



TOGETHER
for a sustainable future

OCCASION

This publication has been made available to the public on the occasion of the 50th anniversary of the United Nations Industrial Development Organisation.



TOGETHER
for a sustainable future

DISCLAIMER

This document has been produced without formal United Nations editing. The designations employed and the presentation of the material in this document do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the United Nations Industrial Development Organization (UNIDO) concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries, or its economic system or degree of development. Designations such as “developed”, “industrialized” and “developing” are intended for statistical convenience and do not necessarily express a judgment about the stage reached by a particular country or area in the development process. Mention of firm names or commercial products does not constitute an endorsement by UNIDO.

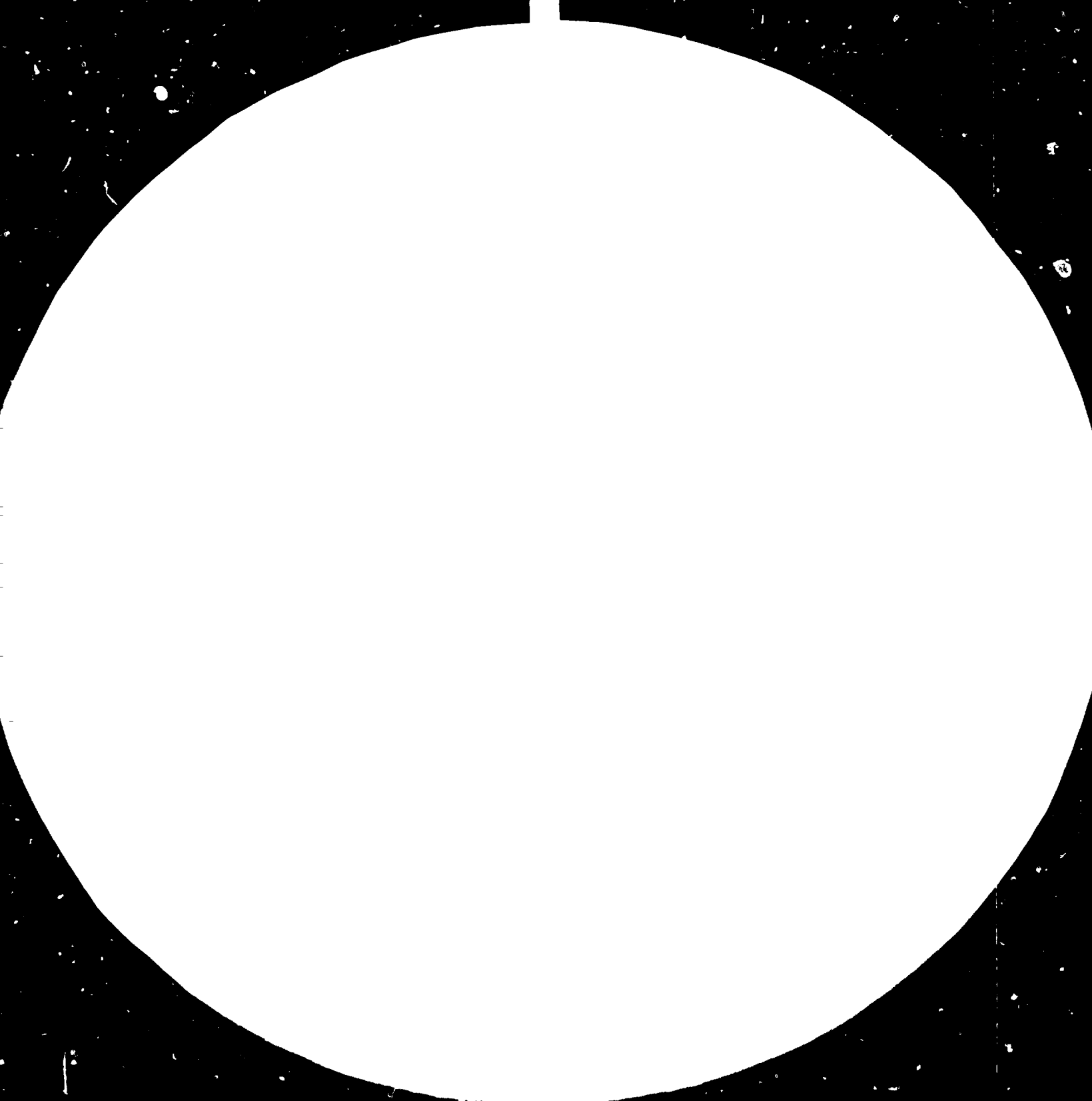
FAIR USE POLICY

Any part of this publication may be quoted and referenced for educational and research purposes without additional permission from UNIDO. However, those who make use of quoting and referencing this publication are requested to follow the Fair Use Policy of giving due credit to UNIDO.

CONTACT

Please contact publications@unido.org for further information concerning UNIDO publications.

For more information about UNIDO, please visit us at www.unido.org





3.6



MICROCOPY RESOLUTION TEST CHART

NATIONAL BUREAU OF STANDARDS-1963-A



12798

-R
↑



Distr.
LIMITED

ID/WG.393/13
1 September 1983

RUSSIAN
ORIGINAL: ENGLISH

Организация Объединенных Наций по промышленному развитию

Второе Консультативное совещание
по фармацевтической промышленности
Будапешт, Венгрия, 21-5 ноября 1983 года

ПРОИЗВОДСТВО ВАКЦИН В РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАНАХ

Тематический документ *

подготовленный секретариатом ЮНИДО

[The manufacture of vaccines in
developing countries.] Background paper.

4003

* Настоящий документ воспроизводится без официального редактирования

V.83-59942

СОДЕРЖАНИЕ

	<u>Страница</u>
<u>Введение</u>	1
I. <u>ПЕРЕДАЧА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА</u> <u>КЛАССИЧЕСКИХ ВАКЦИН</u>	1
a) Характеристики преобладающих в мире заболеваний	1
b) Мировое производство вакцин	2
c) Передача технологии производства классических вакцин	4
II. <u>ПЕРЕДАЧА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫХ</u> <u>И/ИЛИ НЕДАВНО СОЗДАНЫХ ВАКЦИН</u>	5
a) Разработка и производство усовершенствованных вакцин	5
b) Передача технологии производства усовершенствованных и недавно созданных вакцин	7
III. <u>ВЫВОДЫ</u>	8
 <u>ПРИЛОЖЕНИЯ</u>	
Приложение А - Перечень наиболее важных классических и усовершенствованных или недавно созданных вакцин	9
Приложение В - Схематическая иллюстрация альтер- нативного процесса для изготовления субстанции вакцины ДПП в ферментерах	10

ВВЕДЕНИЕ

1. Характер заболеваний в развивающихся странах в значительной степени отличается от характера заболеваний в развитых странах. В первых, особенно наименее развитых странах, инфекционные болезни все еще являются одной из основных причин смертности. Эти заболевания особенно сильно поражают молодежь в менее развитых регионах, которым не становится лучше от общего улучшения характеристик смертности для более развитых регионов. Путем иммунизации можно предупреждать или держать под контролем многие инфекционные заболевания. Поскольку профилактика в большинстве случаев является не только более эффективной мерой контроля над этими заболеваниями, но и обходится также дешевле, чем лечение, никто не должен занимать больничную койку с заболеванием, которое можно предупредить путем иммунизации.

2. В целях содействия развивающимся странам в создании фармацевтической промышленности ЮНИДО наметила стратегию и разработала политику по развитию производства биопрепаратов, являющихся особым типом фармацевтических препаратов для усиления профилактических мер контроля над инфекционными заболеваниями.

3. Двумя наиболее важными областями для производства на местах активных препаратов иммунизации - вакцин - являются следующие:

- a) Передача технологии производства классических вакцин, с особым упоминанием при этом обязательств и ответственности лицензиара.
- b) Доступность, сроки и условия передачи технологии для производства усовершенствованных и недавно созданных вакцин.

В Приложении А приводится перечень наиболее важных классических и усовершенствованных или недавно созданных вакцин.

I. ПЕРЕДАЧА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА КЛАССИЧЕСКИХ ВАКЦИН

A. Характеристики преобладающих в мире заболеваний

4. За последние 60 лет благодаря разработке и использованию вакцин оказалось возможным предупреждать многие основные инфекционные заболевания людей, и к концу 1977 года одно из них - оспа - было искоренено. Благодаря программам иммунизации, использующих высокоэффективные вакцины, такие заболевания, как дифтерия, корь, полиомиелит, столбняк, туберкулез, коклюш и желтая лихорадка больше не являются бичом для развивающихся стран.

5. Первая программа массовой вакцинации против дифтерии была начата более 50 лет назад и оказалась эффективной в ликвидации этого заболевания в развитых странах. Подобным же образом до эры вакцинации против кори и коклюша, 60-100 процентов всего населения в разные периоды своей жизни заболевали этими болезнями. Уровень заболеваемости перечисленными выше инфекционными

болезнями в развитых странах очень низок. К середине 70-х годов заболеваемость дифтеритом, столбняком, коклюшем, корью и полиомиелитом снизилась соответственно до 0,01, 0,3, 0,4, 1,2 и 0,03 процента на 100 000 населения.

6. В то же время эти заболевания все еще являются преобладающими в большинстве развивающихся стран. Обследования показывают, что заболеваемость коклюшем очень высока (80 процентов всех детей заражаются этой болезнью) и смертность также очень велика (указывается, что смертельный исход составляет от 4 до 15 процентов), особенно в первые два года жизни ребенка.

Смертность от столбняка составляет примерно 1 млн. человек в год, но в данных о заболеваемости и смертности в разных частях мира существует значительное различие. В некоторых районах заболеваемость составляет 90-200 человек на 100 000 жителей от общего числа населения, наряду с этим смертность новорожденных составляет 100 человек на 1 000 новорожденных.

Дифтерит считается редким заболеванием, но вместе с урбанизацией растет и заболеваемость этой болезнью, фатальный исход при этом составляет около 10 процентов. Только в Западной Африке ежегодно от кори умирает 500 тысяч человек, большинство из них в возрасте от 1 до 2-х лет.

Повсюду в развивающихся странах у 95 процентов детей, которые выживают в первые два года жизни, развиваются один или более респираторных, неврологических или офтальмологических осложнений. Фатальный исход при этом достигает 10 процентов.

7. Наблюдается значительная разница между странами в уровне смертности от полиомиелита, фатальный исход этой болезни колеблется между 10 и 15 процентами, половина случаев заболевания полиомиелитом заканчивается остаточным параличом в той или иной степени. Согласно информации из отдельных стран на каждый процент риска заболевания туберкулезом можно ожидать развития около 40-60 новых случаев заболевания этой болезнью ежегодно.

Эти названные заболевания, вместе взятые, ежегодно уносят жизни около 5 миллионов детей и калечат, ослепляют или вызывают умственную отсталость еще у 5 миллионов детей в развивающихся странах; то есть ежеминутно умирают 10 детей и еще 10 детей становятся инвалидами.

В. Мировое производство вакцин

8. За последние два десятилетия в связи с очень низким уровнем заболеваемости наиболее опасными детскими инфекционными болезнями развитых стран многие предприятия по производству вакцин в них были закрыты. С 1966 года в США значительно уменьшилось число производителей биопрепаратов. Если в 1966 году там было 11 производителей биопрепаратов, то в 1981 году их насчитывалось только 5. Такое уменьшение числа производителей биопрепаратов имело

последствия и для развивающихся стран, поскольку уменьшилась возможность приобретения биопрепаратов, выпускаемых филиалами этих предприятий.

Нужно отметить также, что половина продукции, выпускаемой Европейской компанией (например Листер, Соединенное Королевство), которая закрылась в 1978 году, предназначалась на экспорт. Поэтому в развитых странах можно наблюдать тенденцию к снижению интереса к производству классических вакцин. Двумя основными факторами, влияющими на это, являются: а) небольшая местная потребность в этих препаратах, б) низкие доходы от производства этой продукции.

9. Несмотря на тот факт, что в развитых странах ряд предприятий по производству вакцин был закрыт, число производителей, производство на душу населения, а часто и объем продукции в этих странах значительно выше, чем в развивающихся странах. В 1980 году предприятий по производству БЦЖ, ДПТ, вакцин против кори, полиомиелита и сыворотки против столбняка в развитых и развивающихся странах было соответственно 17, 32, 12, 14, 33 и 10, 10, 2, 2, 13. Общее число предприятий по производству вакцин в развитых и развивающихся странах составляло соответственно 72 и 32.

10. Согласно проектам, разработанным ВОЗ и основанным на изменении тенденций потребления вакцин, к 1990 году количество вакцин, необходимых для развивающихся стран, будет примерно в 5 - 10 раз больше, чем в середине 70-х годов. Для удовлетворения такой высокой потребности в вакцинах следует расширить национальные предприятия по производству вакцин и/или построить новые предприятия.

Для иллюстрации возрастающей потребности в этих препаратах можно отметить, что в Индии потребность в вакцине ДПТ к 1990 году составит свыше 100 млн. доз, в то время как в 1981 году производство этой вакцины составляло менее 30 миллионов доз. Потребность Нигерии и Бангладеш в вакцине ДПТ к 1990 году составит около 20 млн. доз, но в настоящее время эти страны полностью зависят от правительственных закупок, помощи со стороны ЮНИСЕФ и прочей помощи доноров, поскольку у них нет своих предприятий по производству вакцин.

11. Наблюдается контраст между снижением интереса к производству классических вакцин в развитых странах и увеличением потребности в этих препаратах в развивающихся странах. Поскольку покупательная способность большинства развивающихся стран недостаточна, чтобы удовлетворить огромную потребность в выше-названных вакцинах, развитые страны не проявляют интереса к возобновлению производства классических вакцин для экспорта.

12. Передача технологии для производства на местах классических вакцин становится единственным реальным разрешением указанной парадоксальной ситуации, поскольку эти вакцины производятся главным образом в развитых странах, где заболеваемость болезнями, которые можно предупреждать, применяя классические вакцины, очень невелика. Поэтому у них мала и потребность в этих вакцинах, в то время как многие развивающиеся страны, крайне нуждающиеся в этой продукции, не могут получать эти препараты в достаточном количестве и хорошего качества.

13. Передача технологии для производства классических вакцин наталкивалась в прошлом и даже в последние годы на многие препятствия. Тем не менее проблемы, относящиеся к передаче технологии производства вакцин, следует глубоко проанализировать.

14. В последние 60 лет технология производства классических вакцин развивалась скорее эмпирически, нежели путем систематической исследовательской и производственной деятельности. Поэтому эта технология обычно имеет "слабые" места, которые редко подвергаются систематическому обследованию, и таким образом получается, что производство вакцин даже в промышленном масштабе стоит ближе к искусству, чем к науке. Частями технологии, которая точно не определена, являются следующие:

- a) бактериальные культуры
- b) питательные среды
- c) оптимальные параметры культивации
- d) оптимальные параметры инаktivации
- e) количество и качество иммунологических вспомогательных лекарственных веществ, если это необходимо, и
- f) проверка действительности, которую можно проводить для определения эффективности вакцины на местах.

15. Создание усовершенствованных классических вакцин затрудняется как финансовыми ограничениями, так и сложностью определения эффективности вакцины при клинических испытаниях. В развитых странах ассигнования редко направляются на усовершенствование вакцин против болезней, заболеваемость которыми низка, поскольку не ожидается отдачи от инвестиций, вкладываемых в исследования. Поэтому в развитых странах исследования и разработка классических вакцин в первую очередь связаны с созданием определенных очищенных вакцин. Даже если эта цель будет достигнута, проблемы, касающиеся передачи указанной технологии, изложены в пунктах 26-31.

C. Передача технологии производства классических вакцин

16. Технология производства классических вакцин в общем доступна для развивающихся стран. Однако освоение и применение этой технологии требуют не только значительных финансовых ресурсов и организации, но и длительного производственного опыта и достаточной самоуверенности для того, чтобы преодолеть

ежедневные трудности, возникающие вследствие недостаточно определенного, эмпирического производственного процесса. В Приложении В приводится пример сложности процесса производства классических вакцин.

17. Развивающиеся страны, даже более продвинутые из них, едва ли обладают подобным опытом или умением. Эта проблема является особенно острой для менее развитых стран, особенно в Африке, где болезни, которые можно предупредить путем вакцинации, являются самыми распространенными. Поэтому передача технологии требует особых условий для освоения и успешного применения "ноу-хау" технологии.

18. Овладения этой технологией можно добиться при хорошем сотрудничестве между лицензиаром и лицензиатом. В этом случае лицензиар обязан сделать все от него зависящее для передачи технологии. Выполнение таких обязанностей в течение длительного периода времени возможно покажется довольно необычной услугой со стороны лицензиара, но, очевидно, это является основной предпосылкой для успешного претворения в жизнь этого проекта. Обязанности лицензиара не будут одинаковыми во всех странах, а будут меняться в каждой отдельной стране в зависимости от наличия технологической инфраструктуры для этого особого подсектора фармацевтической промышленности. Масштабы и деятельность таких особых услуг следует определять во время обсуждения условий передачи технологии.

19. Подходящим решением в связи с особой потребностью в передаче технологии производства классических вакцин, как это было указано выше, является создание объединенного предприятия, в котором лицензиар принимал бы равноправное участие. Создание объединенного предприятия сокращает для лицензиата риск неудачи проекта, поскольку оно непосредственно касается лицензиара, обеспечивая таким образом заинтересованность поставщика технологии в успехе дела.

II. ПЕРЕДАЧА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА УСОВЕРШЕНСТВОВАНЫХ И НЕДАВНО СОЗДАНЫХ ВАКЦИН

A. Разработка и производство усовершенствованных вакцин

20. Стоимость усовершенствованных и/или недавно созданных вакцин высока, и многие развивающиеся страны с их ограниченными финансовыми возможностями не могут позволить себе приобретать их для нужд народного здравоохранения.

Если развивающиеся страны и могут получить эти вакцины, то лишь через филиалы крупных фармацевтических предприятий развитых стран, их торговые представительства и розничных торговцев. Высокие цены и потребность в иностранной валюте являются главными ограничительными факторами в спросе на вакцины, и только небольшой процент населения может позволить себе приобретать эти в высшей степени сильнодействующие вакцины, которые к тому же не вызывают неблагоприятных побочных явлений.

21. Причины высокой стоимости вакцин заключаются в следующем:

- a) крупные производители имеют исключительное право сбыта вакцин
- b) высокая стоимость исследований и разработки включается в цены на вакцины,
- c) ограниченные запасы сырья для производства вакцин, и
- d) высокая стоимость первичного сырья для производства вакцин.

22. Необходимо отметить, что из-за ограниченности запасов первичного сырья потребность в вакцине против гепатита В нельзя в настоящее время удовлетворить даже в развитых странах. Поскольку число носителей вируса бессимптомного гепатита В ограничено, снабжение вакциной не может удовлетворить стремительно растущий спрос на нее. Отсюда следует, что если вообще и имеются возможности экспорта этой вакцины, то они предельно ограничены. Вакцина против гепатита В недоступна большинству развивающихся стран. Ее производство нельзя увеличить путем импорта первичного сырья (кровь) из развивающихся стран. Импорт этого типа крови или плазмы ограничен, поскольку в развивающихся странах невозможно проследить за записями в медицинских картах доноров.

23. Если нынешняя тенденция разработки новых вакцин сохранится, то эти препараты будут доступны в основном в развитых странах, несмотря на то, что наибольшую пользу они могут принести в развивающихся странах, где распространены заболевания, которые можно предупредить, применяя эти вакцины. Об этой парадоксальной ситуации уже говорилось в отношении классических вакцин в пункте 12.

24. В настоящее время происходит разработка вакцин против многих инфекционных заболеваний и болезней, вызываемых паразитами, которые распространены в развивающихся странах. До 1975 года расходы на изучение тропических заболеваний во всем мире составляли ежегодно примерно 30 млн. долл. США. С тех пор ежегодные расходы на эти цели утроились благодаря Специальной программе исследований и профессиональной подготовки в области тропических заболеваний (TDR) ПРООН/Всемирного банка/ВОЗ. Одним из главных достижений вышеуказанной программы являются существенные успехи, достигнутые в области основ знаний, необходимых для разработки противомаларийной вакцины.

25. Однако заинтересованные стороны считают, что достигнутые результаты в этой области в настоящее время являются недостаточными. Кроме десяти наиболее распространенных тропических заболеваний (малярия: 150 млн. новых случаев заболеваний в 107 странах ежегодно; шистоматоз: 200 млн. пораженных этой болезнью в 73 странах; филяриатоз: несколько сотен млн. людей поражены этим заболеванием; трипаносомоз: африканская сонная болезнь, угрожающая 45 миллионам людей в 38 странах Африки, и 24 млн. человек, хронически страдающих от заражения болезнью Шагаса в Латинской Америке; проказа: 5 млн. зарегистрированных случаев заболеваний в 1981 году), есть и другие заболевания, обычные для развивающихся стран, которые теоретически можно было бы предупредить путем вакцинации.

Например, диарея является одной из главных причин детской смертности в развивающихся странах, и ежегодно от нее погибают около 5 млн. детей в возрасте младше 5 лет. Эти кишечные инфекции вызываются, главным образом, кишечной палочкой, rotavirus, холерным вибрионом, сальмонеллой, бактерией дизентерии, а также Campylobacter и Yersinia.

Есть и другие заболевания, которые поражают миллионы людей в некоторых развивающихся странах, например, такие как гонорея. Поскольку случаи устойчивости гонореи к антибиотикам неуклонно возрастают, разработка антигонорейной вакцины представляется все более осуществимой.

В. Передача технологии производства усовершенствованных и недавно созданных вакцин

26. Технология производства усовершенствованных и/или недавно созданных вакцин не так доступна, как технология производства классических вакцин. Эти вакцины разрабатывались путем систематической исследовательской и практической работы в течение двух прошедших десятилетий, и большинство из них запатентовано. Размеры отчислений владельцу патента и плата за технологию высоки не только потому, что крупные производители обладают монополией на их производство, но также и потому, что производственные процессы дорогостоящи, а высокая стоимость исследований и разработки этих усовершенствованных вакцин включается в стоимость этих вакцин.

27. Технология производства усовершенствованных и/или недавно созданных вакцин является сложной и тонкой. Применение этой технологии в промышленном масштабе требует наличия отличной современной инфраструктуры. При работе с таким высокоспециализированным оборудованием необходимо учитывать потребность проведения профилактического ремонта.

28. Модификация и приспособление этой сложной, но эффективной технологии к местным условиям развивающихся стран потребует значительных мощностей для исследований и производства, что приведет к дальнейшему удорожанию стоимости передаваемой технологии, и поэтому не представляется реалистическим подходом к этой проблеме.

29. Из вышеизложенного можно сделать вывод, что проблемы, относящиеся к передаче технологии производства усовершенствованных и/или недавно созданных вакцин полностью отличаются от проблем, связанных с классическими вакцинами. Даже при наличии финансовых ресурсов для приобретения технологии осуществление проекта обойдется очень дорого, и поэтому это экономически неосуществимо для тех развивающихся стран, где нет ни технологической инфраструктуры, ни подготовленных кадров для производства указанных вакцин.

30. Однако некоторые из более продвинутых развивающихся стран располагают необходимыми финансовыми ресурсами и специальными знаниями для использования этой технологии. Например, можно особенно рекомендовать передачу технологии производства вакцины В против гепатита, поскольку этот препарат из-за ограниченности первичного сырья в развитых странах едва ли доступен в развивающихся странах, даже если они могут приобрести его. Условия передачи технологии более продвинутым развивающимся странам могли бы быть такими же, как те, что изложены в пунктах 18 и 19.

31. Особым условием передачи технологии могло бы быть то, что передача происходит по этапам. Первый этап в большинстве случаев мог бы включать передачу "ноу-хау" изготовления, расфасовки и упаковки вакцины и контроля за качеством конечного продукта. Часто предварительным условием для такого рода передачи технологии является закупка субстанции вакцины у поставщика технологии. Однако этот вид передачи технологии более характерен для тех классических вакцин, спрос на которые в развитых странах снижается.

III. ВЫВОДЫ

32. Инфекционные заболевания, которые можно предупредить путем иммунизации, наиболее распространены в развивающихся странах, у которых, за исключением более продвинутых из них, нет производственных мощностей. Нельзя ожидать, чтобы развивающиеся страны, у которых отсутствуют производственные мощности для полного удовлетворения своих потребностей в вакцинах могли бы неопределенно долго зависеть от импорта. Точно так же нельзя ожидать, чтобы развивающиеся страны, у которых имеются производственные мощности, ограничились бы производством лишь нескольких классических вакцин, они должны быть в состоянии перейти к производству усовершенствованных и недавно созданных вакцин.

33. Поскольку технология производства классических вакцин в общем доступна, для ее освоения и принятия требуются главным образом финансовые средства, подготовка кадров и соответствующая организация. Однако технология производства усовершенствованных и недавно созданных усложненных вакцин часто недоступна и, кроме того, для ее эффективного освоения требуется высокий уровень инфраструктуры технологии.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

ПЕРЕЧЕНЬ НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫХ КЛАССИЧЕСКИХ И УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫХ ИЛИ НЕДАВНО СОЗДАНЫХ ВАКЦИН

КЛАССИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ

1. Вакцина БЦЖ против туберкулеза
2. Вакцина ДПТ против дифтерита, коклюша и столбняка
3. Противостолбнячный токсид
4. Токсид против дифтерита - столбняка
5. Противотифозная вакцина
6. Противохолерная вакцина
7. Инактивированная вакцина против полиомиелита для приема внутрь
8. Живая и инактивированная вакцина против кори
9. Вакцина против бешенства, приготовленная в нейтральных тканях
10. Вакцина против желтой лихорадки и т.д.

УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЕ ИЛИ НЕДАВНО СОЗДАНЫЕ ВАКЦИНЫ

1. Вакцина против бешенства, получаемая в клеточных культурах
2. Усовершенствованная вакцина против полиомиелита для парентерального применения
3. Вакцина против гепатита В
4. Менингококковая вакцина
5. Пневмококковая полисахаридная вакцина
6. Активная вакцина для приема внутрь против тифа, не содержащая молочного сахара и эспимеразы, и т.д.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Схематическая иллюстрация альтернативного процесса
для изготовления субстанции вакцины ДПТ в ферментерах

