

НАРИС ОСНОВНИХ ЕТАПІВ РОЗВИТКУ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ТЕХНОЛОГІЇ

Фармацевтична технологія – розділ науки, що вивчає теоретичні основи технологічних процесів отримання та переробки вихідної сировини в лікувальні, профілактичні, реабілізаційні та діагностичні засоби (фармацевтичних інгредієнтів, препаратів і терапевтичних систем).

Історія виготовлення ліків сягає глибокої давнини, про що свідчать пам'ятки 3500 років до н.е. Протягом свого існування людство завжди використовувало для лікування різних хвороб ліки, технологічні процеси виготовлення яких постійно вдосконалювались. Фармацевтична технологія пройшла великий і нелегкий шлях розвитку: від вогнища первісної людини до кабіни космічного корабля, від кустарного аптечного виготовлення до високоавтоматизованого промислового виробництва ліків.

Однак як наука фармацевтична технологія сформувалась не так давно. Незважаючи на те, що видатний російський учений професор О.О. Іовський ще в 1838 році визначив місце і значення технології ліків як складової частини фармації, вона протягом тривалого часу займалася питаннями узагальнення й обґрунтування техніки приготування ліків імпіричним шляхом і, відповідно, називалася «курсом практичних робіт», «рецептурною практикою», «аптечною практикою», «фармацевтичною рецептурою» і т. ін.

Технологія як наука про способи і методи переробки сировини, виникла з розвитком машинної промисловості, а сформувавшись, швидко перетворилася з прикладної на велику фундаментальну науку, що спирається на техніку, в якій матеріалізовані знання й виробничий досвід, накопичені в процесі розвитку суспільного виробництва, а також уміння, навички та сукупність машин і механізмів, що використовуються у виробництві ліків.

З 30-х років ХХ століття фармацевтична технологія перестала існувати як сфера імпіричних знань. Починається розвиток теоретичних і експериментальних досліджень. Видаються перші підручники з фармацевтичної технології. Цьому сприяв інтенсивний розвиток хімії, біології та інших базових наукових напрямків, які мали безпосередній вплив на фармацію та фармацевтичну технологію зокрема.

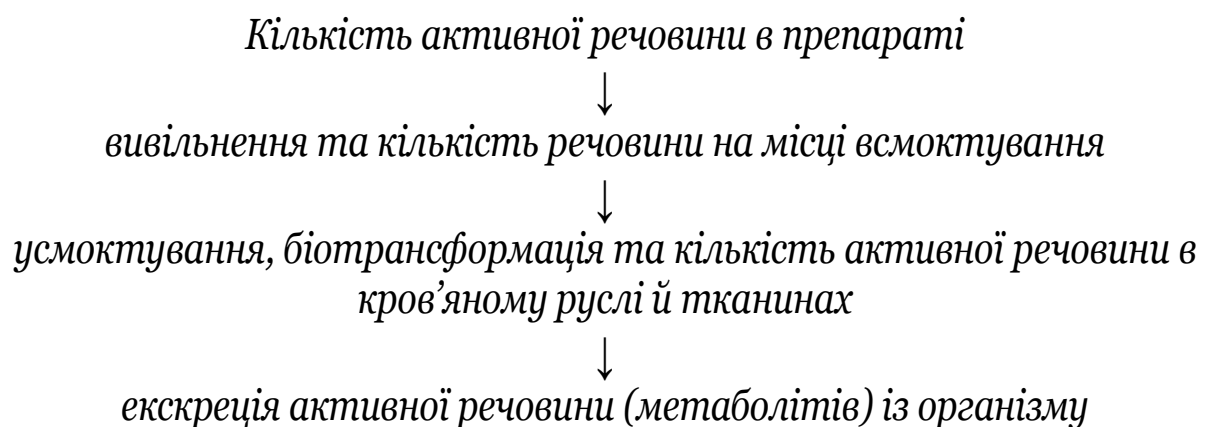
У другій половині ХХ століття формується новий науково-практичний напрямок у фармацевтичній технології, предметом дослідження якого стає вплив низки перемінних фармацевтичних і біологічних чинників на взаємозв'язок ліків та організму, який отримав назву **біофармація**.

Термін «біофармація» був уведений у 1961 р. головним чином завдяки працям американських учених J. Levi і J. Wagner (США), присвяченим установленню явища терапевтичної нееквівалентності ліків, які цілком відповідали вимогам фармакопеї та іншим специфікаціям, мали однакові активні компоненти, тотожні фармацевтичні форми, але відрізнялися методами

виготовлення або використаними допоміжними речовинами. Пояснити терапевтичну нееквівалентність таких ліків було неможливо без використання нової техніки, чутливих біофармацевтичних методів дослідження та формування нового фармацевтичного мислення. Новий погляд на зазначену проблему був сформульований згодом у вигляді біофармацевтичної концепції, що ґрунтувалася на підставі результатів низки досліджень, які переконливо демонстрували вплив змінних фармацевтичних і біологічних чинників на прояв терапевтичної (лікувальної) ефективності ліків. Згідно з концепцією до змінних фармацевтичних чинників відносять хімічний та фізичний стан активних інгредієнтів, природу та кількість допоміжних речовин, вид фармацевтичної форми та шляхи введення ліків і технологічні операції, які обов'язково враховуються при формуванні складу (етап фармацевтичного розроблення) та виробництві ліків. У зв'язку з тим, що на терапевтичну ефективність суттєво впливають змінні біологічні (фізіологічні, біохімічні) чинники, біофармація також приділяє увагу їх вивченню, використовуючи тест біодоступності.

Швидкому розвитку біофармацевтичного напрямку у фармацевтичній технології та формуванню нового мислення науковців сприяли численні міжнародні (1970, 1974, 1978 та 1982 рр.) та регіональні симпозиуми й конференції з біофармації та фармакокінетики ліків.

Вплив фармацевтичних і біологічних змінних чинників на ступінь ефективності ліків можна простежити за типовою фармакокінетичною схемою:



Перш ніж активна речовина почне всмоктуватись, вона повинна вивільнитись із фармацевтичної системи (таблетки, супозиторії, мазі), продифундувати до поверхні всмоктування. Сам процес абсорбції також є дифузійним і залежить від багатьох чинників: кількості, властивостей та фізичного стану активної речовини, загального складу та властивостей фармацевтичної системи, а також технологічних чинників і фізіологічного стану поверхні всмоктування.

Отже, ефективність ліків може бути визначена лише при ретельному вивченні як фармацевтичних, так і біологічних змінних чинників, кожний з яких зумовлює домінуючий вплив на окремих етапах «життя» фармацевтичного препарату, починаючи зі створення та виробництва і закінчуючи раціональним використанням, включаючи можливість його взаємодії з екзогенними,

ендогенними складовими та елементами організму.

Найбільш впливовими фармацевтичними чинниками є проста хімічна модифікація, поліморфізм, дисперсність, оптичні електрофізичні властивості субстанції. Прикладом впливу *простої хімічної модифікації* може бути використання при виробництві ліків активних речовин у вигляді кислот, лугів, солей, етерів тощо, в структурі яких не змінюється відповідальна за фармакологічну дію частина молекули. Наприклад, еритроміцин і його ефір – пропіонат еритроміцину, кодеїн або кодеїн фосфат, натрієва чи калієва сіль бензилпеніциліну, аскорбінова кислота або аскорбінат натрію тощо. До речі, аскорбінова кислота і її натрієва сіль зберігають основну функцію вітаміну С, але аскорбінат натрію має властивість більше змінювати електролітний баланс організму та пригнічувати функцію інсулярного апарату у хворих на цукровий діабет і є небажаним. З точки зору біофармації вивчення простої хімічної модифікації активної речовини дозволяє підвищити ефективність фармакотерапії, покращити її фармакокінетичні та фармакоеконімічні показники.

Явище *поліморфізму* (здатність активних речовин утворювати декілька кристалічних модифікацій, ідентичних у хімічному відношенні, але різних за кристалічною структурою та фізичними властивостями) має широке розповсюдження серед багатьох органічних речовин, особливо серед антибіотиків, гормонів, сульфаніламідів, похідних барбітурової та саліцилової кислот та ін. Так, рибофлавін та норсульфазол мають по 2, кортизон ацетат – 5, ацетилсаліцилова кислота – 6 поліморфних форм, які мають різну розчинність, стійкість до окиснення та деструктивних процесів. Відмінність активних речовин за фізичними властивостями впливає, у свою чергу, на швидкість і ступінь їх абсорбції, а також на стабільність ліків.

Дисперсність активних речовин, особливо мікронізованих, може впливати на швидкість їх розчинення, всмоктування, на ступінь прояву активності та токсичності. Тому при виробництві ліків у кожному конкретному випадку вихідна субстанція подрібнюється до такого ступеня, при якому забезпечується оптимальна лікувальна та мінімальна небажана побічна дія ліків. Наприклад, кальциферол здатний усмоктуватись і виявляти лікувальну дію тільки тоді, коли розмір його частинок менше 10 мкм, тоді як зменшення частинок еритроміцину призводить до зниження його протимікробної активності, а мікронізована форма порошку сульфаніаміду помітно збільшує небажану нефротоксичну дію.

На прояв терапевтичної активності фармацевтичного препарату впливають також *оптичні* та інші *властивості активної речовини*. Прикладом цього можуть бути синтоміцин і левоміцетин, які ідентичні в хімічному відношенні, що підтверджує й хімічний аналіз, але мають різну за силою ефективність, а L-ізомер пропіладреналіну має у 800 разів вищий бронхорозширювальний ефект, ніж його D-ізомер. Фармакологічна активність препарату визначається не тільки будовою, розміром (масою) та кількістю

активної субстанції, але й іншими її властивостями. Так, на всмоктування через ліпідний бар'єр впливає також *ступінь іонізації, коефіцієнт розподілу* речовини тощо.

Проте найбільш помітний вплив на ефективність ліків виявляють *допоміжні речовини*, які визначаються метою їх використання у виробництві ліків: створення певної фармацевтичної форми або терапевтичної системи, надання їм певних властивостей (терміну придатності, дії, консистенції тощо) або з метою оптимізації технологічних процесів (створення оболонки, покриття і т. ін.). Наукове обґрунтування раціонального використання допоміжних речовин має значення при розробленні складу будь-яких ліків, наприклад, з метою, пролонгування дії, стабільності тощо. Як своєрідний компонент ліків, вони можуть нерідко обумовлювати причину терапевтичної нееквівалентності, фармакокінетику та інші характеристики (технологічні, споживчі, економічні) фармацевтичних препаратів.

Біофармацевтичні дослідження висвітлили також медичну значимість *фармацевтичної форми* як основного «реалізатора» терапевтичного ефекту ліків, оптимальні умови для вивільнення та подальшого всмоктування активної речовини, оптимальну її дію, точність дозування, зовнішній вигляд, а також зручність зберігання, застосування фармацевтичного препарату і т. ін. Відомі випадки, коли тільки оптимальна фармацевтична форма забезпечує бажаний результат та дозволяє уникнути небажаної побічної дії ліків.

Біофармація вимагає також теоретичного обґрунтування *технологічних* (виробничих) *процесів* (ступінь чистоти, подрібнення, розчинення активної речовини, температурний режим, умови грануляції, таблетування маси тощо) при виробництві ліків. Так, наприклад, покриття таблеток чи гранул оболонками дозволяє уникнути подразливої дії ліків на слизову, захистити їх від деструктивного впливу різних чинників зовнішнього середовища або локалізувати місце дії, створити більш високу концентрацію в шлунку або кишечнику, що має певне значення при фармакотерапії.

Біофармацевтична концепція сприяла розвитку різних наукових біологічних напрямків, суттєво збагатила виробництво ліків новими теоретичними положеннями та ідеями, що дозволило отримувати таку фармацевтичну продукцію класичних (звичайних) ліків, що за якістю відповідає вимогам фармакотерапії сьогодення.

У 80-ті роки ХХ століття отримує новий поштовх до розвитку перспективний напрямок фармацевтичної технології – **біотехнологія**. В широкому розумінні – це напрямок науково-технічного прогресу з використанням біологічних процесів і біооб'єктів з метою цільового направлено впливу на природу в інтересах промислового отримання корисних продуктів для людини, наприклад, ліків, харчових та інших продуктів.

Розвиток біотехнологічного напрямку – це яскравий приклад поступового динамічного розвитку фармацевтичної технології минулого століття як науки, що ставить усе нові й нові завдання не тільки подальшого розвитку

теоретичних основ існуючих методів виготовлення фармацевтичної продукції, але й створення нових фармацевтичних субстанцій, препаратів і терапевтичних систем, інтеграції нових наукових розробок у виробництво ліків та медичну практику системи охорони здоров'я з метою покращання фармацевтичної допомоги.

Виникнення, становлення та розвиток біотехнології умовно можна поділити на такі періоди: емпіричний, етіологічний, біотехнічний і генотехнічний.

Емпіричний, або доісторичний період – найтриваліший, охоплює майже 8000 років, коли люди використовували ліки в тому вигляді, в якому вони зустрічалися в природі, або незначно використовували найпростіші методи обробки, наприклад, лікарської рослинної сировини. Однак не зважаючи на це, саме тоді були отримані оцет, вино (XII ст.), горілка (XVI ст.), абсолютний етанол (XVI ст.), кисломолочні продукти, медові алкогольні напої тощо.

Етіологічний період (друга половина XIX ст. – перші 30 років XX ст.) пов'язаний з дослідженнями французького ученого Луї Пастера (1822-1895) (розкрив природу бродіння, довів можливість життя в умовах відсутності кисню, створив наукові основи вакцинопрофілактики та вакцинотерапії, запропонував метод стерилізації (пастеризації і т. ін.) та розробками його учнів та послідовників Е. Дюкло, Е. Ру, І.І. Мечнікова та ін. У цей період була доведена індивідуальність мікробів, їх існування в чистих культурах і використана для бродіння, окислювальних процесів, отримання дріжджів, деяких продуктів обміну (метаболізму).

Біотехнічний період розвитку біотехнології розпочався в 1933 році з часів опублікування праці А. Клейвера та Л.Х.Ц. Перкіна «Методы изучения обмена веществ у плесневых грибов», яка дала поштовх розвитку промислового герметизованого обладнання та механізації біопроектів, створення умов виробництва антибіотиків (1936-1945). Майже за 40 років були вирішені основні завдання з конструювання, створення та впровадження в практику промислового обладнання (біореакторів) та проведення біопроектів у стерильних умовах.

Вважається, що *генотехнічний* період біотехнології розпочався в 1972 році, коли П. Берг (США) із співпрацівниками створили першу рекомбінантну молекулу дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Однак це було неможливо зробити без фундаментальної роботи Ф. Крика і Дж. Уотсона (1953) з установлення структури ДНК. Формування основ нового напрямку з розвитку біотехнології характеризується такими знаменними етапами:

У 1980 році стартує перше комерційне виробництво рекомбінантного людського інсуліну (на ринок надійшов у 1982 році).

У 1982 році розроблена рекомбінантна ДНК-вакцина для тварин.

У 1983 році була проведена полімеразна ланцюгова реакція, що стала початковою методикою медичної ДНК-діагностики, яка дозволяла визначати всі

хвороби та їх збудників.

У 1986 році побачив світ перший біотехнологічний препарат γ -інтерферон, який пізніше був з успіхом використаний для лікування раку.

Важливою віхою в розвитку біотехнології був проект «Геном людини», в дослідженнях якого було використано 100 тисяч генів людської ДНК з метою розроблення основ генної терапії. В 1997 році була клонована перша тварина (вівця Долі).

У 1999 році були культивовані людські стовбурові клітини в лабораторних умовах (почали використовуватись у медицині в 2003 році).

Майже одночасно з розвитком генотехнічного напрямку починається бурхливий розвиток фармакогенетики; визначаються сфери пріоритетного впровадження конкретних біотехнологічних розробок і, як наслідок, формуються основні напрямки розвитку біотехнології та використання її продукції.

Медична біотехнологія (виробництво фармацевтичної продукції для медичного призначення), до якої можна віднести також напрям *імунобіотехнології*, яка частково виробляє вакцини, імуноглобуліни крові, імуномодулятори, моноклональні антитіла та профілактичну лікувальну продукцію, однак більшість продукції за цим напрямком (ферменти, амінокислоти та ін.) використовується поза межами системи охорони здоров'я.

До фармацевтичної продукції, що належить до медичного призначення (діагностика, профілактика, лікування хвороб), належить також виробництво антибіотиків, деяких вітамінів, коферментів і ферментів, окремих мікробних полісахаридів і допоміжних речовин, що використовуються у виробництві фармацевтичних препаратів, амінокислот нуклеозидів тощо.

Перші кроки робить *космічна біотехнологія*, яка освоює специфічні неземні умови. Можна з певністю стверджувати, що космос створює не тільки великі труднощі, але й має великі переваги: це, перш за все, невагомість та відсутність стінок контейнерів, що суттєво змінює властивості рідин та перебіг фізико-хімічних процесів на яких базуються більшість біотехнологій.

Протягом останніх років здійснюються інтенсивні дослідження з нанотехнологій, що сприяє формуванню напрямку *нанобіотехнології*. Практичні розробки цього нового напрямку реалізуються в отриманні ліпосом, нанокапсул, наноплівок, наносфер, наносенсорів тощо. Біонаночастинки в інтервалі 0,1-100 нм при створенні нових нанофармацевтичних препаратів можуть виступати як переносники активних субстанцій або створення комплексів, що сприяє значному підвищенню ефективності фармакотерапії багатьох захворювань, а це водночас вимагає поглибленого вивчення впливу нанооб'єктів на фізіологічні процеси макроорганізму.

Інженерна ензимологія – напрямок біотехнології, що використовує каталітичну функцію ферментів або ферментні системи в ізольованому стані

або складі живих клітин з метою отримання відповідних цільових продуктів. Біооб'єктами служать ферменти, переважно іммобілізовані, що значно підвищує стабільність і пролонгує їх ферментативну активність.

Сьогодні біотехнологію можна вважати найбільш успішним напрямком фармацевтичної промисловості. У біологічні технології направляється найбільше інвестицій, що помітно збільшує номенклатуру біотехнологічних препаратів на світовому фармацевтичному ринку. Якщо в 2007 році FDA США схвалило 16 нових малих молекул і 2 біотехнологічних препарати, то в 2008 році було схвалено 20 нових молекулярних одиниць і 4 нових препарати. На цей час асортимент біотехнологічних препаратів надзвичайно широкий. Компанії все більше приділяють увагу розробкам у напрямку генетики з метою створення так званих малих молекул. Найбільш перспективними вважаються моноклональні антитіла. У 1998 році питома вага препаратів біологічного походження на фармацевтичному ринку складала лише 5%, а в 2010 році – 12%. На майбутнє об'єм збільшення реалізації біотехнологічних препаратів планується на рівні 14%, тоді як звичайних фармацевтичних препаратів – лише на рівні 5,4%.

Для розроблення нового біотехнологічного препарату компанії затрачують у середньому близько 10-15 років та понад 1 млрд. дол. США. Слід відмітити дуже складний процес тестування безпечності та ефективності біопрепаратів, які проходять той самий шлях лабораторних і клінічних досліджень та дозвільних процедур. При реєстрації враховуються їх реактогенність, імуногенність, клініко-епідеміологічна ефективність, біологічна та біотехнологічна специфічність та багато інших. З цих причин генеричні біопрепарати не можуть реєструватися за скороченою процедурою.

Отже, обидва напрямки розвитку фармацевтичної технології, які стартували на початку другої половини (біофармація) та наприкінці ХХ століття (біотехнологія), виявляють помітний вплив на теоретичне обґрунтування та практичне вдосконалення технологічних процесів виробництва звичайних і біотехнологічних препаратів.

Слід наголосити, що тільки біотехнологія відкрила перед фармацевтичною промисловістю можливість виробляти антибіотики, низку незамінних амінокислот, окремі вітаміни, ферменти, антиферменти, гормони, інгібітори гормонів, окремі кровозамісники, імуногени, біорадіопротектори, імуномодулятори, імунодіагностикуми, біосенсиори та багато інших. При виробництві ліків біотехнології успішно конкурують з тонкими хімічними технологіями, використовуються на всьому технологічному ланцюгу (наприклад, синтезі вітаміну В₁₂) або на окремих виробничих етапах.

Сучасну біотехнологію часто характеризують як біологію на основі *генетичної інженерії* (уміння використовувати знання, методи і техніку фізико-хімічної біології та молекулярної генетики з метою конструювання організмів із заданою спадкоємністю або вміння реалізовувати гено-інженерне завдання – отримувати рекомбінантну ДНК (рДНК) з наступним включенням її в

реципієнтну клітину або здійснювати перенесення цілих хромосом від клітин-донорів до клітин-реципієнтів). Проте ця проблема вимагає окремого розгляду.

Література

1. Биотехнология. В 8-и кн. Книга 1. Проблемы и перспективы / Егоров Н.С., Олексин А.В., Самуилов В.Д. – М.: Высшая школа, 1987.
2. Биотехнология. В 8-и кн. Книга 6. Микробиологическое производство биологических веществ и препаратов / Под ред. Н.С. Егорова и В.Д. Самуилова. – М.: Высшая школа, 1987.
3. Биотехнология: введение в специальность / Ю.А. Кошелев, В.В. Россихин, Г.С. Башура и др. – Бийск: ЗАО Алтайвитамины, 2005. – 240 с.
4. Гандель В.Г., Ажгихин И.С., Печеников В.М. Избранные очерки современной теории и практики производства лекарств. – Пермь: Кн. изд-во, 1975. – 284 с.
5. Допоміжні речовини в технології ліків: вплив на технологічні, споживчі, економічні характеристики і терапевтичну ефективність / За ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2010. – 600 с.
6. Елинов Н.П. Основы биотехнологии. – СПб.: ИФ Наука, 1995.
7. Розенфельд Л.Г., Москаленко В.Ф., Чекман І.С., Мовчан Б.О. Нанотехнології, наномедицина: перспективи наукових досліджень та впровадження її результатів у медичну практику / Укр. мед. часопис, 2008. – № 5. – С. 63-68.
8. Сассон А. Биотехнология: свершение и надежды: Пер. с англ. – М.: Мир, 1987. – 411 с.
9. Тенцова А.И., Ажгихин И.С. Лекарственная форма и терапевтическая эффективность лекарств. – М.: Медицина, 1974. – 336 с.
10. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради чл.-кор. НАН України, проф. В.П. Черних. – 2-е вид. – К.: МОРІОН, 2010. – 1632 с.
11. Фармацевтичні та медико-біологічні аспекти ліків / За ред. проф. І.М. Перцева. – Вінниця: Нова книга, 2007. – 728 с.
12. Фармацевтическая технология / Под ред. В.Ы. Погорелова. – Ростов н/Д: Феникс, 2002. – 544 с.
13. Шабаева А. Биофармация сквозь призму рыночных реалий // Еженедельник АПТЕКА. – 2010. – № 13. – С. 21.
14. Zathurecky L., Janku I., Chalabala M., Modr Z. Biofarmacia a farmakokinetika. – Vydavatel'stvo osveta, 1980. – 389 с.

І.М. Перцев, заслужений професор НФаУ,
О.А. Рубан, д-р фармац. наук, зав. каф.
заводської технології ліків Національного
фармацевтичного університету
тел./факс (0572) 67-93-74; (050) 230-83-41