

УДК 57.08:611:615.2/3

**ПЕРСПЕКТИВЫ И ПУТИ РАЗВИТИЯ ПРОИЗВОДСТВА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В УКРАИНЕ****Стрельников Л. С., Стрилец О. П., Щербак Е. В., Чикиткина В. В., Долгова Т. А.****Национальный фармацевтический университет, г. Харьков****Email: biotech@ukrfa.kharkov.ua**

В последние десятилетия биотехнология превратилась в определяющую современный научно-технический прогресс отрасль знаний. Биотехнология в целом представляет собой систему приемов направленного использования процессов жизнедеятельности организмов и клеток для получения промышленным способом ценных продуктов, в том числе и лекарственных средств. О важной роли биотехнологии свидетельствуют постоянно увеличивающийся объем биотехнологического сектора мирового рынка. В 2005 г. указанный объем составил 105,6 млрд. долл. США, а темпы роста биотехнологической индустрии в течение последних четырех лет постоянно растут со скоростью от 9% до 22% в год.

Большая роль в структуре мирового биотехнологического сектора отведена производству фармацевтических препаратов. Так по итогам 2005 года, общемировой объем продаж фармацевтических препаратов вырос на 7%, составив 602 млрд. долл. США, при этом продажи биотехнологических лекарственных средств (ЛС) выросли на 17% и составили 52 млрд. долл. США [1]. В первую очередь это связано с имеющимися существенными преимуществами средств, созданных на основе биотехнологий по сравнению с традиционными лекарственными средствами. Наиболее крупный сегмент рынка биотехнологических препаратов – это антибиотики различного назначения (для лечения заболеваний человека и животных, а также для кормовых добавок и премиксов). Далее идут витамины, ферменты, вакцины, а также продукты «новейшей биотехнологии» - генно-инженерные лекарственные препараты, диагностикумы и вакцины нового поколения [2, 3].

Особенно наглядно преимущества биотехнологических ЛС можно проиллюстрировать на примере препаратов на основе белков человека. В терапии многих наследственных и инфекционных заболеваний применяют интерфероны, интерлейкины, соматотропин и другие, производство которых является довольно сложным, трудоемким и дорогостоящим процессом [4, 5, 6]. При лечении больных такими средствами наблюдаются побочные эффекты, чаще всего выраженные в форме аллергических реакций [7]. Кроме того, использование биологических тканей животных и человека в качестве сырья для изготовления белковых препаратов несет в себе потенциальную угрозу загрязнения вирусными частицами или прионами, которые могут не элиминироваться во время процедуры экстракции терапевтического белка [8].

С появлением технологии рекомбинантных ДНК и развитием фармацевтической биотехнологии стал возможным выпуск генно-инженерных лекарственных препаратов, воспроизводящих белки, выделяемые ранее из тканей животных и человека. Это дало возможность получать многие из них в количествах, достаточных для их эффективного применения в клинике [9]. Благодаря успешному использованию рекомбинантных технологий пациентам стали доступны белковые ЛС с улучшенным профилем безопасности, а такие препараты белков, как: инсулин, получаемый из поджелудочной железы свиней и крупного рогатого скота или гормон роста, получаемый из передней доли гипофиза человека, были изъяты из фармацевтического рынка США полностью [8].

На рынке генно-инженерных лекарственных препаратов самым крупным является производство генно-инженерного инсулина; лидерами продаж в течение последних трех лет являются средства гормональной природы - препараты рекомбинантного эритропоэтина. Его различные модификации применяют при лечении анемии, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [10]. Значительную долю рынка генно-

инженерных ЛС занимают также рекомбинантные  $\alpha$ -,  $\beta$ - и  $\gamma$ -интерфероны, эффективные при лечении опухолей, болезней крови и вирусных инфекций [11].

К продуктам «новейшей биотехнологии» следует также отнести моноклональные антитела, нашедшие применение, как в иммунодиагностике, так и в терапии рака и других заболеваний. Препараты на основе моноклональных антител используют также и для предотвращения реакции отторжения трансплантатов [12].

Весьма привлекательной выглядит перспектива применения в качестве терапевтических средств рекомбинантных специфических антител. Их можно использовать для нейтрализации токсинов, борьбы с бактериями, вирусами, для лечения раковых заболеваний. К сожалению, несмотря на многообещающие возможности, подобные антитела довольно редко применялись для профилактики и лечения болезней. И лишь в последнее время, с разработкой более тонких методов технологии рекомбинантных ДНК и получения моноклональных антител, с расшифровкой молекулярной структуры и функций иммуноглобулинов, интерес к применению рекомбинантных специфических антител в терапии различных заболеваний вновь возрастает [13].

Одним из перспективных направлений разработки новых биопрепаратов является создание пробиотиков, содержащих живые микробные клетки. Во всем мире они применяются и как профилактические, и как лечебные средства [14, 15, 16]. Давно уже доказана профилактическая ценность пробиотиков. Так, в развитых странах с высоким уровнем заботы о здоровье населения (Швеция, Великобритания, Франция, США) штаммы полезных микроорганизмов добавляют в продукты питания, а также рекомендованы обязательные курсы бифидопробиотики беременным, новорожденным и группам повышенного риска, в том числе детям до семи лет [17].

Еще одной ведущей группой среди разрабатываемых биотехнологических средств являются вакцины. Несмотря на то, что человечество имеет в своем распоряжении более 100 вакцин в разных формах, интерес к данной группе препаратов не только не снижается, но и имеет тенденцию к повышению [18]. Это обусловлено, во-первых, отсутствием до настоящего времени высокоэффективных вакцин для предупреждения СПИДа, туберкулеза, малярии и др. заболеваний и, во-вторых, установлением роли патогенных микроорганизмов в развитии тех заболеваний, которые ранее не считали инфекционными. Например, гастриты, пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с *H. pylori*, злокачественные новообразования печени (вирусы гепатита В и С) [19].

Благодаря современным достижениям биотехнологии появилась возможность создания генно-инженерных вакцин, первой среди которых стала вакцина против гепатита В («Engerix B», «HB-VAX II», «Envax-B»), представляющая собой белок поверхностного антигена вируса гепатита В, выращенный в клетках хлебных дрожжей. Вакцина характеризуется высокой иммунологической и эпидемиологической эффективностью, приводит к созданию протективного иммунитета у 90-95% привитых, в связи с чем в 2000 году вакцинация против гепатита В включена в календарь профилактических прививок в Украине (Приказ МЗ Украины № 276 от 31.10.2000).

Одним из самых опасных инфекционных заболеваний человека в мире на сегодняшний день является СПИД. Поэтому пристальное внимание специалистов привлечено к созданию новых более эффективных препаратов для его профилактики и лечения [20]. В последние годы разработаны теоретические основы создания вакцин против СПИДа [9, 21]. Сейчас разрабатываются несколько типов экспериментальных вакцин:

- Вакцина субъединичная – структурная часть вируса иммунодефицита человека, аналогичная компонентам внешней поверхности оболочки вируса, белкам gp160 или gp120, полученная с помощью генной инженерии;

- Вакцина векторная – живая бактерия или вирус с низкой вирулентностью (вектор), способные синтезировать один или несколько белков вируса СПИДа;
- Комбинированная вакцина – состоит из вакцины рекомбинантного вектора и вакцины субъединичной – для оказания первой помощи ВИЧ-инфицированным;
- ДНК-вакцина – вакцина, содержащая ДНК, кодирующую белки ВИЧ;
- Пептидная вакцина – с помощью методов пептидного синтеза синтезируются пептиды, аналогичные антигенными детерминантам белков ВИЧ, способные стимулировать формирование в организме ВИЧ-специфического иммунитета.

В настоящее время существует несколько вакцинальных препаратов против СПИДа, которые в настоящее время проходят доклинические и клинические испытания:

- Профилактическая вакцина «Aidsvax», которая содержит синтезированный белок, содержащий антигенные детерминанты ВИЧ (VaxGen Inc). Это единственное в мире лекарственное средство из этой группы, которое проходит III фазу клинических испытаний;
- Лекарственная вакцина «Мет-энкефалин» компании «Векторные Медицинские технологии» (Vector Medical Technologies Inc.);
- Вакцина, состоящая из очищенных белков вируса ВИЧ и нового иммуностимулятора (GlaxoSmithKline). Этот препарат апробирован на животных (обезьянах) и начинаются клинические испытания на людях.

Разработка новых методов профилактики и лечения многих заболеваний человека, несомненно, внесет огромный вклад в рост благосостояния и повышение качества жизни людей XXI века. Современные достижения биотехнологии, а также огромный фактический материал, полученный в ходе проведения программы «Геном человека» дают возможность вплотную приблизиться к «индивидуализированной» медицине, позволяющей подбирать оптимальный режим фармакотерапии для каждого отдельно взятого пациента [22].

Важным аспектом разработки и применения биотехнологических препаратов является безопасность. Их максимальный профиль безопасности достигается более жестким контролем вновь созданных лекарственных средств по сравнению с препаратами, полученными традиционными методами [9]. Строгий контроль распространяется и на производство препаратов-биоаналогов. Согласно регуляторным нормам Европейского агентства лекарственных средств, каждый новый воспроизведенный биотехнологический препарат лицензируется так же, как и оригинальный [8].

При этом нельзя забывать, что, несмотря на новейшие достижения в области медицины и фармации, так называемые «старые» заболевания, например туберкулез, дают о себе знать вновь, в связи со многими причинами, в частности, с ослаблением профилактических мер и появлением резистентных штаммов. Поэтому, мировой рынок биотехнологической фарминдустрии связан не только с выпуском новых препаратов, но и включает большие возможности модификации методами генетической и клеточной инженерии традиционных биотехнологий с целью получения эффективных лекарственных веществ и препаратов [23].

Лидером в биотехнологической фарминдустрии в настоящее время являются США, на долю которых приходится почти 50% продукции на мировом рынке. В последние годы на второе место по количеству биотехнологических компаний вышла Канада. Факторами «канадского успеха» в сфере биотехнологии послужили большое число университетов в стране, наличие высококвалифицированной рабочей силы, а также государственная политика, поддерживающая биотехнологическую индустрию. Разработка лекарственных

средств с использованием методов современной биотехнологии активно ведется в Японии, отдельных странах западной Европы, таких как Великобритания, Франция и Германия [24].

В Украине развитие современных биотехнологий и применение их в фармации только начинается, хотя традиционные биотехнологии используются в производстве лекарственных препаратов более 20 лет. В настоящее время из 418 обязательных иммунобиотехнологических препаратов отечественные предприятия вырабатывают лишь около 40 (9%), а из 62 препаратов микробного происхождения, относящихся к первоочередным лекарственным средствам, производят только 10-12 наименований (19%).

Структура фармацевтического биотехнологического рынка Украины отличается от структуры мирового рынка. Так, наиболее крупными сегментами рынка у нас являются препараты пробиотки, вакцины и сыворотки. Далее идут белки крови, антибиотики, ферменты и потом генно-инженерные препараты.

Сегодня на украинском рынке лекарственных средств преобладают импортные пробиотики. Иностранные фирмы занимают свыше 70% нашего фармацевтического рынка в этой области. И только около 20 - 30 % его остается на долю украинского производителя. Из-за такого положения дел на своем рынке лекарственных средств Украина теряет около 3,5 млн. долларов в год. В то же время некоторые медицинские работники считают, что при лечении зарубежными препаратами можно и не достичь того эффекта, который могли бы получить, при использовании наших «родных» штаммов микроорганизмов.

На сегодняшний день пробиотики в Украине производят такие предприятия как ЗАО «Биофарма» (Киев), ЗАО «Биолек» и ЗАО «Лекхим» (Харьков), ОАО «Днепрофарм» (Днепропетровск) и некоторые другие.

Новым направлением в разработке пробиотических средств стало создание мультипробиотиков («Симбитер» и др.), то есть многокомпонентных пробиотиков с широким спектром биотерапевтической активности, приоритет создания которых принадлежит Украине.

К перспективным направлениям разработки новых биопрепаратов относится создание пробиотиков на основе микроорганизмов с заданными свойствами, полученными методами генетической инженерии. Первый такой пробиотик «Субалин», наряду с высокой антибактериальной активностью в отношении широкого спектра болезнетворных микроорганизмов, характеризуется и антивирусными свойствами. Этот препарат разработан в Институте микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины совместно с НПО «Вектор» (Россия) и в настоящее время проходит с успехом клинические испытания.

Среди генно-инженерных препаратов, выпускаемых в Украине можно выделить «Лаферон» (НПК ФармБиотек) и «Хумодар РБ» (Индар). Эти препараты, получают на основе микробиологического синтеза рекомбинантных штаммов *E.coli*. Необходимо обратить внимание, что «Лаферон» это первый и единственный интерферон, созданный в Украине с этапа научных разработок.

Для усиления в нашей стране биотехнологического сектора фармацевтической промышленности существует ряд благоприятных предпосылок. Украина принадлежит к числу стран с высоким научным потенциалом и развитой фарминдустрией. Медицинские и фармацевтические научно-исследовательские учреждения Украины известны своими достижениями в области разработки лекарственных средств и биотехнологических продуктов. В стране работает 13 НИИ НАН Украины, в том числе: микробиологии и вирусологии, клеточной биологии и генетической инженерии, проблем криобиологии и криомедицины; 8 НИИ МОЗ Украины, среди которых институт микробиологии и иммунологии; 5 НИИ АМН Украины, в том числе: фармакологии и токсикологии, геронтологии и др. На Украине достаточно большое количество предприятий выпускает фармацевтическую биотехнологическую продукцию: «Энзим» (Ладыжин), «Днепрофарм» (Днепропетровск), «Биолек» (Харьков), НПК «Фармбиотек» (Киев), «Биостимулятор» (Одесса), «Индар» (Киев), «Биофарма» (Киев). Ведущими среди них являются «Индар» (Киев), который

специализируется на выпуске инсулинов, «Биолек» ( Харьков) и «Биофарма» (Киев), которые выпускают препараты-нормобиотки, белки крови человека, вакцины и сыворотки, для профилактики и лечения многих заболеваний, а также различные диагностикумы.

Подытоживая, необходимо отметить, что биотехнологическое производство представляет собой наукоемкую отрасль. В сфере биотехнологии, как ни в одной другой сфере современной науки, фундаментальные исследования тесно связаны с сопутствующими им прикладными разработками. Уже сейчас интервал между разработкой биотехнологического продукта и внедрением его в производство значительно сузился и в ближайшие годы эта тенденция будет сохраняться. При этом возрастает потребность в квалифицированных кадрах.

Учитывая вышеизложенное, есть основания полагать, что в ближайшие годы разработка ЛС на основе биотехнологий станет ведущим направлением в фарминдустрии Украины, а способствовать этому будет рациональное использование научно-технического потенциала страны и своевременное включение в процесс развития биотехнологической отрасли современной системы образования.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Инвестиции и биотехнологии: неоправданный риск или ставка на фаворита? //K2Капитал ( www/k2kapital.com) от 14.09.2006.
2. Barany F. Single-nucleotide genetic disease detection using cloned thermostable ligase // Proc. 1991 Miami Bio. Technol. Winter Symp. – 1991. – V1. – P. 88.
3. Кетлинский С. А. Перспективы клинического применения рекомбинантных цитокинов // Вестник РАМН. – 1993. - №2. – С. 11-18.
4. Дранник Г. Н. Иммунотропные препараты: классификация и применение // Харьковский медицинский журнал. – 1997. - №4. – С. 69-73.
5. Козлов В. К., Лебедев М. Ф., Егорова В. Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием «Ронколейкина» рекомбинантного ИЛ-2 человека // Тетра Medica. – 2001. - №2 – С. 12-14.
6. Биотехнология лекарственных препаратов./ Под ред. Быкова В. А. // М. – 1991. – 303 с.
7. Дранник Г. Н., Гриневич Ю. А., Дзизик Г. М. Иммунотропные препараты. – К.: Здоров'я. – 1994. – 288 с.
8. Маргитич В. Научные и регуляторные аспекты обращения ЛС в расширенной Европе в свете 16-й ежегодной европейской конференции DIA // Ежедневник «Аптека» - 2004. - №27(448).
9. Глик Б. Пастернак Дж. Молекулярная биотехнология. Принципы и применение. Пер. с англ. – М.: Мир, 2002. – 589 с.
10. Grace E. S. Biotechnology Unzipped: Promises and Realities // Trifolium Press. Inc. Toronto. Canada, 1997.
11. Спивак Н. Я., Лазаренко Л. Н., Михайленко Н. О. Интерферон и система мононуклеарных фагоцитов – Киев: Фитосоциоцентр, 2002. – 164 с.
12. Harris W. J. Humanizing monoclonal antibodies for in vivo use // Animal Cell Biotechnology/ - 1994. – V6. – P. 259 – 279.
13. Chester K. A., Hawkins R. E. Clinical issues in antibody design. // Trends Biotechnology. – 1995. – V13. – P. 294 – 300.
14. Коршунов В.М., Ефимов Б.А., Пикина А.П. Характеристика биологических препаратов и пищевых добавок для функционального питания и коррекции микрофлоры кишечника// Журнал микробиологии. – 2000. -№3. – С.86-91.

15. Hunter J.O., Madden J.A. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics // Br. J. Nutr. – 2002. - 88.- P. 67-72.
16. Reid G. Probiotics for urogenital health. //Nutr. Clin. Care. – 2002. -5. – P.3-8.
17. Tannock G.W. Probiotics. A Critical Review. //Horizon Sci. Press, Norfolk, England. – 1999.
18. Massignani V., Lattanzi M., Rappuoli R. The value of vaccines.// Vaccine. - 2003. – 21. - S110–S113.
19. Giudice G. Vaccination strategies. An overview. // Vaccine. - 2003. – 21. -. S83–S88.
20. Capon D. J. et al. Designing CD4 immunoadhesius for AIDS therapy // Nature. – 1989. – V 337. – P. 525 – 530.
21. Кржечковская В.В. Лекарственные средства и иммунная система. Вакцины – Ростов н/Д: Феникс, 2006. – 285с.
22. Маргитич В. Научные и регуляторные аспекты обращения ЛС в расширенной Европе в свете 16-й ежегодной европейской конференции DIA // Ежедневник «Аптека» - 2004. - №26(447).
23. Protective immunity against tuberculosis induced by vaccination with major extracellular proteins of Mycobacterium tuberculosis / Horwitz M. A., Lee B. E., Dillon B. J., Harth G. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1995. – 92. – P. 1530 – 1534.
24. Berger S. L., Kimmel A. R. Methods in Enzymology. Guide to Molecular Cloning Techniques. // Academic Press, London, United Kingdom, 1987.

**УДК 57.08:611:615.2/3**

**ПЕРСПЕКТИВИ ТА ШЛЯХИ РОЗВИТКУ ВИРОБНИЦТВА БІОТЕХНОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ НА УКРАЇНІ**

**Стрельников Л. С., Стрелец О. П., Щербак О. В., Чикиткина В. В., Долгова Т. А.**

**Національний фармацевтичний університет, м. Харків**

У статті наведено сучасний стан та основні перспективи розвитку як світової так і української фармацевтичної біотехнології. Обговорюються перспективи використання методів сучасної біотехнології для розробки и отримання лікарських препаратів. Перевагою таких засобів є доступні ціни та відсутність побічних ефектів при їх застосуванні.

**УДК 57.08:611:615.2/3**

**ПЕРСПЕКТИВЫ И ПУТИ РАЗВИТИЯ ПРОИЗВОДСТВА БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В УКРАИНЕ**

**Стрельников Л. С., Стрелец О. П., Щербак Е. В., Чикиткина В. В., Долгова Т. А.**

**Национальный фармацевтический университет, г. Харьков**

В статье показано современное состояние и основные перспективы развития как мировой так и украинской фармацевтической биотехнологии. Обсуждаются перспективы использования методов современной биотехнологии для разработки и получения лекарственных препаратов. Достоинством таких препаратов являются доступные цены и отсутствие побочных эффектов при их использовании.

**УДК 57.08:611:615.2/3**

**PERSPECTIVES AND DEVELOPMENT PRODUCTION OF BIOTECHNOLOGICAL DRUGS IN UKRAINE**

**Strelnikov L.S., Strilets O.P., Shcherbak E.V., Chicitkina V.V., Dolgova T.A.**

**National University of Pharmacy, Kharkiv**

This article presentation the modern situation and perspectives of pharmaceutical biotechnology in the world and the Ukraine. In the article are discussion perspectives applications of biotechnology methods for production the drugs. Advantage these preparations are low cost and don't have any side-effect.