

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

НАЦИОНАЛЬНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ

АПТЕЧНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ
ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ**

Лекция для студентов специальностей
«Фармация» и «Клиническая фармация»

Заведующая кафедрой технологии лекарств НФаУ,
заслуженный деятель науки и техники Украины,
доктор фармацевтических наук, профессор
Татьяна Григорьевна Ярных

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Основные этапы создания лекарственных препаратов.

Взаимосвязь технологии лекарств с другими дисциплинами

2. Проблемы развития фармацевтической науки

3. Производство лекарственных препаратов

4. Государственное нормирование производства

лекарственных препаратов

1. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



1. ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

3. СОЗДАНИЕ СОСТАВА И РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

- 3.1. Выбор рациональной лекарственной формы
- 3.2. Разработка вариантов состава и технологии препарата
- 3.3. Изучение совместимости с вспомогательными веществами
- 3.4. Изучение физико-химических свойств вариантов состава
- 3.5. Изучение технологических свойств вариантов состава
- 3.6. Разработка методик анализа
- 3.7. Биофармацевтические исследования
- 3.8. Выбор оптимального вида упаковки
- 3.9. Изучение стабильности разных вариантов состава
- 3.10. Выбор оптимального состава
- 3.11. Выбор оптимальной технологии лекарственного препарата

технологические, физико-химические, биофармацевтические исследования

проводятся в лабораторных (аптечных) условиях

- 3.12. Масштабирование технологии
- 3.13. Уточнение технологических режимов
- 3.14. Уточнение показателей качества
- 3.15. Корреляция данных *in vivo* и *in vitro*

проводятся в лабораторных (аптечных) условиях с использованием средств малой механизации

Наработка и передача препарата для доклинических фармакологических исследований

Оформление:

- технологическая инструкция и аппаратная схема производства препарата;
- методики анализа качества препарата;
- сроки и условия хранения препарата (аналитические таблицы);
- технико-экономическое обоснование технологии препарата

дальнейшие исследования проводятся в промышленных условиях

2. ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ

- Продолжительность исследований по созданию одного оригинального лекарственного препарата составляет – 8-12 лет, а их стоимость – 100-120 млн.долл.
- Финансирование научных исследований в мировой фармацевтической промышленности осуществляется за счет отчислений частных фирм.

Ежегодные расходы на научные исследования в странах с высокоразвитой фармацевтической промышленностью
(по данным “ICI Pharmaceuticals”, 2001 г.)

Страна	Исследования по созданию лекарственных препаратов	Фундаментальные исследования
США	6,4 млрд. долл.	Проводят только крупные фармацевтические фирмы
Германия	3,8 млрд. марок	
Япония	780 млн. долл.	
Франция	700 млн. долл.	
Швейцария	510 млн. долл.	
Великобритания	380 млн. долл.	

- Расходы указанных стран составляют около 80% от общих затрат на научные исследования в мировой фармацевтической промышленности.
- Финансирование фундаментальных исследований все еще остается невыгодным, так как они связаны с большими затратами и большим риском.
- Для достижения успеха на рынке предприятию достаточно внедрить 1 перспективный патентованный лекарственный препарат, имеющий большой потребительский спрос.

2. ПРОБЛЕМЫ РАЗВИТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ

➤ Технология лекарств в значительной степени влияет на будущие экономические показатели производства. Современный производитель требует разработки малостадийных, ресурсосберегающих и безотходных процессов, их максимальной механизации, автоматизации и компьютеризации.

➤ **Что необходимо для прогресса фармацевтической науки?**

- суперсовременное оборудование
- высокий уровень развития технологий
- квалифицированные научные кадры
- финансовые ресурсы

➤ Одной из причин отсталого развития фармацевтической промышленности Украины является отсутствие механизма финансирования научных разработок.

➤ В Украине научными исследованиями по созданию лекарственных препаратов занимаются институты НАН Украины, ГНЦЛС, НФАУ и другие фармацевтические ВУЗы Украины.

➤ В НФАУ разработано около 100 лекарственных препаратов. Внедрено в промышленное производство – 18.

➤ **Лекарственные препараты НФАУ делятся на:**

- синтетические – 27,4%,
- растительные – 23,4%,
- комбинированные – 13%,
- лекарственные препараты на основе продуктов пчеловодства – 36,2%.

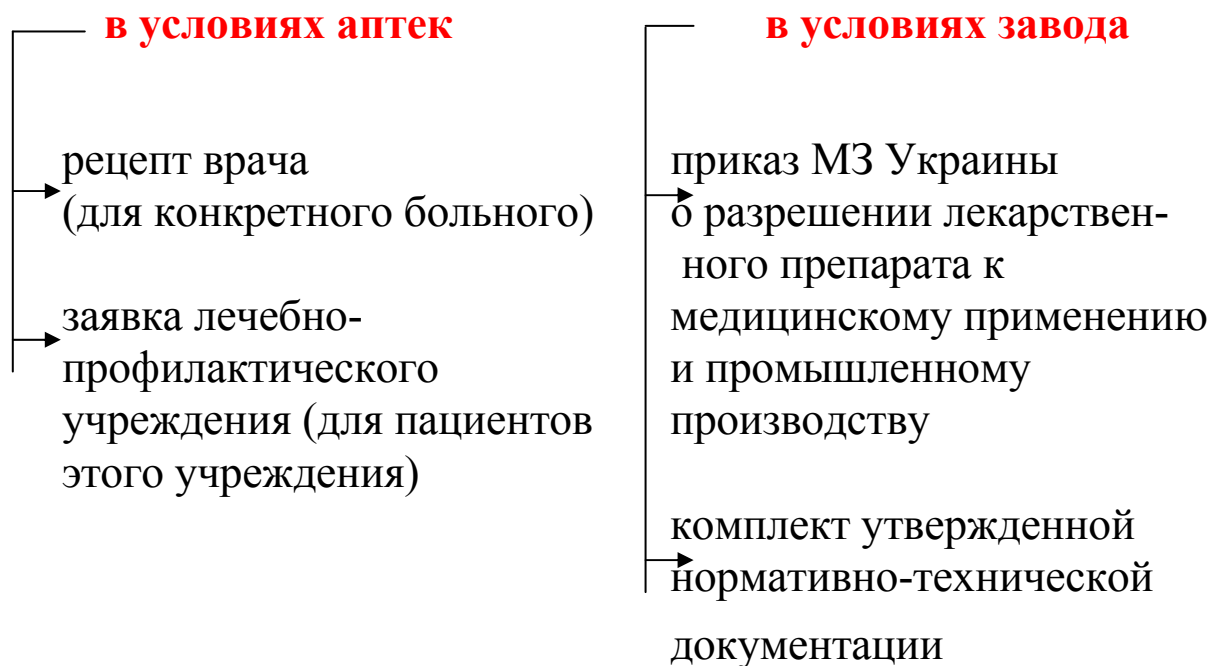
➤ Данные препараты по своим технологическим, фармакологическим и биофармацевтическим характеристикам не имеют аналогов или превышают по ряду показателей лекарства, которые уже есть в арсенале сегодняшней медицины.

3. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



3. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Основанием для производства лекарственных препаратов является:



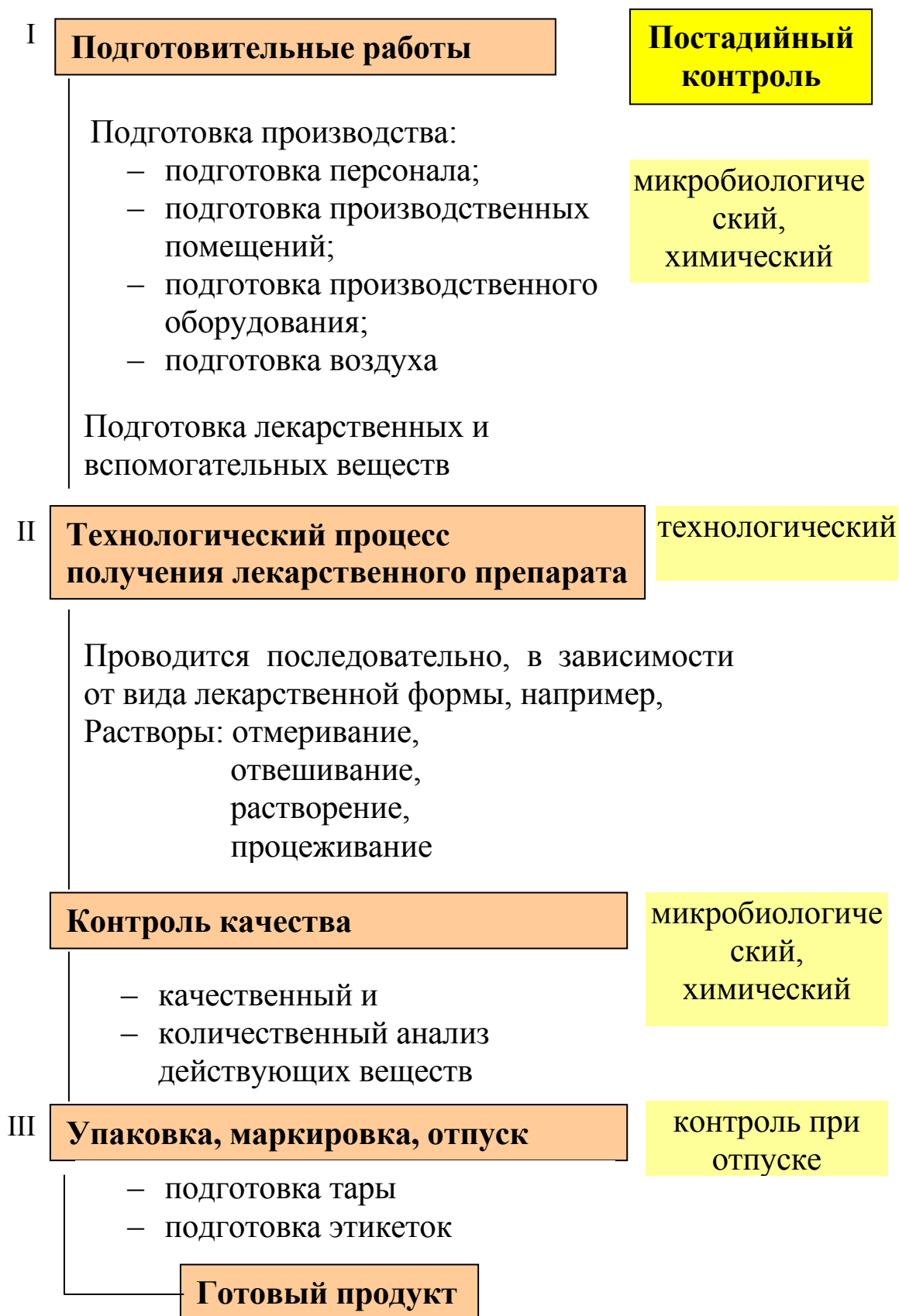
Технология — совокупность методов обработки, приготовления, изменения состояния свойств сырья или материала, осуществляемых в процессе производства продукции.

Технологический процесс — это часть производственного процесса, содержащая научно-обоснованные действия, направленные на получение готового продукта (состоит из отдельных, следующих одна за другой стадий производства).

Технологическая операция — часть технологического процесса, связанная с обслуживанием одного из основных видов оборудования.

3. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Общая технологическая схема получения лекарственных препаратов

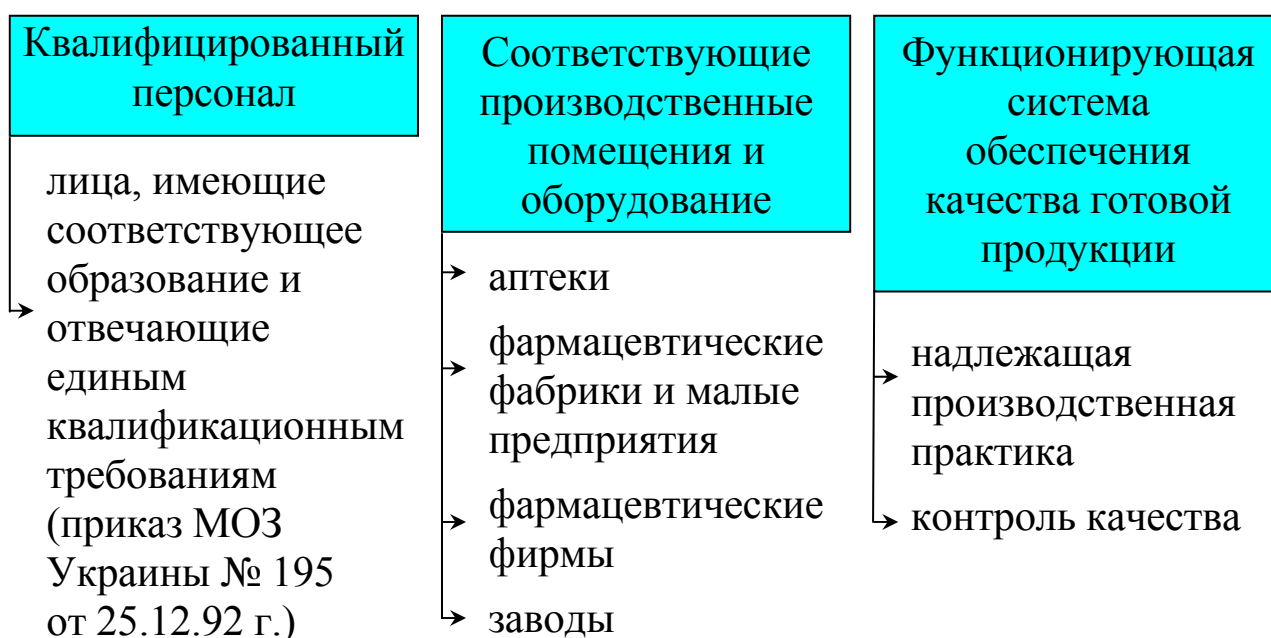


3. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Кто имеет право заниматься производством (приготовлением) лекарственных препаратов?

- Производством лекарственных препаратов могут заниматься физические или юридические лица, имеющие специальное разрешение (лицензию).

Для осуществления производства необходимы



- В Украине специалисты с высшим образованием получают квалификацию **«провизор»** (занимаются организацией и контролем за технологическим процессом приготовления лекарственных препаратов в условиях аптек)
- Специалисты со средним образованием получают квалификацию **«фармацевт»** (занимаются приготовлением лекарственных препаратов в условиях аптек)

3. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Практика фармации в Нидерландах

→ Специалисты с высшим образованием получают квалификацию – **«провизор»**. Согласно законодательства: «Провизор является экспертом в области лекарственных средств. Он пропагандирует рациональное использование лекарственных препаратов, консультирует врачей относительно выбора и назначения лекарственных средств».

Специалисты со средним образованием получают квалификацию **«фармацевт»** и занимаются приготовлением лекарств.

Динамика численности персонала аптек в Нидерландах (по данным International Pharmacy Journal, 2001)

Количество	Годы			Ежегодный рост, %
	1999	2000	2001	
провизоров	2190	2200	2321	2,7
Фармацевтов	10635	10784	11244	3,7

Увеличение численности фармацевтов связано с тем, что все аптеки занимаются приготовлением экстенпоральных лекарственных препаратов.

Практика фармации в Великобритании

В Великобритании после обучения в школе фармации в течение четырех лет студентам присуждается степень **«Мастер Фармации»**. После прохождения в течение одного года практики в аптеке специалисты с высшим образованием получают квалификацию **«фармацевт»**.

Отпуском лекарств из аптек занимаются **техники** под присмотром фармацевта. Существует множество учебных курсов для техников и, хотя официальное обучение не обязательно, эти курсы очень популярны. Большинство из них проводится непосредственно в аптеке, где техник выполняет как практические, так и письменные задания.

3. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Практика фармации в мире: фармацевтическое и медицинское обслуживание (по данным International Pharmacy Journal, 2001)

Страна	Имеют ли право провизоры назначать лекарства	Какие отношения между фармацевтами и врачами?	Количество аптек, практикующих регулярные встречи с врачами по поводу назначения лекарств
Швеция	нет	очень хорошие	несколько
Австрия	нет	хорошие	некоторые
Венгрия	нет	хорошие	большинство
Канада	нет	хорошие	большинство
Люксембург	нет	хорошие	не практикуют
Нидерланды	нет	хорошие	не практикуют
Норвегия	нет	хорошие	некоторые
Австралия	нет	не очень хорошие	некоторые
Греция	нет	не очень хорошие	большинство
Ирландия	да	не очень хорошие	несколько
Италия	нет	не очень хорошие	не практикуют
Португалия	нет	не очень хорошие	несколько
Япония	нет	не очень хорошие	некоторые
Хорватия	нет	свободные	некоторые
Финляндия	нет	свободные	некоторые
Франция	нет	свободные	некоторые
Германия	нет	свободные	некоторые
Великобритания	нет	свободные	некоторые
Польша	нет	свободные	не практикуют
Швейцария	нет	свободные	несколько
США	нет	свободные	не практикуют
Корея	да	свободные	некоторые

«свободные» – означает, что таких взаимоотношений не существует.

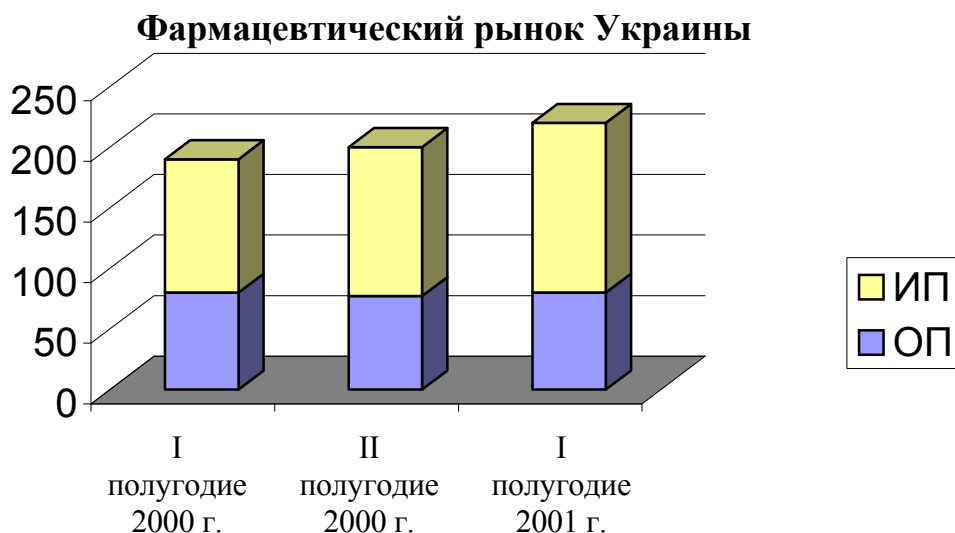
3. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Развитие промышленного производства лекарств в Украине

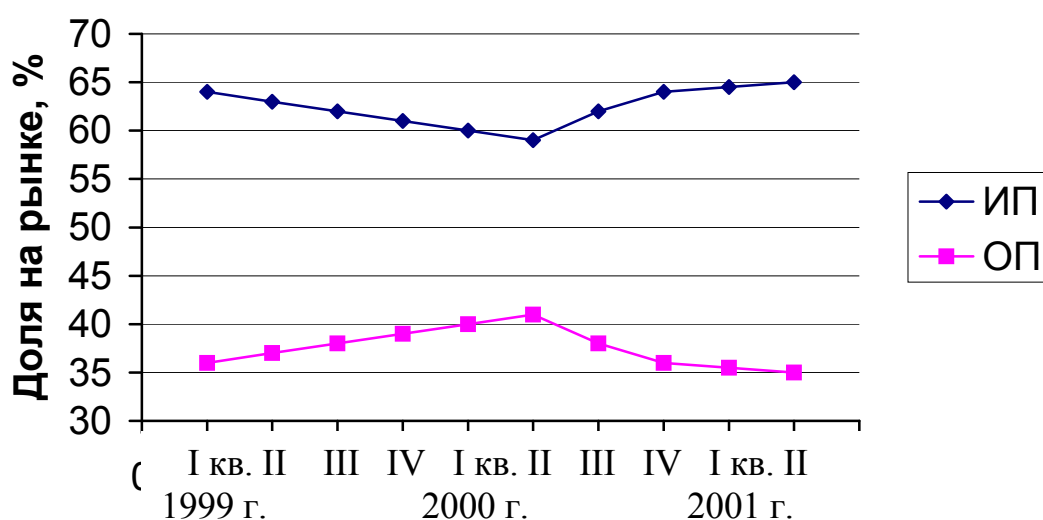
Фармацевтические предприятия Украины	Номенклатура выпускаемых препаратов, ед.
ОАО «ФФ «Здоровье»	90
ОЗ ГНЦЛС	66
АО «ХФЗ «Красная звезда»	51
НПЦ «Борщаговский ХФЗ»	132
ОПХФО «Биостимулятор»	57
ЗАО «ФФ «Дарница»	113
АО «Галычфарм»	97
ОАО «Лубныфарм»	99
ХГФП «Здоровье народу»	25
АП «Луганский ХФЗ»	36
ЗАО «Биолек»	86
АО «Фармак»	89
ОАО «Монфарм»	43
АО «Киевский витаминный завод»	91
ОАО «Витамины»	60
ОАО «Киевмедпрепарат»	70
ОАО «Днепрофарм»	32
АО «Стома»	8

- Фармацевтические предприятия дублируют номенклатуру, вследствие чего наблюдается перепроизводство одних лекарств и дефицит других, т.е. наблюдается жесткая конкуренция между украинскими производителями в одном и том же сегменте рынка за одних и тех же потребителей.
- Производство субстанций в Украине практически отсутствует, что создает украинским производителям определенные трудности в планировании выпуска готовых лекарств и приготовлении экстенпоральных препаратов.

3. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



- В 2000-2001 годах объемы продаж лекарственных средств отечественного производства (ОП) в розничном сегменте фармацевтического рынка Украины составляли 55-58 тыс. долл., а иностранного производства (ИП) – 180-220 тыс долл. США.
- В 2002 году 65% фармацевтического рынка Украины приходится на лекарственные препараты зарубежного производства.



- Отечественные производители значительно уступают в конкурентной борьбе зарубежным фирмам.

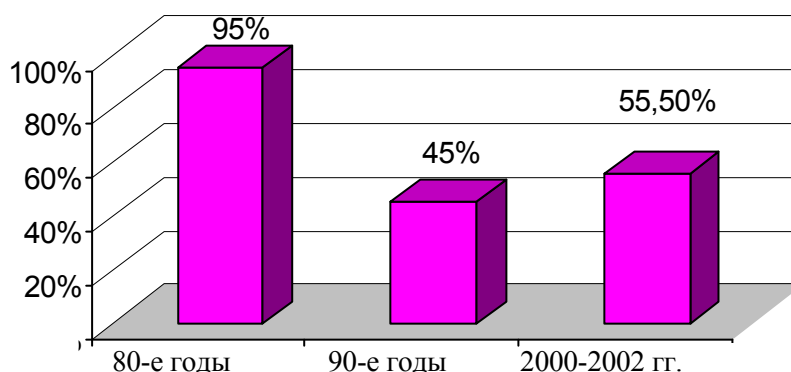
3. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Развитие аптечного производства в Украине

(на примере аптек Харькова и Харьковской области)

- Из 135 аптек г. Харькова и Харьковской области 75 аптек занимаются экстемпоральным приготовлением лекарственных препаратов.

Динамика объемов производства экстемпоральных препаратов (%)



- В сравнении с объемами производства 80-х годов, в современных условиях аптечное производство сократилось в 2 раза. Основные причины связаны с отсутствием субстанций и общеэкономическими проблемами Украины.

Номенклатура экстемпоральных лекарственных препаратов

Лекарственная форма	% от общего количества экстемпоральных препаратов
Порошки	0,4%
Жидкие лекарственные формы	23,7%
Мягкие лекарственные формы	3,1%
Сборы	29,9%
Внутриаптечная заготовка и перефасовка промышленной продукции	42,9%

3. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Сравнительная характеристика роста товарооборота и прибыли от реализации готовых и экстемпоральных лекарственных препаратов

(в аптеках Купянского района за период 1999-2000 гг.)

Период	Товарооборот, тыс.грн.	Рост ТО, %	Прибыль от реализации ГЛС, тыс.грн.	Рост прибыли, %	Прибыль от реализации экстемпоральных лекарств, тыс.грн.	Рост прибыли, %
1999	1252,30	120,55	344,50	105,46	4,30	201,88
2000	1689,50	134,91	384,80	111,70	8,70	202,33

- При росте товарооборота на 20-35% в год, прибыль от реализации ГЛС растет в среднем на 5-12%. При этом рост прибыли за приготовление экстемпоральных лекарств составляет 100%.
- В условиях насыщения рынка ГЛС, низкой потребительской способности населения, высокой конкуренции аптеки работают на минимальных наценках для того, чтобы не снижать товарооборот. В то же время часть прибыли с продажи единицы экстемпоральной продукции является практически постоянной, что обеспечивает, при расширении объемов производства, стабильный рост прибыли аптек.
- В современных условиях целесообразным является создание специализированных аптек с целью концентрации мелкосерийного производства лекарств. Такая структура производственной деятельности характерна для аптек Польши, Швеции, Дании.
- Специализированные аптеки могут быстрее учитывать технологические новшества, изменения спроса, оперативнее удовлетворять потребности в мелкосерийной продукции, лучше использовать трудовые ресурсы и технику.

3. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ



- Централизованное приготовление экстенпоральных лекарств в специализированных аптеках на основании научно-обоснованной технологии и стандартизации прописей значительно повысит их качество.

3. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Практика фармации в мире:

аптечное и промышленное производство

(по данным компании «Бизнес Кредит ЭлСиАТ», 2001 г.,
International Pharmacy Journal, 2001 г.)

Страна	Средняя площадь одной аптеки, м ²	Какое количество аптек готовит лекарственные препараты экстенпорально?	Доля продукции ведущих стран-производителей готовых лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке Украины
Австралия	127	все	–
Австрия	200	все	6,4%
Великобритания	–	все	3,7%
Венгрия	80	все	8,0%
Германия	165	все	16,7%
Дания	470	все	–
Испания	70	все	1,6%
Люксембург	120	все	–
Нидерланды	240	все	1,5%
Финляндия	104	все	2,3%
Франция	80	все	9,3%
Хорватия	100	все	1,2%
Япония	87	все	1,5%
Норвегия	270	большинство	–
Польша	150	большинство	4,7%
США	–	большинство	4,6%
Швейцария	217	большинство	1,8%
Канада	455	некоторые	0,8%
Швеция	300	некоторые	2,1%
Португалия	85	нет	–

- Практически все аптеки ведущих стран с высокоразвитой фармацевтической промышленностью готовят экстенпоральные лекарственные препараты.
- Аптечное и промышленное производство дополняют друг друга, развиваются и совершенствуются параллельно.

3. ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Практика фармации в Дании

Вся работа датских аптек базируется на критериях качества лекарственного обеспечения населения и на этических критериях. Главное – ориентация на потребности пациентов, а не на товар, который необходимо продать.

Пациент находится около прилавка один, за ним нет никакой очереди и он спокойно может получить у фармацевта любую необходимую информацию. Эта возможность конфиденциальной беседы пациента с фармацевтом закреплена законодательно и неуклонно исполняется во всех аптеках.

Рецепт в аптеку может поступать не только от пациента, врач также может посылать рецепт факсом или электронной почтой, и тогда пациент только придет забрать уже подготовленное лекарственное средство.

Обработка рецептов осуществляется с помощью компьютера:

- проверка доз,
- проверка совместимости ингредиентов,

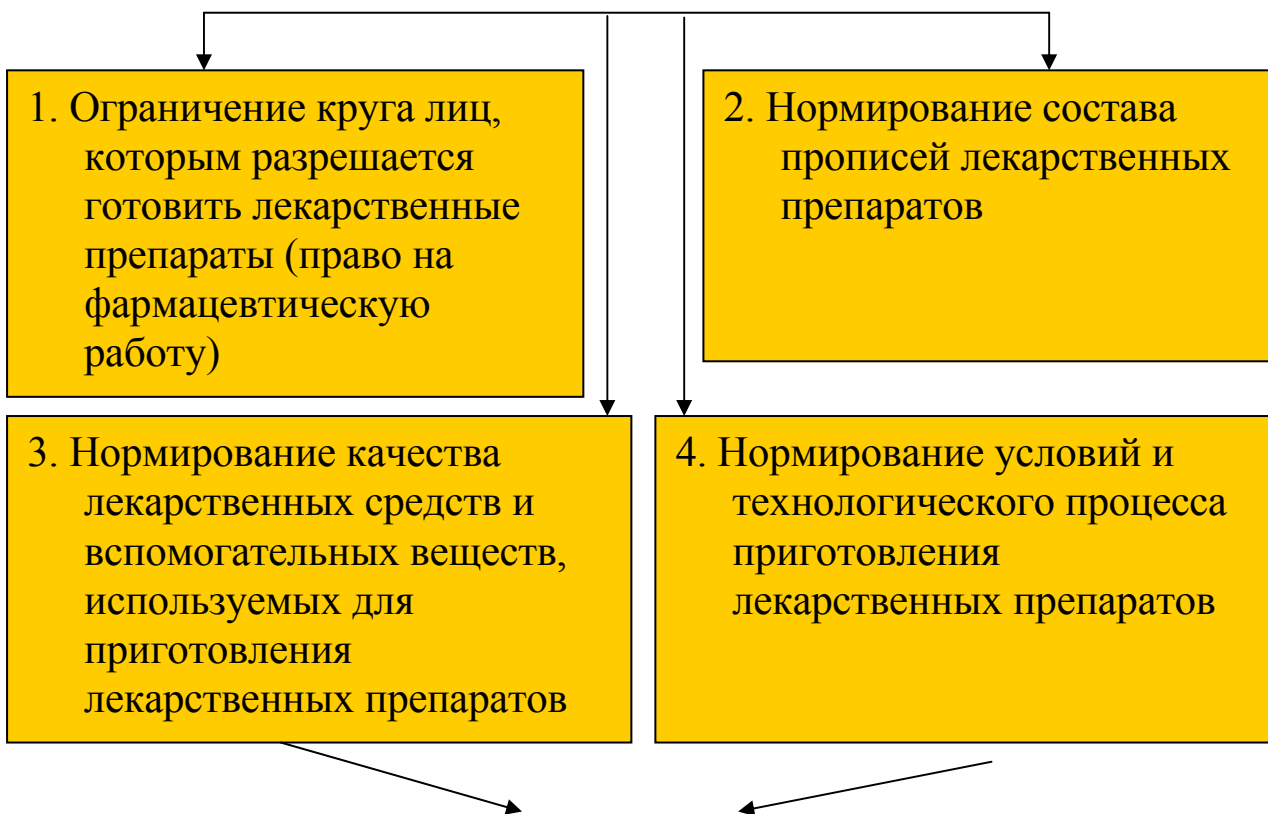
Компьютерная программа предупреждает о возможных взаимодействиях с другими препаратами (система проверяет все рецепты, выписанные пациенту за последние два месяца).

Если дозировка или совместимость ингредиентов вызывают сомнения, то фармацевт отдает рецепт на проверку провизору, который сам решает данную проблему или связывается с врачом, который выписал этот рецепт.

Вся работа аптек ориентируется на требования, предъявляемые GPP («Надлежащая аптечная практика»).

4. ГОСУДАРСТВЕННОЕ НОРМИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Проводится по четырем направлениям:



Обеспечиваются надлежащей производственной практикой:

Надлежащая производственная практика

(good manufacturing practice – GMP) – это свод требований, правил и норм, регламентирующих технологический процесс производства и контроль качества лекарственных средств

- Приготовление лекарственных препаратов осуществляется только на основе разрешенных к медицинскому применению субстанций, вспомогательных веществ, лекарственного растительного сырья. Требования к технологии, контролю качества лекарственных препаратов, их упаковке и оформлению, срокам годности, условиям хранения устанавливает специально уполномоченный центральный орган исполнительной власти в сфере здравоохранения с учетом требований Государственной фармакопеи Украины.

4. ГОСУДАРСТВЕННОЕ НОРМИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Нормирование качества лекарственных средств

Качество лекарственного средства – это совокупность свойств, которые придают лекарственному средству способность удовлетворять потребителей в соответствии со своим назначением и отвечают требованиям, установленным законодательством.

Нормативно-техническая документация,

определяющая требования к качеству лекарственных средств, подразделяется на следующие категории:

Государственная фармакопея

это сборник обязательных медико-фармацевтических общегосударственных стандартов и положений, нормирующих качество лекарственных средств

**Фармакопейная статья (ФС),
Временная фармакопейная статья (ВФС), с 2001 года –
Аналитическая нормативная документация (АНД)**

нормативно-технический документ, который устанавливает требования к лекарственному средству, его упаковке, условиям и сроку хранения и методам

- Экстемпоральные лекарственные препараты не имеют утвержденной АНД на конкретные прописи. Контроль их качества в условиях аптек проводится по методикам, утвержденным для индивидуальных лекарственных веществ.

4. ГОСУДАРСТВЕННОЕ НОРМИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Контроль качества лекарств в условиях аптек

→ *осуществляют* органы государственного контроля с помощью официальных НТД (ГФ, действующие приказы, инструкции и т.п.)

→ *предусматривает:*

- соблюдение санитарных норм и правил, санитарно-гигиенического и противоэпидемического режимов, правил асептики приготовления лекарств и фармацевтического порядка;
- обеспечение сроков и условий хранения в аптеке лекарственных средств в соответствии с их физико-химическими свойствами;
- тщательный анализ поступающих в аптеку рецептов и требований лечебно-профилактических учреждений в целях проверки, совместимости лекарственных веществ и соответствия прописанных доз возрасту больного;
- соблюдение технологии приготовления лекарственных препаратов.

→ *определяется* результатами внутриаптечного контроля: *письменного, опросного, органолептического, физического, химического и контроля при отпуске.*

4. ГОСУДАРСТВЕННОЕ НОРМИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Нормирование условий и технологического процесса приготовления лекарственных препаратов

определяется

В аптечных условиях

В промышленных условиях

требованиями ГФУ,
приказами
МЗ Украины;

технологическими
инструкциями;

производственными
инструкциями

информационными
письмами

технологическим
регламентом;

техническим
регламентом;

технологическими
инструкциями

производственными
инструкциями

- В соответствии с правилами GMP качество лекарственных средств обеспечивается за счет организации технологического процесса производства и контроля качества лекарственных средств.