

Ставка на трансфер: развитие регуляторной базы для развития фармацевтической промышленности

А.И. Рудько¹, Д.Л. Конигов², К.О. Сидоров², Ю.Г. Ильинова²

¹ООО «НОВАМЕДИКА ИННОТЕХ»,

Российская Федерация, 109316, Москва, Волгоградский проспект, д. 42, корп. 5;

²Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет,
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14, лит. А

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рудько Александр Иосифович – генеральный директор общества с ограниченной ответственностью «НОВАМЕДИКА ИННОТЕХ». Тел.: +7 (495) 230-03-66. E-mail: rudkoa@inbox.ru

Конигов Дмитрий Львович – магистрант федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: +7 (812) 499-39-00. E-mail: kdl68@mail.ru

Сидоров Кирилл Олегович – научный сотрудник отдела научно-исследовательских работ федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: +7 (963) 241-79-19. E-mail: kirill.sidorov@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0002-7573-1719

Ильинова Юлия Геннадьевна – проректор по учебной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (812) 499-39-00 (доб. 0003). E-mail: yulia.ilynova@pharminnotech.com

РЕЗЮМЕ

Трансфер производства лекарственных препаратов является одним из способов, позволяющих обеспечить население страны доступными и эффективными лекарственными препаратами. Развитие фармацевтической отрасли и правительственные инициативы, направленные на модернизацию здравоохранения, обуславливают привлекательность России для международного фармацевтического бизнеса, что, в свою очередь, позволяет получить российской фармацевтической промышленности современные технологии и оборудование мирового уровня, высокотехнологичные рабочие места и методы управления производством, а партнерам – гарантированный рынок сбыта. Однако несмотря на важность и приоритетность трансфера фармацевтического производства, иностранные производители сталкиваются с различными проблемами как экономического, так и правового характера при принятии стратегических решений о трансфере технологий.

Развитие высокотехнологичного производства лекарственных препаратов связано с процессом передачи технологий. Указанный процесс возникает в результате перехода с одного этапа жизненного цикла лекарственного средства на последующий. Важной особенностью, характеризующей процесс трансфера, является регулирование передачи знаний и технологий, которые должны обеспечить по результатам промышленного производства стабильный уровень безопасности лекарственного препарата и его эффективности, воспроизводимость методик контроля качества. Указанные аспекты обращения лекарственных препаратов закладываются на стадии разработки.

Специфика фармацевтической отрасли заключается в необходимости развития технологий в условиях глобализации рынка и острой конкуренции в сфере разработки, производства и продажи лекарственных препаратов. В связи с этим на первый план выходят экспортные возможности государств, важной частью которых является удобство регистрации и вывода на международный рынок современных, эффективных, безопасных и конкурентных с точки зрения стоимости лекарств.

Ключевые слова: лекарственные препараты, трансфер производства, фармацевтическая промышленность.

Для цитирования: Рудько А.И., Конигов Д.Л., Сидоров К.О., Ильинова Ю.Г. Ставка на трансфер: развитие регуляторной базы для развития фармацевтической промышленности. Фармация, 2020; 69 (7): 5–9. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-07-01>

STAKE ON TRANSFER: EVOLUTION OF A REGULATORY FRAMEWORK FOR THE DEVELOPMENT OF THE PHARMACEUTICAL INDUSTRY

A.I. Rudko¹, D.L. Konikov², K.O. Sidorov², Yu.G. Ilyinova²¹ООО «NOVAMEDIKA INNOTECH», 42, Volgogradsky Prospect, Build. 5, Moscow 109316, Russian Federation;²Saint Petersburg State Chemopharmaceutical University, 14, Prof. Popov St., Lit. A, Saint Petersburg 197376, Russian Federation;

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Alexander I. Rudko – Director General of the limited liability company «NOVAMEDICA INNOTECH». Tel.: +7 (495) 230-03-66. E-mail: rudkoa@inbox.ru

Dmitry L. Konikov – Master's student, federal state budgetary educational institution of higher education «St. Petersburg state chemical and pharmaceutical University» of the Ministry of health of the Russian Federation. Tel.: +7 (812) 499-39-00. E-mail: kdl68@mail.ru

Kirill O. Sidorov – Researcher of the Department of scientific research, federal state budgetary educational institution of higher education «St. Petersburg state chemical and pharmaceutical University» of the Ministry of health of the Russian Federation. Tel.: +7 (963) 241-79-19. E-mail: kirill.sidorov@pharminnotech.com. ORCID: 0000-0002-7573-1719

Julia G. Il'inova – Vice-rector for academic affairs, federal state budgetary educational institution of higher education «St. Petersburg state chemical and pharmaceutical University» of the Ministry of health of the Russian Federation, PhD in pharmaceutical sciences. Tel.: +7 (812) 499-39-00 (add. 0003). E-mail: yulia.ilyinova@pharminnotech.com

SUMMARY

Drug technology transfer is one of the ways to provide the country's population with affordable and effective drugs. The development of the pharmaceutical industry and government initiatives aimed at modernizing healthcare make Russia attractive to international pharmaceutical business, which in turn allows the Russian pharmaceutical industry to obtain modern world-class technologies and equipment, high-tech jobs, and production management methods and enables partners to have a guaranteed sales market. However, despite the importance and priority of drug technology transfer, foreign manufacturers face a variety of economic and legal problems when making strategic decisions on technology transfer.

The development of high-tech production of medicines is associated with the technology transfer process. The above process arises from the transition from one stage of the drug life cycle to the next one. The important feature characterizing the transfer process is the regulation of the transfer of knowledge and technologies, which should ensure the stable safety of a drug and its efficacy, and the reproducibility of quality control methods, by taking into account the results of industrial production. The above aspects of drug circulation are laid down at the stage of development.

The specificity of the pharmaceutical industry lies in the need to develop technologies in the context of market globalization and intense competition in drug development, production, and sales. In this connection, the export opportunities of states come to the fore, the important part of which is the convenience of registering and launching modern, effective, safe and competitive drugs in terms of price on the international market.

Key words: drugs, technology transfer, pharmaceutical industry.

For reference: Rudko A.I., Konikov D.L., Sidorov K.O., Ilyinova Yu.G. Stake on transfer: evolution of a regulatory framework for the development of the pharmaceutical industry. *Farmatsiya*, 2020; 69 (7): 5–9. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-07-01>

Экспорт отечественных лекарственных препаратов (ЛП) является одной из целей, которые были поставлены правительством Российской Федерации при формулировании государственной программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности» на 2013–2020 гг. (Программа «ФАРМА-2020») [1, 2]. Они также нашли свое развитие в разрабатываемой стратегии развития фармацевтической промышленности на период до 2030 г. (Программа «ФАРМА-2030») [3]. В частности, в Государственной программе «ФАРМА-2020» выделены следующие целевые показатели и индикаторы: увеличение доли высокотехнологичной и наукоемкой продукции; увеличение объема экспорта ЛП и медицинских изделий; рост доли организаций, использующих технологические инновации; увеличение объема инвестиций в научные исследования, раз-

работки, технологические инновации и перевооружения производства. В качестве результата программы «Фарма 2020» ожидалось увеличение экспорта ЛП и медицинских изделий (см. рисунок).

По данным отчета аналитической компании «RNC PHARMA», наблюдается очевидный рост экспорта ЛП из Российской Федерации. Прогноз по экспорту на 2020 г. составляет 100 млрд руб. Таким образом, целевой показатель экспорта к 2024 г. в 156 млрд руб. представляется вполне достижимым. Но на деле оказалось не все так очевидно и просто [4, 5].

Реализации поставленной цели по развитию экспортного потенциала служит и Стратегия развития фармацевтической промышленности «Фарма 2030». Задачи, которые были сформулированы в Стратегии для достижения указанной цели:

инновационное развитие отрасли и вывод российских лекарств на внешние рынки. При этом в проекте документа не указаны ни конкретные количественные показатели, ни конкретные рынки экспорта отечественной медицинской продукции.

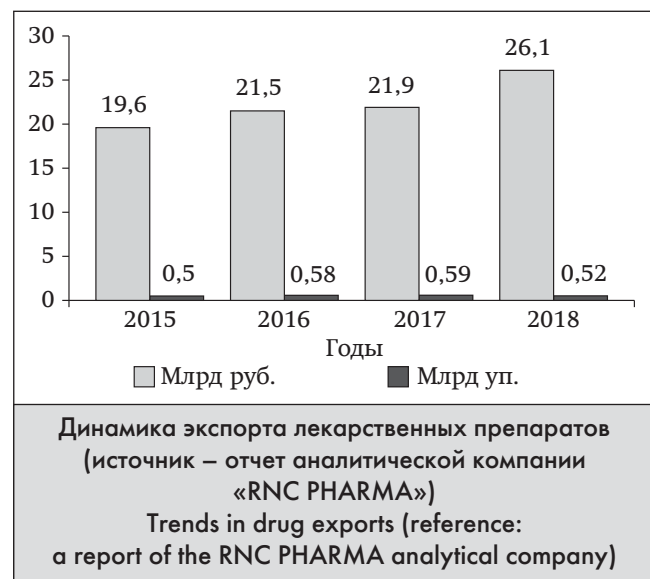
Очевидно, что помимо собственных разработок и модернизации производства (что является не быстрым процессом, и может занимать десятилетия), существуют и иные способы для достижения значительного прироста инновационного производства: как за счет развития передовых технологий, так и с помощью локализации современных инновационных ЛП и медицинских изделий. И тут возникает вопрос о технологическом и производственном трансфере. Именно трансфер технологий, при поддержке развитой, гармонизированной регуляторной базы, может стать точкой роста, которая в кратчайшие сроки обеспечит выполнение необходимого для государства и отрасли результата. Меры, предпринятые Правительством РФ по стимулированию зарубежных производителей к локализации производства своих препаратов на территории России, такие, как «третий лишний», когда при наличии двух препаратов, производимых в нашей стране, к участию в торгах при госзакупках не допускаются иные участники, усилили процесс. Однако замедляет процесс отсутствие в стране нормативной и методологической базы. В связи с этим в настоящее время необходимо в кратчайшие сроки создать руководства по трансферу, которые бы регламентировали данный процесс.

В мировой практике документы, регламентирующие процесс трансфера, включены в ведущие мировые фармакопеи, отраженные в руководстве ВОЗ [6], но наиболее подробно процесс трансфера описан в ISPE «Good Practice Guide: Technology Transfer. Third Edition» [7]. Данное руководство подробно описывает все аспекты трансфера: перенос технологии производства активных фармацевтических субстанций, готовых продуктов, упаковки. Согласно руководству, процесс трансфера состоит из следующих основных стадий: организация, управление и планирование трансфера, формирование критериев успешности; формирование группы (команды) проекта по трансферу; консолидация знаний, анализ расхождений; обучение персонала (при необходимости); проведение анализа и оценки рисков; разработка протокола трансфера; разработка документации по трансферу (соглашения, планы, протоколы, регламенты, стандартные операционные процедуры, спецификации и другие документы); квалифика-

ция производственных помещений, оборудования, инженерных систем (при необходимости); трансфер и валидация аналитических методик (при необходимости в рамках трансфера технологий или как самостоятельный процесс); производство опытно-промышленных (пилотных) серий; валидация процесса, валидация очистки; финальное оформление результатов трансфера и проведение оценки.

Не все этапы характерны для разных видов трансфера. Для успешного осуществления трансфера необходимо сосредоточиться на следующих аспектах:

- При осуществлении трансфера должны быть проконтролированы все аспекты качества.
- Процедура трансфера должна быть основана на принципах управления рисками для качества.
- Возможности передающей (SU) и принимающей стороны (RU) должны быть сходными, но не обязательно идентичными, а помещения и оборудование должны эксплуатироваться в соответствии с одинаковыми принципами работы.
- Должен проводиться комплексный анализ расхождений между передающей и принимающей стороной, включая оценку технических рисков и потенциальные нормативные (регуляторные) расхождения.
- У принимающей стороны должен быть надлежащим образом подготовленный персонал в достаточном для трансфера количестве, и(или) он должен проходить обучение на площадке передающей или принимающей стороны.



Анализ рисков при осуществлении трансфера производства

Analysis of risks during technology transfer

Уровень риска	Примеры	Предоставление данных
Высокий	Пероральные формы модифицированного высвобождения	До утверждения
	Стерильные лиофилизаты	
	Липосомальные формы	
	Дозированные инхаллеры	
	Порошковые инхаллеры	
	Трансдермальные пластыри	
Средний	Пероральные формы немедленного высвобождения (активные фармацевтические субстанции с низкой растворимостью и высокой биодоступностью)	Частичное изучение
	Суспензии, мягкие лекарственные формы, стерильные растворы (назальные, глазные и др.)	
	Стерильные порошки	
	Продукты, содержащие активные фармацевтические субстанции, чувствительные к условиям производства (биологические, нестабильные и т.д.)	
Низкий	Пероральные формы немедленного высвобождения (активные фармацевтические субстанции высокорастворимые и с низкой или высокой биодоступностью)	После утверждения (в годовом отчете)
	Нестерильные растворы, порошки для приготовления пероральных суспензий	

- Должны приниматься во внимание и соответствующим образом истолковываться на протяжении всего проекта трансфера, нормативные требования в странах передающей и принимающей сторон, а также в любых других странах, куда планируется поставлять лекарственное средство.
- Должен иметь место эффективный трансфер процессов и знаний о лекарственном средстве.

Наиболее длительным этапом трансфера является изучение стабильности. В настоящее время в России не существует разделения по изучению стабильности при трансфере и при первичной разработке препарата. Изучение стабильности регламентируется ОФС.1.1.0009.18 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств» [8]. Согласно требованиям данной статьи, минимальный срок изучения стабильности составляет 6 мес в «ускоренных условиях» и половина срока годности в условиях, обозна-

ченных на упаковке. Таким образом, при трансфере изучение стабильности занимает минимум 1 год (если срок годности лекарственного средства 2 года). Руководство ISPE 2003 года предлагает подход к изучению стабильности, основанный на анализе рисков (см. таблицу). Так, для препаратов первой группы существует высокий риск изменения параметров высвобождения активного ингредиента при хранении, поэтому для них рекомендовано изучение стабильности на трех коммерческих сериях в течение 3 мес ускоренной стабильности. Для второй группы препаратов, риск влияния трансфера на фармакологические свойства существенно ниже, поэтому считается достаточным изучение стабильности на одной серии в течение 3 мес в ускоренных условиях. Для третьей группы предлагается предоставлять данные по стабильности уже после коммерче-

ского выпуска препаратов в составе ежегодного отчета по качеству.

Заключение

Таким образом, для интенсификации и повышения привлекательности трансфера необходимы следующие меры: разработка нормативной базы (четких и прозрачных руководств), регламентирующей процесс, гармонизированная с передовыми международными практиками, и дифференцированный подход в требованиях к препаратам (количеству трансферных серий, срокам изучения стабильности), в зависимости от их типа, рисков по качеству.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Литература

1. Правительство РФ, Постановление от 15 апреля 2014 г. №305 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности».
2. Наркевич И.А., Умаров С.З. Технологическая модернизация процессов лекарственного обеспечения в лечебно-профилактических учреждениях. Менеджер здравоохранения. 2013; 1: 44–9.
3. Информационный портал «Новости GMP». Режим доступа: <https://gmpnews.ru> (дата обращения: 10.12.2019).
4. Постановление Правительства РФ от 30 ноября 2015 г. №1289 «Об установлении ограничений доступа иностранных лекарственных препаратов при государственных закупках».
5. Приказ Министерства финансов от 4 июня 2018 г. №126н «Об условиях допуска товаров, происходящих из иностранного государства или группы иностранных государств, для целей осуществления закупок для обеспечения государственных и муниципальных нужд».
6. WHO guidelines on Transfer of Technology in pharmaceutical manufacturing №961. 2011; (7): 286–309.
7. ISPE «Good Practice Guide: Technology Transfer. Third Edition»
8. Государственная фармакопея XIV издания. Том I. [Электронное издание]. Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/207/index.html (дата обращения: 10.12.2019).

References

1. The Government of the Russian Federation, Resolution of April 15, 2014 №305 «On approval of the state program of the

Russian Federation «Development of the pharmaceutical and medical industry» (in Russian)

2. Narkevich I.A., Umarov S.Z. Technological modernization of the processes of drug provision in medical institutions. Menedzher zdavorohraneniya. 2013; 1: 44–9 (in Russian)

3. Information portal «GMP News». Access mode: <https://gmpnews.ru> (circulation date 10.12.2019). (in Russian)

4. Decree of the Government of the Russian Federation of November 30, 2015. №1289 «On the establishment of restrictions on the access of foreign medicines in public procurement.» (in Russian)

5. Order of the Ministry of Finance of June 4, 2018 №.126n «On the conditions for the admission of goods originating from a foreign state or a group of foreign states for the purpose of making purchases to meet state and municipal needs.» (in Russian)

6. WHO guidelines on Transfer of Technology in pharmaceutical manufacturing №961. 2011; (7): 286–309.

7. ISPE «Good Practice Guide: Technology Transfer. Third Edition»

8. The State Pharmacopoeia of The Russian Federation XIV-ed. Tom I. [Electronic resource]. Access mode: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/207/index.html (circulation date 10.12.2019). (in Russian)

Поступила 6 февраля 2020г.

Received 6 February 2020

Принята к публикации 15 октября 2020 г.

Accepted 15 October 2020