

Фармацевтической биотехнологии в Беларуси

- **Фармацевтическая промышленность** – одна из наиболее динамично развивающихся отраслей белорусской экономики. Это связано со многими обстоятельствами:
- **Во-первых**, именно эта отрасль экономики *способствует обеспечению национальной безопасности* Республики Беларусь в области здравоохранения, лекарственного и медико-технического обеспечения.
- **Во-вторых**, фармацевтическая отрасль – это одна из *научоёмких, инновационных* сфер экономики, курс на развитие которых сделан белорусским правительством и государством в целом.
- **В-третьих**, от *эффективности, доступности*, надлежащего гарантированного качества медицинских препаратов *зависит развитие всего отечественного здравоохранения*.
- **В-четвертых**, во всем мире фармацевтическая промышленность – это *высокодородный сектор экономики*. Здесь чистая прибыль достигает 18% от общего дохода (в среднем по экономике – 5%), а объемы продаж, темпы роста фармрынка постоянно увеличиваются.

- В 90-е годы на территории Республики Беларусь работало два фармпредприятия. Сейчас – более 20.
- Все они объединены в концерн **«Белбиофарм»**:
 - РУП *«Белмедпрепараты»*,
 - ОАО *«Борисовский завод медпрепаратов»*,
 - РУП *«Несвижский ЗМП»*,
 - СП *«Минскинтеркапс»*,
 - СП ООО *«Фармлэнд»*,
 - УП *«Диалек»*,
 - РУП *«Экзон»*,
 - РУП *«Завод Изотрон»*,
 - РУП *«Гродненский завод медпрепаратов»*,
 - ООО *«Фармтехнология»*,
 - РУП *«ЭНЗИМ»* и другие.



По экспертным оценкам, объём фармацевтического рынка Беларуси в 2014 году в расчётно-отпускных ценах составил около **\$800 млн.**

Доля отечественных производителей лекарственных средств оценивается в стоимостном выражении более чем в 20%, а в натуральном выражении – 57%.

В настоящее время предприятия концерна «Белбиофарм» **выпускают более 600** наименований продукции, из них **500 – лекарственные средства.**

- **Государственная политика в области лекарственного обеспечения** ориентирована на *импортозамещение* и на выпуск *дженериков* - аналогов известных зарубежных лекарств.
- Для РБ определено, что на разработку и испытание оригинального препарата требуется не менее 6 лет и 100-200 тысяч долларов (*до \$2 млрд. в США; в Европе – до 70 млн. евро*).
- А за счёт выпуска дженериков удаётся сэкономить миллионы долларов, так как производители уже не тратят средства на разработку препарата и его испытания (общая стоимость их продаж в Великобритании, Дании, Нидерландах на рынке рецептурных лекарственных средств составляет 50-75% всех продаж; доля дженериков в Канаде – 85%; в США и Германии – от 20 до 45%).

- Политика БР предусматривает **создание условий для разработки и производства** качественной и конкурентоспособной продукции. Это достигается сертификацией систем управления качеством на соответствие требованиям международных **стандартов ИСО 9000** и правилам надлежащей производственной практики (**GMP**).
- Системы менеджмента качества в соответствии с требованиями **ИСО 9000** внедрены на **9 фармзаводах**. Национальные **сертификаты GMP** получены на отдельные производства **Борисовского и Гродненского заводов медпрепаратов, РУП «Белмедпрепараты», РУП «Экзон»**.
- **Полностью сертифицированы** производственные участки на **СП «Минскинтеркапс»**. По нормам GMP (что предполагает полный контроль качества на всех этапах производства) выпускается более 100 наименований лекарств, сертифицированы 11 производственных участков.

- Государственная программа по развитию импортозамещающих производств фармацевтических субстанций, готовых лекарств и диагностических средств на 2010-2014 годы и на период *до 2020* года, включает следующие *подпрограммы*:
 - «Фармсубстанции и готовые лекарственные средства»;
 - «Фитопрепараты»;
 - «Диагностикумы»»»,
 - «Подготовка кадров для химико-фармацевтической промышленности».

Реализация этой программы потребует финансового обеспечения **в 600 млрд. белорусских рублей**.

Большая часть ресурсов (около 84%) пойдёт на модернизацию белорусских предприятий и их сертификацию по стандарту GMP. Причём, в стране поставлена цель создать качественные дженерики, которые не будут уступать зарубежным аналогам.

Задачи фармацевтической биотехнологии:

- изыскание новых лекарственных средств (ЛС) для предупреждения и лечения заболеваний
- изучение механизмов и эффектов действия лекарственных веществ,
- изучение особенностей поступления их в организм,
- изучение способов распределения в органах и тканях, реакций метаболизма и путей выведения,
- создание высокоэффективных лекарственных препаратов для профилактики и лечения заболеваний, что

■ **Фармацевтическая биотехнология тесно связана с:**

- зоологией и ботаникой,
- микробиологией,
- физиологией,
- химией,
- биохимией и молекулярной биологией,
- генетикой
- медициной,
- фармацевцией и другими науками.

Источники получения лекарственных веществ:

- В арсенале лекарственных средств, помимо синтетических препаратов, значительное место занимают *препараты и индивидуальные вещества из лекарственного сырья (растительного, животного происхождения и из минералов)*. Таким путем получены многие широко применяемые медикаменты не только в виде более или менее очищенных препаратов (*галеновы, новогаленовы, органопрепараты*), но также в виде индивидуальных химических соединений (*алкалоиды, гликозиды*).
- Так, из *опия* выделяют алкалоиды *морфин, кодеин и папаверин*,
- из растения *раувольфии змеевидной* — *резерпин*,
- из *наперстянки* — сердечные гликозиды *дигитоксин, дигоксин*;
- из ряда *эндокринных желез* — *гормоны*.
- Некоторые лекарственные вещества являются продуктами жизнедеятельности *грибов и микроорганизмов*. Из них наибольший интерес представляют *антибиотики*.

- Лекарственные вещества растительного, животного, микробного и грибкового происхождения часто служат основой для их синтеза, а также последующих химических модификаций и получения полусинтетических и синтетических препаратов.
- **Алкалоиды** — азотистые органические соединения, содержащиеся главным образом в растениях.

Свободные алкалоиды представляют собой основания (отсюда название алкалоидов: alqili (арабск.) — щелочь, eidos (греч.) — вид). Многие алкалоиды обладают высокой биологической активностью (морфин, атропин, пилокарпин, никотин и др.).

- **Гликозиды** — группа органических соединений растительного происхождения, распадающихся при воздействии ферментов или кислот на сахар, или гликон (от греч. glykys — сладкий), и несахаристую часть, или агликон. Ряд гликозидов используется в качестве лекарственных средств (строфантин, дигоксин и др.).

Пути поиска новых лекарственных средств, их клинические испытания

- Химическая лаборатория
- Фармакологическая лаборатория
- Лаборатория готовых лекарственных форм
- Фармакологический комитет
- Клинические испытания
- Управление по внедрению новых лекарственных средств
- Химико-фармацевтическая промышленность
- Внедрение в медицинскую практику

Поиск новых лекарственных средств развивается по следующим направлениям

1. Химический синтез препаратов

А. Направленный синтез:

- воспроизведение биогенных веществ;
- создание антиметаболитов;
- модификация молекул соединений с известной биологической активностью;
- сочетание структур двух соединений с необходимыми свойствами;
- синтез, основанный на изучении химических превращений веществ в организме.

Б. Эмпирический путь:

- случайные находки;
- «скрининг».

II. Получение препаратов из лекарственного сырья и выделение индивидуальных веществ:

- животного происхождения;
- растительного происхождения;
- из минералов.

III. Выделение лекарственных веществ, являющихся продуктами жизнедеятельности грибов и микроорганизмов

- В настоящее время лекарственные средства получают главным образом посредством *химического синтеза*.

Один из важных путей **направленного синтеза** заключается в воспроизведении биогенных веществ, образующихся в живых организмах (так, например, были синтезированы *адреналин, норадреналин, у-аминомасляная кислота, простагландины, ряд гормонов и другие физиологически активные соединения*).

- ***Поиск антиметаболитов*** (антагонистов естественных метаболитов) .

Принцип создания антиметаболитов заключается в *синтезе структурных аналогов естественных метаболитов, обладающих противоположным метаболитам действием.* Например, антибактериальные средства сульфаниламиды сходны по строению с парааминобензойной кислотой, необходимой для жизнедеятельности микроорганизмов, и являются ее антиметаболитами. Изменяя структуру фрагментов молекулы ацетилхолина, также можно получить его антагонисты.

- Один из наиболее распространенных путей изыскания новых лекарственных средств — *химическая модификация соединений с известной биологической активностью*.

Главная задача таких исследований заключается в создании новых препаратов, выгодно отличающихся от уже известных (более активных, менее токсичных).

Исходными соединениями могут служить естественные вещества растительного или животного происхождения, а также синтетические вещества. Так, например, на основе *гидрокортизона*, продуцируемого корой надпочечника, синтезированы многие значительно более активные *глюкокортикоиды*, в меньшей степени, влияющие на водно-солевой обмен, чем их прототип.

- В последнее время привлекает внимание возможность создания новых препаратов на основе изучения их химических превращений в организме. Эти исследования развиваются в двух направлениях.

- Первое направление связано с изучением продуктов метаболизма лекарственных веществ. В отдельных случаях образующиеся метаболиты обладают более выраженной активностью, чем исходные соединения. Например, из антидепрессанта *имизина (имипрамин)* в организме образуется более активный *десметилимипрамин (дезипрамин)*. Последний используется также в качестве лекарственного средства.

- **Второе направление** предусматривает изучение механизмов химических превращений веществ.

Знание ферментативных процессов, обеспечивающих метаболизм веществ, позволяет создавать *препараты, которые изменяют активность ферментов*.

- Так, например, синтезированы **ингибиторы ацетилхолинэстеразы** (*прозерин и другие антихолинэстеразные средства*), которые усиливают и пролонгируют действие естественного медиатора **ацетилхолина**.

- Получены также **ингибиторы фермента моноаминоксидазы**, участвующей в инактивации норадреналина, дофамина, серотонина (к ним относится **антидепрессант ниламид** и др.).

- Известны вещества, которые **индуцируют (усиливают) синтез ферментов**, участвующих в процессах детоксикации химических соединений (например, **фенобарбитал**).

- До сих пор сохраняет определенное значение **эмпирический путь получения лекарственных средств.**

Ряд препаратов был введен 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:

при лечении сахарного диабета - **бутаамид** и аналогичные ему препараты,

при лечении алкоголизма - **тетурама** (антабуса), также был обнаружен 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.

Он неизбежен, особенно если исследуется новый класс химических соединений, свойства которых, исходя из их структуры, трудно прогнозировать.

При **фармакологическом исследовании**
подробно изучается:

фармакодинамика веществ:

- их *специфическая активность,*
- *длительность эффекта,*
- *механизм и локализация действия.*

фармакокинетика веществ:

- *всасывание,*
- *распределение и превращение в организме,*
- *пути выведения*

В обязательном порядке также определяются:

- *побочные эффекты,*
- *токсичность при однократном и длительном введении,*
- *тератогенность,*
- *канцерогенность,*
- *мутагенность.*

При фармакологической оценке соединений используют разнообразные:

- *физиологические,*
- *биохимические,*
- *биофизические,*
- *морфологические и другие методы исследования.*



Большое значение имеет *изучение эффективности веществ при соответствующих патологических состояниях* (**экспериментальная фармакотерапия**).

Так, лечебное действие антимикробных веществ испытывают на животных, зараженных возбудителями определенных инфекций, противоопухолевые средства — на животных с экспериментальными и спонтанными опухолями.

Кроме того, желательно располагать сведениями об *особенностях действия веществ на фоне тех патологических состояний, при которых они могут быть использованы* - **патологической фармакологии** (например, при атеросклерозе, миокардите, воспалении).

Результаты исследования веществ, перспективных в качестве лекарственных препаратов, передают в **Фармакологический комитет**, состоящий из экспертов разных специальностей (в основном из фармакологов и клиницистов).

Если Фармакологический комитет считает проведенные экспериментальные фармакологические исследования исчерпывающими, то предлагаемое соединение передают в клиники, имеющие необходимый опыт исследования лекарственных веществ.

При клиническом испытании новых лекарственных средств следует исходить из ряда принципов:

- их необходимо исследовать на *значительных контингентах больных*.
- этому часто предшествует испытание *на здоровых лицах* (добровольцах).
- каждое новое вещество *сравнивалось с хорошо известными препаратами той же группы* (например, наркотические анальгетики с морфином, сердечные гликозиды со строфантином и гликозидами наперстянки).
- новое лекарственное средство *обязательно должно отличаться от имеющихся в лучшую сторону*.

- В тех случаях, когда в эффективности веществ существенную роль может играть элемент суггестии (внушения), используют «**плацебо**».

«**Плацебо**» — это лекарственные формы, по внешнему виду, запаху, вкусу и прочим свойствам имитирующие принимаемый медикамент, но лекарственного вещества они не содержат (состоит из индифферентных формообразующих веществ).

- При так называемом «слепом контроле» больному в неизвестной для него последовательности чередуют дачу лекарственного вещества и «плацебо».
- При «двойном слепом контроле» в этом ориентировано третье лицо (заведующий отделением или другой врач).

Достоверность данных, полученных разными методами, должна быть подтверждена статистически.

Качество препаратов, выпускаемых химико-фармацевтической промышленностью, обычно оценивают с помощью химических и физико-химических методов, указанных в *Государственной фармакопее*.

В отдельных случаях, если строение действующих веществ неизвестно или химические методики недостаточно чувствительны, прибегают к так называемой **биологической стандартизации** (определение активности лекарственных средств на биологических объектах (по наиболее типичным эффектам)). Таким путем оценивают препараты *гормонов, сердечных гликозидов и др.* Выражается активность в условных единицах действия (ЕД). Для сравнения используют стандарт, имеющий постоянную активность. *Методы биологической стандартизации и вещества, для которых они обязательны, указаны в Государственной фармакопее*

Основные направления биотехнологии в различных отраслях

Отрасль	Область применения
Сельское хозяйство	<p>Производство белково-витаминных концентратов.</p> <p>Селекция, клонирование и генетическая инженерия животных и растений.</p> <p>Использование антибиотиков для лечения животных и птиц.</p> <p>Производство вакцин.</p> <p>Производство биоинсектицидов.</p> <p>Применение гормонов и других стимуляторов роста</p>
Производство химических веществ и соединений	<p>Производство органических кислот.</p> <p>Получение витаминов, антибиотиков и др.</p> <p>Использование ферментов в составе СМС</p>
Контроль за состоянием окружающей среды	<p>Улучшение методов тестирования и мониторинга загрязнений окружающей среды.</p> <p>Использование микроорганизмов для переработки сельскохозяйственных, бытовых и промышленных отходов</p>

Медицина	<p>Использование ферментов в диагностике.</p> <p>Использование микроорганизмов при создании и модификации сложных лекарственных средств.</p> <p>Синтез новых антибиотиков, гормонов и интерферонов.</p> <p>Применение в медицинской практике ферментов и штаммов микроорганизмов</p>
Энергетика	<p>Производство биогаза.</p> <p>Производство этанола</p>
Материало-ведение	<p>Выщелачивание руд.</p> <p>Изучение и контроль биоразложения</p>
Пищевая промышленность	<p>Создание новых методов переработки и хранения пищевых продуктов.</p> <p>Применение пищевых добавок, полученных с помощью микроорганизмов.</p> <p>Использование белка одноклеточных.</p> <p>Применение ферментов.</p> <p>Совершенствование спиртового и молочнокислого брожения</p>

Быстрая отдача происходит в следующих биотехнологических отраслях:

- совершенствование сбраживания;
- производство биогаза;
- производство безопасных и недорогих вакцин;
- биоэнергетика;
- улучшение техники компостирования;
- гидролиз целлюлозы;
- повышение уровня фиксации азота с помощью симбионтов.

Из более чем 100 тыс. известных микроорганизмов в промышленности применяются всего несколько сотен видов.

Основные требования к штаммам-производителям:

- 1) расти на дешевых субстратах;
- 2) обладать высокой скоростью роста или давать высокий выход продукта за короткое время;
- 3) проявлять синтетическую активность в сторону желаемого продукта; образование побочных продуктов должно быть низким;
- 4) быть стабильным в отношении продуктивности и к требованиям условий культивирования;
- 5) быть устойчивым к фаговым и другим типам инфекций;

- 6) быть безвредным для людей и окружающей среды;
- 7) желательны термофильные, ацидофильные (или алкофильные) штаммы, поскольку с ними легче поддерживать стерильность в производстве;
- 8) интерес представляют анаэробные штаммы, так как аэробные создают трудности при культивировании – требуют аэрирования;
- 9) образуемый продукт должен иметь экономическую ценность и легко выделяться.

На практике применяются штаммы четырех групп микроорганизмов:

- – дрожжи;
- – мицелиальные грибы (плесени);
- – бактерии;
- – аскомицеты.

- Термин «дрожжи» - это одноклеточные эукариоты, относящиеся к трем классам: *Ascomycetes*, *Basidiomycetes*, *Deuteromycetes*.
- К аскомицетам относят, прежде всего, *Saccharomyces cerevisiae*, *Saccharomyces lipolytica* (используются для получения белковой массы),
- Дейтеромицеты: *Candida utilis* используют как источник белка и витаминов и выращивают на непищевом сырье (сульфитных щелоках, гидролизатах древесины и жидких углеводородах). *Trichosporon cutaneum* окисляет многие органические соединения, в том числе токсичные (например, фенол), и используется при переработке стоков.

- **Мицелиальные грибы** используют:

- в получении органических кислот: лимонной (*Aspergillus niger*), глюконовой (*Aspergillus niger*), итаконовой (*Aspergillus terreus*), фурмаровой (*Rhizopus chrysogenum*);

- в получении антибиотиков (*пенициллина* и *цефаллоспорина*);

- в производстве специальных видов сыров: камамбера (*Penicillium camamberti*), рокфора (*Penicillium roqueforti*);

- вызывают гидролиз в твёрдых средах: в рисовом крахмале при получении **сакэ**, в соевых бобах при получении **темпеха**, **мисо**.

- Из актиномицетов наиболее представительными являются рода *Streptomyces* и *Micromonospora*, используемые в качестве продуцентов антибиотиков.

При росте на твердых средах актиномицеты образуют тонкий мицелий с воздушными гифами, которые дифференцируются в цепочки конидиоспор

- **Бактерии**, применяемые в фармацевтической биотехнологии, относятся к эубактериям.

Молочнокислые бактерии родов *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Lactococcus*.

Уксуснокислые бактерии родов *Acetobacter*, *Gluconobacter* превращают этанол в уксусную кислоту.

Бактерии рода *Bacillus* используются для производства вредных для насекомых токсинов, а также для синтеза антибиотиков и аминокислот.

Бактерии рода *Corynebacterium* используются для производства аминокислот.

С помощью микроорганизмов синтезируют:

- – алкалоиды,
- – аминокислоты,
- – антибиотики,
- – антиметаболиты,
- – антиоксиданты,
- – белки,
- – витамины,
- – гербициды,
- – ингибиторы ферментов,
- – инсектициды,
- – ионофоры,
- – коферменты,
- – липиды,
- – нуклеиновые кислоты, нуклеотиды и нуклеозиды,

- – окислители,
- – органические кислоты,
- – пигменты,
- – поверхностно-активные вещества,
- – полисахариды,
- – противоглистныe агенты,
- – противоопухолевые агенты,
- – растворители,
- – ростовые гормоны растений,
- – сахара,
- – стерины и превращенные вещества,
- – факторы транспорта железа,
- – фармакологические вещества,
- – ферменты,
- – эмульгаторы.

