

УДК 615.326:549.456.1

ИННОВАЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ НА ОСНОВЕ МИНЕРАЛА БИШОФИТ ГЛУБОКОЙ ОЧИСТКИ: ПЕРСПЕКТИВЫ И ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ

¹Митрофанова И.Ю., ^{1,2}Сысуюев Б.Б., ^{1,2}Озеров А.А., ¹Самошина Е.А., ¹Ахмедов Н.М.

¹ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, e-mail: I.U.Mitrofanova@yandex.ru;

²ГБУ «Волгоградский медицинский научный центр», Волгоград, e-mail: bsb500@yandex.ru

В течение нескольких последних десятилетий наблюдается интенсивный рост научных исследований, направленных на разработку новых и усовершенствование многих существующих лекарственных средств. При этом особое внимание уделяется созданию так называемых инновационных препаратов. Магнийсодержащий минерал бишофит, уникальные по мощности и чистоте залежи которого находятся на западном и северо-западном обрамлении Прикаспийской впадины, обладает многоплановым биологическим действием. Было показано, что бишофит проявляет противовоспалительную, гиполлипдемическую активность, повышает содержание ионов магния в организме при гипомагнемизмах различной этиологии, стимулирует перистальтику кишечника, оказывает ранозаживляющее действие в экспериментальной и клинической патологии. Доказана более высокая фармакологическая активность бишофита по отношению к Поморийской рапе и рассолу Мертвого моря. Это позволяет рассматривать его как перспективный и экономичный, доступный и экологически чистый сырьевой источник для создания высокоэффективных лекарственных препаратов бишофита в новых, технологически совершенных лекарственных формах, а также разработка объективных методов оценки качества и эффективности предлагаемых форм *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: минерал бишофит, инновационные лекарственные препараты, технология получения лекарств

INNOVATIVE DRUGS ON THE HIGH PURIFICATION MINERAL BISCHOFITE: PROSPECTS AND PROBLEMS OF ADMINISTRATION

¹Mitrofanova I.Y., ^{1,2}Sysuev B.B., ^{1,2}Ozerov A.A., ¹Samoshina E.A., ¹Akhmedov N.M.

¹The Volgograd state medical university, Volgograd, e-mail: I.U. Mitrofanova@yandex.ru;

²The Volgograd scientific medical center, Volgograd, Re-mail: bsb500@yandex.ru

During the last few decades, has been pointed rapid growth of scientific research aimed at developing new and improved many existing drugs. Magnesium mineral bishofite has many-sided biological activity. In addition to the above special focus has been on the development of so-called innovative drugs. There are unique deposits (from the point of view of capacity and cleanliness) on the western and northwest frames of the Caspian cavity. It was shown that bishofite exhibits anti-inflammatory, hypolipidemic activity, increases the content of magnesium in the body when hypomagnesemia various etiologies, stimulates peristalsis, has wound-healing effect in experimental and clinical pathology. It has been proved higher pharmacological activity bishofite towards Pomoriiska pickle brine and the Dead Sea. So, it may be considered as perspective and economic, accessible and ecologically pure raw material source for developing high effective drugs in new technologically perfect pharmaceutical forms, and also development of objective evaluation methods of quality and efficiency of the proposed forms of *in vitro* and *in vivo*.

Keywords: mineral bischofite, innovative drugs

В течение нескольких последних десятилетий наблюдается интенсивный рост научных исследований, направленных на разработку новых и совершенствование многих существующих лекарственных средств. При этом особое внимание уделяется созданию так называемых инновационных препаратов. Они имеют большую социальную значимость: именно за счет применения инновационных препаратов произошли разительные изменения в лечении артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и cerebrovasкулярных заболеваний, что в 1970–2000 годах привело к снижению смертности больных на 45% [1]. 97% разработок инновационных лекарственных препаратов ориентированы на совершенствование способов лечения тяжелых заболеваний, из которых большин-

ство проектов связаны с онкологией (135 или 31%), и лишь 3% – с относительно более легкими состояниями [1, 11].

В настоящее время терминологическое поле «Инновационный лекарственный препарат» дискретно и противоречиво, унифицированной дефиниции этого термина не существует.

В странах ЕС и США под инновационным препаратом понимают новую активную субстанцию или уже известную субстанцию, применяемую по новым показаниям, в другой дозе либо иным путем введения [12].

В Российской Федерации определения инновационного средства нет. Согласно новой редакции Федерального закона «Об обращении лекарственных средств» (2010 г.), есть понятие оригинальный препарат – это

лекарственный препарат, который отличается от всех, ранее зарегистрированных, действующим веществом или комбинацией действующих веществ, эффективность и безопасность которого подтверждены результатами доклинических и клинических исследований [9].

Таким образом, под инновационным, или оригинальным, препаратом (брендом) в мировой практике понимают новое активное вещество (химическую субстанцию), ранее не используемое, или уже известное лекарственное вещество, которое применяется в другой дозе либо иным способом поступает в организм [2, 9].

Разработка инновационного лекарственного препарата представляет собой трудоемкий многолетний процесс и сопровождается значительными материальными затратами, отражающимися на стоимости препарата. Его создание начинается с компьютерного моделирования молекулы, в процессе которого может быть выявлено до нескольких тысяч потенциально активных структур, только одна из которых в конечном счете может стать полноценным лекарственным средством.

В недалеком прошлом основным методом изыскания новых лекарственных средств был элементарный эмпирический скрининг уже имеющихся или вновь синтезированных химических соединений. Ярким историческим примером такого скрининга является поиск противосифилитических средств, проведенный П. Эрлихом среди 10 тысяч соединений мышьяка и закончившийся созданием препарата сальварсан [1, 2, 3].

Современные высокотехнологические подходы подразумевают использование HTS-метода (High Through-put Screening). На первом этапе с помощью высокоскоростной компьютерной технологии сотни тысяч веществ проверяются на активность относительно исследуемой молекулы (чаще всего под этим подразумевается молекулярная структура рецептора). На втором этапе происходит непосредственное моделирование структурной активности с помощью специальных программ типа QSAR (Quantitative Structure Activity Relationship) [1, 2, 3]. Моделирование может протекать по двум направлениям. Первое – конструирование идеального «ключа» (т.е. медиатора), подходящего под естественный природный «замок» (т.е. рецептор). Второе – конструирование «замка» под имеющийся естественный «ключ». Научные подходы, применяющиеся для этих целей, базируются на разнообразных технологиях, начиная с методов молекулярной генетики и ЯМР и заканчивая непосредственным компью-

терным моделированием активной молекулы в трехмерном пространстве с помощью программ типа CAD (Computer Assisted Design) [1, 2, 3].

Способ получения молекулы патентуется на 15–20 лет, однако наличие патента не является гарантией того, что препарат появится в медицинской практике.

Этому предшествуют обширные доклинические исследования, соответствующие современным требованиям Надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice/GLP), с целью определения токсичности, тератогенности, мутагенности и др. Затем должно быть организовано производство субстанции (в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice/GMP) [1, 2, 3].

Далее следуют три фазы продолжительных клинических испытаний, которые проводят согласно требованиям Надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice/GCP, с целью определения эффективности и безопасности нового препарата. Получение положительных результатов клинических исследований позволяет организации-разработчику перейти на следующий этап – государственной регистрации лекарственного средства, в случае успешного завершения которой инновационный препарат с гарантированным качеством, эффективностью и безопасностью может быть выпущен в обращение [1, 2, 3].

После выведения препарата на рынок продолжают постмаркетинговые клинические исследования, уточняющие и дополняющие свойства лекарственного средства (клинические испытания IV фазы). Организация-разработчик постоянно контролирует качество, эффективность и безопасность препарата, отслеживая и регистрируя все возникающие проблемы и побочные эффекты при его использовании [1, 2, 3].

В настоящее время создание инновационных лекарственных средств включает получение новых химических продуктов; синтез фармакологически активных метаболитов или их изомеров; разработку современных лекарственных форм с улучшенными фармакокинетическими свойствами и новых средств доставки лекарственных веществ; создание многокомпонентных препаратов и лекарственных средств биотехнологического и биоинженерного происхождения [5].

В настоящее время в качестве перспективных источников лекарственных средств привлекают внимание природные минеральные комплексы, среди которых особое значение имеют магнийсодержащие минералы. В первую очередь определенный

интерес представляют такие минералы как карналит, кизерит, бишофит, входящие в состав воды Мертвого моря, Поморийской рапы, Крымской рапы и континентальных солевых озер (типа озера Эльтон). И хотя солевой состав этих рассолов сложен, общим объединяющим фактором является высокое содержание магния [4, 6].

Основными источниками соединений магния до настоящего времени служат залежи доломитов и магнезитов, морская вода, соляные месторождения с карналлитом и рассолы соляных озёр.

Соли магния для местного применения (25% раствор сульфата магния в глицерине, полиминерол, вульназан) оказывают противовоспалительное, антимикробное и фунгистатическое действия, стимулируют репаративные процессы, нормализуют микроциркуляцию и обмен веществ [4, 6]. Они используются в медицине для лечения артритов, артрозов, гнойных ран, офтальмологических заболеваний, применяются в стоматологической практике для лечения стоматитов, пародонтоза и гингивитов [4, 6].

Одним из перспективных магниесодержащих минералов является бишофит. Он получил своё название в честь немецкого химика и геолога Г. Бишофа, который впервые обнаружил его в цехштейновых соленосных месторождениях Германии. Скопления бишофита невелики и долгое время он считался редким минералом [4]. В этой связи особое внимание привлекают уникальные по мощности и чистоте залежи минерала бишофит, находящиеся на западном и северо-западном обрамлении Прикаспийской впадины (Волгоградская область). Данный факт позволяет рассматривать его как перспективный и экономичный, доступный и экологически чистый сырьевой источник для создания лекарственных и бальнеологических средств [4, 6].

Первоначально рассол бишофита использовался в качестве «народного» средства при артритах. В последующем сотрудниками Волгоградского государственного медицинского университета было показано, что бишофит проявляет противовоспалительную, гиполипидемическую активность, повышает содержание ионов магния в организме при гипомагниемиях различной этиологии, стимулирует перистальтику кишечника, оказывает ранозаживляющее действие в экспериментальной и клинической патологии [4, 6]. Были изучены механизмы его противовоспалительного действия, выявлены иммуномодулирующие и антибактериальные свойства. Доказана более

высокая фармакологическая активность бишофита по отношению к Поморийской рапе и рассолу Мертвого моря [4, 6].

В результате проведенных исследований было выявлено позитивное действие бишофита на ожоговые язвы слизистой полости носа и рта, а также доказано, что бишофит оказывает более выраженное некролитическое и ранозаживляющее действие на инфицированные раны в эксперименте [8, 7]. Установлено, что бишофит стимулирует процесс рубцевания роговицы, которое проявилось в образовании более тонкого слоя ультраструктурно зрелых эпителиальных клеток, заполняющих дефект роговицы, значительной активации клеток фибробластической природы, расположенных в зоне дефекта стромы [4, 6].

В настоящее время при содействии Волгоградского государственного медицинского университета разработаны технологии получения нативного бальнеологического бишофита из технического рассола бишофита путем удаления техногенных и токсических примесей [4, 6, 9]. Выявленные фармакологические эффекты, а также способность используемых солей магния (сульфата и др. органических солей) вызывать гипохлоремический алкалоз и снижение содержания калия в тканях послужили серьезными основаниями для разработки и внедрения в клиническую практику хлоридмагниевого соли, которая является основным компонентом минерала бишофит [4, 6, 6].

Проведенный краткий обзор современных достижений в разработке и применении инновационных лекарственных средств позволяет сделать вывод, что научные исследования в этой области носят достаточно разнообразный и динамичный характер. Многоплановое биологическое действие бишофита делает его применение одним из перспективных в медицине. Вследствие широкого спектра биологической активности бишофита остается актуальным поиск новых лекарственных форм на его основе, создание гигиенических и косметических средств на основе бишофитного сырья. Не вызывает сомнения тот факт, что последующий прогресс в лечении целого ряда заболеваний, в том числе и в первую очередь тяжелых патологий, будет связан с применением инновационных препаратов как лекарственных средств с доказанной эффективностью и безопасностью, улучшенными фармакокинетическими характеристиками, способностью направленного транспорта действующих веществ [4, 6]. Вместе с тем актуальной задачей современной фармации остав-

ся создание и изучение высокоэффективных лекарственных препаратов бишофита в новых, технологически совершенных лекарственных формах, а также разработка объективных методик оценки качества и эффективности предлагаемых форм *in vitro* и *in vivo*.

Список литературы

1. Ишмухаметов А. Инновационные лекарственные препараты: перспективы терапии тяжелых заболеваний // Ремеდიум. – 2011. – № 5. – С. 7–12.
2. Колбин А.С. Инновационные лекарственные средства и их место в системе лекарственного обеспечения / А.С. Колбин, А.Б. Иванюк // Политика и управление в здравоохранении. – 2011. – № 1. – С. 57–62.
3. Кукес В.Г. Клинико-фармакологические подходы к повышению качества доклинических и клинических исследований новых лекарственных средств / Вестник НЦ ЭСМП. – 2006. – № 1. – С. 7–10.
4. Местная терапия бишофитом: монография / под ред. А.А. Спасова. – Волгоград: ФГУП «ИПК «Царицын», 2003. – 160 с.
5. Сампиев А.М. Современные достижения в разработке и применении инновационных лекарственных средств / А.М. Сампиев и [др.] // Новые технологии. – 2012. – Вып. 2. – С. 247–254.
6. Спасов А.А. Магний (значение, дефицит, лекарственные средства и биологически активные добавки к пище). / А.А. Спасов и [др.]. 1-й Съезд российского общества медицинской элементологии (РОСМЭМ), 9–10 декабря 2004 г., Москва // Микроэлементы в медицине. – 2004. – № 5. – С. 133.
7. Спасов А.А. Влияние гидрофильной мази минерала бишофит на процессы регенерации инфицированной кожной раны / А.А. Спасов и [др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – № 9. – С. 26–29.
8. Сысуюев Б.Б. Перспективы и проблемы создания на основе минерала бишофит эффективных лекарственных форм / Б.Б. Сысуюев, И.Ю. Митрофанова, Э.Ф. Степанова // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 6. – С. 218–221.
9. Сысуюев Б.Б. Изучение морфологических особенностей процессов репарации кожных ран под влиянием глазных капель бишофита [Электронный ресурс] / Б.Б. Сысуюев, И.Ю. Митрофанова, А.В. Смирнов. – Электрон. дан. – Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 5. URL: <http://www.science-education.ru/99-4787> (дата обращения: 18.06.2014).
10. Сысуюев Б.Б. Технологические и фармакологические исследования минерала бишофит как источника магний-содержащих лекарственных средств: дис. ... д-ра фарм. наук. – Волгоград, 2012. – 333 с.
11. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». URL: <http://www.rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html> (дата обращения: 21.06.2014).
12. Шилов Г.Н. Основы разработки новых лекарственных средств / Г.Н. Шилов и [др.] // Медицинские новости. – 2009. – № 2. – С. 23–28.
13. Innovative drug development approaches. Final report from the EMEA/CHMP-Think-Tank group on innovative drug development. EMEA, 2007.

References

1. Ishmukametov A. Innovatsionnye lekarstvennye preparaty: perspektivy terapii tyazhelykh zabolevaniy // Remedium. 2011. no. 5. pp. 7–12.
2. Kolbin A.S. Innovatsionnye lekarstvennye sredstva i ikh mesto v sisteme lekarstvennogo obespecheniya / A.S. Kolbin, A.B. Ivanyuk // Politika i upravlenie v zdravookhraneni. 2011. no. 1. pp. 57–62.
3. Kukes V.G. Kliniko-farmalogicheskie podkhody k povysheniyu kachestva doklinicheskikh i klinicheskikh issledovaniy novykh lekarstvennykh sredstv/ V.G. Kukes // Vedomosti NTS ESMP. 2006. no. 1. pp. 7–10.
4. Mestnaya terapiya bishofitom: monografiya / pod red. A.A. Spasova. Volgograd: FGUP «IPK «Tsaritsyn», 2003. 160 p.
5. Sampiev A.M. Sovremennye dostizheniya v razrabotke i primeneni inno vatsionnykh lekarstvennykh sredstv / A.M. Sampiev i [dr.] // Novye tekhnologii. 2012. Vyp. 2. pp. 247–254.
6. Spasov A.A. Magnii (znachenie, defitsit, lekarstvennye sredstva i biologicheski aktivnye dobavki k pische). / A.A. Spasov i [dr.]. 1-i Sezd rossiiskogo obschestva meditsinskoi elementologii (ROSMEM), 9–10 dekabrya 2004 g., Moskva // Mikroelementy v meditsine. 2004. no. 5. pp. 133.
7. Spasov A.A. Vliyaniye gidrofilnoy mazi minerala bishofit na protsessy regeneratsii infitsirovannoi kozhnoi rany / A.A. Spasov i [dr.] // Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmastevticheskoi khimii. 2010. no. 9. pp. 26–29.
8. Sysuev B.B. Perspektivy i problemy sozdaniya na osnove minerala bishofit effektivnykh lekarstvennykh form / B.B. Sysuev, I.Yu. Mitrofanova, E.F. Stepanova // Fundamentalnye issledovaniya. 2011. no. 6. pp. 218–221.
9. Sysuev B.B. Izucheniye morfologicheskikh osobenno stei reparatsii kozhnykh ran pod vliyaniem glaznykh kapel bishofita [Elektronnyi resurs] / B.B. Sysuev, I.Yu. Mitrofanova, A.V. Smirnov. Elektron. dan. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2011. no. 5. URL: <http://www.science-education.ru/99-4787> (data obrascheniya: 18.06.2014).
10. Sysuev B.B. Tekhnologicheskie i farmakologicheskie issledovaniya minerala bishofit kak istochnika magnii-soderzhashchikh lekarstvennykh sredstv: dis. ... d-ra farm. nauk. Volgograd, 2012. 333 p.
11. Federalnyi zakon Rossiiskoi Federatsii ot 12 aprelya 2010 g. no. 61-FZ «Ob obraschenii lekarstvennykh sredstv». URL: <http://www.rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html> (data obrascheniya: 21.06.2014).
12. Shilov G.N. Osnovy razrabotki novykh lekarstvennykh sredstv / G.N. Shilov i [dr.] // Meditsinskie novosti. 2009. no. 2. pp. 23–28.
13. Innovative drug development approaches. Final report from the EMEA/CHMP-Think-Tank group on innovative drug development. EMEA, 2007.

Рецензенты:

Петров А.Ю., д.фарм.н., профессор, заведующий кафедрой фармации, ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Екатеринбург;

Чучалин В.С., д.фарм.н., доцент, заведующий кафедрой фармацевтической технологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, г. Томск.

Работа поступила в редакцию 05.08.2014.