

На правах рукописи

СЛОВЯНИК НИКОЛАЙ НИКОЛАЕВИЧ

УДК 615.2.001.76..615/001.89

НАУЧНЫЕ И ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ОСНОВЫ УПРАВЛЕНИЯ
ТЕХНОЛОГИЧЕСКИМ ПРОЦЕССОМ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ

15.00.01 - технология лекарств и
организация фармацевтического дела

ДИ С С Е Р Т А Ц И Я

в форме научного доклада на соискание ученой степени
доктора фармацевтических наук

Харьков - 1992

Работа выполнена на кафедре организации и экономики
фармации факультета усовершенствования провизоров
Харьковского фармацевтического института

Официальные оппоненты:

доктор фармацевтических наук, профессор В.Л. БАЗАРНЫЙ

доктор фармацевтических наук, профессор А.Ф. ПИМИНОВ

доктор фармацевтических наук, профессор Н.С. ПОНОМАРЕНКО

Ведущая организация: Научно-исследовательский институт
фармации Российской Федерации.

Защита состоится "1" марта 1992 г. в 12 часов
на заседании специализированного совета Д 088.09.01 при
Харьковском фармацевтическом институте по адресу:

310024, Харьков, ул.Пушкинская, 53

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке администра-
тивного корпуса Харьковского фармацевтического института
(310024, Харьков, ул.Пушкинская, 53)

Автореферат разослан "30" марта 1992 года

Ученый секретарь
специализированного совета
доктор фармацевтических наук,
профессор

Д.И. Дмитриевский

- 3 -

Актуальность проблемы. На Украине возник дефицит на многие виды лекарств. Удовлетворение потребностей здравоохранения и заявок аптечной службы из года в год снижается, в разряд дефицитных попали не только жизненно важные препараты, но и простейшие средства для первой медицинской помощи. Уровень удовлетворения собственными лекарственными препаратами составляет около 14%. Это явилось результатом отсутствия на протяжении десятилетий на территории бывшего СССР научно обоснованной программы в области создания и производства лекарств.

Для решения задачи требуется значительное расширение научных исследований и разработок, формирование современной стратегии по созданию новых лекарственных средств, ускорение их внедрения в промышленное производство. Увеличение выпуска отечественных препаратов возможно лишь общими усилиями химиков-синтетиков, фитохимиков, технологов, биологов, аналитиков, работников фармацевтических предприятий.

Основными источниками получения новых лекарственных средств являются поиск биологически активных оригинальных субстанций, разработка отвечающих требованиям времени лекарственных форм или улучшение составов и технологий разрешенных к медицинскому применению препаратов. Широкие возможности в разработке лекарственных средств открывают новые подходы к фундаментальным исследованиям. Среди них важное место занимают перспективные научные направления по биотехнологии, геной инженерии, лекарствам направленного действия. Требуется значительного расширения ассортимента лекарственных форм - капсул, ретард, аэрозолей.

Участниками инновационного процесса по созданию нового лекарственного средства являются академические и отраслевые научно-исследовательские институты, центральные заводские лаборатории и учебные заведения, отличающиеся структурой, функциями, формами управления и хозяйствования. Значительная роль в этом процессе принадлежит высшим учебным заведениям, особенно медицинского и фармацевтического профиля, где сосредоточен большой потенциал высококвалифицированных специалистов в области создания лекарств.

Вместе с тем, научные разработки по созданию новых лекарственных средств в вузах проводятся стихийно, не имеют научно обоснованной системы управления и планирования, что, в свою оче-

редь, значительно удлиняет сроки создания лекарственных препаратов, приводит к потере заинтересованности авторов к дальнейшей судьбе разработки и, зачастую, такой процесс носит незавершенный характер.

Применительно к учебным заведениям, отсутствуют научный анализ взаимосвязи работ на этапах исследований и теоретическое обоснование направлений в совершенствовании управления процессом создания новых лекарственных средств.

Длительное время в стране не проводилось исследований по научному обоснованию структуры внутривузовского управления процессом создания новых лекарственных препаратов и механизмов его функционирования. Отсутствует и конкретизованное их нормативно-методическое обеспечение в условиях вуза применительно к новому хозяйственному механизму.

В связи с изложенным, разработка научных и организационных основ управления технологическим процессом создания лекарственных средств приобретает важное значение и является весьма актуальной.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы явилась разработка методологических принципов (основ), методических рекомендаций и практических положений по совершенствованию управления технологическим процессом создания новых лекарственных препаратов (средств) в условиях вузов применительно к новому хозяйственному механизму.

Выполнение поставленной цели потребовало решения следующих задач:

- проанализировать состояние и обосновать необходимость разработки теоретических и методических подходов к развитию приоритетных направлений совершенствования управления работами по созданию новых лекарственных средств;

- изучить существующую организацию исследований и разработки новых лекарственных средств и научно обосновать необходимость организационно-правовых, экономических изменений в планировании и управлении инновационным процессом;

- определить взаимосвязь и закономерную последовательность стадий и этапов работ по созданию новых препаратов, разработать основные принципы управления технологическим процессом;

- на основе результатов собственных исследований провести экспериментальное моделирование этапов создания лекарственного

средства средней сложности на примере производных ксантина с разработкой нормативно-технической документации ;

- разработать научные основы и теоретические направления в совершенствовании управления инновационным процессом на стадиях жизненного цикла лекарства ;

- научно и теоретически обосновать структуру управления инновационным процессом в условиях перехода к рыночным отношениям учреждений-разработчиков лекарственных средств (на примере учебных заведений системы Минздрава Украины).

Методологическая основа диссертации. объекты и методы исследования. Объектом исследования явилась организация и управление технологическим процессом создания новых лекарственных средств в учебных институтах Минздрава Украины. Анализ подверглись отчеты завершенных научно-исследовательских работ, включая диссертационные, нормативно-техническая документация на новые лекарственные средства, протоколы опытов, нормативно-инструктивные материалы органов управления.

При проведении исследований использованы методы: исторический и логический, системно-структурный и структурно-функциональный, статистический, социологический, моделирования, экспериментально-технологический, непосредственного изучения, наблюдения и сравнительного анализа.

Научная новизна. Проведено комплексное изучение состояния управления созданием новых лекарственных препаратов в странах СНГ и некоторых зарубежных стран;

- осуществлен системный анализ инновационного процесса на стадиях научных исследований и разработок новых лекарств ;

- теоретически обосновано управление этапами экспериментального моделирования создания новых препаратов (на примере производных ксантина) ;

- сформулированы методологические предпосылки и концептуальная модель поэтапного протекания инноваций на этапах жизненного цикла лекарства ;

- впервые выполнен комплекс научных доклинических исследований нового оригинального лекарственного препарата ксантигерин, а новизна завершенных исследований и полученных результатов на различных этапах работ подтверждена и защищена 7 авторскими свидетельствами и решениями фармакологического комитета Минздрава;

- разработаны научные основы и определены пути совершенствования системы планирования и управления инновационным процессом создания лекарств в высших учебных фармацевтических заведениях;

- обосновано системное методическое обеспечение подразделений по созданию новых лекарственных средств в условиях вузов при новом хозяйственном механизме на современном этапе.

Практическая значимость и внедрение результатов исследований. Результаты проведенных исследований, обобщенные в виде положений, методических рекомендаций и заявок, оформлены в виде сборников, справочника, информационного письма, информационно-методических материалов, авторских свидетельств и нормативно-технической документации на новые лекарственные средства. Используются в научно-исследовательской работе подразделений вузов, участвующих в создании новых лекарственных средств, в учебном процессе институтов, а также в практической фармации. В их числе:

Методические материалы и положения по переводу учебного заведения медицинского профиля на новые условия хозяйствования (приказ Минздрава Украины от 9.04.90 г №76); реализованы в полном объеме в Харьковском фармацевтическом институте (решение Совета института от 15.04.90 г.), а также используются в медицинских учебных заведениях (акт внедрения от 20.03.92 г.);

Методические рекомендации по работе Харьковского фармацевтического института в новых условиях хозяйствования; используются в работе Запорожского медицинского института, Харьковского института усовершенствования врачей (акты внедрения от 19.05.92 г., 21.05.92 г.);

Методические рекомендации по совершенствованию работы аптечных баз (складов) в новых условиях хозяйствования; внедрены в работу республиканских аптечных баз и складов, в учебный процесс Запорожского, Львовского, Кишиневского медицинских институтов, Белорусского государственного института усовершенствования врачей (письмо НПО "Укрфармация" от 17.05.91 г. №2001 и №2002; акты внедрения от 14.06.91 г.; 12.06.91 г.; 05.08.91 г.; 01.10.91 г.);

Методические материалы по рациональному применению антиаритмических и антиангинальных средств; используются в работе аптечных учреждений ПО "Фармация" Харьковской, Донецкой, Сумской, Полтавской, Запорожской областей и в учебном процессе Харьковского фармацевтического, Запорожского, Рязанского, Кишиневского меди-

цинских институтов (акты внедрения от 14.07.86 г.; 5.06.86 г.; 25.07.86 г.; 4.06.86 г.; 4.02.87 г.; 19.02.87 г.; 10.03.87 г.; 10.07.91 г.);

Перечень сведений о сырье, используемом предприятиями в производстве готовых лекарственных средств, вошел в сборник, утвержденный Министерством медицинской промышленности СССР (1989 г.);

Справочник-словарь понятий и терминов, необходимых для овладения основами хозяйствования в условиях рыночной экономики. Используется в учебном процессе кафедр Харьковского фармацевтического института, Харьковского института усовершенствования врачей, Запорожского медицинского института, а также аптечных учреждений ПО "Фармация" Харьковской и Сумской областей (акты внедрения от 17.02.92 г.; 26.02.92 г.; 15.01.92 г.; 12.03.92 г.; 15.04.92 г.);

Новизна исследований и разработок на стадиях инновационного цикла создания новых лекарственных средств подтверждена А.с. (СССР) №715087 (1979); №1031127 (1982); №1059864 (1983); №1059867 (1983); № 1066165 (1983); № 1091520 (1984); № 1154883 (1985);

Материалы исследований использованы при разработке нормативно-технической документации на новые лекарственные средства:

"Таблетки ксантиверина", "Суппозитории ксантиверина", "Раствор ксантиверина для инъекций" (разрешение клинических испытаний всех форм - протокол №18 от 9.09.82 г., №13 от 12.05.1983 г.); проведение I-го этапа клинических испытаний - письмо фармакологического комитета Минздрава СССР № 211-6165-1154 от 27.03.1984 г.; в условиях Одесского ПХФ им.60-летия СССР успешно апробирована технология и методика анализа ксантиверина в лекарственных формах (акты от 15.05.1984 г.);

"Таблетки деципиразона" (разрешение клинических испытаний - протокол Фармакологического комитета Минздрава СССР № 2 от 25.01.1980 г.; завершение I-го и проведение II-го этапа клинических испытаний);

"Таблетки вероксанона", "Суппозитории вероксанона", "Капсулы амидопирин с бутадиионом", "Суппозитории мефенамина натриевой соли" (материалы находятся на рассмотрении и экспертизе фармакологического комитета);

Информационное письмо по приготовлению противовоспалительного средства для наружного применения (утверждено Бюро Президиума УМС Минздрава СССР, протокол №14 от 15.06.82 г.), в котором

приводятся методики приготовления некоторых противовоспалительных средств по реализации А.с.(СССР) №715087 (1979);

Работы по созданию новых лекарственных препаратов отмечены дипломами ВДХ СССР (№ 11451, постановление от 20.07.83 г. №435-Н), ВДХ УССР (1982) и знаком "Изобретатель СССР" (решение ВОИР от 18.02.1987 г.);

Результаты исследований использованы при составлении межгосударственного плана научных исследований и разработок новых лекарственных средств, совершенствовании работы ЦНИИ Харьковского фармацевтического института (акты внедрения от 16.04.92 г.; 22.04.92г.).

Апробация работы. Основные результаты работы доложены и обсуждены на: всесоюзных (Киев, 1980; Казань, 1986), республиканских (Харьков, 1979; Запорожье, 1984; Ашхабад, 1989) съездах фармацевтов; всесоюзном съезде фармакологов (Запорожье, 1985); всесоюзной научной конференции "Научно-технический прогресс и оптимизация технологических процессов создания лекарственных препаратов" (Львов, 1987); республиканских научных конференциях: "Актуальные вопросы поиска и технологии лекарств" (Харьков, 1981), "Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармацевтической науки" (Харьков, 1986), "Реализация научных достижений в практической фармации" (Харьков, 1991); межобластной конференции "Изучение препаратов синтетического происхождения" (Томск, 1978); областных научно-практических конференциях (Харьков, 1985, 1987, 1988); научно-практической конференции (Курск, 1991).

Публикации. Основные научные и практические положения отражены в 50 опубликованных работах, включая 7 авторских свидетельств.

Связь задач исследования с проблемным планом фармацевтических наук. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Харьковского фармацевтического института (№ гос.регистрации 01860042140) и соответствует тематике научных исследований проблемы "Фармация" Научного Совета №48 при Президиуме АМН. Работа входит в состав Всесоюзной целевой программы по созданию более эффективных сердечно-сосудистых средств и является частью республиканской проблемы "Создание лекарственных средств с противовоспалительным действием".

На защиту выносятся:

результаты изучения существующей организации научных исследований и разработок новых лекарственных препаратов;

обоснование направлений и методических подходов совершенствования системы планирования и управления технологическим процессом создания новых лекарств;

результаты экспериментального моделирования этапов создания лекарственных форм нового оригинального препарата ксантиверин;

концептуальная модель постадийного протекания инноваций на этапах жизненного цикла лекарственного препарата;

совершенствование методических подходов планирования и управления инновационным процессом создания лекарственных средств в учебных заведениях;

структура управления процессом создания лекарственных средств в учебном институте;

результаты нормативно-методического обеспечения нового хозяйственного механизма вузов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

I. Исследование существующей организации научных исследований по разработке новых лекарственных средств

Важным условием для улучшения лекарственной помощи населению является наращивание производства лекарств, которое, в свою очередь, зависит от состояния инновационного процесса разработок новых лекарственных средств.

Важными источниками увеличения производства лекарственных средств являются: поиск новых биологически активных веществ путем органического синтеза или выделения из растительного сырья; разработка новых лекарственных форм с известными препаратами; совершенствование составов и технологий разрешенных к применению лекарственных средств и др.

Установлено, что до 60-х годов основным научным направлением в разработке новых лекарственных средств за рубежом являлась мо-

дификация структуры природных и синтетических биологически активных соединений с массовыми фармакологическими испытаниями соединений на животных (препараты первого поколения). В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке 7 из 10 ведущих по объему продаж являются препараты второго поколения, полученные методом целенаправленного моделирования структуры и скрининга лекарственных средств, основанного на сродстве последних к терапевтическим релевантным рецепторам или ферментам организма.

Зарубежные фирмы свои работы по производству новых лекарственных средств проводят комплексно, используя финансирование от десятков до нескольких сотен миллионов долларов на один препарат. Это позволяет проводить фундаментальное доклиническое и клиническое изучение препарата в оптимальные сроки. Ежегодно в течение 1988-90 г.г. на различных стадиях исследования, изучения и внедрения в развитых странах находилось более 5 тыс. новых лекарств. При этом доля средств составляла на стадии доклинических исследований около 25%, регистрации - 5-8% от общего их количества. В зависимости от порядка и особенностей контроля и регистрации лекарственных средств в отдельных странах продолжительность времени на весь инновационный цикл работы составляет в среднем 8-12 лет (в 40-50 г.г. - 2 года). В большинстве фирм доля затрат на научные исследовательские работы составляет 5-13% от объема продажи лекарств, а в отдельных ведущих фирмах - 20-25%.

Так, в структуре цены лекарства фирмы " Hoechst " (ФРГ) затраты на производство составляют 37%, сбыт и управление - 25%, научно-исследовательские работы - 20%, рекламу - 11%, уровень прибыли - 7%. В структуре затрат фармацевтической промышленности Великобритании на исследования по синтезу, выделению и фармакологической оценке новых соединений приходится 30%, на клиническое изучение - 18% (7% - доля иностранных фирм).

Анализ показал, что за 1980-85 г.г. на территории стран СНГ из 370 лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению, лишь около 20 вошли в повседневную лечебную практику.

В 1985-90 г.г. планировалось создать и освоить выпуск более 100 новых лекарственных средств. Результаты научно-исследовательских работ свидетельствуют, что 30% научных разработок повторяют зарубежные аналоги и лишь 5,5% являются патентноспособными. В основном, идет расширение номенклатуры готовых лекарственных средств за счет известных и разрешенных к медицинскому применению препаратов. Несмотря на то, что на стадии клинического изучения пос-

тоянно находятся сотни фармакологических средств, интенсивность завершения разработок снижается.

Проведенные нами исследования в области организации, планирования и управления процессом научных исследований, разработок и внедрения лекарственных средств показали, что несмотря на единые требования фармакологического и фармакопейного комитетов к участникам инновационного процесса по объему доклинических исследований и клинических испытаний, научные подходы, тактические и организационные способы решения конкретной задачи имеют значительные отличия в зависимости от типа учреждения, его научного потенциала, уровня специализации исследований, наличия современной экспериментальной базы и организационно-экономического обеспечения на всех этапах научно-исследовательских работ.

Участниками инновационного процесса по созданию лекарственных средств являются академические и отраслевые институты, центральные заводские лаборатории, высшие учебные заведения. Установлено, что академические институты проводят, в основном, фундаментальные исследования, специализируются на изучении механизмов действия веществ, создают оригинальные методики и синтезируют отдельные биологические активные соединения, могут выступать исполнителями работ на отдельных этапах инновационного цикла. Основным источником создания и обновления номенклатуры лекарственных средств являются научно-исследовательские отраслевые институты Минздрава, высшие учебные заведения фармацевтического и медицинского профиля, центральные заводские лаборатории.

В системе Минздравов стран СНГ действует 349 НИИ (более 30 тыс. научных работников), 78 медицинских и 32 фармацевтических вуза и факультета.

Установлено, что в настоящее время на Украине в системе Минздрава научные исследования по созданию лекарственных средств проводит более 300 высококвалифицированных специалистов в 24 научных учреждениях и 23 высших учебных заведениях, институтах усовершенствования врачей и провизоров: химики-синтетики и фитохимики, биологи, технологи, химики-аналитики. Только в подразделениях фармацевтических факультетов и института Минздрава Украины в области тонкого органического синтеза и фитохимии работает 31 специалист высшей квалификации (доктора наук), однако результативность их исследований остается низкой. За последние семь лет из 137 полученных перспективных соединений завершены доклинические исследования 61 и проводятся клинические изучения 8 оригинальных фармакологических средств. К промышленному выпуску разрешено 4 оригинальных препара-

та.

В подчинение Минздрава Украины передан концерн "Укрмедбио-пром", производственная база которого включает 65 объединений, организаций и предприятий по выпуску медицинской продукции и крупный научно-исследовательский комплекс - Государственный научный центр лекарственных средств (ГНЦЛС; бывший ВНИИХТЛС). В активе названного отраслевого НИИ лишь за последние 15 лет около 60 новых препаратов, внедренных в производство и 34 новых и усовершенствованных технологических процесса. Ежегодно по разработкам ГНЦЛС в промышленное производство внедряется 6-8 новых препаратов, при этом более 30 фармакологических средств центра находятся на разных стадиях клинических испытаний.

Ассоциированными членами концерна стал ряд научно-исследовательских институтов АН Украины.

В 1991 году предприятиями концерна освоен выпуск 14 лекарственных препаратов и 4 лекарственных субстанций. На стадиях внедрения находится более 10 новых препаратов. Перспективный план концерна (1993-95 гг.) включает освоение 96 лекарственных средств различных фармакотерапевтических групп.

В табл. I представлены сведения о препаратах и основных учредителях-разработчиках системы Минздрава Украины, выполняющих полный цикл научно-исследовательских работ по разработке новых лекарственных средств.

Из табл. I видно, что из 137 фармакологических средств, прошедших доклинические исследования и получившие разрешение на клинические испытания, лишь 56 (30,7%) стали лекарственными веществами. Промышленный выпуск осуществляется только 14 (10,2%) лекарственных препаратов. В последние годы на стадии государственной экспертизы нормативно-технической документации и клинической апробации разработчиками оставлены десятки предложенных новых фармакологических средств. Такая ситуация объясняется отсутствовавшей длительное время системой государственной политики, что не обеспечивало этапный контроль за ходом исследований и разработок, удлиняло сроки рассмотрения материалов, вело к утрате заинтересованности разработчиков в выполнении не свойственных им функций.

В настоящее время на Украине завершается создание собственной государственной службы контроля за испытанием и применением лекарственных средств.

Вопросами экспертизы материалов доклинических и клинических

Сведения о количестве препаратов на различных стадиях НИР
основных учреждений-разработчиков МЗ Украины (март 1992 г.)

№ пп	Наименование учреждения-разработчика	Количество препаратов на различных стадиях разработки и внедрения			
		Доклинические исследования	Клинические испытания	Медицинское применение	Промышленный выпуск
1.	Институт экспериментальной патологии, онкологии АН Украины	8	2	1	
2.	Киевский НИИ эпидемиологии и инфекционных болезней	6	5	3	2
3.	Киевский НИИ токсикологии и фармакологии	13	6	4	3
4.	Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии	2		1	
5.	Киевский НИИ гематологии и переливания крови	2			
6.	Львовский филиал Киевского НИИ гематологии и переливания крови	9	2	4	2
7.	Харьковский НИИ дерматологии и венерологии	3			
8.	Харьковский НИИ эндокринологии и химии гормонов	14	6	4	2
9.	Харьковский НИИ микробиологии и иммунологии	2	5	3	
10.	Киевский НИИ эпидемиологии и инфекционных болезней	6	5	5	
11.	Донецкий медицинский институт		3		
12.	Днепропетровский медицинский институт	5			
13.	Запорожский медицинский институт	3	6	2	
14.	Ивано-Франковский медицинский институт		4	2	
15.	Луганский медицинский институт	3	5		
16.	Львовский медицинский институт	3	9	2	1
17.	Одесский медицинский институт	2	1	1	
18.	Полтавский стоматологический медицинский институт	1	1	1	
19.	Тернопольский медицинский институт	4			
20.	Харьковский фармацевтический институт	15	21	9	4
		106	81	42	14

исследований уже в 1990-91 г.г. на территории республики занималась фармакологическая комиссия, а с 1992 г. - фармакологический комитет Минздрава Украины. Это дало возможность только за первый год работы комиссии рассмотреть материалы и разрешить клиническую апробацию 30 новых фармакологических средств. Особо перспективными направлениями исследований на Украине признаны разработки по созданию сорбентов и фармакосом, по которым ученые занимают передовые рубежи мировой науки. Ведущее место также принадлежит созданию нестероидных противовоспалительных средств и анальгетиков, из которых 4 препарата (антраль, карбобензпирид, анальвит, селтифрил) проходят клинические испытания.

Поиском и разработкой новых лекарственных средств в учебных заведениях занимается профессорско-преподавательский состав кафедр. Бюджет рабочего времени на выполнение научных исследований предусмотрен в пределах 40% на преподавателя. Остальное время планируется на учебную, учебно-методическую, воспитательную работы. При этом регламентируется, в основном, только учебная работа. Распределение нагрузки среди сотрудников кафедр по выполнению научно-исследовательской работы зависит от занимаемой должности и выполнения диссертационной работы. Такая работа планируется в общей тематике подразделения или учебного заведения и оформляется в виде планов. Установлено, что в большинстве вузов функции научно-исследовательского сектора сводятся, в основном, к подготовке сводных планов и отчетов, и мало внимания уделяют прогнозированию и координации исследований.

Анализ материалов, характеризующих состояние, порядок и продолжительность поиска и изучения новых веществ и лекарственных форм показывает, что создание лекарственных средств в учебных заведениях проводится по двум основным направлениям. Первое - поиск биологически активных субстанций и на их основе создание оригинальных препаратов, и второе - расширение номенклатуры препаратов путем создания лекарственных средств известных препаратов или рационального их сочетания.

Установлено, что в соответствии со спецификой деятельности учебных заведений организация и управление научно-исследовательскими работами, в отличие от отраслевых НИИ, не носит регламентированного характера.

Так, например, если в ГНЦС состав работ, порядок поиска, изучения новых веществ и готовых лекарственных средств, разрабатываемых лабораториями центра, комплектность и порядок разработки

технической документации определяется стандартом предприятия "Комплексная система управления качеством разработок", который периодически обновляется, то в учебных институтах он отсутствует. Поэтому процесс создания нового лекарственного средства в них носит более консервативный характер и зависит от возможностей и желаний его автора. Особого внимания, при этом, требует согласованность работ между группами специалистов (кафедрами).

Анализ показывает, что инновационный процесс создания новых лекарственных средств включает несколько сложных блоков: доклинические исследования, клиническое изучение фармакологического средства, промышленное внедрение. Наиболее науко- и трудоемким комплексом работ являются доклинические исследования, включающие поиск биологически активной субстанции, биологические и токсикологические, технологические и аналитические исследования и разработки. На этом этапе работ задействованы группы исполнителей разных специальностей. В этих условиях, например, суммарная последовательная продолжительность работ по созданию нового лекарственного средства из сырья растительного происхождения согласно стандарта ГНЦС (СТП 64-0461-17-82) составляет более 22 лет, из которых 16 лет предназначено на доклинические исследования, 3 года на клиническую апробацию, остальное время (3 года) - на внедрение в производство. Проведение работ на основании сетевых графиков, как установлено, позволяет сократить продолжительность исследований до 6-8 лет.

Важнейшим источником создания высокоэффективных лекарственных средств в учебных заведениях являются фундаментальные и прикладные научные исследования по тонкому органическому синтезу и выделению индивидуальных или комплексных лекарственных веществ из растительного сырья. К выполнению этих исследований привлекаются кафедры химического профиля (органической, неорганической, фармацевтической химии) и фармакогнозии. Проведенный нами анализ материалов завершенных научно-исследовательских работ (диссертационных, бюджетных, хозяйственных) показывает, что для получения 1-2 перспективных соединений затраты времени на их поиск (синтез, выделение, первичный биологический скрининг) составляют 2-4 года. При этом синтезируется более 600-800 химических веществ, из которых не менее 65% обладают биологической активностью. Наиболее активно участвуют в инновационном процессе соискатели ученых степеней, выполняющие диссертационные работы. Установлено, что по специальности "фармацевтическая химия и фармакогнозия" поиску соединений и их изучению посвящено около 50% всех работ, биологическим изуче-

ниями соединений -21% и химическим исследованиям - около 6%. Изучение этого блока работ показало, что на его результативность и активизацию всех последующих стадий существенно влияет уровень и достоверность первичных фармакологических исследований. При этом тестирование полученных соединений в опытах на животных ведется, в основном, на 2-5 (реже 5-8) видов биологической активности. Поэтому большинство работ по синтезу соединений носят не полный характер и возможность получения препарата с перспективными свойствами остается низкой. Анализ показал, что лишь в 9,6% работ проведено прогнозирование видов биологической активности на основе машинного (ЭВМ) изучения компонентов структуры молекулы в вычислительной системе "ОРАКУЛ" (Оптимизированный Распознающий Алгоритм Конструирования Лекарств) со статистически достоверными признаками фрагментов или дескрипторов на массиве в 10 тыс. соединений и сведений по 57 видам активности. Установлено, что машинное прогнозирование проводится бессистемно, в подавляющем большинстве случаев является лишь подтверждением уже проведенных фармакологических исследований на животных. Такой подход можно объяснить сложностью в пользовании системы, развитая база которой находится в Институте органического синтеза АН Латвии. По данным сотрудников ИНИМТ применение системы "ОРАКУЛ" позволяет на 75% сократить затраты на синтез и экспериментальное изучение новых соединений за счет изъятия неперспективных для синтеза структур. Однако, как показывает опыт её применения кафедрой органической химии Харьковского фармацевтического института, результативность системы во многом зависит от информационной базы данных в конкретной области поиска веществ. Система не позволяет моделировать свойства за рамками фактической базы данных. Устранить недостаток призвана новая система машинной обработки и прогнозирования "ЭММА", разработанная сотрудниками Московского Государственного Университета. Адаптация программы и доступность её вузовскому сектору науки позволит повысить уровень и эффективность фундаментальных исследований в плане моделирования и поиска высокоактивных препаратов.

Исследования показали, что при выполнении отдельных операций или опытов доклинических изучений наиболее адекватно сопоставимым переменным фактором выступает время. Социологические исследования и экспертная оценка экспериментаторов позволили сделать вывод, что фактические затраты времени существенно зависят от уровня теоретической подготовки и практических профессиональных навыков исследователей как на начальной (подготовка опыта), завершаю-

щей (обработка результатов опыта) стадиях, так и в подавляющем большинстве при проведении самого опыта (химические и технологические работы). Продолжительность проведения биологических опытов регламентируется, в основном, рамками привлеченной научной методики и зависит от свойств изучаемого вещества (препарата). Результаты анализа операций по подготовке двух фармакологических опытов различной сложности начинающим (3 мес работы) и опытным (18 лет работы) экспериментаторами представлены на рис. I.

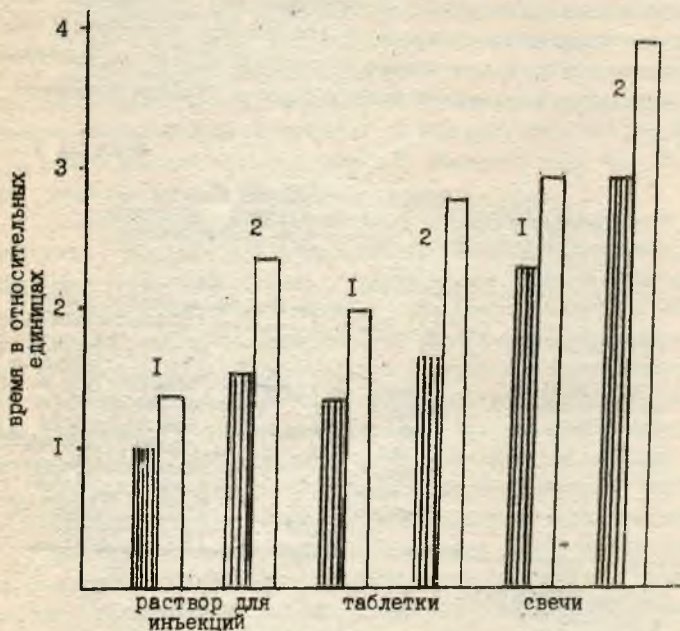


Рис. I Зависимость трудозатрат на этапе подготовки к проведению опытов от сложности эксперимента и знаний экспериментатора (на примере изучения фармакологической активности лекарственных форм с вероксаном):

- I - изучение изменения системного артериального давления нормотензивных кошек в остром опыте;
- 2 - изучение изменения фоновой биоэлектрической активности коры больших полушарий головного мозга кошек в остром опыте;
- ▨ - трудозатраты экспериментатора обладающего большим опытом работы;
- - трудозатраты начинающего экспериментатора.

Приведенные на рис. I результаты показывают, что трудозатраты при подготовке к проведению опытов по изучению влияния лекарственных форм с вероксаноном на изменение системного артериального давления нормотензивных кошек и фоновой биоэлектрической активности коры больших полушарий головного мозга кошек в острых опытах начинающего экспериментатора выше по отношению к таковым исследователя, обладающего большим опытом, соответственно на 33 и 60% (раствор для инъекций), 52, I и 72% (таблетки), 3I,4 и 64% (суппозитории).

Проведенный анализ отчетов и протоколов опытов, а также экспертная оценка работ научно-педагогическими работниками вузов позволили установить сложившееся фактическое соотношение участия специалистов в процессе поиска и создания нового лекарственного средства средней сложности исследований в учебном заведении (табл.2).

Таблица 2

Структура процесса создания нового лекарственного средства средней сложности в условиях вузов по участию специалистов

№ п/п	Группа специалистов участников инновационного процесса	Этапы инновационного цикла (%)								
		Поиск биологический ак-тивно-го сое-динения	До-клиниче-ские иссле-дова-ния	Обес-пече-ние клини-ческой ап-роба-ции	Утвер-ждение ВФС и разре-шение про-мышлен-ному произ-водству	Разра-ботка ОПР и вне-дрение				
		A	B	A	B	A	B	A	B	
1.	Химики-синтетики и фитохимики	55	25	-	50	-	10	-	30	-
2.	Биологи	35	40	40	-	-	-	-	-	-
3.	Технологи	-	20	45	45	95	60	70	40	75
4.	Химики-аналитики	-	10	10	5	5	25	25	-	-
5.	Другие (физики, экологи, экономисты и др.)	10	5	5	-	-	5	5	30	25
		100	100	100	100	100	100	100	100	100

где: А - оригинального препарата ;
 Б - с известным препаратом.

Представленные в табл.2 результаты показывают, что долевое участие специалистов в создании новых лекарственных средств зависит от этапа инновационного цикла. Так, на стадиях доклинических исследований оригинального препарата средней сложности наибольшее участие принимают химики-синтетики (фитохимики) (40%) и биологи (38%), а при создании лекарственного средства с известным препаратом - технологи (45%) и биологи (40%). В период клинической апробации к наработке фармакологических веществ и лекарственных форм привлекаются химики-синтетики (фитохимики) (50% затрат времени) и технологи (45% или 95% затрат времени). На последующих стадиях промышленного освоения большая часть работ обеспечивается технологами и химиками-аналитиками. Участие специалистов по созданию нового лекарственного средства средней сложности оригинального или с известным препаратом соответственно составляет: для химиков-синтетиков (фитохимиков) 0 или 34%, технологов - 33 или 71%, химиков-аналитиков - 8 или 10%, биологов - 15 или 10%, других специалистов - 9 или 10%.

Таким образом, проведенный нами анализ показал, что в учебных институтах сосредоточен мощный интеллектуальный потенциал, который может решать сложные задачи создания новых лекарственных средств. Существенное влияние на состояние эффективности научных исследований в вузах оказывает одновременное выполнение специалистами учебной, методической и воспитательной работы, при котором отсутствует четкая регламентация научно-исследовательской деятельности. Для стимулирования труда научно-педагогических работников по доведению препаратов к промышленному выпуску необходимо создание вузовской системы управления, планирования и финансирования научных исследований с соответствующими механизмами их функционирования.

Для более полного фармакологического тестирования получаемых соединений образовать республиканские специализированные базы (центры) по первичному скринингу биологически активных веществ, а также ввести в республике государственный реестр и банк данных получаемых соединений. После обнаружения предпосылок о перспективности биологического вещества должна быть единая политика в области финансирования дальнейших работ. С целью развития на Украине собственной базы по поиску перспективных препаратов, финансирование проектов и направлений проводить на конкурсной основе с привлечением экспертной группы (совета) Минздрава Украины.

Выявленные отличия в организации научных исследований и разработок новых лекарственных препаратов в учебных заведениях потре-

бовали дальнейшего изучения особенностей выполнения работ на отдельных этапах инновационного процесса, установления закономерностей и взаимосвязи стадий жизненного цикла лекарства и на их основе разработки модельных схем и методических подходов для совершенствования процесса создания новых лекарственных средств.

2. Экспериментальное моделирование этапов создания лекарственных средств на примере производных ксантина

Выявленная в процессе изучения специфика организации труда научно-педагогического работника, особенности его интеллектуально-го труда и эффективности определили ход дальнейших исследований. В разработке научных направлений по рациональной модели управления технологическими процессами на уровне региона и учебного заведения основывались на практической отработке конкретных стадий цикла с использованием экспериментального моделирования этапа доклинических исследований препарата как наиболее научно- и трудоёмкой части инновационного цикла.

С учетом организационного размещения участников инновационного процесса и сложившихся взаимоотношений между научными подразделениями в учебном заведении комплекс работ на этапе доклинических исследований структурно разделили на 3 блока: поиск нового лекарственного средства, блок технологических исследований и разработок, блок углубленных фармакологических изучений.

В качестве объекта экспериментального моделирования использованы исследования по поиску и разработке новых лекарственных средств среди замещенных и конденсированных производных ксантина, включенных во Всесоюзную целевую программу по созданию более эффективных сердечно-сосудистых средств. Экспериментальные работы выполнялись в лабораториях под руководством акад. Б.А. Самуры и проф. Б.А. Приimenко (ЗМИ).

Цикл проведенных нами исследований предусматривал синтез и исследование биологически активных соединений, установление закономерностей в зависимости биологической активности от химического строения, проведение прогнозирования биологической активности соединений с помощью ЭВМ. Пример поиска нового биологически активного вещества в ряду 7,8-ди-1,7,8-тризамещенных-3-метилксанти-

на и конденсированных производных (I,2-f) квантина показан на рис.2.

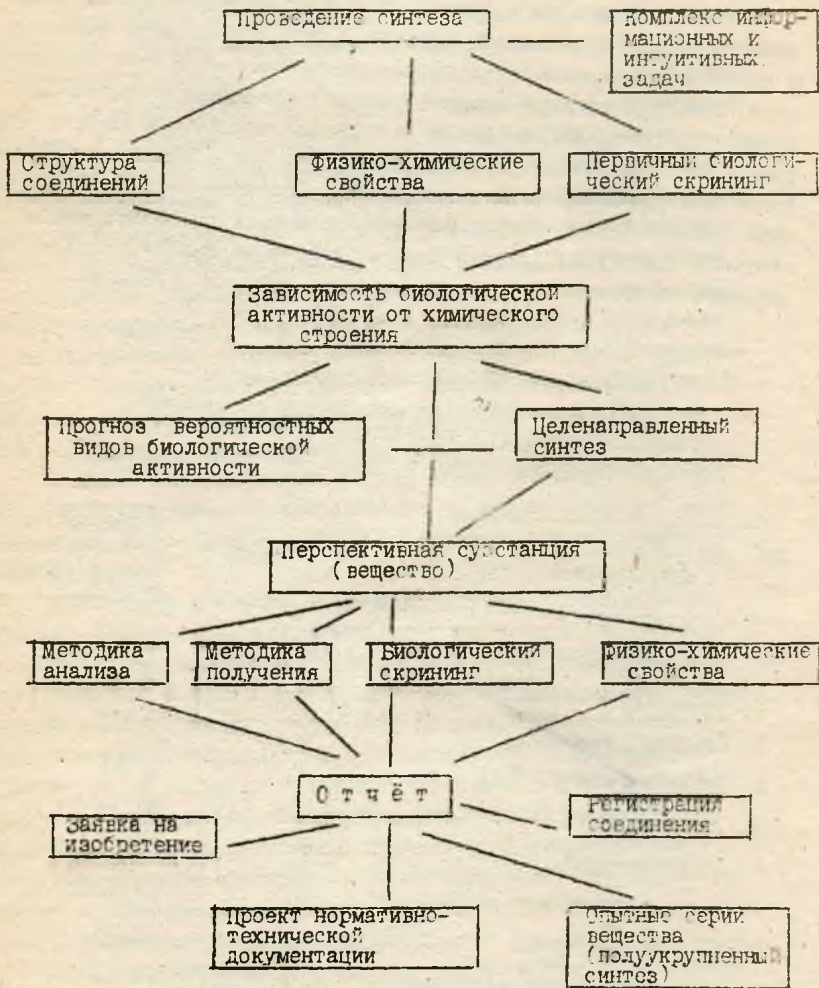


Рис.2 Блок-схема выполнения основных работ на этапе поиска нового лекарственного препарата производного квантина

Практическим результатом исследований предусматривался отбор наиболее перспективных соединений для дальнейшего углубленного доклинического исследования.

Учитывая, что исследования по поиску биологически активных веществ в ряду производных ксантина носили переходящий характер и использовался накопленный годами теоретический и практический опыт, основной задачей анализа являлась организация последовательности, контроль за сроками и полнотой выполнения каждого вида работ. Основным итогом исследований этого этапа явилось получение более 200 новых химических соединений, строение которых подтверждено данными физико-химических исследований, а также встречным синтезом (акад. Б. А. Самура). В эксперименте на животных проведено изучение биологической активности новых веществ (табл. 3).

Таблица 3

Результаты первичного биологического скрининга 204 новых химических соединений 7,8-ди-1,7,8-тризамещенных-3-метилксантина и конденсированных производных (1,2-f) ксантина

№ п/п	Вид биологической активности	Количество соединений, ед	Удельный вес в общем количестве соединений, %
1.	Аналептическая	12	5,88
2.	Антидиуретическая	11	5,33
3.	Бронхолитическая	13	6,37
4.	Гипертензивная	6	2,94
5.	Гипотензивная	62	30,39
6.	Диуретическая	110	53,92
7.	Нейролептическая	78	38,2
8.	Противосудорожная	4	1,96
9.	Центральная холинолитическая	9	4,41

Как видно из табл. 3, наибольшее количество химических соединений обладают диуретической, нейролептической и гипотензивной

активностью. При этом 16 соединений по силе и продолжительности гипотензивного действия превосходят эуфиллин и папаверина гидрохлорид; бронхолитическая активность 5 веществ превосходит эуфиллин, а действие некоторых веществ сравнимо с действием амиазаина, кофеина и фуросемида.

Установив в эксперименте, что массовый первичный фармакологический скрининг биологической активности новых соединений на животных трудоемкий и дорогостоящий, для расширения информации о дополнительных вероятностных видах фармакологического действия в исследуемом ряду провели машинный (ЭЭМ) анализ и прогнозирование биологической активности химических соединений. Исследования выполнены в лаборатории автоматизации химических исследований Института органического синтеза АН Латвии под руководством зав. лабораторией ст. н. с. А. Б. Розенблита. Сопоставление результатов фармакологических экспериментов с данными машинного прогнозирования показало полное совпадение по аналептической, нейролептической, вазодилаторной, спазмолитической, диуретической и бронхолитической видам активности. Вместе с тем, выявлен ряд новых, не определяемых экспериментально, видов активности (антибластная, антибактериальная).

Результаты проведенных исследований защищены 67 авторскими свидетельствами. Участие автора на данном этапе экспериментальных работ подтверждено 6 авторскими свидетельствами и 8 публикациями.

На основании первичных фармакологических исследований отобрано и предложено для дальнейшего изучения 6 биологически активных соединений, которые по силе и продолжительности гипотензивного и бронхолитического действия превосходят эуфиллин, папаверин; стимулируют дыхание (4 вещества); сравнимы по диуретической и натрийуретической активности с фуросемидом (2 вещества) и обладающие минимальной токсичностью. Два соединения использованы для продолжения углубленных исследований: гидрохлорид 7-*β*-оксиэтил-8-N-пиперазино-3-метилксантина (ксантиверин) и гидрохлорид 7-(α -метилфенил)-8-N-пиперазино-3-метилксантина (вероксанон), причем первая субстанция - для экспериментального моделирования.

Началу проведения углубленных клинических исследований предшествовало построение системы сетевых графиков. Для этого проанализировано 74 вида работ и событий цикла исследований и разработки лекарственного средства. Это позволило из необходимых работ и событий составить последовательную цепь дейст-

вий от начального узла сети до конечного и разработать сетевой график выполнения. Проведенный анализ позволил уже на этапе планирования разработки лекарственных форм определить наиболее ранние и наиболее поздние допустимые сроки завершения работ, установить обязательную очередность и сроки выполнения каждой стадии и этапа цикла исследований. Управление сроками путем регулирования времени начала и окончания работ дало возможность сбалансировать имеющиеся трудовые и материальные ресурсы на разработку препаратов; сосредоточить основное внимание на тех работах, от своевременного выполнения которых в наибольшей степени зависит завершение всего комплекса исследований в расчетный срок.

Обязательным блоком работ доклинических исследований являются технологические и биофармацевтические разработки оптимального состава и технологии лекарственных форм. Блок технологических работ связан со значительным объемом исследований по изучению влияния комплекса фармацевтических факторов на качество и эффективность лекарственной формы. Рациональное использование материалов, оборудования и рабочего времени на основе эффективной формы управления и организации научных исследований в значительной степени является решающим на стадии инновационного цикла. Отработка графика и последовательности работ проводилась на основе ранее проведенных нами исследований по созданию новых лекарственных средств нестероидных противовоспалительных препаратов (бутадион, деципиразон, мефенамина натриевая соль) в лабораториях под руководством проф. Т.А.Грошовой, проф. В.А.Головкина (ЗМИ) и проф. Н.А.Мохорта (КНИИЭТ). Предварительные оценочные опыты позволили организационно сформировать план и методику выполнения задачи.

На рис.3 представлена блок-схема проведения работ на стадии технологических исследований и разработок.

При решении задачи управления технологическим блоком работ этапа доклинических исследований, регулирования последовательности и сроков их выполнения использовали взаимосвязь современных технологических и биофармацевтических исследований с методами математического планирования эксперимента и моделирования процессов, позволяющие организационно формировать блок-схемы и сетевые графики участка инновационного цикла, контролировать проведение отдельных опытов и экспериментов.

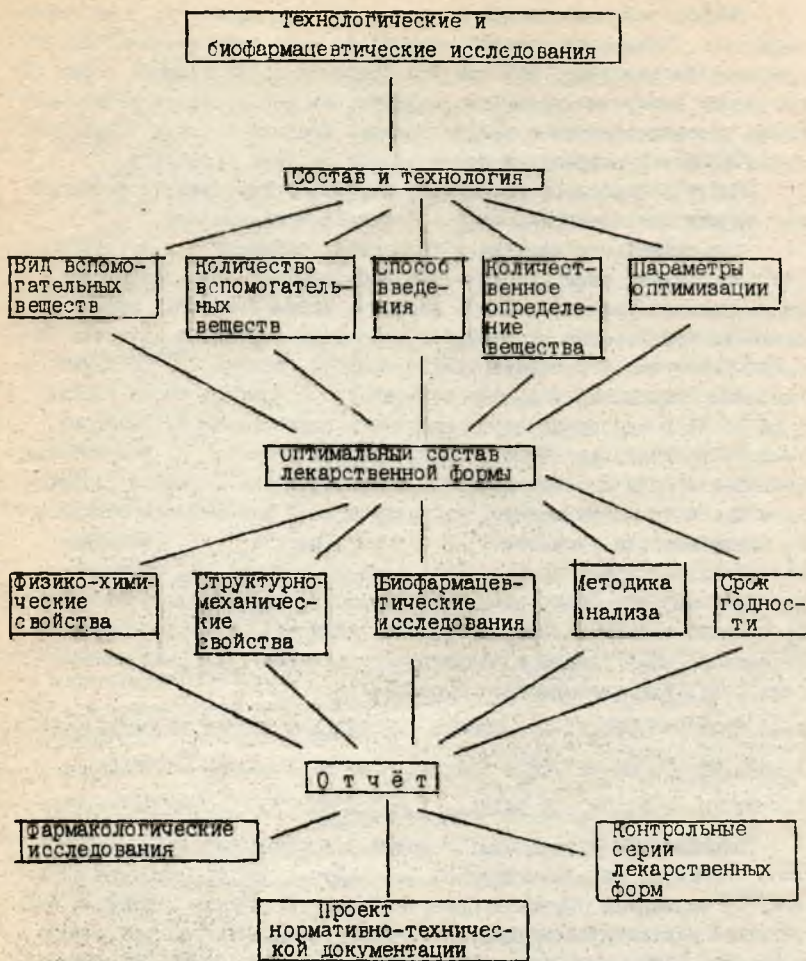


Рис.3. Блок-схема технологических и биофармацевтических исследований лекарственных форм с ксантиверином

Технологический блок отличается многостадийностью и многофакторностью. Количество стадий зависит от вида лекарственной формы. Принимая во внимание, что тактика создания лекарственной формы существенно влияет на время её создания, мы использовали различные планы дисперсионного и регрессионного анализа с целью сокращения числа опытов и разработки оптимального состава препарата.

Выбор конкретного плана эксперимента осуществлялся постановкой задачи исследования, числом факторов и их уровнем.

При разработке состава и технологии таблеток с ксантиверином изучено влияние вида и количества наполнителей, связывающих веществ, размера гранул, способа введения вспомогательных веществ и давления прессования на свойства таблеточной массы и качество готовых таблеток. Совмещение метода дробной реплики 2^{6-2} с двумя латинскими квадратами 4×4 дало возможность сократить число опытов с 64 до 16 и одновременно, с изучением количественных факторов, оценить влияние различных вспомогательных веществ. По результатам многофакторного дисперсионного и регрессионного анализов разработаны математические модели, характеризующие зависимость откликов Y_1 (механическая прочность), Y_2 (распадаемость), Y_3 (истираемость) от факторных признаков X_1 (размер гранул), X_2 (концентрация связывающего вещества), X_3 (количество связывающего вещества), X_4 (способ введения вспомогательных веществ), X_5 (количество наполнителя), X_6 (удельное давление прессования), X_7 (вид наполнителя), X_8 (вид связывающего вещества):

$$Y_1 = 0,4394 + 0,0201x_1 + 0,0664x_2 + 0,133x_3 + 0,064x_4 + 0,021x_5 + 0,081x_6;$$

$$Y_2 = 632,25 + 7,75x_1 + 67,0x_2 + 156,5x_3 + 19,75x_4 + 65,0x_5 + 176,5x_6;$$

$$Y_3 = 3,713 - 0,0117x_1 - 0,9825x_2 - 1,8213x_3 - 0,6788x_4 + 0,8875x_5 - 0,835x_6.$$

Определение оптимальных условий получения таблеток ксантиверина проводили методом "крутого восхождения" по поверхности оптимума (5 вариантов опытов). Проведенные исследования позволили значительно улучшить технологические свойства гранулята, его однородность, повысить прочность готовых таблеток и уменьшить их истираемость.

Разработка состава и технологии слеогеля с ксантиверином основывалась на модельном управлении с помощью греко-латинского квадрата 5×5 (25 вариантов опытов вместо 625 по схеме полного факторного эксперимента). Изучено влияние переменных факторов на 5 уровнях каждый на агрегативную устойчивость системы, равномерность

распределения лекарственного вещества в композиции и интенсивность его высвобождения. Применение обобщающего критерия качества - функции желательности и множественного критерия Дункана, дало возможность отобрать наиболее значимые факторы и их уровни, составить оптимальный состав и технологию лекарственной формы.

При организации последовательности выполнения опытов, комбинирования фармацевтических факторов и постановки контрольных опытов по разработке состава и технологии суппозиторий с ксантимерином исходили из применения факторных дисперсионных анализов с повторными опытами и множественного критерия Дункана (25 вариантов опытов).

На оптимальные составы лекарственных форм с ксантимерином разработаны методики количественного анализа и показана стабильность вещества. Определена энергия активации и установлены константы разложения ксантимерина в лекарственных формах. Это позволило избежать риска недостаточного минимального срока годности разрабатываемых лекарственных средств и уже на этой стадии работ передать лекарственные формы на углубленные фармакологические изучения и токсикологические исследования, провести закладку контрольных серий для установления сроков годности лекарственных средств и проводить одновременно подготовку отчета и проектов нормативно-технической документации.

Управление биофармацевтическими исследованиями проводили с помощью моделирования влияния фармацевтических факторов на фармакокинетические процессы в организме животных. Это позволило регулировать сроки выполнения работ и устанавливать фармакокинетические показатели и биологическую доступность препарата в лекарственных формах. Обоснованы уравнения, которые описывают кинетику всасывания и распределения ксантимерина в крови животных в зависимости от пути введения и лекарственной формы:

$$C_1 \text{ (внутривенно)} = 90 \exp(-t \cdot 0,56);$$

$$C_2 \text{ (перорально)} = 60 \exp(-0,13(t - 0,24)) - 100 \exp(-/2,25(t - 0,24));$$

$$C_3 \text{ (ректально)} = 60 \exp(-/0,14(t - 0,27)) - 75 \exp(-/0,97(t - 0,27)).$$

Они позволили рассчитать концентрацию ксантимерина в крови в разные промежутки времени после введения.

Фактическая продолжительность проведения опытов на стадии технологических исследований представлена в табл.4.

Приведенные в табл.4 результаты показывают, что при последовательном проведении всех исследований общая продолжительность работ составляет 2401 час (400 дней при 6 часовом рабочем дне)

Таблица 4

Фактическая продолжительность проведения технологических исследований по разработке лекарственных форм с ксантиверином

№ п/п	Наименование исследования	Время исследования, час			
		порошок	суппозитории	олеогель	таблетки
1.	Разработка количественного определения	36	40	40	45
2.	Разработка хроматографического анализа и возможных продуктов разложения	60	45	55	40
3.	Выбор состава и технологии лекарственных форм		120	180	200
4.	Наработка контрольных серий лекарственных форм		14	20	36
5.	Прогнозирование сроков годности лекарственных форм методом "ускоренного старения"		150	150	150
6.	Изучение стабильности лекарственных форм в процессе длительного хранения		90	90	90
7.	Разработка методики количественного определения в биологической жидкости	84			
8.	Изучение связывания ксантиверина с сывороткой, плазмой и нативной кровью донора	196			
9.	Определение кинетики всасывания и распределения ксантиверина в сыворотке крови и расчет биологической доступности	96	122	120	120
Итого		474	581	655	691

или 1000 дней работы преподавателя с учетом выделения 40% бюджета его рабочего времени на научно-исследовательскую деятельность, параллельное выполнение значительной части исследований на основе сетевого графика позволило завершить такие работы за 930 час. (157 рабочих дней), что соответствует 393 рабочим дням преподавателя. При этом сокращение времени на выполнение технологических

исследований достигает 1462 часа или 60,89% от всего необходимого времени.

Для формирования сетевого графика этапа фармакологических исследований использовали блок-схему, составленную с учетом конкретного набора экспериментальных изучений для препарата данной фармакотерапевтической группы (рис.4).

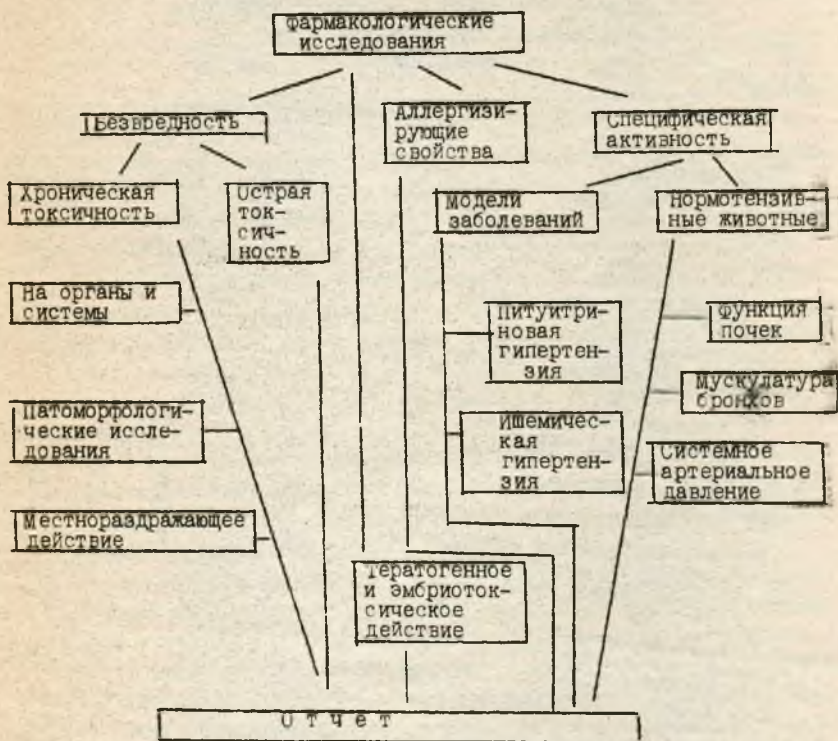


Рис.4 Блок-схема фармакологических исследований ксантиверина

Разнообразие методики проведения опытов на этом этапе потребовали активной организационной работы по приобретению и комплектованию экспериментальных групп животных, соблюдению требуемого ухода за ними. Для выполнения сложных специальных биохимических

и гистологических опытов привлекались соответствующие специалисты (от I до 6 человек).

В табл.5 представлены сведения о продолжительности и фактическом времени проведения опытов на этой стадии доклинических изучений ксантимерина.

Таблица 5

Продолжительность проведения углубленных фармакологических и токсикологических исследований лекарственных форм с ксантимерином

№ пп	Наименование исследования	Количество животных, шт	Продолжительность эксперимента, дней	Количество во человеков, участвующих в постановке опыта	Фактические затраты рабочего времени, час
1	2	3	4	5	6
I. Изучение специфической активности:					
а)	гипотензивное действие на нормотензивных животных	20	20	3	150
б)	экспериментальная питуитриновая гипертензия	26	46	3	490
в)	ишемическая гипертензия	10	46	3	290
г)	спонтанный диурез	14	2	2	14
д)	бронхолитическое действие (изолированные трахеи морских свинок, белых крыс, кошек)	28	9	4	160
2. Изучение безвредности:					
2.1. Острая токсичность		28	14	3	100
2.2. Хроническая токсичность:					
а)	токсичность при длительном применении (включая морфологические исследования)	50	220	6	2000-3000
б)	экскреция воды и электролитов	14	3	3	20
в)	определение объема внутрисосудистой жидкости и концентрации электролитов в плазме крови	14	9	4	90

Продолжение табл.5

1 :	2	:	3	:	4	:	5	:	6
г)	желчевыделительная функция печени		14		2		3		30
д)	биохимические показатели		14		10		6		360
3.	Тератогенное и эмбриотоксическое действия		192		74		9		1750- 1900
4.	Аллергизирующие свойства		7		14		2		26
Итого			431		469		51		6055 (5480-6630)

Приведенные в табл.5 результаты показывают, что при последовательном выполнении всех исследований общая продолжительность работ составляет около 6055 часов (1009 дней при 6 часовом рабочем дне) или 2523 рабочих дня преподавателя с учетом структуры его бюджета времени. Параллельное проведение значительной части исследований на основе сетевого графика позволило выполнить такие работы за 2536 часов (423 рабочих дня), что соответствует 1058 рабочим дням преподавателя на научную работу. Экономия времени на выполнение фармакологических исследований составила 4997 часов или 82,5%.

Таким образом, в условиях учебного института проведено экспериментальное моделирование поэтапного выполнения комплекса работ доклинического изучения и разработок нового оригинального препарата ксантинового ряда.

В качестве методической основы управления процессом создания новых лекарственных препаратов использован сквозной сетевой график выполнения работ, позволивший оптимизировать взаимосвязь опытов, блоков исследований и групп специалистов (химиков-синтетиков, технологов, химиков-аналитиков, фармакологов, биохимиков, токсикологов), выполняющих такие работы. За счет параллельного проведения технологических, биофармацевтических, фармакологических и токсикологических опытов получено значительное сокращение времени выполнения исследований. Общая продолжительность проведения доклинических изучений и разработок лекарственных форм с ксантиверином составила 712 рабочих дней.

Проведенный эксперимент показал, что значительным резервом

в сокращении сроков проведения доклинических исследований новых препаратов в учебном институте является оптимизация взаимодействия различных групп специалистов.

Выработанные организационные принципы и методические подходы использованы в дальнейшем при разработке структуры управления процессом создания лекарств в учебном заведении и составления программы углубленных доклинических исследований оригинальных препаратов.

Материалы проведенных исследований включены (с соавторством) в нормативно-техническую документацию на новые лекарственные средства "Таблетки ксантиверина", "Суппозитории ксантиверина", "Раствор ксантиверина для инъекций". На основании решения фармакологического комитета Минздрава СССР лекарственные формы ксантиверина проходят клинические испытания.

3. Разработка направлений оптимизации отдельных стадий жизненного цикла лекарств

Проведенный научный анализ и экспериментальное моделирование этапов создания новых лекарственных средств позволили установить некоторые закономерности и особенности процесса, определить научные направления и методические подходы в комплексном решении задачи по совершенствованию системы планирования и управления инновационным процессом в целом.

Лекарства, как товар рынка, подвластны общим его закономерностям и специфическим - социальным, медицинским, фармацевтическим, биологическим и информационным - факторам. Для организации инновационных процессов необходимо учитывать и опираться на эти закономерности и особенности. При этом целесообразно учитывать сложившиеся условия стран СНГ и опыт некоторых зарубежных стран.

С этой целью нами проведен анализ состояния фармацевтического рынка и продвижения на нем лекарств. Установлено, что препараты имеют сходные стадии жизненного цикла, из которых можно выделить четыре основных (рис.5).

Стадия А включает процессы поиска, создания, разработки, регистрации и внедрения препарата. Этот комплекс работ характеризуется постоянными фундаментальными и прикладными исследова-

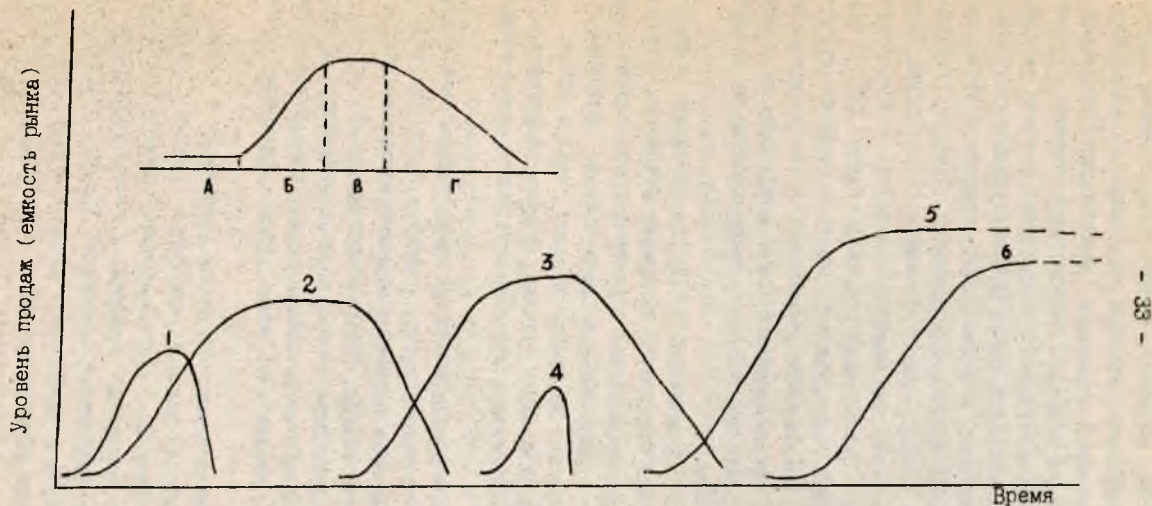


Рис. 5 Схема постайдности и продолжительности жизненного цикла лекарств (1,2,3,4,5,6) в процессе инновации:

- А - стадия научных исследований, разработки, регистрации и внедрения;
- Б - стадия промышленного освоения;
- В - стадия серийного промышленного выпуска и широкого медицинского применения;
- Г - стадия снижения потребности и потребления

ниями по изысканию новых лекарств, является наукоёмким.

Стадия Б характеризует процессы промышленного освоения нового препарата и лечебной апробации (клинического внедрения). Продолжительность стадии освоения зависит от состояния и возможностей предприятий фармацевтической индустрии, степени завершенности научно-исследовательских работ применительно к условиям промышленного производства, а также направленности и эффективности медицинской и фармацевтической информации. Опыт зарубежных стран показывает, что существенное значение на этой стадии "жизни" лекарства играет экономическая заинтересованность всех участников процесса и наличие собственной производственной базы у разработчиков, позволяющей последним передавать в серийное производство завершённые промышленные разработки. В то же время даже самое терапевтически эффективное лекарство может быть не допущено к промышленному производству, если его разработка не отвечает современным требованиям.

Начало серийного промышленного выпуска препарата и широкого клинического применения (стадия В) завершает этапность освоения нового лекарства, уравнивается спросом и предложением, зависит от специфических и рыночных факторов, а также состояния и результативности инноваций на предшествующих стадиях цикла.

Стадия Г включает процесс угасания спроса на лекарство, вытеснение его более эффективным и, в конечном итоге, прекращение выпуска.

Сформированная в процессе исследования взаимосвязь и взаимозависимость между событиями внутри стадий, а также ёмкостью рынка позволила предложить несколько моделей жизненного цикла лекарства, рассуждения о которых представлены на рис. 5.

Из рис. 5 видно, что если на оси абсцисс разместить время создания и "жизни" лекарства (условная шкала), а на оси ординат — ёмкость рынка (объём продаж), то можно сделать следующие обобщения.

Время появления лекарства на рынке ускоряется в случае сокращения продолжительности научных разработок (стадия А) и промышленного освоения (стадия Б). Высокий уровень научных разработок повышает вероятность появления препарата с более выраженными фармакотерапевтическими свойствами (лекарство 2), что, соответственно, снижает потребность в применяемом лекарственном средстве (лекарство 1), уменьшая продолжительность его цикла. И, напротив, внедрение в лечебную практику нового препарата, не обладающего

преимуществами или с более низкими свойствами (лекарство 4) перед применяющимися в медицинской практике, приводит к отказу от его дальнейшего клинического применения, снижению спроса и прекращению производства.

Вместе с тем, активность и результативность работ на стадии научных исследований и разработок препарата в значительной мере зависят от динамических процессов последующих стадий, готовности и восприимчивости рынка к конкретному лекарственному средству. Конъюнктура спроса и ёмкость рынка характеризуются набором потребительских свойств, оказывающих влияние на продолжительность "жизни" лекарства. Ненасыщенная или свободная фармакотерапевтическая группа (ниша) способствует достаточно лёгкому проникновению и удержанию на фармацевтическом рынке препаратов со сравнительно низкими потребительскими свойствами. И, напротив, широкий ассортимент препаратов в конкретной фармакотерапевтической группе крайне затрудняет введение в лечебную практику нового препарата с аналогичными клиническими свойствами. Признание и нахождение лекарства на рынке в таких условиях возможно лишь благодаря его более высоким лечебным потребительским свойствам. Чем сильнее эти качества отличаются от родственных препаратов и полнее отвечают лечебной практике, тем продолжительнее "жизнь" лекарства.

Одновременное нахождение на рынке двух близких по эффективности и основным свойствам препаратов (лекарство 5 и лекарство 6) позволяет лечащим врачам использовать их с учетом индивидуальных особенностей больных. При достаточно свободной нише в фармакологической группе (отсутствие препаратов для выбора) снижение производства или ограничение лечебного применения ведет к серьёзному кризису в фармакотерапевтической группе (лекарства 3 и 5), что одновременно указывает на отставание исследований и разработок от требований практической медицины.

Исследованиями установлено, что средняя продолжительность жизни лекарства большинства зарубежных стран составляет около 16-18 лет. В нашей стране процесс обновления лекарств существенно замедлен (более 30-40 лет). Наиболее подвержены инновационной активности препараты в группах сердечно-сосудистых, анальгетических, нейротропных и противомикробных средств при средней продолжительности их цикла в 13-20 лет. В структуре лекарств, исключенных за последние 15 лет из Госреестра, сердечно-сосудистые препараты составляют более 13%, противомикробные около 20%, ней-

ротропные -21,5%. Это подтверждает необходимость в научно-исследовательских работах по получению более эффективных и безопасных лекарственных средств этих фармакотерапевтических групп. В то же время, низкая инновационная активность, например, в группах противостаптических, противодиабетических, противосудорожных и противоглистных препаратов, привела к острому лекарственному дефициту лекарственных средств указанных групп.

Наряду с чисто клиническими факторами (продолжительность и сила терапевтического эффекта, курсы и схемы лечения, побочные явления) на продолжительность применения препарата в медицинской практике и его судьбу существенное влияние оказывают и фармацевтические (срок годности, форма и вид упаковки, доступность для больного, направленность информации, оперативная работа оптового и розничного звена аптечной службы) и экономические (цена, рентабельность, соотношение уровня спроса и предложения) факторы.

Таким образом, проведенный нами системный анализ протекания инновационных процессов на стадиях жизненного цикла лекарства дал возможность установить некоторые общие закономерности изменений событий и влияние на них социальных, биологических, экономических, медицинских, фармацевтических и рыночных факторов. Разработана модель постадийного протекания инноваций на этапах жизненного цикла и их роль в судьбе лекарства. Это позволило сформулировать методологические предпосылки для дальнейшей разработки частных схем и методических решений в совершенствовании управления процессом создания нового препарата, которые используются при обосновании и управлении поиском и рабочих программ научных подразделений вузов.

4. Теоретические и организационные основы управления инновационным процессом создания лекарств в учебных заведениях

Учитывая, что система планирования и управления влияет на интенсивность и результативность научно-исследовательских работ, включая процесс создания лекарств, через формы хозяйствования и финансирования, нами были проанализированы особенности её функционирования в учебных заведениях в течение последних 8 лет. Это позволило исследовать динамику форм хозяйствования в вузах.

Установлено, что форма хозяйственного механизма учебных за-

ведения до 1989 года базировалась на жесткой вертикальной системе планирования, управления учреждениями народного образования при бюджетном и внебюджетном видах финансирования. При этом, бюджетное (отраслевое или межотраслевое) финансирование велось в целом по учреждению, на объем которого не влияли результаты работы, включая научно-исследовательскую деятельность. Выделение и использование финансовых средств строго регламентировалось рамками статьи сметы. Средства на обеспечение научно-исследовательских работ не имели адресного назначения и включались в несколько статей: ст.1 "Заработная плата", ст.4 "Командировки и служебные разъезды", ст.5 "Учебные и научные расходы", ст.12 "Оборудование", ст.14 "Мягкий инвентарь и обмундирование". Переходящий остаток экономии денежных средств по бюджетному финансированию не предусматривался.

Проведенный анализ показал, что уровень заработной платы в общем объеме бюджетного финансирования медицинских вузов Украины за период 1984-89 гг. составил от 31,3 до 44,4%, расходов на командировки и служебные разъезды - от 0,27 до 1,5%, учебных и научных расходов - от 3,1 до 6,4% и расходов на оборудование - от 5,28 до 20,4%. Не выявлено зависимости объема и структуры финансирования вузов от основных показателей деятельности учебного заведения (среднегодовое количество студентов, количество научно-педагогических кадров, результаты научно-исследовательской работы), что подтверждает субъективный характер подхода к выделению финансовых средств. Отсутствие адресного финансирования и жесткое централизованное лимитирование статей бюджета не позволяли в этот период сформировать новые принципы внутривузовского управления процессом создания новых лекарственных препаратов. Научные исследования и разработки не имели комплексной программной взаимосвязи, что приводило зачастую к потере заинтересованности авторов к дальнейшей судьбе разработки, включая новые фармакологические и лекарственные средства на разных стадиях внедрения.

Переход на новые условия хозяйствования открыл для учебных заведений больше возможностей в области создания новых лекарственных средств. Однако отсутствовали конкретные положения и методические рекомендации для их реализации в условиях вузов. Это предопределило направления дальнейших исследований.

Разработка конкретных принципов и методических подходов управления отрабатывались на примере Харьковского фармацевтического института как ведущего вуза в системе фармацевтического об-

разования и науки. Аттестация и аккредитация института на меж-республиканском уровне создавали дополнительные условия для использования данного вуза как модельного объекта.

Анализ результатов работы института, социологические исследования и экспертная оценка специалистов позволили определить направления деятельности по методическому обеспечению введения в институте нового экономического хозяйственного механизма. Разработанные положения и методические материалы легли в основу приказа Минздрава Украины №76 от 09.04.90 г. по переводу учебных заведений медицинского профиля на новые условия хозяйствования. Основываясь на них нами разработана структура управления процессом создания новых лекарственных препаратов в учебном институте (рис.6).

Структура предусматривает системную взаимосвязь исполнителей, экспертных групп, источников финансирования, органов государственного контроля и вузовского управления, фармацевтической промышленности и потребителей на принципах саморегулирования, взаимной материальной заинтересованности и ответственности.

Механизм системы управления позволяет привлекать различные источники финансирования под конкретные программы и разработки. Исполнителями процесса создания новых лекарств являются не только кафедры, но и научные, научно-производственные подразделения, научно-исследовательские лаборатории и центры, различные мобильные формирования (временные творческие или контрактные коллективы и др.). Координирующим органом выступает научный отдел с проблемной комиссией и рабочими группами экспертов. Экспертиза разработок химико-технологической и биологической комиссиями с апробацией или отработкой отдельных предложений на опытном производстве дает возможность отделу внедрения и НИИ контроля предлагать для испытания, внедрения и производства максимально отвечающие современным требованиям государственного контроля и приближенные к производству составы и технологии новых лекарственных средств. Одновременно, собственное опытное производство позволяет практически отрабатывать перспективные технологии и оборудование. Отдел внедрения и маркетинга позволяет не только освободить высококвалифицированные научные кадры от участия в не-своих функциях продвижения материалов разработок, но и на основании изучения рынка и заказов потребителей информационными и экономическими методами влиять на формирование направлений научно-исследовательских работ в институте. Экспертную помощь в инфор-

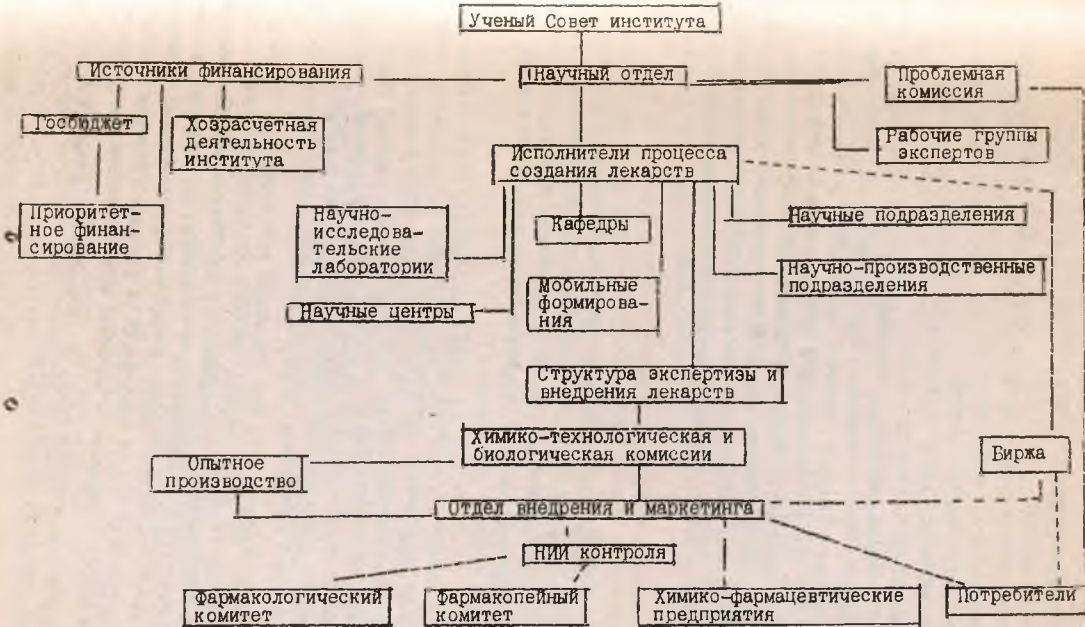


Рис.6. Структура управления процессом создания лекарств в вузе

— внутривузовские структуры и связи

--- вневузовские участники процесса создания лекарств

мационном обеспечении структур институтов окажут фармацевтические и медицинские биржи.

Установлено, что на основании предложенной схемы управления можно формировать совершенно новые как мобильные, так и постоянные организационно-экономические научные подразделения, которые занимают достойное место в технологической цепочке процесса создания новых лекарственных препаратов.

Разработанные принципы и нормативно-методическое обеспечение нового хозяйственного механизма вузов практически реализованы в полном объеме в базовом объекте - Харьковском фармацевтическом институте, а также используются в работе в ряде медицинских (Запорожский, Харьковский, Луганский, Полтавский) вузов Украины.

Полученные результаты положены в основу двух сборников основных положений и методических материалов, которые практически используются в работе научных подразделений учебных заведений.

В ы в о д ы

1. Впервые в отечественной практике осуществлен комплексный подход и системное изучение предметной области - управления технологическим процессом создания новых лекарств. Предложена структура управления научными исследованиями по разработке новых препаратов в учебных институтах.

2. Изучены и обобщены данные литературы, ведомственных материалов об организации научных исследований по разработке новых препаратов. Показано, что при единых требованиях к разработчикам по объему доклинических исследований научные подходы, порядок проведения и практические организационные способы их решения субъектами процесса значительно различаются в зависимости от типа и функций учреждения, форм управления и хозяйствования в них.

3. Определены основные участники инновационного процесса по созданию новых лекарственных средств. Выявлены особенности механизма организационно-экономического обеспечения управления созданием лекарств в академических и отраслевых институтах, центральных заводских лабораториях, высших учебных заведениях. Показано, что в соответствии со спецификой деятельности учебных заведений организация и управление научными исследованиями, в отличие от отраслевых институтов, носит не регламентированный характер и не имеет адресного финансирования.

4. Проведена комплексная оценка участия специалистов учебного института в создании новых препаратов в зависимости от этапа инновационного цикла. Установлено, что среднее доленое участие специалистов по доклиническому исследованию и внедрению новых лекарственных средств средней сложности составляет: оригинального - для химиков-синтетиков (фитохимиков) 34%, технологов 33%, химиков-аналитиков 8%, биологов 15%, других специалистов 10%; с известным веществом - для технологов 71%, химиков-аналитиков 10%, биологов 10% и других специалистов 9%.

5. На основании эксперимента по созданию новых лекарственных средств нестероидных противовоспалительных препаратов (бутадиион, деципиразон, мефенамина натриевая соль) разработаны организационные принципы, методические подходы и тактика исследователей по оптимизации взаимосвязи опытов, блоков исследований и групп специалистов, выполняющих такие работы.

6. В условиях учебного института проведено экспериментальное моделирование управления поэтапным выполнением комплекса работ доклинического исследования разработок лекарственных форм нового оригинального препарата ксантинового ряда. Регулирование очередностью и сроками проведения работ осуществлено с помощью сетевых графиков и математических методов планирования эксперимента. Показано, что за счет параллельного проведения технологических, биофармацевтических, фармакологических, биохимических и токсикологических опытов значительно сокращается время создания нового лекарственного препарата. Фактические затраты времени на доклинические исследования и разработки лекарственных форм с ксантинерином в условиях модельного опыта уменьшены на 60,89% (разработка составов и технологии лекарственных форм) и на 82,5% (фармакологические исследования) по сравнению с последовательным их выполнением.

7. Разработана нормативно-техническая документация на новые лекарственные средства с известным (бутадиион) и оригинальными новыми (ксантинерин, деципиразон, мефенамина натриевая соль, вероксанон) препаратами. На основании разрешения фармакологического комитета Минздрава СССР от 09.09.1982 г. №18 и от 12.05.1983 г. №13 проведена наработка лекарственных форм ксантинерина (таблетки, суппозитории, инъекционный раствор) для клинического изучения. В условиях Одесского ПХФО им.60-летия СССР успешно апробирована технология и методика анализа лекарственной формы ксантинерина (акты от 15.05.1984 г.).

8. На основании анализа протекания инновационного процесса на стадиях жизненного цикла лекарства установлены закономерности изменения стадий под влиянием клинических, фармацевтических и экономических факторов. Установлено, что на течение и продолжительность этапа влияет также состояние и эффективность нововведений на других стадиях цикла. Разработаны концептуальные модели постадийного протекания инноваций на этапах жизненного цикла препарата и обоснована их роль в течении и продолжительности судьбы лекарства.

9. Обоснованы теоретические и организационные основы системы управления технологическим процессом создания новых лекарственных препаратов, позволяющие формировать в вузах новые организационно-экономические научные формирования в виде научных, научно-производственных подразделений, центров, лабораторий и временных творческих (контрактных) коллективов. Разработанные принципы и нормативно-методическое обеспечение нового хозяйственного механизма вузов практически реализованы в базовом объекте - Харьковском фармацевтическом институте. Теоретическое обоснование нового хозяйственного механизма и практический опыт применения в учебном институте обобщен в двух изданных сборниках основных положений и методических материалов.

Основное содержание диссертации
отражено в публикациях

1. А.с. 715087 (СССР), МКИ А61К 31/41. Способ получения противовоспалительного средства /В.А.Головкин, Н.Н.Слободянюк, Т.А.Грошовый (СССР).- №2483560/28-13; заявлено 03.05.77; Опубл.15.02.80 //Открытия.Изобретения.1980.- №6.- С.13.

2-7*. А.с. (СССР) №№ 1031127, 1059864, 1059867, 1066165, 1091520, 1154883.

8. Алюшина М.А., Слободянюк Н.Н. О совершенствовании лекарственного обеспечения стационаров кардиологического профиля //Оптимизация лекарственного обеспечения и пути повышения эффективности фармац.науки: Тез.докл.респ.науч.конф., 21-22 окт.1986 г.- Харьков, 1986.- С.22.

9. Головкин В.О., Грошовый Т.А., Слободянюк М.М. Оптимизация

* все перечисленные здесь А.с. СССР имеют гриф: "Для служебного пользования".

технології та дослідження ректальних лікарських форм. Повід. І. Застосування планування експерименту в технології дитячих пресованих супозиторіїв з натрію мефенамінатом // Фармац. журн.- 1976. - №4.- С.51-54.

10. Інститут в нових соціально-економічних умовах /В.П.Черних, М.М.Слободянюк, В.Г.Гулько, О.В.Зелінська // Фармац. журн.- 1991. - № 3.- С.36-38.

11. Інститут в нових соціально-економічних умовах / В.П.Черних, Н.Н.Слободянюк, В.Г.Гулько, О.В.Зелінська // Фармац. журн.- 1991.- №3.- С.32-34.

12. Інформаційне письмо: Приготування протизапального засобу для зовнішнього застосування /Сост.: В.А.Головкін, Т.А.Грошовий, Н.Н.Слободянюк, В.П.Солов'єва.- Київ, 1982.- 3с.

13. Використання моделювання для оптимізації багаточинних досліджень в фармацевтичній технології /В.А.Головкін, Т.А.Грошовий, Н.Н.Слободянюк, Л.Л.Пешехонова, П.А.Логвин, В.П.Кадубенко //Актуал.вопр.пошуку і технології лікарств: Тез.докл.респ.науч.конф., 3-5 сент.1981 г.- Харків, 1981.- С.106.

14. К вопросу оценки эффективности научных исследований в фармации //Н.Н.Слободянюк, И.В.Мищенко, Н.Б.Гольш, К.А.Левданский // Реализация науч.достижений в практ.фармации: Тез.докл.респ.науч.конф., 16-18 окт.1991 г.- Харків, 1991.- С.51-52.

15. К вопросу результативности диссертационных исследований по фармацевтической химии / Н.Н.Слободянюк, И.В.Мищенко, Н.Б.Гольш, И.А.Мацкевич //Реализация науч.достижений в практ.фармации: Тез.докл.респ.научн.конф., 16-18 окт.1991 г.- С.52.

16. К вопросу совершенствования организации научных исследований и разработки новых лекарственных средств /Н.Н.Слободянюк, В.М.Толочко, Т.Н.Росоха, Н.Б.Гольш //Пути повышения эффективности фармацевтической науки и практики: Сб.науч.тр.Запорож.мед.ин-т. Запорожье, 1991.- С.96-97.

17. Методические рекомендации по совершенствованию работы аптечных баз (складов) в новых условиях хозяйствования /Сост.: В.М.Толочко, В.Н.Кашперская, Н.Н.Слободянюк, М.В.Чешева, Я.В.Жежеря.-Харків, 1991. -15с.

18. Мищенко И.В., Слободянюк Н.Н. К вопросу организации разработки пенного аэрозольного комбинированного препарата "Ацеми-

зол" //Актуал.вопр.фармац.науки и практики: Тез.докл.науч.-практ. конф.посвящ. 25-летию фармац.фак.Курск.мед.ин-та.- Курск,1991. Ч.1.- С.157.

19. Мохорт Н.А.,Слободянюк Н.Н. Фармакологическое изучение ректальных лекарственных форм с мефенамина натриевой солью //Тез. докл.Ш съезда фармацевтов Украинской ССР,Харьков,5-7 сент.1979.- Харьков,1979.- С.98.

20. Нейротропная активность некоторых производных ксантина /Б.А.Самура,Н.Н.Слободянюк, Д.В.Русланов,С.Н.Гармаш //Актуал. пробл.,соврем.достижения психоневрологии,их мед.-техн.аспекты: Тез.докл.обл.науч.-практ.конф.- Харьков,1985.- С.25-26.

21. О рациональном использовании антиаритмических средств: (Инструктивно-метод.указания) /Сост.:В.М.Толочко,Н.Н.Слободянюк, М.А.Алюшина.- Харьков,1986.- 40с.

22. О рациональном использовании антиангинальных средств: (Информ.-метод.материалы) /В.М.Толочко,Н.Н.Слободянюк,Т.А.Слободянюк,М.А.Алюшина.- Харьков,1986.- Вып.2.- 47с.

23. Оптимизация технологии и биофармацевтические аспекты некоторых мягких лекарственных форм /В.А.Головкин,Т.А.Грошовый, Б.В.Курмаз,В.И.Линенко,Е.П.Лукаш,Н.Н.Слободянюк,Л.Л.Пелехонова, П.А.Догвян,А.Т.Андреева,В.П.Кадубенко,В.У.Околенко, П.П.Печерский //Ш Всесоюз.съезд фармацевтов: Тез.докл.,Киев,12-17 окт. 1980.Киев,1980.- С.155.

24. Оптимизация выбора вспомогательных веществ,применяемых в технологии ректальных лекарственных форм /В.А.Головкин,Т.А.Грошовый,Н.Н.Слободянюк,Н.Г.Тимошенко,Л.А.Давыденко //Состояние и перспективы производства и использования вспомогательных веществ для изготовления лекарственных форм:Тез.докл.науч.конф.- Харьков, 1982.- С.87.

25. Противосудорожная активность производных аренсульфонилсукцинимидных кислот /В.Ф.Конов,Б.А.Самура,В.И.Степаненко, Н.Н.Слободянюк,З.Г.Бремина //Актуал.пробл.,соврем.достижения психоневрологии,их мед.-техн.аспекты: Тез.докл.обл.науч.-практ. конф.- Харьков,1985.- С.5-С.

28. Сборник основных положений и методических материалов по переходу Харьковского фармацевтического института на новые условия хозяйствования /Составители:С.В.Зелинская,Н.Н.Слободя-

нук, Ю.А.Городовая, Т.П.Хурсал, В.Г.Гулько. Под общ.ред. В.П.Черных. - Харьков, 1991. - 138с.

29. Сборник основных положений и методических материалов Харьковского фармацевтического института в новых условиях хозяйствования /Сост.: О.В.Зелинская, Н.Н.Слободянюк, В.Д.Кривошеев, Ю.А.Городовая, Т.П.Хурсал, В.Г.Гулько, Л.И.Лысых. Под общ.ред. В.П.Черных. - Харьков, 1992. - Выпуск 2. - 138с.

30. Синтез та біологічна дія 3-циклоалкіламінометилілових похідних 6Н-2,8-диметилімідазо(1,2-f)ксантину /Б.О.Приймченко, Б.А.Самура, М.В.Коваль, Т.О.Слободянюк, С.М.Гармаш, М.М.Слободянюк, В.С.Поньмарь //фармац.журн.-1985.- №2.- С.54-57.

31. Слободянюк М.М. Біофармацевтична характеристика супозиторіїв з натрію мефенаміном //фармац.журн.-1978.-№4.- С.88-89.

32. Слободянюк М.М., Головкин В.О., Грошовий Т.А. Оптимізація технології та дослідження ректальних лікарських форм. Повід.2. Технологія та біофармацевтичне дослідження литих супозиторіїв з натрію мефенаміном //фармац.журн.-1978.-№2- С.64-66.

33. Слободянюк Н.Н., Головкин В.А., Грошовий Т.А. Получение и биофармацевтическое исследование микроклизм с бутадіоном //фармація.-1978.- Т.27.-№4.- С.26-31.

34. Слободянюк М.М., Головкин В.О., Грошовий Т.А. Оптимізація технології та дослідження ректальних лікарських форм. Повід.3. Одержання і біофармацевтичне дослідження пресованих супозиторіїв з бутадіоном //фармац.журн.- 1978.-№4.-С.64-69.

35. Слободянюк Н.Н. Использование планирования эксперимента для оптимизации технологии ректальных лекарственных форм с некоторыми противовоспалительными средствами //Тез. докл.ІІІ съезда фармацевтов Украинской ССР, Харьков, 5-7 сент.1979.- Харьков, 1979.- с.103-104.

36. Слободянюк Н.Н. Количественное определение комбинации "Мефесал" / Межобл. конф. "Изучение препаратов синтетического происхождения": (Тез. докл.). - Томск, 1978. - С.91-92.

37. Слободянюк Н.Н. Разработка технологии и биофармацевтический анализ детских лекарственных форм с препаратами анальгетико-антипиретического действия: Автореф. дис. ... канд. фарм. наук. - Харьков, 1980. - 24с.

38. Слободянюк Н.Н., Самура Б.А., Слободянюк Т.А. Разработка и изучение ректальных лекарственных форм с некоторыми производными пиразолона и ксантина //Тез. докл. IV съезда фармацевтов Украинской ССР. Запорожье, 23-25 окт., 1984 г.- Запорожье, 1984.- С.90.

39. Слободянюк Н.Н., Самура Б.А., Слободянюк Т.А. Влияние ксантиверина на артериальное давление кроликов с экспериментальной гипертонией //Тез. докл. V съезда фармакологов Украинской ССР 27-29 мая 1985 г.- Запорожье, 1985.- С.148.

40. Слободянюк Н.Н., Слободянюк Т.А., Кабачная А.В. Использование математических методов в оптимизации технологии лекарственных форм с ксантиверином //Науч.-техн. прогресс и оптимизация технол. процессов создания лекарств. препаратов: (Тез. докл. Всесоюз. науч. конф.) 21-22 мая 1987 г.- Львов, 1987.- С.251-252.

41. Слободянюк Т.А., Слободянюк Н.Н., Бондаренко Л.П. Оптимизация лекарственного обеспечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях специализированных лечебно-профилактических учреждений //Сбл. науч.-практ. конф. молодых ученых медиков "Науч.-техн. прогресс в медицине": Прогр. и аннот. докл.- Харьков, 1988.- С.161.

42. Слободянюк Н.Н., Чешева М.В. Совершенствование организации лекарственного снабжения на уровне аптечных баз //III съезд фармацевтов Туркменской ССР: (Тез. докл.).- Ашхабад, 1989.- С.36-37.

43. Слободянюк Н.Н., Россоха Т.Н., Гольш Н.Б. К вопросу применения вычислительных методов в совершенствовании организации доклинических исследований лекарственных форм //Актуал. вопр. фармац. науки и практики: Тез. докл. науч.-практ. конф., посвящ. 25-летию фармац. Курск. мед. ин-та.- Курск, 1991.- С.204-205.

44. Справочник-словарь аптечного работника (вопросы рыночной экономики) /Сост.: В.М.Толочко, У.Д.Устаев, Н.Н.Слободянюк, К.С.Сопыев.- Ашхабад, 1991.- 48с.

45. Справочник сырья, используемого предприятиями Минмедпрома в производстве готовых лекарственных средств /Сост.: Т.Н.Россоха, А.В.Кабачная, И.П.Лаковенко, Н.Н.Слободянюк, Е.Н.Мерцалова, Л.П.Полова, В.А.Зубков, В.Н.Савченко, Д.Л.Великий, А.Ю.Евстратов, А.И.Неронов.- Харьков, 1989.- 361с.

46. Технология и биологическая доступность таблеток депипиразона /Н.Н.Слободянюк, Н.А.Мохорт, В.П.Лукаш, Н.И.Ищенко //Тез. докл. IV съезда фармацевтов Украинской ССР, Запорожье, 23-25 окт.,

1984 г.- Запорожье, 1984.- С.122-123.

47. Толочко В.М., Слободянюк М.М., Должикова С.М. Організаційно-економічні дослідження на кафедрі управління та економіки фармацевтичного факультету вдосконалення провізорів // Фармац. журн.- 1991.- № 3.- С.43-45.

48. Толочко В.М., Слободянюк Н.Н., Чешева М.В. К вопросу совершенствования работы аптечных баз (складов) в новых условиях хозяйствования // Реализация науч. достижений в практ. фармации. Тез. докл. респ. науч. конф., 16-18 окт. 1991 г.- Харьков, 1991.- С.54.

49. Толочко В.М., Слободянюк Н.Н., Алюшина М.А. Особенности лекарственного обеспечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в условиях стационарного лечения // Тез. докл. IV Всесоюзного съезда фармацевтов, 18-20 нояб. 1986.- Казань, 1986.- С.12-13.

50. Учебно-методические рекомендации для проведения лабораторных работ по теме: "Определение высвобождения лекарственных веществ из различных лекарственных форм" / Сост.: В.А. Головкин, Т.А. Грошовой, Б.В. Курмаз, Н.Н. Слободянюк.- Запорожье, 1980.- 37с.

Лав

Подписано к печати 27.05.92 г. формат 60x84 1/16,
бумага для множительных аппаратов, печать офсетная
ротапонт, ОП ХОУС, зак. №843, тир. 100.
310002, г. Харьков, ул. Маршала Бажанова, 28