

К вопросу об интегрированной фармацевтической системе качества

Видение без выполнения – галлюцинация.

Томас Эдисон

Содержание

Резюме.....	1
Введение	1
Что такое – интегрированная ФСК?	2
Реализация принципов интегрированной ФСК	7
Регуляторная триада ICH – триединое целое.....	9
Признание принципов новой ФСК в России.....	12
Не ICH единой. ФСК и Уполномоченное лицо	14
Управление знаниями – особое место в ФСК.....	15
Интеграция действий и управление знаниями – отрицательный кейс.....	18
ФСК и международная торговля медикаментами	20
Выводы	25
Об авторе	26
ЛИТЕАТУРА И НОРМАТИВНЫЕ ОТСЫЛКИ.....	26

Резюме

Современная практика регулирования мирового лекарственного рынка в сфере обеспечения качества продукции, включая вопросы безопасности и эффективности, основана на принципах глобальной интегрированной ФСК. Представлен краткий обзор развития концепции интегрированной ФСК. Суммированы принципы глобальной интегрированной ФСК. Обращено внимание на различия между этой концепцией и понятием Фармацевтическая система качества производителя, уточняющей и расширяющей Правила GMP. Отмечено, что более полный учёт этих принципов мог бы содействовать дальнейшему сближению порядка регулирования оборота лекарственных средств в странах ЕАЭС с международной практикой. Это, в свою очередь, способствовало бы укреплению экспортного потенциала фармацевтической промышленности этих стран.

Введение

В Москве с 15 по 17 сентября 2025 г. проходила X Всероссийская GMP-конференция с международным участием. В выступлениях отмечалось, что отечественный фармпром, несмотря на имеющиеся трудности, успешно функционирует и развивается в рамках Евразийского экономического союза, сохраняя при этом ориентацию на завоевание лидерских позиций и на расширение участия в международной торговле медикаментами. Было подтверждено, что глобализация рынка делает необходимым сближение регуляторных стандартов и требований для различных этапов жизненного цикла лекарственных средств. В этой связи специалисты отрасли подчёркивали важную роль

обмена опытом в совершенствовании систем качества производителей, в т.ч. и на международном уровне.

В этом же месяце Еврокомиссия инициировала пересмотр Главы 1 Руководства ЕС по GMP «Фармацевтическая система качества». Проект новой версии этого текста [1], подготовленный рабочей группой инспекторов по GMP/GDP Европейского агентства по медикаментам (ЕМА) совместно с PIC/S, распространён для сбора замечаний. Следует ожидать, что обновление вступительной части европейских Правил GMP привлечёт внимание специалистов отечественного фармпрома и их коллег из других стран ЕАЭС.

При этом, однако, могут возникнуть трудности с толкованием ключевых терминов и понятий. Как известно, первая глава евразийских Правил GMP имеет такое же название: «Фармацевтическая система качества». Кроме того, в тексте этих Правил имеется ещё один раздел с таким же названием: это Глава III. Текст главы основан на одноименном Руководстве ICH Q10 [2]. Отметим, что первая часть данного раздела также обозначена как Фармацевтическая система качества.

К этому следует добавить, что в отечественном фармпроме в ряде случаев используется похожий термин «интегрированная ФСК» [3]. При этом, насколько можно понять, речь идёт о системах качества производителей, объединяющих разные подходы, например, из правил GMP и стандартов ИСО. Вместе с тем в мировом фармсекторе в недалёком прошлом под интегрированной ФСК понималась концепция отраслевой регуляторной системы, касающаяся, в первую очередь, контрольно-надзорных органов.

Цель настоящей статьи – рассмотреть содержание понятия интегрированная ФСК в его широкой трактовке. Это позволяет также затронуть некоторые важные элементы зарубежного опыта в сфере Правил GMP и отраслевой регуляторной практики в целом.

Что такое – интегрированная ФСК?

В поисках ответа на этот вопрос обратимся к истории возникновения данного понятия. Впервые, насколько известно, слово «интегрированная» применительно к отраслевой системе качества появилось в итоговых материалах совещания ICH, проведенного в июле 2003 г. в Брюсселе, Бельгия. За основу дискуссии на встрече был взят пакет документов американского регулятора (FDA США), обозначившийся как инициатива «Правила GMP для 21-го века. Риск-ориентированный подход» [4].

На совещании представители фармсекторов США, 3. Европы и Японии сформировали концепцию новой отраслевой регуляторной системы, получившей название *«Гармонизированная система качества, применимая в течение всего жизненного цикла лекарственного продукта, основанная на интегрированном подходе к управлению рисками и к научным данным»*. На этом этапе речь шла об общем представлении или, как обозначили его участники встречи, «видении» (см. Рис. 1) желаемой глобальной фармацевтической системы качества. Основные положения новой ФСК были направлены на повышение эффективности действий регуляторов и предприятий фармотрасли в сфере обеспечения качества производимых лекарственных средств.

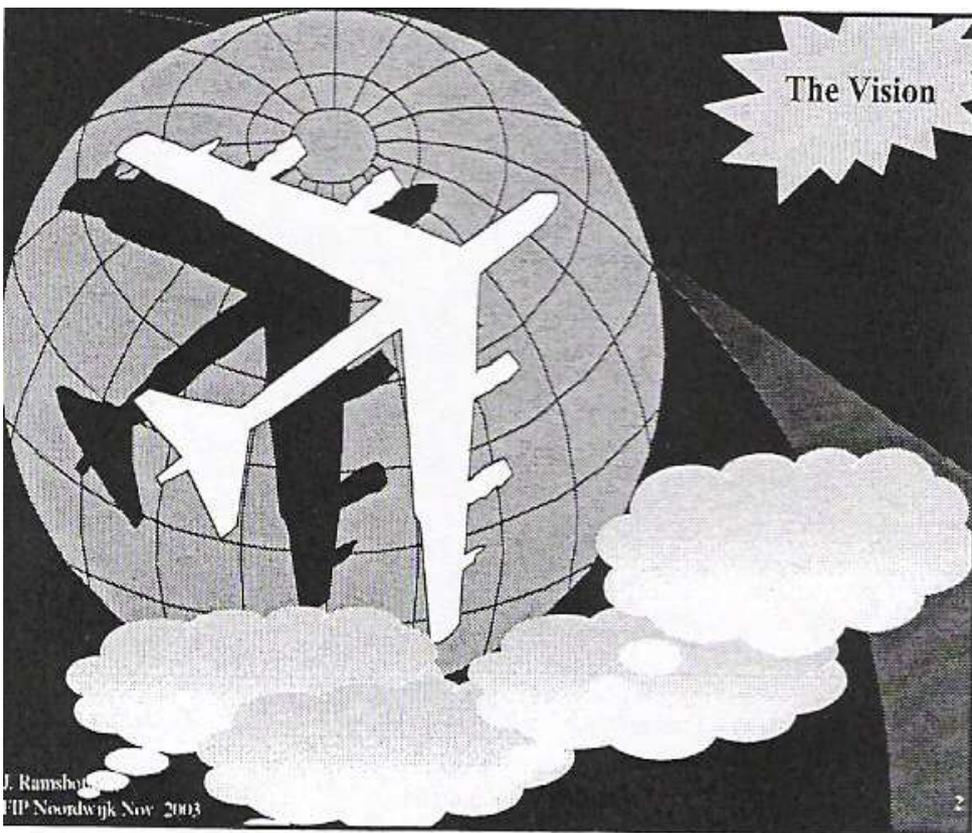


Рис. 1. «Видение» глобальной ФСК. Из материалов семинара FIP/IPS Нордвайк, Нидерланды, ноябрь 2003 г.

Следует уточнить, что несмотря на формулировку «в течение всего жизненного цикла лекарственного продукта» в рамках этой концепции не затрагивались проблемы качества лексредств на этапах распределения. Фактически «видение» охватывало аспекты разработки препаратов, экспертизы раздела Качество регистрационных досье (СМС по американской терминологии) и инспектирования по правилам GMP.

Напомним, что ИСН была сформирована в 1990 г. с целью ускорения процедур регистрации инновационных лекарств в странах с развитой фармпромышленностью и отраслевой регуляторикой. Это было необходимо транснациональным компаниям для того, чтобы одновременно регистрировать и начинать экспорт своих препаратов в несколько «богатых» стран в целях скорейшего возмещения затрат на разработку новых блокбастеров. Первоначально в Конференцию (в настоящее время Совет) по гармонизации входили отраслевые регуляторные структуры, а также бизнес-ассоциации США, Евросоюза и Японии, в связи с чем она иногда обозначалась как Трёхсторонняя инициатива.

Информация о новой системе качества получила широкое распространение в мире, в т.ч. за пределами стран-участниц ИСН. Принципы и подходы, сформулированные в рамках этой концепции, в течение ряда лет оказывали значительное влияние на действия регуляторов и поднадзорных хозяйствующих субъектов в части создания и производства лекарственных препаратов. Это привело к фундаментальным изменениям в практике разработки и производства лексредств, а также в механизмах государственного регулирования этой деятельности.

Такое влияние не афишировалось; тем не менее на этот счёт можно найти отдельные ссылки. Так, в подготовительных материалах по разработке упомянутого выше

руководства Q10 (2005) [5] и в ряде других документов упоминается исходный материал: принятое в 2003 г. «видение» ИСН в отношении гарантии получения качественных лекарственных препаратов.

Как представляется, в данном контексте термин «интегрированная» можно трактовать следующим образом. Участниками совещания была взята за основу отраслевая регуляторная практика стран 3. Европы и США. Её было предложено расширить и модернизировать за счёт использования новых подходов и инструментов:

- управление рисками для качества продуктов,
- положения международных стандартов ИСО серии 9000 (акцент на удовлетворение запросов клиента/заказчика, непрерывное улучшение качества, ведущая роль руководства компании, системный менеджмент),
- учёт специфических особенностей отдельных этапов жизненного цикла лекарственных продуктов и соответствующих процессов в общей стратегии обеспечения качества лекарственных средств,
- в развитие предыдущего положения - тезис о том, что качество лекарственных продуктов создаётся не на этапе их производства, как полагали ранее, но в процессе разработки состава, технологии и методов контроля с использованием научных данных.
- тесная увязка подходов и усилий в сфере обеспечения качества лекарственных средств.

Наряду с этим обсуждались предложения об активизации международного сотрудничества в фармсекторе, о более широком внедрении процессно-аналитической технологии (РАТ) в производство лекарственных средств и др.

Принципы новой ФСК не были изложены в каком-либо едином документе, что осложнило ознакомление с ней. Информационные материалы по этой теме оказались расплывчатыми по многочисленным докладам, сообщениям и презентациям специалистов, участвовавших в её формулировании, разъяснении и развитии. Заинтересованные специалисты мировой фармотрасли, в т.ч. из стран-не участниц ИСН, имели возможность получить доступ к материалам Брюссельской встречи на площадках семинаров, организованных Секцией промышленной фармации FIP (FIP IPS). Первый из них был проведен в г. Нордвайк, Нидерланды в ноябре 2003 г. (Рис. 2), т.е. вслед за совещанием ИСН. Центральным пунктом программы встречи было обсуждение общего представления о новой концепции ФСК («видения» - Рис. 1).



Рис. 2. Участники семинара по качеству FIP IPS, Нордвайк, Нидерланды, Ноябрь 2003 г.

Вслед за этим отдельные аспекты концепции рассматривались на полях ежегодных конгрессов FIP в Н. Орлеане, США в 2004 г. и в Каире, Египет, в 2005 г., а также на тематических совещаниях секции, в частности следующих:

- Управление фармацевтическим качеством на протяжении жизненного цикла продуктов и новые документы ICH (Лондон, Великобритания, 2005 г.)
- Современные концепции в GMP. Отвечая на вызовы фармацевтических инноваций в XXI веке. Качество через дизайн – QbD. Применение процессно-аналитической технологии - PAT (Базель, Швейцария, 2008 г., Рис. 3).

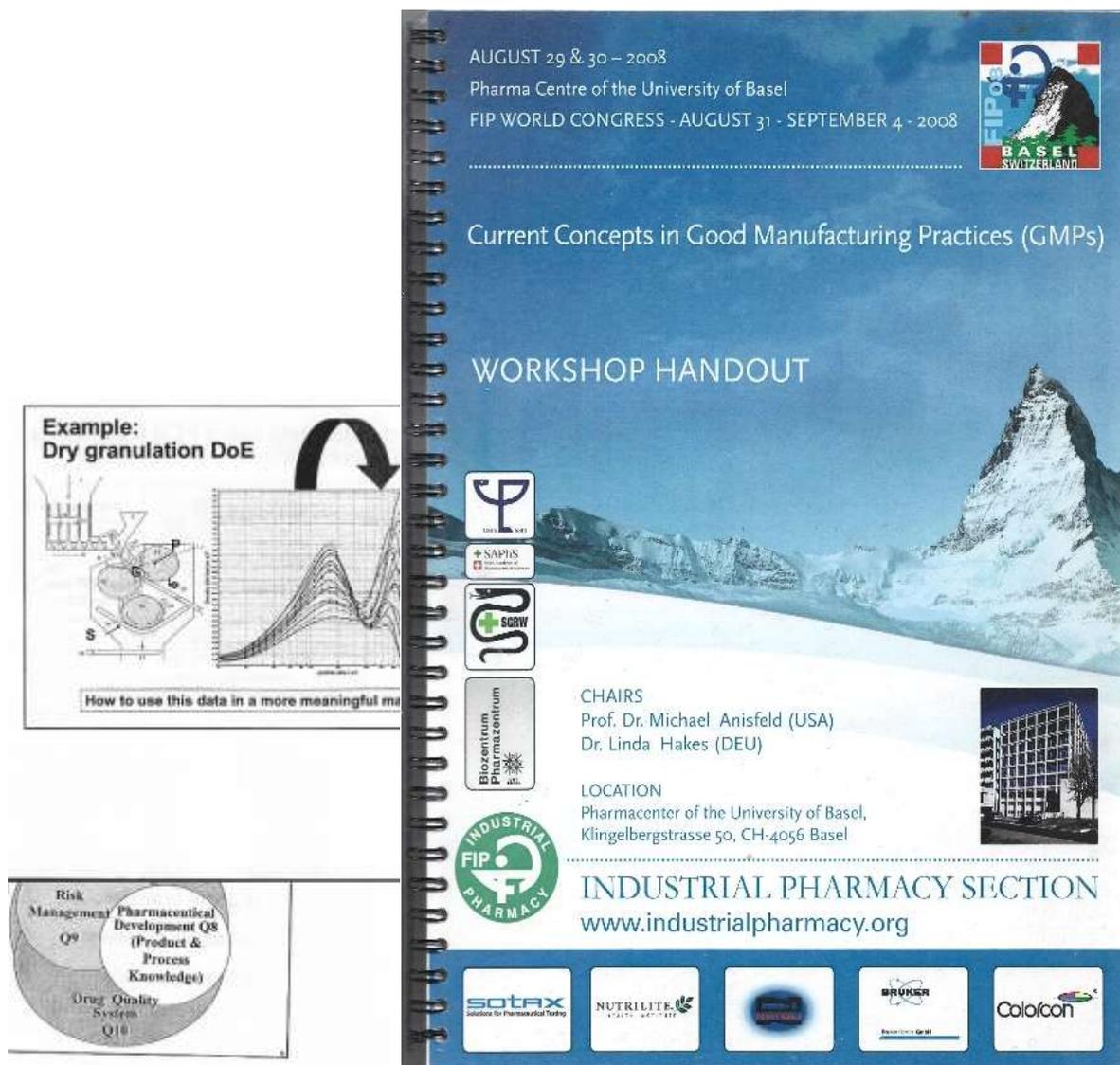


Рис. 3. Раздаточные материалы одного из семинаров FIP IPS: Базель, Швейцария, 2008 г.

На этих и на других площадках выступали участники Брюссельской встречи, а также специалисты рабочих групп ICH, образованных для подготовки руководств, развивающих идеи и предложения встречи. Слушатели были информированы о ходе разработки концепции ФСК, а также о планах её реализации. Наряду с этим на семинарах была представлена информация о наилучших практиках в части разработки новых препаратов, соблюдения правил GMP и инспектирования по этим правилам. Всего было сделано несколько десятков сообщений. Раздаточные материалы встреч содержали суммарно

свыше 1000 слайдов с изложением принципов концепции, а также информации научно-технического или организационного характера, поддерживающей и разъясняющей эти принципы. Можно считать, что материалы указанных совещаний в совокупности отражают содержание понятия «интегрированная ФСК».

В дальнейшем с развитием концепции новой ФСК понятие «интеграция» в этом контексте получило и другое толкование: оно стало обозначать увязку разрозненных до того подходов и усилий в сфере обеспечения качества лекарственных средств таким образом, чтобы они поддерживали и усиливали друг друга. В практическом плане имеется в виду взаимосвязанное использование методик фармацевтических исследований, оптимизации, масштабирования и передачи технологии, процедуры регистрации препаратов, правил GMP и соответствующего инспектирования.

Эту мысль наглядно иллюстрирует рисунок (Рис. 4.) из презентации Э. Кук, директора Отдела регулирования лекарственных средств и других медицинских технологий ВОЗ [6]. Презентация была представлена на форуме фармпроизводителей в Париже, Франция (Университет Декарта) в октябре 2018 г. Отметим, что ранее Э. Кук в течение ряда лет возглавляла Европейское агентство по медикаментам (ЕМА).



Рис. 4. Доступность к качественным лекарственным средствам требует интегрированного подхода ко всем регуляторным действиям. Из презентации Э. Кук, 2018 г.

На связь между регуляторной экспертизой и инспектированием обращено внимание, в частности, в Руководстве по техническим и регуляторным аспектам управления жизненным циклом лекарственного продукта (ICH Q12, Раздел VII.) [7]

Следует отметить, что акцент на увязку разрозненных до того функций и действий созвучен принципам международных стандартов ИСО семейства 9000 и концепции всеобщего управления качеством (Total Quality Management – TQM), широко используемым в других секторах экономики. Напомним, что в рамках этих инициатив назначаются владельцы процессов, по каждому из них определяется вход, выход и добавленная стоимость, устанавливаются «поставщики» и «заказчики» («клиенты»): внутренние или внешние. Соответственно каждое структурное подразделение организации является поставщиком и клиентом и имеет своего поставщика и клиента [8].

Цель таких подходов - преодоление двух существенных недостатков корпоративных структур: разобщённость по горизонтали между иерархическими уровнями управления и раздробленность по вертикали между функциональными департаментами. В результате устанавливаются тесные партнёрские отношения между работниками предприятия, укрепляется практика командной работы. При этом принципы стандартов ИСО 9000 и TQM применимы в основном к хозяйствующим субъектам, тогда как интегрированная ФСК формировалась преимущественно с акцентом на использование регуляторами.

Реализация принципов интегрированной ФСК

Можно предположить, что участники Брюссельского совещания были знакомы с высказыванием Т. Эдисона (см. эпиграф). Уже на самой встрече помимо «видения» новой ФСК был согласован 5-летний план работ по подготовке инструктивно-методических документов, направленных на реализацию её важнейших положений. В первую очередь было решено подготовить руководство на тему Качество через проект (Quality by Design – QbD), методику анализа рисков для качества и управления ими, а также руководящий документ по системе качества производителя лекарств.

В 2005-2008 гг. были подготовлены трёхсторонние руководства ICH Q8 - Q10, отразившие основные принципы новой регуляторной системы. Вслед за выходом этих руководств в регионах-участниках ICH начался процесс их официального признания и включения в соответствующие регуляторные системы: национального уровня в США и Японии и регионального - в Евросоюзе. В дальнейшем за ними последовали и другие документы, которые вошли или входят в нормативные базы многих стран, в т.ч. и не-членов ICH. После реформирования этой структуры в 2015 г. география её участников расшилась, что позволяет говорить о глобальном признании и использовании руководств и других материалов Конференции/Совета по гармонизации. Широкое международное признание этих документов можно рассматривать как третью фазу развития концепции интегрированной ФСК.

Подходы новой системы качества также были учтены при пересмотре правил GMP (Глава 1 Руководства по GMP Евросоюза, 2012), нормативов по валидации процессов, принятых в США (2011) и в Евросоюзе (2015) [9]. Часть информации, составляющей понятие интегрированной ФСК, не была использована в документах ЕС, но нашла отражение в рекомендациях PIC/S и ISPE, в учебных материалах национальных и международных (FIP IPS) программ повышения квалификации работников отрасли.

В мае 2025 г. был распространён для обсуждения проект новой версии раздела «Качество» Общего технического документа ICH M4Q(R2). Он включает часть 2.3. Модуля 2 ОТД «Общий обзор по качеству» и Модуль 3 [10]. Заметное место в проекте занимают термины, понятия и положения, вошедшие в практику мировой фармотрасли в связи с появлением и развитием концепции интегрированной СФК. Примерами могут служить термины «стратегия контроля качества», «целевой профиль качества продукта», современная трактовка понятия качество применительно к АФИ и лекарственным продуктам – пригодность к применению по назначению.

В деятельности контрольно-надзорных органов новые подходы предусматривают тесную увязку объема и содержания регистрационных досье с порядком их рассмотрения, а также с интенсивностью последующего контроля. При этом экспертиза досье и инспектирование

тракуются как взаимодополняющие действия. Представление подробных и обоснованных данных в заявке, в частности, об условиях производства ведет к сокращению сроков регистрации, снижению уровня инспекционной нагрузки и выборочного лабораторного анализа (гибкие регуляторные решения). Кроме того, на основании этих данных могут быть расширены права производителя вносить определенные изменения в условия регистрации без согласования с регуляторным органом (т.н. пространство дизайна, иначе – пространство проектных параметров). Этот подход получил развитие в Руководстве ICH Q12.

Реализации этих подходов способствует практика привлечения инспекторов, прежде всего по GMP, к рассмотрению регдосье и материалов других регуляторных заявок. Это предусматривается, в частности, методическими указаниями Евросоюза. С другой стороны, в странах ЕС и в США в состав инспекционных групп нередко включаются специалисты из других подразделений контрольно-разрешительной системы. Чаще всего это эксперты, занятые оценкой материалов заявок или химики-аналитики из государственных лабораторий по контролю качества лекарственных средств. По данным Европейской федерации фармпрома, в среднем эксперты отделов по регистрации препаратов участвуют примерно в половине инспекций по GMP [11]. Отметим, что использование аналогичной практики предусмотрено евразийскими инструктивно-методическими указаниями [12].

Включение в инспекционные группы специалистов внешних по отношению к инспекторату играет особо существенную роль в случаях предрегистрационных инспекции (Pre-approval inspections – PAI). Ниже приведены наиболее важные отличия этого вида проверок от плановых/рутинных обследований, проводимые до подачи заявки на регистрацию препаратов с последующим включением сертификата GMP в регдосье.

- Решение о проведении предрегистрационной инспекции принимается после получения заявки на регистрацию (одобрение в США) препарата, в ходе её рассмотрения. Поводом для назначения такой инспекции нередко является наличие неясных или сомнительных материалов в разделе «Качество» регдосье.
- Инспекция не имеет целью общую оценку соблюдения правил GMP на площадке и потому не заменяет таковую.
- В ходе инспекции оценивается степень подготовки к серийному производству заявленного на регистрацию препарата. Может проверяться соответствие условий выработки дорегистрационных серий (первичных и/или биосерий) требованиям регдосье.
- Инспекция, по существу, не является надзорной. По её результатам, как правило, принимаются решения административного характера: продолжить рассмотрение заявки, приостановить или отклонить её. Иными словами, в этих случаях регуляторных решений, например, о наложении санкций на производителя, чаще всего, не принимается.

На предприятиях отрасли принципы новой системы и документы, выпущенные в её развитие, образуют основу для построения систем качества, способных выйти за пределы простого соблюдения правил GxP и создающей условия для постоянного совершенствования. В этих целях держатели РУшек во взаимодействии с производителями (держателями лицензий на производство), осуществляя обзоры качества продукции, выявляют неблагоприятные тенденции в сфере качества, демонстрируя тем

самым эффективностью своих систем качества. Они также оценивают надёжность/устойчивость цепочек снабжения и принимают меры против возникновения дефектуры в поставках лекарственных продуктов.

Производители реализуют принцип интеграции через планомерный обмен знаниями о продуктах и процессах между разработчиками препаратов и производственным персоналом («управление знаниями» - knowledge management, см. ниже). Это позволяет обеспечить плавный, «бесшовный» (seamless) переход от разработки к серийному производству путём оптимизации, масштабирования и переноса технологии.

В результате укрепляются связи между разработчиками препаратов и персоналом производственных площадок. Последний получает от НИОКР не только описание прописи, технологии производства и стратегии контроля, но также отчёты об исследованиях, приведших к выбору и последующей оптимизации предлагаемых параметров (Development reports или Technology transfer document/files). Эти материалы подлежат рассмотрению и, при отсутствии замечаний, одобрению специалистами производственной площадки. По итогам рассмотрения разработчику может быть предложено уточнить или дополнить свои наработки, или же полностью их переделать. Лишь после этого материал может быть утвержден руководством предприятия. Отчёты о разработке используются в ходе масштабирования и переноса технологических процессов и методик контроля.

Такой подход играет особо важную роль в практике валидационных исследований. Отметим в первую очередь, что, согласно действующим нормативам, валидация процессов на производственной площадке должна проводиться на основе результатов фармацевтической разработки, полученных сотрудниками подразделений НИОКР [9, 13]. Наряду с этим рекомендуется постоянное взаимодействие работников различных отделов и служб на площадке, связанных с производством и контролем качества, в деле сбора и использования данных о вариабельности процессов, свойств материалов и функционирования оборудования.

К внутренним источникам таких данных относятся результаты входного контроля сырья и материалов, внутрипроизводственного и выпускающего контроля, данные программы текущего изучения стабильности, показатели испытаний закупаемого оборудования (FAT и SAT). Внешними источниками являются отчёты о разработке технологической и контрольной документации, сертификаты поставщиков сырья, результаты госконтроля, претензии и замечания с рынка и т.п. Иначе говоря, речь идёт о сохранении и учёте данных, уже полученных на предприятии или поступивших со стороны в рамках функционирования других разделов ФСК.

Регуляторная триада ИСН – триединое целое

Ещё в «нулевых» годах участники Брюссельского совещания отмечали, что три основные направления новой ФСК темы: Качество через проект (Фармразработка), Анализ рисков и Системы качества тесно увязаны между собой и поддерживают друг друга (интегрированный подход). В этой связи высказывалось мнение о том, что неудача в подготовке, понимании или внедрении одного из руководств может резко снизить эффективность двух других (Рис. 6 и 7).

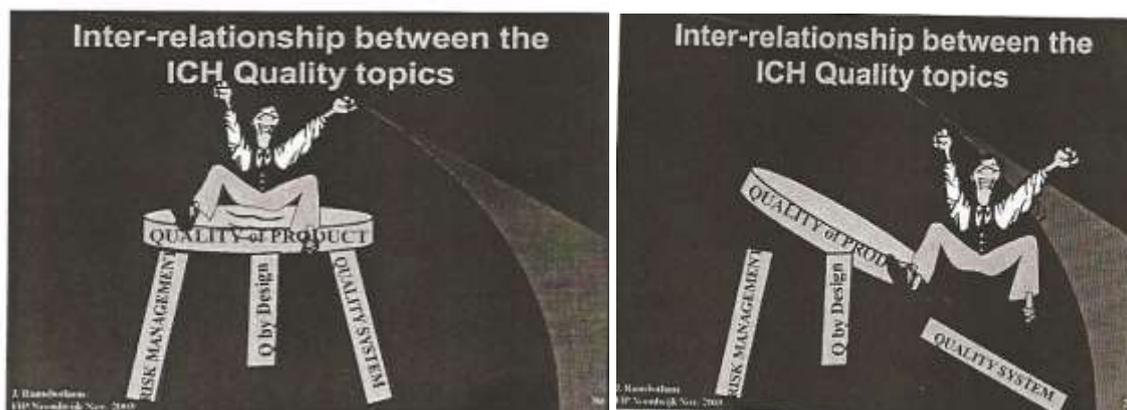


Рис. 5 и Рис. 6. Три исходные темы интегрированной ФСК: Качество через разработку, Управление рисками для качества и Системы качества тесно увязаны. Утеря одной из них ведёт к слому всей системы. Из материалов семинара FIP/IPS Нордвайк, Нидерланды, ноябрь 2003 г.

Выпущенные в соответствии с этими планами руководства: Фармацевтическая разработка (ICH Q8, 2005), Управление рисками для качества (ICH Q9, 2005) и Система качества (ICH Q10, 2008) в совокупности являются смысловым ядром интегрированной ФСК. Попытаемся кратко прокомментировать каждый из этих документов.

Руководство ICH Q8 Фармацевтическая разработка¹ [14] позволяет наполнить конкретным содержанием раздел 3.2.P.2 Модуля 3 ОТД (ICH M4), принятого в 2001 г, т.е. незадолго до Брюссельской встречи. Вместе с тем документ можно рассматривать как отражение второго «слома парадигмы» (Paradigm shift), т.е. резкого изменения принципов в идеологии обеспечения качества лекарственных препаратов. Напомним что в 60-х годах прошлого столетия необходимость внедрения правил GMP обосновывалась соображениями о том, что качества нельзя достичь только путём испытания готовой продукции по фармакопее, и что его необходимо создавать за счёт контроля процессов производства. В «нулевых» годах текущего века возобладало представление, согласно которому качество должно создаваться на допроизводственном этапе жизненного цикла препарата, в ходе основанного на научных данных выбора его состава, способов обработки и методов контроля, оптимизации, масштабирования и переноса технологии.

Документ основан на опыте инновационных фармкомпаний по характеризации, т.е. изучению свойств (pre-formulation studies) исходных материалов: АФИ и вспомогательных веществ, а также исследованиях по выбору прописи и технологии производства готовых препаратов (formulation studies).

Американские коллеги предпочитают обозначать эту тематику как Качество через разработку (в других переводах – через дизайн, через проект или через пространство проектных параметров (Quality by Design – QbD).

Необходимость создания методики **ICH Q9 Управление рисками для качества²** [15] объясняется в немалой степени дефицитом финансирования контрольно-надзорной деятельности. В начале тысячелетия в США и в ряде других стран, в т.ч. с высоким уровнем доходов, отраслевые регуляторные органы столкнулись с нехваткой средств для

¹ В настоящее время действует обновлённая версия Q8(R2)

² в настоящее время действует пересмотренная версия Q9(R1).

выполнения возложенных на них обязанностей. Расширился объём работы в связи с ростом числа подаваемых на регистрацию новых препаратов, в особенности содержащих сложные биотехнологические субстанции. Появились новые поднадзорные производственные площадки, как национальные, так и зарубежные – из числа потенциальных поставщиков на национальный рынок. Усложнились процессы производства и контроля качества. При этом, финансирование контрольной деятельности, как правило, оставалось на прежнем уровне.

В этих условиях выходом стал отказ от традиционного сплошного контроля препаратов и их производителей. На смену ему пришла концентрация усилий на областях, связанных с потенциальными угрозами потребителям – пациентам. Такой подход, однако, потребовал выработки методик оценки рисков для качества лекарственных средств и путей снижения этих рисков.

Первоначально в рамках этой темы обсуждались перспективы применения методик управления рисками в регуляторной практике. При этом планировалось использовать опыт других секторов экономики. Однако в ходе подготовки конкретного методического документа акцент переместился на сферу производства. Очевидно, это было связано с тем, что большинство имевшихся к тому времени документов по управлению рисками касалось качества продукции, технологических процессов и соответствующих технических средств. В Руководстве ICH Q10 Фармацевтическая система качества (см. ниже) управление рисками для качества представлено как элемент, усиливающий ФСК предприятия, что подтверждает связь этой темы в первую очередь с деятельностью производителей, а не регуляторов.

Отдельного пояснения заслуживает раздел 3 Руководства: Принципы управления рисками для качества, согласно которому оценка риска должна быть связана с защитой пациентов и что степень усилий, формализации и документирования процесса управления риском должна соответствовать уровню риска. В конце 90-х годов специалисты стран-участниц ICH пришли к выводу о том, что в предыдущие годы проблеме валидации процессов было уделено неоправданно большое внимание, в связи с чем часть исследований по этой теме была проведена в связи с завышенными ожиданиями регуляторов и самой отрасли. Содержащиеся в этом разделе указания были включены с тем, чтобы не повторять в дальнейшем подобных ошибок. Эти указания касаются не только валидации; их следует толковать в более широком смысле: как рекомендацию при внедрении новых подходов к обеспечению качества лекарственных средств руководствоваться интересами пациентов, а не степенью «модности» концепций и методик.

Важность документа *ICH Q10 Фармацевтическая система качества* [2] (первоначальное название Система качества GMP) определяется следующими соображениями. Правила GMP Евросоюза, США и Японии считаются эквивалентными по степени защиты пациентов от недоброкачественной фармпродукции. Однако, тексты этих нормативов существенным образом отличаются по структуре, терминологии, степени детализации и т.п., что осложняет международную торговлю медикаментами. Более полной гармонизации удалось достичь лишь по разделу правил, определяющему требования к производству АФИ (ICH Q7).

В период после появления стандартов ИСО серии 9000 (1987 г.) в отрасли нарастали противоречия мнений относительно целесообразности их применения

фармпроизводителями. Например, известный в Европе и в США эксперт по GMP Майкл Анисфельд высказывался против использования стандартов ИСО 9000 в производстве лекарственных средств. В регуляторной практике утвердился термин «система качества фармпроизводителя», однако его трактовка в регионах ИСН не совпадала.

Документ ИСН Q10 позволяет увязать с правилами GMP важные положения межотраслевых стандартов по системам качества, в первую очередь принцип постоянного улучшения, позволяющий преодолеть утвердившуюся на предприятиях отрасли боязнь отклонений от принятого порядка работы. Его содержание поддерживает Руководство Q8 о фармразработке, поскольку направлено на углубление связей между разработкой и серийным производством лекарственных препаратов. Ещё более существенным фактором является то, что внедрение Руководства призвано содействовать взаимному признанию правил GMP, принятых в государствах Евросоюза, в США и в Японии.

Здесь уместно уточнить различия между концепцией желаемой интегрированной ФСК (2003) и Руководством ИСН Q10 «Фармацевтическая система качества» (2008). Содержание первого из этих понятий, как отмечено выше, не изложено в каком-либо документе. Оно отражает глобальные подходы контрольно-надзорных органов к повышению эффективности работы в сфере обеспечения качества лекарственных средств. Концепция направлена, в первую очередь, на реорганизацию и увязку регуляторных функций: регистрации новых препаратов, инспекционного надзора и лабораторного контроля качества лекарственных средств и т.п.

В отличие от этого Руководство ИСН Q10 [2] является одним из нормативов, разработанных в развитие принципов глобальной ФСК Оно находится в общем доступе, адресовано разработчикам и производителям лекарственных средств и дополняет национальные/региональные правила GMP. Руководство направлено на углубление связей между разработкой и серийным производством лекарственных препаратов, а также на использование элементов международных стандартов ИСО серии 9000 по системам качества. Документ входит в состав Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС [16].

Признание принципов новой ФСК в России

Основные положения новой концепции своевременно доводились до сведения работников отечественного фармпрома [17-22]. В 2017 г. были опубликованы переводы принятых к тому моменту руководств ИСН по разделу Качество [23]. Однако профильные российские регуляторные структуры и бизнес-ассоциации не восприняли новую информацию. Причиной, очевидно, была отмечавшаяся в тот период ориентация отрасли на уход от мирового опыта в сторону собственных придумок, таких как объединение процедур разрешения клинических исследований и регистрации препаратов. В России не использовался гармонизированный формат регдосье (Общий технический документ ИСН Q4M), не было вменяемых требований GMP и соответствующего инспектората. Качество лекарственных средств трактовалось как соответствие фармакопейным требованиям [24], что отражало регуляторную идеологию середины прошлого века.

Руководства, составляющие регуляторную триаду ИСН, были восприняты отечественным фармсектором неоднозначно. Документ по системам качества (ИСН Q10) был принят без

возражений. Можно предположить, что это было связано с наличием в отрасли значительного числа специалистов, хорошо знакомых с международными стандартами ИСО серии 9000.

Методика управления рисками (ICH Q9) в России, напротив, первоначально была встречена резкой критикой, временами доходившей до истерики. Так, представители непрофильной ассоциации инженеров утверждали в публикациях, что идея управления рисками это шизофрения. Затем, однако, в связи с признанием этих принципов на глобальном уровне, в 2013 г. руководство ICH Q9 вместе с руководством ICH Q10 в адаптированном виде было включено в Приказ Минпромторга РФ № 1997, дополнявший Приказ № 916. В дальнейшем тексты тех же двух документов ICH перекочевали в нормативную базу ЕАЭС [16].

Третий компонент триады: Руководство по фармразработке (ICH Q8) был полностью проигнорирован в плане использования в нормотворческой деятельности. Для справки отметим, что норматив официально признан в странах ЕС, в Бразилии, США, Канаде, Иордании, Ю. Корее, Японии, Великобритании, Китае, Саудовской Аравии, Швейцарии и в Тайване.

В 2015 г. в России вышла книга группы авторов «Фармацевтическая разработка. Концепция и практические рекомендации» [25]. Рукопись включала обсуждение Руководства ICH Q8(R2). Однако из текста публикации содержание этого раздела исчезло; остались только иллюстрации (к недоумению читателей).

Документ ICH по фармацевтической разработке привлёк внимание экспертов ЕЭК только в 2023 г. На его основе подготовлен проект евразийского норматива, однако перспектива его принятия не ясна. В результате на сегодняшний день в российской и евразийской регуляторике реализуется сценарий «колченогого» признания двух из трёх нормативов, нежелательный по мнению разработчиков новой ФСК (Рис. 7). По этой, очевидно, причине в отечественных отраслевых СМИ до сего времени встречаются утверждения о том, что качество начинается с производства лекарственных, а не с фармразработки.



Рис. 7. Змея – символ мудрости (см. ниже раздел Управление знаниями) – приболела, частично утратив опору.

Не ICH единой. ФСК и Уполномоченное лицо

Начнём этот раздел с обсуждения слайда, заимствованного из презентации ВОЗ (Рис.8). Отметим, прежде всего, что на слайде показаны четыре фактора или средства, поддерживающие ФСК (enablers). Это высшее руководство компании, Уполномоченное лицо (УЛ), управление знаниями и управление рисками для качества. Напомним, что в нормативе «Фармацевтическая система качества» (Правила GMP ЕАЭС, Глава III), как и в Руководстве ICH Q10, упомянуты только два последних.



Рис.8. ФСК предприятия. Из материалов вебинара ВОЗ по отраслевой регуляторике, январь 2024 г.

Представляется, что добавление двух факторов в учебном материале ВОЗ не лишено оснований и не противоречит принципам GMP. Напомним, что согласно Правилам надлежащей производственной практики ЕАЭС (первые строки Главы I) ответственность за выполнение требований к качеству производимых лекарственных средств несёт именно высшее руководство компании. Более того, в Руководстве ICH Q10 и в соответствующем евразийском тексте изложению роли высшего руководства уделено значительное внимание (Раздел 2).

Что касается УЛ - в тексте Руководства по GMP ЕС неоднократно отмечается его (или их) ключевая роль: сертификация серий и их выпуск в обращение. Многие европейские специалисты относят функции УЛ к важнейшим компонентам Правил GMP. Причину отсутствия упоминания об УЛ в Руководстве ICH Q10 и, соответственно, в Главе III Правил GMP ЕАЭС можно объяснить следующим образом. Инициатором и ведущим «драйвером» разработки первых руководств ICH был американский регулятор – FDA; при этом в Правилах GMP США нет понятия УЛ. Добавим, что соответствующими нормативами Японии, насколько известно, предусмотрены функции УЛ, однако они не прописаны так чётко, как это сделано в нормативных документах Евросоюза. Очевидно, в этой ситуации трём сторонам-участницам разработки первых руководств ICH не удалось согласовать включение этого элемента Правил GMP в норматив ICH Q10.

Подчеркнём в этой связи, что в рекомендациях ВОЗ отражается глобальный опыт, выходящий в ряде случаев за пределы наработок отдельных стран или регионов мира, в т.ч. располагающих развитой регуляторной системой. С учётом этого материалы Организации в соответствующих случаях целесообразно учитывать и использовать в практике работы отечественного и евразийского фармсекторов. Несоблюдение рекомендаций ВОЗ может привести с существенным ошибкам в освоении мирового опыта.

Приведенный выше слайд из учебного материала ВОЗ, в котором функции УЛ тракуются как важный инструмент усиления ФСК, заслуживает дополнительного внимания в свете ситуации, сложившейся вокруг пересмотра Приложения № 16 к Правилам надлежащей производственной практики ЕАЭС [26]. В последние годы выявилось полное несоответствие этого текста международным нормативам. В 2019 г. была начата подготовка пересмотренной версии Приложения, согласованной с западноевропейскими нормами. Однако Комиссия до сего времени не нашла возможности рассмотреть этот документ.

Управление знаниями – особое место в ФСК

В Руководстве ICH Q10 по системам качества фармпроизводителей управление знаниями (УЗ) вместе с управлением рисками для качества представлено как фактор, поддерживающий, усиливающий всю систему (enabler). Однако, нормативный статус этих факторов весьма различен. По теме управления рисками для качества имеются инструктивно-методические указания: Руководстве ICH Q9. Хотя формально этот документ носит рекомендательный характер, инспекторы по GMP ожидают увидеть на обследуемом предприятии конкретные действия по применению этих рекомендаций.

В отличие от этого в отношении УЗ в фармсекторе официальные руководящие указания отсутствуют. В этой ситуации нет оснований предъявлять к производителям отрасли регуляторные требования в части наличия формальной системы управления знаниями. Вместе с тем, по мнению ряда специалистов западноевропейского фармпрома, УЗ становится в ряд ключевых элементов ФСК с учётом возрастающей сложности используемых в отрасли технологических процессов и аналитических методов, а также ужесточения регуляторных требований. Иначе говоря УЗ, отражённое в правилах GMP, осуществляется прежде всего в интересах самих предприятий отрасли, а не ради исполнения установленных нормативов. Европейские специалисты напоминают в этой связи, что знание объединяет людей, процессы, технологию и цели организации. В отличие от других производственных факторов, знания возрастают в результате их использования.

Может возникнуть вопрос: почему научные знания считаются элементом нового видения ФСК наряду с действительно инновационными подходами, такими как управление рисками для качества? Действительно, мы живём в информационном обществе и функционируем в экономике, в которой знания рассматриваются как ресурс. Многие помнят афоризм «Знание – сила», приписываемый Френсису Бэкону (17-й век. Не путать с другим английским философом Роджером Бэконом, жившем в 13-м столетии). В фармации знания традиционно ценились очень высоко; достаточно вспомнить авторитет Галена. Парацельса и Авиценны (Ибн Сина). Напомним, что змея, изображавшаяся вместе с чашей на эмблеме аптечной деятельности, считалась символом мудрости.

Часть ответа на этот вопрос не сформулирована открыто, но лишь подразумевается. Речь идёт об осознании того факта, что регуляторные решения должны базироваться на фактических данных, полученных, желательно, научными методами, а не на мнениях отдельных экспертов.

В целом же ответ, очевидно, связан с тем, что в данном случае имеется в виду специфический раздел знаний. Традиционно работников отрасли интересовали знания в сфере биомедицинских наук и аптечной практики. В отличие от этого в рамках рассматриваемой концепции под научными знаниями понимается прежде всего информация о процессах производства лекарственных средств и их зависимости от свойств используемых материалов. В Правилах GMP ЕАЭС Гл. III «Фармацевтическая система

качества», Раздел 1.6.1. отмечено: «Управление знаниями является систематическим подходом, который заключается в приобретении, анализе, накоплении и распространении информации о продукции, технологических процессах и компонентах». Иначе говоря, речь идёт о знаниях, интересующих разработчика и производителя препарата, а не врача, аптекаря или пациента.

В основе концепции новой отраслевой СК лежит представление о тесной обратной связи между знаниями об условиях производства лекарственных препаратов с одной стороны и рисками для качества этих препаратов с другой. Под знаниями здесь понимается объём данных о процессах, включая используемые материалы, накапливаемый на всех этапах жизненного цикла продуктов и процессов, включая фармаразработку, масштабирование, перенос технологии, управление изменениями в серийном производстве, результаты аудитов и инспекций и др.

При этом первостепенное внимание уделяется размаху и вероятности отклонений характеристик материалов и параметров процесса, причинам вариабельности процессов и свойств материалов, методам её ограничения, а также влиянию вариабельности на клинически важные свойства готовых препаратов. Существенную роль в этой связи играет понимание факторов, влияющих на воспроизводимость процессов и, соответственно, на однородность продукции. Достижение однородности свойств материалов: сырья, полупродуктов и готовой продукции от серии к серии и внутри серий рассматривается как первый и абсолютно необходимый этап в обеспечении качества лексредств.

Такое понимание базируется на результатах исследований по выбору состава, технологии и методов контроля для планируемого серийного производства. Не случайно в Руководство включена ссылка на другой документ ICH – Q8 «Фармацевтическая разработка». Это ещё один повод напомнить о тесной увязке руководств ICH Q8- Q10. К сожалению эта ссылка не попала в евразийские правила GMP по очевидной причине отсутствия документа по фармаразработке в нормативах ЕАЭС.

В последние годы специалисты европейского фармпрома рассматривают УЗ как критически важный фактор, меняющий правила игры в сфере соблюдения правил GMP. Более того, высказываются мнения о том, что умелое использование УЗ создаёт синергию между политикой качества и другими целями бизнеса. В этой связи формируются ожидания надзорных органов в части использования производителями знаний о процессах. Некоторые полезные соображения по этой теме можно найти в материалах европейских образовательных программ по GMP: ECA [27], GMP Verlag [28]. Приведём отдельные выдержки из этих материалов.

Важно учитывать, что УЗ не сводится к документированию информации и данных. УЗ не следует рассматривать как решение одноразовой задачи. Это, скорее, непрерывная активность, включающая накопление знаний в ходе фармацевтической разработки, инновационной оптимизации и валидации процессов, а также серийного производства.

Практика показала, что знаниями нельзя управлять напрямую; разумным подходом является создание систем взаимоотношений между сотрудниками предприятия, поддерживающих передачу знаний и соответствующих навыков. Такая передача может быть реализована посредством встроенных в повседневную деятельность неформальных

сетевых контактов между людьми. Должна существовать система поощрения подобной практики, например, увязанная с годовыми оценками сотрудников.

При обсуждении этой темы различают очевидное знание (explicit knowledge) и знание по умолчанию (tacit knowledge). Последнее – это персональные знания физлица, проистекающие из его действий и опыта. Этот вид знаний нелегко сформулировать; его передача другим лицам осложнена. Очевидное знание не носит персонального характера, находится в общем доступе благодаря СМИ и без труда передаётся другим лицам. Оно может документироваться, храниться и распространяться.

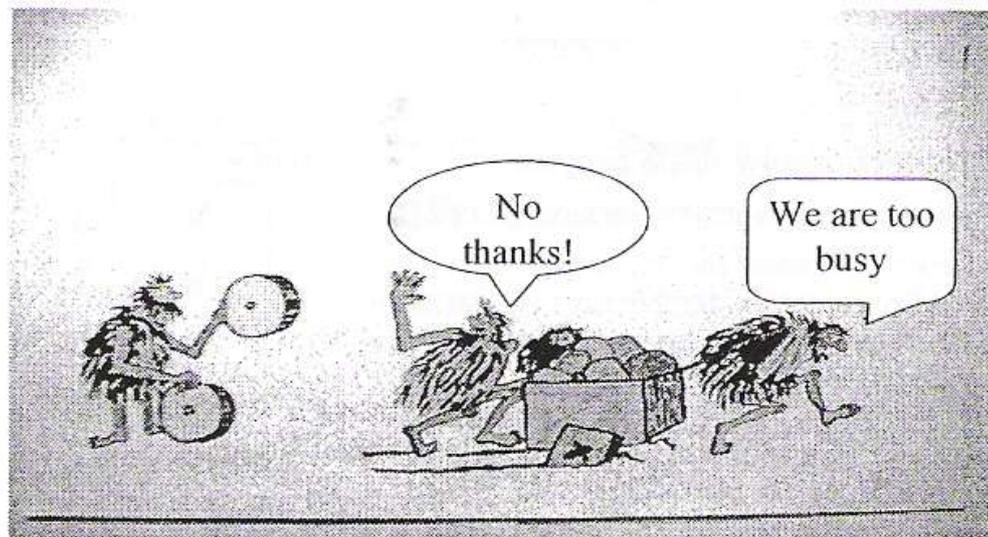
Основной проблемой в сфере управления знаниями считается передача знания по умолчанию в сферу очевидного знания, поскольку лишь в этой форме оно может использоваться другими работниками предприятия. В этой связи рассматриваются 4 формы создания и преобразования знаний (модель SECI).

- Прямой обмен знаниями по умолчанию, например в виде наблюдения за выполнением процедур (Socialisation).
- Документирование знаний по умолчанию с целью их превращения в очевидные знания (Externalization). Пример – составление SOP.
- Усвоение очевидного знания и его превращение в знание по умолчанию (Internalisation). Примером является обучение в процессе работы.
- Создание очевидного знания путём объединения уже имеющегося очевидных знаний и предоставление его для использования в иной форме (Combination).

Успешный процесс сбора и использования знаний может быть затруднён ошибками в действиях руководства предприятия. В ряде случаев знание рассматривается как сила, которую необходимо держать под замком. Здесь необходимы изменения внутренней культуры общения в сторону принятия принципа «делиться знаниями - это круто», в смысле «это сила».

Как отмечают зарубежные специалисты, на некоторых предприятиях информация о новом опыте воспринималась не как ресурс, но, скорее, как обуза, т.е. как фактор, отвлекающий от решения собственных насущных задач (Рис. 9 из материалов фармкомпании Ново Нордиск). В этой ситуации может помочь создание на предприятии «культуры обучающейся организации», в рамках которой организовано перетекание информации между подразделениями и площадками. В систему обмена информацией включаются также партнёры по контрактным работам. Рекомендуются, кроме того, создавать «рынок знаний», т.е. формировать одни группы сотрудников, нацеленных на передачу знаний, и другие – ориентированные на их восприятие. Такое положение содействует практике принятия решений, основанных на коллективном знании, а не на опыте и навыках отдельных специалистов.

Sharing better practice



Slide no 18 • Susanne Rugh, November 2005 •



Рис. 9. Поделиться наилучшей практикой. Смотрите: вот колёса! Нет, спасибо. Мы очень заняты. Из материалов семинара FIP/IPS Лондон, Великобритания, ноябрь 2005 г.

На предприятиях отрасли создаются банки данных (knowledge repositories) по отдельным элементам ФСК: управление изменениями и отклонениями, включая анализ корневых причин и САРА, результаты аудитов качества и официальных инспекций, а также по таким темам, как валидация, масштабирование и перенос технологии, новые регуляторные требования и т.п. Доступность этих материалов для работников обеспечивается размещением их на информационном портале компании, предусматривающем возможность отслеживания его посещения, или путём распространения информационных писем. Это позволяет сотрудникам принимать более рациональные решения, а в ряде случаев предотвращать возникновение проблем.

Некоторые общие соображения на эту тему отражены в межотраслевых источниках, таких как ГОСТ Р 58545-2019, ГОСТ Р 30401:2020 и др.

Интеграция действий и управление знаниями – отрицательный кейс

В выпуске новостной рассылки Фармпрома от 3-го июня 2022 г. опубликована статья И. Красновой «Узкие места взаимодействия производственной площадки и отдела регистрации лекарственных препаратов». Речь идёт о подготовке регистрационных досье. Из текста статьи можно сделать вывод об отсутствии на конкретном предприятии должной координации деятельности разработчиков технологии, персонала площадки и отдела регистрации. Эта ситуация иллюстрирована рисунком по мотивам известной басни о лебедь, раке и щуке (Рис. 10).



Рис. 10. Недостаточное взаимодействие между подразделениями фирмы. Из статьи И. Красновой «Узкие места взаимодействия производственной площадки и отдела регистрации лекарственных препаратов».

Содержание статьи подтверждает мнение о том, что вести об интегрированной ФСК или о принципах TQM ещё не дошли до некоторых предприятий отечественного фармпрома. По этой, очевидно, причине действия отдельных работников отрасли направлены в сторону, прямо в противоположную от интеграции. Представляется очевидным, что затронутые в статье И. Красновой противоречия и конфликты интересов сотрудников отражают недоработки руководства предприятия. Не случайно зарубежные специалисты в области менеджмента³ шутят, что в управлении любой организации, как в бутылке, узкое место (bottleneck) – наверху.

В поисках путей исправления описанной в статье ситуации обратимся, прежде всего, к следующим положением документа «Фармацевтическая система качества», раздел 2.1. «Обязанности руководства» (Правила GMP ЕАЭС, Глава III):

«Руководство должно: (...) определять персональные и коллективные обязанности, ответственность и полномочия, а также взаимосвязи всех структурных подразделений, имеющих отношение к фармацевтической системе качества. Гарантировать, что эти взаимосвязи установлены и поняты на всех уровнях организации» (подчёркнуто для целей настоящей статьи).

Затронем далее важное средство улучшения системы качества: управление знаниями. Об этом речь идёт в этом же документе, раздел 2.5.

«Внутренний обмен информацией

а) Руководство должно обеспечить установление и внедрение внутри предприятия механизмов соответствующего обмена информацией.

³ здесь и далее имеется в виду не менеджмент качества, но теория и практика управления корпорациями

b) Процессы обмена информацией должны обеспечивать передачу потока соответствующей информации между всеми уровнями предприятия.

c) Процессы обмена информацией должны обеспечивать своевременную передачу информации об определенных проблемах с качеством продукции и с фармацевтической системой качества».

Наличие существенных разногласий между сотрудниками подразделений можно рассматривать как результат их ошибочной мотивации, отражающей недостатки культуры качества предприятия. В этой связи приведём притчу, заимствованную из западных учебников по менеджменту. Трёх каменщиков, занятых строительством церкви, спросили, в чём они видят суть своей работы? Первый ответил, что он зарабатывает на жизнь. Ответ второго сводился к тому, что он считает себя лучшим мастером в искусстве резьбы по камню. Третий поделился своими мыслями о красоте создающегося храма.

В учебнике отмечается, что несмотря на привлекательность позиции второго каменщика, стремящегося к совершенству, она связана с риском для успеха командной работы. Практика показывает, что излишний акцент на личных достижениях может привести к утрате ориентации на общую цель, т.е. на конечный результат. С этих позиций наилучшим ответом считается третий.

В связи с проблемой подготовки регуляторных документов отметим, что зарубежные специалисты задолго до появления концепции интегрированной ФСК рекомендовали рассматривать эту документацию как продукцию фармпредприятия наравне с выпускаемыми лекарственными средствами [31]. «Внешним клиентом» в этом случае следует считать соответствующий регуляторный орган. Отсюда работа должна строиться с учётом запросов регулятора, а не взглядов и вкусов работников отдела регистрации предприятия. Таким образом мы возвращаемся к теме обязательного соблюдения принципов командной работы, т.е. тесного взаимодействия подразделений компании.

ФСК и международная торговля медикаментами

Напомним прежде всего о важной роли международной торговли в развитии глобального фармсектора. Экспорт лекарственных средств – не только возможность увеличения прибыли предприятия и дополнительных отчислений в госбюджет. Устойчивая программа зарубежных поставок позволяет производителю снизить себестоимость единицы продукции за счёт экономии масштаба (economy of scale) и, следовательно, создаёт дополнительные конкурентные преимущества, как на внутреннем, так и на мировом рынках.

Не менее важный факт: без значительной экспортной выручки невозможно замкнуть цикл рефинансирования затрат на создание и выпуск инновационных лекарственных препаратов - наиболее прибыльного сегмента фармпрома. В документах ВОЗ на это обращалось внимание ещё в 80-х годах прошлого столетия (Рациональное использование лекарств. Доклад конференции экспертов. Найроби, Кения, ноябрь 1985 г.). [29].

В Стратегии Фарма-2030 укрепление экспортного потенциала отмечается в числе приоритетов отечественного фармпрома. Основания для этого очевидны: показатели российского экспорта лекарственных средств не отвечают уровню экономического и научно-технического развития страны. Российские лекарства поставляются в 160 стран из 193

государств-членов ООН на общую весьма скромную сумму в 1-2 млрд. долл. в год. В ценовом выражении объём экспорта отрасли сопоставим с данными по Израилю и во много раз ниже показателя Словении.

Другие государства-члены ЕАЭС также не могут похвастаться выдающимися экспортными показателями отрасли. Повышение конкурентоспособности лекарственных препаратов, производимых на территории стран Союза, и их выход на мировой рынок отмечены как важные цели в Соглашении о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС.

В стратегическом документе отрасли отмечается недостаточная гармонизация регуляторных механизмов именно с юрисдикциями, контролирующими крупные фармацевтические рынки. Этот тезис нуждается в уточнении. Под крупными рынками, очевидно, следует понимать экономики с высоким уровнем доходов. В отношении термина гармонизация применительно к регулированию лекарственного рынка поясним следующее. Если в прошлом этот термин означал любые действия по сближению требований, правил, методик оценки и др., то в настоящее время его применение ограничивается практикой совместной разработки нормативов в рамках существующих инициатив международного сотрудничества. В отличие от этого под конвергенцией понимается постепенное заимствование зарубежного опыта в одностороннем порядке. Подход чаще используется для совершенствования деятельности регуляторных органов и не афишируется.

Положение стратегического документа отрасли о более активном использовании зарубежного регуляторного опыта представляется более чем обоснованным. Поясним этот тезис следующим образом. С позиций прибыльности в практике экспорта фармпродукции можно выделить три основных направления:

- Поставки инновационных препаратов в «богатые» страны обеспечивают наибольшую прибыльность, что связано с возможностью устанавливать монопольно высокие цены на клинически важные препараты в условиях высокой платёжеспособности заказчиков.
- Продажа дженериков, биоаналогов, традиционных безрецептурных препаратов (ОТС) и АФИ в «богатые» страны и в экономики со средним значением доходов позволяет получить умеренную прибыль. В этом случае цены устанавливаются на уровне мирового рынка.
- Вывоз любых видов фармпродукции в «бедные» страны приносит наименьшую прибыль, поскольку цены часто устанавливаются на уровне ниже мирового рынка. При этом учитывается ограниченная платёжеспособность импортёров и связанная с этим необходимость обеспечить конкурентоспособность на этих рынках за счёт низких цен.

При этом важно отметить, что чем выше уровень доходов страны-импортёра, тем выше административные барьеры для размещения новых препаратов на рынке этой страны (market entry). Приведенная выше статистика отечественного экспорта лекарств позволяет предположить, что поставки осуществляются в основном по третьему направлению. При

взгляде с этих позиций представляется очевидным, что реальные перспективы укрепления экспортного потенциала отрасли лежат на путях преодоления регуляторных барьеров, защищающих «богатые» рынки. Альтернативный подход - поиск новых стран, готовых закупать отечественные лекарства по низким ценам, едва ли способен улучшить экономику экспорта.

В настоящее время отечественная фармотрасль функционирует в рамках евразийской нормативно-правовой базы, ориентированной на учёт и использование международных требований и практик. Качество ЛС определяется как пригодность к использованию по назначению, что отвечает общепринятому пониманию этого термина. Пакет утверждённых к настоящему моменту нормативов ЕАЭС состоит почти полностью из адаптированных текстов Евросоюза.

Вместе с тем на пути преодоления регуляторных барьеров, ограждающих экономически привлекательные лекарственные рынки, остаются нерешённые проблемы. Отметим, прежде всего, ошибки в интерпретации зарубежного опыта. В мировой практике нормативы и правила формулируются, воспринимаются и используются в рамках определённой идеологии и культуры качества, что включает устоявшийся понятийный аппарат. Эти знания считаются общепризнанными и потому далеко не всегда отражены в законах, подзаконных актах или в иных нормативах. В результате в связи с различиями в регуляторной культуре и терминологии отдельные элементы зарубежной практики могут переноситься в другие юрисдикции с искажениями.

Конкретные примеры.

В мировой практике процедура допуска лекарственных продуктов в оборот обозначается как Marketing Authoris(z)ation (в США Approval). Используется также традиционный термин registration, хотя он выходит из употребления. Оба термина означают «разрешение к продаже или к (бесплатному) распределению». Однако, официальных дефиниций этих терминов нет, поскольку считается, что они и без этого всем понятны. В евразийской регуляторной системе принят термин «регистрация», но в сопровождении дефиниции, заимствованной из советской практики: разрешение для медицинского применения. Едва ли это можно считать адекватным определением, поскольку новый препарат допускается к применению в медицине на предыдущем этапе своего жизненного цикла – в рамках процедуры разрешения клинических исследований. За рубежом практикуется выдача исследуемых новых препаратов тяжёлым больным в лечебных целях до завершения процедуры регистрации/одобрения.

В Евросоюзе правила GMP применяются к производству готовых лекформ и к АФИ с определёнными различиями. В частности, ответственность за качество субстанций, используемых как сырьё в изготовлении препаратов, в значительной степени возлагается на производителей ГЛС. Производство АФИ лицензируется, однако инспектируются такие производства регуляторными органами лишь в определённых случаях. Положения еврорегулятивных о правилах GMP и функциях УЛ применимы к производству ГЛС и не распространяются на выработку субстанций. Евразийские правила GMP не делают различий в этом плане.

Ключевые термины и общее содержание Приложений №№ 13, 15, 16 к Правилам надлежащей производственной практики ЕАЭС существенным образом отличаются от соответствующих текстов Руководства ЕС по GMP. В этой связи важно подчеркнуть, что эти и другие подобные им различия, как правило, не являются результатом осознанных решений регуляторов, но возникают по причине недостаточного понимания отдельных элементов зарубежного опыта.

При обсуждении этой темы желательно также учитывать характер современной конкуренции на мировом фармрынке. Если в прошлом успех продвижения лекарственных препаратов в продажу в высокой степени определялся престижем фирмы, т.е. разработчика-производителя, то в настоящее время не меньшую, а в ряде случаев и более существенную роль играет доверие к соответствующей регуляторной системе. При этом учитывается критическая роль системы в процессе изучения, испытаний, регистрации и контроля препаратов на этапе производства.

В сфере обеспечения качества фармпродукции, обращающейся на мировом рынке, всё шире распространяется практика «регуляторного доверия» (reliance) [30]. Речь идёт об учёте или признании в одних странах регуляторных оценок и решений (результатов экспертизы заявок, мастер-файлов, регистрационных удостоверений, инспекционных отчётов и др.), сделанных/принятых в других странах или юрисдикциях. В государствах, не имеющих эффективной регуляторной системы, такая практика помогает принимать обоснованные решения о допуске на внутренний рынок препаратов зарубежного происхождения. В других случаях она содействует оптимизации контрольно-надзорной деятельности за счёт сокращения неоправданного дублирования усилий регуляторов.

Практика регуляторного доверия существенным образом расширяет возможности стран-экспортёров фармпродукции, поскольку позволяет осуществлять зарубежные поставки несмотря на некоторые несоответствия в регуляторике поставщика и заказчика. Эта практика находит активную поддержку в документах международных организаций: ВОЗ, ЮНИСЕФ. Она используется не только регуляторами, но и закупочными структурами, в т.ч. международного уровня (благотворительными, краснокрестными организациями и т.п.).

Центральным элементом подобной практики является понятие «референтной» регуляторной системы, высокая функциональность (эффективность, надёжность) которой признана на международном уровне. Длительное время статус референтной регуляторной системы той или иной страны/юрисдикции связывался с её участием в деятельности ИСН. Затем этот подход был признан не вполне обоснованным. В настоящее время в рамках ВОЗ составлен открытый (т.е. пополняющийся) перечень стран, регуляторы которых могут рассматриваться как референтные, т.е. заслуживающие доверия на международном уровне [31-33].

По существу, речь идёт о международной системе добровольной сертификации, объектом которой являются национальные регуляторные системы. Представляется очевидным, что, включённые в этот перечень юрисдикции имеют существенные преимущества для продвижения препаратов своего происхождения на экспорт. В наибольшей степени это относится к рынкам «богатых» стран. Напомним в этой связи, что План мероприятий по реализации Стратегии Фарма-2030 [34] предусматривает проведение оценки отечественной регуляторной системы в сфере обращения лекарственных средств в рамках этого проекта ВОЗ (срок - декабрь 2026 г.).

Важно отметить, что используемые при этом критерии оценки регуляторных систем основаны не только на гармонизации требований к фармпродукции и к операторам рынка, но также на учёте институциональных и процедурных аспектов функционирования контрольно-надзорных структур. Имеются в виду принципы, отражённые в рекомендациях ВОЗ по Надлежащей регуляторной практике (GRP) [35], Надлежащей практике экспертизы (GRvP) [36], по системам качества регуляторных органов [37, 38]. В этих материалах рассматриваются такие аспекты функционирования отраслевых регуляторов, как порядок подготовки нормативов и их прозрачность, т.е. понятность, распределение ответственности, наличие чётких внутренних процедур, независимость экспертов и др.

В контексте статьи следует подчеркнуть, что в перечне критериев оценки регуляторов достаточно ясно просматривается влияние принципов, легших в основу глобальной интегрированной ФСК. Здесь можно отметить, в частности, учёт таких факторов, как тесное взаимодействие структурных элементов регуляторной системы, процессный подход, роль внешних экспертов, участие регуляторов в механизмах международного сотрудничества.

Если с этих позиций взглянуть на состояние и динамику развития отраслевой российской и евразийской регуляторной практики, можно отметить, что из мирового опыта преимущественно заимствуются те элементы, которые отражены в нормативах Евросоюза. При этом не уделяется должного внимания концепции референтного регулятора.

В функционировании отраслевых регуляторных органов индустриально развитых стран, несмотря на существенные различия в структуре, распределении ответственности, методах финансирования и др., отмечаются важные общие черты. Такие органы, находясь в системе общественного здравоохранения, пользуются значительной автономностью. Важнейшие регуляторные функции: регистрация препаратов, лицензирование и инспектирование операторов рынка тесно увязаны между собой либо административными методами (централизованное «агентство»), либо за счёт использования координационных механизмов.

Сближение регуляторной практики происходило в результате конвергенции и было растянуто во времени. По этой, очевидно, причине оно не привлекло внимания соответствующих структур ЕАЭС и государств-членов. Важным представляется тот факт, что в 3.Европе регуляторные структуры, как региональная (Евросоюза), так и национальные (отдельных стран ЕС) по данным ВОЗ уже признаны «зрелыми», референтными.

Евразийские регуляторы ещё не получили такого признания. По оценкам ВОЗ Россия отнесена к категории стран, имеющих функциональную систему в сфере контроля качества вакцин (не химфармпрепаратов), наряду с такими странами, как Китай, Индия, Иран, Таиланд, Вьетнам. При этом Китай и Индия являются крупными поставщиками фармпродукции на мировой рынок, чего нельзя сказать о России. Как отмечено выше, отечественной системе предстоит пройти оценку ВОЗ и получить статус референтной.

Представляется, что ориентация отечественного фармсектора на лидерство и на расширение своей доли мирового лекарственного рынка должна подтверждаться активными усилиями по повышению уровня международного признания эффективности

национальной регуляторной системы. Речь идёт об изучении и использовании материалов ВОЗ, а также национального опыта США, Канады, Австралии. Положения отраслевых стратегических документов ФАРМА-2030 и Плана реализации создают прочую базу для действий в этом направлении.

Выводы

В последнюю четверть века мировая регуляторная практика в фармсекторе в значительной степени развивалась на основе принципов т.н. глобальной интегрированной ФСК, сформулированной на совещании ICN в Брюсселе, Бельгия в 2003 г. Принципы и подходы новой системы качества касаются как операторов рынка, так и регуляторных органов. В настоящее время концепция интегрированной ФСК утратила актуальность в связи с тем, что её ключевые элементы нашли отражение в документах международных организаций и в практике работы ведущих в мире отраслевых регуляторных структур.

Отечественный фармпром в возрастающей степени регулируется нормативами, принятыми в рамках Соглашения ЕАЭС о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств от 2014 г. Этот документ ориентирован на создание евразийской нормативно-правовой базы, основанной на учёте и использовании международных требований и практик. Принятый к настоящему моменту пакет евразийских отраслевых норм и правил почти полностью состоит из адаптированных документов Евросоюза, содержащих требования к поднадзорным структурам: заявителям на регистрацию препаратов, производителям, оптовиками, клиническим базам, медико-биологическим лабораториям и т.п.

При этом ЕЭК и специалисты отрасли, участвующие в формировании евразийской отраслевой регуляторной системы, не уделяют должного внимания принятым на международном уровне подходам и рекомендациям, касающимся функционирования регуляторных органов. Контрольно-надзорные структуры России и других стран ЕАЭС не признаны на международном уровне в качестве «референтных», регуляторные оценки которых заслуживают доверия со стороны других стран или юрисдикций. Это ограничивает возможность дальнейшего укрепления экспортного потенциала евразийского фармпрома. В первую очередь имеется в виду выведение инновационных препаратов на рынки «богатых» стран. Как следствие: объём экспорта российских лекарственных средств в ценовом исчислении на много ниже соответствующих показателей некоторых малых европейских стран.

С учётом изложенного представляется очевидным, что затронутые в статье аспекты зарубежного опыта заслуживают внимания специалистов отрасли. В практическом плане речь может идти о внесении корректив в нормотворческую деятельность ЕЭК в сфере регулирования обращения лекарственных средств. Хотя в целом эта деятельность осуществляется эффективно и динамично, в ней не находит отражения весь спектр передовой регуляторной практики. Речь идёт о функционировании самих контрольно-надзорных органов, хотя данный аспект регуляторных систем приобретает возрастающее значение в практике международной торговли лекарственными средствами. Очевидно, что эти вопросы необходимо рассматривать на национальном уровне, но во взаимодействии с ЕЭК.

Отталкиваясь от вынесенного в эпиграф высказывания известного изобретателя, можно утверждать, что выполнение каких-либо работ без видения, т.е. адекватного понимания того, что именно предстоит выполнить, также не представляется здоровым отношением к делу.

Об авторе

Автор – лектор ПМГМУ им. Сеченова. Персональные данные размещены на сайте Кафедры промышленной фармации. Для целей настоящей статьи следует уточнить, что в «нулевых» годах автор, будучи сотрудником кафедры, активно поддерживал контакты с Секцией промышленной фармации FIP, выполняя функции члена её оргкомитета и участвуя в международных совещаниях, проводившихся Секцией. Материалы этих совещаний были использованы для подготовки публикаций в отечественных СМИ в 2003-2012 гг., а также в настоящей статье.

ЛИТЕАТУРА И НОРМТИВНЫЕ ОТСЫЛКИ

1. Stakeholders' Consultation on EudraLex Volume 4 - Good Manufacturing Practice Guidelines. Chapter 1. Pharmaceutical Quality System Consultation document. 3 September 2025.
2. International Conference for the Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Q10. Pharmaceutical Quality System. June 2008.
3. Л. Вильданова, Е. Талипова. Совершенствование системы управления качеством продукции на фармацевтическом производстве. Экономика и управление: научно-практический журнал, № 6 (162), 2021. с. 96-100.
4. Pharmaceutical CGMPs for the 21st Century – A Risk-Based Approach. Department of Health and Human Services. US Food and Drug Administration. Final Report 2004. <https://www.fda.gov/media/77391/download>.
5. International Conference for the Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Final Concept Paper Q10: Pharmaceutical Quality System 2005.
6. Emer Cooke Director Regulation of Medicines and other Health Technologies. Access to quality medicines and other health technologies requires an integrated approach across all regulatory activities. WHO Activities on Regulation of Medicines and other Health Technologies. Forum for manufacturers. Université Paris Descartes. 17 October 2018.
7. International Conference for the Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonised Guideline Technical and Regulatory Considerations for Pharmaceutical Product Lifecycle Management. Q12 2019.
8. P. Forrester. Benefitting from the Total Quality approach to business Management. Scrip Magazine July/August 1992, p.12, 13.
9. Qualification and Validation. EU Guidelines for Medicinal Products for Human and Veterinary Use. Annex 15. EudraLex Vol. 4. 2015.
10. ICH M4 Q(R2) Guideline on the Common Technical Document for the registration of pharmaceuticals for human use: Quality. Step 2b. 19 June 2025. ICH, European Medicines Agency EMA/CHMP/ICH/178042.
11. Annual Regulatory GMP/GDP Inspection Survey 2024 Data. efpia. <https://www.efpia.eu/media/fq4p0zxy/efpia-2024-reg-inspection-survey-v1-public-version.pdf>
12. Правила проведения фармацевтических инспекций. Утверждены Советом ЕЭК. Решение от 3 ноября 2016 г. № 83.

13. Требования к квалификации и валидации. Приложение № 15 к Правилам надлежащей производственной практики ЕАЭС. Утверждены Советом Евразийской экономической комиссии. Решение от 4 июля 2023 г. № 76.
14. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Pharmaceutical Development Q8(R2). 2009.
15. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human use. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Quality Risk Management Q9(R1). 2023.
16. Правила надлежащей производственной практики ЕАЭС. Утверждены Советом Евразийской экономической комиссии. Решение от 3 ноября 2016 г. № 77.
17. Мешковский А.П. Новые подходы к обеспечению качества лекарств. Ремедиум, ноябрь 2003, с. 26-29.
18. Мешковский А.П. Международное совещание по качеству лекарственных средств. Фармацевтическое обозрение, январь 2004, с. 56-59.
19. Мешковский А.П. К вопросу об Американской инициативе «Правила GMP для 21-го века – подход на основе анализа рисков». Фармацевтическая промышленность, 3/2005, с. 71-73.
20. Мешковский А.П. Управление фармацевтическим качеством и новые документы ICH. Фармацевтическая промышленность, 1/2006, с. 19-23.
21. Мешковский А.П. Фармсектор: новая регуляторная культура. Фармацевтический вестник, 28/2006, с. 6,7.
22. Т. Сам (Нидерланды), Мешковский А.П. В поддержку гармонизированных, основанных на научных данных и анализе рисков подходах к надлежащей производственной и регуляторной практике. Фармацевтическая промышленность, 2/2012, с. 40-42.
23. Руководства ICH для фармацевтической отрасли. Качество. перевод с английского языка под редакцией В.В. Береговых. Издательство Профессия. С. Петербург 2017 г.
24. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ Об обращении лекарственных средств.
25. С.Н. Быковский с соавт. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. ООО Фармконтракт. Москва 2015.
26. Требования к подтверждению уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью её выпуска. Приложение № 16 к Правилам надлежащей производственной практики ЕАЭС. Утверждены Советом Евразийской экономической комиссии. Решение от 3 ноября 2016 г. № 77.
27. European Academy of Compliance (ECA). <https://www.gmp-compliance.org/>.
28. GMP Verlag PEITHER AG. Karlstraße 279650 Schopfheim. <https://www.gmp-verlag.de/content/de/gmp-informationen/was-ist-gm>.
29. The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts. Nairobi, November 1985. WHO, Geneva, 1987.
30. Good reliance practices in the regulation of medical products: high level principles and considerations. TRS 1033, 2021 Annex 10.
31. Мешковский А.П. Оценка зрелости регуляторных систем фармсектора. Рекомендации ВОЗ. Специальный выпуск журнала «Новости GMP». GXP Лекарственные средства и надлежащие практики, 2019 осень, с. 26-33.
32. Ж.И. Аладышева с соавт. Регуляторное качество в международном обращении лекарственных средств. Федерализм 3(115), 2024 Т. 29 с. 106-135.
33. A Framework for evaluating and publicly designating regulatory authorities as WHO Listed Authorities (WLA). <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities>.

34. План мероприятий по реализации Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2030 г. Утверждён Правительством РФ Распоряжение от 30 марта 2024 г. № 753-р.
35. Good regulatory practices in the regulation of medical products. WHO TRS 1033. 2021. Annex 11. <https://www.who.int/publications/m/item/annex-11-trs-1033>.
36. Good review practices: guidelines for national and regional regulatory authorities. TRS 992. Annex 9. 2015.
37. WHO guideline on the implementation of quality management systems for national regulatory authorities. WHO TRS 1025 2000, Annex 13.
38. Implementing quality management systems in national regulatory authorities. Examples and practices. WHO 2001.