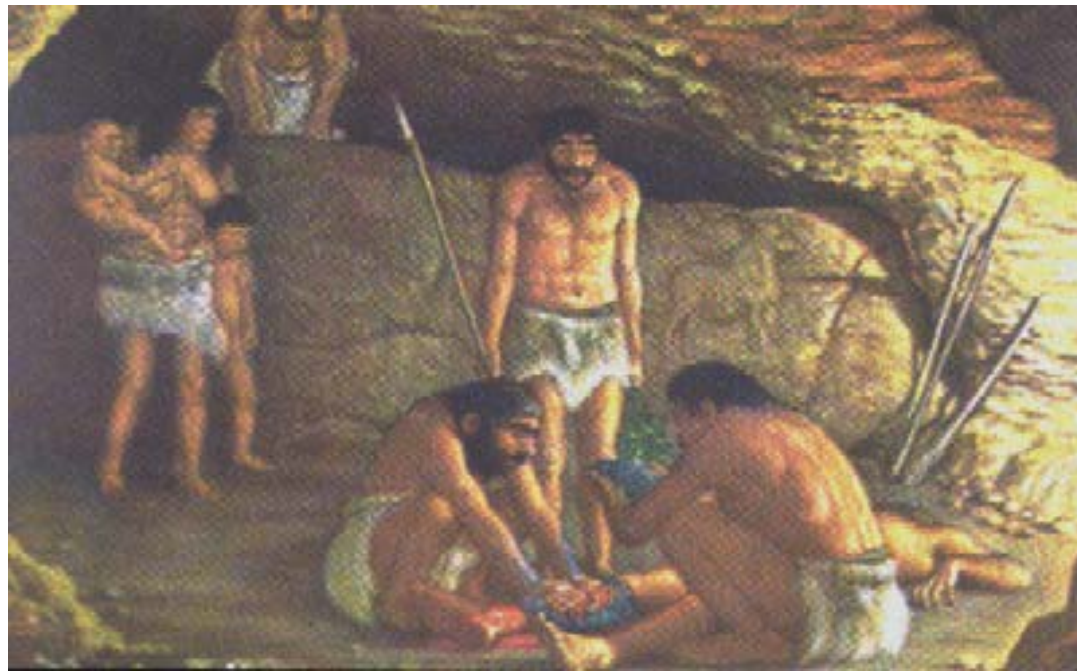

Структура на фармацевтичния сектор и икономика на фармацевтичното производство

доц. Г. Петрова, д.ф.н.



Развитието на фармацията в началото съпътства човешкото общество. Древният човек се учи от инстинкта си и наблюдението на птиците и зверовете. Студена вода, листа, прах, пръст, кал, са основа на първите успокояващи компреси. Чрез опит той установява какво му служи най-добре.

Счита се, че методите на пещерният човек са били груби, но много от днешните лекарства произлизат от източници, които са толкова обикновени и елементарни, както тези ползвани от ранните хора.

Вавилон



- Вавилон е скъпоценният камък на древна Месопотамия, често наричан люлка на цивилизацията, предоставя първите писмени доказателства за практикуване на изкуството на аптекарството. Практикуващите терапия през това време (2600 пр. Хр.) са били свещеници, фармацевти и лекари едновременно.
- Медицинските текстове за смесване на таблетки, документират първо симптомите на заболявания, предписването и отпускането на прахове, а след това молитвите към бог.
- Древните Вавилонски методи намират свои двойници в модерните фармацевтични, медицински и духовни грижи за болните.

Китай



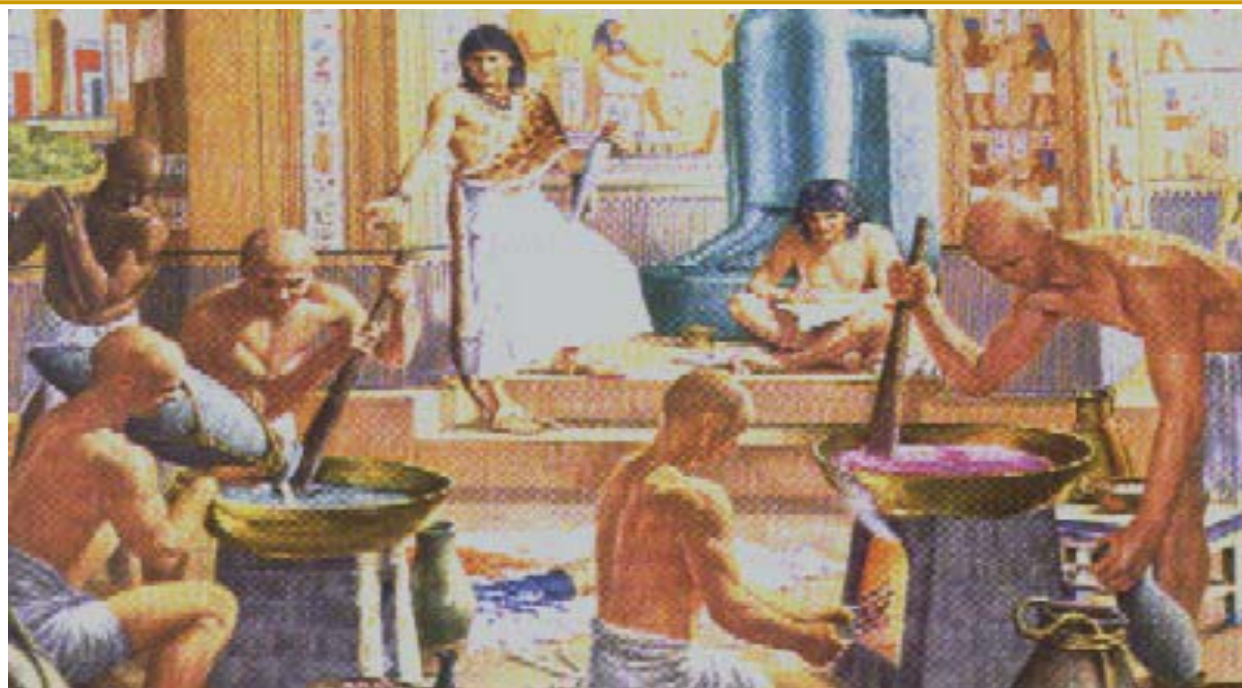
Китайската фармация според легендите произхожда от Шен Нунг (около 2000 г. пр. Хр.), император, който издирил и проучил лечебните действия на стотици растения.

Счита се че той лично е изследвал много голяма част от растенията и е написал Пен-Т-Сао, първата растителна фармакопея с описани 365 растения.

Шен Нунг все още е обожествяван като създателя на китайската медицина тъй като той не само проучва растенията, но и систематично описва дрогите, корените, коренищата, които имат лечебен ефект и все още се използват във фармацията.

Лечебните растения описани от Нунг включват подофилина, жен шена, страмониума, ревена, цинамона, ефедрата и др.

Египет

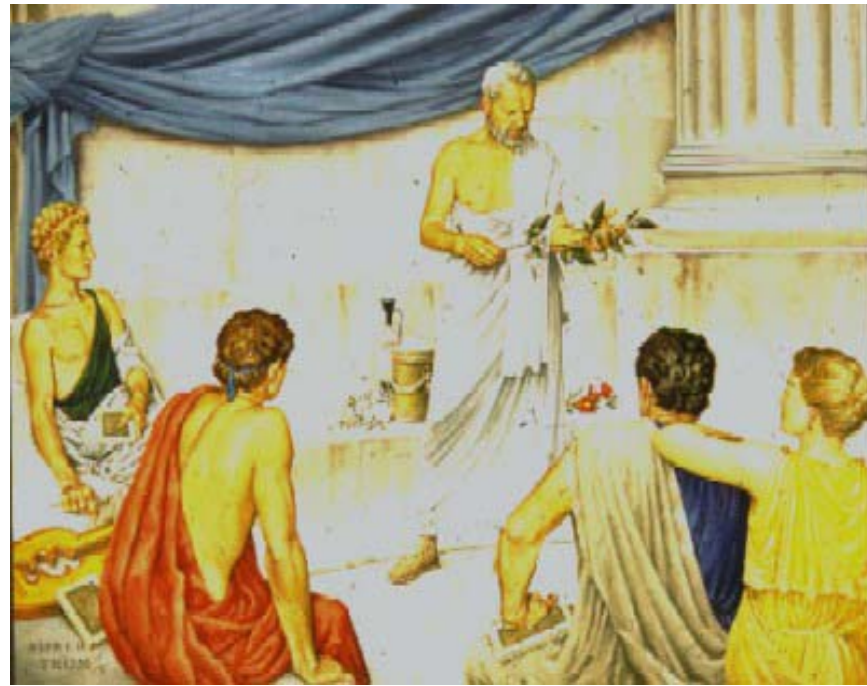


Счита се че Египетската медицина датира от около 2900 г. пр. Хр. Най-известния фармацевтичен документ е “Папируса Еберс” (1500 г. пр. Хр.), който съдържа 800 предписания и споменава 700 лекарства.

Фармацията в древен Египет е изпълнявана от две групи специалисти – събиращи и приготвящи лекарства, както и ръководител на производството.

Разказва се, че те са работили в “Къщата на живота”. Папирусът Еберс съдържа запис на диктовката на ръководителят към приготвящите лекарства, как да смесват съставите в стаята с лекарства

Теофаст – баща на ботаниката



- Теофаст (около 300 г. пр. Хр.) е сред великите гръцки философи и естество изпитатели, който става известен като баща на ботаниката.
 - Неговите наблюдения и записки за медицинските свойства и особености на билките са необичайно акуратни дори в светлината на съвременните знания. Той води лекции на група студенти, които се разхождат с него и се учат от природата. На древна рисунка Теофаст държи в ръката си беладона.
-

Кралят ТОКСИКОЛОГ

- Митридат VI



- Митридат VI Крал на Понтос (около 100 г. пр. Хр.), който почти цял живот е воювал с Рим е успял също така да намери време за създаване на изкуството на отровите, както и предпазването от тях и противоотровите в резултат на интензивни проучвания.
- Той е използвал себе си и затворниците си за морски свинчета при тестване на отровите и антидотите. На картината зад него са коренища и свежи цветя на аконитин, джинжър и генциан.
- Негова известна формула за универсална противоотрова наречена Митридатум е била популярна хиляди години.

Terra Sigillata (секретна земя) – първата “търговска марка” лекарство



- Хората са разбрали рано за престижното предимство на търговските марки, като средство за идентифициране на източника и спечелване на доверието на потребителя.
- Един от първите терапевтични продукти, който има търговска марка е Terra Sigillata – таблетки от пръст, произлизаща от средиземноморския остров Лемнос преди 500 г. пр. Хр. Един единствен ден от годината пръста се е копаела от ров на Лемноски хълм в присъствие на държавни и религиозни сановници. Измита, пречистена, завита на подходящи калъпи, пръстта се използва за направа на пастили, които се подпечатвали с официален печат и се изсушавали. Таблетите след това се продавали.

Първите аптеки.



- Арабите разделят работата на фармацевтите и лекарите, като създават в Багдат в края на осми век първата частна аптека. Те съхраняват голяма част от Гръцко-Римската мъдрост и добавят към нея естествени ресурси като натуралните сиропи, консервантите, дестилираната вода, алкохолните разтвори.
- Когато мюсюлманите настъпват към Африка, Испания, Франция те носят със себе си нов модел на фармацевцията, който бързо бива асимилиран.

Авицена - Персийският Гален



- Сред брилянтните учени в областта на фармацията и медицината през арабската ера е един гений, който изпреварва своето време – персиеца Ибн Сина (около 980-1037 г.пр. Хр.), наричан Авицена от Западния свят.
- Фармацевт, поет, лекар, философ и дипломат Авицена е интелектуален гигант и любимец на Персийските принцове и владетели. Неговото фармацевтично учение се приема като авторитетно на запад до 17 век и все още доминира в Ориента

Разделяне на фармацията и медицината



- В Европейските държави под влияние на арабския модел започват да се появяват първите аптеки през 17 век.
- Разделянето на фармацията и медицината се извършва с Палермския едикт от Фредерик II от Хохенстауфен, който е император на Германия и Крал на Сицилия едновременно. В едикта фармацевтите напълно се разделят като отговорности от лекарите и чрез него се въвеждат правила за професионалната им практика.

Първата официална фармакопея



- Идеята за фармакопея като официален документ, който да се следва от всички фармацевти възниква във Флоренция.
- Nuovo Reseptario, официално написан на италиански е публикуван през 1498 година и става законодателен стандарт за гражданите. Тя е резултат от сътрудничеството между Асоциацията на аптекарите и Медицинското дружество – едно от първите конструктивни междупрофесионални сътрудничества.
- На картината фармацевтите получават съвети от доминиканския монах Савонарола, който по това време е политически ръководител във Флоренция.

Английското кралско фармацевтично общество



Търговията с лекарства и подправки е била доходоносна през средните векове. На британките острови тя е монополизирана от т.нар. Гросеристи, които имат право над аптеките.

След много годишни усилия фармацевтите намират съюзници сред царските лекари. Крал Джеймс I под натиска на философа политик Франсис Бейкон през 1617 година формира отделна организация наречена «Общество на Майсторите и стражите на изкуството и тайнството на аптекарството на град Лондон» ("Master, Wardens and Society of the Art and Mystery of the Apothecaries of the City of London") въпреки грубите протести от страна на гросеристите.

Това е първата организация на фармацевти от Англо-Саксонския свят.

Шееле – най-известният фармацевт-химик



- През своя кратък живот Карл Вилхелм Шееле дава на света изключителни открития които имат неизброим предимства за човечеството. Той никога не забравя че преди всичко е фармацевт. Окуражаван от просветени учители той прави всички свои открития в аптека в Швеция гр. Кюпиц.
- Чрез хиляди експерименти и рядък гений той открива циановодородната киселина, винената киселина, волфрама, молибдена, глицерина, нитроглицерина и неизброими още органични състави, които са навлезли широко в днешния живот, индустрията, здравеопазването и др.

Сертьорнер – първият изследовател на алкалоидите



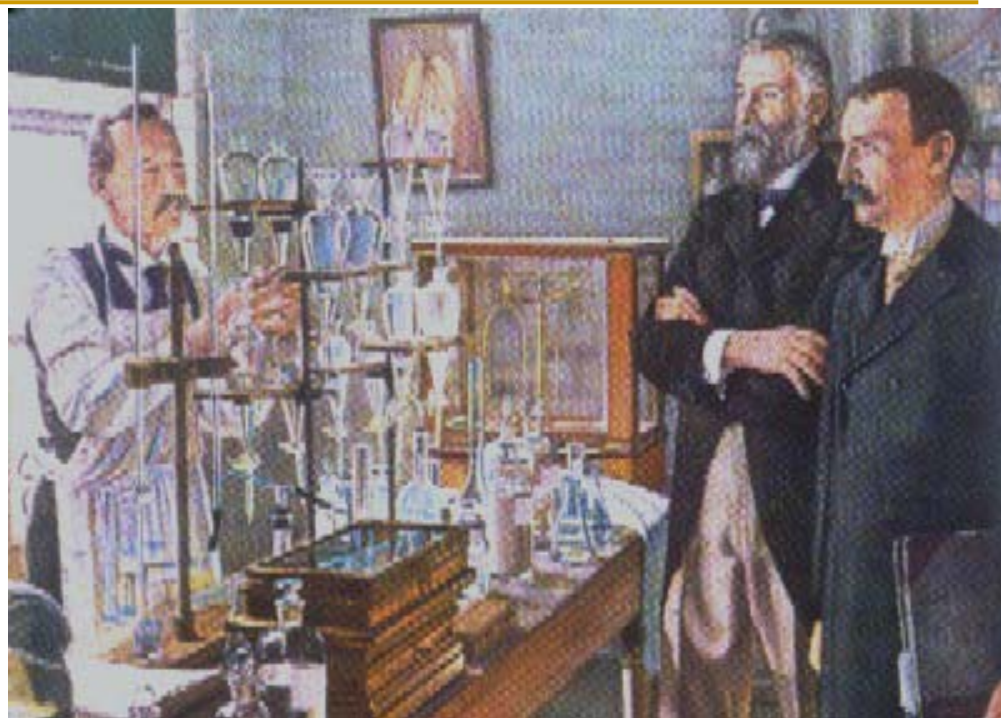
- Шведският фармацевт Шееле, павира пътя за изолиране на органични растителни киселини, но младият немски аптекар Фридрих Вилхелм Адам Сертьорнер изолира главният алколоид на опиума – морфина, както и определя и доказва нов клас от органични субстанции от растителен произход – алкалоиди.
- Окуражен от първите открития и признанието през 1816 година той продължава изследванията си и експериментира върху себе си и група приятели, като през целия си живот работи в своята аптека.

Среща на Европейските и Американските фармацевти



- От дълго време американските и европейските фармацевти не са имали срещи по въпроси на етични и научни проблеми. На срещата им по време на втория международен конгрес по фармация 21-24 август 1867 година се установява голямо различие в мненията по отношение на принудителното ограничаване на аптеките.
- William Procter, който води делегацията на американските фармацевти заявява на международните гости, че общественото мнение е водеща сила на реформите и че в неговата страна най-малката пречка пред мултиплициращите се аптеки е липсата на успех.

Стандартизиране на лекарствата



Независимо от професионалните умения и сътрудничество през 19 век фармацевтите не винаги са могли сами да приготвят всеки път лекарство от растителен произход с една и също концентрация, независимо че са считали, че вършат идентични процеси.

Растителните лекарства варират значително според алкалоидната и глюкозидна компонента. Първи дават отговор на този проблем Parke, Davis & Co когато въвеждат стандартизиран "Liquor Ergotae Purificatus" през 1879.

Д-р Albert Brown Lyons, който е ръководител на химическия отдел първи разработва метод за алкалоиден анализ. Господата Parke и Davis признават неговото откритие и през 1883 година въвеждат списък с 20 стандартизирани "нормални разтвори". Parke-Davis са пионери в разработването на фармакологични и физиологични стандарти за лекарства.

Ерата на биологичните продукти



- Когато през 1894 Беринг и Рокс съобщават за ефективността на дифтерийния антитоксин, фармацевтичните учени по целия свят се втурват да го внедрят в производство. Parke, Davis & Co са между първите. Серумът е пуснат на пазара през 1895 година и така се спасява живота на хиляди деца. Заразяването на коне с дифтериен токсин е първа стъпка в производството на много други антитоксини.
- През 1903 г. Parke-Davis получава биологичен лиценз № 1 на САЩ. Нов подобрен продукт се създава през 1955 година - комбиниран с полиомиетна ваксина.

Развитие на терапията със синтетични лекарства



- Един от успешните учени в създаването на нови субстанции специално за терапевтични цели е френския фармацевт Ernest Francois Auguste Fourneau (1872-1949), който 30 години ръководи института Пастьор в Париж.
- Неговата най-ранна работа, смес от бисмут и арсеник е използвана за лечение на сифилис. Той разкрива немския секрет за таблетки за лечение на сънна болест и създава сулфонамидите, а от неговата лаборатория излиза и първия химичен антихистамин.

Фармацевтичните проучвания

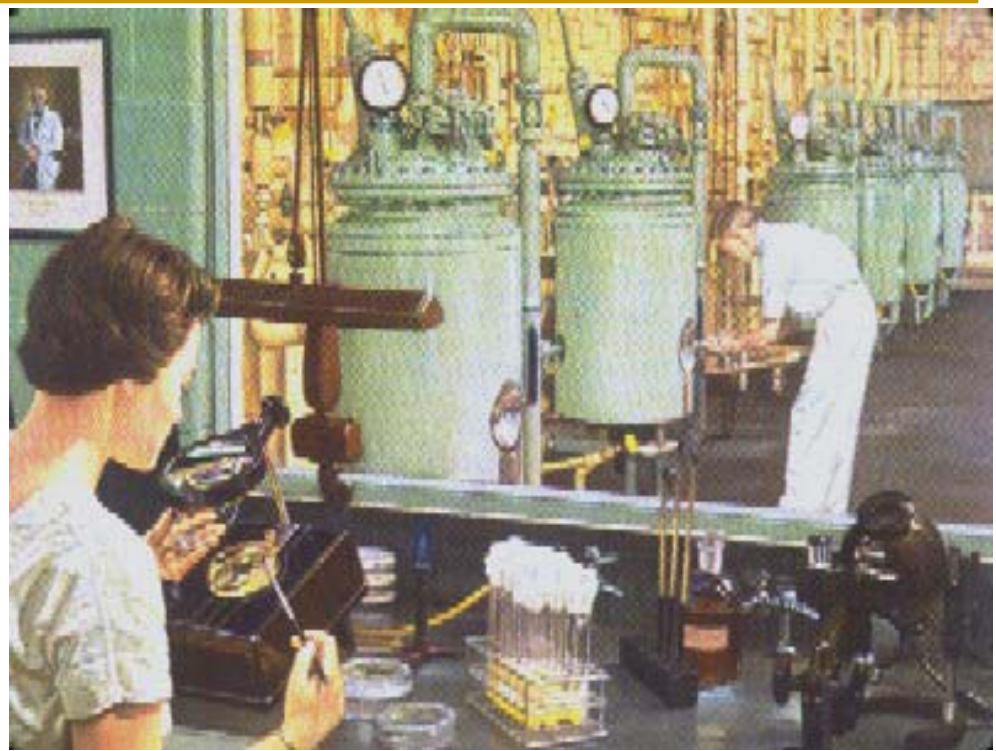


Проучванията са част от развитието на фармацията от нейното начало. Счита се, че синтеза на antipyrine през 1883 вдъхновява масовите изследвания и търсене на терапевтични субстанции.

По време на първата световна война лидери в полето на фармацевтичните изследвания са Германците, а след това доминира САЩ. Изследванията за откриване на нови лекарства придобиват главните си характеристики в края на 30-те и началото на 40-те години, подпомаган от индустрията, университетите и правителствата.

Днес те използват техника и хора от почти всички браншове на науката при непрекъснатото създаване на нови животоспасяващи продукти.

Ерата на антибиотиците



Действието на антибиотиците вероятно за първи път е наблюдавано от Пастър през 1877 година, но едва втората четвъртина на 20 век започва началото на антибиотичната ера.

Флеминг открива пеницилина през 1929 година, а Флори и Чейн го изучават през 1940 година.

Под натиска на Втората световна война фармацевтичните производители масово разработват производствен метод и намаляват разходите до една хилядна от първоначалните. Основната част от антибиотиците биват открити през 40 години на 20 век, но все още интензивни проучвания откриват нови молекули, които са мощни антибактериални средства.

МНОГОТО ЛИЦА НА ФАРМАЦИЯТА

Медицинско

Информационно



Законодателно

Икономическо

Производство

Научно-изследователско

Типология на фармацевтичния сектор

Функция	Държавен сектор	Неправителствени организации	Частен сектор
Разработване на лекарства	Изследователски институти; Държавни изследователски фондове; Университети.	Университети; Частни фондации; Изследователски институти	Фармацевтични производители R&D
Пазарна разрешителна, законодателство и сигуряване на качеството	Национални лекарствени агенции.	Организации на потребителите	Избрани уговорени услуги (напр. Тестове, клинични изследвания и др.).
Производство / Внос	Държавен монопол на вноса; Държавни производители; Централизиранни складове.	Производство на есенциални лекарства; Мисионерски NGO – доставки	Локални мултинационални фабрики; Частни национални фабрики
Търговия на едро	Централизиранни складове; Държавни ТЕ; Регионални ТИ.	Мисионерски организации (NGO) – снабдяване с основни лекарства.	Частни ТЕ;
Предписване / Съвети за пациентите	Държавни болници; Държавни лечебни заведения, Държавни аптеки;	Мисионерски болници, Клиники и други здравни специалисти	Частни болници; клиники; Общопрактикуващи лекари.
Отпускане / Търговия на дребно	Здравни специалисти в държавния сектор.		Аптеки; Лекари, които отпускат лекарства в отдалечени региони
Потребителска употреба от пациентите	Домакинства		

Нива и вид на производството

- **Първично производство** – производство на суровини, като активни съставки или помощни вещества, използвани в производството;
 - **Вторично производство** – широка гама от процеси на приготвяне на готови дозови форми от суровини, материали или междинни продукти с местен и/или вносен произход;
 - **Третично производство** – включва пакетиране, етикетиране на готови продукти от първични или вторични източници в единични опаковки . Първоначалното качество на продукта трябва да бъде запазено през тази фаза. Третичното производство, обикновено се развива първоначално.
-

Локално производство – Позитивни и негативни аргументи

■ Позитивни аргументи

- Повишава независимостта;
- Намалява необходимостта от чуждестранна валута;
- Намалява безработицата;
- Подобрява търговския баланс;
- Способства за индустриалното развитие и трансфер на технологии.

■ Негативни аргументи

- Изисква много ресурси – природни, географски, финансови, човешки и др.;
 - Изисква GMP сертификат;
 - Изисква регулаторен контрол;
 - Няма гаранции за честно поведение на местните производители;
 - Цените могат да варират и да станат по-високи от международните.
-

Статус на локалното производство през 1992

- **10 държави** – имат съвременна фармацевтична индустрия с капацитет за разработване на нови химични молекули;
 - **17 държави** – имат иновационни възможности: сериозни производствени възможности и поне една НХМ произведена между 1961 и 1990;
 - **14 държави** – произвеждат фармацевтични суровини и продукти (Европейски, Латино Американски и Азиатски държави)
 - **89 държави** – от всички континенти произвеждат само крайни продукти от вносни суровини;
 - **58 държави** – нямат фармацевтична индустрия

 - Преминаването от една категория в друга изисква големи инвестиции и ресурси.
-

История на развитието на фармацевтичното производство и подразделения

- Етерично маслено;
- Парфюмерийно - козметично
- Химикофармацевтично – производство на всички видове лекарствени субстанции чрез синтез;
- Биотехнологично – производство на ензими, антибиотици, аминокиселини и др.
- Генно инженерно

Фактори повлияващи местното производство

- 1) Пазарни фактори;
 - 2) Законодателство и контрол;
 - 3) Инвестиции и развитие на индустрията;
 - 4) Физическа и човешка инфраструктура;
 - 5) Икономически стимули и дестимуланти;
 - 6) Данъци, такси и контрол на вноса.
-

Пазарни фактори

- Брой на населението, географско разположение и икономическо ниво;
 - Съществуващ капацитет на местното производство (конкуренция);
 - Бариери през изследователската дейност (ниво на защита на интелектуалната собственост);
 - Размер, надеждност и предпочитания на общественения сектор.
-

Законодателство и контрол

- Регистрационни процедури и преференции;
 - Патентна защита на продуктите и технологичните процеси;
 - GMP и качествени стандарти;
 - Генерично етикетирание, предписване, отпускане и практика.
-

Инвестиции и развитие на индустрията

- Данъци или други стимули;
 - Фондове за индустриално развитие (достъп до начален капитал);
 - Изисквания към собствеността (ограничения за чуждестранна собственост, изисквания за местната собственост);
 - Износ на капитали и печалби (чуждестранни инвеститори);
-

Физическа и човешка инфраструктура

- Цена и достъпност на вода, енергия и други ресурси;
 - Наличие на технически специалисти;
 - Наличие на опитен персонал;
-

Икономически стимули и дестимуланти

- Ценови контрол;
 - Достъп до чуждестранна валута;
 - Стимули при внос или износ.
-

Данъци и вносни такси

- Върху активните съставки (спрямо готовите продукти);
 - Неактивните фармацевтични състави и суровини;
 - Материалите за пакетиране;
 - Специализирано фармацевтично оборудване;
 - Неспециализирано оборудване.
-

Технически характеристики на фармацевтичното производство

- Малък обем, важност и високи стандарти към качеството;
 - Многоетапен производствен процес и висок индекс на материалоемкост (изисква широка гама от сложни материали и техника);
 - Специфични изисквания към техническото оборудване;
 - Изисква непрекъснато осъвременяване и развитие на номенклатурата;
 - Производствен капацитет на малки опаковки в ограничени количества ;
 - Висока стойност и ниво на R&D инвестиции.
-

Икономически характеристики на фармацевтичното производство

- Високо ниво на нарастване на производствения капацитет (производството се увеличава средно с 10% всеки 10 години)
 - Специални изисквания към материалите и енергията;
 - Високи изисквания към специалистите;
 - Изисква големи инвестиции;
 - Високо ниво на възвръщаемост на печалбата.
-

Ограничения пред фармацевтичното производство

- Перспективите и рисковете пред фармацевтичното производство, които оказват силно влияние върху наличието на терапевтично ефикасни алтернативи на пазара са свързани основно с икономическите показатели на производството:
 - обема и себестойността на продукцията;
 - иновативност и разходи за развитие и внедряване на нови продукти;
 - възвръщаемост на инвестициите;
 - дългосрочно развитие на нови производствени възможности.
-

Обем и себестойност на продукцията

- Функция от постоянните и променливи разходи за производство.
 - Ако с P се означае обема на производството, т.е. количеството произведени лекарства, а с F_1, F_2, \dots, F_n факторите на производство – земя, труд, капитал, то производствената функция ще бъде:
$$P = f(F_1, F_2, \dots, F_n),$$
 - Очевидно е, че факторите на производство по своя природен характер са ограничени и това определя ограничения и постоянно свиващ се обем на производство.
 - Свиването на обема на производство, ограничава печалбата, което от своя страна довежда до нарастване на разходите с течение на времето.
 - Тези ограничения налагат търсене на пътища за намаляване на **себестойността** на вече произвежданите лекарства, т.е. количеството на вложените разходи за производството им и от друга страна производство на нови продукти, които да имат по-висок обем на продажбите
-

Ограниченост на иновационният потенциал

- Разходите за инвестиции нарастват 14 пъти през последните 20 години;
 - Броят на новите химични субстанции (NCE) за 50-те водещи фармацевтични компании, които са реализирали около 80% от общите приходи за 1993 година и имат общи продажби за 161 милиарда долара, е от порядъка на 1270.
 - Емпирично е известно, че само 40% от тези предклинични проекти преминават в по-нататъчна разработка, а вероятност за краен успех имат около 10% от преминалите.
-

Възвръщаемост на инвестициите

- Възвръщаемостта зависи от разходите и крайните резултати. Законът за намаляващата възвръщаемост гласи, че при ангажиране на допълнителен брой ресурси от един от производствените фактори и неизменен обем на останалите фактори, производството от всяка допълнителна единица ще спадне или ще се получава все по-малко добавъчен продукт.
 - Така поради естествената ограниченост на ресурсите и производствените възможности производството се самоограничава до границите на пределната производителност.
-

Отговор на индустрията-Вертикални и хоризонтални интеграции и сливания

Година	Компании	Стойност в млн. US\$)
	<i>Хоризонтални</i>	
1989	Меръл/Дау - Мериън	5,696
1989	Америкън Хоум Продъктс - Ей Ейч Робинс	900
1989	Бристъл Майерс - Скуиб	12,002
1989	Бийчъм (Обединеното Кралство) - Смитклайн Бекман	16,082 *
1989	Америкън Сайнамид - Праксис (биотехнологии)	194
1990	Рьон - Пулен (Франция) - Роре	2,349
1990	Бутс (Обединено Кралство) - Флинт	Не е обявена
1990	Хофман Ларош (Швейцария) - Джинентек (60 %)	1,813
1990	Шеринг (Германия) - Кодон (биотехнологии)	Не е обявена
1991	Америкън Хоум Продъктс - Дженетикс Инститют (60 %)	666
1991	Бьорингер (Германия) - Майкродженикс (биотехнологии)	Не е обявена
1991	Фуджисава (Япония) - Лифомед (биотехнологии)	956
1991	Сандоз (Швейцария) - Системикс (биотехнологии)	392
1993	Мериън Меръл Дау - Ръгби Дарби	Не е обявена
1993	Америкън Сайнамид - Имюнекс (биотехнологии) (54 %)	740
1993	Смба - Гиги (Швейцария) - Физънс Норт Америка	140
1993	Лили - Байерсдорф (Германия)	Не е обявена
1994	Хофман Ларош (Швейцария) - Синтекс	5,300
1994	Смитклайн Бийчъм - Стърлинг	2,930
1994	Байер (Германия) - част от Стърлинг Дръг	Не е обявена
1994	Америкън Хоум Продъктс - Америкън Сайнамид	9,700
1995	Глаксо (Обединеното Кралство) - Бъроуз Велкъм (Обединеното Кралство)	14,300
1995	Хьохст - Мериън Меръл Дау	7,200
	<i>Vertical</i>	
1994	Мерк - Медко Кънтейнмънт	6,600
1994	Смитклайн Бийчъм - Дайвърсифайд Фармасютикъл Сървисис	2,300
1994	Лили - Отдел Пи Си Ес на МакКийсън	4,000
1994	Пфайзър - Валю Хелт (смесено предприятие)	100
Обща стойност на транзакциите		94,906

Бъдещи тенденции в хармонизирания свят

- Пазарна локализация на специфични продукти и производствения контрол;
 - Нарастване на търговията с патентни продукти;
 - Разпределяне на разходите за R&D между повече производители.
-

Какво да се очаква в бъдеще?

- Елиминиране на малките и средни производители в развиващите се страни, както и сливане на подобни с цел увеличаване на пазарните позиции. Тази промяна ще е в резултат на стандартизацията на производството.
 - Чуждестранни инвестиции се очакват в някои азиатски страни региони, както и намаляване дейността на някои производствени браншове. Ролята на вноса ще нараства.
-

Възможности пред местните производители

- Да продължат с производството на ОТС или сродни продукти – техният пазарен дял ще стане функция от вътрешни фактори, на които те могат или не могат да въздействат.
 - Фактори върху които могат да въздействат са иновационното ниво, въвеждането на продукти на пазара, правителствени стратегии, патентна защита на другите продукти.
 - Втората група фактори са законодателството и стандартите за добра практика,
- Да подобрят управлението на финансовите си потоци, инвестиции, технологии. Това ще повиши конкурентността между местните производители, вкл. и в рамките на региона.
- Да организират съдружия с чуждестранни компании.
 - Тази възможност е ограничена поради изискванията за сертифициране на качеството. Тя е интересна ако чуждестранният производител иска да укрепи позицията си на вътрешния пазар или инвестициите се подкрепят от местното законодателство.
 - Ако местният производител има иновационен потенциал, R&D капацитет, или структури, или специфични знания за лечебните растения, за традиционната медицина интереса може да бъде взаимен.
- Да започнат R&D дейности.
- Да подобрят взаимоотношенията между местните производители.

Международна търговия

- Тя се различава в случай на патентни лекарства, активни субстанции, ОТС или други продукти, междинни суровини или полупродукти.
 - Патентни лекарства: Очаква се да нарастне вноса на патентни лекарства в зависимост от финансовите възможности на държавата и патентната защита.
 - Активни субстанции: международната търговия ще зависи главно от лекарствената употреба в развиващите се държави. Ако патентните лекарства задоволяват нуждите за преобладаващите заболявания нуждата от активни субстанции ще намалее.
 - Генерични и ОТС продукти: Търговията е интензивна и се подкрепя от международните организации. В бъдеще се очаква да нарастне търговията в рамките на отделните региони – в зависимост от цените, пътните разходи, стандартите и др.
 - Междинни продукти: Тази търговия се повлиява най-слабо от стандартизацията. Тя зависи от качеството и количеството на химикалите.
-

Критични аспекти

- По отношение на продуктите: Създаване на държавни комисии за разрешаване на употребата, и оценка на лекарствените продукти и за обмен на информационни материали, ръководства и други стандарти като GMP.
 - Обмяна на опит за стандартизацията и управленчески опит на национално и регионално ниво:
 - Изисква изгрудане на бази данни за технологиите и производствените системи;
 - Изисква функционираща система за държавни доставки.
 - По отношение на уменията и информацията: -
Разпространението на информация между специалистите по отношение на предписването и подбора на лекарства, както и етичните аспекти. Критично е за уменията за R&D.
 - По отношение на лобирането: важно е да се разбере че не е необходимо лобиране а общи идеи, консенсус и инвестиции.
-