

УДК 615.1/4

АКТИВНЫЕ СУБСТАНЦИИ ДЛЯ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВ: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

К.О. Сидоров^{1*}, А.А. Лин¹, Н.В. Марченко¹

Резюме. В настоящее время в России прослеживается тенденция по переходу отечественных производителей лекарственных средств от системы закупок химических продуктов к собственному производству активных фармацевтических субстанций. В статье проведен обзор современного состояния производства активных фармацевтических субстанций в Российской Федерации. Рассмотрены исторические вехи производства фармацевтических субстанций в Советском Союзе и положение данного рынка в настоящее время. Помимо этого, представлен обзор действующего в международной практике контроля качества активных фармацевтических субстанций и сформулировано предположение о будущем состоянии рынка закупки фармацевтических субстанций в странах с низким уровнем контрольной системы. Проведен анализ структуры и ценовых показателей российского рынка активных фармацевтических субстанций.

Ключевые слова: АФС, фармацевтические субстанции, фармацевтическая промышленность.

ACTIVE SUBSTANCES FOR DOMESTIC MANUFACTURER OF MEDICINES: PAST, PRESENT AND FUTURE

К.О. Sidorov^{1*}, A.A. Lin¹, N.V. Marchenko¹

Abstract. At present, there is a tendency in Russia to switch domestic manufacturers of drugs from the system of purchases of chemical products to own production of active pharmaceutical ingredients. The article reviews the current state of production of active pharmaceutical substances in the Russian Federation. The historical milestones in the production of pharmaceutical substances in the Soviet Union and the current situation of this market are considered. In addition, it provides an overview of the current international practices of quality control of active pharmaceutical ingredients and formulated assumption about the future state of the purchase market of API in countries with a low level of the control system. The authors analyze the structure and price indicators of the Russian API market.

Keywords: APS, pharmaceutical substances, pharmaceutical industry.

1 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

1 – St. Petersburg Chemical Pharmaceutical Academy of the Ministry of Healthcare, 14 A, Prof. Popova str., Saint-Petersburg, 197376, Russia

* адресат для переписки:

E-mail: kirill.sidorov@pharminnotech.com

Тел.: 8 (812) 499 39 00, доб. 2600

ВВЕДЕНИЕ

К началу 1980-х гг. прошлого века в СССР организационная структура и уровень производства, квалифицированный персонал, тесные контакты с учеными и специалистами в области синтеза химических веществ позволяли выпускать соответствующие мировым стандартам фармацевтические субстанции – лекарственные средства в виде действующих веществ биологического, биотехнологического, минерального или химического происхождения, обладающие фармакологической активностью, предназначенные для производства, изготовления лекарственных препаратов (ЛП) и определяющие их эффективность [1]. Отечественная фармацевтическая промышленность не только практически полностью обеспечивала активными фармацевтическими субстанциями (АФС) свои заводы по выпуску ЛП, но и экспортировала их, прежде всего в страны Совета экономической взаимопомощи. Ассортимент АФС, производимых в СССР, составлял 429

наименований, в том числе 350 – синтетических ЛС, 54 – антибиотиков и 25 – витаминов. Основное количество АФС (380) выпускалось на специализированных химико-фармацевтических заводах. В 1992 году в России производили 272 наименования АФС объемом 17,5 тыс. условных тонн [2].

Вместе с тем с начала 1990-х годов производство АФС стало резко снижаться. За период с 1992 по 2008 г. объемы производства АФС в России сократились более чем в 20 раз [3].

Перестроечный период затронул и производство АФС. Это привело к тому, что с учетом мощностей, оставшихся в странах ближнего зарубежья, были демонтированы или утратили свое значение по другим причинам мощности по выпуску 132 наименований АФС. По оценке экспертов, в 1990–2000 гг. в РФ было ликвидировано до 90% производственных мощностей по синтезу фармацевтических субстанций [4]. В начале XXI века данный тренд имел продолжение.

Только в 2002–2004 гг. были выведены производственные мощности в объеме 2,935 условных тонн АФС. В 2005 году использование мощности по производству АФС составило 22,4% от прежних масштабов производства, в том числе по витаминам – 23,9%, по антибиотикам – 5,5%, по лекарственным средствам синтетического происхождения – 26,7% [2]. Особенно тяжелое положение сложилось в сфере научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, направленных на создание и освоение производства новых высокоэффективных АФС. В этой сфере не только не произошло изменений к лучшему, а наоборот, продолжилась деградация научно-технического потенциала. Заводы по производству ЛП перешли на использование АФС, предложенных иностранными поставщиками, отдавая предпочтение продукции Китая и Индии как более дешевой и АФС из стран Европы как современным и высокоэффективным. Объем их поставок увеличивался пропорционально росту объемов выпуска ЛП. С позиции национальной безопасности страна в решении проблемы лекарственного обеспечения стала зависимой от иностранных поставщиков АФС.

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ

Опыт последних двух десятилетий свидетельствует о том, что рыночные механизмы не могут обеспечить выход из кризиса производства отечественных АФС, и, следовательно, локализация производства АФС нуждается в государственной поддержке. Международный опыт таких стран, как Индия и Китай, показал, что эффективная государственная поддержка отечественных фармацевтических производителей позволила в исторически короткие сроки (в 60–90-е годы прошлого века) не только преодолеть импортозависимость, но и стать крупным экспортером не только ЛП, но и АФС на глобальном рынке.

Решение проблем обеспечения производства ЛП субстанциями в настоящее время связывается с инновационным сценарием, предусмотренным Стратегией развития фармацевтической промышленности на период до 2020 года. Одной из целей этой стратегии [3] и принятой на ее основе федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» [7] является обеспечение на основе технологической модернизации производства отечественными предприятиями синтетического и биотехнологического сырья АФС для производства готовых лекарственных препаратов [8]. Для реализации этой цели предусматривается:

а) рассмотрение возможности установления повышенных ставок ввозных таможенных пошлин с учетом действующего уровня указанных ставок на все лекарственные препараты, фармацевтические субстанции которых вышли из-под действия патента при условии полного обеспече-

ния потребности внутреннего рынка отечественными аналогами и при уровне их качества, не уступающем импортным лекарственным средствам;

- б) рассмотрение возможности установления повышенных ставок ввозных таможенных пошлин с учетом действующего уровня указанных ставок на импортируемые субстанции, в том числе химические реактивы, структурная формула и CAS-индекс которых совпадает с фармацевтическими субстанциями, не находящимися под патентной защитой при условии полного обеспечения потребности внутреннего рынка отечественными аналогами и при уровне их качества, не уступающем импортным аналогам;
- в) внесение в нормативно-правовое регулирование в сфере обращения лекарственных средств дополнений, выравнивающих требования для отечественных и зарубежных фармпроизводителей в части порядка контроля качества субстанций; для этого предусмотреть аудит производителей импортных фармацевтических субстанций государственными экспертными организациями;
- г) разработка программы приобретения государственных прав на использование патентов на наиболее инновационные продукты и технологии с предоставлением на конкурсной основе отечественным предприятиям прав на их использование;
- е) создание эффективной схемы финансирования разработки инновационных лекарственных средств на всех ее этапах, включающей гранты, венчурное финансирование и финансирование фарминдустрией;
- ф) формирование научно-исследовательских центров и кластеров по разработке инновационных лекарственных средств. Реализация этих мероприятий по стимулированию организации производства фармацевтических субстанций на территории России в объеме, который должен обеспечить 50% выпуска ЛП в денежном выражении, включая не менее 85% по номенклатуре из списка стратегических лекарственных средств.

В условиях глобализации отечественный фармацевтический рынок тесно связан с мировым в силу высокой доли импортных ЛС на нем, к тому же возможности производства дженериков зависят от сроков истечения патентной защиты оригинальных ЛП иностранных компаний. На рисунке 1 приведены данные о тенденциях развития мирового фармацевтического рынка и прогноз его динамики на период до 2018 года.

Как следует из данных рисунка 1, в целом на мировом фармацевтическом рынке прогнозируется стабильный рост объема продаж на 3,8% ежегодно.

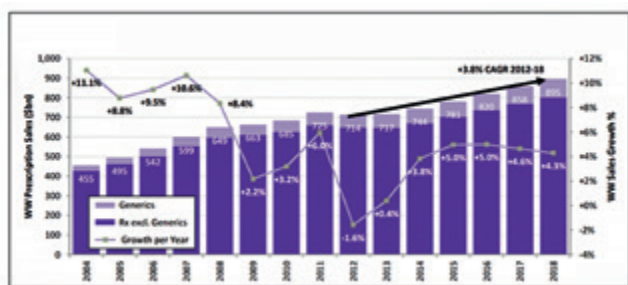


Рисунок 1. Данные об объемах продаж на мировом фармацевтическом рынке и прогноз их динамики на период до 2018 года [9]

На рисунке 2 представлены данные о мировых продажах ЛС и прогноз до 2018 года, а также объем и доля продаж препаратов, находящихся в зоне риска в связи с истечением срока патентной защиты.



Рисунок 2. Мировые продажи ЛС и прогноз до 2018 года, а также объем и доля продаж препаратов, находящихся в зоне риска в связи с истечением срока патентной защиты [9]

На рисунке 3 представлены сведения о прогнозируемых затратах на НИОКР 10 ведущих фармацевтических компаний мира. Как следует из приведенных данных, общий объем затрат на НИОКР 10 ведущих фармацевтических компаний мира составит \$ 66,5 млрд, при этом наиболее высокие среднегодовые темпы роста расходов (3%) покажут компании Novartis, Roche, GlaxoSmithKline.

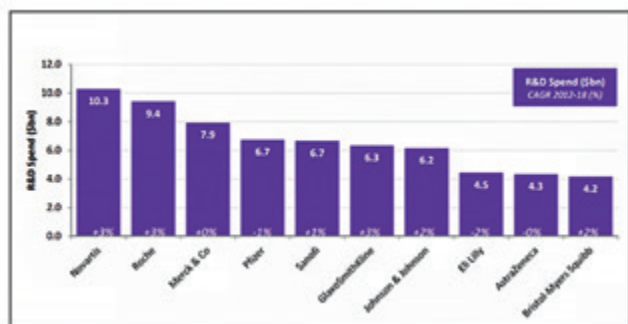


Рисунок 3. Прогноз расходов на НИОКР в сфере фармацевтики 10 ведущих фармацевтических компаний [9, 10–13]

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

Оснований для предложений по усилению контроля за качеством АФС и вспомогательных материалов было несколько. Первопричиной, очевидно, сле-

дует считать обозначившуюся в 1980-х гг. тенденцию «перетекания» производства АФС из традиционных центров лекарственной индустрии и развитой регулярной практики (Центральная и Северная Европа, США) в страны со слабой контрольно-разрешительной системой, такие как Бразилия, Мексика, Таиланд, Тайвань, Южная Корея и в особенности Индия и Китай. Нередко активные фармацевтические ингредиенты в этих странах производились в нестерильных условиях, с нарушением технологий или с неполной стадией очистки. Ситуация осложняется сложившейся практикой поставок продукции из этих стран в Европу и Северную Америку через длинные цепочки посредников в сочетании с переупаковкой или заменой оригинальной маркировки. При этом подавляющее большинство перекупщиков работают без лицензий и не подвергаются инспектированию.

Авторитетные зарубежные аналитики обеспокоены появлением на рынке химических продуктов неизвестного происхождения по очень низкой цене, но с неустановленной фармакологической активностью, которые будут использоваться для производства ЛП в качестве АФС. Это непременно создаст глобальные риски для жизни и здоровья граждан и, кроме того, сделает невозможным развитие собственного производства АФС. Чрезвычайным фактом являются АФС, ввозимые по поддельным документам, – продукция нелегального, нелицензированного производства. И все это несмотря на то, что регуляторные органы развитых стран тщательно контролируют качество ввозимых и используемых в производстве АФС.

В Евросоюзе контроль качества осуществляют не только регуляторные органы, но и потребители АФС, или фармкомпании, где налажен входной контроль сырья. Ни один препарат не будет зарегистрирован, если компания не предоставит мастер-файл АФС (Active Substance Master File, ASMF); полная информация о производстве АФС в составе регистрационного досье ЛП является обязательной, как и сертификация на соответствие требованиям Европейской фармакопеи.

В Европе процесс регистрации фармацевтической продукции регулируется правилами, описанными в Procedures for Marketing Authorisation, разработанными The European Agency for Evaluation of Medicinal Products. Агентством разработано Guidance for the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, где, в частности, указано принятое ВОЗ положение о том, что исследование биоэквивалентности воспроизведенных ЛС для внутривенного введения не проводится. В общих чертах цель оценки качества АФС регуляторным органом – установление достаточности и адекватности методов контроля, предложенных производителем, но нередко прибегают к дополнительным методам контроля. В зависимости от специфики производства может потребоваться использование дополнительных методик контроля. Однако перечисленные процедуры никоим образом не отме-

няют входной контроль качества АФС производителем ЛП, ведь именно с него в конечном итоге потребитель спросит за допущенные огрехи.

Важнейшим разрешительным механизмом к применению АФС из любой страны мира в Европе и США являются результаты инспекций производственных площадок. Например, с 2000 по 2007 годы FDA провело примерно 200 осмотров заводов в Индии и Китае, и только некоторые из них закончились положительным решением, которое с большей долей вероятности гарантировало, что АФС, приобретенные с этих площадок, имеют высокое качество.

Согласно данным, представленным Philippe André, аудитора фармацевтических предприятий в Китае, в этой стране имеется более 5000 производителей АФС. Однако этот же автор свидетельствует, что китайские предприятия чрезвычайно разные по своему устройству и важнейшим производственным факторам, прежде всего химической и микробиологической чистоте. Поэтому риск получить некачественный продукт очень велик. Даже несмотря на регулярно проводимый аудит, американские и европейские компании не имеют информации о месте производства 39% ввозимых из Китая АФС.

Различные способы контроля качества, специфичные для каждого из 5000 производителей, сомнительные тесты, не унифицированная система контрольных величин (в том числе по сторонним примесям) и учета результатов крайне негативно сказываются на качестве АФС. Правилами GMP, в частности в Китае, часто игнорируется факт «ненадлежащего» производства как исходных компонентов АФС (raw material), так и самих АФС; основной акцент сделан на конечных стадиях изготовления АФС (фасовка) или собственно производстве ЛС. Обеспокоенность вызывает также тот факт, что из-за возможности приобретения АФС по предельно низкой цене фармкомпании закупают их у нелегализованных производителей (в Китае это производители, работающие без разрешения Chinese State Food and Drug Administration, SFDA). А итог такой работы – скандал с неочищенным гепарином, вызвавшим смерть нескольких десятков пациентов в США [14].

По данным того же Philippe André, только 70% европейских комиссий, проводящих аудит китайских производителей АФС, выдают положительное решение; но стоит добавить комментарий, что инспектора заведомо посещают только «надежные» заводы и фабрики. Тем не менее уже примечателен тот факт, что разрешение к применению АФС из любой страны мира в Европе и США базируется на результатах инспекций производственных площадок, а это сильный удар по фальсификату.

Обычная система для рынка АФС – это цепочка перекупщиков и посредников; часто представляется затруднительным установить изготовителя, ответственность его производства национальным или

международным стандартам; решающим фактором по-прежнему остается цена. Аналитики предсказывают, что, если заставить китайских и индийских производителей АФС работать по стандартам надлежащей производственной практики (GMP), цена на АФС возрастет. С другой стороны, нечестных производителей ЛП будет снабжать «черный рынок», но выборочный контроль со стороны регулирующих органов всегда будет пресекать попытки вывести на рынок фальсификат.

РЫНОК АФС В РОССИИ

В настоящее время российская фармацевтическая промышленность использует около 8 тыс. условных тонн АФС в год, из которых около 1,7–1,9 тыс. условных тонн производят российские предприятия. Промышленный выпуск фармацевтических субстанций осуществляют менее 20 предприятий по достаточно ограниченному перечню субстанций [4]. Доля высокотехнологичных АФС (более 6 стадий синтеза) составляет 35% (в том числе 15%, произведенных в РФ) в количественном выражении и 34% (в том числе 5%, произведенных в РФ) в денежном, а доля биотехнологических – 39% в денежном выражении, из которых в РФ производится всего 2%. Образующийся дефицит закрывается импортом АФС, при этом основными странами, из которых происходят поставки на российский рынок, являются Китай и Индия (суммарно около 70% от всего импорта АФС в 2007 году) [3]. Рынок АФС превратился в самый импортозависимый сегмент российского фармацевтического рынка. По разным оценкам, доля отечественных АФС на нем составляет от 8% до 18%, в то время как в коммерческом розничном секторе доля отечественных ЛП составляет 24,0%, соответствующая доля в секторе государственных закупок – 15%, в госпитальном секторе – 30,0%, в секторе льготного лекарственного обеспечения – 13,0% [5]. Критическая зависимость отечественного производства ЛП от импорта АФС может рассматриваться как проблема национальной безопасности. В Указе Президента РФ от 31.12.2015 года № 683 «О стратегии национальной безопасности РФ» подчеркивается, что необходимо «создание условий для развития фармацевтической отрасли, преодоления ее сырьевой и технологической зависимости от зарубежных поставщиков, а также доступность качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств» [6].

В таблице 1 представлены данные об объемах отечественного производства ЛП и АФС и их долях на российском фармацевтическом рынке

Из данных, приведенных в таблице 1, следует, что доля российских производителей ЛП в 2014 году составляла всего 25%, а доля российского производства АФС – 15%.

На рисунке 4 представлена структура рынка АФС в РФ.

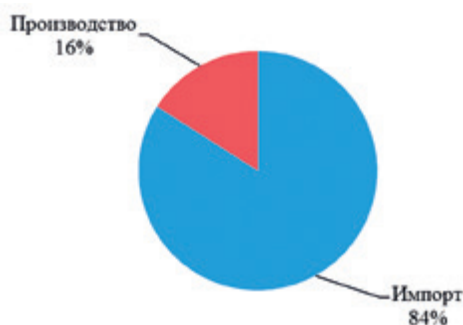


Рисунок 4. Структура рынка АФС в РФ [3]

Таблица 1.

Объемы отечественного производства ЛП и АФС в 2014 г.

Лекарственные препараты	Общий объем рынка, млрд руб.	919
	Объем производства препаратов, выпускаемых российскими производителями, млрд руб.	185
	Доля российских производителей, %	25,2
Фармацевтические субстанции	Общий объем рынка, млрд руб.	77,5
	Объем производства субстанций, выпускаемых российскими производителями, млрд руб.	10,2
	Доля российских производителей, %	16

Примечание: данные Минпромторга России.

В ценовых показателях весь рынок АФС в Российской Федерации оценивается приблизительно в 77,5 млрд руб., что составляет 8,4% от объема российского фармрынка в ценах конечного потребления. При этом на долю ввозимых АФС приходится 65 млрд руб. Импорт в Россию представлен 343 наименованиями АФС. Таким образом, в настоящее время рынок АФС представлен более чем на 80% импортными производителями (по некоторым оценкам, более 90%), что позволяет проводить анализ зависимости макроэкономического эффекта от поддержки отечественных производителей ЛС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенного анализа мирового фармацевтического рынка, в том числе рынка АФС, установлено, что в целом на мировом фармацевтическом рынке прогнозируется стабильный рост объема продаж на 3,8% ежегодно. Анализ объемов продаж ЛС на мировом фармацевтическом рынке со сроком истечения патентной защиты 1 год показывает возможности по выводу на рынок новых дженериковых препаратов отечественными производителями. Доли продаж ЛС с истекающим сроком патентной защиты, по прогнозу,

в 2017 году составят 3% от общего объема продаж, в 2018 – 4%.

Общий объем затрат на НИОКР 10 ведущих фармацевтических компаний мира составит \$ 66,5 млрд, при этом наиболее высокие среднегодовые темпы роста расходов (3%) покажут компании Novartis, Roche, GlaxoSmithKline.

Главной причиной усиления контроля за качеством АФС и вспомогательных материалов следует считать обозначившуюся в 1980-х гг. тенденцию «перетекания» производства АФС из традиционных центров лекарственной индустрии и развитой регулярной практики (Центральная и Северная Европа, США) в страны со слабой контрольно-разрешительной системой, такие как Бразилия, Мексика, Таиланд, Тайвань, Южная Корея и в особенности Индия и Китай. Последовательное введение правил GMP в Индии и Китае должно привести к увеличению цен на экспортируемые ими АФС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 12.03.2014).
2. С. Романова, В. Захарова, Д. Журов. Надежда умирает последней // Ремедиум. 2006. № 3(109). С. 56–64.
3. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года: приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 23.10.2009 г. № 956.
4. Современное состояние и перспективы развития российской фармацевтической промышленности / Государственная корпорация «Банк развития и внешнеэкономической деятельности (Внешэкономбанк)». URL: <http://www.veb.ru/common/upload/files/veb/analytics/fld/20120816pharma.pdf> (дата обращения 14.11.2014).
5. А.А. Лин, Д.М. Слепнев, М.С. Румянцева. Тотальная импортозависимость фармацевтического рынка – угроза национальной безопасности России // Экономическое возрождение России. 2014. № 1(39). С. 141–149.
6. Указ Президента РФ от 31.12.2015 года № 683 «О стратегии национальной безопасности РФ».
7. Федеральная целевая программа «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу: постановление Правительства Российской Федерации от 17 февраля 2011г. № 91.
8. И.А. Наркевич, А.А. Сёмин, Н.С. Карташова, А.А. Теслев. Сорбционно-хроматографические и мембранные пилотные и промышленные технологии выделения и очистки АФС из сырья растительного и животного происхождения // Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50. № 10. С. 54–60.
9. World Preview 2013 out look to 2018 By Evaluate Pharma. URL: <http://wenku.baidu.com/view/847eeae1ce2f0066f53322b3.html> (дата обращения 14.11.2014).
10. Продукция компании Pfizer. URL: <https://www.pfizer.ru/products> (дата обращения 24.11.2014).
11. Novartis Products. URL: <http://www.novartis.com/products/index.shtml> (дата обращения 24.11.2014).
12. Johnson & Johnson. Our Products. URL: <http://www.jnj.com/healthcare-products> (дата обращения 24.11.2014).
13. Merck Products. URL: <http://www.merck.com/product/home.html> (дата обращения 24.11.2014).
14. H. Gardiner. U.S. Identifies Tainted Heparin in 11 Countries // The New York Time. 2008. URL: http://www.nytimes.com/2008/04/22/health/policy/22fda.html?_r=1& (дата обращения 14.11.2014).