

wide spectrum of antiparasitic action. Avermectins are used as an antiparasitic agent in veterinary medicine and medicine. Numerous literature data indicate their high efficiency against endo - and ectoparasites of cattle, sheep, horses, pigs, dogs. Abamectin in the form of duotin is highly effective in cattle against dictyocaul, against strongylates of the digestive tract, including against hemonchies, ostertagia, and against and horse onchocosses; in case of hypodermatosis and psoroptosis of cattle, the efficiency was about 100%, but these foreign drugs in Russia have not found wide practical application. Work on the creation of new dosage forms, as well as the search for new, more promising active substances continues abroad and in our country. So in the Republic of Kazakhstan, we have developed and introduced into production a broad-spectrum drug based on abamectin-abamekur.

УДК 619:616.995.1

**Сариев Н.Ж.** кандидат ветеринарных наук

НАО «Западно-Казахстанский аграрно-технический университет им. Жангир хана», г. Уральск

## **ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К СОЗДАНИЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

### **Аннотация**

В статье показаны достижения последних десятилетий, приведшие к появлению новых направлений при изготовлении лекарств, к пересмотру и переоценке ряда теоретических положений и традиционных приемов. Наиболее значительное влияние на разработку лекарственных форм оказало установление зависимости терапевтического действия лекарственных веществ не только от химической структуры и физиологической активности, но и от других факторов, как технология изготовления лекарств, степень дисперсности лекарственных веществ, их физическое состояние, вид лекарственной формы и др. Рациональный путь поиска новых лекарственных средств, а именно антипаразитарных, пока еще остается варьирование структуры молекул известных химических соединений, например, авермектины и их оптимизация – усиление нужного и ослабление побочного действия за счет создания лекарственной формы.

До недавнего времени лекарственную форму рассматривали с точки зрения ее соответствия чисто технологическим требованиям, т.е. как более или менее удобную для применения форму действующего вещества, обладающую соответствующими свойствами: размером частиц, консистенцией, твердостью, плавкостью, сыпучестью, видом поверхности, запахом, вкусом, массой. В то же время лекарственная форма оказывает значительное влияние на действие включенного в нее лекарственного вещества. Она всей совокупностью свойств, а не только активным веществом, воздействует на определенный процесс в организме. В Казахстане создание лекарственных форм препаратов начинает заслуживать должное внимание. Среди причин, объясняющих это состояние, наиболее существенными являются: малый ассортимент достаточно эффективных отечественных лекарственных; отсутствие экспериментальных данных о сравнительной эффективности разных лекарственных форм применительно к имеющимся лекарственным средствам и почти полное отсутствие отечественного сырья по использованию в лекарственных формах современных лекарственных веществ. Не последнее значение в данном аспекте представляет и недостаточная разработка вопроса обоснования выбора наиболее эффективных носителей для лекарственной формы антипаразитарных препаратов и изучение влияния формообразующего материала не терапевтическую эффективность препарата; существенным недостатком в разработке и производстве ветеринарных лекарственных форм является крайне ограниченные возможности изготовления их опытных партий как для проверки, так и для широкого производственного испытания.

**Ключевые слова:** паразитология, гельминтология, новые антипаразитарные препараты, профилактика гельминтозов, паразиты животных

Одним из главных вопросов создания и производства лекарственных форм ветеринарных препаратов является подбор вспомогательных веществ, которые, не являясь фармакологически активными, служат подходящей средой, в которой растворяется, эмульгируется или суспендируется одно или несколько активно действующих веществ. Вспомогательные вещества должны быть индифферентны в химическом и физиологическом отношении, устойчивы к воздействию различных химических, физических и биологических факторов внешней среды, не оказывать отрицательного влияния на физиологическую активность действующего вещества и хорошо высвобождать его.

Кроме того, вспомогательные вещества должны усиливать и направлять действие лекарственного вещества и тормозить проявление отдельных нежелательных свойств, способствовать синергитическому действию отдельных компонентов лекарственной формы, получению желательного лечебного эффекта, обеспечивать требуемую форму и консистенцию препарата, необходимую для данного способа введения [1,2].

При разработке новых лекарственных форм большое значение имеет возможность совместимости действующего и вспомогательного веществ. Последние могут усиливать, снижать или изменять действие антгельминтика под влиянием разных причин: комплексообразование, молекулярные реакции, интерференция и т.д. Введение в лекарственную форму любого вспомогательного вещества – это индивидуальный случай и он требует проведения специального исследования не только и не столько на технологические свойства, сколько на процессы всасывания и элиминации действующего начала.

Благоприятное влияние на организм животного - вот какому требованию должны отвечать вспомогательные вещества. Исследования показали сложность и многогранность влияния вспомогательных веществ на лекарственные препараты, требующие их выбора. Например, по данным [2,3,4] всасывание салицилата натрия замедляется в присутствии метилцеллюлозы и аравийской камеди и тем значительнее, чем больше имеется этих вспомогательных веществ, но резко возрастает при введении совместно с пектинами. Даже следы талька замедляют всасывание фенацетина и тетрациклинов.

Приведенные примеры достаточно наглядно иллюстрируют влияние вспомогательных веществ на характер всасывания действующих ингредиентов и в конечном итоге на эффективность лекарств.

Еще в прошлом веке исследованиями зарубежных и особенно советских ученых была экспериментально установлена зависимость скорости всасывания и эффективности лекарственного вещества от пути его введения, а также влияние некоторых вспомогательных веществ (поверхностно активных, например) на процессы всасывания лекарств.[2,]. Но все вышеизложенные факты проходили незамеченными. Даже установление в 40-х годах 20-го столетия влияния степени измельчения сульфаниламидных препаратов на их концентрацию в крови осталось почти без внимания. Неэффективность в ряде случаев лекарств обычно относили за счет индивидуальных особенностей организма человека и животных или их плохим введением.

Изучение влияния различных факторов на процессы всасывания лекарственных веществ показали, что кинетика всасывания в значительной степени обусловлена характером самого лекарственного вещества. Например, наличие определенного комплекса лекарственных веществ может значительно замедлять его всасывание в пищеварительном тракте или в месте инъекции. Так, по данным [2,4,5], назначение хинидина с полигалактуроновой кислотой в несколько раз замедляет скорость всасывания препарата. Аналогично ведут себя комплексы дигитоксина с карбоскиметилцеллюлозой, и салициловой кислоты с кофеином. Это явление было использовано для создания соответствующих препаратов пролонгированного действия.

Технология приготовления лекарственных форм имеет важное значение для всасывания лекарственных веществ и, таким образом, влияет на биологическую доступность действующего вещества. Неправильная технология приготовления лекарственных форм может полностью лишить препарат терапевтической активности. В свете этого определенный интерес заслуживает технология получения лекарственных форм препаратов авермектинового ряда, в основе которой лежит процесс растворения действующего вещества и его транспортирование к нужному органу или ткани животного.

Биологическая доступность лекарственного препарата определяется помимо лекарственной формы и всасываемости в желудочно-кишечном тракте также другими факторами, такими как скорость расщепления в печени и в стенках кишечника.

На всасывание лекарственных веществ в кишечнике оказывают влияние следующие факторы: размер частиц плохо растворимых веществ (плохо всасываются крупные частицы), растворимость в липидах (способствует всасыванию), концентрация (высокая концентрация способствует всасыванию), всасывающая поверхность и местный кровоток (лучшая всасываемость в кишечнике, чем в желудке, т.к. всасывающая поверхность кишечника больше), величина рН содержимого желудочно-кишечного тракта и крови, физическое состояние (жидкие лекарственные средства всасываются лучше, чем твердые, а кристаллические лучше, чем коллоидные, функциональное единство желудочно-кишечного тракта (всасывание лекарства снижается при усилении

перистальтики и диареи, а нарушается всасывание под влиянием холинолитических средств, отеке слизистой оболочки) и др.

В последнее время в широкую ветеринарную практику вошло совершенствование лекарственных средств путем комбинации их с другими препаратами подобного назначения или с индифферентными соединениями, усиливающими активность основного действующего начала. При комбинации препаратов снижается их токсичность и эмбриотоксичность, а также уменьшается доза ДВ.

При создании новых лекарственных форм [3] разработали оригинальный метод, основанный на теории множеств. Такой метод исходит из того, что чаще всего требуется не вещество с наибольшей биологической активностью, а вещество с наиболее оптимальным профилем активности. Авторы приводят пример разработки ими кардиотонических препаратов на основе этой теории.

На биологическую доступность лекарственной формы влияет ее физическое состояние. Эффект физических факторов, как правило, оценивается по времени распада таблетки, гранулы, капсулы лекарственного вещества, когда происходит их растворение. Однако, время распада лекарственных форм - это явно необъективный тест для определения биологической доступности препарата. Важно учитывать и другие факторы, такие как размер частиц вещества, форма кристаллов (полиморфизм), растворимость при насыщении, растворимость в определенной среде.

Реально же биологическую доступность можно оценить лишь на основании определения уровня препарата в плазме крови или экскреции лекарственного вещества с мочой и объективной количественной оценки его терапевтической эффективности [5,6,7] Убедительным примером влияния физического состояния вещества в медицинской практике является гризеофульвин. Если его частички  $\leq 5$  мк, то его терапевтическая эффективность возрастает в 2-4 раза по данным [1,5,7]. В ветеринарной практике примером служит фенасал. Антгельминтная активность микронизированного фенасала при цестодозах рыб по данным [5] резко возрастает. В тесной связи со степенью дисперсности лекарственных веществ является их растворимость, оказывающая разностороннее влияние на фармакокинетику препаратов [4]

Большой научный интерес представляют лекарственные формы препаратов пролонгированного действия в виде инъекции на липосомной основе. Учитывая направленный транспорт липосом прежде всего в печень, можно дать довольно обоснованное предположение о целесообразности их использования при трематодозах. Характеризуя липосомы, [1,7,8] указывает, что они сохраняют интактность инкапсулированных в них веществ, а так же предотвращают развитие иммунных реакций организма на вводимые с липосомами лекарственные вещества.

Несмотря на перспективность, достоинства новых лекарственных форм на липосомной основе, они вряд ли найдут практическое использование в ветеринарии в ближайшее время по ряду причин. Это высокая стоимость основы - лецитина, на котором готовят формы препарата, короткий срок сохранения готового лекарства, необходимость пониженной температуры при хранении и пока еще нестабильность формы. Однако все перечисленные факторы можно устранить.

Медики-клиницисты отмечают различие в эффективности одних и тех же лекарственных веществ, назначаемых в одинаковых формах, но изготовленных различными фирмами. Именно они и ввели термин «терапевтической неэквивалентности лекарств», понимая под ним клиническое несоответствие друг другу препаратов одинакового химического состава при одинаковой дозировке и аналогичной лекарственной форме. Так, после введения 28 образцов драже с одинаковой дозировкой рибофлавина, содержание лекарственного вещества в моче колебалось от 14 до 81 % [2,8] Новые лекарственные формы оцениваются, во-первых, с точки зрения их эффективности, во вторых с точки зрения безвредности и безопасности для животных, в третьих, с точки зрения наличия значительного преимущества перед известными, близкими по действию лекарственными средствами, уже применяемыми в ветеринарной практике [1]. Общепринятые лекарственные формы обеспечивают поступление в организм определенных количеств лекарственного вещества. Они мало пригодны для того, чтобы поддерживать постоянную концентрацию вещества в организме. Более того, чтобы достичь терапевтической концентрации в зоне его специфического действия, приходится использовать дозы более высокие, что сопровождается побочными реакциями. Эти лекарственные формы имеют и другие недостатки, такие как необходимость частого применения, проявление проблем, связанных с их взаимодействием с пищевыми продуктами, особенно при многократном введении. Поэтому стали создавать лекарственные формы, при приеме которых внутрь ДВ высвобождается постепенно или периодически. Высвобождение ДВ у таких лекарственных форм происходит в течение более длительного времени. У таких препаратов покрытия распадаются в

разные временные интервалы. Покрытие, растворяющееся медленнее, обеспечивает более длительное высвобождение действующего начала.

Препараты пролонгированного действия были введены в медицинскую практику в начале шестидесятых годов и благодаря ряду преимуществ по сравнению с обычными формами нашли широкое практическое применение. В ветеринарии такие препараты уже начинают находить применение. Лекарственные средства длительного действия, проходящие через рубец с освобождением ДВ в сычуге жвачных, получают путем покрытия или смешивания лекарственного вещества или состава, его содержащего, с производным целлюлозы, являющимся продуктом взаимодействия сложного или простого ненасыщенного эфира целлюлозы и вторичного циклического амина [1,9,10,11] в качестве носителя для пролонгации предлагают использовать гидратизированную тонкоизмельченную кремневую кислоту [6], адсорбировал тетрализол на активированном угле [2], предложил лекарственную форму празиквантела на силиконовой основе для парентерального введения собакам.

Для профилактики стронгилятозов крупного рогатого скота используют болюсы длительного действия, которые вводят в рубец с помощью специальных устройств- болюсодавателей весной перед выгоном животных на пастбище. Основным ДВ в них первоначально использовали морантелтартрат. По литературным данным эффективность болюсов складывается из профилактического эффекта на стронгилят плюс увеличиваются привесы животных. Использование основного действующего вещества в лекарственной форме, к тому же, обладающей пролонгированным действием представляет значительный интерес для ветеринарной практики. Практически умелое и обоснованное применение фармакопрофилактических средств дает возможность получить хорошие результаты при лечении и профилактики паразитозов даже в менее благоприятных условиях содержания и кормления животных.

При лечении заболеваний, вызываемых экто- или эндопаразитами, животным применяют лекарственные средства в различных формах – в виде порошка, гранул, капсул, таблеток, пасты, суспензий, растворов, болюсов, которые вводят животным индивидуально с помощью различных приспособлений или скармливают групповым методом в смеси с кормом. Реже используют препараты в форме аэрозолей или мази, которые наносят на кожу больным животным, еще реже вводят препараты внутривенно. В последние годы за рубежом и у нас стали применять инъекционные формы препаратов широкого спектра действия.

Наиболее распространен в Республике Казахстан групповой метод применения препаратов, хотя он и не дает достаточную эффективность. Все - таки индивидуальный метод введения лекарственных средств животным занимает достойное место как в нашей стране, так и за рубежом.

Достоинством парентерального введения лекарств является то, что создается возможность применения лекарственных средств, раздражающих желудок или невсасывающихся в тонком отделе кишечника, быстрота действия и точность дозирования препарата.

Преимущество инъекционных форм, несмотря на большие затраты труда ветеринарных специалистов, складывается из того, что дегельминтизации подвергаются все животные в сравнении с групповым методом, повышается эффективность дегельминтизации, повышается культура ветеринарного обслуживания, сокращается количество дегельминтизаций за счет использования пролонгированной лекарственной формы, обеспечивающей не только высокий терапевтический, но и профилактический эффект.

Готовые лекарственные формы должны отвечать следующим требованиям: - быть комплексными, содержать по возможности все активно действующие вещества, необходимые для успешного лечения и профилактики данного заболевания. Этим достигается как экономия труда, так и повышение эффективности препарата; - действовать по возможности пролонгировано, чтобы сократить число введения; - быть удобными для применения, не требовать лишней затраты рабочего времени ветеринарных специалистов на приготовление; - быть пригодными для изготовления промышленным путем и стабильными при хранении[3].

Подводя итог, в целом, можно сформулировать основные принципы биологического определения активности лекарственных веществ;

- противопаразитарный эффект, вызываемый биологически активным действующим началом, должен проявляться у животных всех видов;

- определенное количество вещества должно вызывать одинаковый фармакологический ответ у одного и того же вида животных при одинаковых условиях исследования;



- контрольный стандартный образец должен соответствовать исследуемому активному действующему веществу;
- определяемая активность должна быть основой терапевтического действия препарата;
- следует свести до минимума проблемы, которые могут быть обусловлены индивидуальной вариабельностью реакции животного на препарат;
- следует иметь ввиду, что биологические исследования позволяют оценивать разные стороны действия одного и того же препарата и анализировать связь действия и химической структуры.

В Казахстане создание лекарственных форм препаратов начинает заслуживать должное внимание. Среди причин, объясняющих это состояние, наиболее существенными являются: малый ассортимент достаточно эффективных отечественных лекарственных; отсутствие экспериментальных данных о сравнительной эффективности разных лекарственных форм применительно к имеющимся лекарственным средствам и почти полное отсутствие отечественного сырья по использованию в лекарственных формах современных лекарственных веществ. Не последнее значение в данном аспекте представляет и недостаточная разработка вопроса обоснования выбора наиболее эффективных носителей для лекарственной формы антипаразитарных препаратов и изучение влияния формообразующего материала на терапевтическую эффективность препарата; существенным недостатком в разработке и производстве ветеринарных лекарственных форм является крайне ограниченные возможности изготовления их опытных партий как для проверки, так и для широкого производственного испытания.

Направленный синтез новых лекарственных веществ, высоко эффективных, мало токсичных и экономичных, с широким спектром паразитарного действия возможен только на основе выяснения зависимости « механизм действия – структура». Однако, в настоящее время для этого еще недостаточно фактического материала.

На современном этапе развития ветеринарной науки существует принципиальная возможность научного планирования создания лекарственных форм. Для этого важно знать фармакокинетику действующего начала, желаемую длительность терапевтического действия и умело подобрать вспомогательные вещества.

Своевременное и правильное проведение профилактических и лечебных мероприятий по борьбе с экто – и эндопаразитами животных способствуют сохранению поголовья и повышению его продуктивности.

В последние годы на ветеринарном рынке появилось большое количество зарубежных препаратов широкого спектра антипаразитарного действия на основе авермектинов и милбемицина, входящих в группу макроциклических лактонов. Несмотря на большое количество антипаразитарных лекарственных средств есть необходимость разрабатывать новые высокоэффективные препараты широкого спектра действия, малотоксичные, экономичные и доступные по цене, поскольку сельское хозяйство, особенно животноводство, претерпевает кризисное состояние из-за отсутствия финансирования.

Работа по созданию новых лекарственных форм на основе авермектинов, а также поиск новых, более перспективных действующих веществ, поиск вспомогательных компонентов, устраняющих побочный эффект препаратов продолжается как за рубежом, так и в нашей стране. Особый интерес представляют инъекционные препараты для внутримышечного введения. В России уже разработаны и продаются на ветеринарном рынке такие препараты как ивермек [9] и абивертин [12]

Огромный интерес представляет работа по созданию отечественного лекарственного средства на основе авермектинов – абамекура для борьбы с экто – и эндопаразитарными болезнями крупного рогатого скота и других сельскохозяйственных и домашних животных.

### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Белоусов М.Н. Использование празиквантела в новых лекарственных формах пролонгированного действия при цестодозах собак \ Бюл. Всес. Ин-та гельминтологии.- 1985. - Вып. 40.- С.17-19.
2. Ветра Я.А. Некоторые проблемы ветеринарной фармакопрофилактики, фармакотерапии и биофармации// Ветеринарная фармакопрофилактика, фармакотерапия и биофармация.- Рига: «Звайгзне», 1974.-с.5-15.
3. Литвинова Т.П., Игнатьева Н.С., Грядунова Г.П. и др. Биофармацевтическое исследование некоторых лекарственных форм// Фармация.-1977.-№4.-С.9-12.

4. Политов Ю. А., Ахметов Б.Т. Химиопрофилактика гельминтозов животных путем пролонгирования антгельминтиков // Гельминтозы человека, животных и растений.- Алма-Ата, 1987. - С.167-173.
5. Сенов П.Л., Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Влияние биофармацевтических исследований на теорию и практику фармации// Фармация.-1981.-№ 2.-С.3-10.
6. Сидоркин В.А., Семенов С.В. Новая мицеллярная форма ивермектина – ивермек// Ветеринарные лекарственные средства. Саратов.-2004.С.14-15.
7. Уоно Икуо, Наэда Кюдзо, Косияма Такаси, Сиопоги Сэйяку К.К. Кремневый носитель для лекарственных веществ. Японская заявка № 60-22-6826.-МКИ <sup>4</sup>А 61К47/00, А61К 7/00.-19851.
8. Юркив В.А., Березкина С.В., Черкасова Т.Д., Абивертин - новое противопаразитарное лекарственное средство на основе абаемектина// Ветеринария сельскохозяйственных животных, М.,2007.-№ 9.- С.42-43.
9. Jamada H., Jamamoto R. Biopharmaceutical Studies on Factors Affecting Rate of Absorption of Drugs // Pharm. Bull.- Japan, 1965.-N13.-p 1279.
10. Gibaldi M., Feldman S., Wiener N. Hydrodynamic and Diffusional considerations in Assessing the Effects of Surface Active Agents on the Dissolution Rate of drugs // Chem. Pharm. Bull.- 1970.-N 18. - P.715-723.
11. Wagner J.G. Relationships Among Form of Drug, Dosage, Form, Routes of Administration and Concentration Curves and Urinary Excretion Curve// Drug Intelligence.- 1969.-N3/-P/198-203, 278-285.

### **ТҮЙІН**

Экто- немесе эндопаразиттер қоздыратын ауруларды емдеу кезінде жануарларға әр түрлі формадағы дәрілер қолданылады - ұнтақ, түйіршіктер, капсулалар, таблеткалар, паста, суспензиялар, ерітінділер, болустер түрінде, олар жануарларға әр түрлі құрылғылардың көмегімен жеке енгізіледі немесе топтық әдіспен қоспада беріледі. тамақпен. Әдетте, дәрі-дәрмектер аэрозольдер немесе майлар түрінде қолданылады, олар ауру жануарлардың терісіне қолданылады, тіпті аз мөлшерде дәрі-дәрмектер көктамыр ішіне енгізіледі. Соңғы жылдары шетелде және біздің елде кең спектрлі дәрілердің инъекциялық түрлері қолданыла бастады. Қазақстанда дәрілік заттардың дәрілік түрлерін құру қажетті назарға ие бола бастайды. Осы жағдайды түсіндіретін себептердің ішіндегі ең маңыздылары: жеткілікті тиімді отандық дәрілік заттардың ассортименті; қолда бар дәрілік заттарға қатысты әртүрлі дәрілік формалардың салыстырмалы тиімділігі туралы эксперименттік мәліметтердің болмауы және дәрілік формаларда заманауи дәрілік заттарды қолдану үшін отандық шикізаттың мүлдем болмауы. Осы тұрғыдан маңыздысы, паразиттік дәрілердің дәрілік формасы үшін ең тиімді тасымалдаушыларды таңдауды негіздеу мәселесінің жеткіліксіз дамуы және препараттың терапиялық емес тиімділігіне форма түзуші материалдың әсерін зерттеу болып табылады; Ветеринариялық дәрілік формаларды жасау мен өндіруде елеулі кемшіліктер - бұл тексеру үшін де, кең өндірістік сынау үшін де олардың тәжірибелік партияларын жасаудың шектеулі мүмкіндіктері.

### **RESUME**

In the treatment of diseases caused by ecto- or endoparasites, animals are used drugs in various forms - in the form of powder, granules, capsules, tablets, paste, suspensions, solutions, boluses, which are administered to the animals individually using various devices or fed by the group method in a mixture with food. Less commonly, drugs are used in the form of aerosols or ointments, which are applied to the skin of sick animals, even less often drugs are administered intravenously. In recent years, injectable forms of drugs with a wide spectrum of action have been used abroad and in our country. In Kazakhstan, the creation of dosage forms of drugs is beginning to deserve due attention. Among the reasons explaining this condition, the most significant are: a small range of fairly effective domestic medicinal products; the lack of experimental data on the comparative efficacy of different dosage forms in relation to the available drugs and the almost complete absence of domestic raw materials for the use of modern medicinal substances in dosage forms. Not the least important in this aspect is the insufficient development of the issue of justifying the choice of the most effective carriers for the dosage form of antiparasitic drugs and the study of the influence of the forming material on the non-therapeutic efficacy of the drug; A significant drawback in the development and production of veterinary dosage forms is the extremely limited possibilities of manufacturing their pilot batches both for verification and for wide production testing.