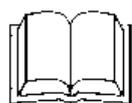


**Research Group**



***Info Mine*** 

Объединение независимых консультантов и экспертов  
в области минеральных ресурсов, металлургии и химической промышленности

---

**Анализ состояния  
производства субстанций  
и ГЛС антибиотиков  
в России**

*Демонстрационная версия*

**МОСКВА**  
**Август, 2007**

## СОДЕРЖАНИЕ

Аннотация .....	6
I. Виды антибиотиков, методы их производства, используемое сырье .....	7
I.1. Основные классы антибиотиков .....	7
I.2. Способы производства антибиотиков .....	12
I.2.1. Микробиологический способ производства антибиотиков .....	12
I.2.2. Химическая модификация антибиотиков .....	15
I.2.3. Синтетический способ производства антибиотиков .....	16
I.3. Требования к производству и контролю качества антибиотиков .....	17
II. Производство антибиотиков в РФ .....	19
II.1. Статистика производства в 1997-2006 гг., предприятия-производители	19
II.2. Производство ГЛС антибиотиков в РФ .....	22
III. Используемое сырье, импорт субстанций в РФ .....	26
IV. Текущее состояние крупнейших производителей .....	34
IV.1. ОАО "Синтез" (г. Курган) .....	34
IV.2. ОАО "Биосинтез"(г.Пенза) .....	42
IV.3. ОАО "Красфарма" (г. Красноярск) .....	49
Заключение .....	56
Приложение: Адресная книга предприятий-производителей .....	58

## СПИСОК ТАБЛИЦ

Таблица 1. Использование мощностей по производству антибиотиков медицинского назначения в 2006 г. (т, %)	21
Таблица 2. Основные производители ГЛФ антибиотиков в 2004-2006 гг., тыс. флаконов	23
Таблица 3. Основные производители ГЛФ антибиотиков в 2004-2006 гг., тыс. упаковок	25
Таблица 4. Импорт субстанций антибиотиков по основным классам в 2004- 2006 гг. (т)	26
Таблица 5. Импорт Россией субстанций антибиотиков в натуральном выражении в 2004-2006 гг. (т)	28
Таблица 6. Страны - экспортеры субстанций антибиотиков в Россию в стоимостном выражении в 2004-2006 гг. (тыс. \$)	29
Таблица 7. Крупнейшие производители субстанций антибиотиков, импортированных в Россию в 2006 г. (в денежном и натуральном выражении)	31
Таблица 8. Основные фирмы - поставщики субстанций антибиотиков в 2006 г в денежном и натуральном выражении	32
Таблица 9. Основные импортеры субстанций антибиотиков в 2006 г. (в денежном и натуральном выражении)	32
Таблица 10. Субстанции антибиотиков производства ОАО "Синтез" в 2003- 2006 гг. (т)	37
Таблица 11. Экспорт эритромицина производства ОАО "Синтез" в 2004-2006 гг.	37
Таблица 12. Поставки субстанций антибиотиков на ОАО "Синтез" в 2004-2006 гг. (кг)*	38
Таблица 13. Производство субстанции антибиотиков ОАО "Биосинтез" в 2003- 2006 гг. (т)	43
Таблица 14. Экспорт субстанций антибиотиков производства ОАО "Биосинтез" в 2004-2006 гг. (кг)	44
Таблица 15. Поставки субстанций антибиотиков на ОАО "Красфарма" в 2004- 2006 гг. (кг)*	51
Таблица 16. Показатели финансово-экономической деятельности ОАО "Красфарма" за 2002 – 2006 гг.	53
Таблица 17. Доходы от экспорта продукции (тыс. руб.) и их доля (%) в доходах ОАО "Красфарма" в 2002-2006 гг.	53

## СПИСОК РИСУНКОВ

Рисунок 1. Принципиальная схема производства антибиотиков (на примере тетрацицина) .....	13
Рисунок 2. Объем производства антибиотиков в СССР в 1990 г. и в РФ в 1995–2006 гг. (т) .....	19
Рисунок 3. Структура производства антибиотиков в РФ в 2005 г., % .....	20
Рисунок 4. Производство ГЛФ антибиотиков в России в 1997-2006 гг., млн флаконов.....	22
Рисунок 5. Производство ГЛФ антибиотиков в России в 1997-2006 гг., млн упаковок .....	24
Рисунок 6. Доля импорта субстанций антибиотиков по основным классам в 2004-2006 гг. (%) .....	27
Рисунок 7. Доля стран-экспортеров субстанций антибиотиков в Россию в количественном и стоимостном выражении в 2006 г. (%) .....	30
Рисунок 8. Динамика производства антибиотиков (т) и загруженность мощностей (%) ОАО "Синтез" в 2003-2006 гг. ....	36
Рисунок 9. Динамика производства ГЛФ антибиотиков ОАО "Синтез" в 2001-2006 гг. (млн флаконов и млн упаковок) .....	40
Рисунок 10. Динамика производства антибиотиков (т) и загруженность мощностей (%) ОАО "Биосинтез" в 2003-2006 гг. ....	43
Рисунок 11. Динамика производства ГЛФ антибиотиков ОАО "Биосинтез" в 2001-2006 гг. (млн флаконов и млн упаковок).....	46
Рисунок 12. Динамика производства антибиотиков (т) и загруженность мощностей (%) ОАО "Красфарма" в 2003-2006 гг. ....	50
Рисунок 13. Динамика производства ГЛФ антибиотиков ОАО "Красфарма" в 2001-2006 гг. (млн флаконов).....	52

## Аннотация

Настоящий отчет посвящен исследованию текущего состояния производства субстанций и готовых лекарственных средств (ГЛС) антибиотиков медицинского назначения в России.

Отчет состоит из 4 частей, содержит 58 страниц, в том числе 13 рисунков, 17 таблиц и приложение.

В первой главе отчета приведены сведения об основных классах антибиотиков, методах их получения и требованиях к производству и контролю качества антибиотиков.

Вторая глава отчета посвящена анализу производства антибиотиков в РФ за период с 1995 по 2006 г. В данном разделе приведены данные об объемах производства, прослежена динамика выпуска этой продукции по предприятиям с оценкой загруженности мощностей, рассмотрено текущее состояние производителей. Приведены данные об имеющейся сырьевой базе, объемах производства, планах по развитию предприятий, а также данные об объемах и направлениях поставок продукции за последние три года.

В третьей главе рассмотрены используемое сырье, импорт субстанций в РФ.

Четвертая глава посвящена текущему состоянию крупнейших производителей.

В приложении приведены адреса и контактная информация основных предприятий-производителей субстанций и ГЛС антибиотиков.

Методологическая работа выполнялась в 2 этапа – "кабинетные" исследования и "полевая" деятельность. На первом этапе были проанализированы многочисленные источники информации, прежде всего данные государственных органов – Федеральной службы государственной статистики РФ (показатели производства продукции) и Федеральной таможенной службы РФ (данные по внешнеторговым операциям). Также были привлечены данные предприятий, использована база данных "Инфолайн".

На втором этапе обобщенные данные подтверждались и уточнялись путем телефонных опросов специалистов рассматриваемых в данном отчете предприятий.

Все это позволило авторам выявить картину состояния производства антибиотиков в России.

# I. Виды антибиотиков, методы их производства, используемое сырье

## I.1. Основные классы антибиотиков

Инфекции во все времена были основной причиной смерти, уносили жизни миллионов людей. Открытие антибиотиков в 40 –х гг. 20 века было воспринято врачами как спасение.

Существует много определений антибиотиков, но наиболее общим является следующее: "Антибиотическими веществами (антибиотиками) следует называть все продукты обмена любых организмов, способные избирательно подавлять или убивать микроорганизмы (бактерии, грибы, вирусы и др.)". Введение в практику так называемых противоопухолевых антибиотиков расширяет содержание термина "антибиотик", так как в этом случае предполагается уже не антимикробное, а цитотоксическое действие.

Основной областью применения антибиотиков является лечение инфекционных заболеваний как человека, так и животных. Кроме того, их применяют для защиты растений, стимуляции роста сельскохозяйственных животных, в пищевой промышленности для консервирования, а также в качестве инструментов исследования в биологии, химии, генетике и медицине.

Механизм антимикробного действия антибиотиков основан на подавлении роста чувствительных к ним микроорганизмов, путем ингибирования функций макромолекул, необходимых для жизнедеятельности клетки, таких как ферменты или нуклеиновые кислоты. Молекула антибиотика связывается со специфическим участком макромолекулы-мишени, образуя нефункциональный молекулярный комплекс, например, подавляя синтез клеточной стенки, белка или РНК (рибонуклеиновой кислоты), репликацию ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты) или функционирование мембран. Когда подавление роста популяции микроорганизмов является необратимым, действие антибиотика является *бактерицидным*. Если подавление роста прекращается при удалении антибиотика из среды, действие таких антибиотиков является *бактериостатическим*.

Разнообразные антибиотики синтезируются в природе множеством самых различных микроорганизмов, однако примерно 80 % из известных продуцируются штаммами, принадлежащими только к одному порядку бактерий – актиномицетам, причем главным образом к одному из родов этого порядка – *Streptomyces*. Очень редко образуют антибиотики представители эубактерий, исключение составляют лишь некоторые спорогенные бациллы, продуцирующие полипептидные антибиотики определенного класса. Антибиотики синтезируются многими грибами, но их структура менее разнообразна, чем структура антибиотиков, образуемых актиномицетами.

Общим для всех антибиотиков является то, что это твердые органические вещества с молекулярной массой от 150 до 5000.

По химической природе антибиотики относятся к различным классам химических соединений: от простых ациклических соединений до очень

сложных полипептидных структур. Молекулы одних антибиотиков могут состоять из углерода и водорода, или чаще из углерода, кислорода, водорода и азота, других – содержать также атомы серы, фосфора или галогенов. В их составе представлены почти все функциональные группы, известные в органической химии.

Известны различные схемы классификации антибиотиков, но ни одна из них не является общепринятой. В настоящее время антибиотики, имеющие общую основную структуру, группируются в один класс, и им присваивается название первого выделенного представителя этого класса или антибиотика, обладающего характерными для соединений данного класса химическими свойствами. Этот тип эмпирической классификации очень полезен на практике, поскольку представители одного класса обычно имеют много общих биологических свойств. Таким образом, можно выделить следующие основные классы антибиотиков:

### **1. $\beta$ -лактамы (пенициллины, цефалоспорины, карбопенемы)**

Образуются грибами родов *Penicillium* и *Cephalosporium*, а также актиномицетами родов *Streptomyces* и *Nocardia* и бактериями рода *Pseudomonas*. Они содержат в своей молекуле четырехчленное кольцо, имеющее химическое название  $\beta$ -лактамы. Антибиотики этого класса подавляют синтез пептидогликана, основного компонента клеточной стенки бактерий, необратимо повреждая клетки, поэтому они являются бактерицидными.

К  $\beta$ -лактамам антибиотикам может вырабатываться устойчивость (резистентность) микроорганизмов, вызванная способностью последних продуцировать специфические ферменты –  $\beta$ -лактамазы, гидролизующие  $\beta$ -лактамное кольцо. Это лишает антибиотики этого класса антибактериальной активности и приводит к развитию устойчивых штаммов микроорганизмов.

Спектр действия первых пенициллинов и цефалоспоринов был ограничен грамположительными бактериями, но с помощью химической модификации получены производные, в разной степени эффективные в отношении почти всех грамотрицательных бактерий, а также устойчивые к действию  $\beta$ -лактамаз.

Представителями  $\beta$ -лактамных антибиотиков пенициллинового ряда являются оксациллин, ампициллин, амоксициллин и прочие. В настоящее время используется большое число цефалоспоринов нескольких поколений: цефазолин, цефалексин, цефтриаксон, цефоперазон, цефепим и многие другие. Создан ряд комбинированных препаратов, содержащих пенициллины и цефалоспорины в сочетании с ингибиторами  $\beta$ -лактамаз (клавулановой кислотой, сульбактамом, тазобактамом).

В последнее время появился новый вид  $\beta$ -лактамных антибиотиков – карбопенемы – обладающий широким спектром антимикробной активности против как грамположительных, так и грамотрицательных аэробов и анаэробов и устойчивый пенициллиназам и цефалоспоринозам. Механизм их действия основан на связывании специфических  $\beta$ -лактамотропных белков клеточной стенки и торможении синтеза пептидогликана, действуя, таким образом,

бактерицидно. Представителями карбопенемов являются имипенем, меропенем и др.

## 2. Аминогликозидные антибиотики

Образуются микроорганизмами *Streptomyces*, *Micromonospora* и *Bacillus*. Характерной особенностью их структуры является наличие в молекуле циклического аминспирта 2-дезоксид-Д-стрептамина, с которым связано несколько остатков аминсахаров. Взаимодействуя с рибосомами, антибиотики этого класса подавляют синтез белка, и, таким образом, обладают бактерицидным действием. Они особенно эффективны в отношении грамотрицательных бактерий. К антибиотикам этого класса относятся стрептомицин, гентамицин, канамицин, амикацин и другие.

## 3. Тетрациклины

Образуются различными штаммами актиномицетов рода *Streptomyces*. Их молекула состоит из четырех конденсированных колец, что и послужило основанием для их названия. Тетрациклины подавляют синтез белка на рибосомах, но этот эффект обратим, поэтому они являются бактериостатическими. Спектр действия тетрациклинов чрезвычайно широк и включает грамположительные и грамотрицательные бактерии, риккетсии, хламидии и некоторые простейшие. К препаратам этого класса антибиотиков относятся тетрациклин, окситетрациклин, доксициклин и др.

## 4. Макролиды

Для структуры макролидов характерно наличие кольца, содержащего не менее 12 атомов углерода и замкнутого через лактонную группу. Это типичные продукты биосинтеза стрептомицетов. Макролиды можно разделить на два довольно гомогенных класса:

- *антибактериальные макролиды*, характеризующиеся наличием лактонных колец из 12 – 16 атомов, к которым присоединено не менее двух остатков сахаров. Взаимодействуя с рибосомами, они обратимо подавляют синтез белка, то есть обладают бактериостатическим действием, которое ограничено почти исключительно грамположительными бактериями. Типичными представителями этого класса являются эритромицин и олеандомицин.

- *противогрибковые и антипротозойные макролиды* характеризуются наличием в их структуре лактонного кольца из 30 и более атомов с гидроксильными заместителями, содержащего последовательность из 4 – 7 сопряженных двойных связей. По этой причине их называют *полиенами*. Взаимодействуя со стеринами, полиены нарушают целостность плазматической мембраны, проявляя свою активность только в отношении грибов и некоторых простейших. Наиболее известными представителями этого класса являются нистатин и амфотерицин.

## 5. Ансамицины

Образуются штаммами различных родов порядка актиномицетов. Для структуры ансамицинов характерно наличие алифатической цепи, соединяющей два противоположных участка ароматического кольца (нафталинового либо бензольного).

Ансамицины, содержащие нафталиновое ядро, обладают антибактериальным действием благодаря избирательному подавлению активности фермента РНК-полимеразы в отношении грамположительных бактерий и микобактерий. Наиболее известным из представителей этой группы является полусинтетический рифампицин, особенно эффективный при лечении туберкулеза.

Ансамицины, содержащие бензольное ядро, не обладают избирательной антибактериальной активностью и, следовательно, токсичны, поэтому исследуются с точки зрения возможности их применения в качестве противоопухолевых препаратов.

## **6. Полипептидные и депсипептидные антибиотики**

Образуются различными микроорганизмами. Полипептидные антибиотики представляют собой аминокислотные цепи, зачастую замкнутые в кольцо. К наиболее важным антибиотикам этой группы относятся полимиксины, очень эффективные против грамотрицательных бактерий. Многие полипептидные антибиотики нарушают структуру цитоплазматической мембраны, таким образом проявляя бактерицидное действие, другие – подавляют синтез белка. Представителями этой группы являются грамицидин, полимиксин, капреомицин, и другие. Существуют полипептидные антибиотики, механизм действия которых основан на образовании разрывов в молекуле ДНК, поэтому они используются в качестве противоопухолевых препаратов (блеомицин). Некоторые полипептидные антибиотики нашли применение не только в медицине, но и в других областях – в качестве добавки к кормам для животных и в качестве консерванта в пищевой промышленности (бацитрацин, низин, микамицин и прочие).

Депсипептидные антибиотики состоят из полимерных цепей, звеньями которых являются аминокислоты, чередующиеся с оксикислотами. Типичным представителем этой группы является валиномицин, "ионофорный" антибиотик, нарушающий транспорт ионов калия в клетку.

## **7. Нуклеозидные антибиотики**

Антибиотики этого вида - аналоги природных нуклеозидов, от которых они отличаются или основанием (пурином или пиримидином), или сахарным остатком. Являются антагонистами природных нуклеозидов, поэтому очень токсичны и используются только как противоопухолевые препараты либо в исследовательских целях.

## **8. Антрациклины**

Представляют собой гликозильные производные плоской структуры, содержащей четыре кольца и напоминающей тетрациклины. Применяются

антрациклины в качестве противоопухолевых препаратов, так как механизм их действия основан на образовании комплексов с ДНК. Наиболее важными представителями этого класса являются доксорубицин, даунорубицин, идарубицин и эпирубицин.

## 9. Другие антибиотики

Существуют антибиотики, которые нельзя отнести ни к одной из перечисленных выше групп, но имеющие широкое применение в медицинской практике:

1. *Хлорамфеникол*, исходно выделенный из одного из штаммов *Streptomyces*, а в настоящее время получаемый путем химического синтеза, так как имеет относительно простую структуру. Он подавляет синтез белка и обладает бактериостатическим действием в отношении многих грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов. В России более известен под названием левомецетин и синтомицин.

2. *Линкомицин*, выделенный из культуральной жидкости *S.lincolniensis*, и его полусинтетическое производное *клиндамицин*, представляют собой модифицированную аминокислоту, конденсированную со сложным аminosахаром. Подавляют синтез белка у грамположительных и анаэробных бактерий.

3. *Фузидиевая кислота*, продуцируемая грибом *Fusidium coccineum*, имеет стероидную структуру и активна в отношении грамположительных организмов. Обычно используется в комбинации с пенициллином.

4. *Ванкомицин*, *капреомицин* представляют собой сложные гликопептиды, содержащие глюкозу, аminosахар и аминокислоты. Продуцируется *Nocardia orientalis* и обладают бактерицидным эффектом по отношению к стафилококковым инфекциям.