

# Передача биотехнологий в Россию – исследователи и производители в области биофармации стремятся к международному сотрудничеству



■ **Михаэль Вернер**, региональный директор по России и СНГ Glatt Ingenieurtechnik GmbH (г. Веймар, Германия); michael.werner@glatt.com



■ **Дирк Штайнхойзер**, инженер-технолог и менеджер по сбыту группы биотехнологий Glatt Ingenieurtechnik GmbH (г. Дрезден, Германия); dirk.steinhaeuser@glatt.com



■ **Елена Береснева**, координатор по проектам фармацевтики, биотехнологий, производства пищевых продуктов, кормов и продуктов тонких химических технологий (московский офис Glatt); e.beresneva@glatt-moskau.com

**Специалисты по биотехнологиям компании Glatt Ingenieurtechnik – ваш опытный партнер по передаче технологий**

## Биотехнология и импортозамещение в России

Во всем мире в настоящее время идет активное развитие и внедрение биотехнологий. Вот уже несколько десятилетий биотехнологии активно используются в фармацевтических исследованиях и производстве при разработке новых активных субстанций и лекарственных средств. Новейшие разработки в области генной инженерии стимулируют эти инновации. То же самое относится и к разработке препаратов-аналогов – так называемых биосимиляров.

Разумеется, фармацевтическая отрасль в России уделяет огромное внимание вопросам биотехнологии. В прошлом биотехнология в основном являлась предметом научных исследований. Но сегодня, на фоне растущего интереса к развитию российского фармацевтического производства и импортозамещения усиливается потребность в новых оригинальных продуктах и биосимилярах. Разумеется, поиск технологий для их производства ведется в первую очередь на отечественном рынке. Однако для многих интересных и востребованных продуктов необходимы международные лицензии, которые можно получить не

только у известных производителей фармацевтических препаратов, но и у исследовательских компаний, а также центров НИ-ОКР, работающих на договорной основе (Contract Research Organisations – CRO). Наибольшей популярностью здесь пользуются поставщики технологий из США и ЕС. В качестве альтернативы также рассматриваются компании из Сингапура, Южной Кореи, Израиля, Китая или Индии.

## Трудности передачи технологий

На первый взгляд можно решить, что передача биотехнологий не представляет проблемы. Казалось бы, требуется лишь приобрести необходимые технологии и оборудование для них. Установить его в новом месте и можно приступать к производству! К сожалению, это не так. Те методы, которые хорошо работают для готовых лекарственных форм, не так просто использовать в производстве активных фармацевтических субстанций (как химического, так и биотехнологического происхождения). Производство АФС требует сложных производственных условий с целым рядом реакций и превращений, определяемых соответствующей

технологией. В технологических процессах получения биологических АФС для выработки инсулина, вакцин или антител, кроме того, используются живые организмы. Уже правильный выбор биологического штамма или клеточной культуры является определяющим для эффективности всего процесса производства биологических АФС. Микроорганизмам необходимо создавать оптимальные условия, для чего требуются сложные технологии и оборудование. Это относится и к ферментации в биореакторах (Up Stream Process – USP) и к последующим стадиям очистки (Down Stream Process – DSP). Нельзя забывать и о юридических аспектах – соблюдении патентного законодательства и получении разрешений на использование производимого лекарственного средства. Важно также соблюдать Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (GMP). Профессиональное проектирование производственного оборудования также является необходимой предпосылкой эффективности производства и отсутствия проблем при оформлении разрешительной документации на новые АФС и лекарственные препараты. Не меньшую важность имеет и обучение

производственного персонала – ведь даже самая подробная документация не позволяет полностью передать весь многолетний практический опыт предприятия, передающего технологию.

Подробное и тщательное решение всех этих сложных вопросов на новых (нередко географически удаленных) предприятиях с учетом культурных особенностей другой страны и условий ее рынка – трудная задача для всех участников проекта. И специалисты в области биотехнологии компании Glatt Ingenieurtechnik хорошо знакомы с этой проблематикой. Мы успешно реализовали множество проектов по передаче биотехнологий в различные регионы мира.

## Цель – точно и правильно выбрать продукт и технологию его производства

На начальном этапе проекта задачей производителя является определение назначения и свойств предполагаемого к выпуску продукта. Исходя из полученных результатов, он решает, могут ли быть использованы или усовершенствованы уже имеющиеся технологии. Если нет, то необходимо определить наличие новых технологий для целевого сегмента рынка. Наши специалисты-технологи во всех подробностях знакомы с условиями рынка биотехнологии и подберут для вас требуемые технологии, оценят их по различным критериям, проведут их сравнение и предложат вам квалифицированные проектные решения.

В ходе анализа необходимо, в частности, определить наличие стабильного высокоэффективного микроорганизма или клеточной культуры с заданными свойствами, а также оценить масштаб биотехнологического производства. Используется ли технология до настоящего времени только в лабораторных условиях, существует ли опытно-промышленное оборудование или же данная технология уже работает в промышленном масштабе? Все эти вопросы в существенной мере влияют на оценку инвестиционных рисков и на сроки реализации проекта в целом. К прочим оценочным критериям относятся соблюдение патентных прав, необходимость приобретения лицензий, потребность в материалах, а также эффектив-



© Jufphar Gulf Pharmaceuticals

ность производства и использования сырья. Важно также получить гарантии владельца лицензии в отношении важнейших параметров его технологии, например, выхода готового продукта и степени его чистоты.

За выбором кандидатов для сотрудничества, производимого в рамках сопоставления технологий, следуют переговоры об основных условиях соглашения о передаче технологии. Наряду с максимально точным описанием технологического процесса в составе лицензионной документации должны входить наглядные схемы, характеристики качества, а также примерные стандартные производственные процедуры (SOP) для используемого оборудования. Важную роль также играет оценка перспектив получения необходимых разрешений от местных нормативно-регулирующих органов на использование активных биологических субстанций и производство готовых лекарственных препаратов. Здесь может потребоваться консультация со специалистами по взаимодействию с нормативно-регулирующими организациями. В Российской Федерации необходимо согласование с Департаментом регулирования обращения лекарственных средств Министерства здравоохранения. После подписания соглашения о передаче технологии или лицензионного соглашения лицензиар предоставляет исходную информацию, необходимую для составления плана реализации проекта.

## Инжиниринг как связующее звено между лицензиаром и лицензиатом

Чаще всего передача технологии осуществляется известному фармацевтическому предприятию, имеющему собственные производственные стандарты и требования. В этом случае лицензиату легко и быстро сформулировать общие требования – например: «все наши производственные стандарты должны соблюдаться наравне с фирменными стандартами лицензиара». Однако, как раз при добросовестной реализации этих требований проектировщиком зачастую появляются «гибридные решения» с ограниченной совместимостью, затрудняющие разработку простого и ясного проекта. Поэтому важной задачей проектировщика является согласование параметров передаваемой технологии и конечного продукта с требованиями организации, приобретающей лицензию уже на этапе подготовки технического задания. Наш опыт говорит о том, что оптимальное решение для уже сложившихся производств химических АФС зачастую состоит в расширении этих производств с учетом конкретных биотехнологических стандартов. В частности, это касается выбора материалов, классов труб, типов шлангов и соединений, а также соблюдения гигиенических требований и принципов выполнения измерений и анализов.



В одном проекте в Средней Азии речь шла, например, о составлении рецептуры, розливе и завершающей обработке ряда стерильных биосимиляров. В ходе этого проекта немецкая компания, осуществляющая передачу технологий, использовала собственные производственные требования, а также стандартные производственные процедуры, разработанные для аналогичного предприятия в Индии, которому она передала технологию незадолго до этого. До начала проектирования было проведено сопоставление передаваемой технологии и стандартных производственных процедур предприятия, которому передавалась технология. В результате было разработано согласованное техническое задание, где был успешно учтен опыт предыдущей передачи технологии в Индию.

**Международное сотрудничество как дополнение к технологиям и профессионализму**

На стадии разработки проектного решения закладываются технологические и инженерно-технические основы проекта. Если задача включает в себя постепенное наращивание мощности передаваемой технологии, может потребоваться изготовление опытных

серий изделий на оборудовании различных производителей. В одном из осуществляемых нами проектов наши технологи с этой целью отобрали пробы ферментационных растворов и использовали их для оценки характеристик оборудования для сепарации и очистки предварительно отобранных изготовителей оборудования в Европе. Испытания, продолжавшиеся несколько недель, потребовали дополнительных затрат, однако позволили получить данные, необходимые для разработки проектного решения.

Уже на стадии выработки проектного решения выполняется анализ требований GMP применительно к разработке технологического процесса, определению технологических зон и планировке оборудования с учетом местных требований. Так, например, в Российской Федерации помимо классификации чистых помещений и зон действия вентиляционного оборудования требуется также определение категории помещений по пожарной опасности.

С самого начала проекта необходимо тесное сотрудничество между лицензиаром, предприятием, осуществляющим проектирование и будущим получателем (пользователем) технологии. С этой целью проводятся проектные совещания с участием представителей

сторон. В ходе проекта для компании JULPHAR Gulf Pharmaceutical Industries (ОАЭ), которой передавалась технология одной из компаний США, такие совещания проводились в инженеринговом бюро в Германии. В дальнейшем, после первых личных контактов, можно проводить регулярные видеоконференции, что способствует снижению расходов и большей оперативности сотрудничества.

**Подготовка персонала ускоряет и облегчает выход на рынок**

Современное фармацевтическое производство испытывает постоянное давление цен – в первую очередь, со стороны индийских компаний, предлагающих рынку недорогие биосимиляры. Поэтому хороший проект отличаются не только высококлассные технологические решения, но и приемлемая с точки зрения затрат их реализация в конкретном регионе. Важным средством снижения затрат является также привлечение высококвалифицированных местных проектировщиков и поставщиков. Приобретение компонентов оборудования в странах с низкими издержками производства должно рассматриваться не в ходе осуществления проекта, а уже при предварительном отборе поставщиков оборудования. Законодательство Российской Федерации требует получения от изготовителей оборудования необходимых сертификатов соответствия и другой документации, требуемой для оформления импорта и прохождения таможенных процедур. Также следует учитывать необходимость получения разрешения на экспорт или наличие экспортных ограничений в странах-изготовителях оборудования.

Еще одним важным экономическим фактором является оперативность вывода продукта на рынок, что нередко в явной форме закрепляется как одна из целей проекта. Для хорошо организованного и эффективного управления на всех стадиях проекта требуется централизованная система управления данными. Особого внимания требует организация согласованной работы частей производственной линии. Поэтому важным аспектом является технологическое обеспечение и контроль поставщиков в ходе рабочего

проектирования и изготовления оборудования, включая выполнение контроля на местах.

Заблаговременная организация полноценного обучения персонала позволяет избежать задержек при вводе оборудования в эксплуатацию. Это предполагает своевременный подбор ключевого персонала, что нередко является неожиданным условием для заказчика. Обычной практикой является привлечение операторов к заводским приемочным испытаниям, а также приемо-сдаточным испытаниям на объекте заказчика. При передаче технологий, предусматривающих в дальнейшем наращивание производственных мощностей, обучение следует начинать еще раньше и проводить его по еще более обширной программе. Специалисты по биотехнологиям рекомендуют проводить обучение ключевого персонала заказчика с участием специалистов компании, передающей технологию, а также подрядчика по проектированию. Так, например, ключевой эксплуатационный персонал по одному из проектов, осуществляемому в Саудовской Аравии, в течение нескольких недель проходил обучение на опытно-промышленном оборудовании лицензиара в Европе. Программа обучения предусматривает участие в заводских приемочных испытаниях, приемо-сдаточных испытаниях на объекте заказчика, вводе в эксплуатацию, а также аттестации оборудования в построенном состоянии (IQ) и оснащенном состоянии (OQ). Затем прошедший обучение ключевой персонал передает полученные знания своим коллегам по предприятию. Таким образом, поэтапно осуществляется обучение всего персонала заказчика.

Важность быстрого вывода продукции на рынок можно проиллюстрировать следующим примером: в рамках одного проекта по передаче биотехнологии, аттестация IQ и OQ была ускорена на несколько недель за счет введения круглосуточного графика работы без выходных. В другом проекте заказчик установил значительные премии за досрочное достижение контрольных точек проекта. Эта премия позволила на индивидуальной основе поощрить членов коллектива в случае досрочного завершения работ – разумеется, при условии соблюдения требований к качеству и соблюдению техники безопасности.

**Передача биотехнологий предъявляет высокие требования к проектированию – и здесь компания Glatt является надежным партнером**

Рынок биотехнологий стабильно растет и расширяется по всему миру. Однако правильный выбор биоматериалов или технологий производства определенных продуктов, предназначенных для конкретных рынков, сопряжен со значительными рисками, особенно для представителей отраслей, изначально не связанных с биотехнологиями. Снизить эти риски до разумного предела позволяет сотрудничество с экспертами инженеринговых предприятий, имеющих опыт в области биотехнологий.

Комплексное проектирование биотехнологического производственного оборудования требует высокой квалификации инженеров-проектировщиков различной специализации. Помимо глубокого знания фармацевтического производства, требований GMP и производственной гигиены, от специалистов в области биотехнологии, инженеров-технологов и опытных проект-менеджеров требуется умение согласовать различные смежные аспекты производства.

При реализации проектов по передаче биотехнологий необходимо конструктивное сотрудничество лицензиара, лицензиата и проектировщика на всех этапах, начиная с согласования технического задания на проект и вплоть до ввода объекта в эксплуатацию, обучения персонала и проведения аттестации/валидации производства. Проектировщик здесь играет роль посредника между лицензиаром и лицензиатом, обеспечивающим их взаимодействие.

Помимо лицензионных платежей (если они применяются) существенными компонентами затрат являются стоимость оборудования и работ по реализации проекта. Сократить эти затраты позволяет привлечение местных проектировщиков и изготовителей оборудования. Использование централизованной системы управления проектом позволяет точно выдержать его график.

Компания Glatt Ingenieurtechnik GmbH является подразделением Группы Glatt, отвечающим за проектирование комплексных производственных линий. Ее главный офис

расположен в Веймаре (Германия); предприятие насчитывает свыше 220 сотрудников и располагает, наряду с другими региональными подразделениями, собственным представительством в Москве.

Компания Glatt Ingenieurtechnik располагает группой специалистов в области биотехнологии, обладающих высокой квалификацией и опытом реализации комплексных международных проектов, включающих все стадии передачи технологий.

Группа Glatt владеет производственными предприятиями по изготовлению оборудования не только в Германии, Швейцарии, США, но и в Восточной Европе. Наши заводы в городах Градец-Кралове (Чехия) и Пуна (Индия) выпускают недорогое, но отвечающее западноевропейским стандартам оборудование из нержавеющей стали и резервуары для фармацевтической отрасли для региональных рынков.

В качестве поставщика услуг по инженерингу Glatt Ingenieurtechnik действует независимо от портфеля заказов группы компаний Glatt. В качестве независимого проектировщика мы учитываем задачи наших заказчиков и соблюдаем высокие международные стандарты качества, используемые в фармацевтической промышленности.

**Группа биотехнологий Glatt-Bio-Team**

С 1-го января 2016 года наша группа специалистов в области биотехнологий работает в новом специализированном филиале Glatt Ingenieurtechnik GmbH в Дрездене. В группе заняты 15 высококвалифицированных специалистов в области биотехнологии и инженеров-технологов, обладающих многолетним опытом проектирования фармацевтического и биотехнологического оборудования в Германии и за рубежом. Большинство сотрудников группы до 2015 г. работали у других региональных производителей оборудования, где приобрели обширный опыт реализации проектов в Восточной Европе, России, Средней Азии и на Ближнем Востоке.



www.glatt.ru