



Фармацевтическая микробиология – прикладная, профессионально ориентированная дисциплина, интегрирующая сведения общей микробиологии и ее прикладных направлений (медицинской, санитарной, промышленной микробиологии) для применения в сфере разработки, исследования, производства и контроля качества фармацевтических препаратов.

Фармацевтическая микробиология как новое направление в микробиологии появляется в начале 70-х годов XX века.

Предпосылки возникновения фармацевтической микробиологии – фактическое доказательство возможности инфицирования потребителей препаратами, загрязненными патогенными микроорганизмами.



Фармация - комплекс научно-практических дисциплин, изучающих проблемы разработки, изготовления, исследования, безопасности, стандартизации, хранения, отпуска и маркетинга лекарственных средств, а также поиска природных источников лекарственных субстанций.

Слово «Фармация» (от егип. «Фармаки») - «дарующий исцеление».

Слово «Фармакон» (греч.) - «лекарство».

Впоследствии это слово перешло во все другие языки. Поэтому все понятия, имеющие отношение к изготовлению и продаже лекарств, во всех языках имеют общий корень «фармо» или «фармако».

Специалисты в области фармации называются *фармацевтами* (среднее специальное образование) и *провизорами* (высшее образование).

Фармацевтика — часть фармации, связанная непосредственно с проблемами производственно-технологического процесса получения лекарственных средств и фармацевтических субстанций.

Термины «Фармация» и «Фармацевтика» не являются синонимами: фармацевтика является частью фармации.

История возникновения фармации и фармацевтики

«Фармацию» и «фармацевтику» можно рассматривать, как разные исторические этапы, два разных подхода к изготовлению лекарственных средств.

Фармация: традиционный, веками применяемый метод - малопродуктивный ручной труд в тиши «фармации» (аптеки) по приготовлению и отпуску ограниченного количества доз лекарства для небольшого круга больных.

Недостаток таких лекарств: недостаточная стандартность, крайне ограниченный срок годности, нередкие нежелательные побочные реакции у больных.

Фармацевтика: новый, технологический этап развития фармации, более современный метод производства лекарств и лекарственных веществ.

Зарождение фармацевтики - в начале XIX века, когда впервые (в США) началось массовое стандартизованное, высокопроизводительное и экономически более выгодное промышленное производство лекарственных средств на предприятиях фармацевтической отрасли.

Фармацевтическая промышленность - отрасль промышленности, связанная с исследованием, разработкой, массовым производством и реализацией фармацевтических субстанций и лекарственных средств.

Современная фармацевтическая промышленность – одна из успешно развивающихся отраслей индустрии и важная составная часть системы здравоохранения во всем мире; она включает в себя многочисленные государственные и частные организации, которые проводят исследования, осуществляют разработку, производят и продают медикаменты.

Беларуси

Задача фармацевтической отрасли – обеспечение потребителей качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами.

Основные задачи микробиологии в процессе фармацевтического производства:

- Разработка методов контроля качества и проведение микробиологического контроля качества фармацевтической продукции (стерильность, микробиологическая чистота сырья и нестерильных лекарственных средств, количественное определение действующих веществ микробиологическим методом);
- Выявление микроорганизмов-контаминантов производственных условий и разработка эффективных методов предотвращения попадания посторонней микробиоты в производственные условия;

- Мониторинг производственной среды;
- **Участие в технологическом процессе получения фармацевтических субстанций с использованием процессов микробного синтеза и современных биотехнологических подходов и методов;**
- Контроль за соблюдением правил производственной гигиены.

Предмет фармацевтической микробиологии:

- микроорганизмы – контаминанты фармацевтической продукции и фармацевтического производства в целом;
- микроорганизмы, используемые для разработки методов контроля качества фармацевтической продукции;
- микроорганизмы – продуценты биологически активных веществ – основы фармацевтических субстанций.

История развития фармацевтической микробиологии. Состояние фармацевтического производства в мире

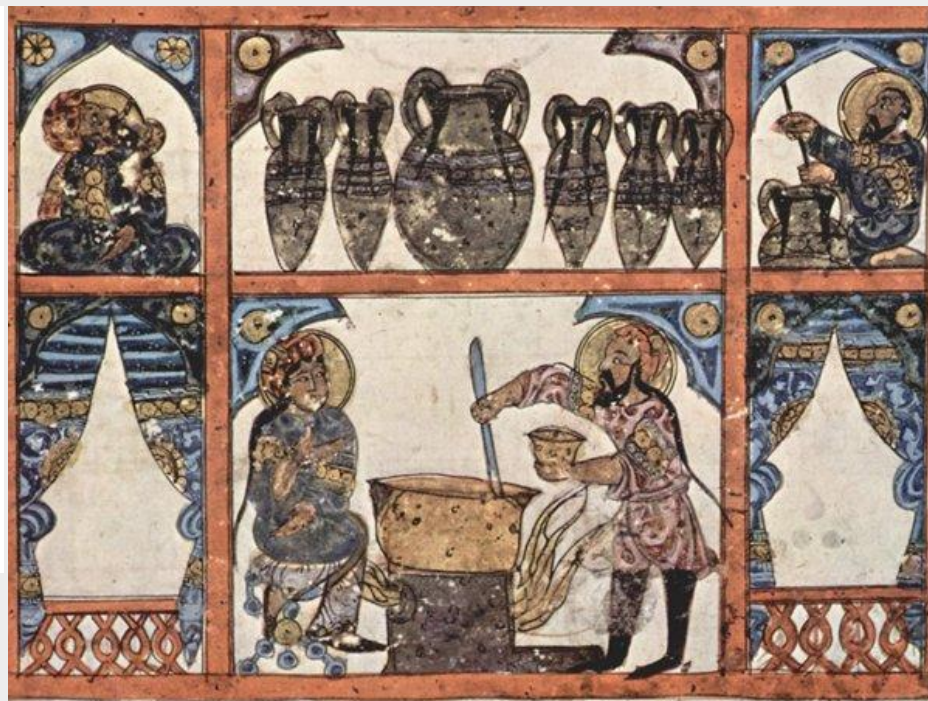


After Marten van Cleef) 1574

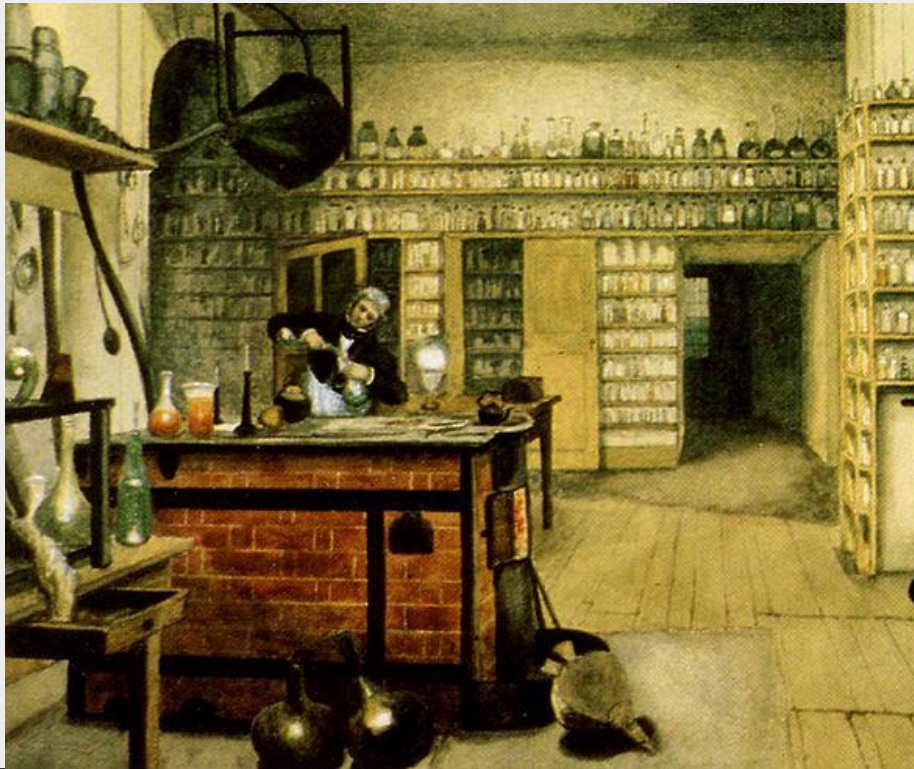
Первое упоминание о приготовлении лекарств - Гипократ (400 лет до н.э.) – *apotheca* – место хранения.



- **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.



Дальнейшее развитие фармацевтического производства связано с развитием технологий, знаний в области микробиологии, биохимии, генетики и молекулярной биологии, а также с возникновением новых опасных заболеваний



- 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 рецептурные и безрецептурные лекарства.

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 широкое применение.

Одновременно усиливалось государственное регулирование: ограничение финансовых связей 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 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 бурного роста ее 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.

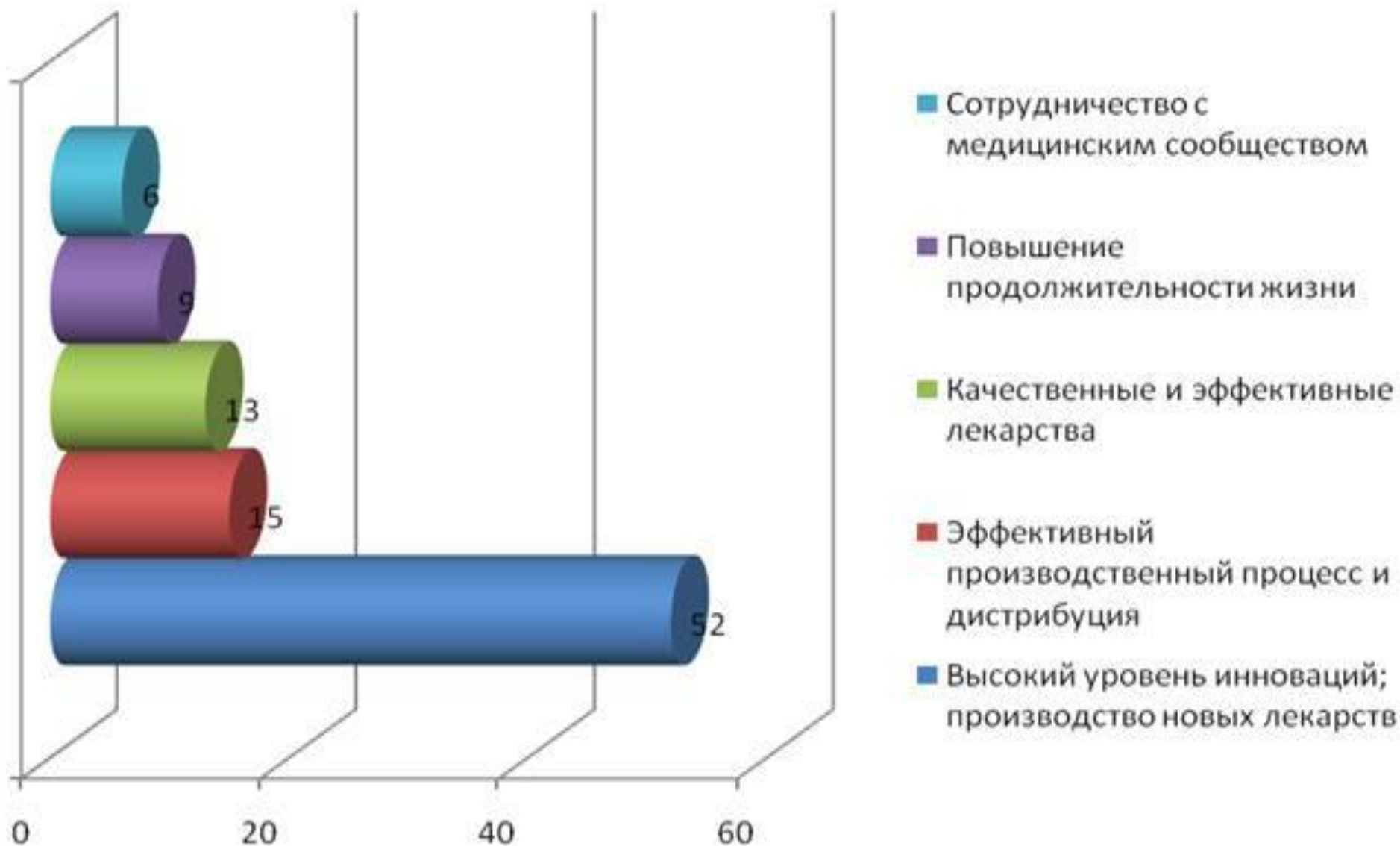
- 1990-е годы - рост контрактов с **исследовательскими организациями** на проведение клинических испытаний и базовых исследований и разработок.
- В США с принятием в 1997 году нового законодательства, либерализующего требования к рискам. Появилось новое поколение антидепрессантов, включая наиболее популярный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

- В 2019 году общий объем мирового фармацевтического рынка оценивался в 720 млрд долл., из которых почти 50% приходилось на США.
- Фармацевтическая промышленность остается одной из самых прибыльных отраслей, с рентабельностью продаж на уровне **19%**.
- Самым продаваемым в мире лекарством являются таблетки «против холестерина» Липитор компании Pfizer, годовой объем продаж которых составил в 2019 году 18 млрд долл., более чем вдвое превышая объем продаж ближайших конкурентов – Плавикса, сердечно-сосудистого средства компании Bristol-Myers Squibb, и антиастматического препарата Адвер компании GlaxoSmithKline.

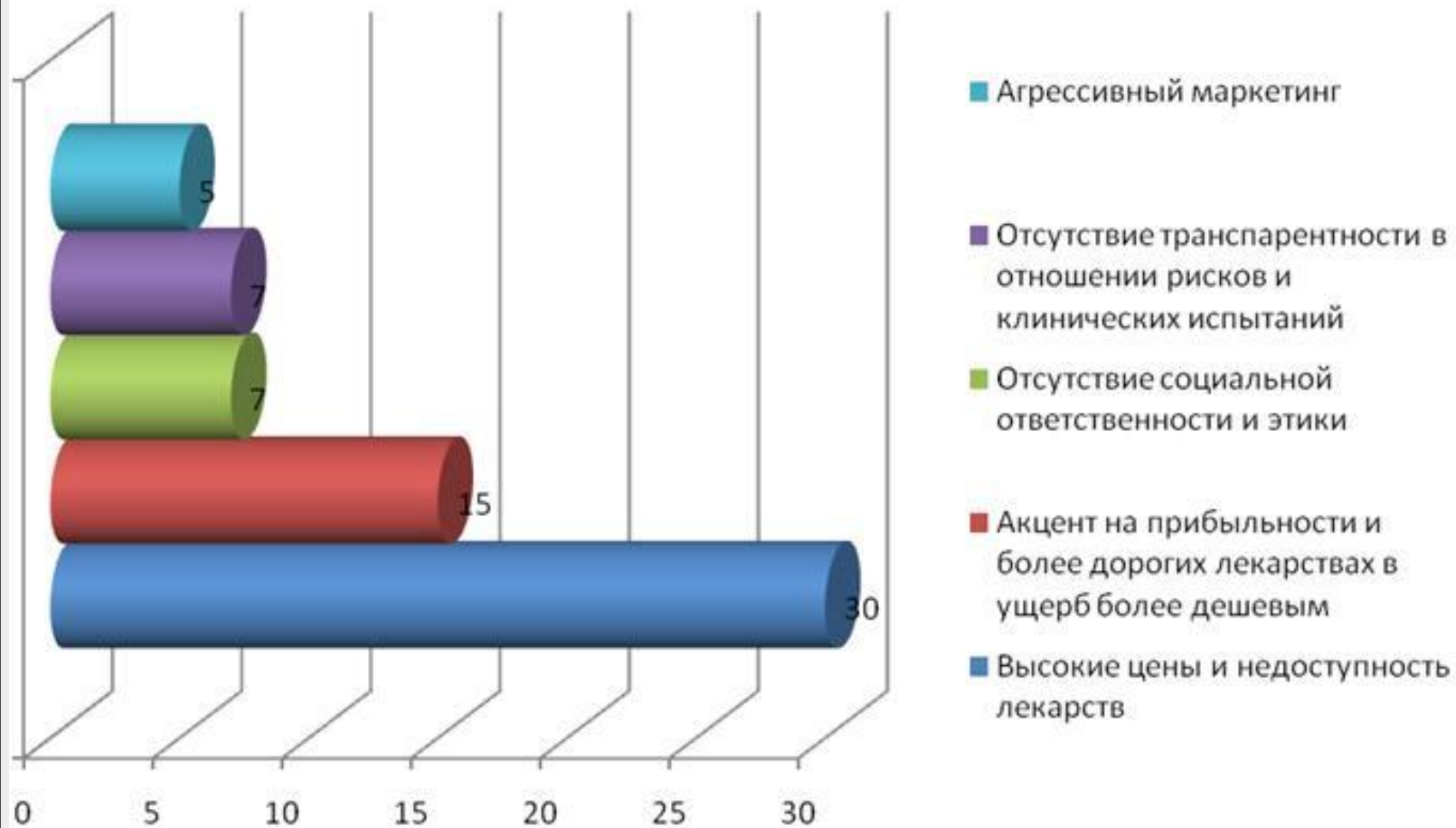
- В табл. 1 приводятся данные по крупнейшим глобальным фармацевтическим и биотехнологическим компаниям (Big Pharma с объемом продаж около 500 млрд долл. и затратами на НИОКР свыше 70 млрд долл.).

	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

Важнейшие положительные характеристики фармацевтической промышленности, % опрошенных



Важнейшие негативные характеристики фармацевтической промышленности, % опрошенных

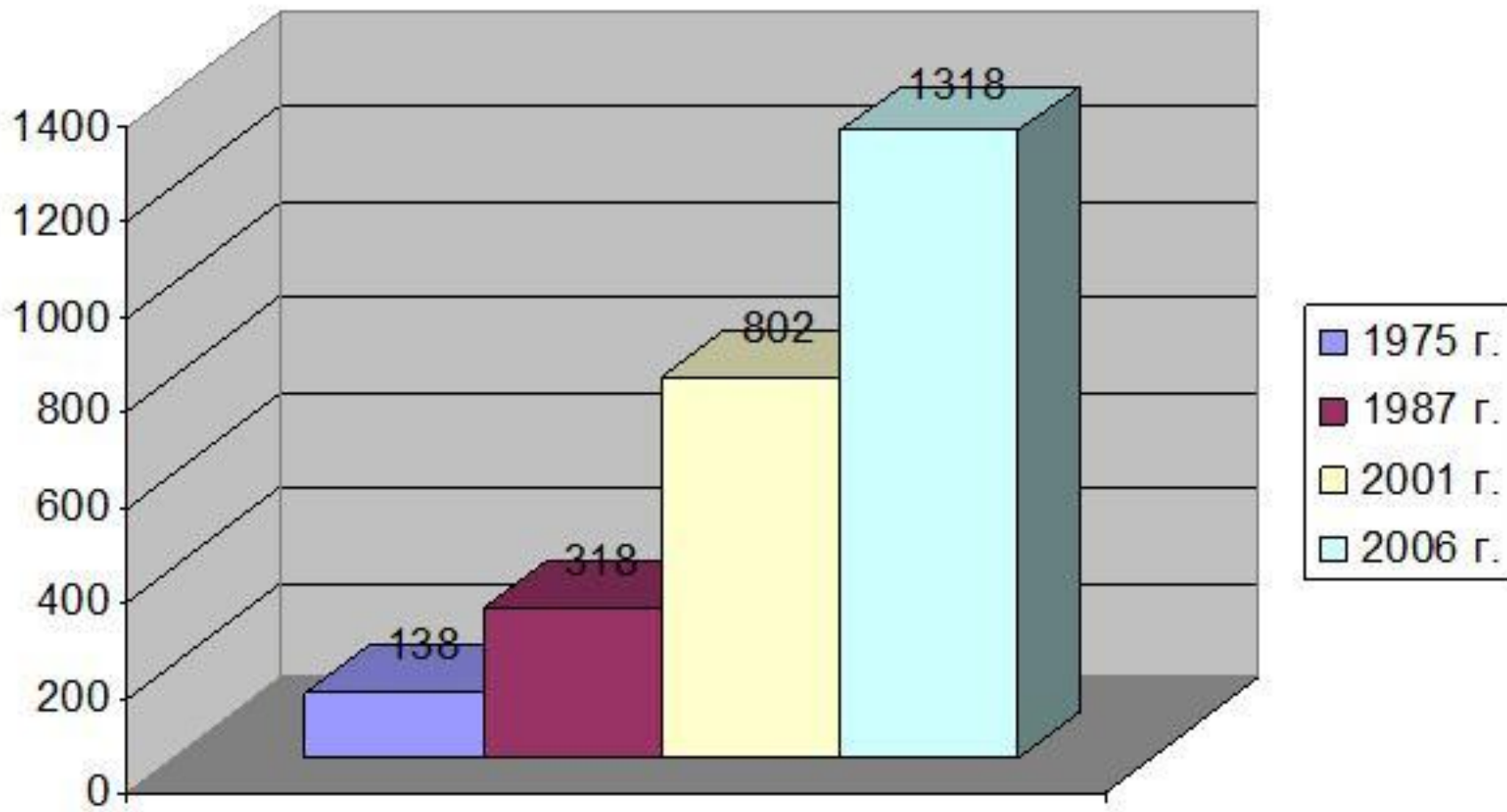


Ключевой вклад фармацевтической микробиологии в прогресс медицины связан с **превращением фундаментальных исследований в инновационные лекарственные средства**, ставшие доступными населению и пациентам.

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 12-15 лет

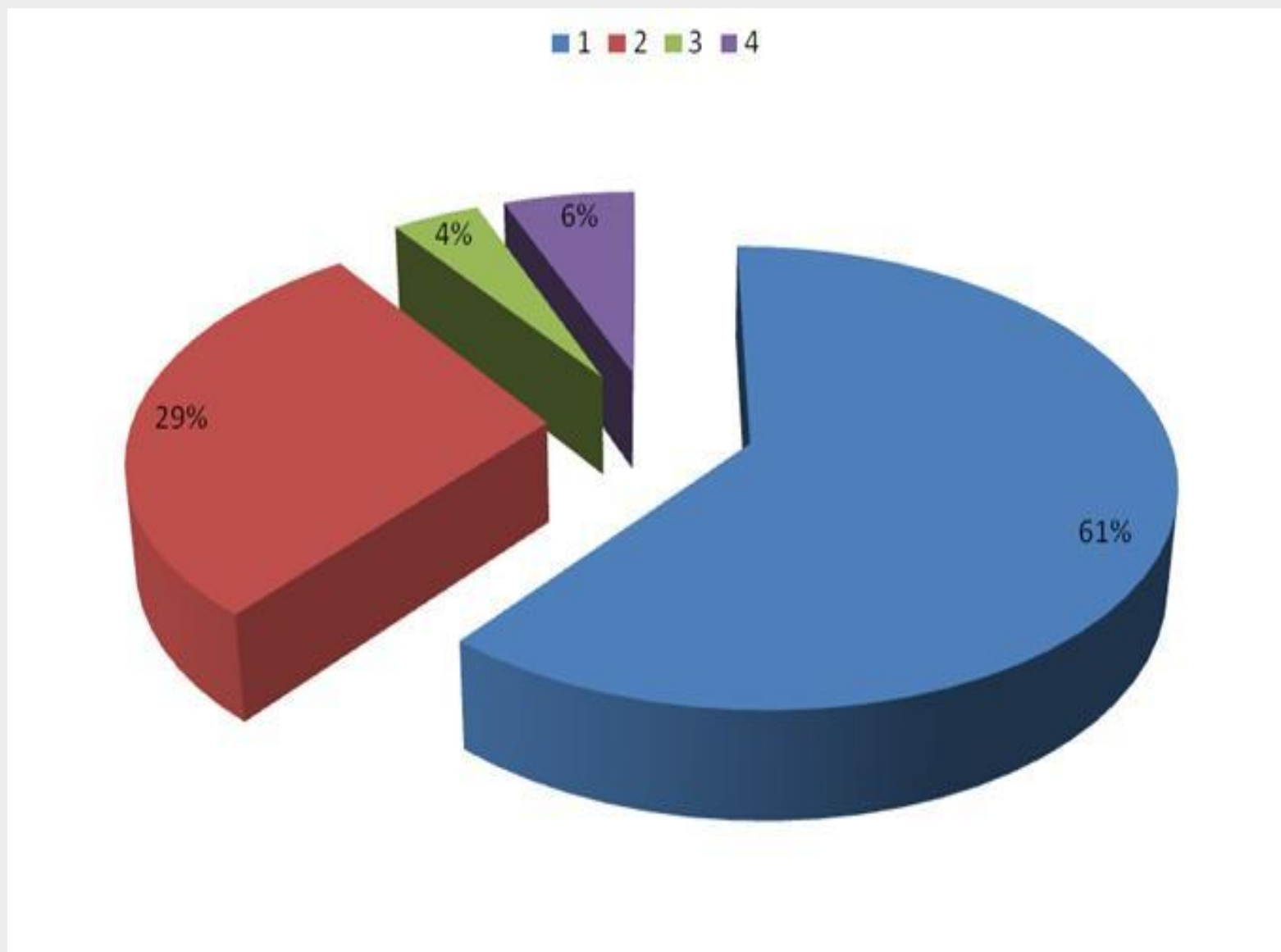
- Из общих объемов затрат на НИОКР, составляющих в фармацевтических компаниях 18 – 20% от продаж,
- примерно 27% направляется на доклинические исследования.
- Почти 54% приходится на клинические испытания,
- 5% идет на получение различных разрешений от государственных органов
- и 14% – на дополнительные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

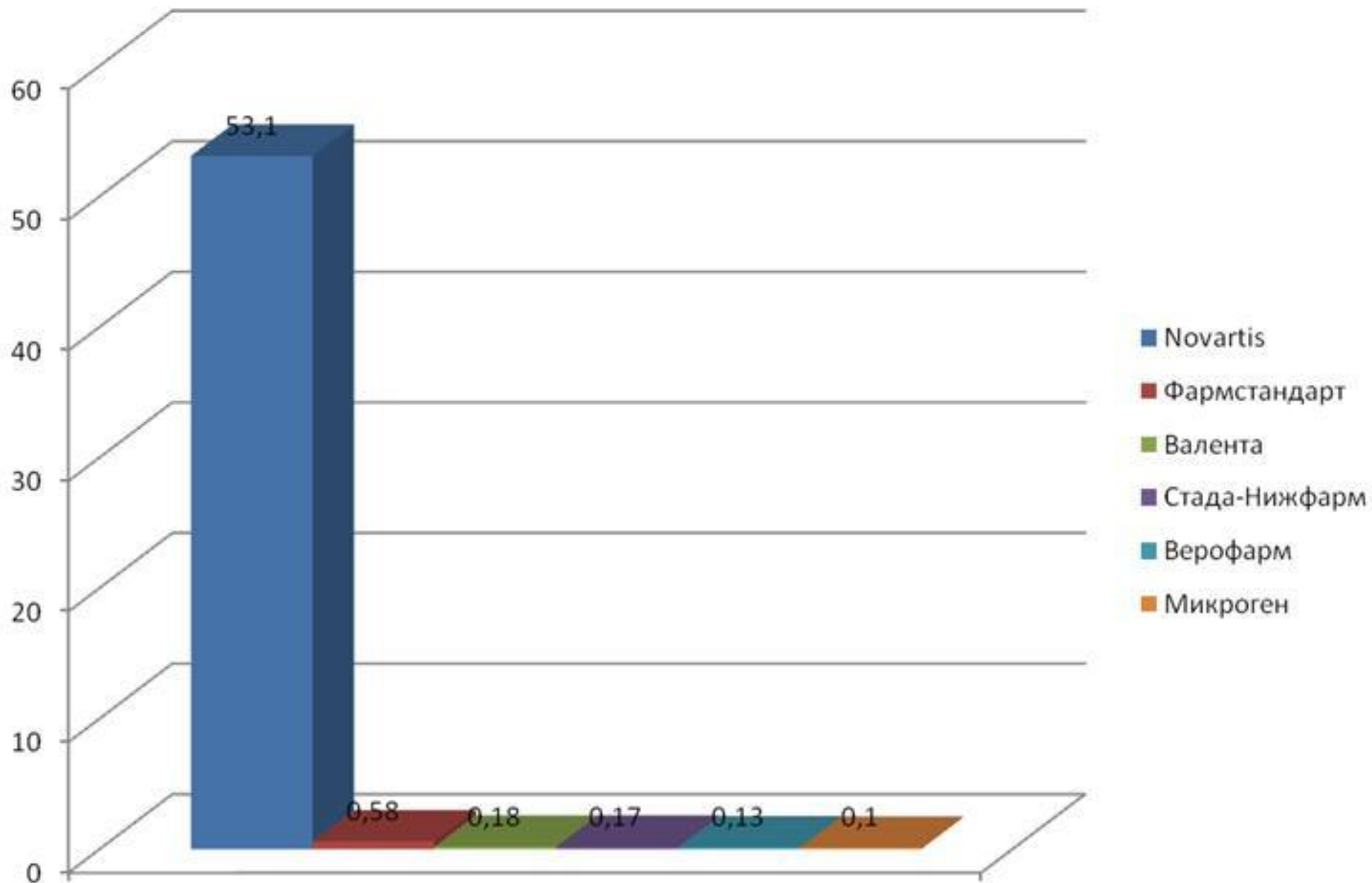
Фаза 3	От нескольких сотен до нескольких тысяч пациентов	2–4 года	Подтверждение эффективности и побочных эффектов при длительном применении	33
Одобрение и разрешения		2–3 года		5
Фаза 4 (дополнительные испытания)	Обычно несколько тысяч пациентов	Варьируется	Определение новых потребителей, сравнение с 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 2015–2019 гг., %



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

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 *высокодходный сектор экономики*. Здесь чистая прибыль достигает 20% от общего дохода (в среднем по экономике – 7%), а объемы продаж, темпы роста фармрынка постоянно увеличиваются.

В 90-е годы на территории Республики Беларусь работало два фармпредприятия. Сейчас – более 30.

- 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 2019 году в расчётно-отпускных ценах составил около **\$850 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**

Структура фармацевтической промышленности Республики Беларусь (Всего – 38 организаций)

1. Предприятия, подчиненные РУП «Управляющая компания холдинга «Белфармпром»: РУП «Белмедпрепараты», ОАО «Борисовский завод медицинских препаратов», УП «Минскинтеркапс», ОАО «Несвижский завод медицинских препаратов», ОАО «Экзон», РПУП «Академфарм» НАН Беларуси
2. Крупные организации частной формы собственности, не входящие в холдинг: СООО «Лекфарм», СООО «Трайплфарм»;
3. Организации, производящие лекарственные средства из растительного сырья: ООО «Падис С», НПК «Биотест», ООО «Калина», КСУП «Совхоз Большое Можейково», ООО «Рубикон»;
4. Научные организации и институты: ГНУ «ИФОХ НАН Беларуси», УП «ХОП ИБОХ НАН Беларуси», УНПРУП «Унитехпром БГУ», ГУ «РНПЦ гематологии и трансфузиологии МЗ РБ»;
5. Другие организации, имеющие лицензию на производство лекарственных средств: БРУП «Гидролизный завод», ЗАО «Беласептика», ЗАО «Фарматех», ИП «Инкраслав», ОАО «БелВитунифарм», ЧУП «Диалек», СОАО «Ферейн», ИЧУП «Мединтерпласт», СП ООО «*Фармлэнд*»

- **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 период с 2012 *до 2022* года, включает следующие *подпрограммы*:

- «Фармсубстанции и готовые лекарственные средства»;
- «Фитопрепараты»;
- «Диагностикумы»,
- «Подготовка кадров для химико-фармацевтической промышленности».

Реализация этой программы обеспечено финансово **в размере 60 млн. белорусских рублей.**

Большая часть ресурсов (около 84%) идёт 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 микробиологии:

- **поиск 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 продолжительность жизни и

Фармацевтическая микробиология тесно связана с:

- зоологией и ботаникой,
- физиологией,
- химией,
- биохимией и молекулярной биологией,
- генетикой
- медициной,
- фармацией 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 и бактериального происхождения)*. 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.).
- **Аскаролиды.**

Пути поиска новых лекарственных средств, их клинические испытания

Основные этапы продвижения новых препаратов:

- 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

I. Химический синтез препаратов

A. 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

1. В настоящее время лекарственные средства получают главным образом посредством химического синтеза и микробиологического синтеза.

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

2. 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.

3. Один из наиболее распространенных путей поиска 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 грибного, бактериального происхождения, а также синтетические вещества.

Так, например, на основе гидрокортизона, синтезированы многие значительно более активные глюкокортикоиды, в меньшей степени, влияющие на водно-солевой обмен, чем их прототип.

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

А. 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 - бутамид и аналогичные ему препараты,

при лечении алкоголизма - тетурам (антабус), также был обнаружен случайно в связи с его применением в промышленном производстве при изготовлении резины.

Б. 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 :

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

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

Например, лечебное действие антимикробных веществ испытывают на животных, зараженных возбудителями определенных инфекций,

противоопухолевые средства — на животных с экспериментальными и спонтанными опухолями.

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 (тальк, крахмал и др.)).

- 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.

Основные направления использования микроорганизмов 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 ЛС</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>
Материаловедение	<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 и др.*);

– 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**.

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

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

Уксуснокислые бактерии родов **Acetobater**, **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.