



СОЗДАНИЕ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

**Выполнила:Татимова Н.М
Проверила:Сатмбекова Д.К**

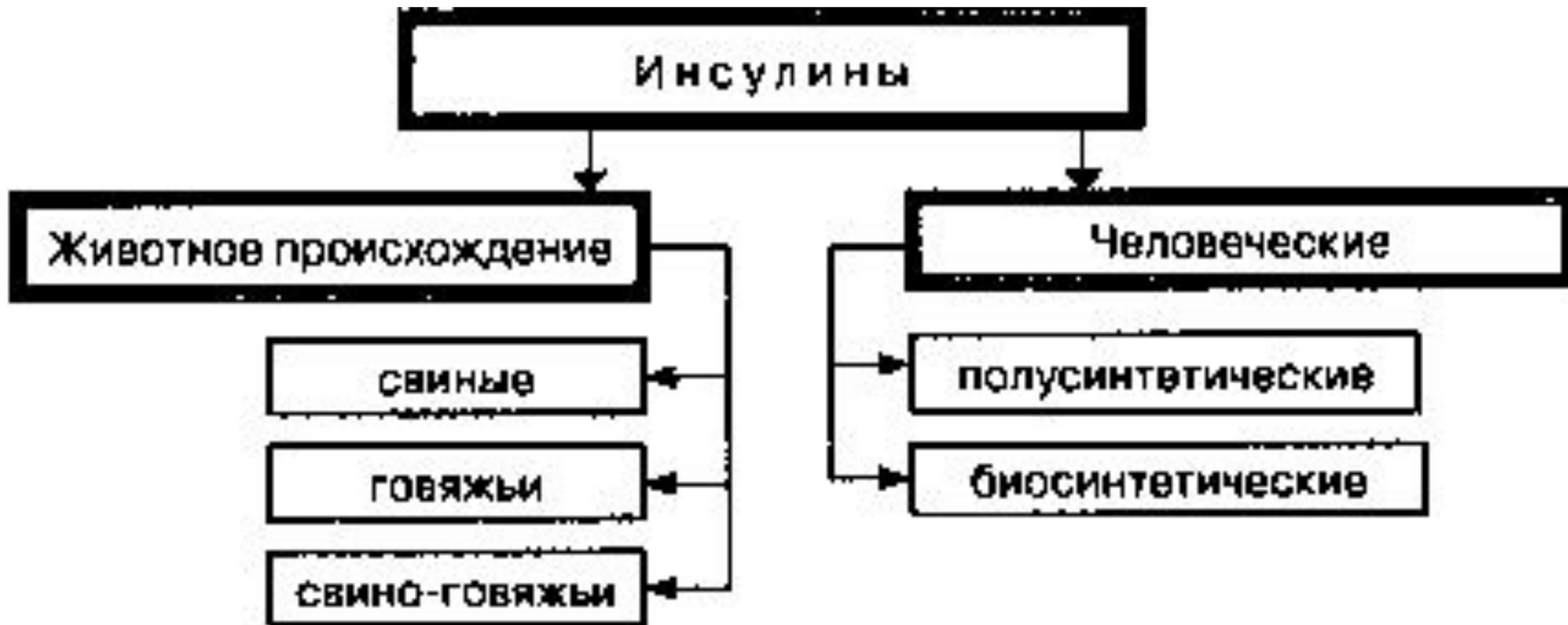
Сахарный диабет является хроническим пожизненным заболеванием. В России около 4 млн больных сахарным диабетом, причем 80 тыс. нуждаются в ежедневных инъекциях инсулина, а остальные 2/3 — в лечении пероральными сахароснижающими препаратами.





Длительный период (примерно 60 лет) инсулиновые препараты получали из животного сырья: поджелудочной железы свиней, коров (говяжий, свиной инсулины). Однако в процессе их производства в зависимости от качества сырья, в частности недостаточно чистого, возможны загрязнения (проинсулины, глюкагон, соматостатины и др.), что ведет к образованию у больного инсулиновых антител. В связи с этим в конце 80-х гг. в нашей стране было закрыто производство животных инсулинов короткой, средней и длительной продолжительности действия. Заводы были поставлены на реконструкцию. Закупка необходимого количества инсулинов производится в США, Дании, Германии.

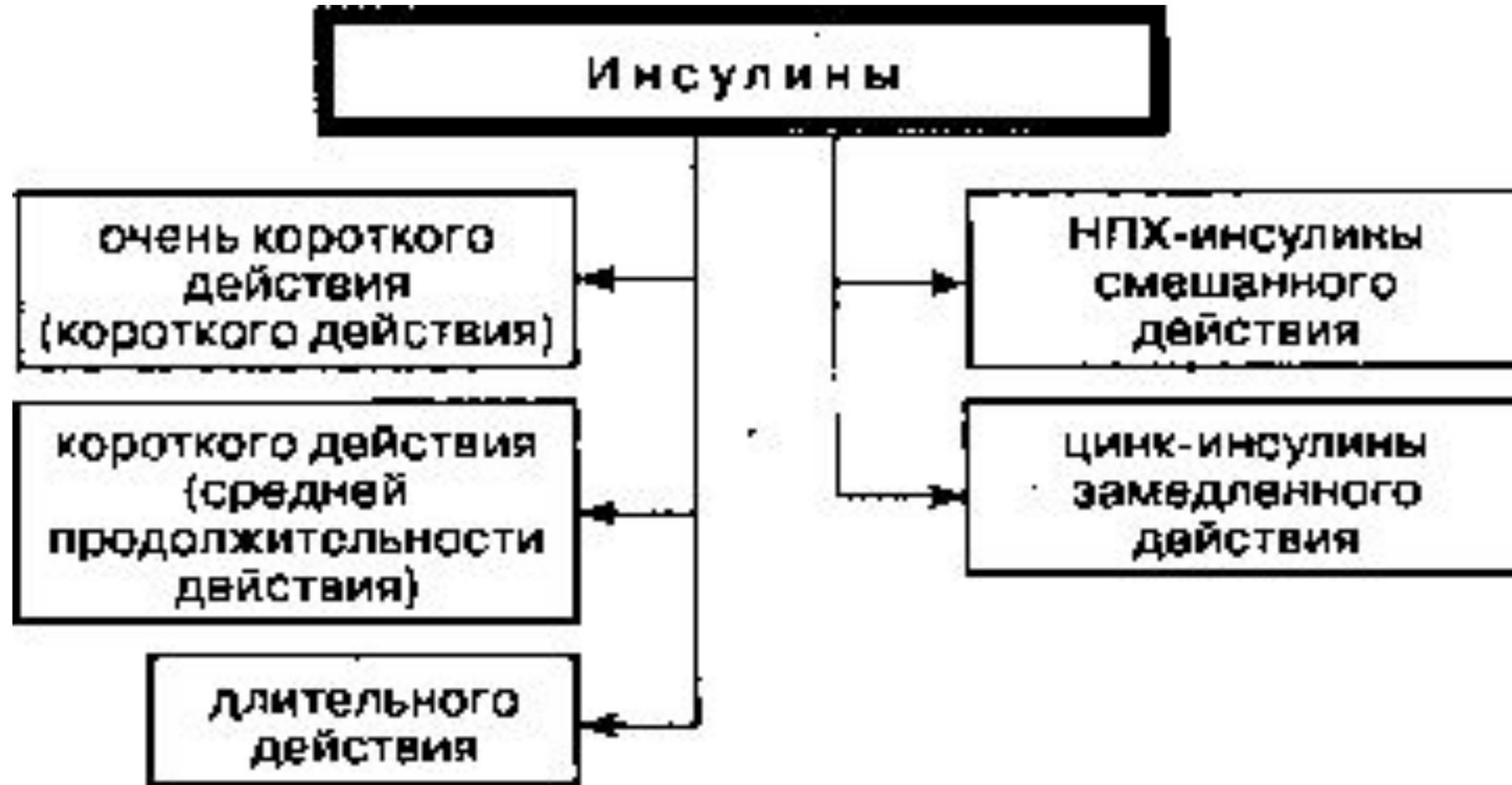
Классификация инсулинов по производственному признаку представлена на





В настоящее время человеческий инсулин (Хумулин — human) производится полусинтетическим способом из свиного инсулина или биосинтетическим методом с помощью специально выращенных бактерий или дрожжевых грибков (генно-инженерный), который стал доступен больным только в последние 20 лет.

Современная классификация инсулинов по длительности действия представлена на



Классификация инсулинов по длительности действия

Работа по производству инсулинов продленного действия начата с 1936 г. и продолжается до сих пор. Для пролонгации эффекта к инсулинам добавляется нейтральный белок протамин Хагедорна, вследствие чего они называются НПХ-инсулины (протамин получают из рыбьих молок; протамин-инсулин создан Хагедорном в 1936 г.). Или же добавляется цинк, поэтому в названиях инсулинов присутствует слово «ленте». Однако «старый инсулин» применяется до сих пор в стандартном методе лечения диабета 1 типа, когда несколько раз в сутки делаются инъекции инсулина короткого действия в сочетании с инсулином продолжительного действия.

Классификация инсулинов по длительности действия выделяет 3 группы с учетом 2-х основных типов инсулинов: а) растворимый инсулин (короткое действие) и б) инсулин в суспензии (продленное действие).

1 группа — короткого действия: начало действия через 15—30 мин; пик через 1,5—3 ч; длительность 4—6 ч.

2 группа — средней продолжительности действия: начало — через 1,5 ч; пик через 4—12 ч; длительность 12—18 ч.

3 группа — длительного действия: начало-через 4—6 ч; пик через 10—18 ч; длительность 20—26 ч.

Разная длительность действия обусловлена физико-химическими особенностями препарата:

— аморфный (семиленте) — средняя;

— кристаллический (ультраленте) — длительная;

— комбинация - тип Ленте и Монотард.

Инсулины очень короткого и короткого действия

Инсулин лизпро (МНН) — Хумалог: очень быстрое действие — через Ю мин.; пик через 0,5—1,5 ч; продолжительность 3 ч; выпускаются р-р для инъекций, флак., картридж для шприц-ручки. Сп. Б. Производится фирмой Eli Lilly (США, Франция).

Фирма Novo Nordisk (Дания) в 1998 г. внедрила в клиническую практику аналог инсулина ультракороткого действия НовоРапид (Аспарт), полученный путем замены аминокислоты пролина на аспарагин.

Инсулины короткого действия

а) инсулины животного происхождения:

Актрапид МС (Дания, Индия, Россия);

Суинсулин-Инсулин БД (Россия);

б) инсулин человеческий:

Актрапид НМ (Индия);

Актрапид НМ Пенфилл (Дания);

Инсуман рапид (Франция/Германия).

2) Инсулины средней продолжительности действия

а) животного происхождения:

Инсулонг СПП (Хорватия) — цинк-суспензия;

Монотрад МС (Дания) — цинк-суспензия;

Протафан МС (Дания) — изофан-протамин;

б) человеческие:

Монотард НМ (Дания, Индия);

Инсуман Базал (Франция/Германия);

Протафан НМ Пенфилл (Дания, Индия).

3) Инсулины длительного действия

а) животного происхождения:

Биогулин Ленте У-40 (Бразилия);

б) человеческие:

Ультратард НМ (Дания, Индия).



4) НПХ-инсулины смешанного действия

Это комбинированные препараты, представляющие смесь инсулинов короткого действия и средней продолжительности действия. Их особенностью является двухпиковое действие, в частности, первый пик за счет инсулина короткого действия, второй — инсулина среднего действия. Выпускаются готовые стабильные смеси в баллончиках (пенфиллах) для шприц-ручек, но можно подобрать доли смеси самостоятельно для максимальной адаптации к потребностям больного. Цифры в названиях инсулинов означают концентрацию.

Хумулин М3 (Франция)

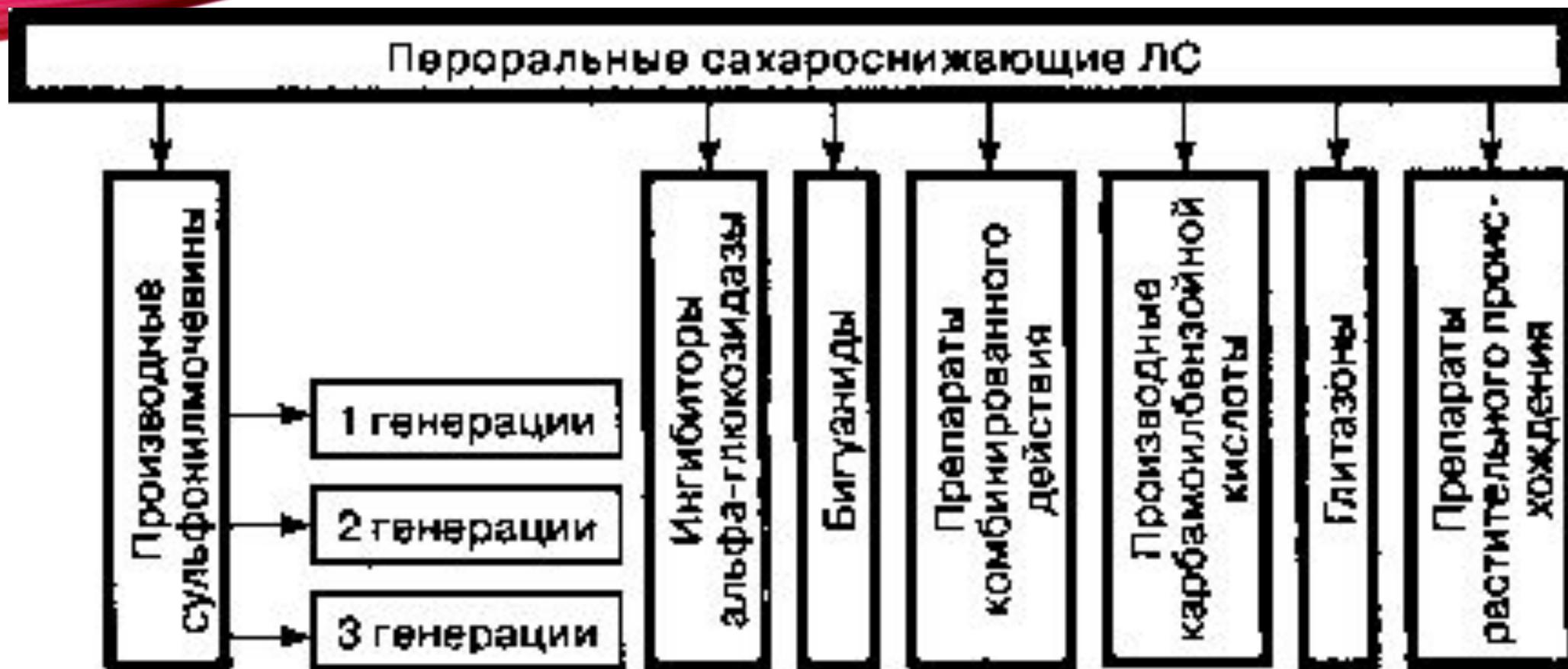
Микстард 10—50 НМ Пенфилл (Дания)

Инсуман Комб (Франция/Германия)

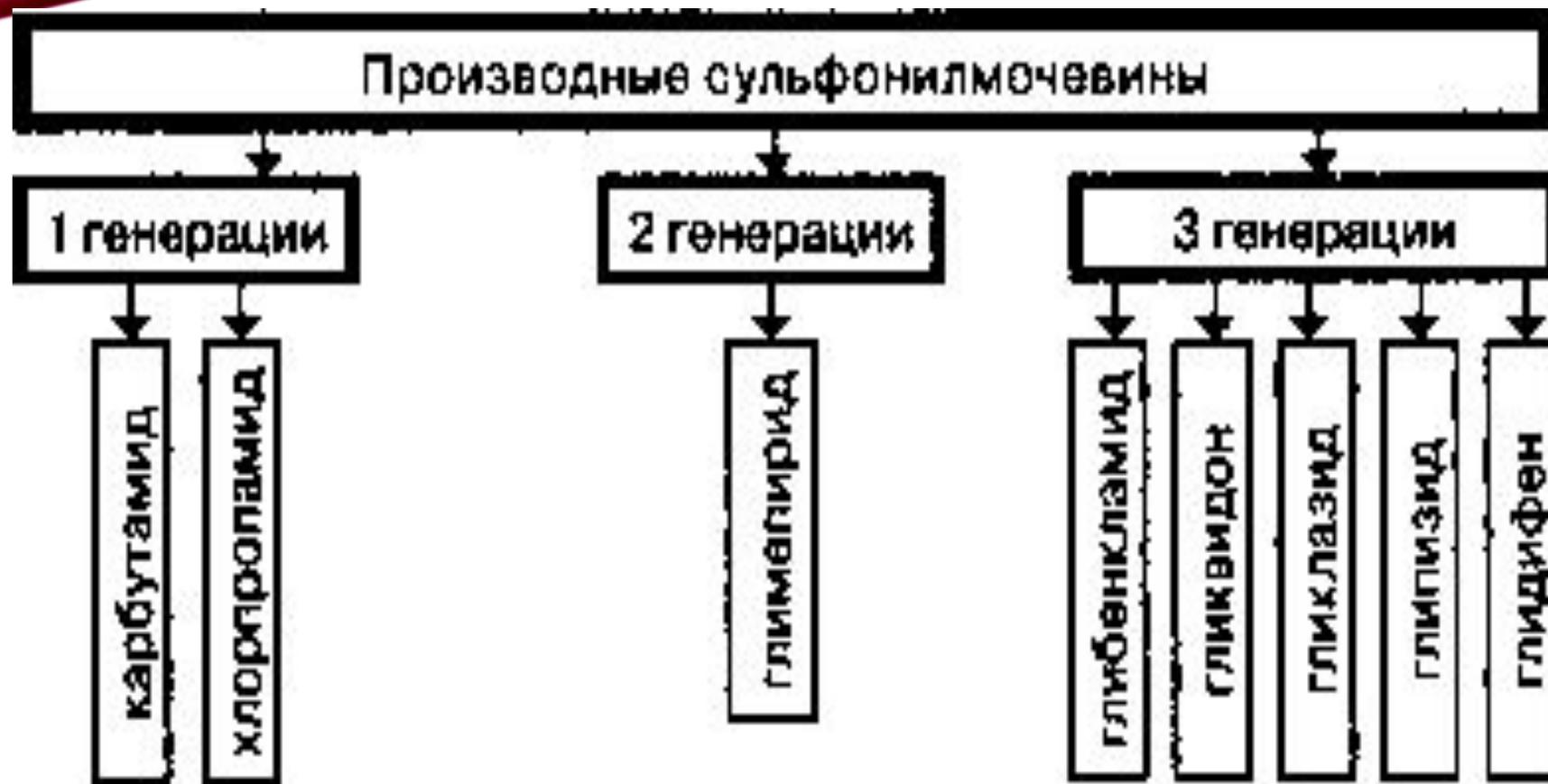
Ведущие фирмы-производители современных препаратов инсулина: Eli Lilly (США), Novo Nordisk (Дания), Aventis (Hochst Marion Roussel) (Франция/Германия).

Для удобства больных СД, помимо инсулинов во флаконах, выпускаются шприц-ручки, в которые вставляются баллончики-пенфиллы и меняются после использования (в названиях инсулинов имеется слог «пен»), и готовые шприцы в виде одноразовых ручек (после использования выбрасываются). Иглы в шприц-ручках значительно тоньше и имеют двойную лазерную заточку, что делает уколы почти безболезненными. В пенфиллах находится термостабильный инсулин (стабилен в течение 30 дней), поэтому больной может носить его в кармане. Пенфиллы освобождают пациентов от необходимости носить с собой шприцы и стерилизаторы, что значительно улучшает качество жизни.

Во многих научных лабораториях проводятся исследования по созданию препаратов инсулина для непарентерального введения. В частности, в 1998 г. появилось сообщение об ингаляционной форме инсулина («диабетическая ингаляционная система»). Также с 1999 г. в эксперименте применяются пероральные препараты инсулина — гексиллинсулин.



Пероральные препараты для лечения сахарного диабета носят название препаратов, сберегающих инсулин и снижающих содержание глюкозы в крови. Классификация пероральных сахароснижающих ЛС по химическому признаку и их ЛС в соответствии с МНН представлена на



Классификация пероральных сахароснижающих средств по химическому признаку Сульфонилмочевинные препараты усиливают секрецию эндогенного (собственного) инсулина, механизм действия их разный, но эффект примерно равный. На рисунке 61 представлены основные действующие вещества по МНН сахароснижающих ЛС производных сульфонилмочевины.

В число производных сульфонилмочевины I генерации, применяющихся для лечения СД с 60-х гг., входят следующие вещества: Карбутамид (МНН) - таб. Сп. Б Букарбан (Венгрия); Хлорпронамид (МНН) — таб. Сп. Б (Польша, Россия). На фармацевтическом рынке присутствует обширный ассортимент препаратов - производных сульфонилмочевины 2 генерации:

Глибенкламид (МНН) — первый препарат 2 генерации, на рынке с 1969 г.; таб. Сп. Б. На фармацевтическом рынке имеются предложения Глибенкламида в количестве 21 торговых названий, среди которых Гилемал (Венгрия), Глибенкламид (Россия, Германия и др.), Даонил (Германия, Индия), Манинил (Германия) и др.

Гликлазид (МНН) — таб. Сп. Б. (Швейцария, Индия), Глидиаб (Россия), Диабетон (Франция) и др.

Глипизид (МНН) — таб. Сп. Б. Минидиаб (Италия), Глибenez (Франция).

Гликвидон (МНН) - таб. Сп. Б. Глюренорм (Австрия). Глидифен (пока не имеет МНН) - таб. Сп. Б (Россия). С 1995 г. на мировой фармацевтический рынок выпущен препарат производных сульфонилмочевины 3 генерации:

Глименирид (МНН) — таб. Сп. Б. Амарил (Германия). По силе саха-роснижающего действия сильнее производных сульфонилмочевины 2 генерации, принимается 1 раз в день.



С середины 50-х гг. в число пероральных препаратов для лечения СД вошли бигуаниды. К ним относят 2 действующих вещества, в том числе: Буформин (МНН) — драже, Сп. Б. Силубин-ретард (Германия), Метформин (МНН) - тормозит процесс образования глюкозы из неуглеводистых продуктов в печени, замедляет всасывание углеводов в кишечнике (появился на фармрынке США в 1994 г.), таб. Сп. Б (Польша, Хорватия, Дания), Глиформин (Россия), Глюкофаг (Франция), Сиофор (Германия) и др.



Сходное действие к сульфонилмочевинным препаратам 2-й генерации, но относящимся к классу химических веществ производных карбамоилбензойной кислоты, проявляют прандиальные регуляторы гликемии:

Репаглинид (МНН) - таб. Сп. Б НовоНорм (Дания);

Натеглинид (МНН) - таб., Старликс (Швейцария).

Эти препараты предохраняют бета-клетки островков поджелудочной железы от чрезмерного истощения, для них характерно быстрое корректирующее действие по снижению уровня постпрандиальной гликемии.

Среди новых препаратов — сенситизаторов инсулина, появившихся на фармрынке США и Японии в 1997 г., — глитазоны или тиазолидиндеоны. Это новая группа веществ дает неплохой эффект увеличения поступления глюкозы в периферические ткани и улучшает обмен веществ, не увеличивая потребность в инсулине. Однако препараты имеют некоторые неблагоприятные побочные действия. К этим препаратам относятся:

Розиглитазон (МНН) - таб., Авандия (Франция);

Пиоглитазон (МНН) - таб., Актос (США).

Вызывает интерес врачей появление на фармацевтическом рынке комбинированных пероральных сахароснижающих средств, что позволяет предложить больному препараты с оптимальным эффектом за счет разных механизмов действия. Кроме того, как правило, в комбинациях возможно снижение дозы отдельных компонентов, ослабляя таким образом побочные действия. Ассортимент таких препаратов на рынке России пока представлен одним препаратом:

ГлибOMET — содержит глибенкламид и метформин, таб. (Италия).

В число сахароснижающих средств растительного происхождения входит один сбор.

Арфазетии — содержит побеги черники, створки плодов фасоли обыкновенной, корень аралии маньчжурской или

корневище с корнями заманихи, плоды шиповника, траву хвоща, зверобоя, цветы ромашки (Россия, Украина).

При сахарном диабете может применяться следующее растительное сырье: Аралии Маньчжурской корень, Аралии настойка, Псоралеи костянковой плод и др.

В последние годы на фармацевтическом рынке появилось новое ЛС — Глюкагон, антагонист инсулина, представляющий собой белко-во-пептидный гормон, участвующий в регуляции углеводного обмена. Применяется при тяжелых гипогликемических состояниях, возникающих у больных сахарным диабетом после инъекций инсулина или приема пероральных препаратов.

Глюкагон (МНН) — лиофилизированный порошок во флак. с растворителем для инъекций. Сп. Б. ГлюкаГен ГипоКит (Дания).