Муниципальное казенное общеобразовательное учреждение

Семилукская средняя общеобразовательная школа №1

Учебно-исследовательский проект

на тему:

**«Технологии приготовления различных видов лекарственных форм»**

Выполнили: Алтухова Дарья,

Навасардян Гоар,

ученицы 10а класса

Руководитель: Семилетова Алла

Олеговна

2023 год

г. Семилуки

**Оглавление**

Введение…………………………………………………………………………..3

1.Этапы создания лекарственных препаратов………………………………….5

1.1 Молекулярные основы лекарственных препаратов……………………….5

1.2 Методы компьютерного дизайна лекарств………………………………...7

1.3 Открытие препарата…………………………………………………………10

1.4 Доклинические исследования лекарств……………………………………12

1.5 Клинические исследования лекарственных препаратов………………….14

2.Пути создания новых лекарственных средств……………………………....17

2.1 Химический синтез препаратов…………………………………………….17

2.2 Получение препаратов из лекарственного сырья…………………………19

2.3 Выделение лекарственных веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности микроорганизмов и грибов. Биотехнология…………….23

3.Проблемы, возникающие при создании нового препарата…………………25

Заключение……………………………………………………………………….31

Практическая часть……………………………………………………………...32

Список использованных источников…………………………………………..35

Приложения……………………………………………………………………...37

**Введение**

Все мы ходим в аптеку и покупаем лекарства: таблетки, порошки, мази, растворы и многие другие формы лекарственных веществ. Но мало кто знает, как происходит создание лекарств и какой путь необходимо пройти от научной разработки в руках ученого до получения регистрационного досье на готовый препарат.

Интерес к данному процессу и обусловил выбор темы нашего проекта: «Технологии приготовления различных видов лекарственных форм».

***Актуальность проекта.***

Пандемия корона вируса, которая захлестнула мир выдвинула острую необходимость в создании лекарств, которые помогли бы людям победить эту новую болезнь.

Также нового подхода в лечении требуют и другие тяжелые заболевания. В последнее время в получении новых лекарственных средств все большее значение приобретают фундаментальные исследования, которые связаны с развитием таких отраслей науки, как химия (теоретическая химия, физическая химия и др.) и биология. Успехи молекулярной биологии, молекулярной генетики, молекулярной фармакологии стали существенным образом сказываться на таком прикладном аспекте фармакологии, как создание новых препаратов.

***Объект исследования:*** лекарства.

***Предмет исследования:*** создание новых лекарств.

***Гипотеза.*** Мы предполагаем, что фармакологи, руководствуются многими знаниями и методами для создания новых лекарств.

***Цель проекта:*** изучить пути и этапы создания лекарственных препаратов. Выяснить, какие проблемы возникают при создании новых препаратов.

***Задачи:***

1. Проанализировать литературу по данной теме.
2. Охарактеризовать молекулярные основы препаратов и методы их компьютерного дизайна.
3. Изучить аспекты доклинических и клинических исследований.
4. Рассмотреть пути создания новых лекарственных средств
5. Определить проблемы, возникающие при создании нового препарата

***Этапы работы:***

1. Сбор материала: фотографии, научные статьи.
2. Обработка собранных материалов: отбор материала по направлениям и целям.
3. Анализ полученных данных.
4. Оформление работы, приложения к ней, вывод.

**1. Этапы создания лекарственных препаратов**

**1.1. Молекулярные основы лекарственных препаратов**

Научные специалисты в учебных заведениях (университетах) и представители отрасли (фармацевтических компаний) проводят работу по изучению заболевания.

Заболевания возникают тогда, когда естественные процессы организма изменяются или не функционируют надлежащим образом. При разработке препарата важно подробно (на клеточном уровне) разобраться, в чем сбой организма. Тогда патологический процесс может быть выбран в качестве «мишени» и откорректирован. «Мишенью» может быть молекула, вырабатываемая в чрезмерном объеме, что может препятствовать нормальному функционированию организма, или молекула, которая не вырабатывается в достаточном объеме или имеет патологическую структуру.

Например, бывает, что при раке вырабатывается слишком много химического мессенджера, который дает клеткам сигнал к патологическому воспроизведению. При диабете происходит недостаточная выработка инсулина, или клетки не имеют к нему нормальной восприимчивости.

До начала разработки нового способа лечения необходимо также определить, существует ли на него неудовлетворенная потребность. Неудовлетворенная потребность имеется тогда, когда для лечения определенного заболевания не имеется подходящих препаратов или, если препарат имеется, он вызывает у некоторых пациентов непереносимые побочные эффекты, которые делают прием препарата невозможным. При наличии известных случаев неудовлетворенной потребности в лечении начинается разработка нового способа лечения.

На этом этапе ищется молекула, которая способна взаимодействовать с мишенью. Молекула может быть получена из естественного источника, например, растения, или может быть создана в химической лаборатории. Сотни тысяч молекул тестируются в поиске рабочих вариантов – молекул, способных взаимодействовать с мишенью. Поиск рабочих вариантов называется скринингом. Современные роботизированные технологии позволяют выполнять «высокопроизводительный» скрининг. Это означает, что можно быстро протестировать миллионы молекул. После того, как рабочие варианты сгенерированы (или найдены), можно переходить к следующему этапу.

После того, как с помощью скрининга определены рабочие варианты, часто появляется необходимость в модификациях таких молекул для усиления их действия – обнаруженные рабочие варианты нередко оказывают только слабое воздействие на мишень и без модификаций не могут использоваться для дальнейших разработок.

Для оптимизации таких рабочих вариантов ученые-химики изменяют молекулы, добавляя или убирая элементы и создавая ряд молекул, имеющих небольшие различия. Также может быть изменена молекула, лежащая в основе существующего препарата, с целью усиления или изменения действия препарата. Структура таких молекул также может создаваться с использованием компьютерных технологий.

Эти измененные молекулы затем тестируются, чтобы определить, какая структура дает наилучшую эффективность и безопасность (переносится ли она организмом). Эти исследования помогают понять фармакологию молекулы, т. е. как молекула действует в организме. Молекулы, которые проявляют наибольшую эффективность и являются наиболее безопасными, можно использовать в дальнейшем в качестве «исследуемого препарата» [6].

На этот момент научная и техническая информация об исследуемом веществе, например, его молекулярная структура и действие, регистрируется или патентуется с целью защиты авторских прав на интеллектуальную собственность.

**1.2. Методы компьютерного дизайна лекарств**

Ученые прошлого открывали лекарства в результате упорного, десятилетиями продолжавшегося изучения заболеваний. Часто идеи о применении конкретных веществ приходили как озарение, причем не всегда к тем, кто начинал искать целительное средство, а к их последователям. В наше время сроки выпуска новых лекарств сократились до 5-15 лет, да и современная фармацевтика – это уже история не про счастливый случай, а скорее про точный расчет. Технологии дизайна лекарственных средств на основе сравнения большого количества данных и компьютерного моделирования позволяют предсказывать свойства новых препаратов.

Недавно самые мощные российские суперкомпьютеры «Ломоносов» и «Ломоносов-II» помогли найти лекарство от смертельного заболевания и смоделировали соединение, которое нейтрализует сильное отравляющее вещество.

Наше тело – биохимическая фабрика, в которой происходит огромное количество реакций разной сложности. Одни из главных участников этих процессов – белки, как часто говорят про них школьные учителя, «строительный материал любого организма». Порой в работе белков случается сбой: они становятся менее активными и перестают участвовать в химических реакциях или, наоборот, разгоняются настолько, что провоцируют совершенно ненужные взаимодействия. Такое нарушение, как правило, и является причиной заболевания.

Современный метод создания медицинских препаратов – драгдизайн (от англ. drug – лекарство, design – проектирование) основан как раз на поиске точного места поломки (мишени) и конструировании активной молекулы (действующего лекарственного вещества), которая должна добраться до цели и починить поломку.

Одна только мысль о ручном переборе молекул и проведении нескольких миллионов экспериментов пугает

У ученых, создающих лекарства, есть алгоритмы обработки больших данных, которые достаточно быстро позволяют создать компьютерные модели нужных молекул и предсказать их взаимодействия с белком-мишенью (виртуальный скрининг) [5].

В основе виртуального скрининга лежит компьютерный алгоритм, на вход которого можно подать структуру химического соединения и получить на выходе ответ на вопрос, активно ли соединение по отношению к нашей терапевтической мишени.

Вклад вычислительных методов дизайна и скрининга в общий успех довольно микроскопичен и ограничивается в основном начальной стадией открытия при поиске хита, с которым будут работать медицинские химики. Также компьютерный дизайнер может помочь химикам довольно быстро улучшить активность хита. Затем начинаются эксперименты на живых клетках, на животных, в различных моделях болезней. Предсказать их исход компьютерный дизайнер, как правило, не может. Он продолжает помогать химикам создавать новые активные по отношению к белку-мишени молекулы, из которых методом проб и ошибок, в конце концов, будет отобран кандидат.

Некоторые исследователи сейчас делают робкие шаги по применению искусственного интеллекта и глубокого обучения на больших данных в области открытия лекарств.

Дело в том, что большинство существующих компьютерных технологий в области открытия лекарств являются некоей моделью виртуального биохимика. Он тестирует молекулы на предмет их активности и нуждается в живых химиках, которые бы эти молекулы придумывали. Но уже тестируется модель, которая имитирует логику медицинского химика. При этом логические построения виртуального химика основываются на обработке большого количества разнообразных данных и результаты биологического скрининга химических соединений из гигантских электронных ресурсов вроде ChEMBL или PubChem. В результате трехмерная структура нового биоактивного соединения возникает на глазах у зрителя непосредственно в белке-мишени [7].

Помимо виртуального скрининга химических соединений используются и другие компьютерные программы в разработке лекарств. Это может быть всевозможное моделирование, поиск подобных молекул, смена скелета молекулы и многое другое. У тех, кто занимается компьютерным дизайном лекарственных препаратов, есть целый арсенал специальных методик. В целом их принято разделять на те, что руководствуются знанием о структуре мишени, и те, что ориентируются на химическое соединение.

Теперь представим, что мы уже поняли почти все о химической структуре разработанного лекарства. И допустим, что у этого вещества есть побочные свойства, которые не позволяют нам выпустить его на рынок. Используя особые методы – поиск по молекулярному подобию и фармакофорам (наборам пространственных и электронных признаков молекулы), смену скелета молекулы, – мы можем найти такую, которая продолжит лечить, но перестанет калечить, либо побочные эффекты просто уменьшатся.

Молекулярное подобие – это похожесть структур химических соединений. Считается, что близкие по химическим структурам соединения наиболее вероятно обладают похожими биологическими свойствами. Фармакофоры позволяют представить молекулу в виде набора функционально важных компонентов, каждый из которых отвечает за какое-то свойство молекулы.

Суть смены скелета молекулы состоит в использовании найденных полезных фрагментов с заменой остальных на более подходящие, то есть в оптимизации свойств молекулы потенциального лекарства.

Мы все отличаемся друг от друга. Одно и то же лекарство может помогать одному человеку, быть бесполезным для другого, а у третьего вызывать нежелательные последствия. Как мы уже говорили, взаимодействие лекарства с белком-мишенью обуславливается множеством физико-химических и пространственных параметров их обоих.

А теперь представим, что в участке ДНК, кодирующем белок-мишень пациента N, есть отличие в одном-двух нуклеотидах (составных частей ДНК) по сравнению с большинством людей. То есть белок пациента N отличается от белка большинства людей, и эта его особенность приводит к бесполезности для пациента N лекарства A. Конечно, не каждая замена в ДНК приводит к изменениям в белке и далеко не все изменения являются критическими, но лекарство A не только не вылечит пациента N, но его употребление может привести к серьезным побочным эффектам. Однако, зная подробности замены в гене белка-мишени у пациента N (это можно определить генотипированием), можно смоделировать новую структуру белка. А зная новую структуру, можно провести тот самый скрининг и найти индивидуальное лекарство, которое поможет именно пациенту N.

Есть и менее драматичный пример: некоторые казусы с ДНК просто требуют замены дозировки лекарства. Но о своих особенностях и отличиях пациентам нужно для начала знать. С этим помогает генотипирование. Между тем информацию о взаимосвязи конкретных генетических вариантов с дозировкой лекарств (и не только) сегодня можно найти в специальной глобальной [базе данных](https://www.pharmgkb.org/), чем и занимаются в продвинутых клиниках и чем, можно надеяться, будут заниматься повсеместно, принимая во внимание индивидуальные особенности ДНК пациентов при назначении лечения.

Создание лекарств – это сложно и важно, а компьютерные методы помогают снизить временные и материальные затраты на их разработку. За этими технологиями будущее, над которым сейчас и работает современная наука [8].

**1.3. Открытие препарата**

«Открытие – это как влюбиться и достичь вершины горы после тяжелого подъема...» – сказал Макс Фердинанд Перутц, английский биохимик, лауреат Нобелевской премии 1962 года.

Прогресс фармакологии характеризуется непрерывным поиском и созданием новых, более активных и безопасных препаратов. Путь их от химического соединения до лекарственного средства представлен на рисунке 1.3.1.

Быстрый прогресс в генетике, структурной биологии, химических технологиях и биотехнологиях в 1990-е годы привел к созданию новой индустрии, которую сейчас принято называть открытием лекарств. Как правило, открытие нового лекарства проходит в несколько этапов. Сначала биологи выявляют молекулярные причины заболевания и определяют белок-мишень, который новому лекарству необходимо поразить для устранения причин заболевания. Цель следующего этапа – найти химическое соединение, которое могло бы блокировать функцию белка-мишени за счет многочисленных нековалентных связей, образуемых соединением с жизненно важными элементами структуры белка. Поиск такого активного соединения (на индустриальном жаргоне – «хита») обычно проводится методом скрининга – систематического тестирования сотен тысяч, а то и миллионов, химических соединений на предмет их активности по отношению к белку-мишени.

Активные соединения, обнаруженные в процессе скрининга (обычно уровень их активности невысок), становятся отправной точкой многодисциплинарного проекта, в котором принимают участие медицинские химики, специалисты по компьютерному дизайну, биохимики, структурные и молекулярные биологи и многие другие. Результатом такого проекта становится молекула-кандидат на статус лекарства. Кандидат в лекарства несет в себе некоторые черты исходного хита, но обладает повышенной активностью по отношению к белку-мишени, возможностью проникать в ткани организма, а главное – способностью оказывать терапевтический эффект в живом организме (как правило, на мышах с привитым человеческим заболеванием). Получение кандидата завершает фазу открытия, и он передается в разработку, которая в идеале завершится успехом клинических испытаний и разрешением официальных инстанций на коммерческую эксплуатацию лекарства.

В среднем на все исследования и разработки, необходимые для того, чтобы новый лекарственный препарат был доступен для пациентов, уходит более 12 лет и более 1 миллиарда евро.

[Разработка лекарственных препаратов](https://toolbox.eupati.eu/glossary/%d1%80%d0%b0%d0%b7%d1%80%d0%b0%d0%b1%d0%be%d1%82%d0%ba%d0%b0-%d0%bb%d0%b5%d0%ba%d0%b0%d1%80%d1%81%d1%82%d0%b2%d0%b5%d0%bd%d0%bd%d1%8b%d1%85-%d0%bf%d1%80%d0%b5%d0%bf%d0%b0%d1%80%d0%b0%d1%82%d0%be%d0%b2/?lang=ru) – это рисковый бизнес. Большинство разрабатываемых соединений (около 98 %) так и не выходят на рынок. Так происходит потому, что при оценке преимуществ и рисков (негативных побочных эффектов), обнаруживаемых в ходе разработки, сложно сравнивать их с уже имеющимися на рынке препаратами.

С момента создания молекулы до момента начала продажи медицинского препарата проходит больше 10 лет, необходимых для тщательнейшего планирования и исследований.

Известно, что в процессе создания новых лекарственных средств, как правило, имеет место наличие двух основных определяющих факторов – объективного и субъективного. Каждый из этих факторов по-своему важен, но только при наличии однонаправленности их силовых векторов можно достичь конечной цели любого фармацевтического изыскания – получения нового лекарственного средства.

Субъективный фактор определяется, прежде всего, желанием исследователя заниматься научной проблемой, его эрудицией, квалификацией и научным опытом. Объективная же сторона процесса связана с выделением приоритетных и перспективных научно-исследовательских направлений, способных повлиять на уровень качества жизни, а также с коммерческой привлекательностью.

Процесс разработки и продвижения на рынок нового препарата составляет в среднем 12-15 лет. Рост затрат на разработку новых лекарственных средств связан с ужесточением требований общества к качеству и безопасности фармацевтических средств. Кроме того, если сравнивать расходы на исследования и разработки в фармацевтической промышленности с другими видами прибыльного бизнеса, в частности с радиоэлектроникой, то оказывается, что они больше в 2 раза, а в сравнении другими отраслями промышленности – в 6 раз.

**1.4. Доклинические исследования лекарств**

Каждое лекарственное средство до того, как начнет применяться в практической медицине должно пройти определенную процедуру изучения и регистрации, которая гарантировала бы, с одной стороны эффективность лекарства при лечении данной патологии, а с другой стороны – его безопасность.

Изучение лекарственного средства делится на два этапа: доклинический и клинический.

На доклиническом этапе происходит создание субстанции лекарственного вещества и испытание лекарственного препарата на животных с целью определения фармакологического профиля лекарства, определения острой и хронической токсичности, тератогенного (ненаследуемые дефекты в потомстве), мутагенного (наследуемые дефекты в потомстве) и канцерогенного действия (опухолевая трансформация клетки).

Исследуемое вещество не может быть испытано с участием людей (т. е. в рамках клинических исследований), пока не будут получены данные о его безопасности в рамках исследований безопасности на животных. На этом новом этапе процесса разработки – этапе доклинических исследований на безопасность – устанавливается, безопасно ли проводить клинические исследования исследуемого вещества с участием людей.

В этих исследованиях не только устанавливают характеристики безопасности при применении на животных, но еще и получают важные данные о том, как:

* вещество поступает в организм (всасывание);
* вещество распределяется в организме (распределение);
* вещество расщепляется организмом (метаболизм);
* вещество выводится из организма (выведение).

Все эти данные используются при принятии решения, можно ли использовать исследуемое вещество в первом исследовании с участием людей (клиническое исследование), и если да, то в какой дозировке.

Опыт показывает, что во время тестирования примерно половина веществ-кандидатов отбраковывается именно вследствие низкой стабильности, высокой мутагенности, тератогенности и т. д.

После того, как на основании необходимых доклинических исследований получены доказательства безопасности и терапевтической эффективности препарата, а также возможности проведения контроля качества, разработчики оформляют и направляют заявку в разрешающие и регулирующие инстанции на право выполнения клинических испытаний.

В любом случае, прежде чем разработчик получит разрешение на проведение клинических испытаний, он должен представить в разрешительные органы заявку, содержащую следующую информацию:

1) Данные о химическом составе лекарственного препарата.

2) Отчет о результатах доклинических исследований.

3) Процедуры получения вещества и контроль качества на производстве.

4) Любую другую имеющуюся информацию (в том числе клинические данные из других стран, если таковые имеются).

5) Описание программы (протокола) предлагаемых клинических исследований.

Таким образом, испытания среди людей можно начинать только в том случае, если соблюдены следующие основные требования:

- информация о доклинических испытаниях убедительно показывает, что препарат может быть использован при лечении данной конкретной патологии;

- план клинических испытаний разработан адекватно и, следовательно, клинические испытания могут обеспечить надежную информацию об эффективности и безопасности препарата;

- препарат достаточно безопасен для испытания на людях и испытуемые не будут подвергнуты неоправданному риску [12].

Схематично переходный этап от доклинических исследований к клиническим можно представить следующим образом (рис. 1.4.2.).

**1.5. Клинические исследования лекарственных препаратов**

Клинические испытания проводятся на добровольцах и делятся на три фазы. Первая фаза проводится на небольшом количестве здоровых людей и служит для определения безопасности препарата. Вторая фаза проводится на ограниченном числе пациентов (100-300 человек). Определяют переносимость терапевтических доз больным человеком и ожидаемые нежелательные эффекты. Третья фаза выполняется на большом числе пациентов (не менее 1.000-5.000 человек). Определяют степень выраженности терапевтического эффекта, уточняют нежелательные эффекты.

При исследовании параллельно с группой принимающей исследуемое лекарство, набирается группа, которая получает стандартный препарат сравнения (позитивный контроль) или неактивный препарат, который внешне имитирует изучаемое лекарство (плацебо контроль). Это необходимо для того, чтобы исключить элемент самовнушения при лечении данным лекарством. При этом принимает ли пациент контрольный препарат или новое лекарство может не знать не только сам пациент, но и врач и даже руководитель исследования.

Параллельно с началом продаж нового лекарства фармацевтический концерн организует четвертую фазу клинических испытаний (постмаркетинговые исследования). Цель этой фазы – выявить редко встречающиеся, но потенциально опасные нежелательные эффекты лекарства. Участниками этой фазы являются все практикующие врачи, которые назначают лекарство и пациенту, которые его применяют. При обнаружении серьезных недостатков лекарство может быть отозвано концерном. В целом процесс разработки нового лекарства занимает от 5 до 15 лет.

Программа клинических испытаний нового лекарственного средства на человеке состоит из четырех фаз. Первые три проводятся до регистрации препарата, а четвертая, которая называется пострегистрационной, или постмаркетинговой, проводится после того, как препарат зарегистрирован и разрешен к применению.

1-я фаза клинических испытаний.Часто эта фаза называется также медико-биологической, или клинико-фармакологической, что более адекватно отражает ее цели и задачи: установить переносимость и фармакокинетические характеристики препарата на человеке. Как правило, в 1-й фазе клинических испытаний (КИ) принимают участие здоровые добровольцы в количестве от 80 до 100 человек (в наших условиях обычно 10-15 молодых здоровых мужчин). Исключение составляют испытания противоопухолевых препаратов и средств борьбы со СПИДом из-за их высокой токсичности (в данных случаях испытания сразу же проводятся на больных этими заболеваниями). Следует отметить, что на 1-й фазе КИ отсеивается в среднем около 1/3 веществ-кандидатов. Фактически 1-я фаза КИ должна ответить на главный вопрос: стоит ли продолжать работу над новым препаратом, и если да, то каковы будут предпочтительные терапевтические дозы и способы введения?

2-я фаза клинических испытаний – первый опыт применения нового препарата для лечения конкретной патологии. Часто эту фазу называют пилотными, или пристрелочными исследованиями, так как полученные в ходе этих испытаний результаты позволяют обеспечить планирование более дорогих и обширных исследований. Во 2-ю фазу включаются как мужчины, так и женщины в количестве от 200 до 600 человек (в том числе женщины детородного возраста, если они предохраняются от беременности и проведены контрольные тесты на беременность).

Условно эту фазу подразделяют на 2а и 2б. На первом этапе фазы решается задача определения уровня безопасности препарата на отобранных группах пациентов с конкретным заболеванием или синдромом, который необходимо лечить, тогда, как на втором этапе выбирается оптимальный уровень дозы препарата для последующей, 3-й фазы. Естественно, что испытания 2-й фазы являются контролируемыми и подразумевают наличие контрольной группы, которая не должна существенно отличаться от опытной (основной) ни по полу, ни по возрасту, ни по исходному фоновому лечению. Следует подчеркнуть, что фоновое лечение (если это возможно) должно быть прекращено за 2-4 недели до начала испытания. Кроме того, группы должны формироваться с использованием рандомизации, т. е. способом случайного распределения с применением таблиц случайных чисел.

3-я фаза клинических испытаний – это клинические исследования безопасности и эффективности препарата в условиях, приближенных к тем, в которых он будет использоваться в случае его разрешения к медицинскому применению. То есть в ходе 3-й фазы изучают значимые взаимодействия между исследуемым препаратом и другими лекарственными средствами, а также влияние возраста, пола, сопутствующих заболеваний и т. д. Как правило, это слепые плацебо-контролируемые исследования, в процессе которых проводят сравнение курсов лечения со стандартными препаратами. Естественно, в данной фазе КИ принимает участие большое количество пациентов (до 10 тыс. чел.), что позволяет уточнить особенности действия препарата и определить относительно редко встречающиеся побочные реакции при длительном его применении. При проведении 3-й фазы КИ анализируются также фармако-экономические показатели, использующиеся в дальнейшем для оценки уровня качества жизни пациентов и их обеспеченности медицинской помощью. Информация, полученная в результате исследований 3-й фазы, является основополагающей для принятия решения о регистрации лекарства и возможности его медицинского применения.

Таким образом, рекомендация препарата к клиническому использованию считается обоснованной, если он более эффективен; обладает лучшей переносимостью, чем известные препараты; более выгоден экономически; имеет более простую и удобную методику лечения; повышает эффективность уже существующих лекарственных средств при комбинированном лечении. Тем не менее, опыт разработки лекарственных средств показывает, что только около 8% препаратов, получивших разрешение на разработку, допускаются к медицинскому применению.

4-я фаза клинических испытаний – это так называемые постмаркетинговые, или пострегистрационные, исследования, проводимые после получения разрешения регуляторных органов на медицинское применение препарата. Как правило, КИ идут по двум основным направлениям. Первое – усовершенствование схем дозирования, сроков лечения, изучение взаимодействия с пищей и другими лекарствами, оценка эффективности в различных возрастных группах, сбор дополнительных данных, касающихся экономических показателей, изучение отдаленных эффектов (в первую очередь влияющих на снижение или повышение уровня смертности пациентов, получающих данный препарат). Второе – изучение новых (не зарегистрированных) показаний для назначения препарата, методов его применения и клинических эффектов при комбинации с другими лекарственными средствами. Следует заметить, что второе направление 4-й фазы рассматривается как испытание нового препарата на ранних фазах изучения.

**2. Пути создания новых лекарственных средств**

**2.1. Химический синтез препаратов**

Существуют различные источники, из которых современными технологическими методами можно получить лекарственные вещества:

1. Минеральные соединения (магния сульфат, натрия сульфат).

2. Ткани и органы животных (инсулин, препараты гормонов щитовидной железы, ферментные препараты, препараты, регулирующие пищеварение).

3. Растения (сердечные гликозиды, морфин, резерпин).

4. Микроорганизмы (антибиотики: пенициллины, цефалоспорины, макролиды и др.).

С 80-х годов XX века разработана технология получения лекарственных средств методом генной инженерии (человеческие инсулины).

Химический синтез (сульфаниламиды, парацетамол, кислота вальпроевая, новокаин, кислота ацетилсалициловая). С середины XIX века лекарственные вещества активно стали получать химическим путем. Большинство современных лекарственных веществ являются продуктами химического синтеза.

1. Химический синтез можно реализовывать разными путями:

- эмпирический путь: скрининг, случайные находки;

- направленный синтез: воспроизведение структуры эндогенных веществ, химическая модификация известных молекул;

- Целенаправленный синтез (рациональный дизайн химического соединения), основанный на понимании зависимости «химическая структура – фармакологическое действие».

***Эмпирический путь*** (от греч. *еmpeiria* – опыт) создания лекарственных веществ основан на методе «проб и ошибок», при котором фармакологи берут ряд химических соединений и определяют с помощью набора биологических тестов (на молекулярном, клеточном, органном уровнях и на целом животном) наличие или отсутствие у них определенной фармакологической активности.

Так, наличие противомикробной активности определяют на микроорганизмах*.* Затем среди исследуемых химических соединений выбирают наиболее активные и сравнивают степень их фармакологической активности и токсичности с существующими лекарственными средствами, которые используются в качестве стандарта. Такой путь отбора активных веществ получил название лекарственного скрининга (от англ. screen – отсеивать, сортировать). Ряд препаратов был внедрен в медицинскую практику в результате случайных находок.

Так, снижение уровня сахара крови, обнаруженное при использовании сульфаниламидов, привело к синтезу их производных с выраженными гипогликемическими свойствами. Сейчас они широко применяются при лечении сахарного диабета (бутамид и аналогичные ему препараты). Действие тетурама (антабуса), используемого при лечении алкоголизма, также было обнаружено случайно в связи с его применением в промышленном производстве при изготовлении резины.

Одной из разновидностей эмпирического поиска является скрининг. В этом случае любые химические соединения, которые могут быть предназначены и для немедицинских целей, проверяют на биологическую активность с использованием разнообразных методик. Скрининг – весьма трудоемкий и малоэффективный путь эмпирического поиска лекарственных веществ. Однако иногда он неизбежен, особенно если исследуется новый класс химических соединений, свойства которых, исходя из их структуры, трудно прогнозировать.

***Направленный синтез*** состоит в получении соединений с определенным видом фармакологической активности. Первый этап такого синтеза заключается в воспроизведении веществ, образующихся в живых организмах. Так были синтезированы адреналин, норадреналин, ряд гормонов, простагландины, витамины. Затем химическая модификация известных молекул позволяет создать лекарственные вещества, обладающие более выраженным фармакологическим эффектом и меньшим побочным действием.

***Целенаправленный синтез*** лекарственных веществ подразумевает создание веществ с заранее заданными фармакологическими свойствами.

**2.2. Получение препаратов из лекарственного сырья**

Все в природе находится в гармонии. Если существуют болезни, то есть и вещества, способные их излечить или хотя бы ослабить страдания больного.

Значительная часть лекарственных веществ содержится в растениях. За многие века человечество научилось применять полезные свойства растений. Путем проб и ошибок установлены способы применения, сроки сбора растительного сырья и методы приготовления лекарственных средств на его основе.

В научном мире принято несколько видов классификации сырья:

1. *Ботаническая*, когда растения группируются по принятому в ботанике принципу. В его основе лежит теория Ч. Дарвина, которая опирается на родственные связи между растениями. В группы растения объединяются при наличии общего прародителя и представляют собой своеобразное родословное дерево.
2. *По алфавиту*. Такая квалификация применяется в основном в энциклопедиях, словарях, справочниках. Это заметно облегчает поиск информации по определенному растению.
3. *Морфологическая*. В основе этого метода лежит разделение лекарственных растительных средств по тем частям растения, которые применяются в медицине:
   * трава;
   * цветки;
   * лист;
   * плоды;
   * кора;
   * корень;
   * корневище.
4. *Фармологическая*. Данная классификация основывается на фармологическом воздействии лекарственного растения или смеси из них.
5. *Химическая*. В каждом растении выделяется группа биологически активных веществ, по которым и ведется классификация:
   * углеводы;
   * липиды;
   * витамины;
   * терпеноиды;
   * гликозиды;
   * алкалоиды;
   * фенольные соединения и их гликозиды.

Чаше всего лекарственные препараты из растительного сырья применяются в нескольких видах:

1. *Растительные соки***.** Речь идет не только о популярной в настоящее время теории о пользе свежевыжатых соков из овощей и фруктов, но и о применении соков из зеленой массы свежих частей растений, в том числе и корней. Соки могут применяться, как свежевыжатыми, так и консервированными.
2. *Отвары или водные вытяжки из растений***.** Изготавливаются из сухого сырья, путем кипячения на водяной бане в течение нескольких минут. Чаще всего такой способ применяется для корней и стеблей.
3. *Настои***.** В отличие от предыдущего типа, вытяжка полезных веществ происходит путем настаивания в течение нескольких дней. К этому же типу относятся многочисленные чаи.
4. *Настойки***.** Делаются из любого типа растительного сырья на основе спирта или спирто-водного раствора.
5. *Пасты*. Эмульсии, приготавливаемые в лабораторных условиях, по специальной рецептуре.

Некоторые лекарственные растения можно принимать в пищу в натуральном виде. Например, в качестве добавок в салаты, супы.

Из фруктов и овощей можно приготовить соки или варенье. Но далеко не каждое растение имеет приятный вкус, чаще всего растения собираются в определенную фазу роста, сушат, сортируют по частям, содержащим определенные биологические активные вещества. После этого, формируют лечебные фитосборы или готовят разнообразные лекарственные препараты.

Порошки получают, когда сухое сырье измельчается непосредственно на заводе изготовителе и в ступке или при помощи кофемолки в домашних условиях. Чаще всего порошки, приготовленные самостоятельно применяют наружно для присыпки ран, опрелостей.

Для использования отваров и чаев их упаковывают в фильтр-пакеты в заводских условиях. Еще одним методом расфасовки являются капсулы, которые очень удобны в применении. Ранее применялись прессованные блоки или таблетки, но в последнее время их изготавливают все реже.

Настои, отвары, чаи приготавливаются из сухого измельченного лекарственного сырья. При этом следует точно соблюдать пропорции указанные на упаковке. Все они рассчитаны и обоснованы нормами ФС.

Заваривать сырье следует в неметаллической посуде (настои в течение 15 минут, отвары – 30 минут). После остывания отвар процеживают и разбавляют кипяченой водой, до объема указанного в инструкции.

При наружном применении можно использовать концентрированный отвар. Изготавливаемые в домашних условиях настои не обладают таким же сильным эффектом, как промышленные. Это связано с тем, что кустарным способом не удается извлечь из растения все активные вещества полностью.

Настои и отвары имеют очень короткий срок хранения, поэтому готовятся небольшими порциями.

По технологии изготовления настойки очень похожи на настои, но в этом случае применяются вместо воды спирт.

Если для приготовления настоев может применяться как сухое, так и свежее сырье, то для настоек чаще всего берут зеленую массу, которую заливают 70% или 40% спиртом.

Емкость заворачивают в непрозрачный материал или убирают в темное место. Срок изготовления составляет около 7 дней. После этого биомассу отжимают. Всю жидкость отцеживают. Применяются настойки небольшими дозами, разбавляя их водой.

В случаях настоек на ядовитых растениях прием ведется строго по определенной схеме, при полном контроле самочувствия больного со стороны врачей.

Настойки имеют более продолжительный срок хранения единственным условием, которого является защита от солнечных лучей.

Вытяжки – этот вид лечебных препаратов изготавливается только в заводских условиях. В аптеки он поступает как водные, так и спиртовые вытяжки. Кроме того создаются препараты для инъекций.

Для изготовления мазей чаще всего применяют подземные части растений. Для этого полученные в заводских условиях из лекарственного сырья биологически активные вещества смешивают с основой, в качестве нее может использоваться медицинский вазелин, растительные масла, сливочное масло или несоленый животный жир.

Ванны очень эффективны при лечении различных проблем кожи. Применяются как для детей, так и для взрослых. Для приготовления используют настои, которые разводят водой 37 градусов. Продолжительность приема ванны с лекарственными травами составляет от 10 до 20 минут. Обычно такие процедуры проводятся 2-3 раза в неделю. Противопоказанием могут стать проблемы в работе сердечно-сосудистой системы, различные новообразования. Перед курсом подобной терапии следует проконсультироваться с врачом.

Аппликации чаще всего применяются при воспалительных процессах поясничного отдела позвоночника или суставов. Свежие или распаренные растения укладываются непосредственно на больной участок тела, оборачиваются целлофаном, утепляются. Они могут быть горячими, теплыми, холодными.

В лечебных целых применяют свежевыжатый сок. Сочетание определенных фруктов, овощей, корневищ и плодов позволяет не только избавить организм от шлаков и пополнить запас витаминов, но поднять иммунитет, гемоглобин. Применяя свежие соки важно помнить, что не все их можно пить в концентрированном виде. Если некоторые из них мягко воздействуют на слизистую, то другие способны вызвать острое раздражение и повышение кислотности.

Выделяют три группы химических веществ выделяемых из лекарственных растений:

* *фармакологические активные соединения***.** Собственно то, что способно оказывать лечебный эффект;
* *сопутствующие***.** Они помогают или затрудняют всасывание препарата;
* *балластные***.** Они никак не влияют на процесс лечения, но при этом имеют значение при сборе и переработке.

Ценность лекарственного сырья состоит в том, какие биологически активные вещества оно содержит.

Активные вещества разделяются на несколько классов:

* алкалоиды;
* гликозиды;
* гликоалкалоиды;
* сапонины;
* горечи;
* дубильные вещества;
* флавоноиды;
* ретинол;
* группа витаминов В;
* холин;
* никотиновая кислота;
* фолиевая кислота;
* аскорбиновая кислота;
* биотин.

Этот список далеко не полный. Кроме полезных веществ, сырье растительного происхождения может содержать элементы, не представляющие интереса с точки зрения медицины, и даже опасные для здоровья человека. Для этого проводят ряд контрольных испытаний [11].

**2.3. Выделение лекарственных веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов. Биотехнология**.

Еще одним путем создания лекарственных средств является выделение лекарственных веществ из тканей и органов животных, растений и минералов.

Таким путем выделены лекарственные вещества или комплексы веществ: гормоны; галеновы, новогаленовы препараты, органопрепараты и минеральные вещества.

Грибы, бактерии и другие микроорганизмы производят «готовые» антибиотики, ферменты, стимуляторы роста, витамины и аминокислоты, поэтому исследователи ищут способы превратить продукты их жизнедеятельности в лекарственные препараты.

«Современная микробиология сосредотачивает внимание на физиологически активных продуктах жизнедеятельности микроорганизмов. Лучше всего изучен род грибов Trichoderma. Штамм Trichoderma harzianum Rifai F-180 способен в больших количествах производить белок L-лизин-оксидазу, который обладает доказанными противовирусными и противоопухолевыми свойствами. Все это открывает перспективы для разработки новых лекарственных форм на основе L-лизин-оксидазы для применения при инфекциях и повреждениях кожи», – говорит доктор биологических наук Ирина Смирнова, профессор кафедры биохимии им. академика Т.Т. Березова РУДН.

Выделением лекарственных веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов, занимается *биотехнология* (клеточная и генная инженерия)*.*

Биотехнология использует в промышленном масштабе биологические системы и биологические процессы. Обычно применяются микроорганизмы, культуры клеток, культуры тканей растений и животных.

Биотехнологическими методами получают полусинтетические антибиотики. Большой интерес представляет получение в промышленном масштабе инсулина человека методом генной инженерии. Разработаны биотехнологические методы получения соматостатина, фолликулостимулирующего гормона, тироксина, стероидных гормонов [13].

Успешное развитие этого пути привело к созданию современной биотехнологии, заложившей основы для создания нового поколения лекарственных средств. В фармацевтической промышленности уже сейчас происходят большие изменения, а в ближайшей перспективе ожидаются радикальные перемены. Связано это с бурным развитием биотехнологии. В принципе биотехнология была известна давно. Уже в 40-е годы ХХ в. стали получать пенициллин методом ферментации из культуры определенных видов плесневого гриба пенициллиум. Эта технология была использована и при биосинтезе других антибиотиков. Однако в середине 70-х годов произошел резкий скачок в развитии биотехнологии. Это связано с двумя крупными открытиями: разработкой гибридомной технологии (клеточная инженерия) и метода рекомбинантных ДНК (генная инженерия), которые и определили прогресс современной биотехнологии.

Биотехнология – это мультидисциплина, в развитии которой большую роль играют молекулярная биология, включая молекулярную генетику, иммунология, различные области химии и ряд технических дисциплин. Основным содержанием биотехнологии является использование в промышленности биологических систем и процессов. Обычно для получения необходимых соединений используют микроорганизмы, культуры клеток, ткани растений и животных [9].

На основе биотехнологии удалось создать десятки новых лекарственных средств. Так, получены инсулин человека; гормон роста; интерфероны и многое другое.

Совершенно очевидно, что роль и перспективы биотехнологии в отношении создания препаратов новых поколений очень велики.

**3. Проблемы, возникающие при создании нового препарата**

Необходимость клинических исследований не вызывает сомнения, но при их планировании и реализации необходимо разрешить две важные задачи: получение обоснованных доказательств эффективности медицинского вмешательства и отсутствие риска для участников клинического исследования.

Основные этические и правовые принципы клинических исследований (КИ), сформулированные в Хельсинской декларации Всемирной ассоциации врачей, принятой на 18-й Генеральной ассамблеей Всемирной ассоциации врачей, декларируют: «обязанность исследователя – защита жизни, здоровья, неприкосновенности частной жизни и достоинства испытуемых». При решении всех этих проблем неизбежно придётся сталкиваться с определёнными рисками, которые могут быть связаны с любым этапом подготовки и проведения исследований.

За время существования клинических испытаний лекарственных средств были зафиксированы серьёзные и подчас трагические нарушения этики, являющиеся предпосылками к появлению соответствующих нормативных документов, обеспечивающих безопасность субъектов КИ. Несмотря на важность данного вопроса и предпринятые меры по защите прав и обеспечению безопасности субъектов клинических исследований, и в настоящее время всё равно можно столкнуться с нарушениями этики.

Можно выделить следующие потенциальные риски для здоровья, которые должны рассматриваться и проверяться этическим комитетом: физический ущерб, психологический ущерб, вторжение в личную жизнь, нарушение конфиденциальности, социальные и экономические травмы.

Физический ущерб может повлиять на здоровье субъектов, может дать побочное действие исследуемого лекарственного препарата.

Вторжение в личную жизнь субъектов является отдельным видом риска, возникающим при скрытом наблюдении за участниками исследования. Для оценки его этичности рассматриваются следующее:

* является ли нарушение частной жизни прием­лемым с точки зрения представлений испытуемых;
* является ли исследуемый вопрос таким важным, чтобы вторжение было оправданным;
* может ли исследование быть изменено таким образом, чтобы его можно было проводить без вторжения в личную жизнь субъектов.

При проведении некоторых исследований может потребоваться использование больничных, а также других записей, касающихся субъекта, но при этом исследователь обязан сохранять их конфиденциальность. Нарушение может привести к психологической травме субъекта или создать социальные проблемы: боязнь влияния на репутацию и социальный статус участника исследования. Зоны особой чувствительности – это информация, касающаяся злоупотреблений алкоголем или наркотиками, психических заболеваний, инфицированности ВИЧ, сексуального поведения и др. Поэтому необходимо, чтобы исследователь­ская команда проявила высокий профессионализм в работе с пациентами с учётом специфики проекта.

Для избегания рисков, связанных с этими проблемами, необходимо, чтобы во время процедуры подписания информационного листка пациента/добровольца с формой информированного согласия врач-исследователь объяснил субъекту, что ему будет обеспечена конфиденциальность, что он может задать любые интересующие его вопросы, что врач-исследователь будет находится с ним на связи круглосуточно по вопросам, касающимся проекта, самочувствия субъекта, и что он может выйти из исследования на любом этапе, не боясь разглашения информации или того, что он может остаться впоследствии без медицинской помощи.

В информационном листке субъекта исследования, согласно нормативным требованиям и СОП спонсора или контрактной исследовательской организации, должна быть включена контактная информация локального этического комитета, так как каждый субъ­ект имеет право получить исчерпывающую информа­цию, в том числе от членов ЛЭК данного клинического центра.

Также не стоит забывать о рисках, связанных непосредственно с добровольным информированным согласием (согласие информированного пациента/ добровольца). Этот документ гарантирует, что будущие испытуемые понимают характер исследования и могут осознанно и добровольно принять решение о своём участии или отказе от него в исследовании по данному протоколу. Информированное согласие призвано защищать всех задействованных лиц исследования: как испытуемого, к самостоятельности которого проявляется уважение, так и исследователя, который в противном случае вступает в противоречие с законом.

Данный документ подаётся на рассмотрение в НЭК/ЛЭК для того, чтобы удостовериться, что в него включена вся необходимая информация для субъекта. Содержание информационного листка добровольца регламентируется национальными и локальными нормативными документами. А задачей НЭК/ЛЭК является одобрение документа к использованию в ис­следовании, посредством проведения этической экс­пертизы с проверкой наличия всей необходимой информации для субъекта клинического исследования, для того чтобы он мог осознанно подойти к вопросу участия в нём.

К информационному листку субъекта клинического исследования должны предъявляться следующие требования:

* информированное согласие подписывают все включённые пациенты перед проведением процедур скрининга (отбора);
* каждый участник до подписания информированного согласия должен быть чётко проинформирован о его целях, возможных побочных эффектах, возможности отказаться от подписа­ния информированного согласия без негативных последствий и обо всех экспериментальных процедурах исследования;
* информированное согласие должно содержать описание прогнозируемых рисков;
* информированное согласие должно содержать описание потенциальной выгоды для участника исследования (если речь идёт об исследованиях биоэквивалентности – то выгода – это денежное вознаграждение, если это фазовые иссле­дования – то речь идёт о получении терапии и круглосуточного наблюдения за пациентами, включёнными в исследование);
* информированное согласие должно содержать описание всех (особенно экспериментальных) процедур согласно протоколу исследования;
* должно содержаться указание на конфиденциальность информации субъекта;
* должны быть прописаны возможные риски для субъектов, связанные с участием в клиническом исследовании, а также необходимы указания на способы борьбы с последствиями, наличие компенсаций и их размер в случае осложнений и т. д.;
* информированное согласие должно содержать контактные данные лица, ответственного за по­лучения информации об исследовании, права включённого участника исследования, а также куда обращаться в случае любых проблем у испытуемого;
* заявление о том, что участие в исследовании является добровольным, что отказаться от исследования можно в любое время без потери выгоды, так или иначе предназначенной объекту исследования.

Если речь идёт о здоровых добровольцах, участвующих в исследованиях биоэквивалентности то, нельзя молчать о существующей проблеме, о появлении новой профессии «доброволец клинического испытания». Итальянские СМИ подняли серьёзную проблему для общества: в связи с кризисом всё больше молодых людей участвуют в тестировании новых лекарственных препаратов, причём многие «работают» на таком поприще годами, не зная сути эксперимента и последствий для собственного здоровья. Фармацевтические компании объясняют это желанием сохранить коммерческую тайну перед конкурентами, но оправдан ли подобный подход, когда речь идёт о здоровье людей? Сами испытуемые охотно делятся с журналистами впечатлениями. Многие утверждают, что начали участвовать в подобных экспериментах из чистого любопытства, а уже после поняли, что на этом можно неплохо заработать. Единственное неудобство — в течение всего периода проведения эксперимента нельзя покидать определённую территорию, что объясняется тем, что для чистоты эксперимента испытуемые должны соблюдать строгую диету, не употреблять пищевые добавки, алкоголь и курить. Как утверждает один из них: «Я уже трижды участвовал в экспериментах, и подал ещё одну заявку, однако на этот раз мне было отказано в связи с моей непригодностью. За две недели эксперимента мой гонорар составлял 3 600 евро».

Во-первых, риски могут связаны с тем, что, если у добровольца возникнут какие-либо жалобы, ухудшение самочувствия, нежелательное явление, он может умолчать об этом с целью получения большей суммы денег, поскольку размер вознаграждения пропорционален участию в клиническом исследовании; особенно остро этот вопрос стоит для четырёхэтапных исследований биоэквивалентности.

Во-вторых, руководством по проведению клинических исследований установлен срок, в течение которого не рекомендуется повторно принимать участие в исследовании до полного выведения исследуемого препарата.

Не стоит забывать об этих острых проблемах, когда встаёт вопрос о выборе суммы вознаграждения для пациентов, которая должна быть одобрена этическим комитетом, с учётом рисков, которым могут подвергнуться добровольцы в ходе исследования. Этическим комитетам рекомендуется тщательно проверять способы привлечения добровольцев в клинические исследования, для того чтобы не способствовать неосознанному участию добровольцев ради выгоды в исследованиях, в ущерб научным изысканиям и детальному изучению побочных эффектов готовящихся к регистрации и выходу на рынок исследуемых препаратов.

При проверке этичности проведения клинического исследования принципиально важно понимать, кто должен будет входить в исследуемую популяцию для данного лекарственного препарата в заявленной лекарственной форме. Существуют уязвимые группы испытуемых, например, дети, гериатрические пациенты, пациенты с ВИЧ/онкологией, женщины репродуктивного возраста.

При проведении клинических исследований с участием детей запрещается убеждать родителей и ребёнка в том, чтобы они приняли решение об участии в исследовании с помощью финансовых или иных материальных механизмов. Запрещено при­влекать к участию в исследованиях детей, содержа­щихся в домах для сирот, исправительных учреждениях, а также необходимо резко ограничить участие детей из социально неблагополучных семей. При этом согласно Хельсинской декларации согласие ребёнка должно быть получено в дополнение к разре­шению его родителей.

Клинические исследования с участием женщин, которые на момент проведения исследования являются беременными или могут забеременеть, должны находиться под особым контролем этических коми­тетов. Столь пристальное внимание к поставленной проблеме объясняется наличием третьей стороны (плода), который фактически принимает участие в исследовании, но не может дать на это согласие, и поэтому нуждается в максимальной защите от возможного нанесения вреда его здоровью.

Гериатрические пациенты — это особая группа пациентов, таких исследований по всему миру проводится очень мало, в нашей стране особое внимание этим пациентам уделяется в российском национально клиническом гериатрическом центре, на базе данного центра функционирует локальный этический комитет, который тщательно рассматривает и проводит экспертизу предоставляемых документов. Проведение исследования с участием возрастных пациентов уже само по себе большой риск, так как чаще всего это пациенты, у которых есть сопутствующие заболевания, и эти больные могут быть зависимы от мнения родственников.

Информация, содержащаяся в информационном листке, должна быть составлена с учётом особенностей возрастной группы исследуемой популяции. Не стоит забывать о высоком риске возникновения СНЯ/ СНР у пациентов крайних возрастных групп, а ЛЭК в свою очередь должен принимать во внимание эти вопросы, одобряя проведение такого исследования на базе своего клинического центра.

Клинические испытания проводятся крупномасштабно с вовлечением многих стран и клиник. Появляются проблемы, связанные с тем, что «развивающиеся» страны переносят их в менее развитые, а результаты используют только у себя, так как для «бедных» стран новшества оказываются недоступными даже с экономической точки зрения. Насколько этично сокрытие результатов в рамках мировой необходимости борьбы с серьёзными болезнями? Как сохранить приоритет медицины, основанной на доказательствах, над приоритетами достижения прибыли и развития фармацевтического рынка? Вопросы, касающиеся этики проведения клинических исследовании, каждый национальный этический комитет должен рассматривать отдельно, не забывая о человечности и необходимости взаимопомощи в мировом сообществе [10].

Итак, в настоящее время возрастают требования к этическому сопровождению клинических исследований. Вместе с тем научная ценность результатов, получаемых в ходе клинических исследований, не должна противопоставляться соблюдению этических норм, направленных на защиту каждого пациента, участвующего в исследовании. Этические стандарты, соответствующие современным требованиям к проведению клинических испытаний, являются результатом международных усилий по согласованию различных методов разработки ЛС и рационализации клинических исследований. Учитывая все вышеописанные риски, связанные с этической стороной проведения исследования, необходимо обеспечить все условия для проведения клинических исследований на самом высоком уровне, с выполнением обязательств как перед пациентами, так и перед обществом, принимая во внимание не только острую необходимость разработки современных лекарственных средств, но и эпиде­миологическую обстановку в мире.

**Заключение**

В результате проделанной нами работы мы выяснили следующее:

Лекарства очень важны для человека, они помогают победить болезни. Важно знать какое лекарство, при какой болезни помогает. Но прежде чем начинать прием лекарств, надо посоветоваться с врачом. Лекарства- это химические вещества природного или искусственного происхождения, используемые для лечения человека и животных. Сырьём для производства  лекарств служат минералы, растения, микроорганизмы, ткани, гормоны, ферменты животных, простые и сложные химические соединения. Для удобства применения и хранения лекарств используются их различные  формы- таблетки, капсулы, сиропы, свечи, мази, капли и др. Некоторые виды лекарств выпускаются в растворах, флаконах, и вводят в организм с помощью шприца. Фармация занимает достойное место среди других наук. Для того, чтобы найти малую молекулу, обладающую лекарственной активностью против определенного заболевания, нужно хорошо разбираться в молекулярной биологии, химии, био- и хемо-информатике, физике, программировать, использовать различные базы данных. Знание молекулярной биологии нужно для выбора белка-мишени, играющего ключевую роль в развитии заболевания. Физика помогает понять взаимодействия между молекулой-лигандом и белком-мишенью. Благодаря программированию, био- и хемо-информатике у нас есть методы для компьютерного создания лекарств. Базы данных нужны для поиска в них малых молекул лигандов и структур белков-мишеней. Знание химии помогает понимать свойства молекул, предсказывать их поведение в организме. Цели и задачи поставленные в начале исследования, выполнены полностью.

***Практическая значимость проекта.***

1. Собранная информация может быть полезна всем, кто интересуется лекарствами.
2. Материал данного проекта можно использовать на классных часах, уроках химии.

**Практическая часть**

Иногда у всех людей бывает плохое самочувствие или признаки заболевания, поэтому каждому необходимо иметь при себе домашнюю аптечку.

Мы составили список самых нужных средств для первой помощи.

**Лекарства**

1. Средства для борьбы с жаром и болью. Основные действующие вещества в этих лекарствах – парацетамол и ибупрофен. Сильным жаропонижающим и болеутоляющим действием обладает Эффералган и Нурофен Экспресс Форте (быстрорастворимые капсулы с двойной дозой лекарства). Для маленьких детей подойдут свечи Цефекон и сироп Нурофен.
2. Спазмолитики – Но-Шпа (можно заменить отечественным аналогом – Дротаверином), Спазмалгон, Спазган.
3. Лекарства от желудочно-кишечных расстройств. Срочным помощником от диареи станут таблетки Лоперамид. С запором борется Гуталакс, свечи с глицерином и клизмы Микролакс. После избавления от первых симптомов нормализовать работу кишечника помогут Смекта и Фосфалюгель. С отравлениями различного происхождения (от аллергических до пищевых) отлично справляется Полисорб, Энтеросгель и стандартный активированный уголь.
4. Антигистаминные. Даже если вы – не аллергик, лучше держать в домашней аптечке Димедрол, Зиртек, Супрастин или Зодак для более быстрого избавления от последствий укусов насекомых или неожиданной реакции на незнакомую еду.
5. Успокоительные – настойка валерианы или пустырника.
6. Сосудосуживающие - капли или спрей в нос: Називин (не подходит для аллергического ринита), Ринонорм (от ринитов любой природы).
7. От боли в горле – здесь прекрасно справляются пастилки и леденцы для горла с различными вкусами (Септолете и Стрепсилс), а также спреи, например, Гексорал.
8. Лекарства от боли в сердце – во все времена был популярен нитроглицерин, сейчас можно заменить его Валидолом, Валокордином или Корвалолом.
9. Мази от ушибов и растяжений – Диклофенак, Ортофен.
10. Нашатырный спирт – на случай внезапного обморока.

**Перевязочный материал и антисептики**

1. Все ранки, ссадины и прочие некритичные нарушения кожных покровов для избавления от вредных бактерий нужно в обязательном порядке обработать перекисью водорода или Хлоргексидином (в качестве альтернативы можно выбрать Мирамистин или Фурациллин). Под рукой всегда должны быть йод или зеленка.
2. От термических повреждений (включая обгорание на солнце) в домашнюю аптечку можно положить спрей от ожогов (Спасатель, Бепантен и аналоги), в состав которого входит пантенол – он справится с болью и жжением, стимулирует регенерацию кожных покровов.
3. Качественная обработка ран включает перевязку стерильными материалами, что касается ушибов и растяжений, то в некоторых случаях накладывают эластичный бинт. Вот перечень стандартного стерильного минимума: бинты широкий и узкий, вата, марлевые салфетки большого размера (при необходимости их можно разрезать на более мелкие). Самофиксирующийся бинт станет хорошим подспорьем при наложении различных повязок.
4. Маленькую ранку, ссадину или порез можно заклеить антисептическим пластырем. Ребенку можно приобрести детский пластырь с веселыми картинками – это сразу же улучшит настроение маленького пострадавшего.

**Дополнительные средства**

1. Термометр, а лучше два: цифровой (для более быстрого результата, но не всегда точного) и ртутный (или безртутный, но не электронный) – если нужен более точный результат и в распоряжении есть 6-7 мин для измерения.
2. Тонометр – поможет определить отклонение давления от нормы и, например, исключить диагноз мигрень при сильной головной боли.
3. Клизма – стандартное резиновое приспособление для избавления от запора, но только в том случае, если вы умеете с ней обращаться.
4. Жгут – незаменимое средство для остановки кровотечения, можно взять дешевый и стандартный жгут Эсмарха или озаботиться более качественными «турникетом» или «альфой».
5. Пинцет.
6. Шприцы разного объема.
7. Для маленьких детей: травы для купания, детская спринцовка и свечи с глицерином на случай запора, аспиратор с насадками для очищения носовых проходов.

Так как есть определенные сезоны, в которые люди чаще болеют, то мы решили проверить, чем отличаются привычные лекарства от аналогов. Так как покупать большинство из лекарств не всем по карману. Мы решили сравнить эти не совсем одинаковые по цене товары.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Дорогое лекарство** | **Цена** | **Дешевый аналог** | **Цена** |
| Ингавирин | Россия витаглутам 670 Р за 10 таблеток | Арбидол | Россия умифеновир 267 Р за 10 таблеток |
| Терафлю | Франция фенирамин, фенилэфрин, парацетамол 356 Р за 10 пакетиков | Риниколд | Индия кофеин, фенирамин, фенилэфрин, парацетамол 146 Р за 10 таблеток |
| Синупрет | Германия водно-спиртовой экстракт из смеси растительного сырья 523 Р за 100 мл | Доктор Тайсс | Германия водно-спиртовой экстракт из смеси растительного сырья 357 Р за 100 мл |
| Отривин | Швейцария ксилометазолин 170 Р за 10 мл | Ксилен | Россия ксилометазолин 32 Р за 10 мл |
| Нурофен | Нидерланды ибупрофен 279 Р за 16 капсул | Ибупрофен | Россия ибупрофен 20 Р за 20 таблеток |
| Пирогенал | Россия 1590 Р за 10 ампул | Имудон | Россия 485 Р за 40 таблеток |

Препараты за 150 и 500 рублей оказывают одинаковое действие: формируют иммунные тела и помогают побороть болезнь вне зависимости от действующего вещества противовирусного препарата. Теперь сезон простуд не так страшен: по крайней мере, не придется оставлять в аптеке круглую сумму. Чтобы не болеть вообще, укрепляйте иммунитет: ешьте фрукты, больше находитесь на свежем воздухе, не нервничайте по пустякам.

**Список использованных источников**

1. Биомолекула: «Invivo –invitro – insilico»[Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://biomolecula.ru/content/16>

2. Биомолекула: «Драг-дизайн: как в современном мире создаются новые лекарства» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://biomolecula.ru/content/15/>

3. Биомолекула: «Молекулярная динамика биомолекул. Часть I. История полувековой давности» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://biomolecula.ru/content/165>

4. Биомолекула: «ACSN – глобальный атлас сигнальных путей. От молекулярной географии рака к новым информационным технологиям в биологии» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://biomolecula.ru/content/1504>

5. Дизайн лекарств: как смоделировать здоровье [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://rg.ru/2017/10/05/kak-rabotaiut-dizajnery-lekarstvennyh-sredstv.html>

6. Европейская академия пациентов в поддержку [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://toolbox.eupati.eu/resources/создание-лекарственных-препаратов-ш-3/?lang=ru>

7. [Киреев](Д.%20Киреев) Д. Скрининг новых лекарств [Электронный ресурс] / Д. Киреев. – Режим доступа: <https://postnauka.ru/faq/82566>

8. Просто о сложном: как создаются современные лекарства и что такое драг-дизайн [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://theoryandpractice.ru/posts/14090-mfti-drugs>

9. Фармакология: учебник. – 10-е изд., испр., перераб. и доп. [Электронный ресурс] / Харкевич Д.А. 2010. – 752 с. Режим доступа: <http://vmede.org/sait/?page=3&id=Farmakologija_xarkev_2010&menu=Farmakologija_xarkev_>

10. Хохлов А.Л., Полозова Е.А., Комиссарова В.А., Чудова Н.В., Цызман Л.Г. Риски, сопряжённые с этическими аспектами проведения клинических исследований. [Электронный ресурс] / А.Л. Хохлов, Е.А. Полозова, В.А. Комиссарова, Н.В. Чудова, Л.Г. Цызман. // Качественная Клиническая Практика. – 2020;(1). – С. 61-68. – Режим доступа: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-1-61-68>

11. Химия-2022 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.chemistry-expo.ru/https://www.chemistry-expo.ru/ru/ui/17136/>

12. Шилов Г.Н. Основы разработки новых лекарственных средств / Г.Н. Шилов, А.И. Хоменко, В.В. Евстигнеев // Медицинские новости. – 2009. – №2. – С. 23-28. – Режим доступа: <http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=4217>

13. Юшков В.Г. Макарова А. Фармакология [Электронный ресурс] / В.Г. Юшков, А. Макарова. Под ред. Р.Н. Аляутдина. 2-е изд., испр. Режим доступа: <https://userdocs.ru/medicina/29466/index.html?page=2>

**Приложения**

Виды первичной упаковки, применяемые для лекарственных средств

**Жесткая упаковка**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Материал** | **Вид первичной тары** | **Лекарственные формы** | **Укупорочное средство или метод укупоривания** |
| Металлическая | Банки, пробки  Аэрозольные баллоны  Тубы | Таблетки, драже, порошки, гранулы, капсулы  Аэрозоли  Мази, пасты, линименты | Крышки  Нажимные  клапаны  Бушоны |
| Стеклянная | Банки, пробирки, флаконы, бутылки  Аэрозольные баллоны  Ампулы | Таблетки, драже, порошки, гранулы, капсулы, мази, пасты, линименты, жидкие ЛФ, глазные капли  Аэрозоли  ЛФ для инъекции | Крышки, пробки с амортизатором или уплотнительным элементом, крышка с уплотнительным элементом, закатывающиеся крышки, алюминиевые крышки, алюминиевые колпачки  Нажимные клапаны  Запаивание |
| Полимерная | Пробирки, стаканчики, банки  Пеналы | Таблетки, драже  Карандаши | Крышки, пробки  Крышки |

**Полужесткая упаковка**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Материал** | **Вид первичной тары** | **Лекарственные формы** | **Укупорочное средство или метод укупоривания** |
| Картонная | Коробки, пачки | Пластыри, ЛРС | Склеивание |
| Полимерная | Шприц-тюбик  Тюбик-капельница  Контурная | ЛФ для инъекций  Глазные капли  Суппозитории | Термосваривание |
| Комбинированная | Контурная | Суппозитории, таблетки, драже, капсулы, порошки, гранулы, ЛРС |  |

**Мягкая упаковка**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Полимерная | Пакет, контурная безъячейковая | Порошки, гранулы, пластыри, ЛРС | Термосваривание |
| Бумажная | Пакет, заверка | ЛРС, таблетки, драже | Склеивание |