

- полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* в биологических жидкостях // Там же.— 1990.— № 7.— С. 59—65.
4. Bergmann K.-Ch., Sohrer K., Noack K. Stimulation of paraspecific defence mechanisms in the respiratory tract by inhalation of a bacterial lysate // *Prax. Klin. Pneumol.*— 1985.— Bd 39, N 4.— S. 127—129.
 5. Wybran J., Libin M., Schandene L. Activation of natural killer cells and cytokine production in humans by bacterial extracts. (OM—85 BV) // *Lung.*— 1990.— Suppl.— P. 720—725.
 6. Bergmann K. C., Waldman R. H. Stimulation of secretory antibody following oral administration of antigen // *Rev.*

- resp. Dis.*— 1988.— Vol. 10.— P. 939—950.
7. Maestroni G. J. M., Losa G. A. Clinical and immunological effects of an orally administered bacterial extract // *Int. J. Immunopharmacol.*— 1984.— Vol. 6.— P. 111—117.
 8. Ahrens J. Multicentre double-blind clinical trial with Broncho-Vaxom in children // *Therapiewoche.*— 1984.— Bd 34.— S. 3469—3475.
 9. Schaad U. B., Farine J. C., Fux T. Prospektive placebo-kontrollierte Doppelblindstudie mit einem Bakterienlysate bei Infektionen der Atemwege // *Helv. paediat. Acta.*— 1986.— Vol. 41, N 1—2.— P. 7—17.

Поступила 24.03.92

УДК 615.281.07

Миха Крэмзер

«ЛЕК» И ПРОТИВОМИКРОБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Одно из главных направлений развития

Противомикробные препараты занимают особое место в спектре лекарственных средств, предлагаемых фирмой «ЛЕК». И это особое место они заняли не случайно. Дело в том, что до начала восьмидесятых годов «ЛЕК» не имел, можно сказать, ни одного более или менее важного антибиотика, с одной стороны, и не был известен как фирма с развитой биотехнологией, с другой. «ЛЕК» был известен прежде всего своим химическим синтезом и производством натуральных субстанций, среди которых одно из ведущих мест занимали эрготалкалоиды.

В настоящее время «ЛЕК» производит 17 наименований противомикробных препаратов, которые представлены в табл. 1. Мы производим активные субстанции для девяти препаратов: пять из них производятся на основе собственной биотехнологии (ферментация и изоляция), четыре же мы получаем путем химического синтеза или из базовой молекулы, полученной путем ферментации, или из химических соединений-предшественников. Производственные цеха в г. Лендава считаются одним из наиболее современных биотехнологических производств в Европе.

Попытаемся проследить как произошла такая переориентация и представить стратегию научно-исследовательской работы, которая стала причиной такого изменения производственной программы и которая направлена на дальнейшее развитие программы противомикробных средств.

Уже в конце семидесятых годов на фирме «ЛЕК» сложились примерно следующие принципы научно-исследовательской работы:

— продукция должна максимально удовлетворять требованиям потребителей;

— продукция должна быть достаточно оригинальной (конкурентоспособной на рынке может

быть только высококачественная продукция, обладающая высокими потребительскими свойствами);

— деятельность предприятия (от научно-исследовательской работы до производства и продаж) должна быть организована таким образом, чтобы вызывать положительные эмоции общественности.

Таблица 1
Противомикробные средства в ассортименте завода «ЛЕК»

Генерическое название	Торговая марка
Пипемидиновая кислота	Палин ^R
Бацитрацин + неомицин	Бивацин ^R
Сульфадиазин серебра	Дермазин ^{R*}
Сульфаметоксазол + триметоприм	Примотрен ^R
Гентамицин	Гентамицин [*]
Пефлоксацин	Абактал ^{R*}
Линкомицин	Нелорен ^{R*}
Цефотаксим	Цефотаксим
Имипенем + циластин	Конет ^R
Ацикловир	Акловир ^R
Амоксициллин + клавулановая кислота	Амоксиклав ^{R*}
Клиндамицин гидрохлорид	Климицин ^{R*} (капсулы)
Клиндамицин фосфат	Климицин ^{R*} (ампулы)
Цефтриаксон	Лендацин ^R
Цефахлор	Цефахлор
Ванкомицин	*
Сизомицин	*

Примечание. Звездочкой отмечено собственное производство активной субстанции. Препараты перечислены в том порядке, в каком они были разработаны.

Такая стратегия развития принесла свои плоды. Прежде всего она послужила предпосылкой интенсивных научных исследований и инвестирования в развитие и исследования, так как без этого невозможно ожидать ни соответствующей оригинальности, ни высокого качества препаратов. «ЛЕК» все эти годы вкладывает в развитие примерно 5 % сумм реализованных продаж (это только те средства, которые направляются на собственно исследовательскую работу). А если учитывать и ее виды деятельности, которые также ориентированы на развитие, то можно сказать, что за последние годы «ЛЕК» инвестировал в среднем примерно 50 миллионов швейцарских франков ежегодно, следовательно, приведенный выше процент значительно увеличивается. Еще 2 % от общего объема продаж направляется на развитие обеспечения и контроля качества продукции.

Еще одним следствием такой стратегии является выбор продукции, которая характеризуется относительно высокой добавленной стоимостью на количественную единицу. Это означает меньший поток материалов, меньшую нагрузку на окружающую среду, а значительная часть цены формируется на основе результатов интеллектуального труда. Большинство активных субстанций препаратов, производимых фирмой «ЛЕК», относится к тому ценовому разряду, где цены колеблются в пределах нескольких долларов США за один грамм вещества (все алкалоиды, антибиотики и т. п.). Для этого необходим соответствующий уровень развития технологии, а также научно-исследовательской инфраструктуры, необходимой для обслуживания и развития этой технологии.

Не в последнюю очередь такая ориентация потребовала с самого начала сосредоточиться на экспорте, а в этой связи и на переходе к международным стандартам на всех этапах производства, от разработки нового препарата до его реализации на рынке.

Кроме того, в начале восьмидесятых годов эту концепцию развития производства лекарственных средств мы дополнили еще одним критерием или направлением: развитием интегрированного производства, то есть комплексного производства (субстанции и препараты из этой субстанции). Такой подход будет распространяться на препараты и группы препаратов, которые имеют и будут сохранять свое значение для терапевтической практики и отличаются высоким качеством.

Таким образом, стало ясно, что такая стратегия обязательно должна распространяться и на программу антибиотиков, так как к этому моменту в области биотехнологии сформировалась мощная инфраструктура и кадровая основа. В описываемый период «ЛЕК» располагал ферментационными процессами для производства эрготалкалоидов и были построены полупромышленные и промышленные установки для указанной техно-

логии. Ферментационное производство эрготалкалоидов относится к наиболее сложным ферментационным технологиям (это культивирование микроорганизмов, которые в природных условиях являются паразитами). Изоляция штаммов, как известно, является очень сложным процессом (используется тип растворителей, для которых требуются громоздкие установки для регенерации, включая гидрогенизацию и ряд сепарационных технологий). «ЛЕК» ступил на путь развития биотехнологии достаточно поздно по сравнению с другими фармацевтическими заводами.

Так началась реализация концепции развития в области производства антибиотиков. Первым шагом стало строительство цеха по производству гентамицина в г. Лендава. Это было в 1985 году. Цех имел ряд особенностей экспериментального производства: помимо производства гентамицина он был также предназначен для обучения кадров в целях дальнейшего развития программы. Строительство этого цеха позволило фирме «ЛЕК» занять одно из ведущих мест среди мировых производителей гентамицина (достаточно привести тот факт, что, например, некоторые заказчики из Японии для особых целей, таких как производство глазных мазей, предпочитают гентамицин производства завода «ЛЕК»). С 1987 года цех контролирует FDA.

Развитие биотехнологии продолжалось с введением производства линкомицина, прежде всего как исходного сырья для синтеза клиндамицина (в форме фосфата и гидрохлорида). Все три антибиотика (что касается клиндамицина, то речь идет не только о разнице в соли, но и достаточно отличающемся синтезе) появились на рынке в 1989—1990 гг. (активные субстанции в препаратах Нелорен[®] и Климицин[®] для гуманной медицины, а линкомицин еще и в составе препарата Линкомикс для ветеринарии).

Мы разработали также синтез пefлоксацина, первого хинолона отечественного производства, который под торговой маркой Абактал[®] появился на нашем рынке в 1988 году. В настоящее время этот препарат зарегистрирован в семи странах, подготовка к регистрации ведется еще в нескольких.

В 1988 году «ЛЕК» в сотрудничестве с предприятием «Антибиотикос» разработал и продвинул на рынок препарат Амоксиклав[®] — комбинацию амоксициллина и клавулановой кислоты. В 1989 году концерн «Бичем» (еще до объединения с SKF) приобрел «Антибиотикос» и добился того, что во всем мире больше не было ни одного производителя клавулановой кислоты, который не контролировался бы SKB (Smith, Klien, Beecham). Благодаря обширной патентной защите и комплексной технологии это производство будет невозможно в развитых странах еще довольно продолжительное время (патенты действуют до 2000 года), а в менее развитых странах, независимо от патентной защиты, это

Таблица 2

Физические константы клавиановой кислоты

Молекулярная масса	237,25
pKa	3,1
Коэффициент деления ρ (окта- нол/буфер при pH=3)	$5 \cdot 10^{-2}$
Гигроскопичность	Высокая
Стабильность	
в твердом состоянии	от 5 до 25 °C
в жидкости	pH 5,5—8
Растворимость	Растворима в воде, не- растворима в гексане, аце- тоне и изопропиловом спирте
Методы анализа	USP XXII

производство практически невозможно. В связи с этим «ЛЕК» оказался перед дилеммой: отказаться от этого производства или попытаться разработать собственную технологию. Мы приняли второе решение.

В литературе упоминались только четыре вида штаммов, способных продуцировать клавиановую кислоту. Они были защищены патентами. Помимо концерна «Бичем» и источников, которые контролировались концерном, были еще два японских. Мы выяснили, что один из держателей патентов отказался от проекта и не располагает штаммом, второй держатель патента штамм сохранил, но к промышленной разработке не приступал. Это была фирма «Санраки», недавно переименованная в «Мерциан». Фирме «ЛЕК» удалось договориться с этой фирмой о разработке технологического процесса на основе лабораторного штамма, изолированного этой фирмой. Разработкой технологии, изоляцией и синтезом предстояло заниматься фирме «ЛЕК».

Мы начали работу в начале 1989 года, а первые количества клавиановой кислоты на полупромышленных установках были получены в начале 1990 года. Переоборудование цехов по производству эрготалкалоидов позволило начать промышленное производство в январе 1990 года, которое пока еще по отношению к потребно-

стям рынка оставалось небольшим. Проектирование и строительство цеха для производства больших объемов в Лендаве началось в конце 1989 года. Часть производства была запущена в сентябре 1991 года, а оставшуюся часть планируется ввести в строй весной 1992 года. С октября 1991 года объемы производства удовлетворяют потребностям рынка.

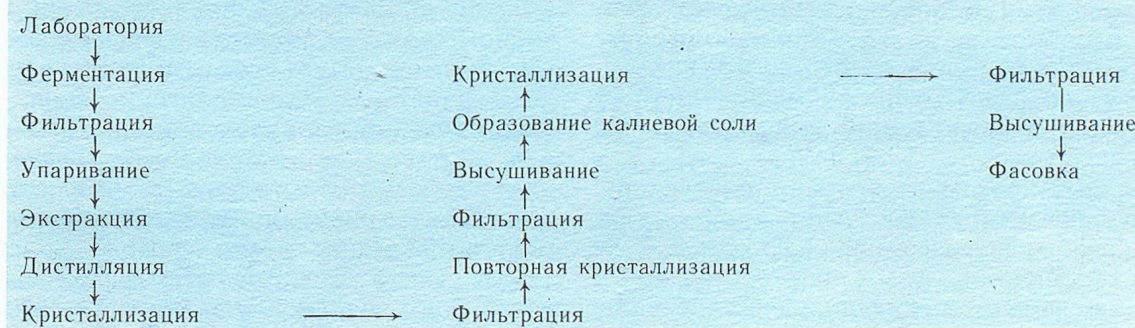
С точки зрения научно-исследовательской разработки, технологии, организации и маркетинга это наиболее сложный проект, который придется реализовывать фирме «ЛЕК» до сих пор. Прежде всего следует упомянуть вопрос рынков сбыта. Несмотря на высокий темп технологического развития, неминуемо наступает период, когда даже на уже освоенном рынке невозможно удовлетворять все потребности. Это означает, как минимум, необходимость вновь завоевывать уже достигнутое положение.

С точки зрения развития и технологии это был очень сложный проект. Реализация этого проекта стала возможной только благодаря уже накопленному опыту и капиталовложениям. Клавиановая кислота — это весьма капризное вещество. В табл. 2 приводятся физические и химические свойства этой молекулы. Мы видим, что она стабильна в очень узком интервале pH и при очень низкой влажности. Кроме того, отдельные операции могут протекать только при низких температурах. Схема в упрощенном виде иллюстрирует технологический процесс. Процесс сам по себе достаточно сложен, а свойства клавиановой кислоты повышают требования к технологии.

Проект был успешно реализован. Амоксиклав^R в настоящее время зарегистрирован в пяти странах, и в этом году мы начали экспортировать его в Польшу, Чили и Австрию. Во многих странах идет процесс регистрации препарата. На наиболее продвинутой стадии он находится в Канаде, куда мы начнем экспортировать Амоксиклав^R сразу же после получения регистрационного удостоверения.

В настоящее время мы, а также SKB, являемся единственными производителями клавиановой

Схема производства клавиановой кислоты



кислоты в мире. Проект послужил стимулом к проведению углубленных исследований в области новых ингибиторов бета-лактамаз. Сейчас для фирмы «ЛЕК» это одно из важнейших направлений научно-исследовательской работы. Исследования проводятся прежде всего на молекулярном уровне: изучение структуры и активности соединений основывается на использовании новейших достижений в экспериментальной технике и компьютерном обеспечении.

Помимо разработки и внедрения проекта по клавулановой кислоте в области антибиотиков был проведен ряд исследований, может быть, не таких объемных, но важных для реализации новых планов.

В 1991 году мы начали производство антибиотика ванкомицин. В настоящий момент уже освоено производство субстанции, а готовую лекарствен-

ную форму мы планируем в 1992 году продвигать на рынок. В 1991 году мы начали реализацию на рынке цефтриаксона (в виде препарата Лендацин[®]). Начало производства активной субстанции (синтез) запланировано на 1992 год.

Хотелось бы в заключение упомянуть еще и имипенем (Конет[®]), который мы предлагаем вместе с нашим многолетним лицензионным партнером фирмой MSD (препарат является одним из лучших в своей группе), и цефпирамид (Тамицин[®]) — цефалоспориновый антибиотик с очень интересным спектром противомикробного действия. Мы ожидаем, что производство активной субстанции будет начато в 1992 году и тогда же препарат появится на рынке.

Надеемся, что нам удалось достаточно исчерпывающе представить значение и место антибиотиков в производственной программе «ЛЕК».

УДК 615.355:577.152

ЗНАЧЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ БЕТА-ЛАКТАМАЗ: ПРИМЕНЕНИЕ ИНГИБИТОРОВ БЕТА-ЛАКТАМАЗ ОБЕСПЕЧИВАЕТ ИЗВЕСТНЫМ И ПРОВЕРЕННЫМ АНТИБИОТИКАМ ПОБЕДУ НАД ВОЗБУДИТЕЛЯМИ ИНФЕКЦИИ

Бета-лактам-амидогидролазы, или бета-лактамазы, — это ферменты, служащие катализатором гидролиза бета-лактамного кольца пенициллинов и цефалоспоринов, предотвращающие таким образом их антибиотическое действие на микроорганизмы. Бета-лактамазы являются продуктом жизнедеятельности большого числа грамположительных и грамотрицательных бактерий, а одновременно и наиболее частой причиной развития устойчивости микроорганизмов. До настоящего времени идентифицировано около 80 различных бета-лактамаз, которые характеризуются не только различной молекулярной структурой, но и разными фармакокинетическими свойствами, генетическим происхождением и способами воздействия на субстрат (табл.). Бета-лактамазы обнаруживаются в качестве экзоэнзимов в стафилококках и в периплазматическом пространстве аэробных и анаэробных грамотрицательных штаммов бактерий. Richmond и Sykes распределили их по пяти группам в зависимости от генетического происхождения и субстрата, на который они действуют.

Значительный прогресс в борьбе с бактериальной устойчивостью был достигнут в результате открытия ингибиторов энзимов — соединений, не обладающих значительным противомикробным действием, но предотвращающих действие боль-

шого числа бета-лактамаз и тем самым обеспечивающих действие антибиотиков на патогенные микроорганизмы. Так, в 1976 году были открыты клавулановая кислота, 6-бета-бромопенициллиновая кислота и оливановая кислота.

Клавулановая кислота — это продукт метаболизма актиномицеты *Streptomyces clavuligerus*, ее молекулярная структура в значительной мере подобна структуре пенициллинов и цефалоспоринов.

Клавулановая кислота зарекомендовала себя как отличный ингибитор бета-лактамаз типов II, III, IV и V по Richmond, а на бета-лактамазы типа I, которые продуцируются штаммами *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia* и *Pseudomonas*, она не действует. Механизм действия клавулановой кислоты на молекулярном уровне очень сложен. Клавулановая кислота обладает большим афинитетом к бета-лактамазам по сравнению с антибиотиками, она образует с ферментами стабильные неактивные комплексы и таким образом предотвращает разрушение антибиотиков.

Применение клавулановой кислоты в сочетании с известными и хорошо зарекомендовавшими себя антибиотиками, такими как пенициллин G и ампициллин или амоксициллин, которым в последнее время грозила опасность потерять свою терапевтическую эффективность из-за роста бактериальной устойчивости, обеспечивает