

## Будущее фармацевтических инноваций – в руках самих инноваторов!

**Гириш Майотра,**  
президент EPCOT International

**Будущее фармацевтики складывается таким образом, что судьбу инноваций будут решать сами новаторы, а не регулирующие органы. Но необходимо перестать действовать по инерции, пока еще можно это сделать.**

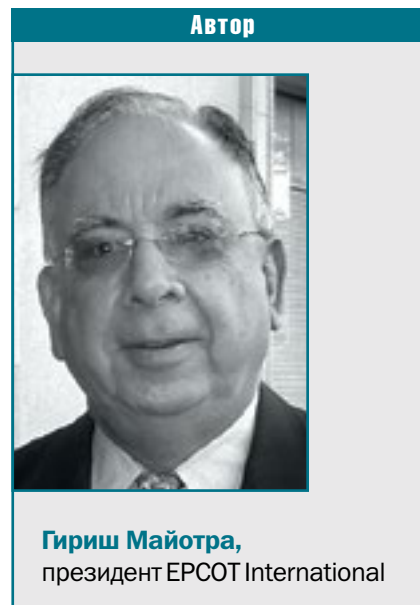
### Прогнозы рынка:

- Если регулирующие органы не перестанут диктовать нам условия, то в ближайшие несколько лет мы можем лишиться важных технологических достижений.
- Формирование в фармацевтических компаниях своеобразной «культурной догмы», вследствие которой компании будут стремиться исключительно к выполнению всех требований регулирующих органов, одновременно лишаясь усовершенствований производственных процессов.
- Если дальновидные фармацевтические компании предоставят свободу действий контрактным разработчикам и производителям, то последние смогут получить стимулы для внедрения новых технологий и усовершенствования производства и таким образом стать ключевым элементом решения проблемы.
- Есть надежда, что регулирующие органы прислушаются к нуждам отрасли и в ближайшие несколько лет обеспечат благоприятные условия для развития новых производственных технологий, сократив время утверждения до трех месяцев. Таким образом коммерческие и финансовые соображения смогут стимулировать инновации – хорошим примером может служить непрерывное производство.

Кто же отвечает за развитие производственных технологий:

разработчик / изготовитель продукта, регулирующие органы, поставщик оборудования или контрактный производитель? Очень часто ответ существует и всем известен, но игнорируется сторонами ради собственного удобства. И тем не менее стоит снова и снова задавать этот вопрос, чтобы сделать ответ убедительнее. Все мы знаем, что ответ на вопрос: «Кто отвечает за качество продукции и развитие технологий производства?» не меняется начиная с Каменного века: отвечают производитель и разработчик производственного процесса, который является создателем продукта. В этом процессе нередко помогают и другие участники. Однако я все-таки вновь возвращаюсь к нашему вопросу и ответу, чтобы убедиться, что мы говорим об одном и том же. Заранее оговорюсь, что это моя точка зрения и я никоим образом не хочу поставить под сомнение чьи-либо креативность и воображение, будь то личность или организация.

С древнейших времен люди внедряли инновации и создавали продукты и технологии, делающие жизнь лучше и комфортнее. Эпоха за эпохой человеческое воображение и креативность меняли окружающий мир и его восприятие нами: Каменный век, затем промышленная революция, потом научно-техническая революция. Прогресс заметен даже невооруженным глазом. Однако со временем стало понятно, что каждый полезный продукт или



технология могут оказаться опасными для потребителей либо работников производства. Таким образом, со временем качество продукта, его состав и безопасность производства стали приобретать все большее значение. Поскольку многие продукты влияют на человеческую жизнь, были созданы регулирующие органы для контроля за соблюдением качества, этичности и безопасности. Благодаря используемым методикам контроля, которые являются устойчивыми и надежными, стабильность качества стала одним из необходимых условий выживания бизнеса. Кроме того, регулирующие органы призваны обеспечить сохранение природы для будущих поколений.

Однако производители продукции, даже обладающие самыми передовыми технологиями и обеспечивающие наилучшее качество, иногда рискуют, чтобы увеличить свою прибыль. Это касается большинства предприятий. Если производители при этом в состоянии обеспечить надлежа-



щее качество продукции, ее безопасность и прибыльность, то ничего плохого в этом нет.

Если мы рассматриваем химическую промышленность, которая также включает и фармацевтическую отрасль, то главной философией производства здесь является получение максимальной прибыли при сохранении надлежащего качества и безопасности продукции. Это азы экономики и краеугольный камень любого бизнеса. Давление со стороны конкурентов заставляет компании бороться за качество и безопасность продукции, внедряя современные технологии производства и непрерывно совершенствуя все возможные аспекты. Инициатором всех инноваций, касающихся производственных технологий, должны быть те, кто производит продукцию. Кроме того, их внедрение в каждый процесс должно соответствовать принятым нормам. Компании обязаны следить за соблюдением нормативных требова-

ний, а в случае нарушений должны быть наказаны – без каких-либо исключений.

В фармацевтической отрасли контроль за соответствием технологий и продукции различным нормам осуществляют следующие субъекты:

- 1) Разработчики технологий и рецептур, а также те, кто занимается коммерциализацией продукции.
- 2) Поставщики оборудования, включая контрактных производителей.
- 3) Представители регуляторных органов.

#### **Разработчики технологий, разработчики рецептур, выгодополучатели**

Разработка типа процесса для химического синтеза и создания формулы продукта зависит от требований, предъявляемых к самому продукту. Производственные технологии здесь можно поделить на два типа: производство партиями и непрерывное произ-

водство. Их определения являются устоявшимися и общепринятыми уже около двухсот лет. Химики и инженеры химпромышленности сводят этапы химического синтеза, производственные процессы и операции таким образом, чтобы наладить экономически оправданное производство. Этот же подход справедлив и в отношении формулы продукта. Понимание и использование физических и химических свойств химических веществ играет важную роль в разработке процесса и в коммерциализации продукта.

При разработке и коммерциализации инновационных и экономических процессов не менее важны креативность и воображение. Ведь полученные в результате инновации могут в значительной степени повлиять и на производителей оборудования. После утверждения инновации должны быть внедрены в технологию производства химических веществ, а фармацевтическая продукция, в свою очередь, является подмно-



жеством последних. Каждый производственный процесс, особенно если речь идет о непрерывных процессах, зависит от химического состава и требований, предъявляемых к продукции. Таким образом, применяемый при производстве товара партиями подход, согласно которому на одном и том же оборудовании могут изготавливаться различные продукты, для непрерывного производства не подходит.

При разработке фармацевтического процесса и / или продукта, как и при создании любой формулы или химическом синтезе, перед инженерами и химиками ставится задача создать наиболее экономически целесообразный процесс для производства качественной продукции с нуля, используя безопасные процессы и практики. Ожидается, что они смогут создать и коммерчески применить подобные процессы. Химики и инженеры следуют тем правилам и методам, которыми их обучили. Если коммерче-

ский процесс не дает качественной продукции с первого раза, предполагается, что при его разработке не были учтены все нюансы. Причиной этого может быть недостаток опыта или пробелы в образовании создателей. Если же все нормы соблюдены, то считается, что качество изначально заложено в продукт и опытным путем его добиваться не нужно. Грубо говоря, недостатки образования приводят к существенному снижению прибыли.

В любом случае, если третья сторона намекает / говорит производственному предприятию, что ему не мешало бы улучшить качество продукции, это означает одно: продукция не оправдала ожиданий, а предприятие не справилось со своей первейшей задачей – разрабатывать и производить качественную продукцию. При подобном отсутствии культуры качества долговременная жизнеспособность таких предприятий непременно окажется под угрозой. Мне кажется, наличие сторонних

директив и указаний по проектированию процессов, качеству и производственным методам и технологиям косвенно указывает нашим университетам на их неспособность научить разработчиков и проектировщиков ценности инновации и креативности в производственном дизайне.

Как упоминалось ранее, спрос на продукцию и объемы производства диктуют тип производственного процесса (непрерывный или периодический, предусматривающий производство партиями), который будет использоваться. Размер инвестиций и прибыли компании зависят от выбранного типа процесса. У обоих типов процессов есть устоявшиеся определения, которыми не следует пренебрегать и искажать. Кроме того, нельзя создавать собственные определения, чтобы подогнать их под свои цели.

Так как дискуссии о непрерывном процессе не утихают, а его использование стало самой модной фантазией, необходимо чет-

ко знать различия между непрерывным и периодическим процессами. Периодический процесс задействован некоторое время из 8760 ч, доступных на протяжении года. Выпуск партий продукции можно многократно возобновлять, чтобы удовлетворить спрос на продукцию, если этот спрос недостаточно высок для того, чтобы продукция выпускалась 8760 ч в год. В свою очередь, непрерывный процесс означает, что на протяжении 8760 ч в год производственная линия с минимальными простоями или вообще без простоев выпускает один-единственный продукт. Под простоями подразумевается время, когда продукт не выпускается. Это включает время на профилактику оборудования, как правило, заранее запланированную, или время, необходимое на исправление внезапно возникших неполадок. Простои включаются в нормативную себестоимость продукции, выпускаемой в ходе непрерывного процесса.

По иронии, многие формулы лекарственных препаратов необходимо выпускать с использованием непрерывного процесса, но производители предпочли этого не делать. Причины и аргументация этого неизвестны. Может быть, это внутреннее нежелание или традиция? По моему мнению, и то, и другое. Большинство фармацевтических субстанций, за исключением менее десяти наименований, производятся с помощью периодического процесса, даже если их можно выпускать с использованием непрерывного процесса.

### **Поставщики оборудования и контрактные разработчики / производители**

Мое определение поставщиков оборудования гораздо шире общепринятого. Я не случайно включил в одну категорию и поставщиков оборудования, и контрактных разработчиков с производителями. Я считаю, что и пер-

вые, и вторые являются своего рода продавцами, продающими или сдающими в аренду свое оборудование компании, которой требуется произвести продукт. Контрактные разработчики и производители могут облегчить данный процесс, как уже упоминалось выше.

Поставщики оборудования поставляют соответствующую технику, необходимую для выполнения различных операций, используемых в непрерывном или периодическом процессе химического синтеза или при производстве химических составов. Каждый из них совершенствует оборудование и связанные с ним технологические процессы, чтобы получить преимущество над конкурентами. Эффективность оборудования или технологии должны привлечь клиентов. При выборе оборудования или процесса экономическая сторона вопроса играет важную роль. Финансовое обоснование делает сам клиент. Следует заметить, что одно и то же оборудование можно использовать как в периодическом, так и в непрерывном производстве. То, как будет использоваться оборудование, решает разработчик продукции, а не поставщик оборудования или представители регулирующих органов.

Контрактный производитель использует процесс компании-клиента и свое оборудование, чтобы произвести продукцию требуемого качества. При этом сам контрактный производитель может быть сколько угодно инновационным, но ему еще надо продать свои инновации заказчику – разработчику продукта. И не стоит забывать, что все должно быть финансово обосновано.

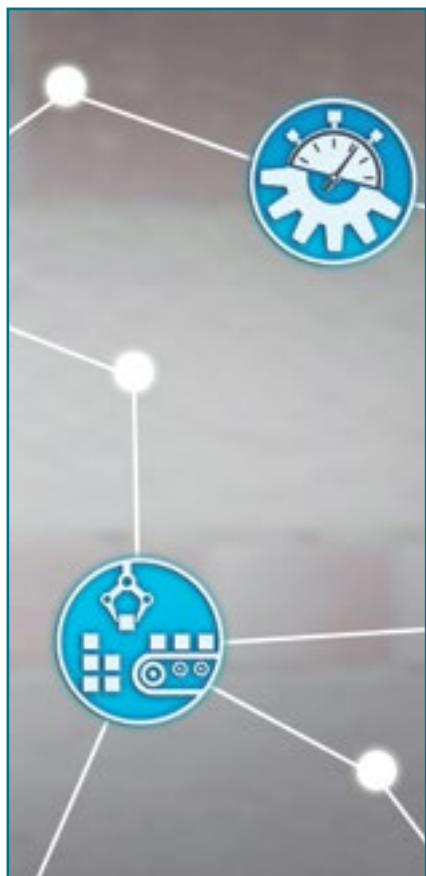
### **Роль регулирующих органов**

На мой взгляд, главной задачей регулирующих органов является обеспечение доступности стабильно качественных препаратов, независимо от того, с помощью каких методов они произво-

дятся. В частности, для этого регулирующие органы разработали руководящие принципы и текущие правила организации производства и контроля качества лекарственных средств. Регулирующие органы обязаны контролировать и утверждать производственный процесс и конечный продукт, а не одобрять тип метода изготовления. А за выбор процесса и обеспечение качества продукции, как и упоминалось выше, отвечает компания-производитель.

Одобрение или предложение регулируемыми органами типа процессов / методов, которые должны быть использованы, по моему мнению, – неэтично или вообще равносильно протекционизму для конкретного типа процесса и является синонимом вмешательства в процесс принятия решений производственной компанией или в дела поставщика оборудования. Как было сказано ранее, это также ставит под сомнение компетенцию учебных программ наших университетов по химии и химической инженерии, которые обучили лучших из лучших во всем мире. Если химики и инженеры-химики, работая в компаниях, не будут постоянно творить, значит, наши университеты и компании не подготовили их должным образом. Более того, наши учебные заведения и компании не создали среду для внедрения непрерывных инноваций и усовершенствований.

После прочтения недавнего блога Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США складывается впечатление, что инвестиции в непрерывный процесс могут снизить стоимость производства и улучшить качество продукции. Но это возможно, если процесс будет отвечать поставленным задачам и ранее описанным критериям работы. Каждый проект линии непрерывного процесса и конфигурация оборудования являются индиви-



дуальными и приспособленными к конкретным задачам. Блог не указывает на существенное различие между периодическим и постоянным процессами, заключающееся в том, что на оборудовании для периодического процесса можно производить много различных видов продукции, а на оборудовании для непрерывного процесса – только один продукт, за исключением тех случаев, когда химический синтез и процесс получения формулы других продуктов являются идентичными или очень схожими. Складывается впечатление, что эту критическую разницу автор блога как раз и не понимает.

Регулирующие органы, как и производители продукции, разработчики препаратов и поставщики оборудования, не могут самовольно изменять научно обоснованные устоявшиеся определения, минуя необходимые процедуры и общественное обсуждение, без которых нельзя создать

новые или менять старые определения. Хотя в последнее время это нередко делалось без каких-либо объяснений.

Поскольку регулирующие органы вносят предложения на тему изменения производственных процессов, необходимо задать вопрос: «Разработаны ли эти предложения / рекомендации персоналом с фактическими знаниями о процессе разработки, проектирования, коммерциализации и эксплуатации химических или фармацевтических заводов, которые производят товарную продукцию? Обосновали ли они необходимость подобных инвестиций?» Если они этого не сделали, я бы поставил под сомнение авторитетность и убедительность их предложений.

Заодно я бы спросил представителей регулирующих органов: сколько усилий они приложили для упрощения процедуры регистрации и сертификации лекарств, что позволило бы существенно снизить стоимость таких процедур? Конечно, не так давно были внесены некоторые предложения на тему изменений, но сколько времени пройдет, пока они станут реальностью, никто не знает.

Более десяти лет назад регулирующие органы предложили, что компаниям следует перейти от контролируемого качества (Quality by Analysis) к проектируемому качеству (Quality by Design). Компаниям следовало бы поставить это предложение под сомнение, так как проектируемое качество является краеугольным камнем любого коммерческого процесса. Забавно, что многие компании с большим вниманием отнеслись к этому предложению, как если бы проектируемое качество не было заложено в их производство. Само собой разумеется, что для производства качественного продукта каждая компания должна наладить повторяемый процесс, что и является проектируемым качеством. Но в результате реагирования на по-

добное предложение регулирующих органов компании потратили значительные средства, которые с большей пользой можно было использовать для чего-то другого. Получили ли компании что-то взамен за потраченные средства? По большей части, ничего.

На мой взгляд, подобные предложения со стороны регулирующих органов выглядят так, если бы мы в ресторане рассказывали шеф-повару, ежедневно совершенствующемуся в своем искусстве, как он должен резать лук. Поскольку проблемы с качеством все еще существуют, я вынужден предположить, что компании до сих пор не способны полностью контролировать производственные процессы или же они не следуют руководящим принципам и текущим правилам организации производства и контроля качества выпуска лекарственных средств. Любопытно, что шумиха вокруг проектируемого качества уже практически улеглась, а очередная горячая тема – непрерывное производство – тоже начинает понемногу «остывать» в связи с тем, что, как ранее было указано, непрерывный процесс должен соответствовать установленному определению и быть экономически оправданным. Таким образом, в фармацевтической промышленности непрерывное производство вряд ли станет реальностью в ближайшем будущем.

### Как сделать инновации в производственных технологиях нормой?

Фармацевтические компании, как выпускающие бренды, так и производители дженериков, не особо заинтересованы в инновациях в производственных технологиях по следующим причинам: короткая продолжительность патента на новое лекарство после его открытия, длительные сроки утверждения препаратов регулирующими органами и возможность компаний обеспечить желаемые цены продажи продук-

ции. Они используют для производства своей продукции лучшие из имеющихся, проверенные процессы и методы.

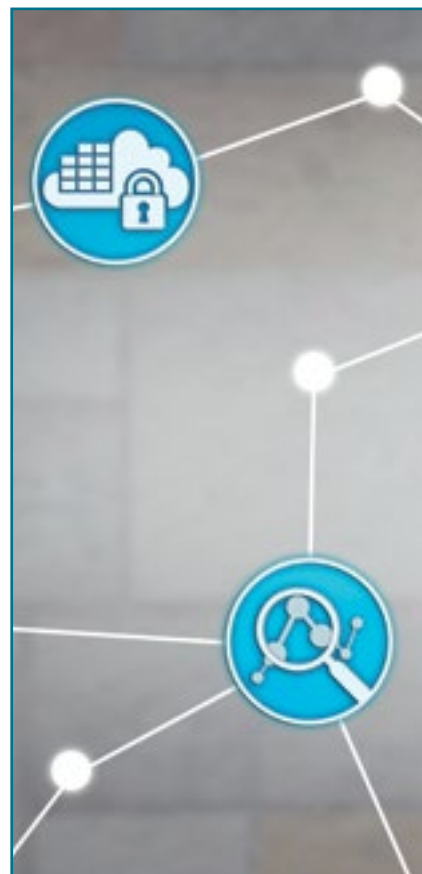
Контрактные производители и разработчики препаратов, а также производители промышленного оборудования играют важную роль в инновациях, касающихся производственных технологий и методов. Но подобные инновации должны быть финансово обоснованными.

Регулирующие органы должны создать благоприятную среду для инноваций в производственных технологиях. На мой взгляд, один из путей к этому – сокращение процедуры утверждения препаратов до трех месяцев. Это даст компаниям свободу и стимул внедрять инновации и конкурировать на основе стоимости и качества, чтобы заполучить большую долю рынка, что позволит повысить прибыль. В то же время улучшится доступность лекарств и сократится их дефицит. Кроме того, регулирующим органам стоит прекратить рекомендовать компаниям, какими производственными методами и процессами пользоваться. Как упоминалось ранее, ком-

пании должны обосновывать свои инвестиции, исходя из спроса на продукцию, который является фундаментом каждого бизнеса.

Также я уверен, что компании просто теряются в явно чрезмерном количестве всевозможных правил и директив. Регулирующие органы рекомендуют производственным компаниям непрерывно совершенствоваться в своем деле. Однако хочется задать вопрос: совершенствуются ли регулирующие органы в своем? Смею предположить, что если бы это было так, то затраты времени и средств, связанные со взаимодействием с ними, были бы значительно ниже.

Регулирующие органы будут препятствовать в получении компаниями свободы, которая происходит из ускорения процесса сертификации препаратов. Они все еще обладают полной властью над компаниями, если те не производят качественную продукцию, – вплоть до того, что могут закрыть производство на заводе, если там выявлены отклонения в качестве и не соблюдаются правила организации производства и контроля качества лекарственных



средств. Потеря прибыли должна служить достаточным стимулом для поддержания качества на высоком уровне и соблюдения надлежащей практики организации производства. ■

**Данная статья является частью CPhI Annual Industry Report 2018: Expert Contribution. CPhI Worldwide, October 2018, Madrid.**

#### Список использованных источников:

1. Malhotra Girish: *Innovation in Pharmaceuticals: What Would It Take & Who is Responsible? Profitability through Simplicity*, November 28, 2017 Accessed July 10, 2018.
2. Malhotra Girish: *Pharmaceutical Manufacturing Technology Innovation: Does Reading the Tea Leaves Matter? Profitability through Simplicity*, December 22, 2017 Accessed July 15, 2018.
3. Batch Production, [https://en.wikipedia.org/wiki/Batch\\_production](https://en.wikipedia.org/wiki/Batch_production), Accessed June 20, 2018.
4. Continuous Production, [https://en.wikipedia.org/wiki/Continuous\\_production](https://en.wikipedia.org/wiki/Continuous_production), Accessed June 20, 2018.
5. Malhotra Girish: *Chemical Process Simplification: Improving Productivity and Sustainability* John Wiley & Sons, February 2011.
6. Gottlieb, M.D. Dr. Scott, *FDA Budget Matters: Investing in Advanced Domestic Manufacturing*, *FDA Voice*, July 13, 2018 Accessed July 13, 2018.
7. Malhotra Girish: *Can the Review and Approval Process for ANDA at USFDA be Reduced from Ten Months to Three Months? Profitability through Simplicity*, March 25, 2017 Accessed July 10, 2018.
8. Malhotra Girish: *The Good, The Bad, The Ugly (1) Complexities of Pharmaceutical Manufacturing*, *Profitability through Simplicity*, April 9, 2018 accessed July 10, 2018.
9. When E.F. Hutton talks, people listen. [https://www.youtube.com/watch?v=wd7gC\\_IzMMM](https://www.youtube.com/watch?v=wd7gC_IzMMM) Accessed July 18, 2018.