

Инновационные технологии в биофармацевтике: модерн и традиции

В современную эпоху связь между инновациями, производительностью, здоровьем и отсутствием бедности понята и признана во многих странах. Воспринята и необходимость поощрения инноваций. Инвестирование и одобрение инноваций является приоритетом для многих юрисдикций как показатель доступности, качества и устойчивости системы здравоохранения. Сохраняется определенная напряженность между этими целями, но она может быть смягчена своевременной стратегией развития. Подразделения биотехнологии министерств изучают, каким образом стимулировать внедрение инноваций, которые удовлетворяют медицинским потребностям и приоритетам, максимизируют прибыль и упрощают менеджмент проблем и рисков для новаторов и всей системы здравоохранения

Г. Л. Волков,
Е. С. Гаврилюк

«Шижири Интернэшнл ХХК»,
Долина Дождей, Монголия;
ООО «Нейтромикс Украина»,
Киев, Украина
volkov.georgii@neutromics.com.ua,
www.neutromics.com.ua

Биотехнология обращается к любой технологии, у которой есть биологический базис. Хотя у этого подхода имеются исторические корни, биотехнология современности в значительной мере имеет лабораторную основу и вращается вокруг молекулярных исследований. Диапазон биотехнологий, у которых есть потенциал в сражении с инфекционными заболеваниями (от картирования генома до геной инженерии), достаточно широк и продолжает расширяться благодаря перспективным научным исследованиям. Биотехнологии рекомбинантных белков или генетически модифицированных фармацевтических продуктов, как и другие биомедицинские инновации, вероятнее всего, приведут к производству новых улучшенных вакцин, лекарств и диагностикомов, так же как и к новым способам лечения, с помощью которых можно победить болезни. Они могут дать понимание механизмов за-

болевания, патологических болезней, эпидемий, направлений и путей ограничения влияния и распространения инфекций.

Важно точно представлять, является ли данная (пусть даже очень современная) технология инновацией для страны с точки зрения вышесказанного. Это, казалось бы, странное предположение имеет под собой определенные основания. Следует просто обратиться к мировому рынку технологий, чтобы понять их движение в плане технической реализации, покупки-продажи и экспорта-импорта готового продукта.

С точки зрения освоения технологий производства фармацевтических рекомбинантных белков мировой рынок делится на две большие части, а именно: 1) страны – производители рекомбинантных технологий; 2) страны – потребители рекомбинантных технологий. К странам-производителям следует отнести те, в которых разрабатывается, регистрируется и начинается производиться в год более 15–20 рекомбинантных фармацевтических белков. Главное здесь то, что производство белковых фармпрепаратов осуществляется на базе собственных технологий. Страны, которые в год запускают собственных рекомбинантных технологий меньше, относятся к потребителям таких техноло-

гий. И так, широко известными производителями технологий являются США, ЕС (все страны совместно), Япония, Австралия. Прочие, включая Китай, Канаду, Мексику и Бразилию, относятся к потребителям. В этом же малопрестижном с точки зрения имеющегося научного потенциала списке находятся Россия и Украина. Украина имеет пока только два рекомбинантных фармацевтических белка, полученных на основе собственных технологий (α 2-интерферон – действующее начало серии «Лаферонов», и гормон роста человека – действующее начало «Латропина» производства НПК «Интерфармбиотек»), и готовит к выпуску еще два (тот же «Интерфармбиотек»). В Российской Федерации ситуация несколько лучше: ОБП Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН по собственным технологиям (по некоторым технологиям совместно с АО «Мастерклон», предприятиями «Вектор», «Фармапарк» и «Биокад») выпускает генно-инженерные инсулин человека – «Инсуран», гормон роста человека – «Ростан», колониестимулирующий фактор – «Нейпомакс», вакцину против гепатита В и α -интерферон, а также полупродукт для производства β -интерферона; группа компаний «БИОПРОЦЕСС» выпускает эритропоэтин – «Эпостим», α _{2b}-интерферон – «Альтевир», колониестимулирующий фактор – «Граноген».

Что касается Китая, то эта страна достаточно близко подошла к намеченной нами границе раздела на производителей и потребителей инновационных технологий. В 2010 г. в Китае производили по собственным технологиям около 20 рекомбинантных белков с нарастающей интенсивностью внедрения – от 2 технологий в 2004 г. до 7 технологий в 2009 г. Учитывая, что третью стадию клинических испытаний в 2010 г. прошло около 12 генно-инженерных продуктов, произведенных по собственным технологиям, становится очевидно, что при таких темпах Китай перейдет в разряд производителей инновационных технологий в ближайшее десятилетие. Для сравнения, за последнюю пятилетку

в США ежегодно проходили третью стадию клинических испытаний более 200 рекомбинантных продуктов. В производство на базе собственных биотехнологий внедрялось от 100 в 2005 г., примерно 150 в 2010 г. до ожидаемых 160–170 в 2011 г. Однако с учетом того, что сейчас в США на различных стадиях клинических испытаний находится более 500 рекомбинантных белков и 150 рекомбинантных пептидов, там предполагается значительное увеличение инновационных технологий.

Учитывая «биотехнологический взрыв» в Китае, еще работающую мощную научную базу в бывших странах СССР, трудно объяснить отмеченное отставание в развитии инновационных технологий только финансовыми и кадровыми проблемами академической и отраслевой науки. Понятно, что такой разрыв (не будем говорить «пропасть», т. к. это означало бы уже непреодолимое препятствие) обусловлен множеством причин. Нет необходимости вести глубокий поиск – достаточно просто посмотреть на то, как работает в сфере биотехнологий высший и средний менеджмент Китая, чтобы большая часть экономических и организационных причин стала очевидной. О некоторых из них мы писали в наших статьях в журнале «Фармацевтическая отрасль» в 2010–2011 гг.

По нашему мнению, разрыв обусловлен прежде всего тем, что наука и производство не имели

«моста» для превращения метода и/или изобретения в технологию и трансфера ее в производство, да и сейчас не пытаются его построить. Мост между наукой и производством – пилотное производство, лучше всего частное, лучше всего в виде самой современной модели – Center of Excellence. При достаточно широком распространении пилотных предприятий у государства нет нужды заботиться о финансировании, кадровой политике и т. д. и т. п. в области хотя бы фармацевтики. «Пилоты» при правильной организации сами решают возникающие проблемы.

А вторая, третья и четвертая причины были ярко продемонстрированы Д. И. Байрамашвили, д. х. н., начальником опытного биотехнологического производства Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН в 2009 г. на I Российском симпозиуме «Биофарма: от науки к промышленности». С разрешения автора приводим рисунок в переводе с английского (рис. 1).

Что следует из данного рисунка? Что вторая причина – отсутствие средств на поддержание патентов в наиболее развитых странах и неясное представление о ценности некоторых промышленно важных исследований. Третья – отсутствие средств на создание дорогостоящего производства, связанного с выращиванием «медленных» и «низкопродуктивных» генетически моди-

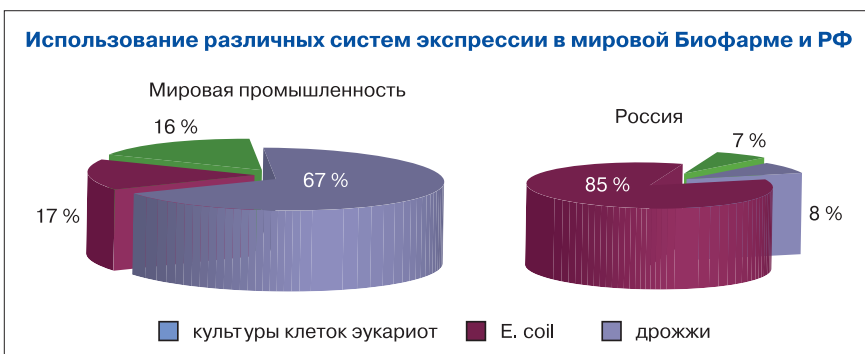




Рис. 1. Сравнительные объемы использования различных систем экспрессии рекомбинантных белков при производстве фармацевтических препаратов (из доклада Д. И. Байрамашвили, д. х. н., начальника ОБП ИБХ им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, представленного в 2009 г. на I Российском симпозиуме «Биофарма: от науки к промышленности». Опубликовано с любезного разрешения автора)



Группа компаний ВИАЛЕК


Россия | Москва:
Тел. +7(495) 227-23-60
Тел. +7(495) 941-47-98
e-mail: edu@vialek.ru
www.vialek.ru

Украина | Киев:
Тел. +38 (044) 228-27-64
e-mail: edu@vialek.kiev.ua
www.vialek.kiev.ua




Управление рисками


- Обучение и поддержка команд по управлению рисками
- Встраивание методологии управления рисками в процессы системы качества
- Анализ рисков при клинических испытаниях, организации фармаконадзора
- Анализ рисков на этапах фармацевтической разработки, при переносе технологии и валидации процессов




Испытай свои идеи!




Международная сертификация



Обучение



Аутсорсинг



Оптимизация издержек

GMP · GDP · ISO 9001

Таблица 1. Себестоимость продуктов из плазмы крови при мощности хроматографического производства 10000–15000 л в год

Этап	Полученный продукт	Рыч. стоимость, Евро	Себестоимость в зависимости от количества произведенных продуктов, Евро								
			1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Фактор VIII, 250 М.Е.	83	17,79	32,58	24,17	21,07	18,17	14,84	12,58	8,18	6,81
2	Фактор IX, 500 М.Е.	115		38,83	27,81	24,33	21,67	17,08	13,78	10,28	8,44
3	Альбумин, 100 мл 10% р-ра	67			32,34	29,60	23,35	19,61	17,02	15,02	12,36
4	IgG: гипср 0,5 г поли 2,5 г	426 90			34,39 10,43	31,47 9,71	27,32 8,46	24,31 6,99	21,65 5,22	17,85 4,67	13,33 3,04
5	Тромбин, 200 МЕ	36				4,87	3,82	2,78	1,75	0,89	0,59
6	Фибриноген, 1 г	98					7,66	6,47	5,35	4,81	3,29
7	Церулоплазмин, 250 мг	238						16,93	14,53	11,72	8,94
8	Тримексфан, 100 мг	120							6,16	4,21	2,62
9	α ₂ -Макроглобулин, 250 мг	450							5,07	3,51	1,88
10	Антитромбин III, 500 М.Е.	770								0,78	5,88
11	Протамин С, 5 мг	380									12,15

Примечание: себестоимость производства зависит от технических условий страны производства, стоимости сырья, реактивов и т. д., а также различных отчислений в пользу бюджета страны; может колебаться в значительных пределах

фицированных эукариотических продуцентов и неумение/нежелание (???) рассчитывать экономическую эффективность инновационной технологии. Четвертая (объединяющая) причина – незрелость рынка в странах бывшего СССР, что и обуславливает стремление инвесторов получить быструю прибыль. Вложения в инновационные биотехнологии являются наиболее эффективными в развитых странах (первая прибыль через 3–8 лет после инвестиции) благодаря уже занятым нишам бизнеса развлечений, туризма и т. д. На нашем рынке только-только возникают причинно-следственные связи, «подталкивающие» потенциальных инвесторов выискивать на рынке объекты, обещающие относительно короткие сроки возврата инвестиций. И такими «объектами» в первую очередь являются биотехнологические инновации, непосредственно связанные с фармацевтическим производством лекарственных средств.

Но всегда ли новая технология является инновационной? Не торопимся ли мы в попытке наверстать упущенное и догнать уходящий

день, оседлать необъезженного мустанга рекомбинантных фармтехнологий, забывая, что рядом находится старый добрый конь традиционной сырьевой базы? И чем принципиально в экономическом смысле (экономика процесса продолжает оставаться определяющим фактором) отличается процесс производства рекомбинантного белка от такового из традиционного сырья?

На рис. 2 представлена средняя рыночная стоимость в ЕС фактора свертывания VIII, полученного из плазмы крови доноров и генетически модифицированных клеток. Видно, что стоимость традиционного препарата почти в два раза ниже стоимости рекомбинантного. Понятно, что продажная стоимость в большей мере отражает запросы рынка, но часть этой стоимости обусловлена себестоимостью производства.

В табл. 1 представлены данные о себестоимости производства ряда белковых препаратов, полученных из плазмы крови доноров по технологиям ООО «Нейтромикс Украина», разработанным по заказу Shijir International Co. Ltd. и вне-

дренным на пилотном заводе (10 000 л плазмы в год) этого предприятия в Монголии в Долине Дождей. Сейчас соответствующие технологии патентуются в Украине.

Из данных рис. 2 и табл. 1 следует, что даже при самой экономичной неперспективной схеме производства (переработка плазмы только для получения одного продукта – фактора VIII) себестоимость его производства за 1 МЕ в 2 раза ниже, чем рыночная стоимость. И это понятно, т. к. этот фармацевтический препарат востребован не только больными гемофилией: в случае развитой медицины его используют как средство профилактики большой кровопотери при родах, полостных операциях и т. д. Этот препарат относится к разряду дефицитных (в большей или меньшей степени) во всем мире.

С другой стороны, известно, что пока принцип производства на основе генетически модифицированных организмов остается следующим: один рекомбинантный продукт из одной клеточной линии. Причем сложные высокомолекулярные белки типа фактора VIII в активной форме экспрессируются обычно в клетках эукариот. Такое производство является высокотратным и финансово пока не по плечу многим странам. Важно, что рычагов снижения себестоимости (естественно, и рыночной стоимости в целом) у рекомбинантного производства по сравнению с традиционным совсем немного: увеличение выхода целевого продукта за счет повышения уровня экспрессии и, собственно, все... Однако гиперэкспрессия подкидывает такие проблемы, решение которых может свести на нет кажущуюся выгоду производителя.

А что же традиционное производство? При всех стандартных средствах менеджмента себестоимости – например, снижения стоимости сырья (в случае выпуска фактора VIII снижение стоимости плазмы достигается использованием плазмафереза вместо стандартной донации крови) – у традиционных технологий остается мощный рычаг снижения стоимости продуктов при расширении номенклатуры (!) их производства. Данные табл. 1 показывают, что с увеличением количества белков, которые получа-

ют из одного и того же объема плазмы крови (при увеличении затрат на производственные площади, рабочую силу, оборудование, расходные материалы и т. д.), себестоимость каждого производимого продукта существенно снижается. Например, если построить небольшой пилотный завод по переработке плазмы крови доноров мощностью 10–20 тонн в год и производить на нем только внутривенные вирус-инактивированные альбумин, иммуноглобулины (поливалентные и гипериммунные), факторы свертывания VIII и IX, тромбин, то себестоимость процессирования фактора VIII будет в 4,5 раза ниже его рыночной цены, фактора IX – в 3,5–4 раза, альбумина – в 2,5 раза, иммуноглобулинов – примерно в 10 раз, тромбина – в 7,5 раз. Если же будет производиться порядка 10–11 продуктов, то при известной доле альтруизма в характере владельца завода фактор свертывания VIII можно будет отдавать гемофиликам бесплатно!

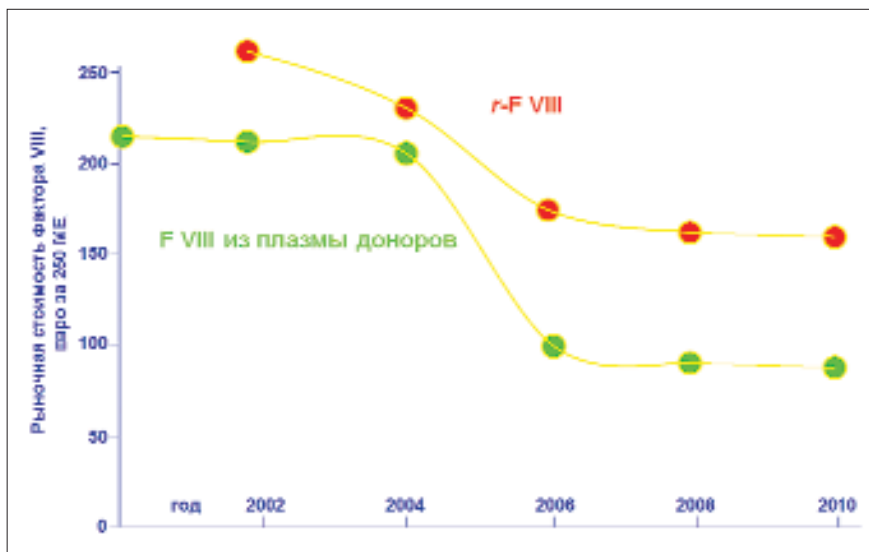


Рис. 2. Средняя стоимость препаратов фактора VIII на рынке ЕС (красным показан рекомбинантный фактор, экспрессированный в эукариотических клетках; зеленым – комплекс факторов VIII и фон Виллебранда, полученный хроматографическим процессингом плазмы крови доноров). Оба типа белков были подвергнуты нескольким стадиям хроматографической очистки, а также стандартной процедуре вирус-инактивации, включавшей обработку растворителем-детергентом и термообработку в течение 48 ч. при 80 °С

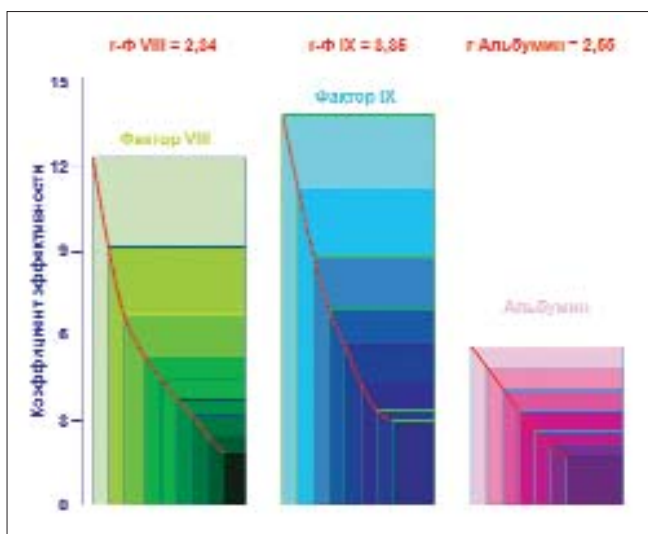


Рис. 3. Сравнительная эффективность производства рекомбинантных и традиционных белков из плазмы крови доноров, факторов коагуляции VIII, IX и альбумина. Данные по рекомбинантным белкам (показаны красным цветом сверху), полученные от двух ведущих производителей из Европы, одного из США и одного из Австралии, имели достаточно близкие значения и были усреднены. Данные по традиционным белкам из плазмы получены на пилотной линии Shijir International Co. Ltd. (10 000 л плазмы в год) в Монголии (Долина Дождей). Градиентом цвета показана эффективность при расширении номенклатуры белков, производимых из одного и того же сырья

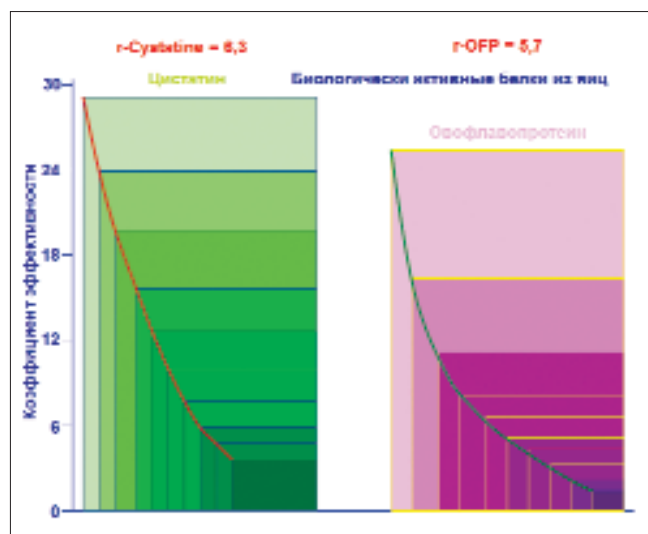


Рис. 4. Сравнительная эффективность производства рекомбинантных и традиционных белков из куриных яиц, цистатина и овофлавопротеина. Данные по рекомбинантным белкам (показаны красным цветом сверху), полученные от двух ведущих производителей из Финляндии и Франции, имели достаточно близкие значения и были усреднены. Данные по традиционным белкам получены на крупнолабораторной линии Shijir International Co. Ltd. (10 000 л плазмы в год) в Монголии (Долина Дождей). Градиентом цвета показана эффективность при расширении номенклатуры белков, производимых из одного и того же сырья

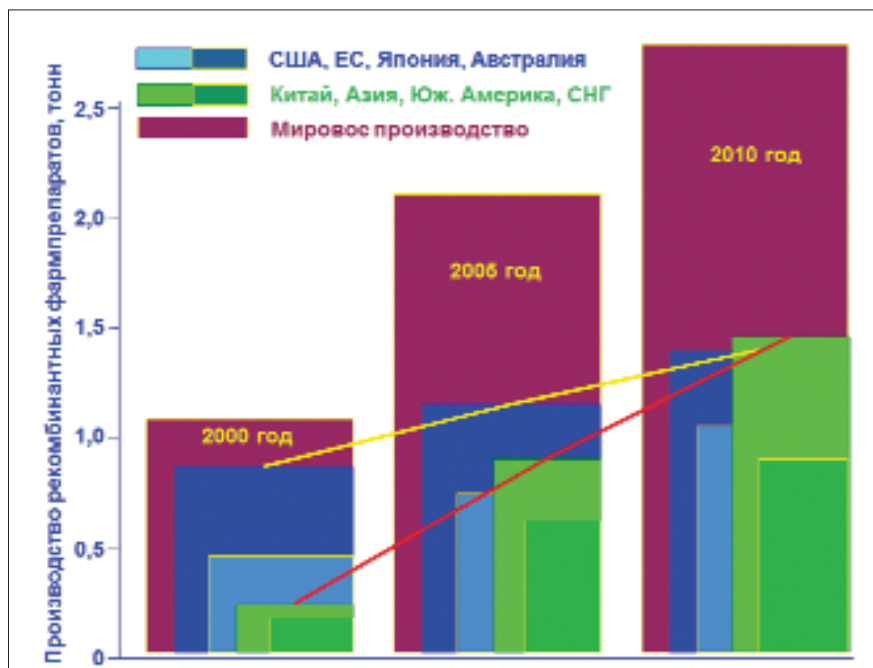


Рис. 5. Объемы производства фармпрепаратов на основе рекомбинантных белков в мировой биофармацевтической промышленности. Страны – производители технологий показаны синим цветом (светло-синим отдельно выделены США), прирост производства рекомбинантов в этих странах показан желтой линией; страны – потребители технологий показаны зеленым цветом (темно-зеленым отдельно выделен Китай), прирост производства рекомбинантов в этих странах показан красной линией. Общее мировое производство рекомбинантов показано бордовым цветом

На рис. 3 представлены коэффициенты эффективности производства рекомбинантных белков крови и традиционных белков (процессингом плазмы), которые мы определили как отношение рыночной стоимости продукта к его себестоимости. Ясно, что при расширении номенклатуры традиционного производства эффективность быстро растет.

Но 10–11 фармацевтических продуктов из плазмы крови – это не предел мечтаний. Сегодня в мире востребовано медициной и производится более 25 различных белков, и наука не стоит на месте. То же самое относится, например, к фармацевтическим и пищевым белкам, которые можно получить из тысяч тонн молочной сыворотки (невостребованный промышленностью продукт, остающийся после производства творога и сыров), миллионов куриных яиц, перепроизводство которых заметно уже невооруженным глазом, и т. д. и т. п.

На рис. 4 представлена потенциальная эффективность производства для апробированной в пилотных условиях технологии процессинга белка куриных яиц в противовес рекомбинантным аналогам, где показана такая же зависимость себестоимости от номенклатуры производства: чем большее количество наименований производится из одного сырья, тем ниже себестоимость всех производимых продуктов. В качестве примера приведены хорошо известные в фармацевтике препараты цистатина (новые антимикробные препараты) и овофлавопротеина (транспортер ряда витаминов группы В).

Ни в коей мере не следует почитать предложенные данные как попытку стать в оппозицию рекомбинантным фармтехнологиям. Это скорее попытка обратить внимание биофармацевтической промышленности на то, что не следует забывать хорошо испытанные старые технологии (многие из кото-

рых еще имеют громадный потенциал) и что не всякая новая технология является инновационной.

Учитывая, что в последние годы фирмы – производители рекомбинантных технологий достаточно охотно продают лицензии или технологии «под ключ», следует внимательно рассматривать, что покупаем, и все тщательно просчитывать. Например, 5–10 лет назад страны-потребители купили технологии производства рекомбинантного инсулина, эритропоэтина, гормона роста, интерферонов и пр. Однако еще никто не продал ни в Китай, ни в Россию технологию производства рекомбинантных противораковых антител или хотя бы фактора VIII. Анализируя рис. 5 и данные по номенклатуре производимых лицензионных рекомбинантных белков, возьмем на себя смелость утверждать, что от стран-производителей в страны – потребители технологий перетекают совсем не инновации, а высокозатратные и низкоприбыльные процессы производства фармацевтических продуктов.

В два раза замедлившийся прирост рекомбинантной фармацевтической продукции в странах – производителях технологий ни в коем случае не означает спада их активности. На рисунке представлен интегральный процесс разработки инновационных рекомбинантных технологий, производства на их основе фармпродукции и продажи низкоэффективных рекомбинантных технологий в страны-потребители – заметьте, не продуктов, а технологий (желтая линия). Что и обеспечивает интенсивный рост производства рекомбинантов суммарно в Азии, СНГ, Южной Америке и некоторых странах Северной Африки (красная линия). При этом очевидно, что Китай импортирует биотехнологии для производства продукции и последующего ее экспорта в большинство стран мира.

Что касается стран СНГ, в том числе и Украины, то единственной ценностью этих процессов пока остается накопление знаний о системе новых стандартов, подготовке и/или переучиванию персонала для современных условий производства. ■