории возникла кислородная теория, которая явилась могучим толчком в развитии химической мысли. Наш великий соотечественник М.В. Ломоносов (1711-1765) одним из первых ученых в мире доказал несостоятельность теории флогистона. Несмотря на то что еще не был известен кислород, М.В. Ломоносов экспериментально показал в 1756 г., что в процессе горения и окисления происходит не разложение, а присоединение веществом «частиц» воздуха. Аналогичные результаты спустя 18 лет в 1774 г. получил французский ученый А. Лавуазье.

Кислород впервые выделил шведский ученый-фармацевт К. Шееле (1742-1786), заслугой которого также было открытие хлора, глицерина, ряда органических кислот и других веществ.

Вторая половина XVIII в. была периодом бурного развития химии. Большой вклад в прогресс химической науки внесли фармацевты, которыми сделан ряд замечательных открытий, имеющих важное значение как для фармации, так и для химии. Так, французский фармацевт Л. Воклен (1763-1829) открыл новые элементы — хром, бериллий. Фармацевт Б. Куртуа (1777-1836) обнаружил йод в морских водорослях. В 1807 г. французский фармацевт Сеген выделил морфин из опия, а его соотечественники Пельтье и Кавенту впервые получили из растительного сырья стрихнин, бруцин и другие алкалоиды.

Многое сделал для развития фармацевтического анализа аптекарь Мор (1806-1879). Он впервые применил бюретки, пипетки, аптечные весы, которые носят его имя.

Таким образом, фармацевтическая химия, зародившаяся в период иатрохимии в XVI в., получила свое дальнейшее раз- гитие в\VH-XVIII „в.

2 Развитие фармацевтической химии в России

Истоки русской фармации. Возникновение фармации в России связано с широким развитием народной медицины и знахарства. До наших дней сохранились рукописные «лечебники» и «травники». В них содержатся сведения о многочисленных ЛС растительного и животного мира. Первыми ячейками аптечного дела на Руси были зелейные лавки (XIII-XV вв.). К этому же периоду следует отнести возникновение фармацевтического анализа, так как появилась необходимость в проверке качества ЛС. Русские аптеки в XVI-XVII вв. являлись своеобразными лабораториями по изготовлению не только ЛВ, но и кислот (серной и азотной), квасцов, купоросов, очистке серы и т.д. Следовательно, аптеки были местом зарождения фармацевтической химии.

Идеи алхимиков были чужды России, здесь сразу начало развиваться подлинное ремесло по изготовлению ЛВ. Приготовлением и контролем качества ЛС в аптеках занимались алхимисты (термин «алхимист» не имеет ничего общего с алхимией).

Подготовка кадров фармацевтов осуществлялась открытой в 1706 г. в Москве первой медицинской школой. Одной из специальных дисциплин в ней была фармацевтическая химия. Многие русские химики получили образование в этой школе.

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. Вместе с Академией наук это были центры русской науки, в том числе химической и фармацевтической. М.В. Ломоносову принадлежат замечательные слова о взаимоотношении химии и медицины: «...Медик без довольного познания химии совершенен быть не может, и всех недостатков, всех излишеств и от них происходящих во врачебной науке поползновений; дополнения, отвращения и исправления от одной почти химии уповать должно».

Одним из многочисленных преемников М.В. Ломоносова был аптекарский ученик, а затем крупный русский ученый Т.Е. Ловиц (1757-1804). Он впервые открыл адсорбционную способность угля и применил его для очистки воды, спирта, винной кислоты; разработал способы получения абсолютного спирта, уксусной кислоты, виноградного сахара. Среди многочисленных работ Т.Е. Ловица непосредственное отношение к фармацевтической химии имеет разработка микро- кристаллоскопического метода анализа (1798).

Достойным преемником М.В. Ломоносова был крупнейший русский ученый-химик В.М. Севергин (1765-1826). Среди многочисленных его работ наибольшее значение для фармации имеют две 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 ЛВ. Продолжая мысль М.В. Ломоносова, В.М. Севергин подчеркивает значение химии при оценке качества ЛС: «Без знания в химии испытание лекарств предпринимать не можно». Автор глубоко научно отбирает для исследования ЛВ только наиболее точные и доступные методы анализа. Предложенный В.М. Севергиным порядок и план исследования ЛВ мало изменился и используется сейчас при составлении Государственных фармакопей. В.М. Севергин создал научную основу не только фармацевтического, но и химического анализа в нашей стране.

«Энциклопедией фармацевтических знаний» по праву называют труды русского ученого А.П. Нелюбина (1785-1858). Он впервые сформулировал научные основы фармации, выполнил ряд прикладных исследований в области фармацевтической химии; усовершенствовал способы получения солей хинина, создал приборы для получения эфира и для испытания мышьяка. А.П. Нелюбин провел широкие химические исследования кавказских минеральных вод.

До 40-х гг. XIX в. в России было немало ученых-химиков, внесших своими трудами большой вклад в развитие фармацевтической химии. Однако работали они разрозненно, почти не существовало химических лабораторий, не было оборудования и научных химических школ.

Первые химические школы и создание новых химических теорий в России. Первые русские химические школы, основателями которых были A.A. Воскресенский (1809-1880) и H.H. Зинин (1812-1880), сыграли важную роль в подготовке кадров, в создании лабораторий, оказали большое влияние на развитие химических наук, в том числе фармацевтической химии. A.A. Воскресенский выполнил со своими учениками ряд исследований, имеющих непосредственное отношение к фармации. Ими выделен алкалоид теобромин, проведены исследования химической структуры хинина. Выдающимся открытием H.H. Зинина была классическая реакция превращения ароматических нитросоединений в аминосоединения.

Д.И. Менделеев писал, что A.A. Воскресенский и H.H. Зинин являются «основателями самостоятельного развития химических знаний в России». Мировую известность принесли России их достойные преемники Д.И. Менделеев и А.М. Бутлеров.

Д.И. Менделеев (1834-1907) является создателем Периодического закона и Периодической системы элементов. Огромное значение Периодического закона д ля всех химических наук общеизвестно, но он содержит и глубокий философский смысл, так как показывает, что все элементы образуют единую, связанную общей закономерностью систему. В своей многогранной научной деятельности Д.И. Менделеев уделял внимание и фармации. Еще в 1892 г. он писал о необходимости «устройства в России заводов и лабораторий д ля производства фармацевтических и гигиенических препаратов» с целью освобождения от импорта.

Работы А.М. Бутлерова также способствовали развитию фармацевтической химии. A.M. Бутлеров (1828-1886) получил в 1859 г. гексаметилентетрамин, изучая строение хинина, открыл хинолин. Он синтезировал сахаристые вещества из формальдегида. Однако мировую славу ему принесло создание (1861) теории строения органических соединений.

Периодическая система элементов Д.И. Менделеева и теория строения органических соединений A.M. Бутлерова оказали решающее влияние на развитие химической науки и ее связь с производством.

Исследования в области химиотерапии и химии природных веществ. В конце XIX в. в России были проведены широкие исследования природных веществ. Еще в 1880 г. задолго до работ польского ученого Функа русский врач Н.И. Лунин высказал предположение о наличии в пище кроме белка, жира, сахара «веществ, незаменимых для питания». Он экспериментально доказал существование этих веществ, которые позже были названы витаминами.

В 1890 г. в Казани была издана книга Е. Шацкого «Учение о растительных алкалоидах, глюкозидах и птомаинах». В ней рассматриваются алкалоиды, известные к тому времени, в соответствии с их классификацией по производящим растениям. Описаны способы экстракции алкалоидов из растительного сырья, в том числе аппарат, предложенный Е. Шацким.

В 1897 г, в Петербурге была опубликована монография К. Рябинина «Алкалоиды (Химико-физиологические очерки)». В введении автор указывает о насущной необходимости «иметь на русском языке такое сочинение об алкалоидах, которое при небольшом объеме давало бы точное, существенное и всестороннее понятие об их свойствах». Монография имеет небольшое введение с описанием общих сведений о химических свойствах алкалоидов, а также разделы, в которых приведены суммарные формулы, физические и химические свойства, реактивы, используемые для идентификации, а также сведения о применении 28 алкалоидов.

Химиотерапия возникла на рубеже XX в. в связи с бурным развитием медицины, биологии и химии. Свой вклад в ее развитие внесли как отечественные, так и зарубежные ученые. 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. Это определение сохранило свое значение до наших дней.

Широкие исследования в области применения красителей и элементорганических соединений в качестве лекарственных веществ были проведены немецким ученым П. Эрлихом (1854-1915) в конце XIX в. Им впервые предложен термин «химиотерапия». На основе разработанной П. Эрлихом теории, названной принципом химической вариации, многие, в том числе русские (О.Ю. Магидсон, М.Я. Крафт, М.В. Рубцов, A.M. Григоровский), ученые создали большое число химиотерапевтических средств, обладающих противомалярийным действием.

Создание сульфаниламидных препаратов, положившее начало новой эры в развитии химиотерапии, связано с изучением азокрасителя пронтозила, открытого в поисках Л В для лечения бактериальных инфекций (Г. Домагк). Открытие пронтозила явилось подтверждением преемственности научных исследований — от красителей к сульфаниламидам.

Современная химиотерапия располагает огромным арсеналом ЛС, среди которых важнейшее место занимают антибиотики. Впервые открытый в 1928 г. англичанином А. Флемингом антибиотик пенициллин явился родоначальником новых химиотерапевтических средств, эффективных в отношении возбудителей многих заболеваний. Работам А. Флеминга предшествовали исследования русских ученых. В 1872 г. В.А. Манассеин установил отсутствие бактерий в кулътуральной жидкости при выращивании зеленой плесени {Pénicillium glaucum). А.Г. Полотебнов экспериментально доказал, что очистка от гноя и заживление раны происходят быстрее, если к ней приложить плесень. Антибиотическое действие плесени было подтверждено в 1904 г. ветеринарным врачом М.Г. Тартаковским в опытах с возбудителем куриной чумы.

Исследование и производство антибиотиков привело к созданию целой отрасли науки и промышленности, совершило революцию в области лекарственной терапии многих заболеваний.

Таким образом, проведенные учеными России в конце XIX в. исследования в области химиотерапии и химии природных веществ заложили основы получения новых эффективных ЛС в последующие годы.

3 Развитие фармацевтической химии в СССР

Становление и развитие фармацевтической химии в СССР происходило в первые годы советской власти в тесной связи с химической наукой и производством. Сохранились созданные в России отечественные школы химиков, которые оказали огромное влияние на развитие фармацевтической химии. Достаточно назвать крупные школы химиков-органиков А.Е. Фаворского и Н.Д. Зелинского, исследователя химии терпенов С.С. Наметкина, создателя синтетического каучука C.B. Лебедева, В,И. Вернадского и А.Е. Ферсмана — в области геохимии, Н.С. Курнакова — в области физико-химических методов исследования. Центром науки в стране является Академия наук СССР (ныне — Российская Академия наук — РАН).

Подобно другим прикладным наукам, фармацевтическая химия может развиваться только на основе фундаментальных теоретических исследований, которые велись в научно-исследовательских институтах химического и медико-биологичс- ского профиля АН СССР (РАН) и АМН СССР (теперь РАМН). Ученые академических институтов принимают непосредственное участие и в создании новых ЛВ.

Еще в 30-е г. в лабораториях А.Е. Чичибабина были проведены первые исследования в области химии природных БАВ. Последующее развитие эти исследования нашли в трудах И.Л. Кнунянца. Он вместе с О.Ю. Магидсоном был создателем технологии прои шодства отечественного противомалярийного препарата акрихина, позволившего освободить нашу страну от импорта противомалярийных средств.

Важный вклад в развитие химии ЛС, имеющих гетероциклическую структуру, внес H.A. Преображенский. Им совместно с сотрудниками разработаны и внедрены в производство новые методы получения витаминов А, Е, РР, осуществлен синтез пилокарпина, проведены исследования коферментов, липидов и других БАВ.

Большое влияние на развитие исследований в области химии гетероциклических соединений и аминокислот оказал В.М. Родионов. Он был одним из основателей отечественной промышленности тонкого органического синтеза и химико- фармацевтической промышленности

Существенный вклад в развитие фармацевтической химии внесли исследования школы А.П. Орехова в области химии алкалоидов. Под его руководством разработаны методы выделения, очистки и определения химической структуры многих алкалоидов, которые затем нашли применение в качестве ЛВ.

По инициативе М.М. Шемякина создан Институт химии природных соединений. Здесь ведутся фундаментальные исследования в области химии антибиотиков,.пептидов, белков, нуклеотидов, липидов, ферментов, углеводов, стероидных гормо- - :-з На этой основе созданы новые Л В. В институте заложены теоретические основы новой науки — биоорганической химии.

Тесные узы связывают Институт органической химии РАН с исследованиями в области фармацевтической химии. В годы Великой Отечественной войны здесь были созданы такие ЛС, как бальзам Шостаковского, фенамин, а позже проме- дол, поливинилпирролидон и др. Исследования, проведенные в институте в области химии ацетилена, позволили разработать новые способы синтеза витаминов А и Е, а реакции синтеза производных пиридина легли в основу новых путей получения витамина Вб и его аналогов. Проведены работы в области синтеза противотуберкулезных антибиотиков и изучения механизма их действия.

Широкое развитие получили исследования в области элементорганических соединений, проводимые в лабораториях А.Н. Несмеянова, А.Е. Арбузова и Б.А. Арбузова, М.И. Кабачника, И.Л. Кнунянца. Эти исследования явились теоретической основой создания новых лекарственных препаратов, представляющих собой элементорганические соединения фтора, фосфора, железа и других элементов.

Развитию фармацевтической химии в немалой степени способствовали также достижения отечественной медицинской и биологической наук. Огромное влияние оказали работы школы великого русского физиолога И.П. Павлова, работы

A.   Н.      Баха и A.B. Палладина в области биологической химии и т.д. В Институте биохимии им. А.Н. Баха под руководством

B. Н.      Букина осуществлена разработка методов промышленного микробиологического синтеза витаминов В12, Bis и др.

Проводимые в институтах РАН фундаментальные исследования в области химии и биологии создают теоретическую основу для разработки направленного синтеза ЛВ. Особенно важны исследования в области молекулярной биологии, которая дает химическое истолкование механизма биологических процессов, происходящих в организме, в том числе под воздействием JIB.

Большой вклад в создание новых ЛВ вносят научно-исследовательские институты РАМН. Широкие синтетические и фармакологические исследования ведут институты РАН совместно с Институтом фармакологии РАМН. Такое содружество позволило осуществить разработку теоретических основ направленного синтеза ряда ЛВ. Ученые химики-синтетики (Н.В. Хромов-Борисов, Н.К. Кочетков), микробиологи (З.В. Ермольева, Г.Ф. Гаузе и др.), фармакологи (С.В. Аничков, В.В. Закусов, М.Д. Машковский, Г.Н. Першин и др.) создали оригинальные ЛВ.

На основе фундаментальных исследований в области химических и медико-биологических наук развивалась в нашей стране и стала самостоятельной отраслью фармацевтическая химия. Уже в первые годы советской власти были созданы научно-исследовательские институты фармацевтического профиля.

В 1920 г. в Москве был открыт Научно-исследовательский химико-фармацевтический институт, который в 1937 г. переименован во ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе. Несколько позже такие институты (НИХФИ) созданы в Харькове (1920), Тбилиси (1932), Ленинграде (1930). В 70-е гг. образован НИХФИ в Новокузнецке для оказания научно-технической помощи химико-фармацевтическим предприятиям Сибири.

ВНИХФИ — один из крупнейших научных центров в области синтеза новых ЛС. Силами ученых этого института была решена йодная проблема в нашей стране (О.Ю. Магидсон, А.Г. Байчиков и др.), разработаны способы получения оригинальных противомалярийных препаратов, сульфаниламидов (О.Ю. Магидсон, М.В. Рубцов и др.), противотуберкулезных средств (С.И. Сергиевская), мышьякорганических препаратов (Г.А. Кирхгоф, М.Я. Крафт и др.), стероидных гормональных препаратов (В.И. Максимов, H.H. Суворов и др.), проведены крупные исследования в области химии алкалоидов (А.П. Орехов). Сейчас этот институт носит название «Центр химии лекарственных средств» — ВНИХФИ им. С. Орджоникидзе. Здесь сосредоточены высококвалифицированные научные кадры, осуществляющие создание и внедрение в практику работы химико-фармацевтических предприятий новых ЛВ в Российской Федерации.

В Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте (ХНИХФИ) ведутся исследования в области создания новых ЛС из растений, содержащих алкалоиды и гликозиды, совершенствуются и разрабатываются технологические процессы производства различных ГЛС (ампулированных растворов, таблеток, аэрозолей и др.). Затем институт был переименован во Всесоюзный научно-исследовательский институт химии и технологии лекарственных средств (ВНИИХТЛС). В настоящее время ВНИИХТЛС преобразован в Государственный научный центр лекарственных средств (ГНЦЛС) Государственного комитета Украины по химической, нефтехимической промышленности и медицинским препаратам (Госхимпром Украины).

Значительные исследования синтетических и природных веществ различной химической структуры проводятся в Институте фармакохимии в Грузии (Тбилиси), Институте химии растительных веществ в Узбекистане (Ташкент), Институте органического синтеза АН Латвии, Институте тонкой органической химии в Армении (Ереван) и др. Созданные в бывших союзных республиках СССР, они продолжают работать в странах СНГ.

В 2000 г. исполнилось 70 лет Всероссийскому институту лекарственных и ароматических растений (ВИЛАР), он передан сейчас в структуру Российской Академии сельскохозяйственных наук, здесь решаются проблемы изучения лекарственной флоры и создания из ЛРС новых ЛС. На основе исследования растительного сырья в институте было разработано более 100 ЛС. Из них зарегистрировано в МЗ РФ и внедрено в медицинскую практику 71 ЛС в виде 94 ЛФ. Среди них индивидуальные ЛВ или сумма веществ, лекарственные сборы, отдельные растения. Созданные ЛС относятся к различным фармакотерапевтическим группам, в т.ч. обладающие сердечно-сосудистым, нейротропным, противовирусным, противовоспалительным, антибактериальным, ранозаживляющим, бронхолитическим действием, регуляторы функции ЖКТ и мочеполовой сферы, иммуномодуляторы. Актуальным направлением в деятельности ВИЛАРа является разработка биологически активных добавок (БАД) на основе растительного сырья, обладающих общеукрепляющим и мягким тонизирующим действием.

На базе института осуществляется опытно-промышленное производство ЛС из ЛРС, исследованного в лабораториях института. В результате объединения института и опытного завода создано НПО «ВИЛР».

Открытая в 1928 г. в Москве Центральная аптечная научно-исследовательская лаборатория (ЦАНИЛ) в 1944 г. реорганизована в Центральный аптечный научно-исследовательский институт (ЦАНИИ). В 1976 г. ЦАНИИ переименован во

ВНИИФ — Всесоюзный научно-исследовательский институт фармации, затем — в Научно-исследовательский институт фармации Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Уже в первые годы после создания в нашей стране фармацевтических научных учреждений и учебных заведений систе матические исследования в области фармацевтического анализа начали проводить во ВНИХФИ (А.К. Руженцева и др.). в ДАНИИ (Н.И. Горяинова, Б.А. Клячкина и др.). Большой вклад в разработку методов анализа ЛВ внесли П.Л. Сенов и его многочисленные ученики, разработавшие новые способы химического контроля ЛФ. H.A. Валяшко является пионером в области спектрофотометрических исследований ЛВ, которые продолжил В.И. Близнюков. Я.А. Фиалков посвятил свои работы изучению химических методов анализа ЛВ. Все эти исследования получили свое дальнейшее развитие на кафедрах фармацевтической химии Московской медицинской академии, С.-Петербургской химико-фармацевтической академии, Пятигорской, Пермской фармацевтических академий, а также других фармацевтических факультетов медицинских университетов и академий.

Для улучшения контроля качества лекарств в 1976 г. был создан Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств (ГНИИСКЛС). Институт осуществляет фундаментальные и прикладные исследования по проблеме «Стандартизация лекарственных средств», в том числе разработку стандартных образцов (СО) и нормативной документации (НД) на ЛС, разработку методов контроля качества и изучение физико-химических и биологических свойств Л В. В 1999 г. ГНИИСКЛС был реорганизован в два НИИ: Институт контроля качества лекарственных средств и Институт стандартизации лекарственных средств. Оба они вошли в состав Государственного научного центра экспертизы и контроля лекарственных средств.

Большая работа в области создания и исследования ЛВ на основе синтеза новых органических соединений проводится в научно-исследовательских институтах, изучающих антибиотики (ВНИИА — в Москве и НИИ антибиотиков и ферментных препаратов — в С.-Петербурге), в созданном в 1936 г. Всесоюзном научно-исследовательском витаминном институте (ВНИВИ) и других отраслевых научно-исследовательских учреждениях МЗ РФ.

Актуальность проблемы создания и исследования новых ЛС привлекла к ее решению Московский, С.-Петербургский, Ростовский и другие университеты нашей страны, химико-технологические, научно-исследовательские институты и учебные заведения. Особенно эффективными оказались проводимые в этом направлении исследования в Российском химико- технологическом университете им. Д.И. Менделеева и в Институте тонкой химической технологии им. М.В. Ломоносова.

Решением проблемы создания ЛС занимаются научно-исследовательские учреждения РАМН: Институт биологической и медицинской химии, 11И И по изысканию новых антибиотиков, НИИ фармакологии, Институт питания, Институт вирусологии и др. Исследования ЛС проводятся в таких крупных медицинских научных центрах, как ВНИЦ биологически активных веществ и ВНЦ по безопасности биологически активных веществ, ВНИЦ профилактической медицины. Всероссийские онкологический и кардиологический центры РАМН.

Столь большое число НИИ, занимающихся решением данной проблемы, свидетельствует прежде всего о ее актуально сти и важности для здравоохранения. Различие профиля указанных научных учреждений подтверждает сложность проблемы создания и исследования ЛС, необходимость проведения широких фундаментальных и прикладных работ в различных областях химии, физики, медицины, фармации.

4 Становление и развитие контрольно-аналитической службы в России

Служба контроля качества Л С в России имеет более чем 200-летнюю историю, которая неразрывно связана со становлением всей системы управления фармацевтической деятельностью. В течение этих лет в России все положения, касающиеся контроля качества ЛС, имели законодательно закрепленную силу и утверждались высшими органами государственной власти. В первой половине XVT1 в. был создан Аптекарский приказ, который осуществлял в числе прочих задач контроль за качеством изготовления Л С в аптеках. В 1784 г. Указом Сената было введено требование обязательной экспертизы новых Л С. Сенат выдавал разрешения на их реализацию. Дальнейшее развитие система обеспечения качества Л С в России получила с изданием первого Аптекарского Устава 1789 г., 8 из 23 параграфов которого были посвящены вопросам контроля качества ЛС. Этим же Уставом впервые в России был утвержден реестр разрешенных к применению Л С. Реестр в дальнейшем ежегодно пересматривался Министерством внутренних дел, в ведении которого находилось фармацевтическое законодательство.

В становлении государственного контроля качества Л С в России важную роль сыграло законодательное принятие Сенатом в 1807 г. заключения о специфическом характере фармацевтической деятельности. Суть его состояла в том, что торговля лекарствами отличается от всех прочих видов торговли и должна находиться под ближайшим надзором правительства.

Во втором издании Аптекарского Устава (1836 г.) требования к условиям обеспечения качества ЛС были расширены и направлены на соблюдение условий правильного хранения ЛС в аптеках. В 1892 г. вопросы контроля качества Л С включены в Устав врачебный. В нем закреплялась обязательность представлен™ данных о составе нового ЛС Медицинскому Совету, который оценивал его эффективность и устанавливал область применения. Уставом были определены критерии разрешения к медицинскому применению новых ЛС: оригинальность, преимущество по эффективности действия.

В конце XIX — начале XX в. в России в связи с расширением промышленного производства ЛС были разработаны и ут ■ верждены «Правила об условиях, порядке разрешения и обустройстве фабрик, лабораторий и особых отделений химических заводов для изготовления сложных фармацевтических препаратов», В них регламентированы требования к условиям производства ЛС. Они во многом сходны с современными требованиями, предъявляемыми при лицензировании.

Качество ввозимых зарубежных ЛС контролировалось в соответствии с «Правилами для пропуска заграничных лекарств». которые также во многом напоминают современные требования. При разрешении ввоза Л С допускалось и\ боасекие от химического исследования в том случае, если заявитель представлял акт химического анализа ввозимого ЛС выполненного таким русским или иностранным учреждением, компетентность которого признана Медицинским Советом. В случае изменения дозы и вида ЛФ требовалось новое ходатайство с описанием состава и технологии получения и с приложением анализа, произведенного компетентной лабораторией.

Таким образом, система государственного контроля качества лекарств в России имела четкую законодательную основу и была ориентирована прежде всего на надзор за соблюдением условий изготовления и контроля качества лекарств.

В связи с изменением социально-экономических условий в России после 1917 г. произошла полная реорганизация системы аптечной службы и государственного контроля качества лекарств. В первые годы советской власти (декабрь 1918 г.) было подписано постановление Народного Комиссариата здравоохранения РСФСР «О национализированных аптеках, аптечных предприятиях, об организации управления ими и органах, их снабжающих». Общее руководство аптечной службой страны, включая надзорные и контрольные функции, возлагалось этим постановлением на Фармацевтический отдел Наркомздрава (НКЗ).

В начале 1919 г. на Первом Всероссийском съезде фармацевтических подотделов медико-санитарных отделов областных и уездных Советов рабочих, крестьянских и красноармейских депутатов были определены задачи аптечной службы страны. В соответствии с ними была введена в аптеках должность контролера проверки правильности изготовления Л С ассистентами. Организация контрольно-аналитической службы аптечных управлений началась с создания в 1923 г. контрольно-аналитических лабораторий в Москве, Ленинграде, Свердловске, а затем и в других городах. Продажа отечественных и зарубежных Л С допускалась только после предварительного химического анализа в контрольно-аналитических лабораториях. Выход в свет в 1926 г. первой советской фармакопеи создал необходимую научную основу организации контроля качества лекарств. Начиная с 1929 г. КАнЛ вменено в обязанность проведение выборочного контроля качества ЛС, изготовленных в аптеках.

Большое внимание улучшению контрольно-аналитической службы было уделено на проведенном в 1926 г. Всероссийском фармацевтическом совещании. На нем обсуждались итоги работы по созданию государственной системы лекарственного обслуживания населения. В 1926-1927 гг. было завершено формирование системы аптечного дела в СССР утверждением устава, прав и обязанностей аптекоуправлений при отделах здравоохранения. В 1930-1935 гг. созданы республиканские аптечные управления в РСФСР и па Украине, а затем и в других союзных республиках. Координацию их деятельности осуществляла Аптечная инспекция, созданная в 1936 г. при НКЗ.

Большое внимание уделялось контролю качества лекарств в процессе их производства на предприятиях химико-фармацевтической промышленности. Согласно утвержденной приказом ВСНХ СССР от 24.12.25 г. №224 «Инструкции о порядке открытия заводов и лабораторий для производства фармацевтических препаратов» управляющий и владельцы предприятия должны были нести ответственность, в т.ч. уголовную, за доброкачественность выпускаемых Л С и за соответствие их требованиям действующих в СССР фармакоией и другой НД.

В 30-е гг. обеспечение качества Л С промышленного изготовления возлагалось на отделы технического контроля (ОТ К) и контрольные лаборатории предприятий. Несмотря на принимаемые меры, на проведенном Аптечной инспекцией НКЗ СССР в 1938 г. совещании по улучшению качества ЛС указывалось на недопустимо высокий уровень брака Л С как промышленного (до 7,1% серий), так и аптечного (до 27,6%) изготовления. Основными причинами брака Л С промышленного производства были: отсутствие должного контроля за качеством ЛС; несоблюдение требований технологических процессов производства; антисанитария в содержании помещений, аппаратуры, тары; недоброкачественное сырье и небрежное отношение к его хранению; недостаточное количество и качество профилактических мероприятий; крайне неблагоприятные условия для работы контрольных лабораторий и ОТК заводов. Характерно, что ряд этих недостатков имеет место и на современных ХФЗ и для их устранения требуется неуклонное соблюдение Правил GMP.

В последующие годы (1936-1940) аптечные управления усиливают внимание к контролю качества лекарств. Во всех областных центрах были созданы КАнЛ в соответствии с приказом НКЗ СССР от 3 марта 1939 г. К концу 1937 г. в стране их имелось 188. Это дало возможность расширить сферу деятельности КАнЛ и проводить выборочную ежемесячную копт- рольную проверку лекарств, приготовленных в аптеках. В 1938 г. по решению НКЗ в аптеках начинают создаваться контрольно-аналитические кабинеты и столы. К началу 1941 г. в стране имелось 295 КАнЛ и 1133 контрольно-аналитических кабинетов и столов. Наряду с увеличением числа подразделений контрольно-аналитической службы в стране большое внимание уделялось улучшению качества их работы. КАнЛ к этому времени стали организационно-методическими центрами контрольно-аналитической службы. Были определены виды внутриаптечного контроля качества ЛС, которые совершенствуются и не теряют своего значения в настоящее время.

Учитывая высокий процент брака, НКЗ СССР пересмотрел задачи и методы работы контрольно-аналитической службы. В 1939 г. НКЗ СССР утвердил «Инструкцию о внутриаптечном контроле», предусматривающую профилактический, опросный, органолептический, физический и, по мере надобности, качественный химический анализы. Управление химико-фармацевтической промышленности обязало предприятия при отправке товаров прилагать копии анализов с заключением ОТК заводов. В 1939 г. НКЗ утвердил положение о КАнЛ, контрольно-аналитических кабинетах при аптеках, инструкцию по оценке качества ЛС, изготавливаемых в аптеках. В результате принятых мер уже в 1940 г. удельный вес неудовлетворительно приготовленных лекарств снизился до 1%,

Война нанесла огромный урон здравоохранению и аптечной системе страны. Было уничтожено большое число аптек, аналитических лабораторий и других аптечных учреждений, вдвое сократилось число фармацевтов. Огромные задачи стоили перед аптечными работниками по восстановлению системы бесперебойного обслуживания населения лекарствами.

В 1945 г. Аптечная инспекция была реорганизована в Главное аптечное управление (ГАПУ) Наркомздрава СССР. Несмотря на трудности послевоенного периода, уже к 1946 г. число аптек превысило довоенный уровень, было восстановлено большинство разрушенных КАнЛ. Увеличившееся в годы Великой Отечественной войны количество фарманевтичес- ких фабрик при аптечных управлениях обусловило необходимость совершенствования системы контроля качества выпускаемых ими ЛС, В связи с этим было пересмотрено положение об ОТК на этих предприятиях, в котором конкретизированы функции и значительно расширены права ОТК.

В 1951 г. ГАПУ Минздрава СССР обязало КАнЛ контролировать качество всех Л С, поступающих на аптечные склады, независимо от наличия результатов заводского анализа. Через 5 лет был введен дифференцированный режим контроля качества Л С, который был несколько изменен в 1963 г. Он предусматривал обязательный посерийный контроль всех новых ЛС, поступающих на аптечные склады от предприятий, в течение двух лет с момента освоения их промышленного выпуска; ядовитых Л С, растворов в ампулах и флаконах для инъекций, остальные проверялись выборочно. Введение данного порядка способствовало активизации работы КАнЛ по контролю качества ЛС промышленного производства.

Вопросы контроля качества Л С всегда находились и находятся в центре внимания деятельности правительства страны. До 1962 г. в Советском Союзе государственный контроль качества Л С был возложен на Инспекцию по контролю за качеством медицинской продукции (Инспекция), которая являлась подразделением Управления лекарственных средств и медицинской техники с инспекцией по качеству МЗ СССР. Инспекция осуществляла контроль за качеством медицинской продукции, выпускаемой отечественными предприятиями, а также получаемой по импорту и отправляемой по экспорту. Постановлением Совета Министров СССР от 14.05.62 г. №438 Инспекция была реорганизована в Государственную инспекцию по контролю за качеством лекарственных средств и изделий медицинской техники МЗ СССР, которой были подчинены Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля лекарственных средств (ГНИИСКЛС) и КАнЛ аптечных управлений.

Просуществовавшая почти 30 лет (до начала 90-х гг.) государственная система контроля качества ЛС осуществлялась на общесоюзном (предварительный и последующий контроль), региональном (на аптечных базах), территориальном — республиканском, краевом, областном (на аптечных складах) и учрежденческом (в аптеках) уровнях. Система была ведомственного характера, функционировала в условиях централизованного распределения ЛС и предусматривала контроль их качества на всех этапах. Все синтетические ЛВ, антибиотики, витамины и препараты из животного и растительного сырья, выпускаемые промышленными предприятиями любых ведомств, подлежали государственному контролю качества в ГНИИСКЛС.

Следующий этап государственного контроля качества ЛС осуществлялся на аптечных складах (базах). Утвержденная приказом МЗ СССР от 28.12.84 г. №1475 Инструкция определяла порядок контроля, согласно которому при поступлении на склад предписывалось проведение тщательного осмотра внешнего вида Л С, упаковки и маркировки выборочно от каждой поступившей серии.

Контроль качества импортных ЛС отличался от порядка контроля качества отечественных Л С. Предварительный контроль проходили поступившие на центральные базы ГАПУ МЗ СССР первые три серии впервые закупленных ЛС. Объем последующего контроля дифференцировался по группам ЛС (по всем показателям НД, на стерильность и пирогенность выборочно). При поступлении на аптечные склады от транзитных баз импортные ЛС подлежали посерийной проверке внешнего вида, приведенного в НД.

Контрольно-аналитические лаборатории осуществляли контроль качества ЛС, изготовляемых в аптеках, аптечных пунктах 1 группы, выпускаемых фармацевтическими фабриками и поступающих на аптечные склады от промышленных предприятий, а также организационно-методическое руководство деятельностью аптечных учреждений и предприятий в части контроля качества ЛС. Поскольку значительное количество ЛС в тот период изготавливалось в аптеках, была разработана и введена система внутриаптечного контроля качества Л С, охватывающая все стадии процесса изготовления Л С и включающая как предупредительные мероприятия, так и различные виды контроля (письменный, органолептический, опросный, физический, химический и др.). Проверка качества ЛС в аптеках осуществлялась провизорами-аналитиками аптек и КАнЛ и регламентировалась приказом Минздрава СССР от 30.04.85 г. №582.

Вопросы контроля качества лекарств с каждым годом приобретают все большее значение. Они всегда находились и находятся в центре внимания деятельности аптечных учреждений. По состоянию на 1 января 1990 г, в системе «Союзфарма- ция» функционировшю 277 КАнЛ. Они осуществляли общее руководство контролем качества ЛС, которые поступали на 270 аптечных складов (баз) от отечественных предприятий и по импорту, а также изготавливались 78 фармацевтическими фабриками и более чем 30 000 аптеками страны. В этих лабораториях работало 2100 специалистов, в том числе 94,3% провизоров. Кроме того, в аптеках страны имелось около 9500 аналитических кабинетов и более 23 000 контрольно-аналитических столов, В них контролировали качество лекарственных средств 14 300 провизоров. А всего в аналитической службе заняты более 19% провизоров от общего их числа. Сеть контрольно-аналитических лабораторий была размещена по административно-территориальному признаку. В СССР существовали республиканские, областные и городские лаборатории, а также лаборатории на аптечных складах и фармацевтических фабриках. Большинство из них сохранилось как в России, так и в странах ближнего зарубежья.

Таким образом, к началу 90-х гг. в России сформирована принципиально новая система государственного управления качеством ЛС, призванная обеспечивать эффективность и безопасность ЛС в условиях рыночных отношений. Правовые основы этой системы были затем еще отрегулированы в Федеральном законе «О лекарственных средствах».

В последующие до конца XX в. годы, пройдя длительный путь развития, претерпев неоднократные изменения, в России сложилась и действует единая многоуровневая служба контроля качества Л С. В целях совершенствования системы регистрации и усиления контроля за качеством отечественных и импортных Л С в Российской Федерации была создана контрольно-разрешительная система обеспечения качества ЛС, утвержденная приказом Минздрава России от 02.09.93 г. №211. Контролирующие функции выполняются на региональном уровне 165 территориальными КАнЛ и центрами кон- троля качества лекарственных средств (ЦККЛ).

5 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.

Испытания биологической активности химических соединений последовательно ведутся на самых разных уровнях: молекулярном, клеточном, субклеточном, на уровне тканей и органов животных, а также целостного организма. Новый ЛП должен обязательно иметь преимущества перед существующими и выдерживать необходимые требования в отношении токсичности, канцерогенности, тератогенности и других показателей безвредности. Все испытания выполняют на подопытных животных.

Важную роль в доклиническом изучении потенциальных ЛВ занимают биофармацевтические исследования. Последние дают возможность установить механизм воздействия ЛВ на организм, рекомендовать рациональные ЛФ и схемы их применения в клинике. Терапевтическая ценность нового ЛВ окончательно оценивается в процессе клинических испытаний. Проводятся они в клиниках и научно-исследовательских институтах медицинского профиля. По результатам клинических испытаний делается заключение о целесообразности применения ЛП в медицинской практике. На ЛП, прошедший клинические испытания, готовится регламент производства, отражающий технологию проведения и аналитический контроль каждой стадии получения ЛВ и ЛФ. Кроме того, разрабатывается ФС (ФСП) на субстанцию — конечный продукт производства.

Предпосылками для создания нового ЛВ являются накопленные теоретические и эмпирические представления о характере связи между структурой, физическими свойствами и фармакологической активностью химических соединений. Современные исследователи, говоря о существовании связи «структура — активность», понимают под структурой комплекс физических и химических свойств, обусловленных строением молекулы изучаемого соединения.

6 Связь между химической структурой, свойствами веществ и их действием на организм

Установление зависимости между химическим строением и действием вещества на организм имеет огромное значение в широком биологическом плане. Решение этой проблемы позволило бы осуществлять целенаправленный синтез Л В, обладающих заданным фармакологическим действием. Идея о наличии связи между химической структурой органических соединений и их биологической активностью была впервые высказана еще в 1869 г. Однако, несмотря на более чем вековой труд ученых многих поколений, к настоящему времени удалось установить лишь некоторые закономерности.

На многочисленных примерах показано, что ненасыщенные соединения более фармакологически активны, чем насыщенные. Введение галогенов усиливает фармакологическую активность алифатических и ароматических соединений, причем как активность, так и токсичность зависят от числа атомов галогена. Хлор- и бромпроизводные оказывают наркотическое действие и снижают кровяное давление. Йодпроизводные менее активны, но имеют более выраженное антисептическое действие.

Влияние кислорода находится в зависимости от функциональной группы, в состав которой он входит. Введение в молекулу вещества спиртового гидроксила, альдегидной и кетогрупп повышает фармакологический эффект. Карбоксильная группа снижает активность и токсичность («облагораживает» действие) и улучшает растворимость. Это относится как к алифатическим, так и к ароматическим соединениям. Большое влияние на активность и токсичность органических соединений оказывает процесс ацилирования. Он может привести к полному изменению фармакологической активности я токсичности исходных спиртов, аминов, фенолов.

Введение нитрогруппы в молекулу приводит к усилению влияния на продолговатый мозг. Алифатические сложные эфиры азотной кислоты и нитропроизводные оказывают сосудорасширяющее действие. Наличие в молекуле аминогруппы резко повышает токсичность. Соединения типа аммиака раздражают нервные центры и гладкую мускулатуру, вызывает спазмы и судороги. Присоединение метильных групп к атому азота дает различные эффекты. При введении их в моле- о.ту аммиака или при алкилировании атомов водорода в аминогруппе, гидроксильной, карбоксильной группировках происходит почти всегда снижение физиологической активности или выраженное ее изменение. Существует значительное различие между влиянием этильной и метильной групп, введенных в молекулу.

Введение в молекулу алифатических радикалов, разветвление их цепей приводит к изменениям в действии веществ на организм. Длина цепи алифатического радикала, вводимого в молекулу, — один из важных факторов, влияющих на активность и токсичность веществ. Обычно нарастание эффекта происходит при удлинении алифатической цепи до шести атомов углерода.

Значительно меньше исследован вопрос о направленности и силе действия веществ, содержащих две (или более) функциональные группы. Некоторые данные по этому вопросу получены на примере ароматических соединений. Токсичность анилина заметно снижается при введении фенольного гидроксила. Например, и-аминофенол и особенно его производные менее токсичны, чем анилин. В значительной мере уменьшается токсичность анилина при введении карбоксильной группы. о- и и-Аминобензойные кислоты не имеют ядовитых свойств анилина. Здесь сказывается «облагораживающее» влияние карбоксильной группы. Значительно снижается токсичность анилина в результате ацетилирования.

Большое значение имеет установление связи между фармакологической активностью и стереохимией молекул органических соединений. На примере ряда гетероциклических соединений установлено, что фармакологический эффект зависит как от самой гетероциклической системы, так и от относительной ориентации в ней различных заместителей. Замена атома углерода в ароматической или гетероциклической системе на гетероатомы, увеличение числа звеньев цикла, удлинение или разветвление алифатической цепи, присоединенной к гетероциклической системе, вызывают стереохимичес- кие изменения в молекуле. Последние могут привести к появлению геометрических, оптических и других изомеров, которые в свою очередь вызывают изменение фармакологического действия.

Исследованиями последних лет установлено наличие взаимосвязи между пространственной структурой веществ, их растворимостью в воде и в липидах, оптической активностью, с одной стороны, и биологическим действием — с другой. Например, такие простые вещества, как двухатомные фенолы, отличаются по своей токсичности. Наименее токсичен из них мета - изомер (резорцин). Биологическое действие зависит от цис-транс-изомерш, трео-эритро-изомерии, оптической изомерии.

Оптические изомеры, обладая одинаковым химическим строением и физическими свойствами, исключая лишь направление вращения плоскости поляризованного луча, имеют разную биологическую активность, причем иногда даже противоположную. Чаще всего один из энантиомеров, называемый эутомером, имеет выраженную фармакологическую активность одного вида, а другой энантиомер — дистомер — неактивен. В качестве примеров можно привести ЛВ, имеющие в молекуле асимметрический атом углерода. Более высокой биологической активностью обладают левовращающие изомеры (гиосциамин — в 40 раз, адреналин — в 17 раз, тироксин в 4 раза активнее правовращающих антиподов), В других случаях (стероиды, антибиотики) активнее правовращающие изомеры, значительно реже (камфора) оптическая изомерия не влияет на фармакологическую активность.

Нередко наблюдается одновременное воздействие различных типов изомерии на фармакологический эффект. Так, из нескольких изомеров пилокарпина наибольшим фармакологическим эффектом обладает правовращающий цис-изомер, а у левомицетина активен только левовращающий ТЗ-трео-изомер.

Химическая структура молекулы является далеко не единственным фактором, влияющим на фармакологическую активность БАВ. Даже если выбрана оптимальная химическая структура, важно, чтобы ЛВ могло быть перенесено к месту действия и поставлено в условия, необходимые для взаимодействия с биологическим субстратом. Для этой цели нужно, чтобы оно обладало комплексом физических и химических свойств, обеспечивающих распределение вещества в организме.

Биологическая активность данного соединения, или, точнее, биологический ответ организма на это соединение, зависит от суммы очень большого числа факторов: проницаемости вещества через липидный слой, транспорта, процессов адсорбции, ионизации, комплексообразования, метаболизма и др.

Физические или химические свойства вещества являются функцией его химического строения. Вместе с тем механизм первичной фармакологической реакции сводится к взаимодействию между клеткой и молекулой ЛВ.

Биологический ответ организма на ЛВ прежде всего зависит от такого физического свойства, как растворимость. Растворимость обусловливает распределение вещества в организме и во многом определяет фармакокинетические свойства ЛВ. Растворимость оказывает существенное влияние на проникновение ЛВ из кишечника в кровь, т.е. на такие процессы, как всасывание, фильтрация, диффузия и др.

Не менее важное значение имеет растворимость ЛВ в липидах. Наряду с растворимостью существенную роль играет коэффициент распределения ЛВ между водой и липидами. Этот фактор обусловливает проникновение ЛВ через мембраны к клеткам тканей. Влияние растворимости и коэффициента распределения обусловлено двумя возможными путями проникновения молекул Л В в клетки. Один из них — проникновение молекул водорастворимых веществ и ионов через субмикроскопические (диаметром О,7-1 нм) заполненные водой поры, пронизывающие протоплазму. Второй путь — растворение ЛВ в липидах, которые входят в состав протоплазмы, особенно ее поверхностного слоя. По этому пути осуществляется транспорт ЛВ, нерастворимых в воде, но растворимых в липидах.

По современным представлениям, фармакологическая активность многих ЛВ в значительной степени обусловлена блокированием функции ионных каналов в биомембранах. В грубом приближении взаимодействие молекулы ЛВ с каналом биомембраны может быть представлено как перенос его молекулы (или ее части) из водной среды в органическую фазу. Последнюю представляет собой канальная система. Представления о ионных каналах как молекулярных мишенях для ЛВ, а также относительной гидрофобности внутренней полости ионных каналов по сравнению с окружающей полярной средой позволяют коррелировать соотношение «структура-активность» для данного класса органических молекул. Это дает возмож- - :<<г.ь предсказать эффективность данной группы соединений и вести направленный синтез БАВ, а также исследовать их вли- -.морганизм.

Скорость всасывания Л В зависит также от рН среды. Изменяя рН среды при пероральном введении Л С, можно увеличивать или уменьшать число недиссоциированных молекул и таким образом усиливать или ослаблять процесс проникновения ЛВ в клетку.

М олекулярная масса является одним из факторов, влияющих на фармакологическую активность. Полимеры в зависимости от молекулярной массы нередко настолько меняют свое фармакологическое действие, что оно становится противоположным действию исходных мономеров.

При установлении зависимости между физико-химическими характеристиками и биологической активностью важное значение имеют параметры, определяющие фармакодинамичсские свойства ЛВ. К их числу относятся те, которые обусловливают его движение в межклеточной жидкости и проникновение через мембраны (липофильность, гидрофобность, растворимость). Все они прямо или косвенно зависят в растворах от такой фундаментальной характеристики, как поверхностное натяжение. Существенное влияние поверхностного натяжения обусловлено тем, что оно имеет своей основой некомпенсированное взаимодействие между молекулами жидкости, образующими ее поверхностный и ближайший к нему слой. Необходимо отметить, что каждый из рассмотренных факторов сам по себе не является определяющим в фармакологическом действии ЛВ. Они находятся во взаимосвязи между собой и в зависимости от химической структуры и других параметров. Установление такой связи в той или иной группе органических соединений требует колоссальной работы, связанной с синтезом и исследованием фармакологического действия многих сотен и тысяч соединений. В каждой из групп химических соединений существует определенная взаимосвязь между химическим строением, свойствами и фармакологическим действием. Многообразие факторов, влияющих на фармакологический эффект, усложняет процесс изыскания новых Л В. Тем не менее современные методы исследования позволили определить предпосылки решения этой важной проблемы.