



Какое будущее ожидает фармацевтическое производство?

Для фармотрасли 2017 год, как и вообще несколько последних лет, в целом были не очень удачными. Затраты на производство продолжают расти, вложенные в исследования и разработку новых препаратов инвестиции окупаются плохо, а потребители требуют снизить цены на лекарственные средства. Не сразу, но все же пришлось признать, что быстро (и к тому же по доступным ценам) разрабатывать и выводить на рынок новые препараты с использованием старых методов вряд ли удастся. Поэтому не утихают споры о том, в каком направлении фармацевтическая промышленность должна развиваться и чем ей могут помочь новые технологии.

Несмотря на все сложности, с которыми приходится сталкиваться, эксперты на протяжении 2017 года все же были полны оптимизма: непрерывное производство, технологии одноразово-

го применения и другие инновации, способные помочь снизить стоимость производства и сделать его более гибким, начинают набирать обороты. Конечно, темпы изменений не такие быстрые, как хотелось бы, но, вне всякого сомнения, мы движемся в правильном направлении.

Новые тренды, новые технологии – что ждет фармацевтическую промышленность в ближайшем будущем?

Редакция журнала The Medicine Maker обратилась за консультацией к трем признанным авторитетам в отрасли: Иоганнесу Хинасту – директору по науке и CEO исследовательского центра Research Center Pharmaceutical Engineering (Австрия); Томасу Пейджу – вице-президенту по оценке техники и активов компании Fuji Film Diosynth Biotechnologies (США); Дариа Донати – директору по инновациям и развитию бизнеса компании GE Healthcare Life Sciences

(Швеция), чтобы узнать их мнение о том, как обстоят дела с инновациями на производстве.

– Фармацевтическую промышленность часто считают отстающей в плане внедрения инноваций. Вы согласны с этим утверждением?

Иоганнес Хинаст (И.Х.): Совершенно согласен! Технологии почти не менялись на протяжении десятилетий; по сути, таблетки сейчас производятся точно так же, как и 50 лет назад. Потенциал же относительно недавно разработанных биофармацевтических производственных технологий, таких как культуры клеток, хроматографическое разделение и др., все еще не полностью раскрыт. По моему мнению, корень проблемы заключается в том, что 99 % технологий были разработаны методом проб и ошибок (или моделированием экспериментов). До сегодняшнего дня методики научного прогнозирова-

ния не получили широкого применения у инженеров фармацевтической промышленности, хотя это позволило бы точно проектировать производственные процессы и добиваться максимальной эффективности и надежности. В результате применяемые сегодня методы требуют больших расходов на обеспечение должного уровня качества продукции, но и это не спасает от появления бракованных партий продукции и потерь сырья. Более того, переход от производства маленьких опытных партий к широкомасштабному производству часто тормозится из-за ряда непредвиденных проблем с масштабированием, которые могут вызывать задержки и дефицит поставок, а также приводить к чрезмерно высоким сопутствующим расходам. Рациональный, научный подход к производству – это фармацевтический инжиниринг, который на основе фундаментальных знаний о материалах и технологиях позволяет прогнозировать качество продукта и особенности его производства. Фармацевтическая отрасль и контролирующие органы понимают, что изменения необходимы, поэтому определенный прогресс все же есть.

Томас Пейдж (Т.П.): Я считаю, что наша отрасль несколько отстает в развитии не потому, что ученые и инженеры плохо работают, а вследствие специфики самой отрасли. Как и в любой отрасли, в которой существует большое количество законодательных и нормативных ограничений, стоимость внесения любых изменений необычайно высока. Например, препараты на биологической основе – это продукт природных процессов, поэтому внедрение новых технологий является сложным и дорогостоящим. До недавнего времени фармацевтическая отрасль делала упор на «блокбастеры», которые, как правило, производились в больших объемах на специально построенных заводах и с помощью традиционных технологий, исполь-

зующих комплектующие из нержавеющей стали. Сейчас появляются новые технологии, которые испытывают на предмет производства новых препаратов, но вносить изменения в производственный процесс уже выпускаемых препаратов чрезвычайно сложно.

Для расширения применения новых технологий необходимо увеличить аналитическую составляющую – в частности, следует уделить больше внимания планированию характеристик лекарственных средств. Концепция биологических препаратов с заданными характеристиками не нова, но пришла пора перевести ее в разряд приоритетных, так как это поможет максимально эффективно использовать возможности новых технологий и минимизировать сложности, связанные с внесением изменений в налаженный производственный процесс. Понимание того, как себя поведет молекула на самых ранних стадиях, будет ключевым фактором снижения рисков, связанных с изменением технологий и процессов.

Дариа Донати (Д.Д.): Действительно, наша отрасль довольно медленно воспринимает инновации, но я согласна с Томасом в том, что причина кроется в большом количестве норм и ограничений, которым мы должны следовать. Вполне естественно, что фармацевтическая промышленность не хочет нарушать устоявшиеся производственные процессы, поэтому внедрение инноваций затягивается, а отрасль становится менее восприимчивой к новым технологиям и решениям. Я не думаю, что фармацевтике можно назвать «отстающей» в этом отношении, ведь многие компании отрасли весьма инновационны в вопросах поиска новых белков и молекул для лечения болезней, ранее считавшихся неизлечимыми, – лекарства с каждым днем становятся все более сложными.

Ставки весьма высоки, поэтому фармацевтическая отрасль долж-

Интервью с:



Дариа Донати,
директор по инновациям и развитию бизнеса компании GE Healthcare Life Sciences (Швеция)



Томас Пейдж,
вице-президент по оценке техники и активов компании Fuji Film Diosynth Biotechnologies (США)



Иоганнес Хинаст,
директор по науке и CEO исследовательского центра Research Center Pharmaceutical Engineering (Австрия)

на подстраховаться: ведь любые изменения в производственных процессах, находящихся под наблюдением контролирующих органов, должны документироваться и утверждаться. Более того, после их внедрения может возникнуть необходимость в повторном прохождении проверки продукции на качество, эффективность и безопасность для пациентов. Все это требует больших затрат времени и средств. Я считаю, что для ускорения прогресса необходимо разработать более надежные производственные процессы и усилить сотрудничество между производителями лекарств и разработчиками технологий. Это позволит получить инновационные технологии, отвечающие актуальным требованиям отрасли. Также очень бы хотелось, чтобы развитие сотрудничества давало возможность стартапам и ученым тестировать их разработки в реальных условиях.

– Какие основные тренды стимулируют внедрение инноваций в производство?

И.Х.: На мой взгляд, главный современный тренд – персонализация медицины; методы лечения онкологических заболеваний, например, медленно, но уверенно становятся все более персонализированными, приходя на смену химиотерапии. К примеру, индивидуальный микробиом сейчас считают важным фактором развития

«Заводы становятся меньше, более приспособляемыми, дешевле в обслуживании, но при этом они все равно могут производить несколько разных препаратов»

заболеваний и результатов терапии. Еще один хорошо известный элемент этой головоломки – индивидуальные особенности обмена веществ. А сколько всего еще предстоит открыть, включая и детальное понимание систем, контролирующих эпигенетику.



Установка Bosch Xelum RD для непрерывного производства

В данный момент биофармацевтические препараты, в том числе моноклональные антитела человека, являются одними из наиболее сложных на рынке. И состав, и процесс их производства очень трудоемкие. Стоимость производства 1 г действующего вещества настолько высока, что цена терапии такими препаратами зачастую превосходит возможности и намерения систем общественного здравоохранения по финансированию лечения. Значительные успехи были достигнуты в области исследований, посвященных биотехнологии и связанных с ней производственных процессов. На протяжении многих ближайших десятилетий препараты

нов (с продвинутыми векторами), небольшие молекулы, имитирующие действия белков, системы изменения генов и многое другое. Более того, формы препаратов будут меняться, что может привести к уменьшению применения парентеральных форм и увеличению доли форм для перорального и трансбуккального приема, ингаляционных препаратов, лекарственных средств для местного применения (также посредством инъекций микроиглами). Таким образом, необходимо подготовить формулы препаратов и технологии для решения этих задач.

Что касается крупномасштабного производства, то важным и необратимым трендом будущего становится непрерывное производство. На мой взгляд, огромным преимуществом этого метода является то, что он основан на аналитике в режиме реального времени, что позволяет осуществлять мониторинг качества продукции. Такая технология позволит модернизировать устаревшие методы производства, в чем уже давно назрела потребность.

Т.П.: Долговременные тренды приводят к комплексным изменениям во всей индустрии производства лекарств. Например, в биофармацевтике заметны улучшения

в разработке линий клеток, движение к интенсификации производства и смена парадигмы при разработке новых продуктов, особенно в области генной терапии, что является новой эрой в производственных операциях. Разработчики лекарств работают в направлении излечения, а не лечения ради процесса, что в результате требует малых и средних объемов производства, которые необходимо поддерживать с помощью метода «масштабирования наоборот». Чтобы достичь этого, будущие производственные мощности должны быть более гибкими и быстро приспособляемыми.

Д.Д.: Я согласна, что для соответствия современным потребностям производство лекарств должно быть более гибким. Заводы становятся меньше, более приспособляемыми, дешевле в обслуживании, но при этом они все равно могут производить несколько разных препаратов. Значительно возросли производительность и доля качественной продукции – в частности, благодаря уменьшению количества отказов техники и опасности загрязнения продукции. В отрасли также наблюдается более широкое внедрение инновационных технологий; например, сейчас многие компании серьезно рассматривают возможность непрерывного производства биофармацевтической продукции в закрытом пространстве. Использование одноразовых технологий в сочетании с более автоматизированными модульными операциями дает возможность запускать закрытые системы, которые снижают риск загрязнения и сокращают время выхода на рынок, одновременно повышая эффективность производства. Я также согласна с Йоханнесом относительно непрерывного производства как альтернативы производству продукции партиями; этот подход, при котором сырье непрерывно подается на производственную линию,

а готовая продукция постоянно изымается в конце линии, может быть очень выгодным для отрасли с точки зрения повышения качества продукции, уменьшения капиталовложений и улучшения масштабируемости.

– Гибкость и пропускная способность часто упоминаются как важные факторы производства, а что насчет энергоэффективности?

И.Х.: Энергоэффективное производство уже признано приоритетом в других отраслях промышленности, и в настоящее время

энергосбережению благодаря прекращению определенных энергопотребляющих процессов, таких как стерилизация паром и очистка линий на месте. Кроме того, развиваются и другие технологии, направленные на экономию энергии вне производства – например, мобильные «чистые помещения».

Д.Д.: Энергоэффективность позволит уменьшить выбросы углерода – этот аргумент я всегда слышу, когда компании стараются усовершенствовать производственные процессы или оценивают возмож-

«Замкнутые производственные процессы способствуют гибкой работе предприятия, рассчитанного на выпуск широкого ассортимента продуктов и соответствующего концепции легко приспособляемых и более эффективных заводов»

ему уделяется все больше внимания в фармацевтике. Большинство современных производственных подходов заключаются в глубокой очистке отработанного воздуха и воды, что требует больших затрат энергии и денег. Несмотря на то что энергоэффективность в фармацевтической промышленности в настоящее время не является первоочередным приоритетом, с ней начинают все больше считаться, поскольку она влияет на конечную стоимость продукта.

Т.П.: Экономия энергии – это, конечно же, цель, которой стремится достичь любой завод, но наша главная задача как производителей заключается в том, чтобы поддерживать работу своих предприятий. Здоровье пациентов зависит от нас. При рассмотрении вопросов энергосбережения и эффективности в первую очередь необходимо понять: что нужно производству? Можно ли снизить затраты без ущерба для стандартов качества и нормативных требований? Применение одноразовых технологий уже способствовало

повышению производственной мощности. Конечно, еще многое предстоит сделать на этом пути, но первые шаги уже пройдены. Как пояснил Томас, технологии одноразового применения – отличный способ снизить энергопотребление и расход воды, и эти технологии становятся все более востребованными. По некоторым оценкам, использование производственных технологий одноразового применения может уменьшить капитальные расходы максимально на 50 %, а водо- и энергопотребление – на 80 % по сравнению с таковыми на заводе, где применяются традиционные технологии.

– Каковы, на Ваш взгляд, наиболее впечатляющие или позитивные изменения, произошедшие за последние годы в производственных технологиях?

И.Х.: Вне всякого сомнения, переход от выпуска товара партиями на непрерывное производство значительно повлиял на технологические операции с точки зрения повышения качества, уменьшения затрат и времени производства.

Т.П.: Меня очень впечатлило внедрение систем одноразового применения в биотехнологическом производстве. Теперь настал черед замкнутых производственных процессов, которые способствуют гибкой работе предприятия, рассчитанного на выпуск широкого ассортимента продуктов и соответствующего концепции легко приспосабливаемых и более эффективных заводов. Также нельзя забывать о недавнем внедрении вирусных векторов.

Д.Д.: А на меня сильное впечатление произвел общий прогресс, достигнутый в биопроизводстве. Восходящий процесс (накопление биоматериала), с одной стороны, стал эффективнее, в связи с чем выработка антител клетками значительно улучшилась, а с другой – его усовершенствование привело к возросшему давлению на процесс переработки (выделение и очистку целевого продукта), что иногда увеличивает время обработки и повышает потребность в

их производительность, и технологии одноразового применения действительно могут помочь в достижении этой цели.

Еще одним важным достижением фармацевтической и биофармацевтической отраслей промышленности является внедрение цифровых технологий в производство. Сочетание анализа данных с прогнозирующей аналитикой может помочь уменьшить число отказов на производстве, а также повысить прибыль благодаря возросшим качеству и производительности. Более того, использование автоматизации и сетевых систем будет способствовать созданию полностью интегрированных производственных платформ, которыми можно управлять дистанционно с помощью специальных интерфейсов. Ну и, наконец, более тесная взаимосвязь систем производителей лекарств и поставщиков может снизить риски и сократить время между производством и выходом товара на рынок.

«Непрерывное производство получает все более широкое признание в качестве важного усовершенствования»

больших хроматографических колонках, чтобы справиться с возросшим производством. К счастью, технологии очистки не отстают, новые поколения хроматографов помогают уменьшить финансовые и временные затраты на проведение нисходящего процесса. Как уже упомянул Томас, системы одноразового применения также являются удивительным нововведением, так как позволяют значительно увеличить производственную гибкость, избежать многих проблем с качеством готовой продукции и уменьшить капитальные инвестиции. Фармацевтическая отрасль стремится одновременно снизить влияние заводов на окружающую среду и повысить

– Как на ближайшее будущее повлияют успехи в 3D-печати, робототехнике и других новейших технологиях?

И.Х.: Учитывая постоянно растущий спрос на новые лекарственные средства, фармацевтические компании неустанно ищут способы повышения производительности и все больше полагаются на автоматизацию. Применение роботов в фармацевтической промышленности неуклонно растет, особенно на стерильном производстве. Основным источником загрязнения в «чистых помещениях» являются люди, поэтому автоматизация и роботизация становятся важными составляющими современного производства препаратов для

парентерального введения. Хотелось бы также увидеть рост автоматизации в лиофилизации, к примеру, анализ дефектов в режиме реального времени.

Что касается 3D-печати, то мне кажется, что ее возможности и потенциал по решению основных проблем отрасли ограничены. Каковы преимущества 3D-объекта безупречной формы по сравнению с обычной капсулой, наполненной точно отмеренным количеством порошка? В типичной ситуации никаких преимуществ это не имеет, поэтому, скорее всего, 3D-печать в фармацевтическом производстве останется нишевой технологией.

Однако меня очень интересует другой тип «печати». Интегрированные подходы к разработке новых препаратов (включающие более эффективные клинические программы), инновационные методы доставки лекарств в организм (например, направленная доставка действующего вещества в такие зоны, как мозг или внутреннее ухо) и совершенно новые методы производства – вот необходимые условия для появления лекарств нового поколения. Стандартизированные и надежные методы производства индивидуально созданных лекарственных средств для пациентов по запросу и без задержек должны быть готовы уже к 2030 г. – и печатание лекарств может быть эффективным решением. Печатание лекарств позволяет наносить точно рассчитанные комбинации различных активных фармацевтических ингредиентов (включая крупные молекулы, ДНК, РНК, вакцинные векторы и т. д.) на растворимую полоску, пластырь с микроиглой или другие дозирующие устройства. Это делает возможным производство индивидуальных лекарств, поэтому меня очень волнует решение данной задачи. Еще одна очень интересующая меня область – микрогидродинамика гранулярных систем. Легко отмерить несколько микролитров жидкости, а вот когда речь заходит о порошках, то оказывает-

ся, что отмерить индивидуальную дозу порошка в миллиграммовом диапазоне очень сложно, но именно это необходимо для производства персонализированного препарата, в состав которого входят твердые компоненты. Фокус моих исследований все сильнее смещается в этом направлении.

Д.Д.: Лично меня очень интересует 3D-печать. Действительно, ее применение в фармацевтике может быть «нишевым», но мне кажется, что она может оказаться очень полезной для производства оборудования и, возможно, некоторых расходников. В октябре 2017 г. в г. Уппсала (Швеция) компания GE Healthcare открыла лабораторию 3D-печати под названием «Центр инновационного дизайна и передовых производственных технологий». В этом Центре будут использоваться технологии 3D-печати для ускорения запуска новых продуктов для системы здравоохранения, особенно связанных с биотехнологиями. Мы верим, что можем улучшить работу биотехнологического оборудования и сократить время подготовки к выпуску новых препаратов с помощью комплектующих, изготовленных методом послойной печати. Уменьшение количества деталей повысит надежность оборудования, а также даст ряд дополнительных преимуществ, например, снижение массы. Кроме того, послойная печать может позитивно повлиять на дизайн выпускаемой с ее помощью продукции, так как предоставляет инженерам больше свободы и дает возможность снизить стоимость сложных мелкосерийных деталей и продуктов. Компьютерное проектирование позволяет быстро повторять определенные итерации и упрощает процесс проектирования, в результате чего продукты улучшенного качества попадают на рынок быстрее. Также во время производства деталей можно собирать информацию о том, как протекает про-



цесс. Я думаю, что послойная печать в целом ряде случаев станет полезным инструментом для инженеров и будет существовать параллельно с традиционными технологиями.

Еще одна ключевая, на мой взгляд, технология – роботы. Использование роботов в фармацевтической промышленности расширяется. Мы все чаще применяем коллаборативных роботов («коботов»), которые позволяют лучше распределять ресурсы. Коботы не заменяют рабочих, они берут на себя механические, повторяющиеся действия на производстве, позволяя сотрудникам сосредоточиться на решении более сложных задач. Учитывая огромное разнообразие продуктов и производственных процессов, а также тот факт, что роботов все равно должны «обучать» или программировать люди, очень маловероятно, что в обозримом будущем роботы смогут полностью заменить людей.

Т.П.: Как уже сказали Иоганнес и Дариа, применение робототехники расширяется, и я уверен, что роботы со временем смогут значительно повысить безопасность препаратов для пациентов. Следующим шагом станет перенос все большего количества производ-

ственных процессов в изолированные от человеческого присутствия помещения, к чему стремится Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (FDA). Устранение риска прямого или непрямого загрязнения препаратов операторами машин потребует использования роботов-манипуляторов вместо перчаточных портов. В свою очередь, переход к непрерывному производству, которое по своей природе является высокоавтоматизированным и контролируемым, будет способствовать уменьшению использования рабочей силы непосредственно на производстве и одновременному повышению спроса на хорошо обученных робототехников, инженеров-программистов, а также на передовые процедуры обеспечения качества и его контроля. Для производителей 3D-печать может оказаться полезной с точки зрения быстрого изготовления деталей взамен сломанных, что позволит уложиться в запланированные сроки.

– Какими, на Ваш взгляд, должны быть приоритеты отрасли в 2018 и последующих годах?

И.Х.: Непрерывное производство получает все более широкое признание в качестве важного



усовершенствования. Те, кто первыми применили этот подход, уже зарегистрировали новые продукты и создали сертифицированные предприятия (например, компании Vertex, J&J и GSK). Другие стараются не отставать от пионеров, а некоторые, наоборот, ждут, когда такой переход станет неизбежным. Мой первый семинар по непрерывному фармацевтическому производству состоялся в Рутгерском университете приблизительно в 1998 г., и несмотря на это, мы все еще находимся на начальной стадии перехода. Это показывает, насколько медленно фармацевтическая отрасль воспринимает новые технологии.

Думаю, нам стоит уделять больше внимания разработке современных решений для производства персонализированных и пациентоориентированных лекарств; это станет одной из основных задач на ближайшие десятилетия, и инженеры должны быть готовы предоставить нам такие решения. Поскольку индивидуальный потребитель может стать главным стратегическим партнером фармацевтических компаний, мы должны сместить акцент с продукта на пациента.

Ну и, наконец, я считаю, что необходимо создавать предприятия будущего, в которых будет использоваться непрерывный промышленный процесс для производства персонализированных препаратов с помощью энергоэффективного метода, что сделает их доступными для всех.

Т.П.: «Священный Грааль» разработчиков лекарств – не просто лечить болезни, а поставлять на рынок современные средства исцеления. И это глубочайшим образом отразится на том, как наша отрасль подходит к производству. Компаниям придется изменить существующие модели, перейдя от производства крупных партий «блокбастеров» к мелкосерийному производству. Но думаю, что сейчас самое время начинать проектировать эффективные заводы будущего. Препараты на биологической основе, скорее всего, в ближайшее время будут доминировать в отрасли, поэтому заводам необходимо сосредоточиться на выпуске такой продукции. BioPhorum Operations Group делает огромную работу в этом направлении с помощью инициативы Technology Roadmap, в кото-

рой принимают участие ведущие организации фармацевтической отрасли, чтобы определить будущие потребности, вероятные проблемы и найти их возможные решения. Я считаю, что фармацевтическое предприятие будущего будет динамичным, переналаживаемым, спроектированным с прицелом на снижение стоимости производства и, самое главное, оно сможет максимально облегчить пациентам во всем мире доступ к спасающим жизни лекарствам.

Д.Д.: Гибкость настроек, позволяющая быстро переходить на выпуск других препаратов, определенно будет очень важна для предприятия будущего. Уже сейчас фармотрасль ориентируется на менее капиталозатратные заводы, которые могут производить несколько различных видов лекарств. Также существует тенденция к локализации производства, в результате которой местное производство приобретает все большее значение. И тут никак не обойтись без интеграции новых цифровых технологий. Небольшие модульные заводы, стандартизированные, интегрированные и автоматизированные на одной платформе, позволят по шаблону запускать производство в различных регионах – конечно же, с соответствующей адаптацией к местной специфике. Что касается цифровизации, то фармацевтике есть чему поучиться у других отраслей. Цифровизация открывает огромные возможности, не воспользоваться которыми просто нельзя. Использование передовых цифровых решений, автоматизированного контроля и интеграции позволит получить значительные операционные и финансовые преимущества для производства, таким образом облегчив населению доступ к новым лекарствам.

По материалам
<https://themedicinemaker.com> 