

# Качество процесса производства препаратов антиретровирусной терапии как важнейшая компонента качества жизни пациентов с ВИЧ в контексте отечественного фармацевтического рынка

**Ермишин Александр Сергеевич**

кандидат сельскохозяйственных наук, доцент

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», г. Ярославль, Российская Федерация

E-mail: ermishinas@ystu.ru

**Вьюгина Ирина Михайловна**

магистрант

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», г. Ярославль, Российская Федерация

E-mail: irina.vyugina@abbvie.com

**Фомина Анастасия Михайловна** 

магистрант

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», г. Ярославль, Российская Федерация

E-mail: fominanastya1120@mail.ru

**Аннотация.** В статье приводятся результаты комплексного научного анализа, включающего анализ российского фармацевтического рынка препаратов антиретровирусной терапии, анализ состояния с ВИЧ у населения в Российской Федерации за последние несколько лет и анализ производства антиретровирусных препаратов на примере ритонавира. Он является наиболее часто применяемым и эффективным антиретровирусным препаратом, который используется вместе с другими лекарствами для лечения ВИЧ. На современном этапе развития фармации собственная противовирусная активность данного препарата используется редко, однако он по-прежнему широко используется в качестве усилителя для других лекарств-ингибиторов ВИЧ-протеазы. Доступность антиретровирусных препаратов, их качество и безопасность напрямую зависят от налаженности технологического процесса, стабильности производства. Научный результат работы заключается в том, что впервые выполнено комплексное исследование, включившее 3 компонента: анализ отечественного фармацевтического рынка препаратов антиретровирусной терапии, состояния с ВИЧ-инфекцией у населения в России и анализ производства этих препаратов на примере ритонавира. Отмечено, что российский фармацевтический рынок демонстрирует динамичное развитие: за последние 20 лет рост рынка составил в 11,43 раза, или на 2348 млрд рублей, за 5 лет – 56,89% (или на 933 млрд рублей), за последний год – на 11,97% (или 275 млрд рублей). За 2022 год существенное сокращение в объёме госпитальных закупок отмечено у препаратов с ценой в диапазоне 150-500 рублей – на 1,9% (до уровня 5,8%), предпочтение отдавалось более дорогостоящим, в том числе, препаратам, активным в отношении ВИЧ, включающим в свой состав ритонавир. Анализ состояния заболеваемости ВИЧ в России показал спад числа выявленных случаев (за последние 7 лет – в 1,8 раза, до уровня 56003 чел.), отмечена положительная динамика количества пациентов, получающих антиретровирусную терапию – до 99,3% по стране. За 2022 год смертность в России от ВИЧ составила 15804 человека, что меньше прошлогоднего значения на 1110 человек (или на 6,56%) и составило 0,8% к общему числу умерших в этом году и имеет тенденцию к уменьшению на протяжении последних пяти лет. Анализ пригодности и налаженности процесса таблетирования ритонавира на одном из столичных отечественных фармацевтических предприятий по критическому атрибуту качества как «Высота» показал, что индекс пригодности процесса составил 1,075, что говорит об его теоретической воспроизводимости, а индекс налаженности – 0,835, что процесс не является «отцентрованным», и необходима доналадка процесса таблетирования, так как риск получения таблеток с большой высотой велик, что, в свою очередь, повышает риски прорыва фольги на стадии упаковки в блистер и скажется на качестве и безопасности лекарственного препарата. От этого, в конечном счёте, зависит и качество жизни людей, живущих с ВИЧ и проходящих терапию.

**Ключевые слова:** анализ отечественного фармацевтического рынка; антиретровирусные препараты; ВИЧ-инфекция; заболеваемость; смертность; производственный процесс; статистическая управляемость

**JEL codes:** C10, I11, I12, L60

**DOI:** <https://doi.org/10.52957/2221-3260-2024-7-103-120>

**Для цитирования:** Ермишин, А.С. Качество процесса производства препаратов антиретровирусной терапии как важнейшая компонента качества жизни пациентов с ВИЧ в контексте отечественного фармацевтического рынка / А.С. Ермишин, И.М. Вьюгина, А.М. Фомина . - Текст : электронный // Теоретическая экономика. - 2024 - №7. - С103-120. - URL: <http://www.theoreticaleconomy.ru> (Дата публикации: 30.07.2024)

## Введение

Качество жизни на сегодняшний день является одним из важнейших критериев развития стран и народов, признанным международным сообществом. Оно представляет собой основополагающую концепцию, неотъемлемую часть понимания и практического оказания паллиативной медицинской помощи. Если важной целью этой помощи является улучшение общего качества жизни человека, то для клиницистов и клинических исследователей важно иметь четкое понимание качества жизни и того, как его можно эффективно измерить и оценить [1].

Система медицинских мероприятий, направленных на поддержание качества жизни пациентов с неизлечимыми, угрожающими жизни и тяжело протекающими заболеваниями, на максимально возможном, при данном состоянии пациента, комфортном для человека уровне, предполагает и применение современных высоко эффективных лекарственных препаратов. К таким тяжёлым и неизлечимым заболеваниям относится, прежде всего, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ).

ВИЧ с последующим развитием в синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД) – это «чума XX века», успешно переживавшая в век XXI. По сей день ведутся научные изыскания эффективного средства излечения от этого социально-значимого заболевания. Последние исследования дают надежду полагать, что скоро данная проблема будет решена. Наиболее часто применяемым и эффективным антиретровирусным препаратом, который используется вместе с другими лекарствами для лечения ВИЧ/СПИДа, является ритонавир. На современном этапе развития фармации собственная противовирусная активность данного препарата используется редко, однако он по-прежнему широко используется в качестве усилителя для других лекарств-ингибиторов ВИЧ-протеазы. С 2018 года в Российской Федерации входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств [2].

Развитию фармацевтической отрасли промышленности уделяется большое внимание не только с точки зрения обеспечения здоровья человека, но и для улучшения экономической ситуации в стране, повышению её технологического суверенитета. Фармацевтическая продукция имеет высокий спрос, так как заболеваемость людей постоянно приводит к необходимости потребления лекарств [3].

Цель настоящего исследования – провести комплексный анализ качества процесса производства препаратов антиретровирусной терапии как важнейшей компоненты качества жизни пациентов с ВИЧ в контексте повышения технологического суверенитета отечественного фармацевтического рынка.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи:

- проанализировать состояние отечественного фармацевтического рынка в целом и сегменте антиретровирусных препаратов за последние годы;
- оценить состояние с заболеваемостью ВИЧ-инфекцией населения России и получением антиретровирусной терапии;
- выполнить анализ статистической стабильности производственного процесса антиретровирусных препаратов с использованием индекса пригодности на примере ритонавира одного из отечественных предприятий.

Научная новизна работы заключается в том, что впервые выполнено комплексное исследование, которое включало 3 компонента: анализ отечественного фармацевтического рынка препаратов антиретровирусной терапии, состояния с ВИЧ-инфекцией у населения в России и анализ производства этих препаратов на примере ритонавира.

### Методология исследования

Исследования включали анализ состояния фармацевтического рынка в целом и по препаратам из перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств (далее – ЖНВЛП):

1. Анализ ёмкости фармацевтического рынка Российской Федерации в ценах конечного потребителя (в млрд рублей) выполнен в динамике за 2017-2022 гг.

2. Анализ соотношения продаж препаратов из перечня ЖНВЛП и не ЖНВЛП (в млн рублей и млн упаковок) за период 2019-2022 гг.

Состояние с заболеваемостью ВИЧ-инфекцией населения России и получением антиретровирусной терапии анализировали по следующим показателям:

1. Заболеваемости ВИЧ-инфекцией в России среди всего населения и среди детей в возрасте от 0 до 17 лет за период 2001-2022 гг.

2. Динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией всего населения России и среди детей в возрасте от 0 до 17 лет за период 2020-2022 гг. по стране в целом и в разрезе федеральных округов по показателю числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом.

3. Число пациентов с болезнью, вызванной ВИЧ-инфекцией, получивших антиретровирусную терапию и доля этих пациентов от состоящих под диспансерным наблюдением за 2020-2022 гг. по показателям числа пациентов.

4. Число пациентов с болезнью, вызванной ВИЧ и лиц с бессимптомным инфекционным статусом, находящихся под диспансерным наблюдением, в динамике за период 2001-2022 гг.

5. Смертность населения РФ от ВИЧ-инфекции за 2018-2022 гг.

Приведенные выше показатели отечественной фармацевтической индустрии анализировались на основе данных аудита фармацевтического рынка Российской Федерации, проведенного DSM Group – членом Европейской ассоциации исследователей рынка и общественного мнения ESOMAR [4-6], показатели заболеваемости и смертности от ВИЧ-инфекции – по данным статистических сборников ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации [7-10].

Анализ производства препаратов антиретровирусной терапии проводили на одном из крупных отечественных фармацевтических предприятий, поставляющих лекарственные средства на рынок, путем оценки статистической пригодности технологического процесса с использованием программного обеспечения MS Excel. Во избежание конфликта интересов и соблюдения коммерческой тайны названия препаратов и предприятия не раскрываются.

Оценка статистической пригодности технологического процесса проводилась расчётом индексов пригодности (фактической воспроизводимости)  $C_p$  и налаженности  $C_{pk}$  процесса.

Расчёт индекса  $C_p$  определяли как отношение размаха допуска к размаху процесса по формуле (1) [11]:

$$C_p = \frac{ВГД - НГД}{6 \cdot \sigma_{\text{процесса}}} \quad (1)$$

где ВГД – верхняя граница допуска по спецификации;

НГД – нижняя граница допуска по спецификации;

$6 \cdot \sigma_{\text{процесса}}$  – «6 сигм» процесса, основанное на стандартном отклонении ( $\sigma$ ).

$C_{pk}$  – рассчитывали по формуле (2) [11]:

$$C_{pk} = \min \left( \frac{ВГД - \mu}{3 \cdot \sigma_{\text{процесса}}}, \frac{\mu - НГД}{3 \cdot \sigma_{\text{процесса}}} \right) \quad (2)$$

где  $\mu$  – усреднённое значение средних значений по каждой выборке.

Для расчёта выше приведённых индексов определяли значение стандартное отклонение  $\sigma$  (значение сигмы характеризует вариабельность процесса) по общепринятой методике средствами MS Excel. Среднее значение  $\sigma$  по размаху допуска  $\bar{d}_2$  определялось нами как среднее всех значений размаха для каждой отдельной выборки по формуле (3) [11]:

$$\sigma = \bar{d}_2 \quad (3)$$

## Результаты исследования

### 1. Анализ состояния фармацевтического рынка России

Фармацевтический рынок Российской Федерации за 5 лет, с 2017 по 2022 гг., претерпел изменения: рост объёма рынка составил 56,89% (или на 933 млрд рублей), а за последний год – на 11,97% (или 275 млрд рублей). Двухзначный рост объёма рынка наблюдается второй год подряд, хотя и оказался несколько ниже прошлогоднего показателя (12,59%). Если анализировать за больший период, за последние 20 лет, то рост рынка составил в 11,43 раза, или на 2348 млрд рублей [4].

Следует отметить, что в 2020-2021 гг. основным драйвером фармацевтического рынка Российской Федерации были государственные закупки лекарственных препаратов, однако в 2022 году наиболее активный рост демонстрировали продажи лекарств в аптеках.

Государственный сектор, включающий госпитальные закупки, льготное лекарственное обеспечение и региональные льготы на приобретение лекарственных препаратов, занимал 34,90% объёма фармацевтического рынка РФ за 2022 год, что ниже аналогичного показателя за прошлый отчётный год на 1,57%, однако рост этого сегмента за год составил 6,92% [6].

По данным аналитических отчетов, в 2020 году инфляция на лекарства была более заметная, чем в 2019 году, особенно на фоне показателя прошлого года (1,8%) – по итогам декабря 2020 года цены выросли на 7,3% относительно аналогичного периода прошлого года. Инфляционная составляющая в большей мере проявила себя на препаратах, не входящих в перечень ЖНВЛП, и достигла в 2020 году 8,5%. Увеличение цен на препараты списка ЖНВЛП было ниже, но не значительно – на 5,0%. Это связано и с тем, что производители получили возможность индексировать цены на дешевые позиции, включенные в ЖНВЛП.

В 2022 г. перечень ЖНВЛП расширился планомерно несколько раз в течение всего года. В него были добавлены две новые позиции противовирусных препаратов от ВИЧ – ингибиторов протеаз: нирматрелвир в таблетках в плёночной оболочке и нирматрелвир + ритонавир в таблетках в плёночной оболочке и их набор (Распоряжение от 06 октября 2022 г. № 2927-р «О внесении изменений в распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р») [12].

В 2022 г. произошли заметные изменения в ценовой структуре госпитальных закупок. Доля высокого ценового сегмента (с ценой более 500 рублей) выросла на 3,5% в рублях (до уровня средневзвешенной стоимости упаковки в 4755 рублей) и на 4,6% в упаковках в сравнении с предыдущим годом. Все другие категории отметились снижением веса в объёме закупок лекарственных препаратов для лечебно-профилактических учреждений. Самое существенное сокращение за год у препаратов с ценой из диапазона 150-500 рублей – на 1,9% (до уровня 5,8%). При этом в упаковках доля данного ценового сегмента, наоборот, выросла на 2,8% (до уровня средневзвешенной стоимости упаковки в 291 рубль). Таким образом, предпочтение отдавалось более дорогостоящим лекарственным средствам.

Изменение структуры в упаковках в пользу сегмента «150-500 рублей» произошло, в том числе, и за счёт увеличения закупок противовирусного препарата, активного в отношении ВИЧ, лопинавир + ритонавир (+61,6%) [6].

В целом, необходимо отметить, что отечественная фармацевтическая индустрия динамично развивается.

За последние 20 лет отечественная фармацевтическая отрасль в своем качественном аспекте претерпела значительные изменения. С 1 января 2005 года был введен в действие первый национальный

стандарт GMP (Надлежащая производственная практика, аббревиатура от английского словосочетания Good manufacturing practice), устанавливающий требования к организации производства и контролю качества лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения. Однако дорога к этому была длиною в 30 лет.

В СССР единственным документом, посвященным данному вопросу, был руководящий технический материал РТМ 64-7-81-74 «Основные требования к организации производства и контролю качества ГЛС», утвержденный в 1974 году. Однако данный документ не получил широкого распространения и был известен крайне узкому кругу специалистов.

Первый отечественный руководящий документ по системе GMP РД 64-125-91 «Правила организации и контроля качества ЛС (GMP)», утвержденный Министерством медицинской промышленности в 1991 году, был разработан во ВНИИА при участии Центра по химии ЛС-ВНИ химико-фармацевтического института и Харьковского НИИ химии и технологии ЛС.

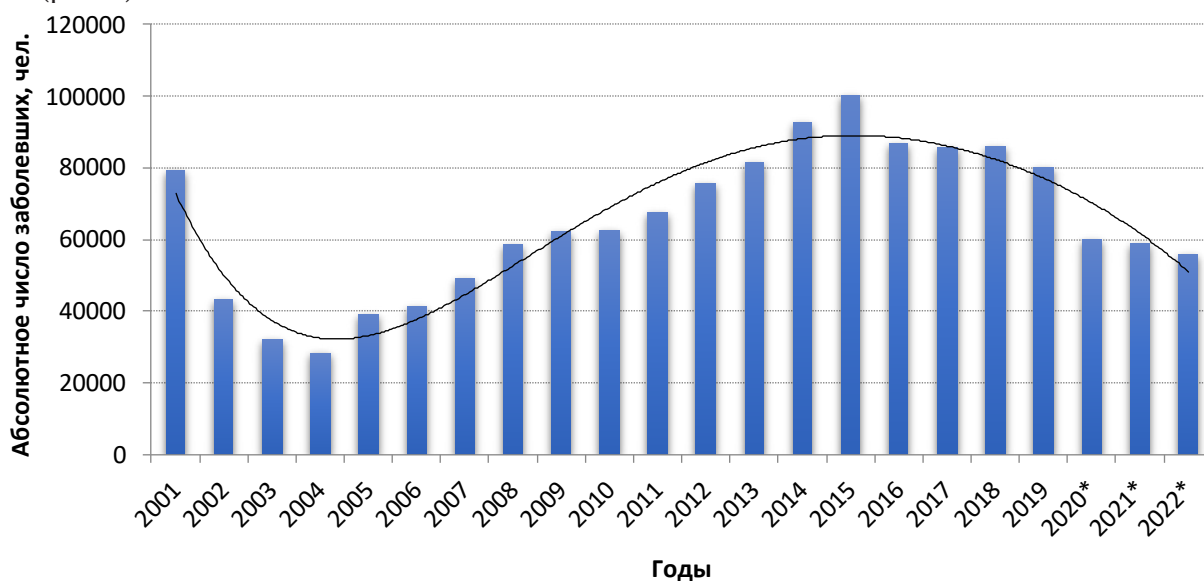
В феврале 1998 года требования GMP России вышли в виде отраслевого стандарта ОСТ 42-510-98 «Правила организации производства и контроля качества ЛС (GMP)», однако он был введен в действие лишь в 2000 году.

В 2004 году выпущен ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», который в последующем был пересмотрен, и в 2009 году вышла его новая редакция – ГОСТ Р 52249-2009.

Безусловно, это дало мощный импульс к динамическому развитию отечественного фармацевтического производства и рынка в целом.

## 2. Анализ состояния с заболеваемостью ВИЧ-инфекцией населения России и получением антиретровирусной терапии

Динамика выявления пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ВИЧ-инфекции в Российской Федерации с 2001 по 2022 гг. показывает отрицательную тенденцию, начиная с 2016 года последние 7 лет – со 100220 до 56003 чел., то есть снижение в 1,8 раза, что дает возможность говорить с осторожным оптимизмом о выправлении ситуации с заболеваемостью этой инфекцией в нашей стране и отчасти о принимаемых профилактических мерах, основываясь на официальных данных (рис. 1).

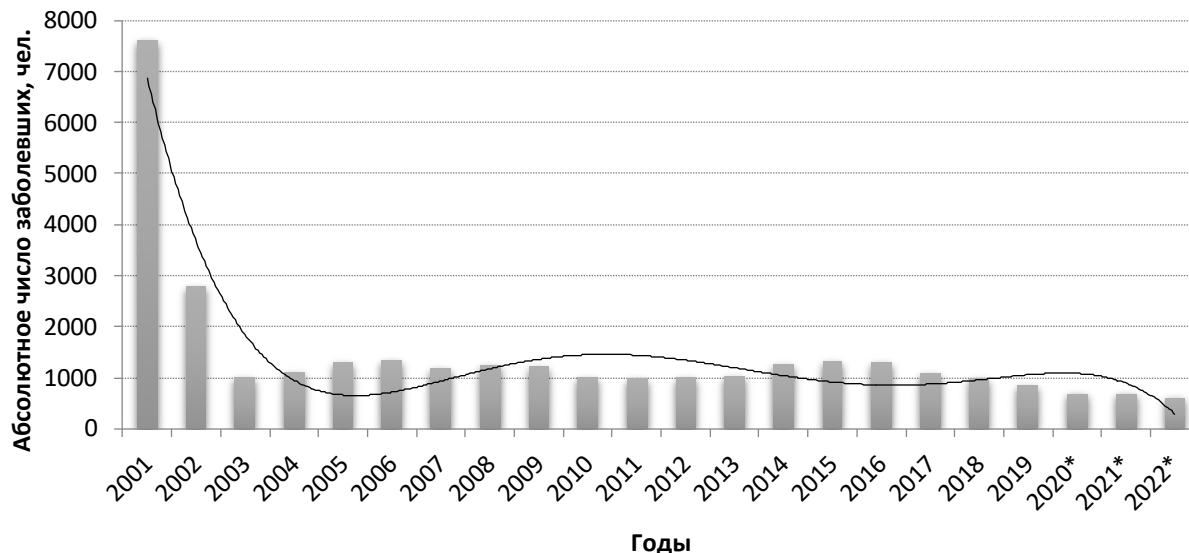


**Рисунок 1.** Число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ВИЧ-инфекции в РФ (\* – включая учреждения ФСИН)

Источник: составлено авторами по материалам [8, 9]

В то же время среди детей и подростков в возрасте от 0 до 17 лет частота выявления диагноза

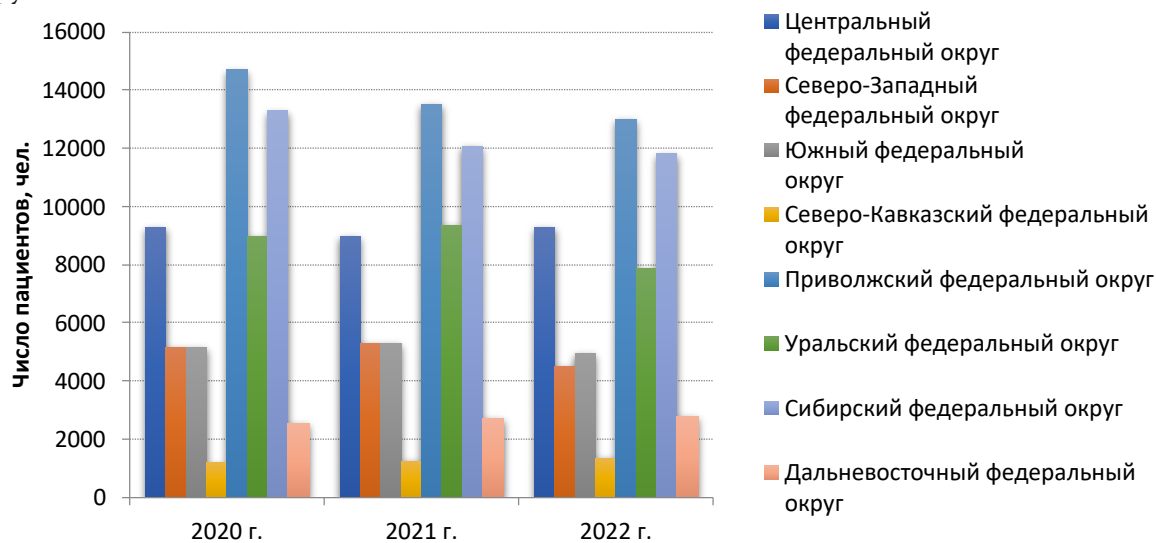
ВИЧ фиксировалась по иной модели (рис. 2). Пик официально выявленных случаев заболеваемости инфекцией приходился на 2001 год – 7624 чел., минимальное значение – в 2022 году – 619 человек, что меньше в 12,3 раза, а за последние 6 лет, как и в случае с результатами анализа по всему населению, наблюдалась тенденция к снижению заболеваемости в 2,14 раза.



**Рисунок 2.** Число детей в возрасте от 0 до 17 лет с впервые в жизни установленным диагнозом ВИЧ-инфекции в РФ (\* – включая учреждения ФСИН)

Источник: составлено авторами по материалам [8, 9]

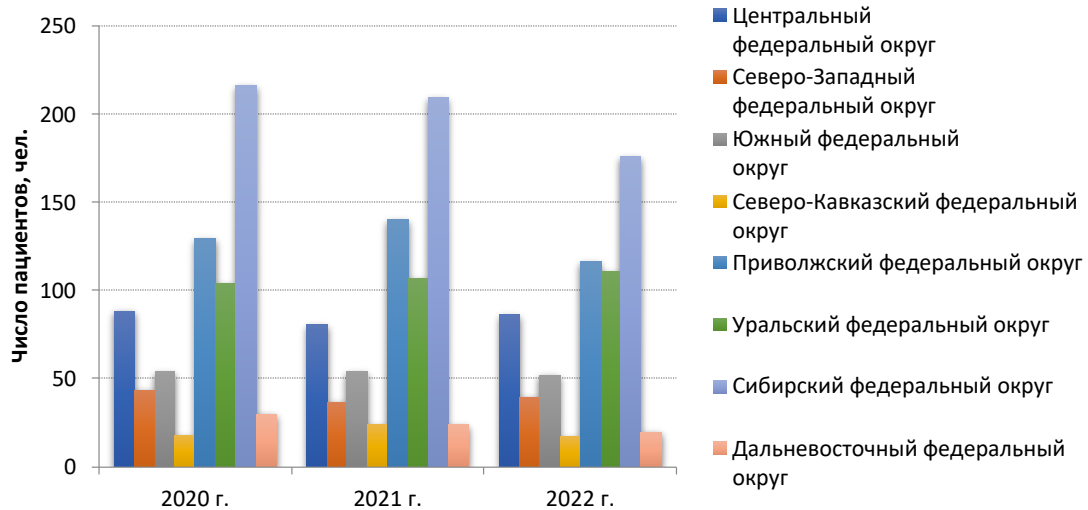
Анализируя динамику выявления пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ВИЧ-инфекции в разрезе федеральных округов России за последние 3 года (рис. 3), можно сказать, что их число распределено по регионам очень неравномерно. Наибольшее число случаев фиксировали в Приволжском федеральном округе, чуть меньше – в Сибирском, Центральном и Уральском округах. Средние позиции занимали по этому показателю Северо-Западный, Южный и Дальневосточный округа. Меньше всего случаев выявления инфекции наблюдалось в Северо-Кавказском федеральном округе. Следует сказать, что тенденция к снижению значений показателя отмечается во всех федеральных округах, кроме Дальневосточного (прирост 10,5%) и Северо-Кавказского (прирост 16,9%) округов.



**Рисунок 3.** Число пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом ВИЧ-инфекции в разрезе федеральных округов РФ в 2020-2022 гг.

Источник: составлено авторами по материалам [8, 9]

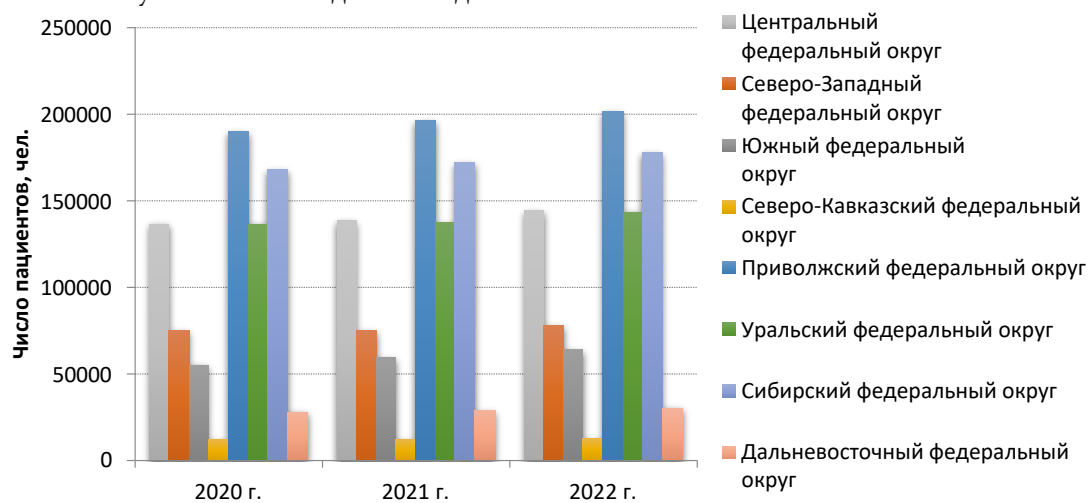
Динамика выявления пациентов-детей и подростков в возрасте от 0 до 17 лет с впервые в жизни установленным диагнозом ВИЧ-инфекции в разрезе федеральных округов России за 2020-2022 гг. (рис. 4) показывает несколько иной характер распределения. Наибольшее число случаев фиксировали в Сибирском федеральном округе, чуть меньше – в Приволжском, Уральском и Центральном округах. Средние позиции занимали по этому показателю Северо-Западный, Южный и Дальневосточный округа. Меньше всего случаев выявления инфекции наблюдалось в Северо-Кавказском и Дальневосточном округах. Тенденцию к снижению значений показателя имели все федеральные округа, кроме Уральского (прирост 6,7%) округа.



**Рисунок 4.** Число пациентов-детей в возрасте от 0 до 17 лет с впервые в жизни установленным диагнозом ВИЧ-инфекции в разрезе федеральных округов РФ в 2020-2022 гг.

Источник: составлено авторами по материалам [8, 9]

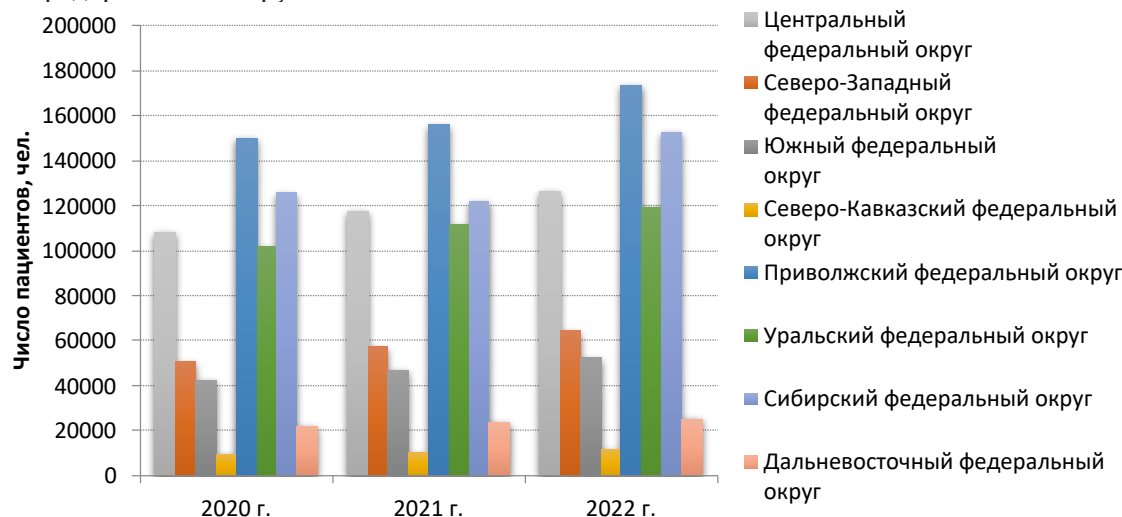
Анализ числа выявляемых пациентов с болезнью, вызванной ВИЧ-инфекцией и лиц с бессимптомным инфекционным статусом, находившихся под диспансерным наблюдением, в разрезе федеральных округов России за тот же период наблюдений (рис. 5) показал, что наибольшее их количество отмечалось в Приволжском, Сибирском, Центральном и Уральском округах, а наименьшее – в Дальневосточном и Северо-Кавказском. Во всех без исключения регионах отмечен рост выявленных случаев за последние 3 года.



**Рисунок 5.** Число пациентов с болезнью, вызванной ВИЧ и лиц с бессимптомным инфекционным статусом, находившихся под диспансерным наблюдением, в разрезе федеральных округов РФ в 2020-2022 гг.

Источник: составлено авторами по материалам [8, 9]

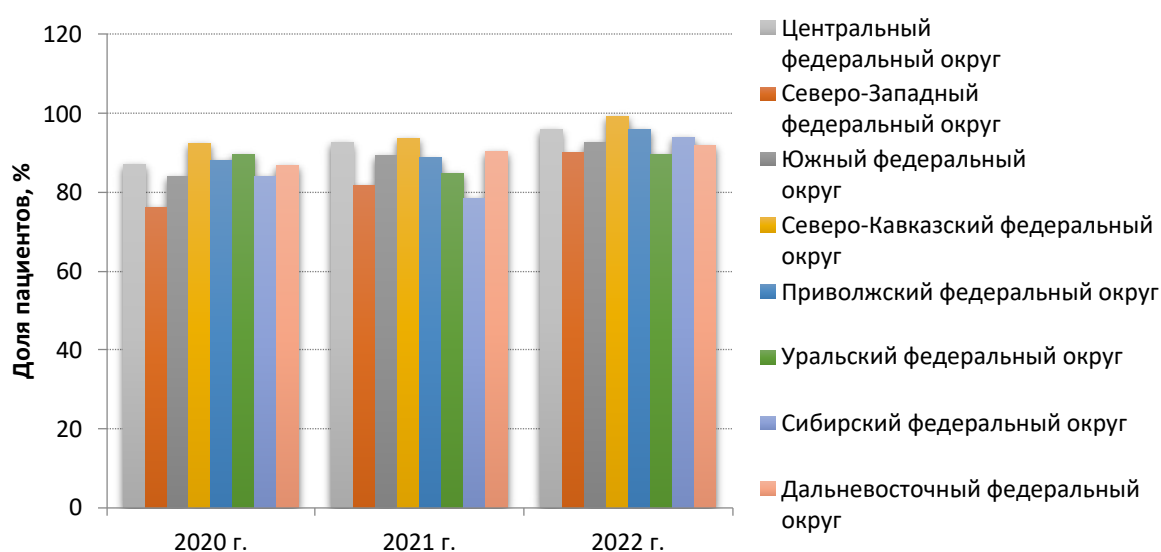
Динамика числа ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию, за 2020-2022 гг. (рис. 6) во всех федеральных округах России положительная. Наибольшее количество отмечено в Приволжском, Сибирском, Южном и Уральском округах. Как по выше приведенным показателям наименьшее количество таких пациентов выявлено в Дальневосточном и Северо-Кавказском федеральных округах.



**Рисунок 6.** Число пациентов с болезнью, вызванной ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, в разрезе федеральных округов РФ в 2020-2022 гг.

Источник: составлено авторами по материалам [8, 9]

Охват ВИЧ-инфицированных пациентов антиретровирусной терапией от числа состоящих под наблюдением за указанный период (рис. 7) составил от 76,1 до 99,3% по Российской Федерации. Самые высокие значения показателя фиксировались в Северо-Кавказском (92,3-99,3%), Приволжском (87,9-96,0%), Центральном (86,9-95,8%) и Дальневосточном (86,8-92%) федеральных округах. Наименьшие значения имели Северо-Западный (76,1-90,1%) и Уральский (89,8-89,6%) округа, причем, в последнем отмечена незначительная отрицательная динамика. По остальным регионам отмечен рост показателя.



**Рисунок 7 –** Доля ВИЧ-инфицированных пациентов, получающих антиретровирусную терапию, от состоящих под наблюдением в разрезе федеральных округов РФ в 2020-2022 гг.

Источник: составлено авторами по материалам [8, 9]

Смертность городского и сельского населения от ВИЧ-инфекции в России, по данным [9], за



2022 год составила 15804 чел., что меньше, чем в предыдущем году на 1110 чел. (или на 6,56%), что также составило 0,8% к общему числу умерших в этом году и имеет тенденцию к уменьшению на протяжении последних пяти лет. В сравнении с 2018 годом снижение смертности от этой болезни составило 23,27%, или 4793 чел. [10].

Проведенный выше анализ состояния заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения России и получением антиретровирусной терапии показал, что, хоть и наблюдался спад числа выявленных случаев инфицирования по стране в целом, однако по некоторым федеральным округам фиксировался рост значений этого показателя, но вместе с этим отмечена положительная динамика и количества пациентов, получающих антиретровирусную терапию в абсолютном и относительном выражениях, что дает основания утверждать о реальных положительных результатах развития рынка фармацевтических препаратов против ВИЧ. Однако необходимо, помимо количественной составляющей, учитывать и качественную компоненту производства препаратов антиретровирусной терапии.

### *3. Анализ статистической стабильности производственного процесса антиретровирусных препаратов*

В современной индустрии фармацевтики статистический анализ играет важную роль в обеспечении стабильности и высокого качества процессов производства, а также в выявлении потенциальных отклонений и возможностей для их улучшения. Как известно, ни одно даже самое современное производство не может долгое время функционировать без отклонений. Для предприятия критически важно своевременно идентифицировать любые отклонения, влияющие на качество, и правильно оценивать их влияние. При этом в ходе анализа каждой конкретной ситуации крайне важно уйти от субъективных суждений экспертов и опереться на риск-ориентированный подход.

Неотъемлемым элементом эффективной системы фармацевтического качества является непрерывная верификация процесса (continuous process verification, CPV) – комплекс мероприятий, направленный на обеспечение постоянной уверенности в том, что процесс остается в состоянии контроля во время промышленного производства. Этот инструмент позволяет на регулярной основе получать сведения, характеризующие процесс с точки зрения его налаженности и способности воспроизводимо выдавать продукцию надлежащего качества.

Несмотря на первоначально кажущуюся громоздкость некоторых инструментов статического управления отклонениями, в действительности они не требуют больших ресурсов, являются простыми для понимания и внедрения и при этом позволяют проактивно среагировать на ситуацию и избежать многих проблем.

В современных реалиях фармацевтические компании используют специализированное программное обеспечение (далее – ПО) для обработки массивов данных (JMP, MiniTab и т.д.), однако такое ПО может быть недоступно небольшим предприятиям, особенно на этапе стартапа.

В данной статье будут рассмотрены две прикладные задачи с использованием программного обеспечения MS Excel: первая задача рассматривает «реактивный» подход, когда ретроспективно анализируются данные за отчетный период и оценивается устойчивость существующего процесса. Во втором случае будет рассмотрен вариант «перспективной оценки» процесса перед внедрением нового продукта.

Перед рассмотрением конкретных ситуаций необходимо определиться с ключевыми понятиями статистического управления отклонениями:

– Критический атрибут качества (critical quality attribute, CQA) – физический, химический, биологический или микробиологический признак, который должен находиться в пределах соответствующего предела, диапазона или распределения, чтобы обеспечить достижение желаемого качества промежуточного и готового лекарственного препарата. Включает в себя аналитические и физические данные, полученные в процессе или при выпуске продукции.

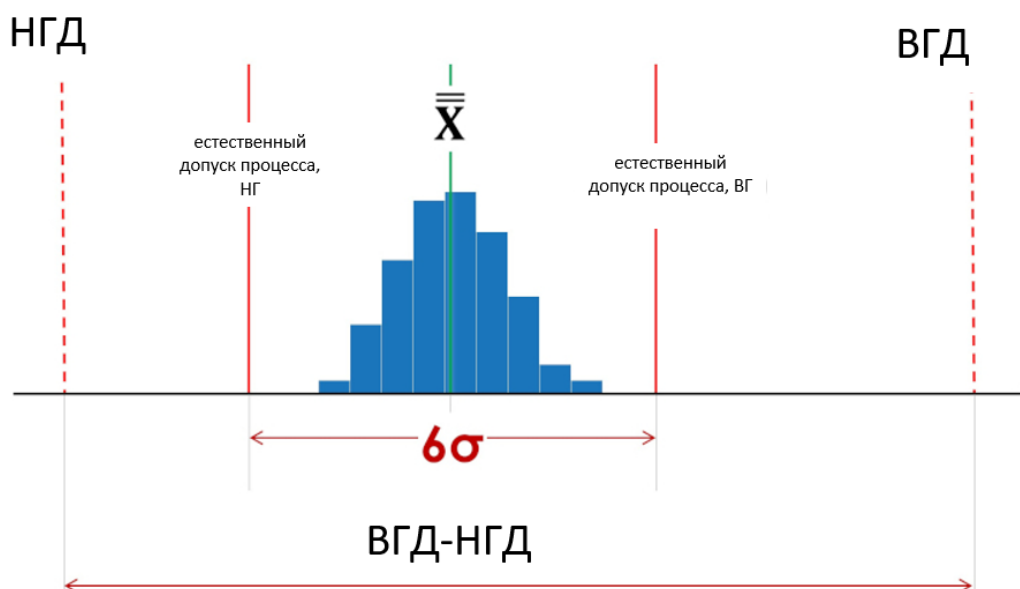
– Критический параметр процесса (critical process parameter, CPP) – параметр процесса, изменчивость которого влияет на критические атрибуты качества и, следовательно, должна отслеживаться или контролироваться, чтобы гарантировать, что процесс обеспечивает желаемое качество.

– Out of Specification (OOS) – результат, не соответствующий установленным спецификацией значениям.

– Out of Trend (OOT) – результат, который находится в пределах спецификации, но является нетипичным для процесса.

$C_p$  – индекс пригодности процесса (он же индекс фактической воспроизводимости), который определяется как отношение размаха допуска к размаху процесса и таким образом определяет потенциальную возможность процесса обеспечивать качество продукции, не выходя за рамки спецификации.

Схематически индекс  $C_p$  представлен на рис. 8, где кроме ВГД, НГД и стандартного отклонения указано значение  $\bar{X}$  – среднее средних значений, а также естественные границы (или допуски) процесса.



**Рисунок 8.** Индекс фактической воспроизводимости процесса  $C_p$

Источник: Центр передовых инструментов управления качеством (Advanced Quality Tools, AQT) [13]

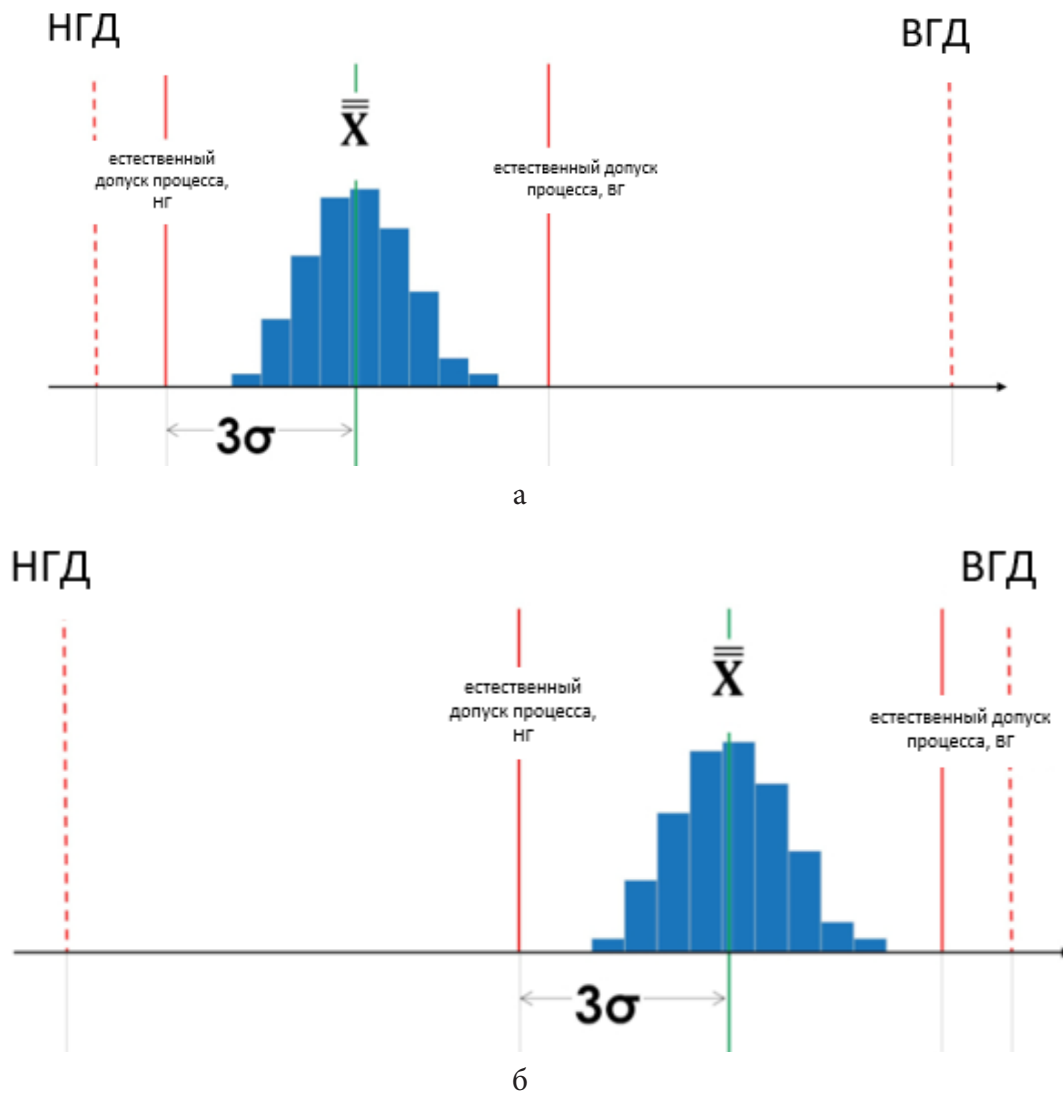
Визуализация индекса позволяет понять его главный недостаток – отсутствие поправки на «центрированность» процесса. Индекс по сути лишь определяет «жизненное пространство» процесса говорит о его теоретической пригодности, однако по нему нельзя понять, где находится процесс относительно границ спецификации (внутри, со смещением к одной из границ или целиком за границами). Именно поэтому для фактически работающего процесса целесообразно рассчитывать следующий индекс –  $C_{pk}$ .

$C_{pk}$  – это, по сути, скорректированный индекс  $C_p$  с поправкой на нецентрированность процесса.

На рисунке 9 приведена визуализация двух сценариев, в одном из которых процесс смещен к нижней границе спецификации, а во втором – к верхней. Несмотря на условную приемлемость обоих вариантов, на практике было бы необходимым внести в процессы улучшения для приближения к целевому (среднему) значению.

В качестве первой прикладной задачи рассмотрим ретроспективный анализ по одному из препаратов для антиретровирусной терапии по важнейшему критическому атрибуту качества – показателю «Количественное определение». Этот показатель характеризует содержание активного фармацевтического ингредиента в лекарственной форме и его границы определены спецификаций на выпускающий контроль. В рамках задачи границы спецификации приводятся в информационных

целях и составляют 92,0%-105%.



**Рисунок 9.** Индекс  $C_{pk}$  со смещением процесса к нижней (а) и верхней (б) границам соответственно  
 Источник: Центр передовых инструментов управления качеством (Advanced Quality Tools, AQT) [13]

Отклонение от спецификации (OOS) для уже выпущенной в обращение продукции влечет за собой риски для пациента (при снижении количественного содержания терапевтический эффект может не наступить, при превышении – возможна передозировка) и соответственно требуется приостановка обращения продукции с последующим отзывом.

На протяжении отчетного периода было произведено и проконтролировано 25 серий продукции, что позволяет провести статистическую обработку данных (более 20 значений). Исходные данные приведены в таблице 1.

**Таблица 1** – Исходные данные по количественному определению

Номер серии	Результат	Номер серии	Результат	Номер серии	Результат
12ABC	97,2	21ABC	97,5	30ABC	95,5
13ABC	98,1	22ABC	96,8	31ABC	97,5
14ABC	96,7	23ABC	98,0	32ABC	96,9
15ABC	95,8	24ABC	98,5	33ABC	96,4
16ABC	96,6	25ABC	96,4	34ABC	97,3

Номер серии	Результат	Номер серии	Результат	Номер серии	Результат
17ABC	94,6	26ABC	96,8	35ABC	96,9
18ABC	97,9	27ABC	96,9	36ABC	98,4
19ABC	94,3	28ABC	97,7		
20ABC	97,4	29ABC	97,5		

Источник: рассчитано авторами

Кроме спецификационных пределов на основе исторических данных на предприятии определены уровни действий и тревоги.

«Уровень действия» – уровень, который достигается при превышении критериев приемлемости критического параметра. Результаты, выходящие за уровень действия, требуют специальных действий и расследования.

«Уровень тревоги» – уровень, который достигается при превышении обычного рабочего диапазона критического параметра, что предполагает потенциальную необходимость принятия корректирующих мер для недопущения достижения уровня действия.

В таблице 2 приведены сводные данные о допусках по параметру «Количественное определение».

Таблица 2 – Критерии приемлемости для параметра «Количественное определение»

Критерии приемлемости	Значение, %	Критерии приемлемости	Значение, %
Верхняя граница спецификации	105,00	Уровень действия, верхняя граница	100,59
Нижняя граница спецификации	90,00	Уровень тревоги, нижняя граница	95,44
Уровень действия, нижняя граница	94,41	Уровень тревоги, верхняя граница	99,59

Источник: рассчитано авторами

На следующем этапе данные были традиционно представлены в виде контрольной карты с нанесенными критериями приемлемости (рис. 10).

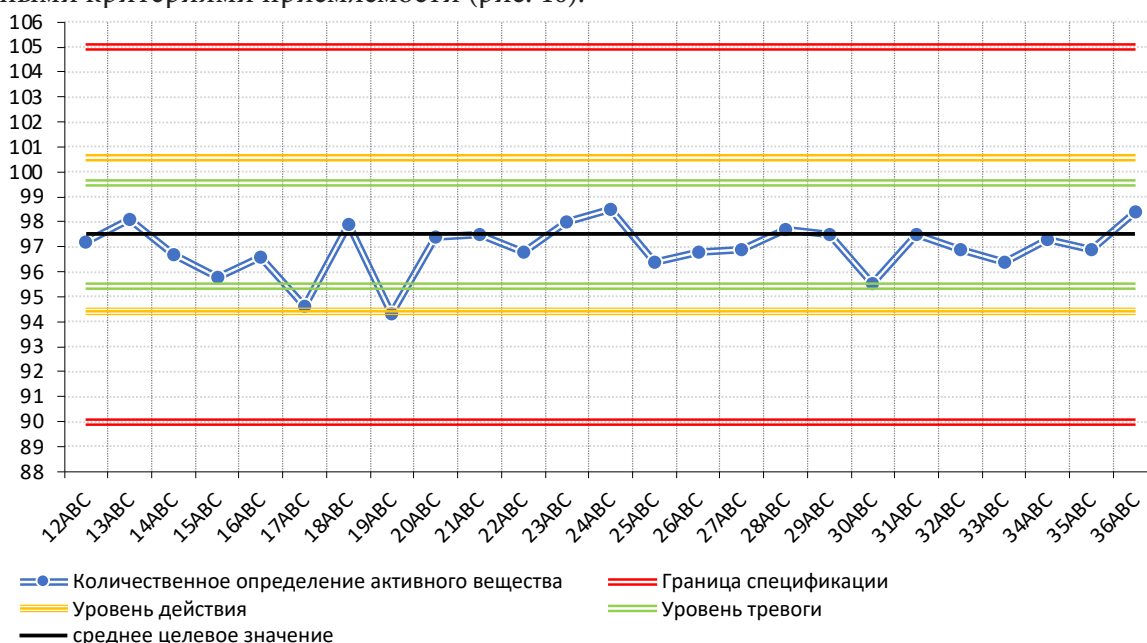
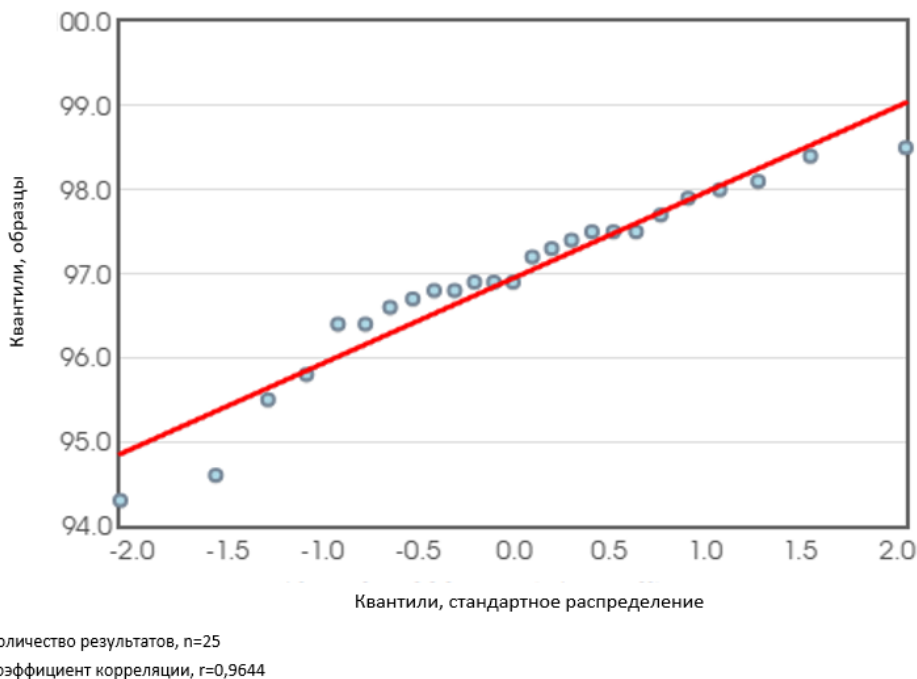


Рисунок 10. Контрольная карта средних значений по показателю «Количественное определение»

Источник: составлено авторами

Контрольная карта показывает, что все значения по параметру «Количественное определение» находились в спецификационных пределах от 92,00% до 105,00%. Это позитивный сигнал с точки зрения качества, так как он говорит о соблюдении производственной технологии и свидетельствует об отсутствии отклонений типа OOS. При этом, глядя на график можно увидеть, что в некоторых случаях параметр «Количественное определение», вероятно, достигал уровня тревоги и приближался к уровню действия. Данная ситуация требует отдельного расследования и оценки влияния.

После первичной оценки следует убедиться в нормальном распределении величин в рамках процесса, так как в противном случае проводить статистическую оценку не имеет смысла из-за непредсказуемости процесса. На рис. 11 представлена проверка нормального распределения.



**Рисунок 11.** Корреляционное поле для проверки распределения значений по показателю «Количественное определение»

Источник: составлено авторами

Коэффициент корреляции для 25 значений равен 0,964 и он превышает значения уровня значимости  $\alpha=0,05$  и  $\alpha=0,001$  для данной выборки (0,937 и 0,957 соответственно), что говорит о нормальном распределении.

Для того чтобы перейти к расчету индекса  $C_p$ , достаточно обработать 25 значений с помощью функции Excel «Descriptive Statistics».

В таблице 3 представлены полученные значения по среднему и стандартному отклонению для дальнейших расчетов.

**Таблица 3 – Среднее и стандартное отклонение по процессу**

Величина	Значение
Среднее	96,933
Стандартное отклонение	1,072

Источник: рассчитано авторами

Таким образом, для расчета  $C_p$  есть все необходимые данные:

$$C_p = \frac{105 - 90}{6 * 1,072} = 2,33$$

Итоговое значение 2,02 больше 1 и даже 1,33, что говорит о хорошем дизайне процесса. Однако,

как было указано ранее  $C_p$  – это индекс для теоретической оценки пригодности процесса и в ходе ретроспективной оценки нужно оценить процесс с учетом его возможного смещения к границам спецификации.

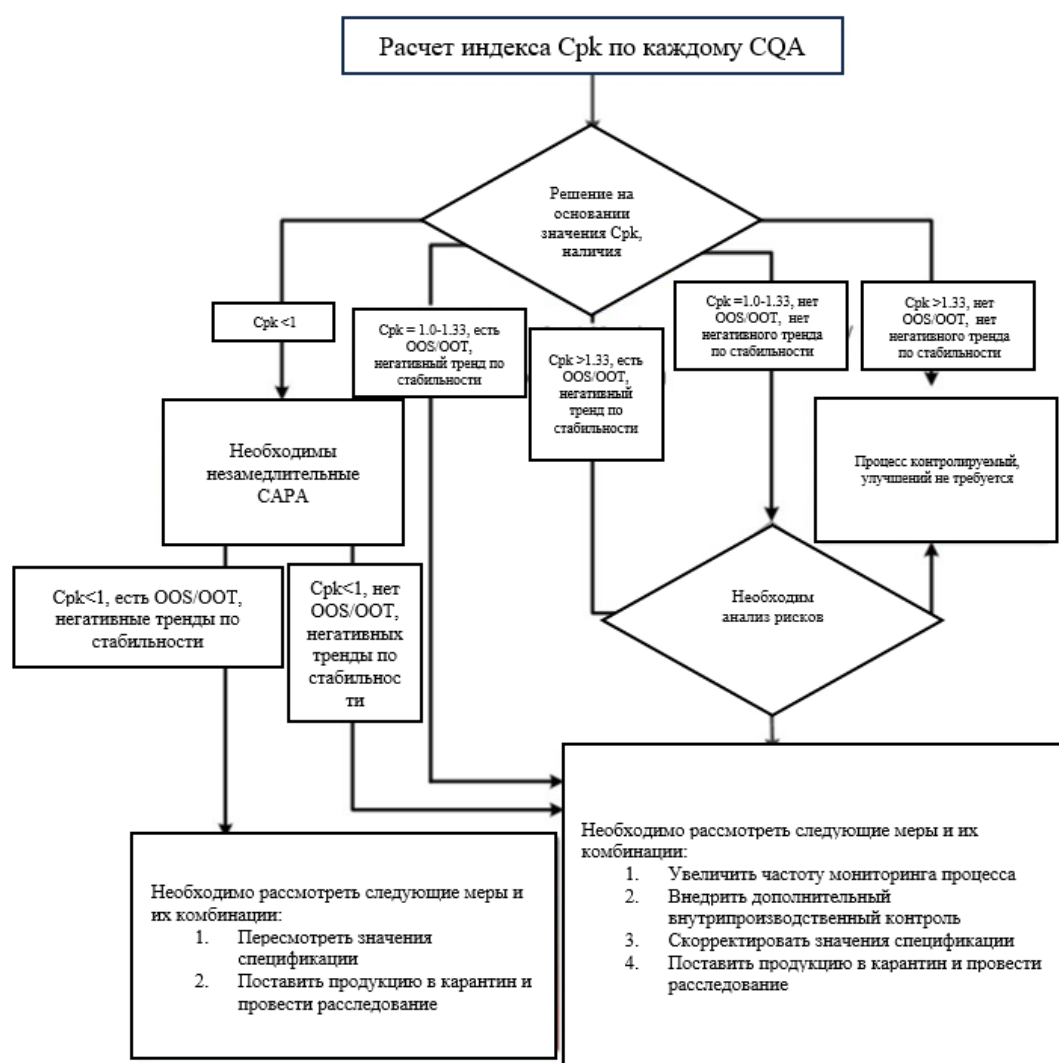
$$C_{pk} = \min \left( \frac{105 - 96,933}{3 * 1,072}, \frac{96,933 - 90}{31,072} \right)$$

$C_{pk}$  (верхнее) = 2,508

$C_{pk}$  (нижнее) = 2,156

Необходимо выбрать меньшее значение – оно соответствует 2,156 и говорит о том, что процесс налажен хорошо (индекс выше 1,33) и срочных изменений вносить не требуется, однако нужно проанализировать причины появления OOT-результатов.

На рис. 12 представлено дерево принятия решений с учетом результатов  $C_{pk}$ , наличия OOS и OOT-результатов.



**Рисунок 12.** Дерево принятия решений по продукции по результатам статистического анализа  
Источник: составлено авторами

В качестве второй практической задачи рассмотрим вариант применения статистического управления для предотвращения отклонений. Рассмотрим ситуацию, в которой на производстве необходимо оценить пригодность и налаженность процесса таблетирования таблеток по такому критическому атрибуту качества как «Высота». Проблематика ситуации заключается в том, что таблетки с чрезмерной высотой при их первичной упаковке в блистер прорывают покрывную фольгу,

что приводит к нарушению герметичности и отклонению от требований спецификации. Необходимо понять, можно ли с текущим дизайном процесса таблетирования перейти на стадию валидации первичной упаковки.

Существующая спецификация на препарат задает диапазон допустимых значений для показателя «Высота» от 5 мм до 11 мм, где 5 мм являются нижней границей допуска, а 11 мм – верхней границей допуска соответственно (данные приведены для информации). В рамках валидации на таблетировании были собраны данные для 5 выборок таблеток с пресса, для каждой проведены 8 испытаний по измерению высоты на автоматическом тестере и получены данные, суммированные в таблице 4. Для каждой выборки был отдельно подсчитан размах (столбец J) и среднее значение (столбец I).

Как было указано ранее, для расчета индекса  $C_p$  необходимо определить отношение размаха допуска к размаху процесса по формуле (1), для чего необходимо определить значение  $\sigma$  по формуле (3) [11].

Для того чтобы определить размах процесса, необходимо воспользоваться таблицей 2, представленной в ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015 [14] для определения константы  $d_2$ , соответствующей 8-ми испытаниям при нормальном распределении.

Для 8-ми измерений значение константы  $d_2$  составляет 2,847.

Среднее значение по размаху допуска  $\bar{d}_2$  определено в столбце J, как среднее всех значений размаха для каждой отдельной выборки.

$$\sigma = \bar{d}_2 = 2,640/2,847 = 0,930$$

Таким образом, значение индекса  $C_p$  будет составлять

$$C_p = \frac{(11 - 5)}{6 * 0,930} = 1,075$$

Полученное значение индекса  $C_p > 1$ , что говорит о нормальном дизайне процесса и его теоретической воспроизводимости. Однако индекс пригодности процесса  $C_p$  предоставляет информацию о соответствии процесса заданным требованиям, основываясь только на стандартном отклонении, а с практической точки зрения важно понимать, что реальный процесс может иметь большую вариабельность за счет влияния различных факторов среды. В дополнение к индексу  $C_p$  рассчитан индекс налаженности  $C_{pk}$  по формуле (2).

$$C_{pk} = \min\left(\frac{11 - 8,680}{3 \cdot 0,930}, \frac{8,680 - 5}{3 \cdot 0,930}\right) = \min(0,835, 1,320)$$

Минимальное значение соответствует 0,835.

Значение  $C_{pk} < 1$ , что говорит о том, что процесс не является «отцентрованным», и необходима доналадка процесса таблетирования, так как риск получения таблеток с большой высотой велик.

Это суждение подтверждается данными из таблицы 4, где видно, что в ходе измерений наблюдается тенденция к смещению значений к верхней границе спецификации, что влечет за собой риски прорыва фольги на стадии упаковки в блистер.

**Таблица 4** – Данные внутрипроизводственного контроля на стадии таблетирования

Образцы таблеток	Испытания по высоте таблеток в каждой выборке								Среднее значение по высоте в выборке	Размах (разность между макс. и миним. значением в выборке)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
	A	B	C	D	E	F	G	H		
1	9,1	8,9	8,8	9,2	8,1	6,9	9,3	9,1	8,68	2,4

Образцы таблеток	Испытания по высоте таблеток в каждой выборке								Среднее значение по высоте в выборке	Размах (разность между макс. и миним. значением в выборке)
	1	2	3	4	5	6	7	8		
	A	B	C	D	E	F	G	H		
2	7,6	8,0	9,0	10,1	7,9	9,0	8,0	8,8	8,55	2,5
3	8,2	9,1	8,2	8,7	9,0	7,0	8,8	10,8	8,73	3,8
4	8,2	8,3	7,9	7,5	8,9	7,8	10,1	7,7	8,30	2,6
5	10,0	8,1	8,9	9,0	9,3	9,0	8,7	10,0	9,13	1,9
Среднее									8,68	2,64

Источник: составлено авторами

Таким образом, анализ  $C_p$  и  $C_{pk}$  является важным инструментом для оценки качества производственного процесса и позволяет своевременно выявлять потенциальные проблемы, что, в свою очередь, способствует улучшению качества продукции и предотвращению возможных негативных последствий на последующих этапах производства.

### Обсуждение результатов исследования

Достижения и доступность эффективной антиретровирусной терапии позволили улучшить ожидаемую продолжительность жизни людей, живущих с ВИЧ, увеличив долю людей, живущих с ВИЧ, достигших пожилого возраста (60 лет и старше), что повысило качество жизни этой группы населения, связанное со здоровьем [15].

Анализ отечественного фармацевтического рынка за последний год показал, что если в сегментах со стоимостью упаковки до 500 рублей разница между средневзвешенной ценой у импортных и локализованных препаратов не столь ощутима, то в самом ёмком сегменте «более 500 руб.» разница между препаратами, произведёнными в России и за рубежом, остаётся значительной: почти в 3 раза [6]. Известно, что чем сложнее лечить заболевание, тем дороже стоят лекарственные препараты для терапии. Именно поэтому необходимо развивать производство отечественных препаратов ценового сегмента «150-500 руб.» и «более 500 руб.», что должно повысить конкурентоспособность российских фармацевтических средств и их доступность для населения.

### Заключение

1. Отечественный фармацевтический рынок демонстрирует динамичное развитие: за последние 20 лет рост рынка составил в 11,43 раза, или на 2348 млрд рублей, за 5 лет, с 2017 по 2022 гг. – 56,89% (или на 933 млрд рублей), а за последний год – на 11,97% (или 275 млрд рублей). Государственный сектор, включающий госпитальные закупки, льготное лекарственное обеспечение и региональные льготы на приобретение лекарственных препаратов, в 2022 году занимал 34,90% объёма. За последний год самое существенное сокращение в объёме закупок для лечебно-профилактических учреждений отмечено у препаратов с ценой в диапазоне 150-500 рублей – на 1,9% (до уровня 5,8%), предпочтение отдавалось более дорогостоящим лекарственным средствам, при этом в упаковках доля данного ценового сегмента, наоборот, выросла на 2,8% (до уровня средневзвешенной стоимости упаковки в 291 рубль), в том числе, и за счёт увеличения закупок противовирусного препарата, активного в отношении ВИЧ, лопинавир + ритонавир (+61,6%).

2. Анализ состояния заболеваемости ВИЧ в России выявил, что отмечен спад числа выявленных случаев инфицирования по стране в целом (за последние 7 лет – в 1,8 раза, до уровня 56003 чел.), однако по некоторым федеральным округам фиксировался рост значений этого показателя (например, в Приволжском, Сибирском, Центральном и Уральском округах), но вместе с этим отмечена



положительная динамика и количества пациентов, получающих антиретровирусную терапию в абсолютном и относительном выражениях (до 99,3% по РФ). За 2022 год смертность от ВИЧ составила 15804 человека, что меньше прошлогоднего значения на 1110 человек (или на 6,56%) и составило 0,8% к общему числу умерших в этом году и имеет тенденцию к уменьшению на протяжении последних пяти лет. В сравнении с 2018 годом снижение смертности от этой болезни составило 23,27%, или 4793 человека, что дает основания утверждать о реальных положительных результатах развития рынка фармацевтических препаратов против этой инфекции. Однако необходимо, помимо количественной составляющей, учитывать и качественную компоненту производства препаратов антиретровирусной терапии.

3. Анализ пригодности и налаженности процесса таблетирования антиретровирусного препарата «Ритонавир» на одном из столичных отечественных фармацевтических предприятий по критическому атрибуту качества как «Высота» показал, что индекс пригодности процесса составил 1,075, что больше 1 и говорит об его теоретической воспроизводимости, а индекс налаженности – 0,835, что меньше 1 и говорит о том, что процесс не является «отцентрованным», и необходима доналадка процесса таблетирования, так как риск получения таблеток с большой высотой велик, а это, в свою очередь, повышает риски прорыва фольги на стадии упаковки в блистер. Это, несомненно, скажется на качестве и безопасности лекарственного препарата.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Parsons, S.K. Measuring Quality of Life and Health-Related Quality of Life [Text] / S.K. Parsons, N. Linendoll, C. Schroeder // Palliative Care in Hematologic Malignancies and Serious Blood Disorders, Springer, Cham, 2023. – Pp. 139-151. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-38058-7\\_12](https://doi.org/10.1007/978-3-031-38058-7_12).
2. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р (ред. от 09.06.2023) «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи» / Консультационно-правовой портал «КонсультантПлюс» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_335635/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_335635/).
3. Фомина, А.М. Оценка качества и безопасности ацетилсалициловой кислоты отечественных производителей [Текст] / А.М. Фомина, А.С. Ермишин // Теоретические и практические аспекты цифровизации российской экономики: сб. тр. V Междунар. науч.-практ. конф. (8 декабря 2022 г., Ярославль) / под общ. ред. к.э.н. С.В. Шкиотова, д.э.н. В.А. Гордеева. – Ярославль : Изд-во ЯГТУ, 2022. – С. 367-373.
4. Аналитический отчет «Фармацевтический рынок России. Итоги 2004 г.» / DSM Group [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://dsm.ru/upload/iblock/75e/75e48089435f1a1c9dd7d0f1ea266c0d.pdf>.
5. Аналитический отчет «Фармацевтический рынок России. Итоги 2020 г.» / DSM Group [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://dsm.ru/docs/analytics/2020\\_Report\\_rus.pdf](https://dsm.ru/docs/analytics/2020_Report_rus.pdf).
6. Аналитический отчет «Фармацевтический рынок России. Итоги 2022 г.» / DSM Group [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://dsm.ru/docs/analytics/Annual\\_report\\_2023\\_rus.pdf](https://dsm.ru/docs/analytics/Annual_report_2023_rus.pdf).
7. Социально-значимые заболевания населения России в 2021 году: статистические материалы [Текст] / Е.Г. Котова, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Д.А. Кучерявая, Е.В. Огрызко, А.В. Поликарпов, Е.А. Шелепова [и др.]. – М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России, 2022. – С. 9-15.
8. Социально-значимые заболевания населения России в 2022 году: статистические материалы [Текст] / Е.Г. Котова, О.С. Кобякова, В.И. Стародубов, Г.А. Александрова, Н.А. Голубев, Д.А. Кучерявая, Е.В. Огрызко, А.В. Поликарпов, Е.А. Шелепова [и др.]. – М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, 2023. – С. 9-15.
9. Естественное движение населения Российской Федерации за 2022 год. (Статистический бюллетень) [Текст]. – М.: Росстат, 2023. – С. 17.
10. Естественное движение населения Российской Федерации за 2018 год. (Статистический бюллетень) [Текст]. – М.: Росстат, 2019. – С. 20.
11. ГОСТ Р ИСО 22514-4-2021 Статистические методы. Управление процессами. Часть 4. Оценка показателей воспроизводимости и пригодности процесса [Текст]. Введ. 2022-01-01. – М.: ФГБУ «РСТ», 2021. – С. 3, 13.
12. Распоряжение от 06 октября 2022 г. № 2927-р «О внесении изменений в распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р» / Консультационно-правовой портал «КонсультантПлюс» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_428641/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_428641/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/).
13. Центр передовых инструментов управления качеством (Advanced Quality Tools, AQT) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://advanced-quality-tools.ru/>.
14. ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015 Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта [Текст]. Введ. 2016-12-01. М.: Стандартинформ, 2019. – С.8-9.
15. Bruguera, A. Predictors of poor health-related quality of life among people living with HIV aged ≥60 years in the PISCIS cohort: Findings from the Vive+ project [Text] / A. Bruguera, L. Egea-Cortés, J. Mesías-Gazmuri, J. Palacio-Vieira et. al. // HIV Medicine, December 2023. <https://doi.org/10.1111/hiv.13590>

# The quality of the production process of antiretroviral therapy drugs as an essential component of the quality of life of patients with HIV in the context of the domestic pharmaceutical market

## Ermishin Alexander Sergeevich

Candidate of Agricultural Sciences, Associate Professor  
Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia.  
E-mail: ermishinas@ystu.ru

## Vyugina Irina Mikhailovna

Master's student  
Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia.  
E-mail: irina.vyugina@abbvie.com

## Fomina Anastasia Mikhailovna

Master's student  
Yaroslavl State Technical University, Yaroslavl, Russia.  
E-mail: fominanastya1120@mail.ru

**Abstract.** The article presents the results of a comprehensive scientific analysis, including an analysis of the Russian pharmaceutical market for antiretroviral therapy drugs, an analysis of the HIV status of the population in the Russian Federation over the past few years, and an analysis of the production of antiretroviral drugs using the example of «Ritonavir». It is the most commonly used and effective antiretroviral drug used with other drugs to treat HIV. At the present stage of pharmaceutical development, the intrinsic antiviral activity of this drug is rarely used, but it is still widely used as an enhancer for other HIV protease inhibitor drugs. The availability of antiretroviral drugs, their quality and safety will directly depend on the streamlined technological process and the stability of production. The scientific result of the work is that for the first time a comprehensive study was carried out that included 3 components: an analysis of the domestic pharmaceutical market for antiretroviral therapy drugs, the state of HIV infection among the population in Russia, and an analysis of the production of these drugs using the example of «Ritonavir». It is noted that the Russian pharmaceutical market is demonstrating dynamic development: over the past 20 years, market growth has amounted to 11.43 times, or by 2348 billion rubles, over 5 years – 56.89% (or by 933 billion rubles), over the last year – by 11.97% (or 275 billion rubles). In 2022, a significant reduction in the volume of hospital purchases was noted for drugs with a price in the range of 150-500 rubles – by 1.9% (to the level of 5.8%), preference was given to more expensive ones, including drugs active against HIV containing «Ritonavir». An analysis of the state of HIV incidence in Russia showed a decline in the number of detected cases (over the last 7 years – 1.8 times, to the level of 56,003 people), a positive trend in the number of patients receiving antiretroviral therapy was noted – up to 99.3% in the country. In 2022, mortality in Russia from HIV amounted to 15,804 people, which is 1,110 people less than last year (or 6.56%) and amounted to 0.8% of the total number of deaths this year and has been trending downward over the past five years. An analysis of the suitability and efficiency of the «Ritonavir» tableting process at one of the capital's domestic pharmaceutical enterprises for the critical quality attribute «Height» showed that the process suitability index was 1.075, which indicates its theoretical reproducibility, and the efficiency index was 0.835, which indicates that the process is not centralized, and additional adjustment of the tableting process is necessary, since the risk of obtaining tablets with a large height is high, which, in turn, increases the risk of foil breakthrough at the blister packing stage and will affect the quality and safety of the drug. Ultimately, the quality of life of people living with HIV and undergoing therapy depends on this.

**Keywords:** analysis of the domestic pharmaceutical market; antiretroviral drugs; HIV infection; morbidity; mortality; manufacturing process; statistical controllability.