



Нильс Гулдагер, ведущий партнер по технологии биофармацевтических препаратов, NNE Pharmaplan  
Франк Нигаард, ведущий специалист по процессам и препаратам MAB, NNE Pharmaplan

Ожидается, что к 2016 году пять из десяти наиболее продаваемых биопрепаратов будут представлять собой моноклональные антитела (МАВ). Дженириковые копии этих блокбастеров (биоаналоги или биосимиляры) скорее всего, появятся на рынке спустя всего несколько лет из-за окончания срока действия патентной защиты и принятия законодательных актов в отношении биоаналогов по всему миру. Персонализированное лечение будет способствовать расслоению рынка биофармацевтических препаратов в направлении уменьшения объема серий и использования схем производства по принципу кампаний. Это формирует потребность в гибком, многоцелевом и эффективном по стоимости производстве, которая в значительной степени влияет на проектирование будущих производственных участков. По сравнению с другими биофармацевтическими продуктами моноклональные антитела представляют собой большие белковые молекулы, которые применяются в относительно высоких дозах, и поэтому традиционно требуют масштабных производственных участков. Многие биофармацевтические производства по традиции все еще проектируются как системы из нержавеющей стали со стационарными реакторами большого объема и трубопроводами. Но такие производства требуют значительных финансовых вложений общей стоимостью от 100 до 300 млн. долларов США.

# БИОТЕХНОЛОГИИ НА ЗАКАЗ

– Новые концепции биофармацевтического производства

## НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ ПАРАДИГМА

Недавние успехи в увеличении выхода клеточных культур позволили значительно снизить требования к объему биореакторов, открыв двери одноразовым технологиям производства, основанным на однократном использовании предварительно простерилизованных систем из пластиковых контейнеров, трубок и фильтров, с их последующей утилизацией. Благодаря простому монтажу и сопутствующему снижению инвестиционных затрат одноразовые технологии во многих случаях могут стать более привлекательными, чем технологии, использующие оборудование из нержавеющей стали. В процессах, сочетающих одноразовые технологии и высокий выход продукта, возможно снижение ценовой планки для аналогичных производств до 70-90 % по сравнению с традиционными системами из нержавеющей стали. Поскольку поверхности, контактирующие с продуктом, используются только один раз, одноразовые технологии представляют гораздо меньший риск загрязнения между сериями, что крайне важно для многоцелевых производственных участков. Производство, основанное на одноразовой технологии, легко перестроить, и оно через пару дней будет готово для выпуска нового продукта. Такая гибкость сокращает

сроки разработки и тем самым ускоряет вывод продукта на рынок. В условиях все более диверсифицированного бизнеса потребность в скорости для завоевания рыночной доли более важна, чем минимальные первоначальные затраты на производство. А благодаря существенно возросшим выходам клеточных культур составляющая затрат на производственный участок теперь ограничена по сравнению с затратами на разработку. Здесь как раз на первый план выходит жизненный цикл производственного участка. С использованием одноразовых технологий становится возможным оптимизировать производственные системы на основе предполагаемых стадий жизненного цикла. Например, такая стратегия может начинаться со всего одного одноразового биореактора для получения материала для клинических исследований, что предшествует дальнейшему расширению производства за счет дополнительных биореакторов для обеспечения будущих поставок на рынок, в то время пока проводятся испытания. Когда должен будет разрабатываться следующий продукт из портфеля компании, участок опять может сменить свою стадию жизненного цикла на клиническое производство, а дополнительные биореакторы могут быть перемещены на участок расширения для поставок на рынок. Такая стратегия

возможна благодаря тому, что одноразовая технология не привязана жестко к самому зданию. В качестве интересного побочного эффекта наши исследования воздействия на окружающую среду показывают, что одноразовая технология дает меньшие выбросы тепла, чем производство из нержавеющей стали. Это может показаться парадоксальным, но выделение от утилизации пластика многократно ниже, чем от процессов очистки и стерилизации, требуемых в многоразовых технологиях – в основном из-за нагревания многих тонн воды, что является исключительно энергозатратным процессом. Полное внедрение высокопроизводительных процессов выращивания клеточных культур и одноразовых технологий позволяет создать производство с меньшим выбросом углекислого газа в расчете на килограмм продукции, по сравнению с системами из нержавеющей стали 1990-х годов. Дальнейшее снижение выбросов возможно за счет оптимизации с учетом местных климатических условий и использования местных доступных строительных материалов. Таким образом, при использовании одноразовых технологий более вероятно добиться экологичности производства, однако это возможно только при условии высокого выхода технологического процесса.

## ОРИЕНТАЦИЯ НА МЕСТНОЕ ПРОИЗВОДСТВО

Потребность в местных биотехнологических мощностях растет на быстроразвивающихся рынках, что обусловлено увеличением количества потенциальных потребителей и государственными инициативами по управлению этими рынками. Этой тенденции также способствует истечение патентной защиты препаратов-блокбастеров и введение законодательных регуляторных актов для ускорения разработки биоаналогов. В отношении биофармацевтических препаратов на развивающихся рынках вопрос состоит не в организации низкочастотных производственных центров, а в необходимости быть на месте для получения доступа на местный рынок. Соответственно, многие крупные фармацевтические компании и местные производители вкладывают инвестиции в новые производства в этих странах. При таком подходе основной целью компаний является организация нескольких локальных производственных участков вместо одного централизованного производства для глобальных поставок. Совершенно очевидно, что эти производства должны отвечать региональным требованиям, а также во все большей степени соответствовать глобальным стандартам надлежащей производственной практики (GMP). Таким образом, можно выделить две новые отличительные черты биофармацевтических производств будущего. Они должны быть

приспособлены к региональным условиям и одновременно отвечать глобальным требованиям к качеству, которые становятся все более гармонизированными в мире. Концепция производства, которая может применяться на целевых развивающихся рынках, будет важным стратегическим активом для игроков биофармацевтического рынка с глобальными интересами. Можно говорить об инновационных технологиях производства в том смысле, что заказчики в развивающихся странах открыты для новшеств и поэтому способны радикально изменить используемые технологии и динамику рынка. Очевидно, что традиционная концепция производства с использованием оборудования из нержавеющей стали не подходит для продвижения вперед. И если в развитых странах одноразовые системы пока рассматриваются как следующий этап в развитии биофармацевтического производства, то в быстрорастущей биофармацевтической отрасли развивающихся стран они уже выступают как равноправный альтернативный вариант.

## НОВЫЕ ТЕНДЕНЦИИ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА НА ПРИМЕРЕ КИТАЯ

В современных концепциях и бизнес-моделях биофармацевтического производства вопрос состоит не в том, какие технологии использовать – одноразовые или стационарные с применением оборудования из нержавеющей стали – а скорее в том, каким образом можно совместить эти технологии для того чтобы быстро и предсказуемо обеспечить наиболее продуктивное и экономичное производство. Выбор той или иной технологической концепции или какого-либо гибридного варианта зависит как от стратегических целей, так и от результатов изучения выполнимости проекта в каждом конкретном случае. В будущем парадигма биофармацевтического производства

изменится от систем из нержавеющей стали к гибридным системам, сочетающим системы из нержавеющей стали и одноразовые, или к полностью одноразовым системам. Это становится ясным уже сейчас, и эти перспективы можно увидеть на примере их активного внедрения в Китае.

В силу демографических и рыночных факторов эта страна становится лидером в преобразовании биофармацевтического производства. В Китае новые технологии и системы качества внедряются такими быстрыми темпами, что этот развивающийся промышленный регион уже опережает многие развитые страны. На сегодняшний день там пока отсутствует специальное правовое регулирование производства препаратов-биоаналогов, поэтому при внедрении нового препарата он должен проходить все фазы клинической разработки. Однако такая ситуация дает преимущество для разработки улучшенных или даже превосходящих оригинальные препараты аналогов, т.е. продуктов, имеющих дополнительные преимущества по сравнению с простыми воспроизведенными биоаналогами инновационных лекарств. Кроме того, демографическая ситуация в этой стране позволяет проводить клинические испытания в короткие сроки и тем самым ускорить и удешевить разработку новых препаратов. Благодаря получению полного набора данных клинических испытаний можно также говорить о возникновении новых бизнес-моделей, основанных на относительно более быстрой регистрации продуктов в Китае и последующей стратегии «обратного скачка» на рынки развитых стран с получением регистрации, для которой, возможно, потребуется ограниченный набор дополнительных данных. Можно сказать, что Китай заново изобретает биотехнологическое производство, потому что будущее сейчас за этим рынком.



## Биотехнологии на заказ™ – новая концепция фармацевтического производства

За последние несколько лет в результате динамичного развития данного сектора значительно выросло количество проектов с использованием биотехнологий и заинтересованных в них заказчиков по всему миру, особенно в развивающихся странах. Сегодня новые биофармацевтические производства должны стать более компактными и гибкими, эффективными и экономичными, способными быстро адаптироваться к меняющимся запросам рынка. В конечном счете здесь все решает не технология, а скорее глубокое знание и понимание («ноу-хау») продуктов и процессов для их быстрого вывода на рынок. В этом отношении одноразовые технологии обладают великолепным потенциалом. Например, при использовании этих технологий сейчас возможно разместить целую линию для пилотного производства клинических серий на площади в 100 м².

Специалистами «ННЕ Фармаплан» разработана новая концепция биофармацевтического производства «Биотехнологии на заказ™» (Bio on demand™), которая в значительной степени основана на принципах стандартизации и одноразовых технологиях и включает все необходимые инженерные и сопутствующие услуги. Концепция отвечает новым требованиям стремительно развивающегося биотехнологического сегмента и позволяет быстро организовать производство на месте, ориентируясь на новые рыночные возможности. Она может стать важным инструментом для успешных компаний.

Основываясь на нашей концепции «Биотехнологии на заказ™», по желанию заказчика мы можем организовать производство традиционным способом на площадке,

либо вне площадки, используя модульную сборку. Стандартизованные технологические процессы и модульные инженерные системы могут комбинироваться различным образом и реализовывать различные функции современного биотехнологического производства, обеспечивая его гибкость и совместимость с существующим зданием с учетом требований GMP. Концепция «Биотехнологии на заказ» подразумевает комплексное проектирование и поставку систем производства, а также соответствующих систем качества, разработку стандартных операционных процедур (SOP), координацию необходимых проверок качества и предоставление других связанных инженерных и консалтинговых услуг (см. таблицу).

## Стратегические преимущества концепции «Биотехнологии на заказ™»

### БЫСТРОЕ РАЗВЕРТЫВАНИЕ

Стандартные решения для производства активных фармацевтических субстанций и готовых препаратов могут быть адаптированы под конкретные местные условия и требования в течение нескольких недель, а через 12-18 месяцев можно будет уже начинать производство.

#### Основные идеи

- Использование существующих зданий, технопарков, имеющихся и новых площадок
- Свобода выбора строительных технологий и материалов: традиционные технологии, модульные элементы, модульные здания и др.

### СПЕЦИФИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ КОМПАНИИ

Концепция стандартного предприятия «Биотехнологии на заказ™» разработана для простой адаптации

к специфическим стандартам компании и местным условиям. Это означает, что вы можете организовать предприятие, соответствующее стандартам вашей компании, которое может быть развернуто в различных местах с наименьшими затратами на адаптацию к местным условиям.

#### Основные идеи

- Достижение соответствия специфическим стандартам компании
- Организация новых производств с минимальными затратами на адаптацию продукции

### СНИЖЕНИЕ РИСКА

Стандартизация снижает риски и ускоряет темпы строительства. Стандартизованный подход в проектировании задает рамки для состава проекта, а также позволяет сконцентрироваться на критических местных требованиях. Затем после



определения состава и содержания проекта мы применяем проверенные методы управления проектом для его успешного выполнения.

#### Основные идеи

- Использование стандартных решений
- Адаптация под местные требования и условия
- Проверенные методы управления проектами

## Ключевые компоненты в концепции «Биотехнологии на заказ™»

Ассортимент услуг выбран на основе нашего десятилетнего опыта в биотехнологических проектах и одноразовых системах, которые являются ключевыми компонентами для создания производств нового поколения. Эти услуги могут оказываться как отдельно, так и в рамках проекта, но они всегда ориентированы на нужды конкретного заказчика.

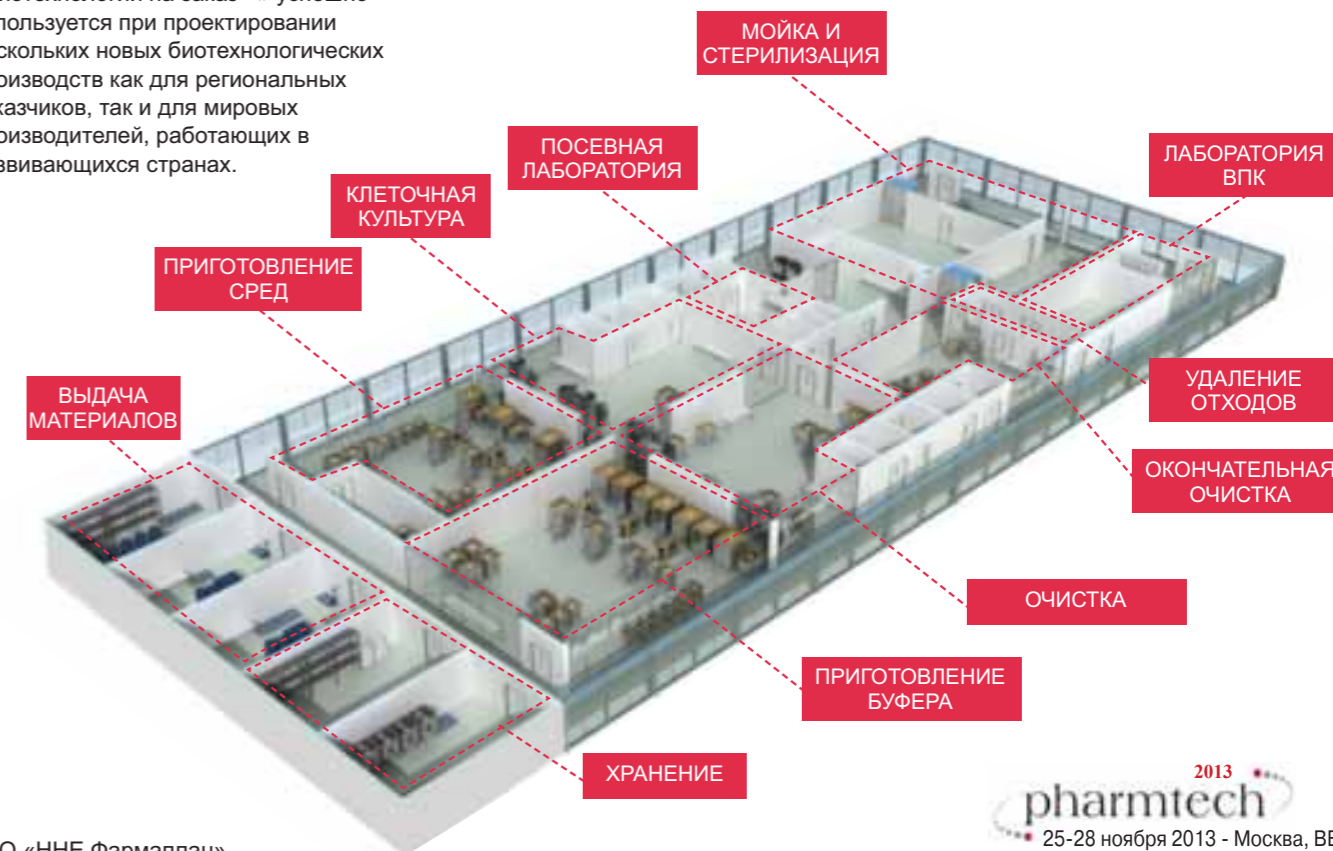
- Производство активной субстанции
- Производство готового продукта
- Пилотное производство
- Наполнение и лиофилизация
- Медицинские изделия
- Документация на серию
- Стандартные операционные процедуры (SOP)
- Оценка воздействия на окружающую среду при использовании одноразовых технологий

- Валидация процессов
- Экспертиза проектов
- Проверка соответствия автоматике требованиям части 11 GMP FDA
- Комплексная проверка одноразовых технологий
- Стратегия автоматизации
- Подход на основе стандарта ASTM-E2500
- Валидация удаления/инактивации вирусов
- Устранение узких мест в процессе
- Гибкость процессов выделения и очистки продукта
- Программа организации производства
- Предоставление квалифицированного персонала
- Расчет затрат на выпуск продукции
- Подбор технологии производства
- Подход на основе оценки риска в отношении экстрагируемых компонентов

- Подбор площадки
- Подбор местных поставщиков

«Биотехнологии на заказ™» - это стандартная концепция, но она может быть адаптирована к индивидуальным требованиям конкретного заказчика. Благодаря тому, что это не просто проектирование производства, а предоставление полного пакета услуг, наши заказчики получают лучшую предсказуемость результатов проекта и дальнейшего производства. Далее приведены основные отличительные особенности и преимущества новой концепции.

В настоящий момент концепция «Биотехнологии на заказ™» успешно используется при проектировании нескольких новых биотехнологических производств как для региональных заказчиков, так и для мировых производителей, работающих в развивающихся странах.



ООО «ННЕ Фармаплан»  
115280 Россия, Москва  
ул. Ленинская Слобода, д.19, БЦ «Омега Плаза»  
Тел. +7 499 27 00 999, Факс +7 499 270 33 99  
e-mail: contact.ru@nnepharmaplan.com  
www.nnepharmaplan.com

2013  
pharmtech  
25-28 ноября 2013 - Москва, ВВЦ  
Павильон 75А - Стенд А204

**nne pharmaplan®**  
Engineering for a healthier world