

Производство лекарств в биотехнологии с новой фармакокинетикой

Биофармацевтический препарат, также известный как биологический медицинский продукт, биологический или биологический препарат, - это любой фармацевтический лекарственный продукт, произведенный в биологических источниках, извлеченный из них или полусинтезированный из них. В отличие от полностью синтезированных фармацевтических препаратов, они включают вакцины, кровь, компоненты крови, аллергены, соматические клетки, генную терапию, ткани, рекомбинантный терапевтический белок и живые клетки, используемые в клеточной терапии. Биологические препараты могут состоять из сахаров, белков, нуклеиновых кислот или сложных комбинаций этих веществ, а также могут представлять собой живые клетки или ткани. Они (или их предшественники или компоненты) выделяются из живых источников - человеческих, животных, растительных, грибковых или микробных. Вакцины, многие вакцины выращиваются в культурах тканей. Генная терапия, вирусная генная терапия включает искусственное манипулирование вирусом для включения в него желаемого генетического материала. Фармакокинетика (ФК), изучение расположения лекарственного средства. Расположение лекарственного средства включает процессы ADME. Фармакодинамика, действие лекарств на рецепторы и физиологические/химические эффекты, вызванные этим действием. Изучение механизмов действия лекарств на молекулярном уровне.



Она является доктором наук по биотехнологии, микробиологии, генной инженерии, молекулярной генетике и белковой инженерии, исследователем, создателем, изобретателем и автором, преподавателем университетского колледжа колледжа Аль-Турат, имеет степень бакалавра по микробиологии и степень магистра по молекулярной биологии в области микробиологии в Аль-Мустане.



Производство лекарств в биотехнологии с новой фармакокинетикой

Биотехнология лекарств с применением в медицине

Небрас Рада Мохаммед

Небрас Рада Мохаммед

Производство лекарств в биотехнологии с новой фармакокинетикой

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

Небрас Рада Мохаммед

**Производство лекарств в
биотехнологии с новой
фармакокинетикой**

Биотехнология лекарств с применением в медицине

FOR AUTHOR USE ONLY

SciencaScripts

Imprint

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Cover image: www.ingimage.com

This book is a translation from the original published under ISBN 978-620-5-50920-3.

Publisher:

Scientia Scripta

is a trademark of

Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L Publishing group
Str. Armeneasca 28/1, office 1, Chisinau MD-2012, Republic of Moldova,
Europe

Printed at: see last page

ISBN: 978-620-5-36101-6

Copyright © Небрас Рада Мохаммед

Copyright © 2022 Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L
Publishing group

FOR AUTHOR USE ONLY

**Производство лекарств в биотехнологии с
новой фармакокинетикой и
фармакодинамикой**

Подзаголовок

**Биотехнология лекарств с применением в
медицине**

На сайте

Небрас Рада Мухаммед

Колледж университета Аль-Турат

Факультет биомедицинской инженерии

Ирак

Содержание

Предисловие	4
Биофармацевтика и фармацевтика	7
Конспекты	9
Текущие испытания генной терапии по показаниям	32
Биотехнология лекарств фармакокинетика и фармакодинамика	39
Производство лекарств	48
Ссылки	53

FOR AUTHOR USE ONLY

Об авторе



Небрас Рада Мухаммед

Она является доктором наук. в области биотехнологии, микробиологии, генной инженерии, молекулярной генетики и белковой инженерии, исследователь, создатель, изобретатель и автор, преподаватель университетского колледжа колледжа университета Аль-Турат, бакалавр по микробиологии и магистр по молекулярной биологии в области микробиологии университета Аль-Мустансирия, арбитр, международный резидент и консультант в медицинских лабораториях, эксперт в медицинских лабораториях, обладатель звания ученого проекта, арбитр, выдающийся издатель, серебряный сторонник научных платформ, председатель комитета в научном обществе, получающий награды от международной интеллектуальной собственности, премию "Лучшая арабская женщина 2020", также премию "Лучшая общественная личность", премию "Лучшие исследования 2019", также премию "Лучшие исследования 2020" и американскую премию "За изобретение 2020" от американского ГУИДИ Всемирной инвестиционной комиссии в Америке.

Предисловие

Биофармацевтический препарат, также известный как биологический медицинский продукт, биологический или биологический препарат, - это любой фармацевтический лекарственный продукт, произведенный в биологических источниках, извлеченный из них или полусинтезированный из них. В отличие от полностью синтезированных фармацевтических препаратов, они включают вакцины, кровь, компоненты крови, аллергены, соматические клетки, генную терапию, ткани, рекомбинантный терапевтический белок и живые клетки, используемые в клеточной терапии. Биологические препараты могут состоять из сахаров, белков, нуклеиновых кислот или сложных комбинаций этих веществ, а также могут представлять собой живые клетки или ткани. Они (или их предшественники или компоненты) выделяются из живых источников - человеческих, животных, растительных, грибковых или микробных.

Вакцины, многие вакцины выращиваются в культурах тканей.

Генная терапия, вирусная генная терапия включает в себя искусственное манипулирование вирусом для включения в него желаемой части генетического материала.

Фармакокинетика (ФК), изучение расположения лекарственного средства

Распоряжение лекарством включает процессы ADME.

Фармакодинамика, действие лекарств на рецепторные участки и физиологические/химические эффекты, вызванные этим действием. Изучение механизмов действия лекарств на молекулярном уровне.

Производство лекарств - это процесс синтеза фармацевтических препаратов в промышленных масштабах фармацевтическими компаниями. Процесс производства лекарств можно разбить на ряд отдельных операций, таких как измельчение, гранулирование, покрытие, прессование таблеток и другие.

Восходящий поток, начальный процесс ферментации, дает начальное образование продукта.

Далее очистка исходного продукта и получение готового продукта, затем герметизация конечных контейнеров.

Фармацевтическая промышленность существует уже более ста лет, и за это время она значительно усовершенствовалась и достигла сегодняшнего уровня. Эта отрасль существует для того, чтобы приносить пользу людям, нуждающимся в лекарствах, и она делает все возможное, чтобы каждый распространяемый препарат был безопасным и эффективным. Хотя в этой области есть проблемы, в будущем будут проводиться исследования, чтобы преодолеть эти проблемы и

улучшить фармацевтическую промышленность.
Фармацевтика и биотехнология нужны везде, будь то лечение
обычной простуды или опасного для жизни заболевания.

FOR AUTHOR USE ONLY

Биофармацевтика и фармацевтика

Биофармацевтический препарат, также известный как биологический медицинский продукт, биологический или биологический препарат, - это любой фармацевтический лекарственный продукт, произведенный в биологических источниках, извлеченный из них или полусинтезированный из них. В отличие от полностью синтезированных фармацевтических препаратов, они включают вакцины, кровь, компоненты крови, аллергены, соматические клетки, генную терапию, ткани, рекомбинантный терапевтический белок и живые клетки, используемые в клеточной терапии. Биологические препараты могут состоять из сахаров, белков, нуклеиновых кислот или сложных комбинаций этих веществ, а также могут представлять собой живые клетки или ткани. Они (или их предшественники или компоненты) выделяются из живых источников - человеческих, животных, растительных, грибковых или микробных.

Терминология, связанная с биофармацевтическими препаратами, различается в разных группах и организациях, причем разные термины относятся к разным подгруппам терапевтических препаратов в общей биофармацевтической категории. Некоторые регулирующие органы используют термины "биологические лекарственные препараты" или "терапевтический биологический продукт" для обозначения

специально разработанных макромолекулярных продуктов, таких как лекарства на основе белков и нуклеиновых кислот, отличая их от таких продуктов, как кровь, компоненты крови или вакцины, которые обычно извлекаются непосредственно из биологического источника. Специальные препараты - недавняя классификация фармацевтических препаратов - это дорогостоящие препараты, которые часто являются биологическими препаратами. Европейское агентство по лекарственным средствам использует термин "лекарственные препараты для усовершенствованной терапии" (ATMPs) для обозначения лекарственных препаратов для применения у человека, которые "основаны на генах, клетках или тканевой инженерии", включая препараты для генной терапии, препараты для терапии соматическими клетками, тканеинженерные препараты и их комбинации.

Например, биологические препараты на основе генов и клеток часто находятся на переднем крае биомедицинских исследований и могут использоваться для лечения различных заболеваний, для которых не существует других методов лечения. Термин "биофармакология" иногда используется для описания отрасли фармакологии, изучающей биофармацевтические препараты.

Конспекты

- Основные классы
 - Извлеченные из живых системы
 - Производится с помощью рекомбинантной ДНК
 - Вакцины
 - Генная терапия
- Биосимиляры
- Коммерциализация
- Крупномасштабное производство
 - Трансгеника
- Положение
 - Европейский Союз
 - Соединенные Штаты

Извлечены из живых систем

Некоторые из самых старых форм биологических препаратов извлекаются из тела животных, и особенно человека. К важным биологическим препаратам относятся:

- Цельная кровь и другие компоненты крови
- Трансплантация органов и тканей
- Терапия стволовыми клетками
- Антитела для пассивной иммунизации (например, для лечения вирусной инфекции)
- Грудное молоко человека

Человек репродуктивные клетки

Некоторые биологические препараты, которые раньше получали из животных, например, инсулин, теперь чаще производятся с помощью рекомбинантной ДНК

Первый

Производится с помощью рекомбинантной ДНК

Как указано, термин "биологические препараты" может использоваться для обозначения широкого спектра

биологических продуктов в медицине. Однако в большинстве случаев термин "биологические препараты" используется более ограничительно для обозначения класса терапевтических средств (одобренных или находящихся в разработке), которые производятся с помощью биологических процессов, включающих технологию рекомбинантной ДНК. Эти препараты обычно относятся к одному из трех типов:

Второй

Вещества, которые (почти) идентичны собственным ключевым сигнальным белкам организма. Примерами являются белок, стимулирующий кроветворение. эритропоэтин или гормон, стимулирующий рост, называемый (просто) "гормон роста", или биосинтетический человеческий инсулин и его аналоги.

Моноклональные антитела. Они похожи на антитела, которые иммунная система человека использует для борьбы с бактериями и вирусами, но они "разработаны на заказ" (с использованием технологии гибридомы или других методов) и поэтому могут быть сделаны специально для противодействия или блокирования любого вещества в организме или для нацеливания на любой конкретный тип клеток; примеры таких моноклональных антител для

использования при различных заболеваниях приведены в таблице ниже.

Рецепторные конструкции (белки слияния), обычно основанные на рецепторе природного происхождения, соединенном с каркасом иммуноглобулина. В этом случае рецептор обеспечивает конструкции детальную специфичность, в то время как структура иммуноглобулина придает стабильность и другие полезные с точки зрения фармакологии свойства. Некоторые примеры приведены в таблице ниже.

Вакцины

Многие вакцины выращиваются в культурах тканей.

Генная терапия

Вирусная генная терапия подразумевает искусственное манипулирование вирусом с целью включения в него желаемой части генетического материала.

Биосимиляры

Это синтетические препараты, аналогичные тем, которые производятся естественным путем. Для производства таких

препаратов используется комбинаторная химия, контролируемая современными аналитическими инструментами (например, жидкостной хроматографией, иммуноанализом, масс-спектрометрией и т.д.). Основная надежда, связанная с внедрением биоаналогов, - это снижение затрат для пациентов и системы здравоохранения. Когда разрабатывается новый биофармацевтический препарат, компания, как правило, подает заявку на получение патента, который представляет собой разрешение на исключительные права на производство. Это основное средство, с помощью которого разработчик препарата может возместить инвестиционные затраты на разработку биофармацевтического препарата. Патентное законодательство США и Европы несколько отличается по требованиям к патенту, причем европейские требования считаются более сложными для выполнения.

Крупномасштабное производство

Биофармацевтические препараты могут быть получены из микробных клеток (например, рекомбинантных культур *кишечной палочки* или дрожжей), линий клеток млекопитающих (см. культура клеток) и культур клеток растений (см. культура тканей растений) и моховидных растений в биореакторах различной конфигурации, включая

фотобиореакторы.^[23] Важными вопросами являются стоимость производства (желательны малообъемные, высокочистые продукты) и микробное загрязнение (бактериями, вирусами, микоплазмами). Альтернативные платформы производства, которые сейчас тестируются, включают целые растения (фармацевтические препараты растительного происхождения).

Трансгеника

Потенциально спорный метод производства биофармацевтических препаратов предполагает использование трансгенных организмов, в частности растений и животных, которые были генетически модифицированы для производства лекарств. Такое производство представляет собой значительный риск для инвестора, связанный с производственными неудачами или тщательной проверкой со стороны регулирующих органов на основании предполагаемых рисков и этических вопросов. Биофармацевтические культуры также представляют собой риск перекрестного загрязнения с неинженерными культурами или культурами, сконструированными для немедицинских целей.

Правила

В Европейском Союзе **биологический лекарственный препарат** является одним из активных веществ, произведенных из или извлеченных из биологической (живой) системы, и требует, помимо физико-химических испытаний, биологических испытаний для полной характеристики. Характеристика биологического лекарственного средства представляет собой комбинацию испытаний активного вещества и конечного лекарственного средства, а также производственного процесса и его контроля.

В США биологические препараты регулируются Центром по оценке и исследованию биологических препаратов FDA (CDER), в то время как лекарства регулируются Центром по оценке и исследованию лекарств. Для утверждения препарата может потребоваться несколько лет клинических испытаний, включая испытания на людях-добровольцах. Даже после того, как препарат будет выпущен, за ним все еще будут следить на предмет эффективности и рисков безопасности. Процесс производства должен соответствовать требованиям FDA.

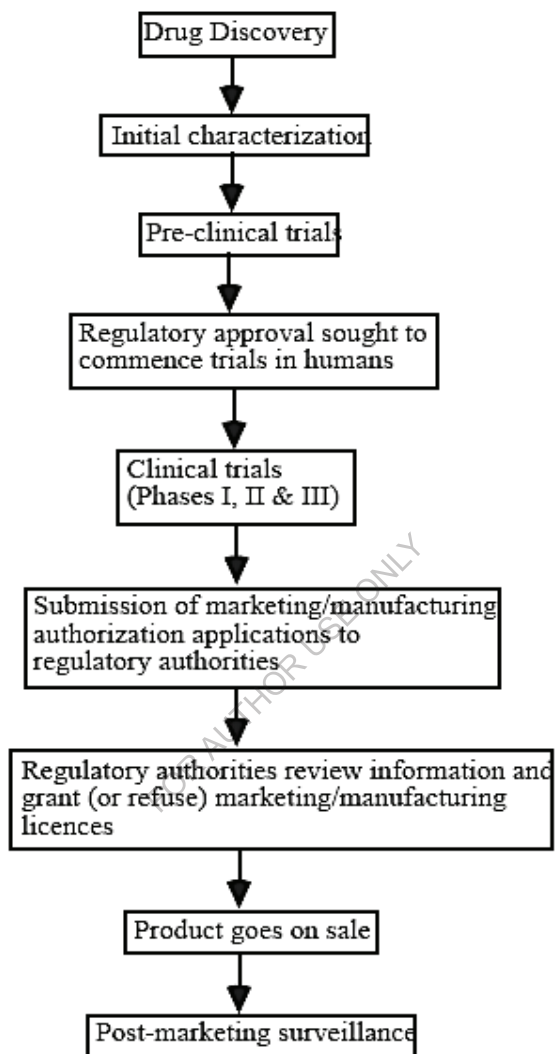


Рисунок (1): Патентование продукта, начальные этапы успешного открытия препарата, клинические исследования и постмаркетинговое наблюдение.

Фармацевтическая промышленность использует ряд различных подходов для выявления новых лекарственных средств. Эти подходы варьируются от случайного скрининга широкого спектра биологических материалов до идентификации лекарств на основе знаний. После идентификации потенциального нового препарата его подвергают ряду испытаний (как *in vitro*, так и на животных), чтобы охарактеризовать его с точки зрения вероятной безопасности и эффективности при лечении целевого заболевания. Разработчик также будет выполнять работы, связанные с производством (разработка и первоначальная оптимизация процессов предшествующего и последующего производства).

После завершения таких доклинических исследований компания-разработчик обращается в соответствующее государственное учреждение. Например, в Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) в США для получения разрешения на начало клинических исследований (т.е. испытания препарата на людях). Клинические исследования необходимы для доказательства безопасности и эффективности препарата при применении на людях, и их проведение может занять 5 и более лет. После того, как лекарство охарактеризовано и, возможно, начались ранние клинические испытания, препарат обычно патентуется

компанией-разработчиком, чтобы обеспечить максимальную коммерческую выгоду от открытия.

По завершении клинических исследований компания-разработчик собирает все полученные доклинические и клинические данные, а также дополнительную информацию, например, подробности производственного процесса, использованного для изготовления препарата. Они представляют эту информацию в виде досье (многотомной работы) в регулирующие органы. Затем научные должностные лица регулирующих органов изучают предоставленную информацию и принимают решение (в основном по критериям безопасности и эффективности препарата) о том, должен ли препарат быть одобрен для общего медицинского применения.

Если разрешение на продажу получено, компания может продавать препарат с этого момента. Поскольку препарат запатентован, у них не будет конкурентов, по крайней мере, в течение нескольких лет. Однако для того, чтобы продавать препарат, необходимо производственное предприятие, и компания также должна получить разрешение на производство от регулирующих органов. Для того чтобы

получить лицензию на производство, инспекторы регулирующих органов проверят предлагаемое производственное предприятие. Регулирующий орган выдаст компании лицензию на производство только в том случае, если убедится, что все аспекты производственного процесса способствуют стабильному производству безопасного и эффективного продукта. Участие регулирующего органа не заканчивается даже на этом этапе. Обычно проводится постмаркетинговое наблюдение, при этом компания обязана сообщать о любых последующих побочных эффектах/неблагоприятных реакциях, вызванных лекарственным средством. Регуляторный орган также будет регулярно инспектировать производственный объект, чтобы убедиться в поддержании удовлетворительных стандартов производства.

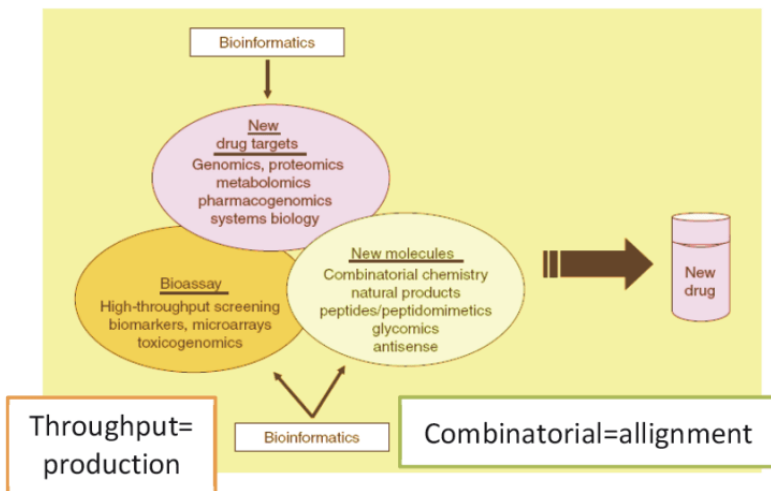


Рисунок (2): Элементы современного открытия лекарств, влияние биотехнологии.

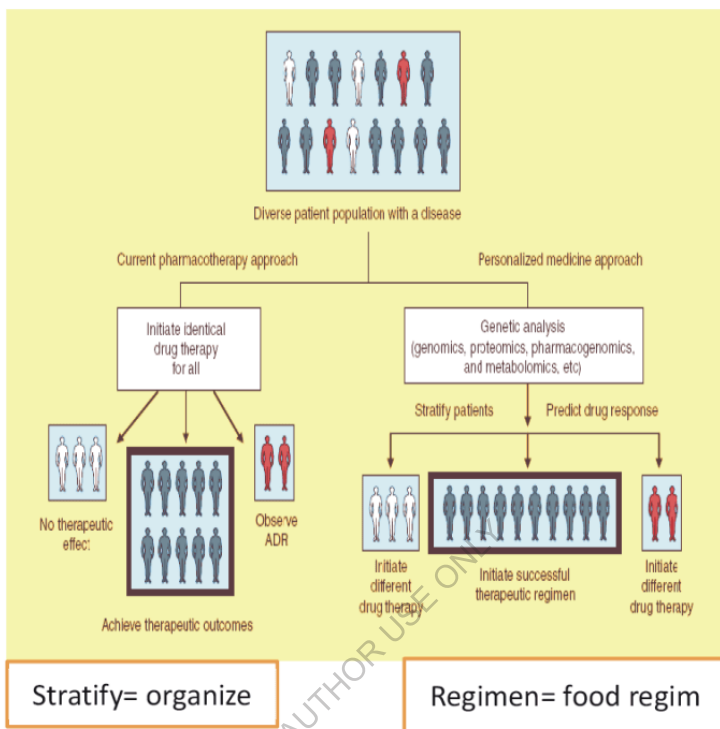


Рисунок (3): Роль технологий OMICS в персонализированной медицине.

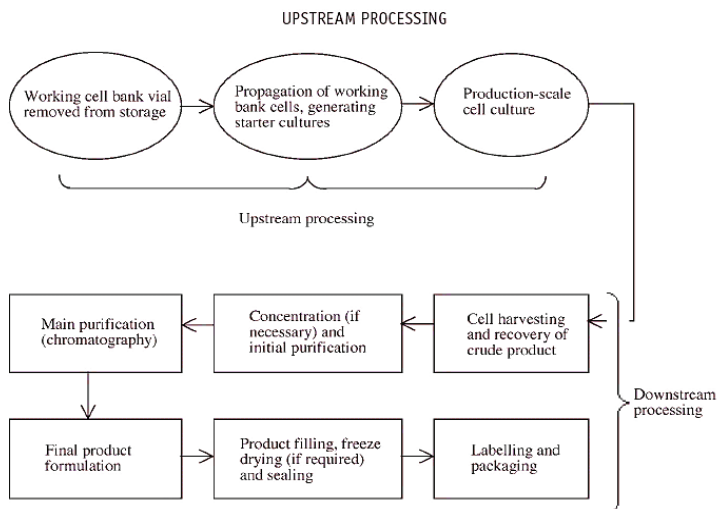


Рисунок (4): Обзор процесса производства биофармацевтического продукта.

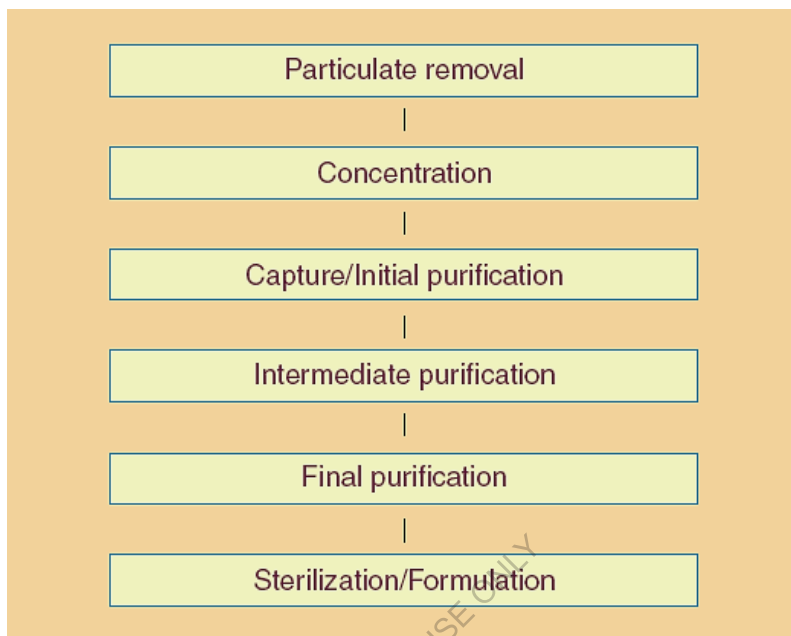


Рисунок (5): Основные операции, необходимые для очистки биофармацевтической макромолекулы.

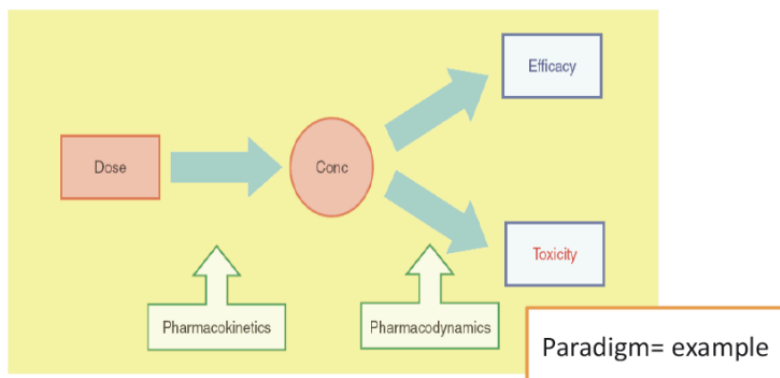


Рисунок (6): Фармакокинетика и фармакодинамика препарата.

Фармакокинетика: то, что организм делает с лекарством.

Фармакодинамика: что делает лекарство с организмом.

Рациональное использование лекарств и разработка эффективных режимов дозирования облегчаются благодаря пониманию центральной парадигмы клинической фармакологии, согласно которой существует определенная взаимосвязь между введенной дозой лекарства, полученной концентрацией лекарства в различных жидкостях и тканях организма и интенсивностью фармакологических эффектов, вызванных этими концентрациями (Meibohm and Derendorf, 1997). Эта зависимость "доза-эффект-реакция" и, следовательно, доза препарата, необходимая для достижения

определенного эффекта, определяются фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами препарата.

Фармакокинетика описывает временной ход концентрации лекарственного средства в жидкости организма, предпочтительно в плазме или крови, которая возникает в результате применения определенного режима дозирования. Она включает в себя все процессы, влияющие на всасывание, распределение, метаболизм и выведение лекарств. В упрощенном виде фармакокинетика характеризует то, что организм делает с лекарством. В отличие от нее, фармакодинамика характеризует интенсивность лекарственного эффекта или токсичность, возникающие при определенных концентрациях препарата в жидкости организма, обычно в предполагаемом месте действия препарата. Ее можно упрощенно описать как то, что лекарство делает с организмом.

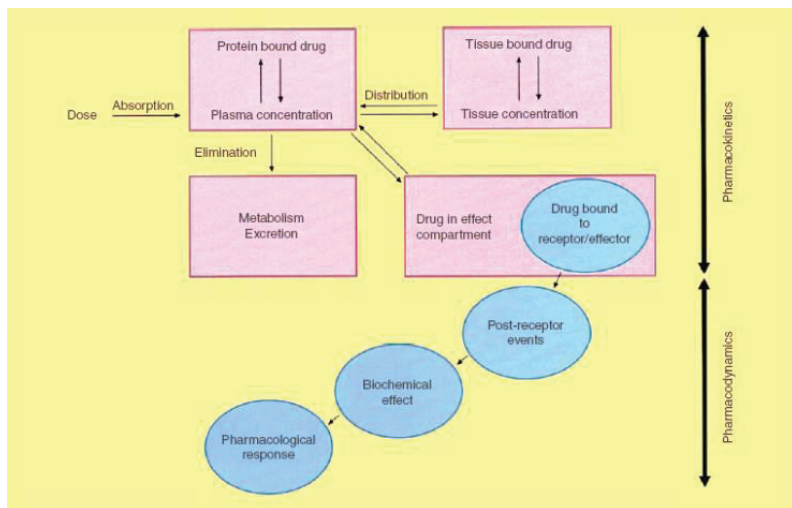


Рисунок (6): Физиологическая схема фармакокинетических и фармакодинамических процессов

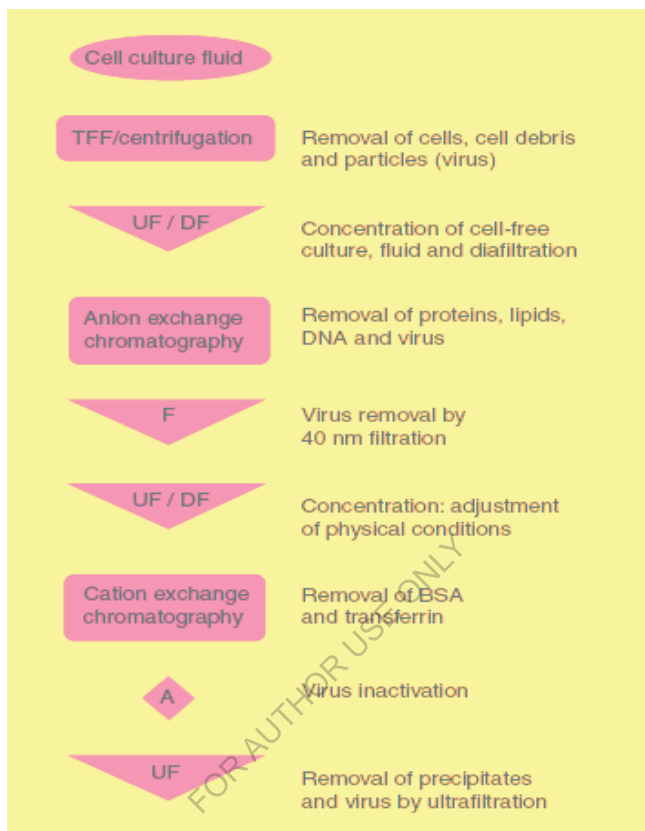
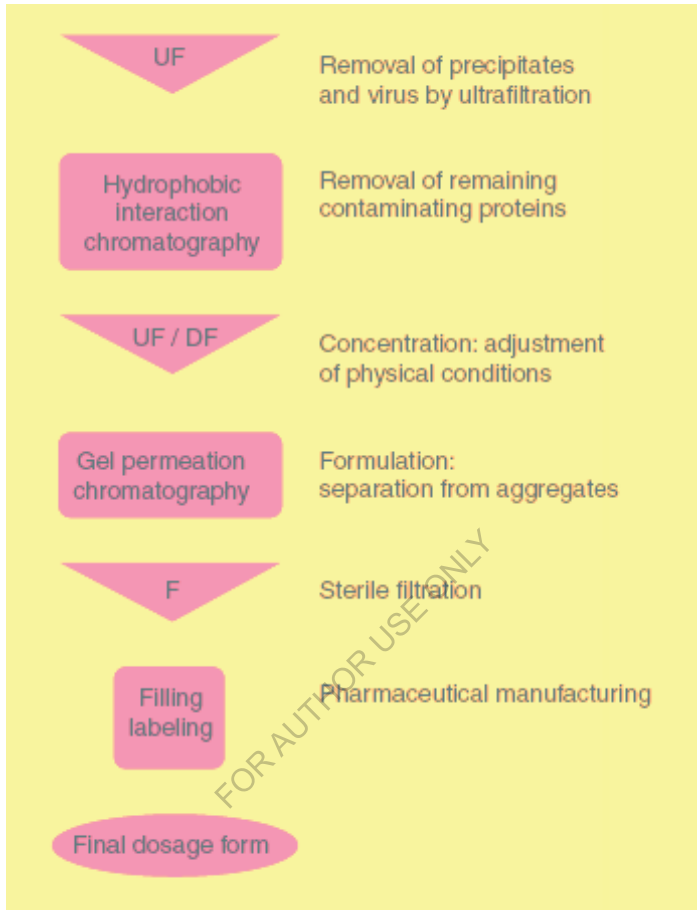
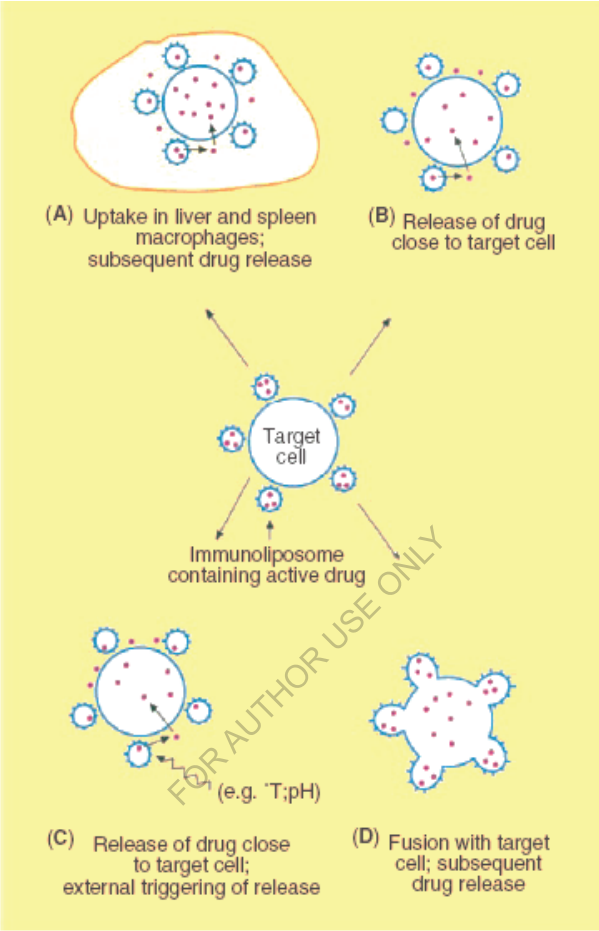


Рисунок (7): Нисходящая обработка гликозилированного рекомбинантного интерферона. Сокращения: А: адсорбция, DF: диафильтрация, F: фильтрация, TFF: тангенциальная проточная фильтрация, UF: ультрафильтрация.





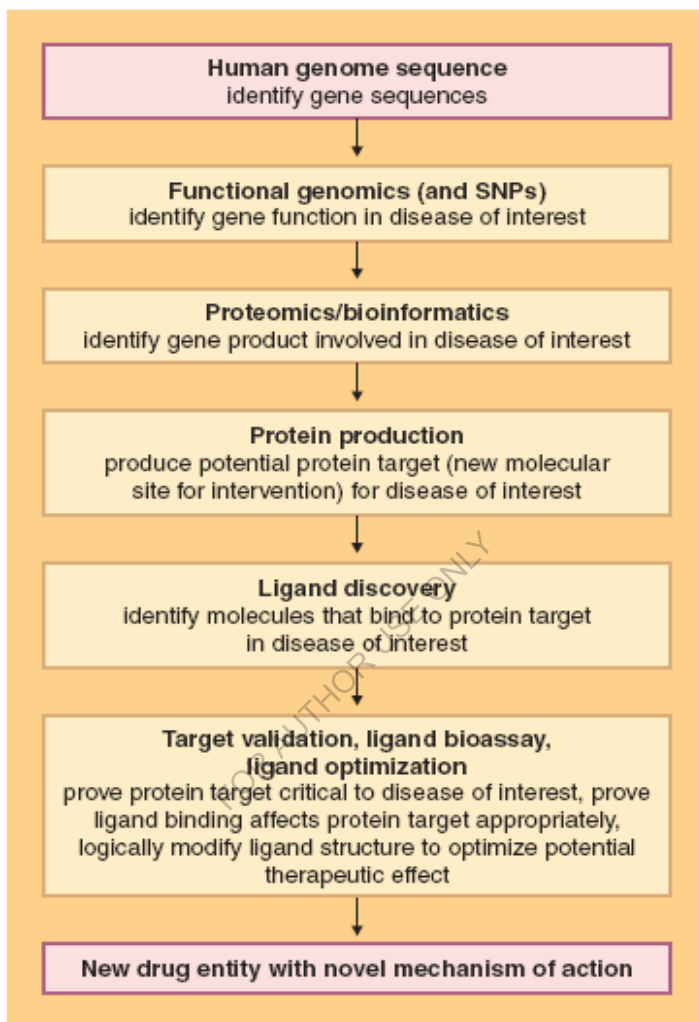


Рисунок (8): Стратегия геномики для открытия новых лекарств.



Рисунок (9): Одобрен первый препарат генной терапии. 16 октября 2003 года китайское Управление по контролю за продуктами и лекарствами одобрило препарат на основе аденовируса, Gendicine, для лечения рака головы и шеи. Продукт стал коммерчески доступен в январе 2004 года через компанию SiBiono Gene Tech.

Текущие испытания генной терапии по показаниям

Таблица (1): Текущие испытания генной терапии по показаниям

Disease	Gene therapy clinical trials	
	Number	Percentage
Cancer	842	67.0
Vascular diseases	113	9.0
Monogenetic diseases	104	8.6
Infectious disease	81	6.4
Gene marking	50	4.2
Healthy volunteers	21	1.7
Other diseases ^a	47	3.7

^a Grouped in this category are treatments for: inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, chronic renal disease, carpal tunnel syndrome, Alzheimer's disease, diabetic neuropathy, Parkinson's disease, erectile dysfunction, retinitis pigmentosa and glaucoma.

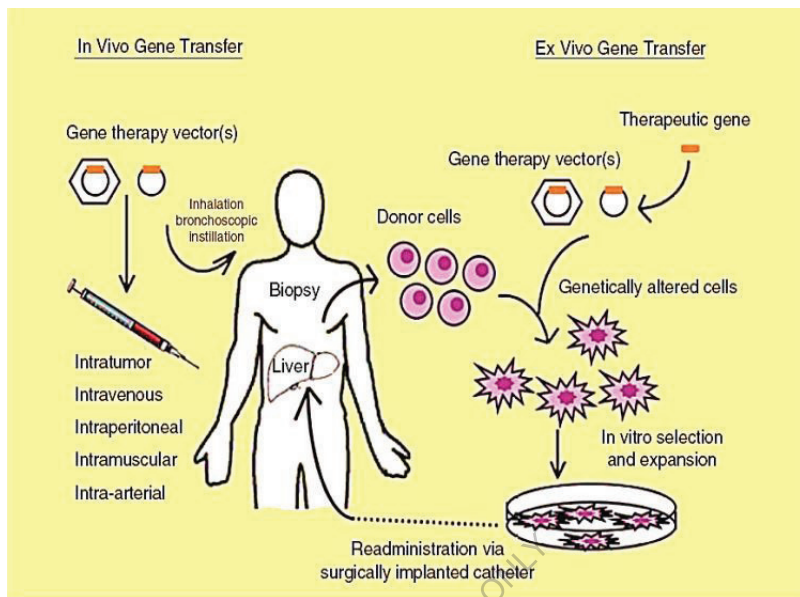


Рисунок (10): Методы введения векторов генной терапии. Перенос генов *in vivo* предполагает прямое введение вектора в интересующую ткань. Перенос генов *ex vivo* требует сбора клеток-мишеней у пациента. Клетки обрабатываются вектором в культуре. Клетки, экспрессирующие терапевтический трансген, собирают и возвращают пациенту.

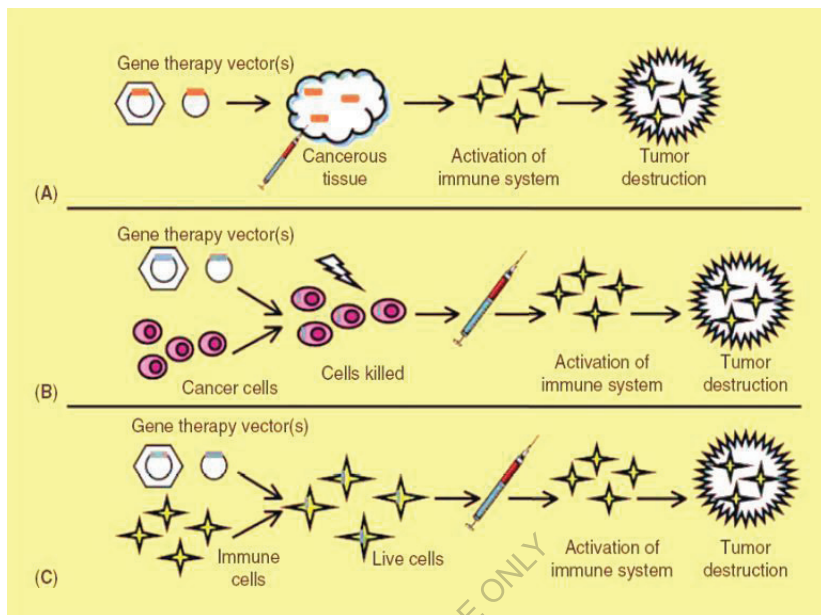


Рисунок (11): Генная иммунотерапия рака. Эффективное удаление злокачественной ткани иммунной системой может быть достигнуто путем А-прямого введения в опухоль вектора, экспрессирующего иммуностимулирующие молекулы или опухолеспецифические антигены. По мере высвобождения трансгенного продукта, макрофаги, дендритные клетки, естественные клетки-киллеры и Т-клетки. В- Клетки, выделенные от пациента или линии раковых клеток, обрабатываются вектором в культуре, убиваются облучением и возвращаются пациенту. Эпитопы на клетках побуждают иммунную систему атаковать и

удалять злокачественные клетки. С - Т-клетки или клетки костного мозга пациента культивируются с вектором и/или опухолевыми антигенами. Живые клетки, которые атакуют и удаляют злокачественные клетки, возвращаются пациенту.

Биореактор с перемешиваемым резервуаром

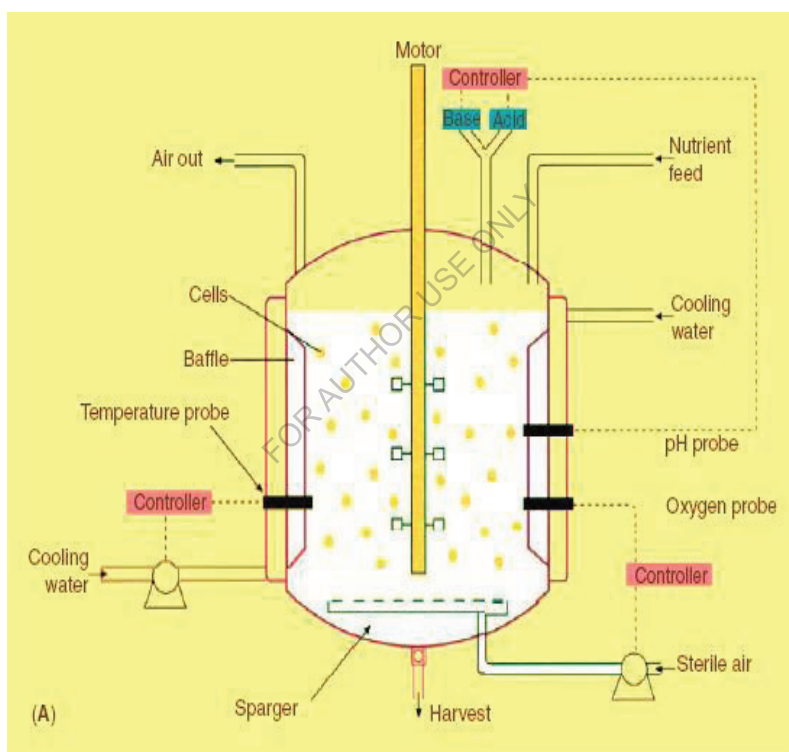


Рисунок (12): Биореактор с перемешиваемым резервуаром

Перфузионный биореактор из полых волокон

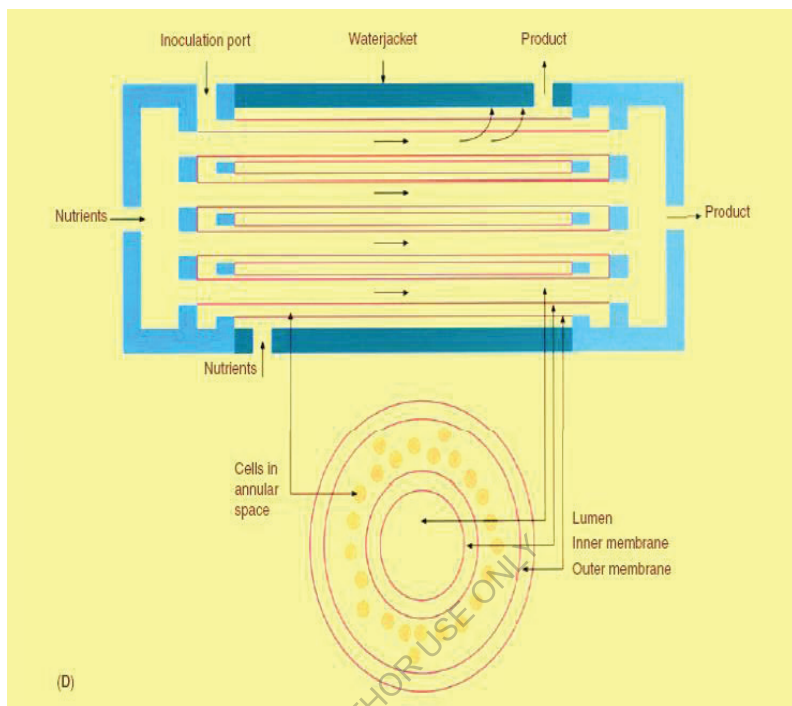


Рисунок (13): Перфузионный биореактор из полых волокон

Injection of foreign DNA into a fertilized cell.

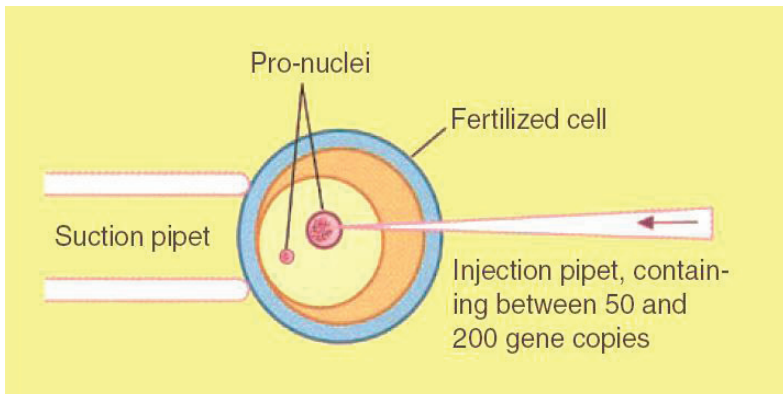


Рисунок (14): Инъекция чужеродной ДНК в оплодотворенную клетку.

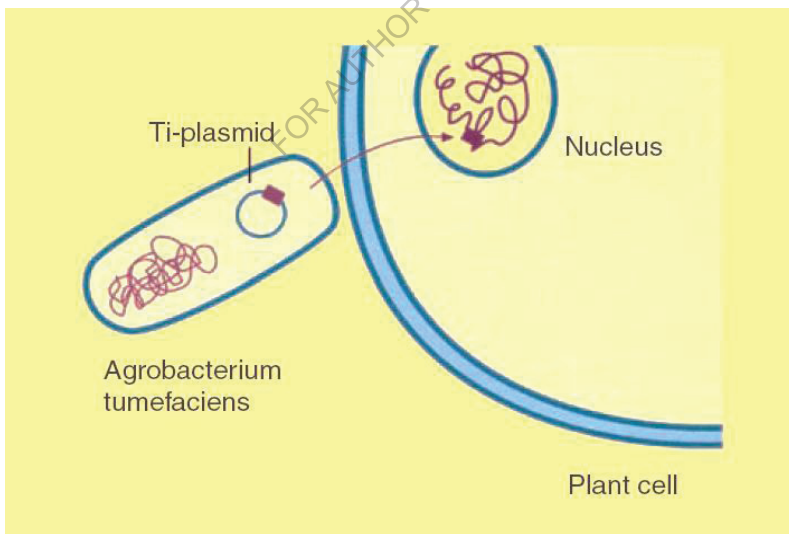


Рисунок (15): Модификация растительной клетки Ti-плазмидой. Часть Ti-плазмиды (отмечена) переносится в растительную клетку и может быть стабильно интегрирована в ДНК растения.

Синтез кДНК, например, инсулина

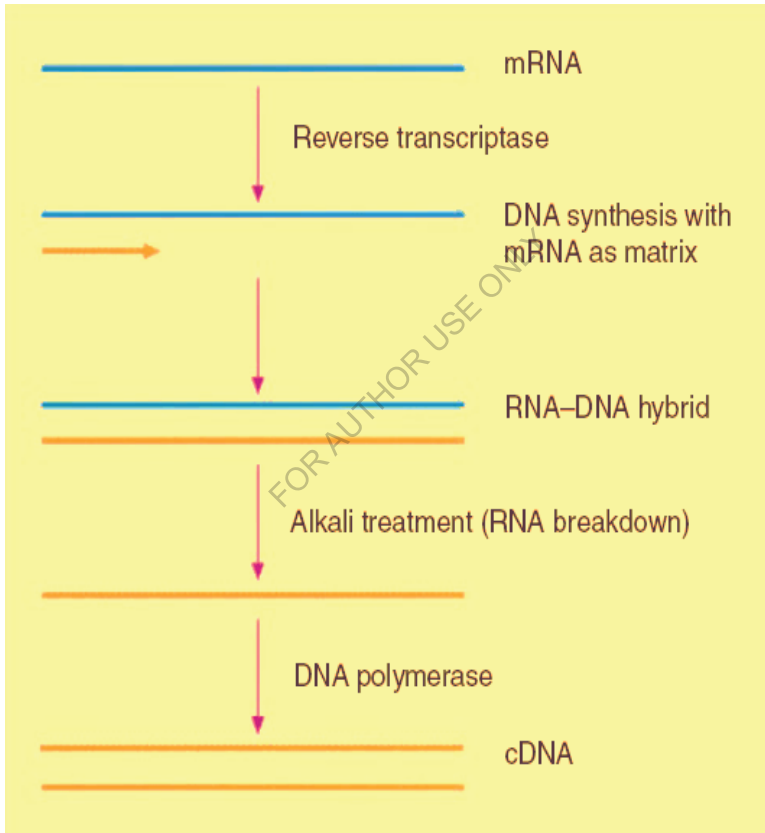


Рисунок (16): Синтез кДНК, например, инсулина.

Биотехнология лекарств фармакокинетика и фармакодинамика

Фармакокинетика (ФК)

- Изучение расположения лекарственного средства
- Распоряжение лекарством включает процессы ADME
 - Поглощение
 - Распространение
 - Метаболизм
 - Выделение

Элиминация

Способы управления

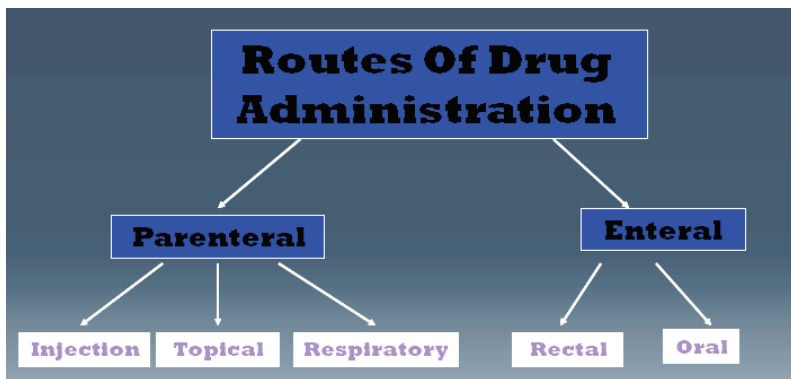


Рисунок (16): Пути введения

IV против перорального

Таблица (2): Внутривенное введение по сравнению с пероральным

I.V Drug	Oral Drug
Immediately	Delayed
completely	incomplete

Поглощение

- Процесс, в ходе которого лекарство перемещается из места введения в место измерения (кровоток) в организме.
- Необходим для получения терапевтического эффекта.
- Большинство лекарств всасывается в желудочно-кишечном тракте.
- Исключение: Внутривенное введение лекарств

- Процесс, в ходе которого лекарство перемещается из места введения в место измерения (кровоток) в организме.
- Необходим для получения терапевтического эффекта.
- Большинство лекарств всасывается в желудочно-кишечном тракте.
- Исключение: Внутривенное введение лекарств

Распространение

- **Перемещение лекарства из крови в ткани**

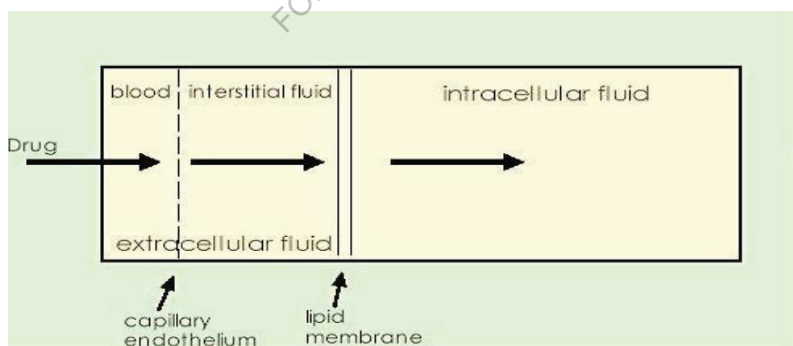


Рисунок (16): Распределение препарата из крови в ткани.

Ликвидация

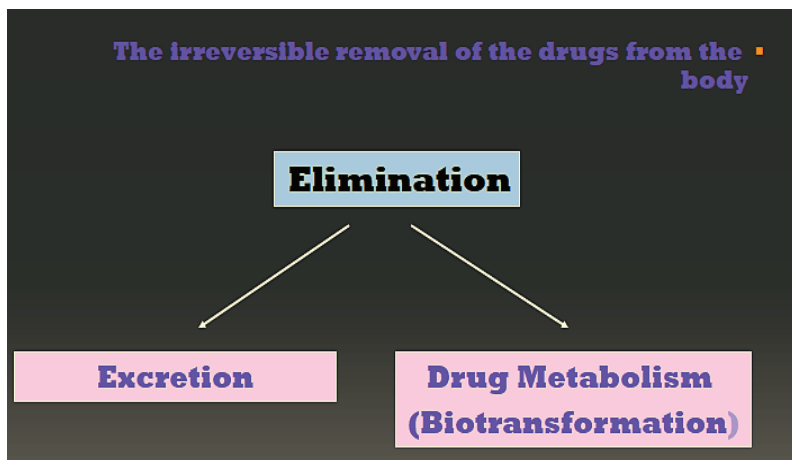


Рисунок (17): Элиминация, необратимое удаление лекарств из организма, включая выведение и метаболизм лекарств (биотрансформация).

Метаболизм лекарств

- **The chemical modification of drugs with the overall goal of getting rid of the drug**
- **Enzymes are typically involved in metabolism**

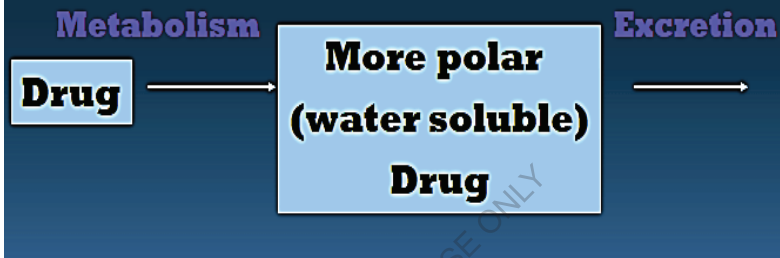


Рисунок (18): Метаболизм лекарств для более полярных (водорастворимых лекарств) в экскрецию.

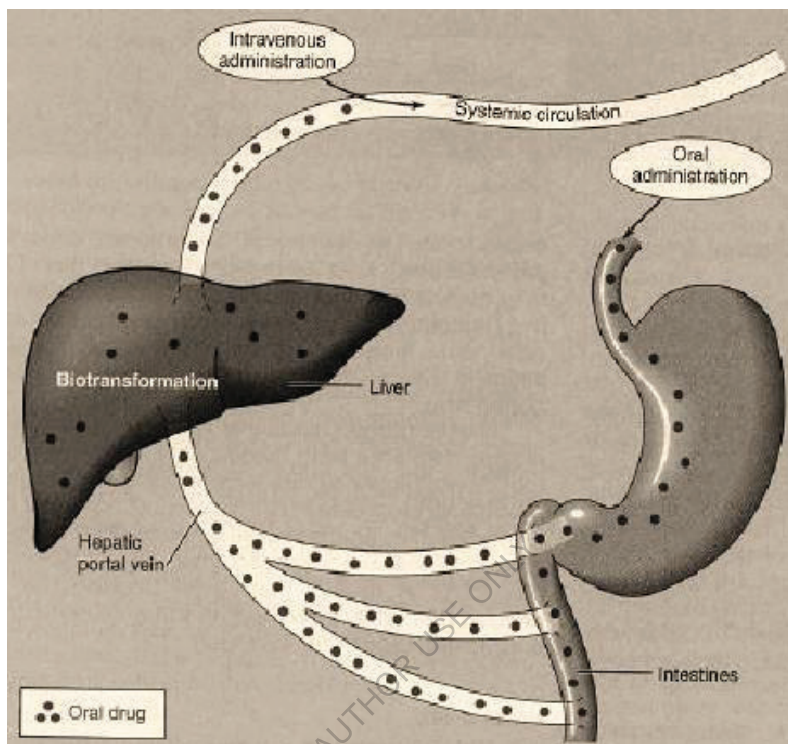


Рисунок (19): Метаболизм лекарств в основном происходит в печени, потому что вся кровь в организме проходит через печень.

Выделение

- Основной процесс, с помощью которого организм избавляется от "нежелательных" веществ.
- Наиболее распространенный путь - желчный или почечный
- Другие пути - легкие (через выдох), кожа (через пот) и т.д.

ADME

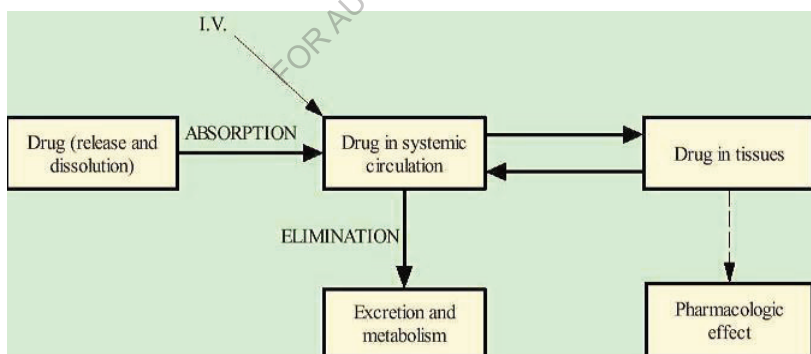


Рисунок (20): ADME включает абсорбцию, распределение, метаболизм и выведение или элиминацию.

Фармакодинамика

- Действие лекарств на рецепторы и физиологические/химические эффекты, вызванные этим действием
- Изучение механизмов действия лекарств на молекулярном уровне

Взаимодействие лекарств и рецепторов

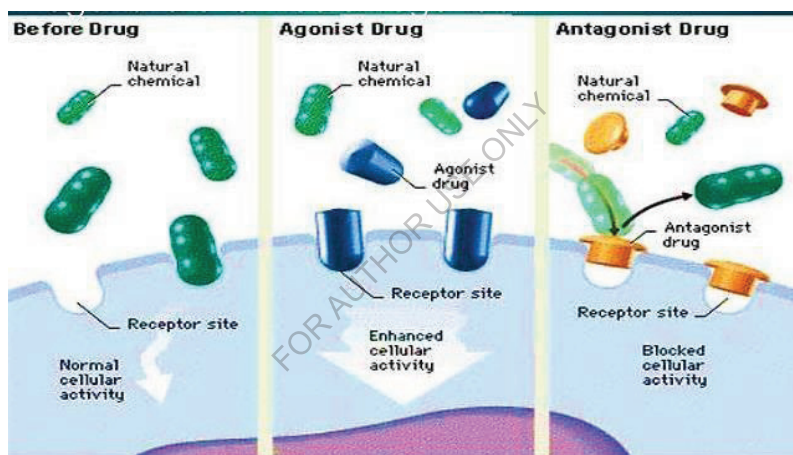


Рисунок (21): Взаимодействие лекарство-рецептор, до лекарства, лекарство-агонист и лекарство-антагонист.

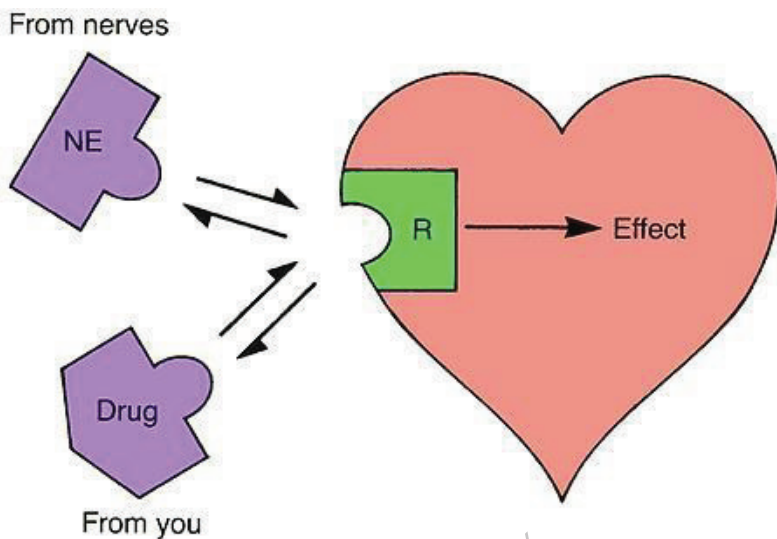


Рисунок (22): Взаимодействие лекарство-рецептор

Взаимодействие лекарств с рецепторами для норадреналина. В физиологических условиях сердечный выброс может быть увеличен за счет связывания норадреналина (NE) с рецепторами (R) на сердце. Норэпинефрин поступает к этим рецепторам по нервам. На эти же рецепторы могут воздействовать лекарственные препараты, которые могут либо имитировать действие эндогенного NE (и тем самым увеличивать сердечный выброс), либо блокировать действие эндогенного NE (и тем самым уменьшать сердечный выброс).

Производство лекарств

Производство лекарств - это процесс синтеза фармацевтических препаратов в промышленных масштабах фармацевтическими компаниями. Процесс производства лекарств можно разбить на ряд отдельных операций, таких как измельчение, гранулирование, покрытие, прессование таблеток и другие.

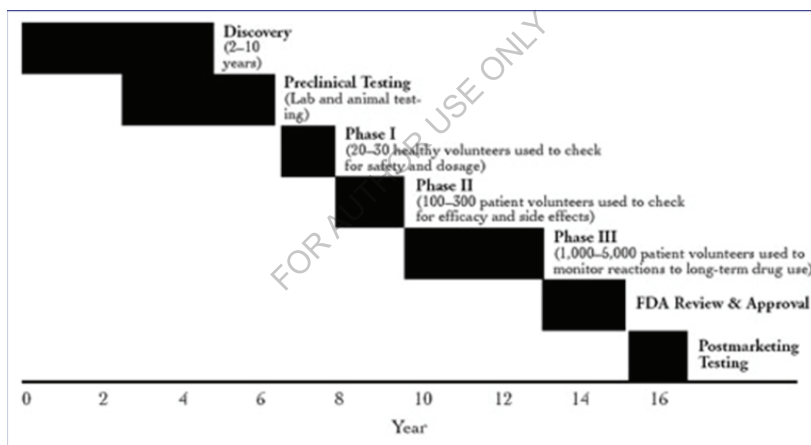


Рисунок (22): Производство лекарственных препаратов, начиная с фаз I, II, III, рассмотрения и утверждения FDA, постмаркетинговых испытаний.

Производство: Разведка и добыча

Восходящий поток: Начальный процесс ферментации, дающий начальное образование продукта.

Вниз по течению: Очистка исходного продукта и получение готового продукта с последующей герметизацией конечных контейнеров.

Процесс биопроизводства осуществляется путем обработки вверх по течению, инокуляции стерильной среды и выращивания (стартовая культура), стартовая культура используется для инокуляции более крупной производственной культуры, производственная культура инокулируется в биореактор, биореакторы от нескольких до нескольких тысяч литров.

Этапы нисходящего потока (внутриклеточные продукты *E.coli*, продукты млекопитающих секретируются в среде, поэтому их легче выделить, включая центрифугирование или фильтрацию, гомогенизацию, удаление клеточного мусора, концентрацию неочищенного материала (путем осаждения или ультрафильтрации), хроматографию высокого разрешения (ВЭЖХ) и формулирование в конечный продукт.

Далее, окончательная рецептура продукта с помощью хроматографии позволяет получить 98-99% чистого продукта, добавление вспомогательных веществ (неактивных

ингредиентов), которые могут стабилизировать конечный продукт, фильтрация конечного продукта для получения стерильного продукта и сублимационная сушка (лиофилизация), если продукт будет продаваться в виде порошка (диктуется стабильностью продукта).

Название, наименование и сила препарата, номер партии, дата изготовления и срок годности, необходимые условия хранения, наименование производителя, входящие в состав вспомогательные вещества и правильный способ применения.

Фармацевтическая промышленность существует уже более ста лет, и за это время она значительно усовершенствовалась и достигла сегодняшнего уровня. Эта отрасль существует для того, чтобы приносить пользу людям, нуждающимся в лекарствах, и она делает все возможное, чтобы каждый распространяемый препарат был безопасным и эффективным. Хотя в этой области есть проблемы, в будущем будут проводиться исследования, чтобы преодолеть эти проблемы и улучшить фармацевтическую промышленность. Фармацевтика и биотехнология необходимы везде, будь то лечение обычной простуды или опасного для жизни заболевания.

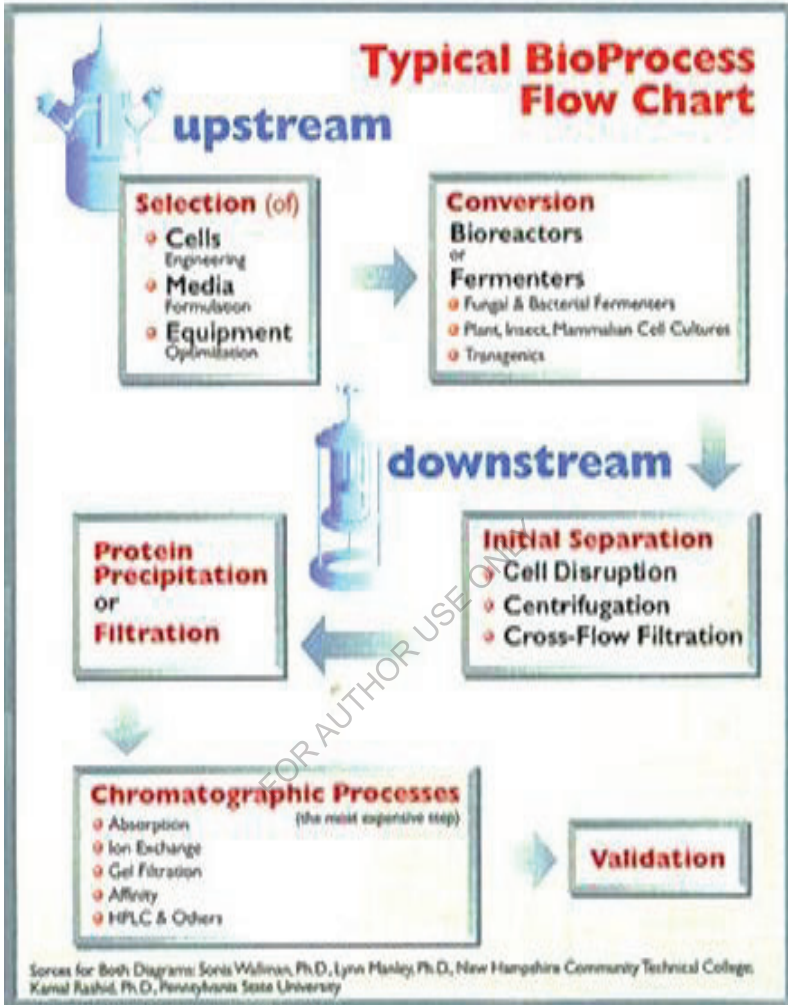


Рисунок (23): Типичная технологическая схема биопроцесса, включая восходящий и нисходящий потоки.

Typical Value Chain of a Pharmaceutical Product using Biotechnology

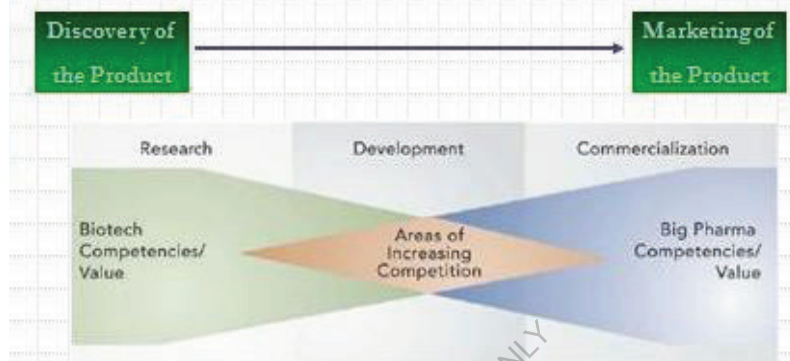


Рисунок (24): Типичная цепочка создания стоимости фармацевтического продукта с использованием биотехнологий, включая открытие продукта, маркетинг продукта, исследование, разработку и коммерциализацию.

Ссылки

- 1- Benowitz N, Forsyth R, Melmon K, Rowland M: Lidocaine disposition kinetics in monkey and man. *Clin Pharmacol Ther*15:87-98, 1974.
- 2- Руководство FDA для промышленности: Дизайн исследования взаимосвязи воздействия и реакции, анализ данных и нормативные приложения, FDA, Центр оценки и исследования лекарственных средств, апрель 2003 г. (<http://www.fda.gov/cder/guidance/5341fnl.htm>).
- 3- Mallet A, Mentre F, Steimer JL, Lokiec F: Фармакометрия: Непараметрическая оценка максимального правдоподобия для популяционной фармакокинетики, с применением к циклоспорину. *J Pharm Biopharm*16:311-327, 1988. [PubMed: 3065480].
- 4- Rodman JH and Evans WE: Целенаправленное системное воздействие для лечения рака у детей. In D'Argenio DZ (ed). *Advanced Methods of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Systems Analysis*. Нью-Йорк, Пленум Пресс, 1991, стр. 177-183.
- 5- Sawada Y, Hanano M, Sugiyama Y, Iga T: Предсказание расположения девяти слабокислотных и шести еженедельно основных лекарств у людей по

- фармакокинетическим параметрам у крыс. *J Pharmacokinet Biopharm*13:477-492, 1985.
- 6- Sheiner LB and Beal SL: Bayesian individualization of pharmacokinetics. Простая реализация и сравнение с небайесовскими методами. *J Pharm Sci*71:1344-1348, 1982. [PubMed: 7153881].
- 7- Нордберг М, Даффус Дж, Темплтон ДМ (1 января 2004). "Глоссарий терминов, используемых в токсикокинетике (Рекомендации ИЮПАК 2003)". Чистая и прикладная химия. **76** (5): 1033–1082. doi:10.1351/рac200476051033. S2CID 98275795.
- 8- ^ Фармакокинетика. (2006). В словаре Mosby's Dictionary of Medicine, Nursing & Health Professions. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences. Retrieved December 11, 2008, from <http://www.credoreference.com/entry/6686418>.
- 9- ^ Найтс К, Брайант Б (2002). Фармакология для специалистов здравоохранения. Амстердам: Elsevier. ISBN 0-7295-3664-5.
- 10- ^ Koch HP, Ritschel WA (1986). "Освобождение". Synopsis der Biopharmazie und Pharmakokinetik (на немецком языке). Ландсберг, Мюнхен: Экомед. стр. 99-131. ISBN 3-609-64970-4.
- 11- ^ Руис-Гарсия А, Бермехо М, Мосс А, Касабо В.Г. (февраль 2008). "Фармакокинетика в открытии

- лекарств". Журнал фармацевтических наук. **97** (2): 654-90. doi:10.1002/jps.21009. PMID 17630642.
- 12- ^ Рабочая группа АГАН "ФАРМАКОКИНЕТИКА" (2004-02-16). "Сборник терминов, символов, уравнений и объяснений общих фармакокинетических и фармакодинамических параметров и некоторых статистических функций" (PDF). Arbeitsgemeinschaft für Angewandte Humanpharmakologie (AGAH) (Ассоциация прикладной фармакологии человека). Архивировано из первоисточника (PDF) на 2016-05-08. Retrieved 2011-04-04.
- 13- ^ Халларе, Джерико; Герриетс, Валери (2021), "Half Life", StatPearls, Остров- сокровищ (FL): StatPearls Publishing, PMID 32119385, retrieved 2021-12-25
- 14- ^ Онлайн-ресурс по фармакокинетике Университет Лозанны Факультет биологии и медицины (FBM).

FOR AUTHOR USE ONLY

**More
Books!**



yes
I want morebooks!

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.morebooks.shop

Покупайте Ваши книги быстро и без посредников он-лайн – в одном из самых быстрорастущих книжных он-лайн магазинов! окружающей среде благодаря технологии Печати-на-Заказ.

Покупайте Ваши книги на
www.morebooks.shop

KS OmniScriptum Publishing
Brivibas gatve 197
LV-1039 Riga, Latvia
Telefax: +371 686 20455

info@omniscryptum.com
www.omniscryptum.com

OMNIScriptum



FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY