

# Високотехнологічна фармація: від зародження до розквіту

Розвиток фармації як природничої науки розпочався у XIX ст. Зі сфери мистецтва вона починає поступово переходити у сферу наукоємних високих технологій



Роман Лесик

## ПЕРШИЙ «БЛОКБАСТЕР»

— На кінець XIX ст. було одержано та випробувано різноманітні біологічно активні сполуки як потенційні ЛЗ, серед яких антипіретики та різні похідні, що пригнічують центральну нервову систему (заспокійливі препарати), — розповідає Роман Лесик, професор, д-р фарм. наук, завідувач кафедри фармацевтичної, органічної і біоорганічної хімії ЛНМУ ім. Данила Галицького. — Так, хімічні дослідження, які ґрунтувалися на урахуванні властивостей хлороформу, привели

до синтезу хлоралгідрату як першого нелеткого засобу, що пригнічує центральну нервову систему. Цей засіб використовували у клінічній практиці протягом багатьох років. У той же час на основі сечовини було одержано різні сполуки з подібним ефектом.

Продовжуючи дослідження у цьому напрямку, Йозеф Мерінг (1848–1908) одержав першого представника барбітуратів — барбітон, згодом перейменований на барбітал. У 1903 р. зазначена сполука була впроваджена компанією «Байєр» у медичну практику та широко застосовувалася як анестетик, транквілізатор і протиепілептичний ЛЗ. Барбітал вважають першим «блокбастером» фармацевтичної промисловості\*.

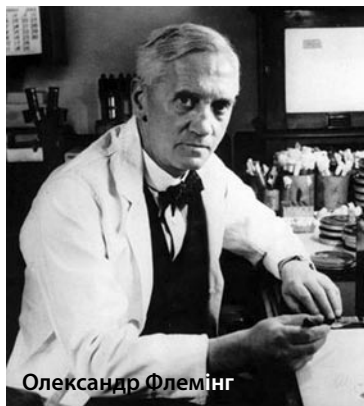
Практично у той же період Ейнгорн (1856–1917) у Мюнхені синтезував перший синтетичний місцевий анестетик прокаїн (новокаїн) на основі модифікації природного алкалоїду кокаїну. Місцева заспокійлива дія кокаїну на очі була встановлена Зигмундом Фрейдом (1856–1939) та його колегою — офтальмологом Карлом Коллером (1857–1944) наприкінці XIX ст., що стало видатним досягненням для хірургічної офтальмології.

Після декількох невдалих спроб хіміків отримати синтетичну сполуку з аналогічною до кокаїну дією врешті вдалося синтезувати прокаїн, який було доведено до комерційного використання у 1905 р. компанією Hoechst. Барбітон та прокаїн стали триумфом синтетичної хімії, хоча тоді практично нічого не було відомо про фізіологічні та фармакологічні аспекти їхньої дії. Механізм дії цих засобів на молекулярному рівні був обґрунтований лише у 80-х роках.

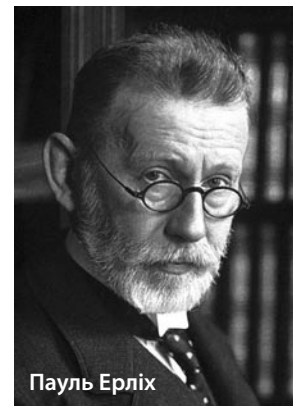
## ХІМІЯ ДЛЯ ФАРМАЦІЇ

На початку XX ст. хімія стала визначальною дисципліною у процесі пошуку нових ЛЗ, та її гегемонія тривала аж до останньої чверті минулого століття, коли на арену фармацевтичних досліджень вийшла молекулярна біологія. У «хімічному» періоді створення

\* Зіменковський Б.С., Калинюк Т.Г., Лесик Р.Б. та ін. Сув'язь поколінь. Фармацевтичний факультет Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького: 1853–2009. — Львів.



Олександр Флемінг



Пауль Ерліх

ЛЗ можна виділити три основні напрямки: суто хімічний підхід (синтетична хімія), метод пошуку сполук спрямованої дії на певну біомішень та випадкові клінічні відкриття ЛЗ.

У 1912 р. визначне відкриття зробив Казімеж Функ (1884–1967). Він виявив, що виділена ним з рисових висівок речовина відповідає за розвиток хвороби бері-бері. Цю сполуку Функ назвав вітаміном та одночасно висунув теорію, що нестача вітамінів у продуктах харчування спричиняє авітаміноз, наприклад, пелагру, ксенофтальмоз, цингу.

За статистикою досліджень у фармацевтичній промисловості до 70-х років минулого століття хімія була ключовою дисципліною у створенні ЛЗ. У той період завдання біологів полягало у проведенні фармакологічних досліджень та визначенні терапевтичного ефекту численних невідомих «білих порошоків», які надходили із синтетичних лабораторій. Керівництво дослідженнями у фарміндустрії здебільшого зосереджувалося у руках хіміків. Така стратегія зумовила багато досягнень, зокрема, бензодіазепінові транквілізатори, низка антиепілептичних, антигіпертензивних, антипсихотичних засобів та антидепресантів. Тоді ж було сформовано класифікацію ЛЗ на основі їхньої хімічної структури (фентіазини, бенздіазепіни, тіазиди тощо), яка мала на той час більш практичне значення, ніж класифікація за біологічними мішенями чи терапевтичною дією.

## ПОЄДНУЮЧИ ХІМІЮ ТА БІОЛОГІЮ

На початку XX ст. головним напрямком фармацевтичних досліджень було створення бактеріостатичних і бактерицидних ліків, не токсичних для організму. Особливо інтенсивно ці дослідження розвивалися у 1906–1912 рр. Їхнім результатом став ефективний та нетоксичний препарат 606, впроваджений у медичну практику під назвою сальварсан. Саме він започаткував еру сульфонамідів.

Пауль Ерліх (1854–1915) вперше визначив принципи специфічності ліків на основі взаємодії молекули лікарської речовини та молекули-мішені (рецептора) в організмі. Ця ідея підсумована

# Цитрамон-Дарниця

## ВІД ГОЛОВНОГО БОЛЮ

у його відомому латинському вислові, який у перекладі звучить так: речовини повинні бути чимось фіксованими, щоб діяти. Отже, біологічна активність залежить як від хімічної структури рецептора, так і від будови молекули ЛЗ. Ніхто до Пауля Ерліха не розглядав дію ліків під таким кутом. Поєднуючи хімію та біологію, він став засновником нового підходу до створення ЛЗ. Але, на жаль, відкриття у хіміотерапії тривалий час мали радше емпіричний, аніж цілеспрямований характер.

Історія успіху в галузі хіміотерапії пов'язана із ерою антибіотиків. Значним здобутком у дослідженні нових сульфонамідних препаратів та боротьбі з інфекційними захворюваннями стало відкриття Герардом Домагом (1895–1964) сильного бактеріостатичного червоного барвника протозилу. Це відкрило дорогу до опрацювання методики синтезу цілої низки препаратів і, зокрема, сульфотіазолу та сульфогуанідину.

Услід за відкриттям пеніциліну Флемінгом у 1929 р. та після впровадження його у клінічну практику в 1938 р. розпочався інтенсивний пошук антибактеріальних речовин, які продукували гриби та інші мікроорганізми. Так з'явилися хлорамфенікол (1947), тетрациклін (1948), стрептоміцин (1949). Також було одержано актиноміцин D, який використовують у хіміотерапії раку.

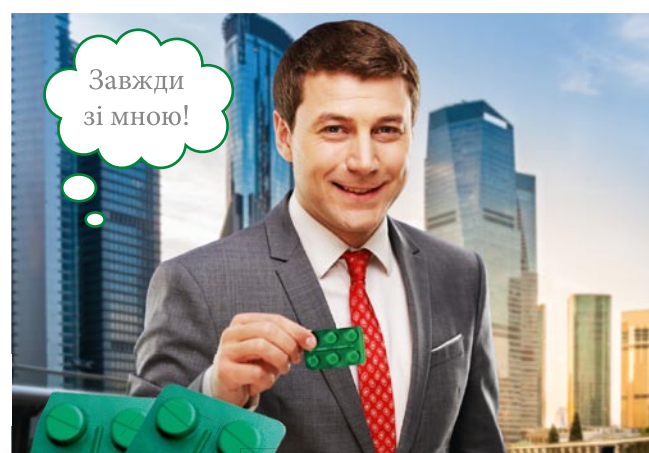
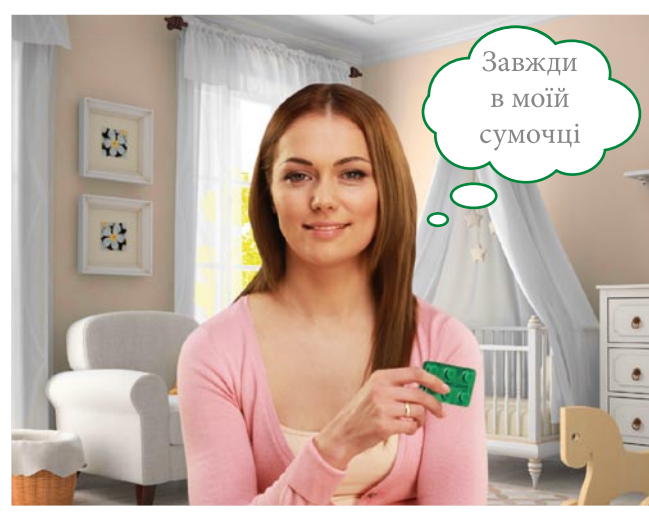
Вищі рослини також продовжували використовувати у фармацевтичній промисловості: так з'явилися вінкристин, вінбластин (1958) і таксол (1971). Серед успішних ЛЗ природного походження варто відзначити циклоспорин (1972) і такролім (1993), які використовують для профілактики відторгнення трансплантата, а також мевастатин (1976) — перший засіб групи статинів, що знижують рівень холестерину.

### ТУРБУЛЕНТНИЙ ПЕРІОД

Остання чверть ХХ ст. стала турбулентним періодом у фармацевтичній науці, який радикально змінив наукову основу створення нових ЛЗ. З появою нових технологій змінилася сама ідеологія пошуку нових ліків. В цілому це зумовило другу хвилю хіміотерапевтичної революції.

Головними рисами процесу створення інноваційних препаратів на початку ХХІ ст. стали такі напрямки наукової діяльності та підходи:

- Геноміка як інноваційний підхід до ідентифікації нових біомішеней потенційних ЛЗ.
- Зростання ролі інформаційних технологій для опрацювання та інтерпретації результатів експериментальних досліджень.
- Комп'ютерні технології в органічній і фармацевтичній хімії сприяли бурхливому розвитку методів розрахунку структури молекули, завдяки чому став можливим опис структурних особливостей навіть дуже складних молекул біологічного рівня. Такі новітні методи, як віртуальний скринінг, QSAR-аналіз та молекулярний докінг, радикально змінили початковий етап створення ЛЗ.
- Впровадження високоефективного фармакологічного скринінгу HTS, який забезпечив totale вивчення біологічної активності великих бібліотек органічних сполук і став надійним джерелом «сполук-хітів» та «сполук-лідерів» для поглиблення доклінічних досліджень.
- Комбінаторна хімія — ефективний і системний підхід, який дозволяє синтезувати потужні бібліотеки споріднених органічних сполук для проведення високоефективного фармакологічного скринінгу.
- Акцент на «лікоподібність» сполук, зумовлений зростанням ролі фармакокінетики та токсикології при ідентифікації «сполук-лідерів».
- Широке використання трансгенних тварин для моделювання захворювань людини з метою тестування потенційних ЛЗ.



ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА  
**Дарниця**

Реклама лікарського засобу. Ресстраційне посвідчення МОЗ України РП № UA/6550/01/01 від 30.05.2012. Відпускається без рецепта. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно обов'язково проконсультуватися з лікарем та обов'язково ознайомитися з інструкцією на лікарський засіб. Зберігати у недоступному для дітей місці.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я