# **ЛЕКЦИЯ 1**

## **ВВЕДЕНИЕ В ТЕХНОЛОГИЮ** лекарственных средств

## ПЛАН ЛЕКЦИИ:

## **История развития технологии лекарственных средств.**

## **Технология как наука и учебная дисциплина. Основные понятия и термины.**

## **Аптечное и промышленное производство лекарственных средств.**

##  Цель занятия:

Ознакомление с технологией лекарственных средств как наукой, ее целями и задачами.

## **ИСТОРИЯ РАЗВИТИЯ ТЕХНОЛОГИИ лекарственных средств**

Фармация представляет собой систему научных знаний об изыскании, свойствах, производстве, анализе лекарственных средств, а также об организации фармацевтической службы и маркетинга.

Термин «Фармация» известен с глубокой древности. Под изображением древнеегипетского врача Тота обнаружена надпись «фар-ма-ки», что значит «дарующий исцеление». Греки от этого слова образовали слово «фармакон», обозначающий «яд», «лекарство». Корень «фарма» применительно к лекарствам встречался в Древнем Риме.

В средние века фармация являлась частью медицины, поэтому значительный вклад в становление и развитие фармации внесли известные врачи древности.

Отцом медицины называют великого врача Древней Греции Гиппократа (460-377гг до н.э.). Он использовал характерные для своего времени методы лечения: кровопускание, ванны, применял лекарственные средства, такие как вина, минеральные вещества в том виде, в котором их создала природа.

Крупнейший врач Древнего Рима Клавдий Гален (131-200 гг н.э.). Способы лечения болезней он делил на три этапа:

1. диетический – соблюдение специальной диеты, применение ванн, кровопусканий;
2. фармацевтический – применение болеутоляющих, вяжущих, противовоспалительных средств;
3. хирургический – используется в тех случаях, когда первые два не давали эффекта.

Целая группа экстракционных лекарственных средств из растительного сырья (настойки, экстракты), предложенная Клавдием Галеном, до сих пор носит его имя – галеновые препараты.

Солидный вклад в развитие медицины и фармации внесли древние врачи Востока. В Китае, еще во II веке нашей эры, получали лекарственные средства химическим путем. Использовали препараты серы, железа меди, ртути. Китайский врач Сунь-Сы-Мяо, который жил в VI-VII веке, написал сочинение из 60 томов под названием «Тысяча золотых рецептов». Врач из Персии Абу Манзур Мувафак в 977 г описал 466 растительных и 44 животных средства.

Великий врачеватель и ученый Востока Абу Али Ибн Сина (Авиценна 980-1037 гг). Его «Канон врачебной науки» 40 раз переводился на латинский и другие языки, на протяжении шести столетий он являлся учебным пособием в медицинских университетах Европы.

Период со II четверти XVI до середины XVII века характеризуется развитием ятрохимии (врачебной химии). Ее основателем считается Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Парацельс, 1493-1541 гг). Он считал, что без знания химии невозможно знание медицины. Парацельс классифицировал металлы, испытывал многие лекарственные средства, в том числе и ядовитые. Именно Парацельс обратил внимание на двухфазность действия ядов: «Нет ничего, в чем не было бы яда; все дело в дозе: правильная доза делает яд неядовитым».

К XVI веку производство лекарственных средств переместилось в аптеки. Происхождение слова «аптека» имеет свою историю. В древней Греции существовали народные больницы и лечебницы («ятрейки»). В этих больницах лекарственные средства хранили в специальных ящиках. Их называли «apotheke» (apo – от; theke – ящик). Постепенно этим словом стали называть помещение для хранения лекарственных средств, а затем – и сами аптеки, в их современном значении. В аптеках проводили также и научные исследования. На их базе стали осуществлять подготовку фармацевтических кадров.

В Беларуси первая аптека была открыта в 1561 г в Пинске, а затем в 1566 г. в Бресте. В 1630 г. открыта аптека в Слониме Гродненской обл. В 1639 г. в Глубоком был открыт монастырь кармелиток, при котором функционировала аптека.

В Москве в 1581 г была открыта царская аптека. В 1673 г. в России стала работать первая аптека для населения.

В г. Витебске первая аптека появилась в ХVII ст. Это была аптека в монастыре иезуитов. Располагалась она на площади Свободы в старом здании фармацевтического факультета. В 1861 г. в Витебске и Витебской губернии было 15 аптек.

Право изготовления лекарств имели не только аптекари, но и цирюльники-лекари. Они готовили мази, пластыри, кровоостанавливающие, противоожоговые средства.

В ХVII-ХIХ столетии много открытий было сделано великими химиками и микробиологами. Их работы послужили основой для развития лекарствоведения. Это:

- выделение ряда органических веществ (молочной, винной, яблочной, щавелевой кислот, глицерина) шведским химиком и фармацевтом К. Шееле;

- создание химической номенклатуры, открытие теории горения, окончательная формулировка закона сохранения массы (А. Лавуазье, Д. Пристли, А. Фуркруа);

- открытие в 1869 г. Д.И. Менделеевым периодического закона химических элементов;

- открытие микроорганизмов французским ученым Л. Пастером;

- применение английским хирургом Д. Листером карболовой кислоты для обработки ран и всего, что с ними соприкасается.

В ХIХ столетии сделано много открытий в области технологии лекарств:

- 1843 г. – создание У. Брокдоном таблеток;

- 1846 г. – изобретение французским фармацевтом Лебахом твердых желатиновых капсул;

- 1851 г. – русский врач Владикавказского военного госпиталя Лазарев осуществил первое подкожное впрыскивание;

- 1852 г. – чешский врач Правац сконструировал шприц, который до сих пор применяется в медицинской практике;

- 1885 г. – Кох предложил стерилизацию паром; голландский физиолог Д. Хамбургер предложил использовать 0,9 % раствор натрия хлорида в качестве физиологического раствора;

- 1891 г. – В. Беркефельд разработал метод стерилизации с помощью фильтрования через керамические свечи.

**ТЕХНОЛОГИЯ лекарственных средств КАК НАУКА И УЧЕБНАЯ ДИСЦИПЛИНА**

Первой из комплекса фармацевтических наук выделилась фармакогнозия, затем – фармацевтическая химия, за которой долго сохранялось название «фармация». Технология лекарств долгое время считалась курсом практических работ и предшествовала фармацевтической химии.

Термин «технология» происходит от греческих слов «techne» – умение, искусство и «logos» – наука. Дословно «фармацевтическая технология» - это наука об искусстве приготовления лекарственных средств.

В 1924 г в Советском Союзе состоялся I съезд по фармацевтическому образованию. К этому времени курс технологии лекарственных средств значительно расширился, и предшественнице фармацевтической технологии было присвоено название «технология лекарственных форм и галеновых препаратов». Затем в течение длительного времени за наукой и дисциплиной сохранялось название технология лекарственных форм.

В течение последних десятилетий она стала заниматься разработкой новых лекарственных средств – липосомы, магнитоуправляемые, макромолекулярные, осмотические системы, эритроциты как носители лекарственных средств. Старое название перестало отражать содержание науки и дисциплины. Наука и дисциплина получила название «фармацевтическая технология».

Фармацевтическая технология – это наука, изучающая теоретические основы и производственные закономерности приготовления лекарственных средств.

Значение фармацевтической технологии для практической медицины огромно: ведь до 90 % всех назначений врача приходится на использование лекарственных средств. Особенно широко применяют лекарственную терапию при лечении и профилактике сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринных, вирусных заболеваний, а также болезней нервной системы.

Фармацевтическая технология - это одна из основных и сложных фармацевтических дисциплин. Чтобы правильно понять и оценить особенности технологических процессов применительно к производству лекарственных средств, необходимы знания общих и медико-биологических дисциплин - физики, химии, фармакокинетики, микробиологии, а также знание смежных фармацевтических дисциплин - фармацевтической химии, фармакогнозии, организации и экономики фармации, биофармации. Среди фармацевтических дисциплин она занимает центральное место.

Связь фармацевтической технологии с общенаучными, медико-биологическими и другими фармацевтическими дисциплинами представлена в виде схемы на рисунке 1.1.

***Биохимия,***

***норм. и пат. физиология***

Оценка биохимических и физиологических процессов под воздействием лекарственных средств

***ОЭФ***

Организация фармацевтической деятельности.

 Маркетинговые исследования рынка лекарственных средств

***Технология* лекарственных средств**

Разработка и совершенствование технологии лекарственных средств

***Органическая химия***

Синтез новых биологически

 активных соединений

***Фармакология***

Оценка терапевтического действия, исследование токсичности, мутагенности

и тератогенности

***Общая химия***

Гидролиз, окислительно-восстановительные процессы в производстве лекарственных средств

***Детали машин, теория***

***машин и механизмов***

Совершенствование оборудования фармацевтических производств

***Физическая***

***и коллоидная химия***

Производство растворов ВМС, коллоидов, суспензии и эмульсий

***Фармакогнозия***

Поиск перспективных лекарственных растений

***Физика***

Использование законов отработки технологических процессов

***Фармацевтическая***

***химия,***

 ***аналитическая химия***

Разработка методик анализа, изучение стабильности и сроков годности

Рис 1.1. *Место фармацевтической технологии среди других наук*.

Благодаря тесной связи технологии лекарственных средств с другими науками, интеграции науки и производства, громадные открытия в области производства лекарственных средств были сделаны в ХХ столетии. Открытие антибиотиков и производство лекарственных средств путем биотехнологии; лекарственные формы пролонгированного действия и целенаправленной доставки к органам, тканям и клеткам; применение современного оборудования, компьютеризация и автоматизация фармацевтического производства; открытие роли фармацевтических факторов для достижения требуемого терапевтического эффекта и возникновение нового направления в технологии лекарственных средств – биофармации – все это заслуга ученых прошлого столетия.

Биофармация сложилась в самостоятельное учение в начале 60-ых годов ХХ столетия. Это наука о влиянии фармацевтических факторов на терапевтическую эффективность лекарственных средств. Все фармацевтические факторы принято делить на пять групп.

Следует отметить, что большинство этих факторов имеют самое непосредственное отношение к технологии. В настоящее время все изучаемые лекарственные формы рассматриваются и оцениваются с позиций биофармации.

Фармацевтическая технология призвана решать следующие основные задачи:

1) разработка теоретических обоснований существующих методов изготовления лекарственных форм и их совершенствование;

2) создание принципиально новых лекарственных форм, в которых максимально проявлялся бы лечебный эффект при минимуме побочного действия;

3) внедрение в аптечное изготовления лекарственных средств всесторонней механизации труда и комплексной автоматизации в фармацевтическое производство;

4) широкое внедрение в деятельность аптечных организаций и фармацевтическую промышленность экономико-математических методов, вычислительной техники, развитие фундаментальных исследований в этой области и интеграция науки с производством.

Решение задачи повышения качества лекарственных форм неразрывно связано с подготовкой высококвалифицированных фармацевтических кадров, хорошо владеющих теоретическими основами фармацевтической технологии и необходимыми для работы практическими навыками.

С 1845 по 1917 гг в России существовало 3 аптекарских звания: аптекарский ученик, аптекарский помощник и провизор. Аптекарским учеником мог быть выпускник 4-го класса гимназии. Проработав 3 года в этом звании и сдав экзамен в университете, можно было получить звание аптекарского помощника. Проработав 3 года в аптеке, помощник имел право поступить на 2-хлетние курсы провизоров. Курсы были организованы на кафедрах фармации Петербургской медико-биологической академии и медицинских факультетах университетов Москвы, Казани, Дерпта, Харькова, Одессы, Томска. По окончании курсов и сдачи экзамена выпускники получали звание провизора.

В 1845 г. в России была установлена степень магистра фармации. Ее получал провизор, выполнивший и защитивший диссертацию.

Серьезное внимание подготовке фармацевтических кадров стали уделять после 1939 г. В этом году вышло постановление Совнаркома о подготовке фармацевтических кадров и профилизации фармацевтических институтов.

В наше время в КР подготовку специалистов среднего звена – фармацевтов – осуществляют медицинские колледжи, подготовку специалистов с высшим фармацевтическим образованием – провизоров – осуществляет КГМА и ОШГУ.

## **ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ПОНЯТИЯ**

Для успешной работы в любой области науки, техники и производства, в том числе и в фармацевтической технологии, необходимо правильное понимание и применение терминов.

Термин (в переводе с латинского terminus – предел, граница) - это слово или словосочетание, обозначающее определенные понятия. Произвольное толкование научных терминов недопустимо. Они должны полно отражать смысл заключенного в них содержания. Фармацевтической терминологией много занимался профессор М.Н. Чернявский. По его мнению, фармацевтическая терминология представляет собой терминологический комплекс. Он включает в себя термины фармацевтической науки: фармакогнозии, фармацевтической химии, фармацевтической технологии, организации и экономики фармации. Термины этих отраслей науки взаимосвязаны. Кроме того, фармацевтическая терминология включает термины ботаники, химических, физических, технических и ряда медицинских наук.

По мере развития науки производится пересмотр терминологии, упорядочение терминов. Фармацевтических терминов насчитывается более 500, технологических - около 200, поэтому работа по упорядочению терминов будет продолжаться.

В аптечной технологии лекарственных средств используются следующие основные термины:

**Безопасность** **лекарственного средства** – положительная характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и оценке риска причинения вреда жизни и здоровью человека;

**вспомогательное вещество** – вещество или комбинация нескольких веществ, не обладающих фармакологической активностью и используемых в процессе промышленного производства, аптечного изготовления лекарственного средства для придания ему определенной лекарственной формы;

**лекарственная форма** – придаваемый лекарственному средству вид, определяющий его состояние, дозировку, упаковку и способ применения;

**гомеопатическое лекарственное средство** – лекарственное средство, производимое или изготавливаемое по специальной технологии из гомеопатического сырья;

**лекарственное растительное сырье** – используемые для промышленного производства, аптечного изготовления лекарственных средств цельные лекарственные растения или части лекарственных растений, на которые имеются соответствующие фармакопейные статьи;

**лекарственное средство** – вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемые для профилактики и диагностики заболеваний, лечения и медицинской реабилитации пациентов, предотвращения беременности путем внутреннего или внешнего применения;

**Надлежащая аптечная практика** – совокупность правил по аптечному изготовлению лекарственных средств, контролю за качеством, сроку годности, упаковке и маркировке, условиям хранения, а также реализации лекарственных средств, обеспечивающих и гарантирующих их качество и доступность;

**срок годности лекарственного средства** – период времени, в течение которого при соблюдении условий хранения лекарственное средство не утрачивает безопасности, эффективности и качества;

**фармакопейная статья** – технический нормативный правовой акт, устанавливающий требования к качеству лекарственного средства, фармацевтической субстанции, лекарственного растительного сырья, вспомогательных веществ, реактивов, упаковочных материалов, используемых в промышленном производстве, аптечном изготовлении лекарственных средств, к стандартным образцам, используемым при проверке качества лекарственных средств, методам контроля за качеством лекарственных средств, их упаковке, условиям и сроку хранения;

**фармацевтическая субстанция** – вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью, используемые для промышленного производства, аптечного изготовления лекарственных средств;

**качество лекарственного средства** – соответствие лекарственного средства отечественного производства требованиям фармакопейной статьи, а лекарственного средства зарубежного производства – требованиям нормативного документа его производителя, содержащего показатели и методы контроля за качеством лекарственного средства;

**эффективность лекарственного средства** – характеристика степени положительного влияния лекарственного средства на предупреждение, течение или продолжительность заболевания, предотвращение беременности, восстановление нормальной жизнедеятельности организма человека и компенсацию его функциональных возможностей, нарушенных в результате заболевания.

## **АПТЕЧНОЕ И ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО**

## **ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Производство лекарственных средств осуществляется фармацевтическими предприятиями и аптеками, которые находятся в ведении Министерства Здравоохранения и других Министерств и ведомств – обороны, железной дороги и др.

Промышленное производство предусматривает крупносерийный выпуск лекарственных средств по стандартным прописям, рассчитанным на среднего потребителя. В его основе лежит широкое использование машин, аппаратов, поточных механизированных и автоматизированных линий. Вследствие этого промышленное производство характеризуется высокой производительностью труда.

Промышленное производство лекарственных средств дает возможность удовлетворить массовый спрос на него и тем самым обеспечить рентабельность производства. Проблема стабильности готовых форм решается путем введения стабилизаторов, консервантов, применения определенных технологических приемов (лиофилизации, микрокапсулирования, нанесения защитных оболочек, получения клатратов), а также созданием специальных видов упаковки. Готовые лекарственные формы всегда подвергаются стандартизации и поэтому характеризуются однородностью продукции.

При промышленном производстве можно решить проблему индивидуализации прописей путем выпуска лекарственных средств с несколькими вариантами дозировок (например, бисептол и юникап для взрослых и детей).

В некоторых странах готовые лекарственные средства составляют 95 и более % от всех отпускаемых населению лекарств. Наблюдается сокращение аптечного производства лекарственных средств, в некоторых аптеках уровень экстемпоральной рецептуры составляет всего 1,5 %. Уровень экстемпоральных средств в развитых странах мира (США, Австрия), у наших ближайших соседей (Польша) составляет около 10%. В настоящее время в стране остро стоит проблема возрождения аптечного изготовления лекарств, что позволило бы снять лекарственный голод по многим наименованиям лекарственных средств.

Аптеки осуществляют, главным образом, изготовление лекарственных средств по индивидуальным прописям. Индивидуализация состава - одно из основных преимуществ аптечного изготовления лекарственных средств, так как позволяет учесть все особенности организма пациента и наиболее рационально подобрать состав и количество компонентов.

Аптечное изготовление отличается большим разнообразием производимой продукции. Часто встречающиеся в аптеке прописи переводят на внутриаптечную заготовку.

Несмотря на значительное сокращение объемов аптечного изготовления лекарственных средств, оно по-прежнему сохраняет свое значение для тех лекарственных средств, которые имеют ограниченные сроки годности и непригодны для массового производства.

Студенты фармацевтического факультета изучают технологию лекарственных средств в течение двух лет: на 3-ем курсе – аптечное изготовление лекарственных средств, на 4-ом – промышленное производство. На 5-ом курсе проходят специализацию в аптеке.

## **ГОСУДАРСТВЕННОЕ НОРМИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА**

## **ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Государственное нормирование производства лекарственных средств представляет собой комплекс требований к качеству лекарственных и вспомогательных веществ и материалов, технологическому процессу и лекарственным средствам.

Вопросы нормирования качества имеют значение в любой отрасли производства. Установление правил проведения отдельных операций, норм расхода сырья, требований к готовой продукции способствует не только получению лекарственных средств высокого качества, но и уменьшает материальные потери. Требования к фармацевтической продукции особенно высоки. Ведь лекарственное средство - это своеобразный предмет потребления, в котором нуждаются больные люди. От его качества зависит не только сила терапевтического эффекта, но и наличие побочного действия. Так как больной человек сам не в состоянии оценить качество лекарственного средства, производится государственное нормирование его качества.

Обеспечение качества лекарственных средств, полученных в промышленных условиях, гарантируется их производством в соответствии с требованиями Надлежащей производственно практики –GMP (Good Manufacturing Practices)

Надлежащая производственная практика – совокупность правил по организации промышленного производства и контролю за качеством лекарственных средств.

Подробно правила GMP изложены в курсе лекций заводского производства.

Аптечное изготовление лекарственных средств в Республике Беларусь осуществляется в соответствии с требованиями Надлежащей аптечной практики.

Нормирование качества лекарственных средств проводится по 4 направлениям:

1) ограничение круга лиц, которые занимаются изготовлением, контролем за качеством и реализацией лекарственных средств (право на фармацевтическую деятельность);

2) нормирование состава прописей лекарственных средств;

3) нормирование качества фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственных средств;

4) нормирование условий и процесса производства лекарственных средств.

## **Право на фармацевтическую деятельность**

Аптечное и промышленное производство лекарственных средств в КР подлежит лицензированию Положение о лицензировании фармацевтической деятельности, утвержденное Постановлением МЗ КР .Право изготовления лекарственных средств имеют только лица с высшим и средним фармацевтическим образованием.

## **Нормирование состава прописей**

Прописи подразделяют на стандартные и нестандартные. Стандартные, в свою очередь, делятся на официнальные и мануальные. Официнальные прописи утверждены государственными и законодательными органами и включены в фармакопейные статьи. Мануальные прописи - это составы, терапевтическая эффективность которых многократно проверена на практике. Их описание приведено в специальных сборниках, руководствах по приготовлению лекарственных средств - мануалах. Часто содержат авторские прописи (микстура Кватера, паста Розенталя, капли Зеленина).

В СССР фармацевтический мануал издавался только 1 раз – в 1949 г. Он включал 405 наиболее употребительных прописей и 70 несовместимых и затруднительных сочетаний лекарственных средств. Однако в дальнейшем практика создания мануалов не получила развития.

Нестандартные прописи (индивидуальные, врачебные, магистральные – от слова magister – мастер) изготавливают в соответствии с рецептом врача, с учетом индивидуальных особенностей пациента.

## **Нормирование качества лекарственных средств**

Качество готовых лекарственных средств зависит от качества исходных продуктов. Поэтому государство нормирует качество вспомогательных веществ, лекарственных средств и фармацевтических субстанций, особенно количественное содержание действующих веществ и примесей. Примеси могут оказывать на организм токсическое действие и влиять на стабильность лекарственных средств.

Требования к качеству лекарственных средств определяет государственная фармакопея; в период времени между выпусками фармакопей - фармакопейные статьи и временные фармакопейные статьи (утверждаются на ограниченный срок).

Почти во всех странах мира имеются государственные фармакопеи. На территории нашей страны действует Государственная фармакопея СССР – I, II том. Требования ГФ обязательны к исполнению всеми организациями юридическими лицами и индивидуальными предпринимателями, занимающимися производством, контролем качества и реализацией лекарственных средств.

Наиболее общие требования к качеству лекарственных средств в различных странах мира содержит Международная фармакопея, III-е издание которой вышло в 1979 г (I том) и в 1981 г (II том). Международная фармакопея представляет собой сборник спецификаций на лекарственные средства и не имеет законодательного характера.

## **Нормирование условий и технологического процесса**

## **аптечного изготовления лекарственных средств**

Нормирование условий аптечного изготовления включает в себя:

- соблюдение комплекса санитарно-гигиенических мероприятий, который подробно рассматривается в курсе фармацевтической гигиены (микроклимат, освещенность, предотвращение микробной контаминации воздушной среды и оборудования);

- соблюдение санитарного режима и условий асептики;

- работу с наркотическими средствами, психотропными веществами и их прекурсорами, лекарственными средствами списка А и Б;

- выполнение условий техники безопасности.

К нормированию технологического процесса изготовления лекарственных средств относятся:

- соблюдение технологии изготовления лекарственного средства с постадийным контролем;

- выполнение правил упаковки и оформления;

- контроль за качеством готового продукта;

- выполнение условий техники безопасности.

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Технология лекарственных средств – это наука, занимающаяся разработкой теоретических основ и производственных закономерностей приготовления лекарственных средств. Важной задачей фармацевтической технологии, является совершенствование существующих и разработка принципиально новых лекарственных средств; как учебной дисциплины – подготовка высококвалифицированных кадров.

 **Задание на дом:**

1.Закрепить полученные теоритические знания по данной теме.

2.Создать СРС и сдать на темы «История развития аптечного производства и труды ученых в развитии дисциплины», «Взаимосвязь терминов технологии лекарственных форм с другими смежными дисциплинами.»