Фармацевтическое производство изнутри, или Достижения науки в одной таблетке

Что знают о фармацевтическом производстве люди, не связанные с ним напрямую? Вероятно, даже врачи представляют процесс производства довольно приблизительно. В то же время с работой врачей качество продукции фармацевтических предприятий связано очень плотно. И, конечно, никто из врачей не заинтересован в снижении эффективности лечения по причине низкого качества лекарственных препаратов.
Есть несколько путей, помогающих уточнить качество препаратов. Один из них - составить представление о конкретном производителе, его подходах к производству, способах контроля качества. Этот путь - рассказать о себе медицинской общественности - выбрала фармацевтическая компания ЗАО «Канонфарма продакшн», пригласив к себе на производство экспертов здравоохранения и представителей СМИ. Экскурсия проводилась по лабораториям и производственным цехам.

ЗАО «КАНОНФАРМА ПРОДАКШН». ЦИФРЫ

- 1998 – год основания компании
- Более 300 препаратов в ассортименте, более 150 – в разработке или на регистрации
- Производит до 2,5 млрд таблеток, более 200 млн капсул и 20 млн саше в год
- В штате более 800 сотрудников, из них 120 специалистов в области контроля качества, 20 – в области обеспечения качества (почти 1/5 часть); многие сотрудники работают в компании со времени ее основания
- Лаборатории оснащены более чем 200 единицами современного лабораторного оборудования, включая 19 хроматографов, позволяющих поддерживать круглосуточный мониторинг за состоянием производства и выпускаемой продукции

Оценка бизнеса:

- Входит в топ-20 отечественных производителей лекарств
- Входит в топ-5 компаний по темпам прироста по итогам 2020 г.
- Forbes включил компанию ЗАО «Канонфарма продакшн» в топ-10 частных фармацевтических компаний
- В бюджетном сегменте по объемам госпитальных продаж в 2020 г. заняла второе место среди российских производителей
- Среднегодовой темп прироста продаж 2015–2020 гг. составляет 32%
- ЗАО «Канонфарма продакшн» – организация, оказывающая существенное влияние на отрасли промышленности и торговли (приказ Минпромторга России №2607 от 3 сентября 2015 г.)

ЗНАЕТЕ ЛИ ВЫ, ЧТО...

- Лаборатория – наиболее затратная часть современного фармацевтического производства
- В таблетке могут быть лишь единичные проценты активного вещества, остальное – неактивный наполнитель
- Стоимость одного прибора для лаборатории может быть сопоставима со стоимостью автомобиля или квартиры
- Бывает выделенное производство под конкретный препарат, бывает производство, на котором 1 линия может изготавливать несколько препаратов, после каждого из них выполняется полная чистка оборудования
- Контроль чистоты оборудования производится смывом с площади 10×10 см, а разрешенное количество присутствия химических соединений – не более 0,00001 мг, что на современном производстве контролируется точными приборами
- Производители препаратов заинтересованы в удлинении сроков годности собственной продукции, поэтому ответственные производители проводят системную работу по контролю по программе изучения стабильности, в ходе которой с определенной периодичностью проверяются все показатели продукции, в том числе за пределами срока годности препаратов. Поэтому сроки годности, указанные на упаковках, следует считать действительно финальными

ЧТО ЕЩЕ МОЖНО БЫЛО УЗНАТЬ НА ЭКСКУРСИИ? Компания ЗАО «Канонфарма продакшн» позиционирует себя как производителя качественных социально значимых и наиболее востребованных препаратов, доступных по цене. ЗАО «Канонфарма продакшн» – производство полного цикла, оснащенное высокотехнологичным оборудованием и спроектированное в соответствии с международными нормами организации производства и контроля качества лекарственных средств. Собственный исследовательский центр компании занимается разработкой препаратов в соответствии с картиной заболеваемости в России и тенденциями в терапии. Интересно, что у многих выпускаемых препаратов нет отечественных аналогов. При этом ЗАО «Канонфарма продакшн» – генерическая компания, но часть препаратов имеет оригинальный состав и отличается от оригинальных формой выпуска и методом доставки, как например, препарат Депренорм ОД (триметазидин).

ПОСТАВЩИКИ СУБСТАНЦИЙ. Закупки производятся только у одобренных Минпромторгом России поставщиков, у них проводятся аудиты как представителями госструктур, так и компаниями – приобретателями активных субстанций. ЗАО «Канонфарма продакшн» также проводит аудиты площадок поставщиков. Субстанции закупаются в России, Китае, Израиле, европейских странах (Испании, Италии, Швейцарии, Германии, Франции). По мнению сотрудников компании ЗАО «Канонфарма продакшн», в частности директора по качеству компании ЗАО «Канонфарма продакшн» Татьяны Васильевны Павловой, вопрос не в стране происхождения, а в качестве производящей площадки и самой субстанции. Также компания использует только сертифицированные цепочки поставок (поставщик + промежуточный склад + транспорт + соблюдаемая холодовая цепь).

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА. Предприятие прошло сертификацию GMP. В ходе экскурсии создалось впечатление, что контролю качества уделяется максимальное внимание: по нескольку раз контролируется каждый из этапов производства, а затем осуществляется контроль результатов собственного контроля. Процессы проверок проводятся на высокоточном современном оборудовании и руками опытных специалистов. Каждая серия субстанции обследуется минимум 3–4 раза (входной контроль), проверяются все ингредиенты – не только активные фармакологические субстанции, но и вспомогательные вещества, и только одобренное сырье выдается на производство. В соответствии с требованиями GMP идет дополнительная идентификация каждого тарного[1] места, исключающая случайную замену одной тары субстанции другой (субстанции за редким исключением очень похожи между собой). После каждой стадии производства вновь идет лабораторная проверка (после перемешивания субстанции с наполнителем, а затем и в процессе придания препарату финального вида – таблетирования, покрытия таблетки оболочкой, заполнения капсул и саше, а также стадий фасовки). На каждом этапе производства происходят проверки по самым разным параметрам, исключающим, например, попадание в капсулу неправильного содержимого или в блистер – меньшего количества таблеток или смазанный QR-код на упаковке. Более того, проверяется даже качество упаковки – бумаги и картона, визуально и в лаборатории.

ЛАБОРАТОРИИ. На предприятии работают две крупные лаборатории – контрольно-аналитическая и клинико-биологическая. Помимо рутинных исследований в лабораториях идет апробация новых аналитических методик, что необходимо в связи с появлением новых методов контроля, изменением законодательства, введением новой фармакопеи. Внутри каждой лаборатории обязателен мониторинг собственной работы – проверка того, насколько достоверны результаты тестов.

Вывод автора этого материала заключается в том, что современная таблетка имеет мало общего с таблеткой, произведенной лично аптекарем даже в не столь отдаленном прошлом. Таблетка лекарственного препарата нашего времени, произведенная надежной фармкомпанией, – это выверенный до долей миллиграмма современный продукт, содержимое которого не имеет ничего лишнего и несет только то, что предписано в соответствии с доказательной базой активного вещества и в международных стандартах.

По завершении экскурсии ее участники дали нашему журналу небольшие интервью. Предлагаем их вашему вниманию.

[1]От слова «тара», в ней транспортируются субстанции.

Блиц-интервью с доктором медицинских наук, профессором кафедры фтизиатрии и пульмонологии, генеральным секретарем Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), главным внештатным специалистом-пульмонологом Минздрава России по Центральному федеральному округу **Андреем Георгиевичем Малявиным**

– Каковы Ваши впечатления от экскурсии?

– Хорошие. В то же время для специалистов здравоохранения важны данные об источниках сырья, об этом мы сегодня получили уточняющую информацию. Само же производство соответствует стандартам GMP, претензий к увиденному никаких нет.

– У меня создалось впечатление, что «Канонфарма» взаимодействует с РНМОТ. Так ли это?

– Это сотрудничество только началось, но есть планы на будущее.

– Можно ли сказать, что взаимодействие профессионального сообщества и фармпроизводителей положительно сказывается на рутинной медицинской практике?

– Конечно.

Блиц-интервью с доктором медицинских наук, профессором, профессором кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России **Татьяной Владимировной Адашевой**

– Татьяна Владимировна, был ли у Вас опыт посещения заводов других производителей лекарственных препаратов? Какие у Вас впечатления сложились от посещения производства компании «Канонфарма»?

– Да, у меня был опыт посещения производств оригинальных компаний, в том числе выпускающих прежде всего кардиологические препараты. В данном случае трудно сравнивать, потому что на заводе компании «Канонфарма» нет собственного производства субстанций. В то же время предприятие соответствует всем стандартам GMP, выстроена великолепная система контроля качества и поставляемых субстанций, и препаратов в процессе фасовки и упаковки. После осмотра структуры завода, процесса производства, лаборатории контроля качества возникает уверенность в том, что выпускаемые этой фармкомпанией препараты произведены по всем стандартам и они высокоэффективны.

Очень приятно, что у нас есть такие отечественные заводы, которые хоть и не производят сами субстанции (они поступают из-за рубежа), но соответствуют всем предъявляемым к ним требованиям. Я думаю, что у нас в стране производств с таким ответственным подходом будет становиться все больше.

– Что, на Ваш взгляд, важно при выборе между оригинальным и воспроизведенным препаратом?

– Когда мы используем генерические препараты, нас всегда интересует, проведены ли исследования по биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности. Можно привести пример из практики. Кардиологи, терапевты активно назначают препарат триметазидин при ишемической болезни сердца. «Канонфарма» выпускает генерический триметазидин под торговым названием Депренорм. С данным препаратом действительно были проведены исследования как по биоэквивалентности, так и терапевтической эквивалентности (КАРДИОКАНОН). По результатам этих исследований был сделан вывод о том, что Депренорм сопоставим, биоэквивалентен и терапевтически эквивалентен оригинальному препарату. Наличие таких исследований работает в пользу выбора генерического препарата данного производителя, потому что исследования по биоэквивалентности и терапевтической эквивалентности, к сожалению, проводятся не для всех генериков и не всеми фармкомпаниями.

Блиц-интервью с кандидатом медицинских наук, доцентом кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, клиническим фармакологом **Антоном Павловичем Переверзевым**

– Антон Павлович, пожалуйста, прокомментируйте увиденное.

– Основное впечатление – радость от того, что российский производитель может обеспечить столь высокий контроль качества продукции на всех этапах производства и выпускать действительно хорошие препараты.

– Вы были на каких-то других производствах, у Вас есть с чем сравнивать?

– Да, я был на других производствах, в том числе за рубежом, и впечатлен увиденным здесь. Очень подкупает, что производитель открыт, ему нечего скрывать, он открыто демонстрирует и оборудование, и методы, обеспе-

чивающие на выходе лекарственные препараты высокого качества.

– **Во время экскурсии прозвучал термин «диверсифицирующий портфель препаратов». Поясните, пожалуйста, что имеется в виду?**

– В портфеле компании «Канонфарма» более 300 наименований лекарственных препаратов, они составляют сбалансированный портфель, в котором есть несколько терапевтических направлений: кардиология, неврология, эндокринология, препараты безрецептурного отпуска и ряд других. Это очень хорошо, поскольку позволяет обеспечить потребности как специалистов здравоохранения, так и пациентов. Сейчас врачи проводят терапию в соответствии с клиническими рекомендациями, и, согласно этому, препараты, которые присутствуют в клинических рекомендациях, входят в портфель компании «Канонфарма» и могут быть назначены пациентам. Более того, такой широкий портфель позволяет обеспечить комплексный подход к терапии полиморбидного пациента препаратами одного производителя, выпускающего лекарства высокого качества. Это удобно всем – специалистам здравоохранения и пациентам.

– **Антон Павлович, как клинический фармаколог поясните, пожалуйста, ситуацию с разной суточной дозировкой триметазидина разных производителей (70 и 80 мг/сут).**

– В данном казусе нет никакой интриги. Был проведен анализ клинических исследований, в которых участвовал триметазидин. Его результаты показали, что стандартной терапевтической дозой триметазидина, применявшейся в клинических исследованиях, была 70 мг/сут. Таким образом, при наличии модифицированной лекарственной формы, поддерживающей постоянную концентрацию препарата в крови в течение суток, однократного введения триметазидина в суточной дозе 70 мг более чем достаточно для обеспечения оптимального антиангинального эффекта у подавляющего большинства пациентов.

Если мы говорим про Депренорм ОД (т.е. 1 раз в день) – это как раз и есть триметазидин в модифицированной лекарственной форме, которая позволяет поддерживать оптимальную концентрацию препарата в крови в течение 24 ч, обеспечивая постоянство эффекта, профилактику недостаточной эффективности, а также безопасность пациентов с ишемической болезнью сердца. Интересно, что модифицированную лекарственную форму ОД для однократного применения в течение суток вывела на рынок сначала генерическая компания «Канонфарма», и уже следом появился оригинальный препарат с режимом применения 1 раз в сутки.

Применение препарата однократно в сутки действительно очень удобно, так как, во-первых, это повышает приверженность пациентов лечению (комплаенс), а во-вторых – способствует профилактике потенциальных нежелательных реакций (НР), ведь есть НР типа А, которые зависят от дозы препарата и его концентрации в крови.

Таким образом, за счет того, что доза триметазидина в препарате Депренорм ОД 70 мг, т.е. чуть ниже, чем в оригинальном триметазидине с модифицированной лекарственной формой (80 мг), и она постоянная в течение суток, можно ожидать, что и риски развития НР у тех, кто принимает 70 мг, будут ниже, чем риски у тех, кто принимает 80 мг. Итак, назначая Депренорм ОД своим пациентам, мы получаем постоянство эффекта и большую безопасность в сравнении с препаратом в дозе 80 мг.

Блиц-интервью с доктором медицинских наук, профессором кафедры семейной медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ **Галиной Анатольевной Барышниковой**

– **Галина Анатольевна, пожалуйста, поделитесь своими впечатлениями от экскурсии.**

– Должна признаться, что меня долго уговаривали участвовать в экскурсии по производству компании «Канонфарма». Мне казалось, что все я уже видела на других производствах. И теперь я очень признательна за настойчивое приглашение. Впечатлило многое. Например, то, как участников экскурсии готовили к посещению производственных помещений, т.е. насколько обезопасили предприятие от нашего присутствия. Мы должны были не только переодеться, надеть респираторы, продезинфицировать одноразовые перчатки, но и снять ювелирные изделия и надеть защитные очки, чтобы предупредить попадание частичек декоративной косметики в помещение производства.

Очень важно, что большинство операций осуществляется без участия персонала, практически все автоматизировано. Очень впечатлило осуществление контроля качества субстанций и конечной продукции – с помощью хроматографов и других высокоточных приборов. Для меня как практикующего врача важно, что качество препаратов этой фармкомпании подтверждено не только ее собственными, пусть и многочисленными, экспертизами, но и положительно оценивается независимыми от производителя сторонами. Так, у нас в системе Управления делами Президента РФ есть центр контроля качества лекарственных препаратов, который, прежде чем осуществить закупку препаратов компании «Канонфарма», провел анализ их качества и в свою очередь подтвердил экспертизу качества производителя. Это важно. Мы, конечно, знаем, что есть препараты оригинальные, есть препараты-копии, генерики, и для нас чрезвычайно важно, чтобы генерик был высокого качества, сопоставимого с таковым оригинального препарата. Генерик должен с такой же скоростью всасываться, метаболизироваться и экскретироваться из организма, тогда мы говорим о его биоэк-

вивалентности с оригинальным препаратом. Вершина сравнения – сопоставление терапевтической эффективности оригинального препарата и генерика. Мы ратуем за более широкое применение генериков, потому что они обычно существенно дешевле. В случае, если пациенту оригинальный препарат не по карману, приобретение качественного генерика сделает возможным проведение полноценной медикаментозной терапии.

Могу пожелать компании «Канонфарма» дальнейшего развития и процветания.

– Один из препаратов компании «Канонфарма» – триметазидин под торговым названием Депренорм (Депренорм МВ/Депренорм ОД). Скажите, пожалуйста, в каких клинических ситуациях в настоящее время применение триметазидина считается обоснованным.

– Триметазидин – препарат, эффект которого был доказан в первую очередь при ишемической болезни сердца, поскольку у него есть антиишемическое, антиангинальное действие. Это чрезвычайно важные эффекты при стабильной стенокардии и безболевой ишемии миокарда. Кроме этого, препарат изучался и при хронической сердечной недостаточности, и для него тоже нашлась точка приложения в том случае, если причиной развития сердечной недостаточности была ишемия миокарда; в этом случае триметазидин возвращает способность к сокращению кардиомиоцитов, находившихся в состоянии гибернации. В результате увеличивается фракция выброса, уменьшается объем левого желудочка. Кроме этого, у триметазидина было обнаружено отчетливое антиаритмическое действие, но также только в том случае, если аритмия развивалась на фоне ишемии миокарда. Препарат может с успехом применяться при реваскуляризации миокарда, как при ангиопластике, так и при шунтировании: назначение триметазидина за 1–2 нед до вмешательства снижает риск развития реперфузионного повреждения миокарда.

– Галина Анатольевна, есть отличие в дозировке препаратов триметазидина разных производителей. Какое дозирование Вы считаете достаточным и обоснованным?

– В самом начале, когда триметазидин только появился в клинической практике, он выпускался в дозе 20 мг и назначался 3 раза в день. Только в этом случае обеспечивалась стабильность концентрации и антиишемического эффекта. Позже появился препарат модифицированного высвобождения, содержащий 35 мг, который назначали дважды в сутки. Мы знаем, что приверженность лечению увеличивается при однократном приеме, и фармкомпании разработали лекарственные формы, обеспечивающие стабильность концентрации препарата в крови при однократном применении, появились препараты в дозе 80 и 70 мг разных производителей. Это стало возможным за счет использования новых технологий производства препарата, в частности распределения действующего вещества триметазидина в гидрофильном матриксе, как это сделано в капсулах препарата Депренорм ОД, применение которых обеспечивает стабильность концентрации в плазме крови на протяжении 24 ч при однократном применении препарата в сутки. Разумеется, это будет предпочтительным у большинства пациентов.

Что касается дозы триметазидина у разных производителей – 70 мг (Депренорм ОД) и 80 мг (оригинальный препарат), на мой взгляд, по клиническому эффекту эти дозы идут на равных, поскольку и в том, и в другом случае обеспечивается достаточная и стабильная концентрация в крови. Стабильность концентрации активного вещества в крови течение 24 ч при применении препарата Депренорм ОД подтверждена в клинических исследованиях: концентрация поддерживается на терапевтическом уровне, обеспечивая антиишемическое действие препарата[2].

Блиц-интервью с кандидатом медицинских наук, доцентом кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Алексеем Ивановичем Кочетковым

– Поделитесь, пожалуйста, своими впечатлениями от увиденного на экскурсии.

– Поразили масштаб производства, применяемые технологии и жесткость контроля качества на каждом этапе: входящий контроль субстанций и неоднократный контроль на выходе. Это радует, ведь, к сожалению, некоторые российские фармацевтические производства создают у нас несколько другое впечатление. Должен отметить, что применяю препараты этого фармпроизводителя в своей практической работе, назначаю своим пациентам и вижу, что они работают. Понятно, что качество препаратов коррелирует с уровнем производства.

– Алексей Иванович, один из препаратов, выпускаемых компанией «Канонфарма», – фозиноприл (Фозинап). На Ваш взгляд, в настоящее время какая у него основная точка приложения? Каким пациентам его следует назначать?

– Это представитель ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, имеющий уникальный путь выведения – так называемый двойной компенсаторный, препарат выводится и печенью, и почками. Есть пациенты, у которых по ряду причин сложно мониторировать концентрацию лекарственных препаратов в крови, нежелательные лекарственные реакции, в част-

[2]Сизова Ж.М., Владимиров С.К. Современные возможности миокардиальной цитопротекции в лечении больных ишемической болезнью сердца. Медицинский совет. 2016;13:38-43. DOI:10.21518/2079-701X-2016-13-38-43

ности, это пациенты со сниженной функцией почек. Такой особый механизм выведения у фозиноприла является его преимуществом, и тогда он назначается пациентам с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, хронической болезнью почек, коморбидностью, полиморбидностью, и не возникает беспокойства по поводу возможной НР по причине сниженной функции почек, поскольку препарат в этом случае будет выводиться преимущественно печенью. Таким образом, есть клинические ситуации, при которых фозиноприл является предпочтительным препаратом. Подчеркну, что фозиноприл включен в рекомендации по хронической сердечной недостаточности.

Блиц-интервью с доктором медицинских наук, профессором кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, вице-президентом РНМОТ, президентом Научного общества гастроэнтерологов России, директором учебного центра РНМОТ Леонидом Борисовичем Лазебником

– Леонид Борисович, каковы Ваше отношение к тому, что Вы увидели, Ваши впечатления?

– Я увидел современнейшее производство, ответственных сотрудников весьма высокой квалификации, четкую организацию труда, великолепно поставленный контроль качества, т.е. то, что гарантирует качество конечной продукции, и я увидел современные методы подготовки товара для реализации. Я занимал должность директора одного фармпроизводства, поэтому имею четкое представление о том, как должен быть выстроен весь процесс. То, что нам представили, – нисколько не хуже западных производств. Кроме того, меня впечатлили планы руководства этой фармкомпании, и я еще раз убедился в его очень высоком профессионализме. Важно то, что все вкупе обеспечивает высокое качество продукции, которую производит компания «Канонфарма», в чем, должен отметить, я был уверен еще до этого визита.

– Какое, на Ваш взгляд, для пациентов имеет значение взаимодействие представителей научного, медицинского сообщества с производителями?

– Мы ставим задачи. Компания «Канонфарма» сейчас производит качественные препараты для массового применения. Я сегодня познакомил представителей руководства компании со своим видением перспектив, и мне кажется, что меня услышали. Будущее лекарственной терапии – это биотерапия, биопрепараты – моноклональные антитела и метабиотики, т.е. препараты, произведенные с применением продуктов жизнедеятельности микроорганизмов и иного происхождения, действие которых основано на воздействии на метаболизм человека на биологическом уровне.

– Вы предполагаете, что «Канонфарма» будет этим заниматься?

– Если вся мировая промышленность идет в этом направлении, я думаю, что идущая вперед компания будет этим заниматься. Сотрудники компании «Канонфарма», которых я увидел, думаю, могут это претворить в жизнь. Это будущее. Желаю этой компании дальнейших успехов.

Подготовлено научным редактором
Маргаритой Капелович

OMNIDOCTOR.RU