

Предмет и задачи фармацевтической биотехнологии



After Marten van Cleef) 1574

Основные понятия

Фармакология (от греч. pharmakon — лекарство, logos — учение) — наука, изучающая условия, процессы и последствия воздействия лекарственных веществ и иных биологически активных соединений на живые организмы.

Фармакология как учебная дисциплина состоит из двух разделов:

- общей фармакологии (изучает фундаментальные закономерности действия ЛС на организм и общие понятия о *фармакодинамике* и *фармакокинетике*)

и

- частной фармакологии

Фармакодинамика

изучает локализацию (места и точки приложения) и механизмы, типы, виды и эффекты действия ЛС; зависимость действия ЛС от различных факторов, например их химического строения, лекарственной формы, пути введения, дозы, а также от возраста, пола, массы тела, общего состояния больного.

Фармакокинетика

изучает пути введения, процессы всасывания ЛВ при различных путях введения, транспорта и распределения их в организме (биотрансформация, метаболизм) и выделения из него.

Частная фармакология

изучает фармакодинамику и фармакокинетику конкретных лекарств, показания и противопоказания к применению, особенности дозирования и отпуска.

Используя данные медико-биологических дисциплин, фармацевтическая биотехнология и фармакология как одна из основных наук о ЛС позволяет составить наиболее полное понятийное представление о ЛС, обосновать создание его рациональной лекарственной формы, определить зависимость между химическим строением и действием ЛВ на

организм

Фармацевтическая биотехнология

представляет собой отрасль по разработке, производству и продвижению на рынок лицензируемых лекарственных препаратов и медикаментов.

Эту отрасль отличает разнообразие форм законодательного и государственного регулирования в отношении патентирования, тестирования, обеспечения безопасности и эффективности производимых лекарств.

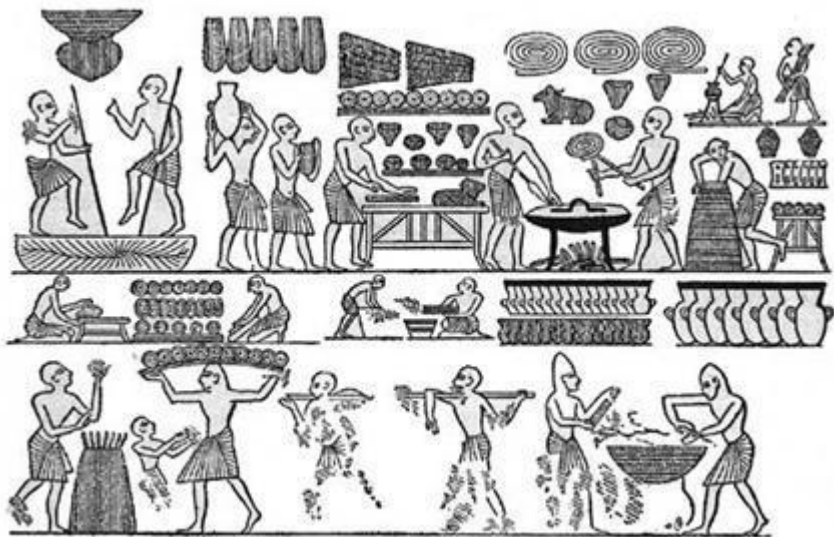


история развития фармацевтической биотехнологии

- Первое упоминание о приготовлении лекарств - **Гиппократ** (400 лет до н.э.) – *apotheca* – место хранения.

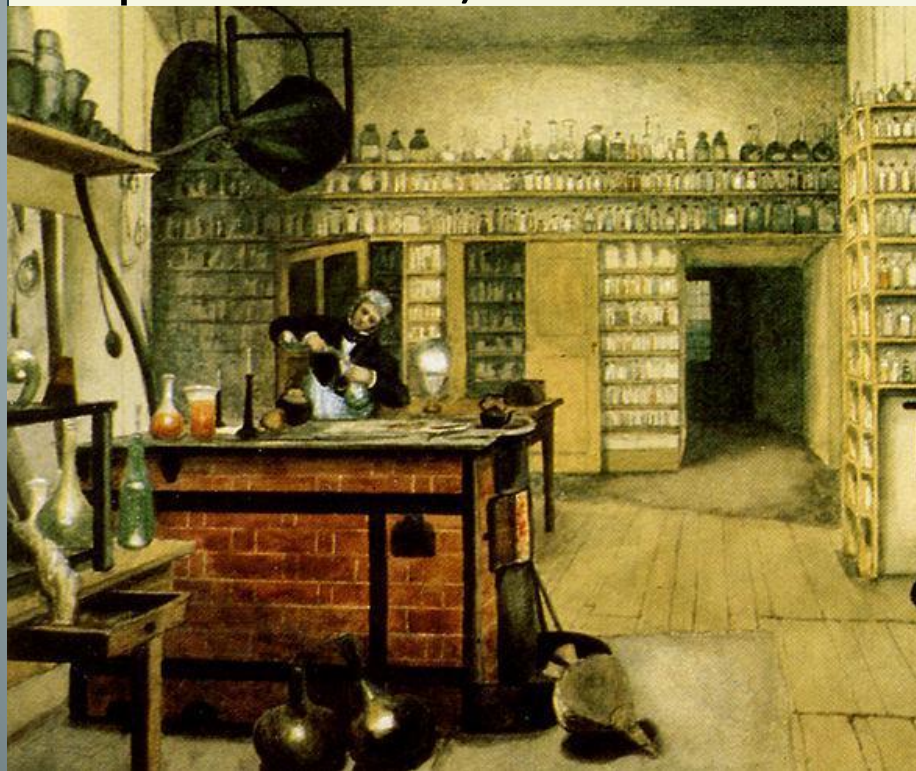


- Клавдий Галлен (131 – 207) – аптека (*officina*) - место не только хранения, но и изготовления снадобий.



В Европе – впервые – в 1100 г.н.э. в монастырях.

Обучение происходило по схеме: ученик – подмастерье – мастер на протяжении 10-15 лет. У каждого мастера свой рецепт. Появляются первые сборники фармакопейных статей (методика выращивания и сбора растений, способы обработки, рекомендации по применению).



- Середина XIII в. - популярна арабская фармацевтическая школа, включающая сотни различных лекарственных средств, методик их изготовления и применения (мавританские и персидские рукописи)



Печь для дистилляции
(из сочинения Гебера)



- К XIX веку многие аптеки в Европе и Северной Америке превратились в крупные фармацевтические компании.

Большая часть нынешних фармацевтических компаний образовалась еще в конце XIX – начале XX века.





- В 1920–1930-х годах были открыты **инсулин** и **пенициллин**, ставшие важнейшими лекарствами, производимыми в массовых масштабах.

В те годы наиболее развитой фармацевтической промышленностью обладали **Швейцария, Германия и Италия**. За ними следовали **Великобритания, США, Бельгия и Голландия**.

К этому же времени относится разработка законодательства, регулирующего тестирование и процесс одобрения лекарств и требующего использования соответствующих брендов.

Стало возможным законодательно отделять

- В 1950-х годах было разработано и получило массовое распространение большое число новых лекарств, включая **кортизон, различные сердечные средства**.
- В 1960-е годы появились *транквилизаторы и психотропные* препараты, такие как **хлопромазин, халоперидол, диазепам**, нашедшие исключительно широкое применение.

Одновременно были сделаны попытки усилить государственное регулирование, ограничить финансовые связи фармацевтических компаний с врачами, выписывающими лекарства, что выразилось, в частности, в создании американской Администрации пищевых продуктов и лекарств (FDA).

- В 1964 году Международная медицинская ассоциация выпустила свою **хельсинскую декларацию**, устанавливающую стандарты для клинических исследований. Фармацевтические компании обязали доказывать эффективность новых лекарств в клинических условиях до запуска их в широкую продажу.

- 1970-е годы были периодом **противораковых** средств. С 1978 года **Индия** становится ведущим центром производства фармацевтической продукции без патентной защиты. С этого времени начинается период ее бурного роста фармацевтической промышленности. Большинство стран принимает жесткое патентное законодательство



- К середине 1980-х годов малые биотехнологические компании стали активно создавать альянсы и партнерства с крупными фармацевтическими корпорациями. Ужесточилось законодательство в области безопасности и экологии, а новые лекарства, направленные на борьбу с ВИЧ-инфекциями и заболеваниями сердца, стали визитной карточкой десятилетия.

- 1990-е годы ознаменовались ростом контрактов с исследовательскими организациями на проведение клинических испытаний и базовых исследований и разработок.
- В США с принятием в 1997 году нового законодательства, либерализующего требования к рискам. Появилось новое поколение **антидепрессантов**, включая наиболее популярный **Флюоксетин**. Начали активно развиваться так называемая альтернативная медицина и **производство пищевых добавок**.
- Современная биотехнология концентрируется на исследовании метаболических процессов, происходящих во время той или иной болезни или патогенных состояний, и использует молекулярную биологию и биохимию. Большая часть ранних стадий процесса открытия новых лекарств традиционно **осуществляется университетами и исследовательскими организациями**.

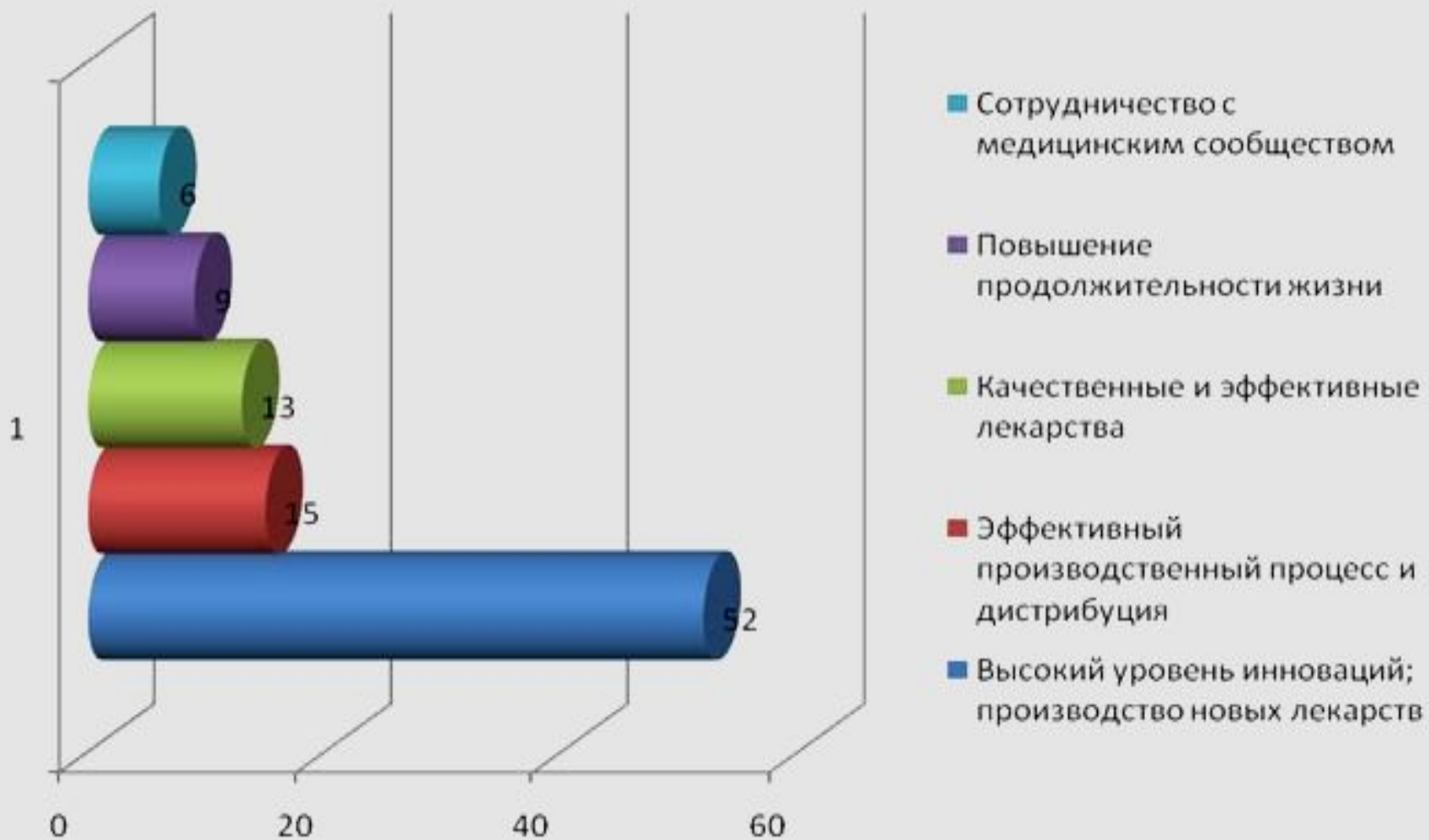
- В 2006 году общий объем мирового фармацевтического рынка оценивался в **640 млрд долл.**, из которых почти 50% приходилось на США.
- Фармацевтическая промышленность остается одной из самых прибыльных отраслей, с рентабельностью продаж на уровне **17%**.
- Самым продаваемым в мире лекарством являются таблетки против холестерина **Липитор** компании Pfizer, годовой объем продаж которых составил в 2008 году **13 млрд долл.**, более чем вдвое превышая объем продаж ближайших конкурентов – **Плавикса**, сердечно-сосудистого средства компании Bristol-Myers Squibb, и антиастматического препарата **Адвер** компании GlaxoSmithKline.

- В табл. 1 приводятся данные по крупнейшим глобальным фармацевтическим и биотехнологическим компаниям (Big Pharma с объемом продаж свыше 3 млрд долл. и затратами на НИОКР свыше 500 млн долл).

	Компания	Страна	Объем продаж, млрд долл.	Объем НИОКР, млрд долл.	Численность занятых, тыс. чел.
1	Novartis	Швейцария	53,3	7,1	138
2	Pfizer	США	48,4	7,6	122,2
3	Bayer	Германия	44,2	1,8	106,2
4	GlaxoSmithKline	Великобритания	42,8	6,4	106
5	Johnson & Johnson	США	37,0	5,3	102,7
6	Sanofi-Aventis	Франция	35,6	5,5	100,7
7	Hoffmann-La Roche	Швейцария	33,5	5,3	100,3
8	AstraZeneca	Великобритания	26,5	3,9	50,0
9	Merck & Co	США	22,6	3,9	74,3
10	Abbott Laboratories	США	22,5	2,3	66,8

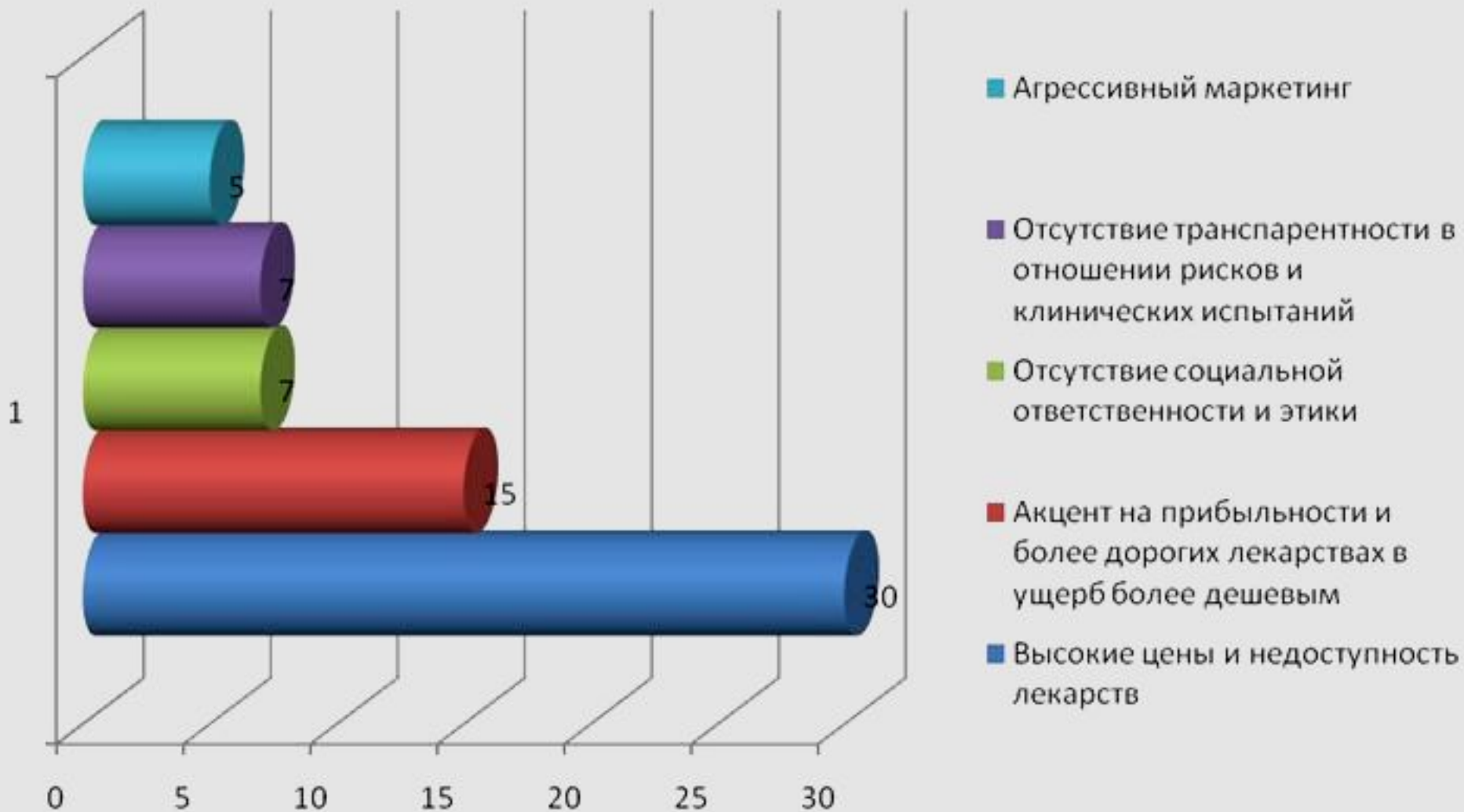
11	Wyeth	США	20,3	3,1	66,7
12	Bristol-Myers Squibb	США	17,9	3,1	60,0
13	Eli Lilly and Company	США	15,7	3,1	50,0
14	Amgen	США	14,3	3,4	48,0
15	Boehringer Ingelheim	Германия	13,3	2,0	43,0
16	Shering-Plough	США	10,6	2,2	43,0
17	Baxter International	США	10,4	0,6	38,4
18	Takeda Pharmaceutical Co.	Япония	10,3	1,6	15,0
19	Genentech	США	9,2	1,8	33,5
20	Procter & Gamble	США	8,9	н.св.	29,3
	Всего		497,5	70,8	1342

■ Важнейшие положительные характеристики фармацевтической промышленности, %



■ Важнейшие негативные характеристики фармацевтической промышленности, %

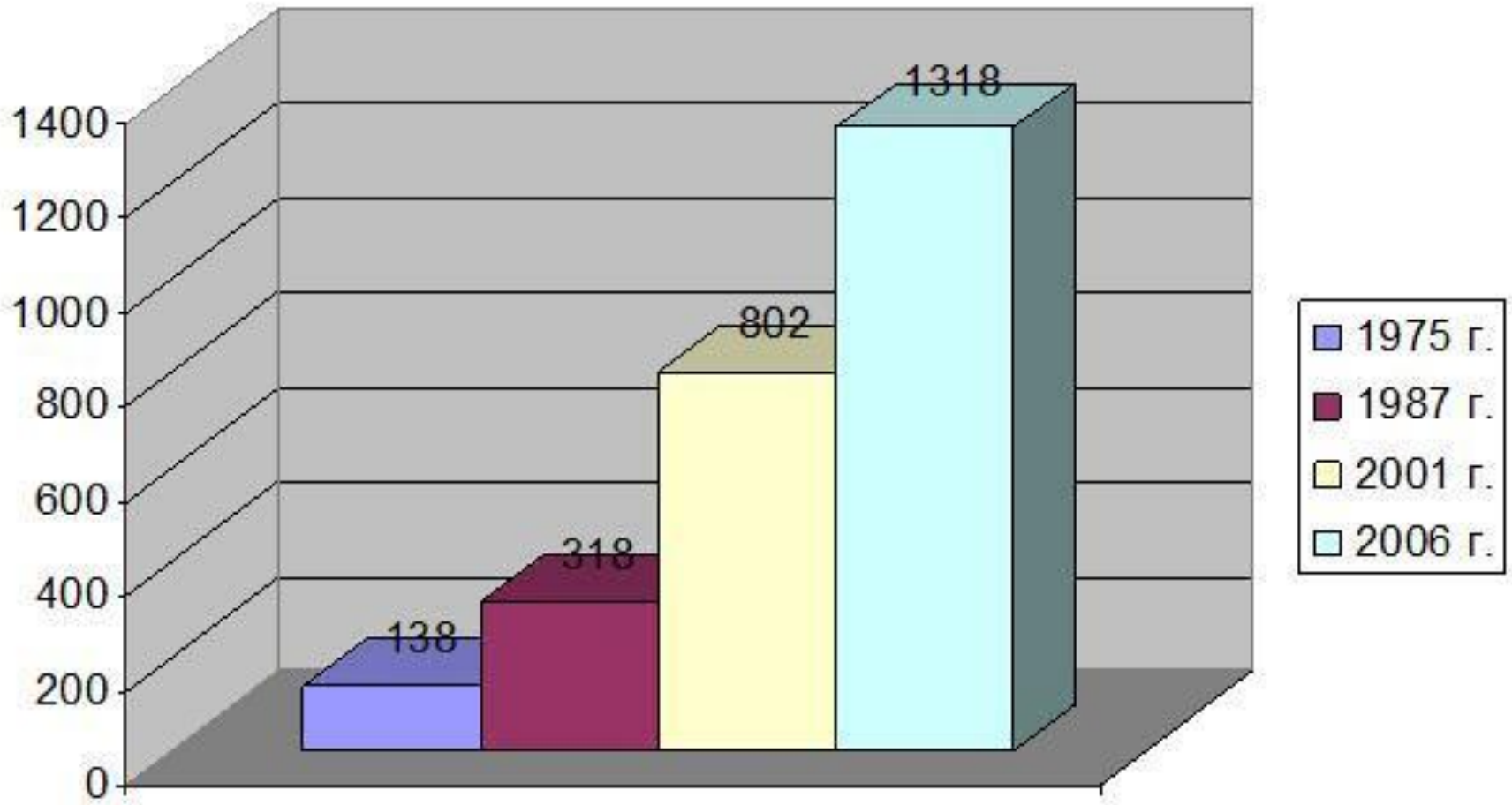
отношению



- Ключевой вклад фармацевтической отрасли в прогресс медицины связан с ***превращением фундаментальных исследований в инновационные лекарственные средства, ставшие доступными населению и пациентам.*** С тех пор как более ста лет назад был изобретен аспирин, научные и технологические прорывы в фармацевтической индустрии (*прежде всего благодаря исследованиям генома человека и индивидуального состава клеток*) позволили успешно бороться со многими сложными заболеваниями, выявляя их причины, заложенные в молекулярной структуре человеческого организма.

Все новые медицинские препараты, появляющиеся на рынке, – результат длительного, дорогого и рискованного процесса исследований и разработок, проводимых фармацевтическими компаниями.

Стоимость вывода новых лекарственных препаратов на рынок, млн долл.



- Процесс исследований и разработок в фармацевтической промышленности складывается из нескольких стадий.

1. **Первая стадия** – это получение патента и начало доклинических исследований. Ее продолжительность составляет обычно четыре года.

2. Затем наступает **стадия клинических испытаний**, включающая в себя **три фазы**, которая длится около 7 лет.

3. Наконец, последняя стадия (или четвертая фаза) продолжительностью три года подразумевает **получение разрешения на маркетинг лекарства**, формирование цены и другие административные процедуры.

Весь процесс занимает в среднем 13–15 лет.

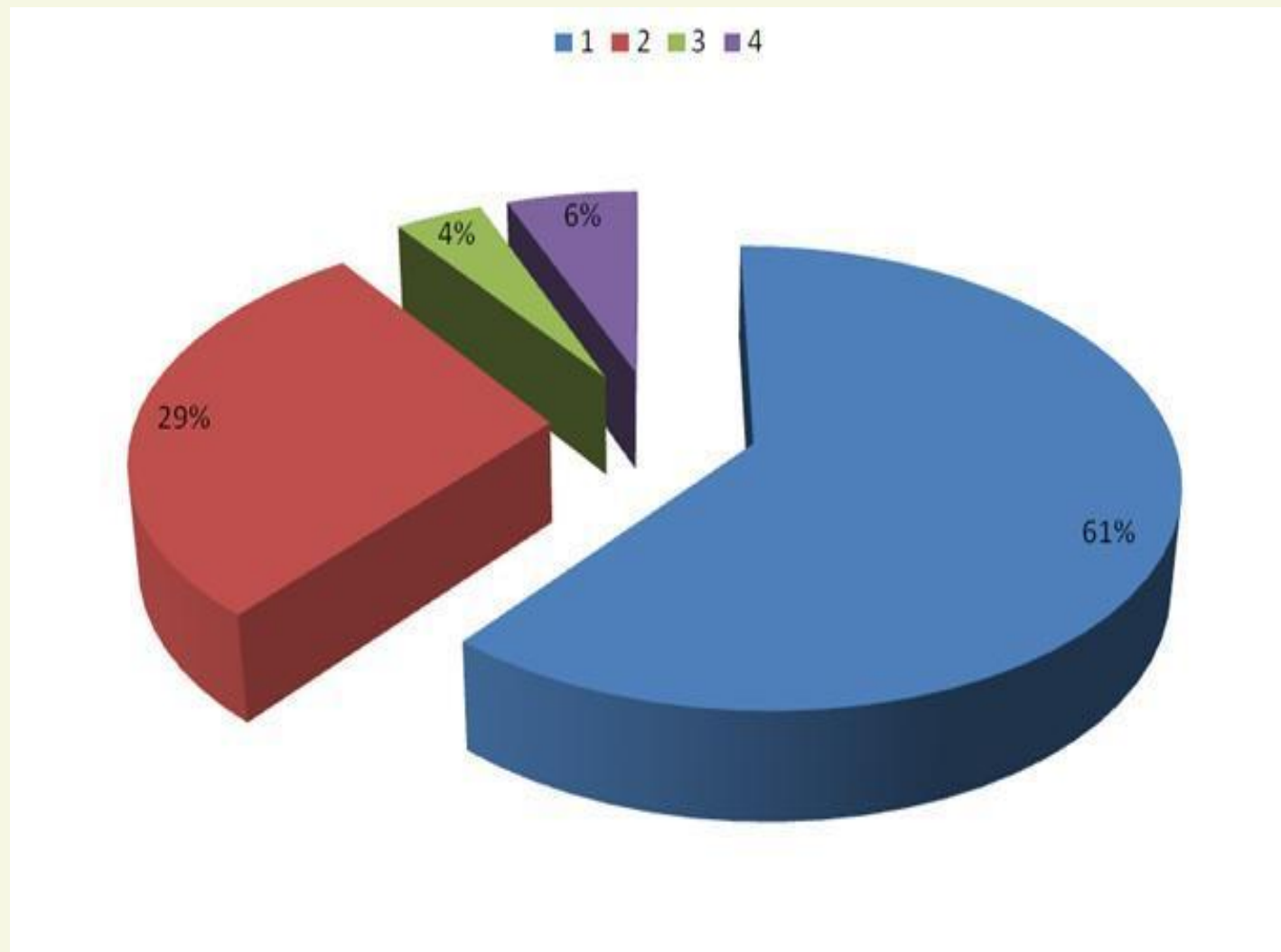
- Из общих объемов затрат на НИОКР, составляющих в фармацевтических компаниях 18–20% от продаж,
- примерно 27% направляется на доклинические исследования.
- Почти 54% приходится на клинические испытания,
- 5% идет на получение различных разрешений от государственных органов
- и 14% – на дополнительные испытания, необходимые уже после получения разрешительной документации

Структура инвестиций в НИОКР по стадиям фармацевтического процесса, %

Стадии	Число пациентов	Продолжительность	Содержание	Доля от общих инвестиций в НИОКР
Доклинические испытания		4 года	Синтез новых субстанций, биологический скрининг, фармакологическое тестирование	27
Клинические испытания, в том числе:		Всего 7 лет		54
Фаза 1	20–100 здоровых волонтеров	До 1 года	Тестирование на токсичность, безопасность. Выбор оптимальной дозы	8
Фаза 2	Несколько сотен пациентов	1–2 года	Оценка эффективности и выявление побочных эффектов	13

Фаза 3	От нескольких сотен до нескольких тысяч пациентов	2–4 года	Подтверждение эффективности и побочных эффектов при длительном применении	33
Одобрение и разрешения		2–3 года		5
Фаза 4 (дополнительные испытания)	Обычно несколько тысяч пациентов	Варьируется	Определение новых потребителей, сравнение с другими лекарствами, определение клинического эффекта и долгосрочной безопасности медикамента на широкой выборке пациентов и соответствие условиям разрешительной документации	14

Доля регионов в продажах новых лекарств, запущенных в 2005–2009 гг., %

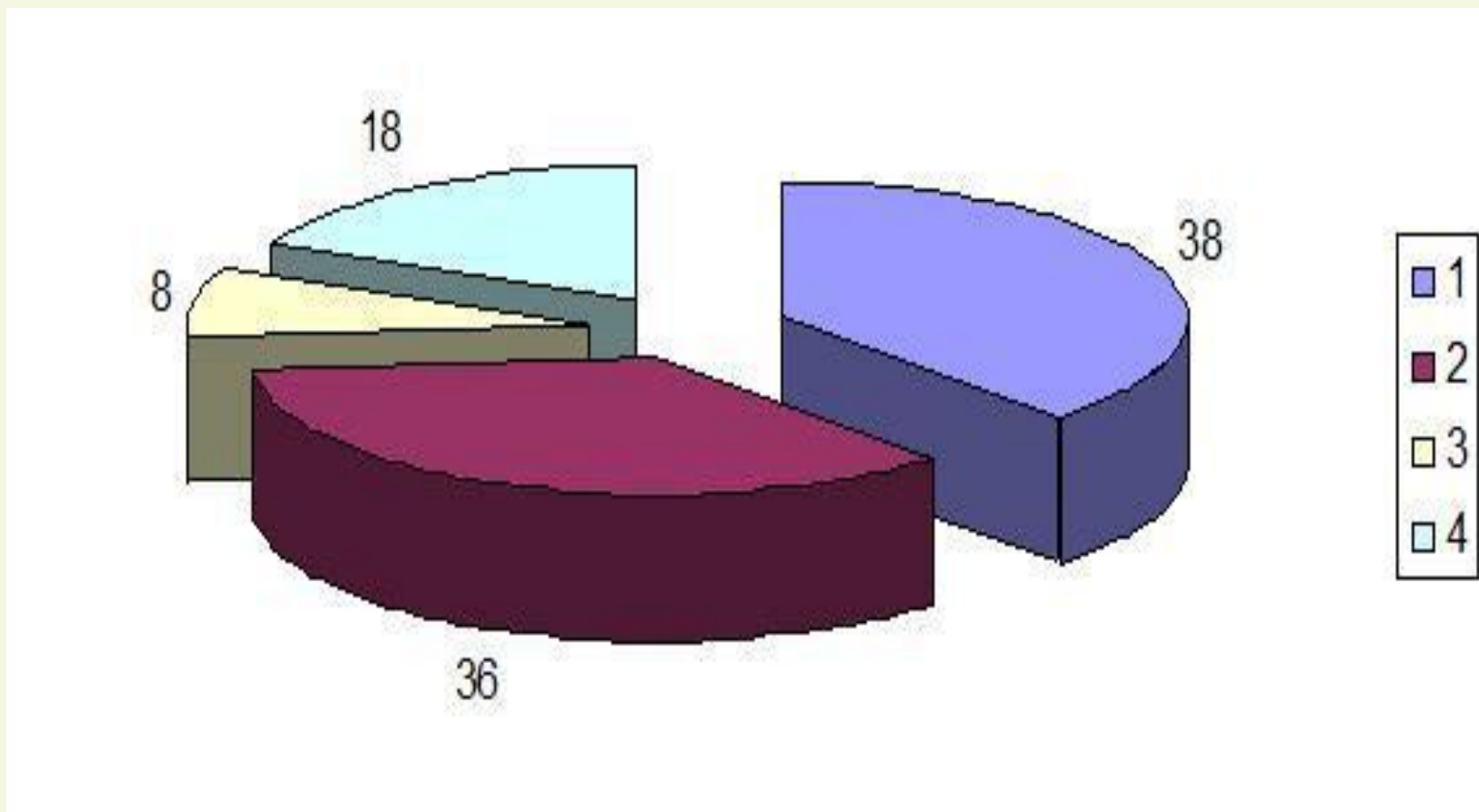


1 – США, 2 – Европа, 3 – Япония, 4 – остальной мир

■ Показатели развития биохимического сектора

	Всего	%	США	%	Европа	%	Азия	%
Объем продаж, млрд долл.	59,6	100	45,0	75,5	11,2	18,8	3,4	5,7
Объем инвестиций в НИОКР, млрд долл.	21,1	100	17,2	81,5	3,5	16,6	0,4	1,9
Число занятых, тыс. чел.	192,7	100	128,2	66,5	49,0	25,4	15,5	8,9
Число компаний	704	100	371	52,7	178	25,3	155	22

Региональная структура мирового фармацевтического производства, %

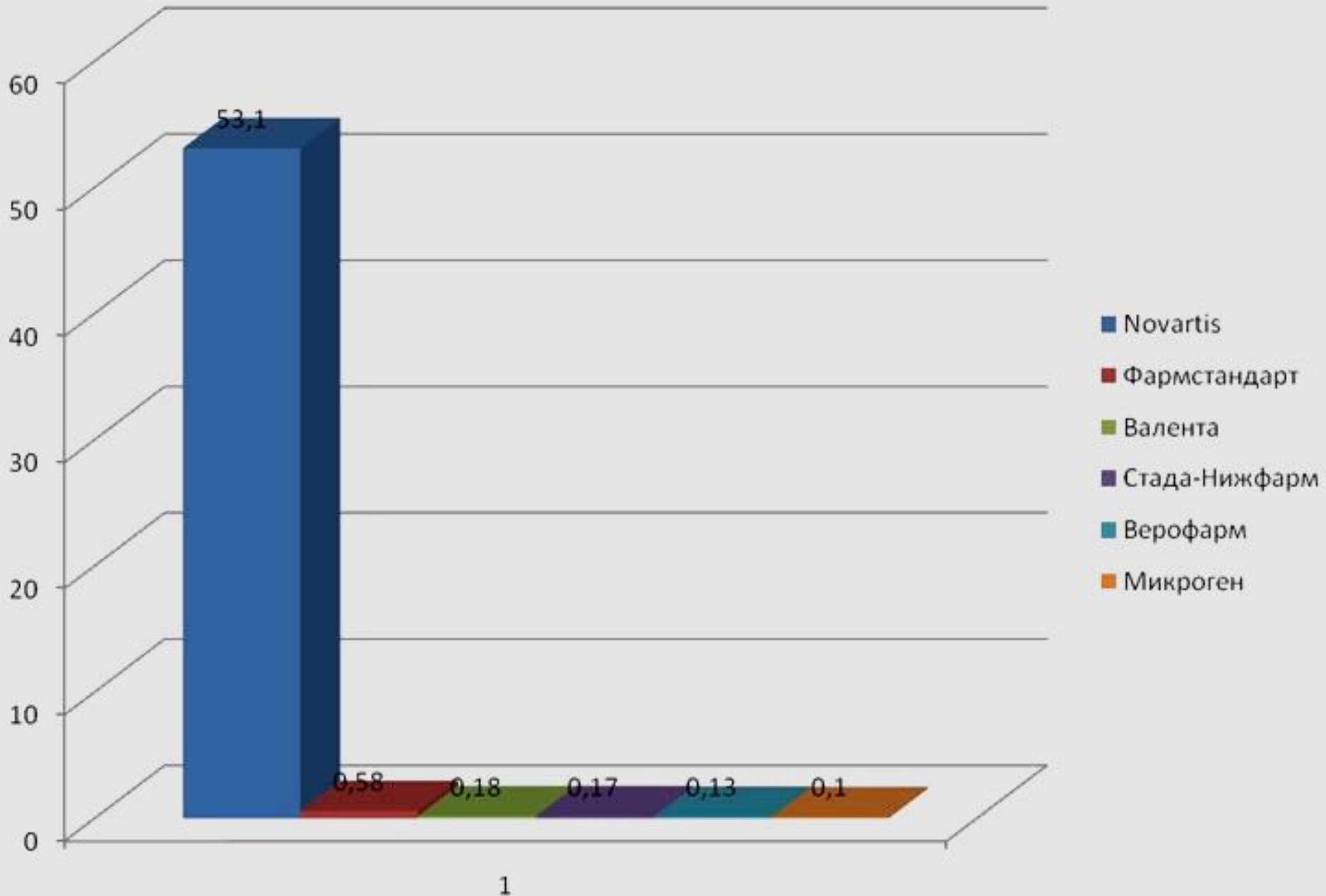


1 – США, 2 – Европа, 3 – Япония, 4 – остальной мир

Отраслевая структура НИОКР в промышленности, 2008 г.

Отрасли	США	Европейский союз	Япония
Фармацевтика	25	17	8
Производство вычислительной техники	24	13	12
Программное обеспечение и услуги	15	3	2
Автомобильная	9	25	27
Электронная	2	5	13
Химия	3	6	7
Прочие	22	31	31

Объемы продаж крупнейших российских фармацевтических компаний



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.
- Специалисты отмечают, 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 увеличивает

- Фармакология, используя достижения биологии, микробиологии, физиологии, химии, медицины, фармации и других наук, помогла решить проблемы лечения большинства тяжелых инфекционных заболеваний, уносивших жизни миллионов людей.

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.















