



**Равиль Ниязов**  
 Специалист по разработке и регистрации лекарственных препаратов  
 ООО «Центр научного консультирования»



**Елена Гавришина**  
 Специалист по разработке и регистрации лекарственных препаратов  
 ООО «Центр научного консультирования»



**Маргарита Драницына**  
 Биостатистик  
 ООО «Центр научного консультирования»



**Андрей Васильев**  
 Специалист по разработке и регистрации лекарственных препаратов  
 ООО «Центр научного консультирования»

# Разрешение на производство лекарств и GMP: регуляторные системы России и ЕС

26 июня 2019 г.

*В России/Евразийском экономическом союзе предпринимаются активные попытки внедрить правила надлежащей производственной практики для лекарственных препаратов, которые получают пациенты в нашей стране. Нельзя не заметить положительные изменения в этой сфере, происходящие в настоящее время и связанные с началом использования европейских правил. Вместе с тем переход к гармонизированным с европейскими правилам нельзя признать полным, поскольку совершенствования требуют не только непосредственные подходы к производству, но и регуляторная система контроля за производством и импортом лекарственных препаратов,*

*являющаяся фундаментом для надлежащего производства и контроля. В этом контексте европейская модель регулирования выглядит наиболее привлекательной, однако для более эффективного использования европейского опыта целесообразно сравнить обе системы – российско-евразийскую и европейскую – и проанализировать различия между ними.*

*В данной работе представлены результаты гар-анализа текущей ситуации и освещены потенциальные направления, которые могли бы принести наибольшую пользу основным заинтересованным сторонам: пациентам и медицинским работникам, фармацевтической отрасли и государству.*

## ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации давно предпринимаются попытки ввести правила надлежащей производственной практики (GMP) лекарственных препаратов для охраны здоровья пациентов, получающих лечение в нашей стране. При этом под GMP понимается часть обеспечения качества, обеспечивающая постоянное соответствие производства, импорта и контроля лекарственных препаратов стандартам качества, соответствующим их целевому назначению [1]. Хотя до недавнего времени попытки внедрения GMP в российской среде были безуспешны, сейчас происходят положительные изменения в этом направлении, благодаря одновременному влиянию сразу нескольких факторов:

- ♦ значительной поддержки со стороны экспортеров, которым выгодно внедрение правил GMP, эквивалентных международным;
- ♦ активного совершенствования регулирования через механизмы Евразийского экономического союза (ЕАЭС);
- ♦ активного информационного обмена с ведущими юрисдикциями и осознанием отставания в этом направлении.

Для полноценного внедрения GMP предстоит еще многое сделать

на различных уровнях, однако в данной статье мы хотим осветить регуляторные вопросы, то есть правовые рамки, в которых должна работать система, обеспечивающая соблюдение GMP, поскольку регуляторная система является тем остовом, на котором строятся научные подходы к надлежащему производству лекарственных препаратов и их компонентов. Можно констатировать, что сами по себе научно-технические аспекты GMP (то есть сами требования к производству и контролю) в Российской Федерации во многом соответствуют международным правилам, однако регуляторное оформление и сопровождение этих процессов значительно отстает от мировых практик, что сильно снижает эффективность системы и не позволяет создать (а) прочную основу для стабильной работы отечественных производителей и (б) эффективную систему импорта качественных, безопасных и эффективных лекарственных препаратов для нужд наших пациентов.

В этой связи целесообразно проанализировать зарубежный опыт и сопоставить его с отечественными реалиями, чтобы понять направление и шаги, необходимые для рационального регулирования вопросов производства, импорта и контроля лекарственных препаратов, а также

надзора за этими процессами. Практичнее всего, на наш взгляд, провести сравнение с системой Европейского союза (ЕС), не только в связи с географической близостью и тесными связями, но и потому, что Система сотрудничества фармацевтических инспекций (PIC/S) за основу своих требований взяла именно научно-регуляторную модель ЕС. Следует обратить особое внимание на тот факт, что поскольку ЕС имеет двухуровневую систему регулирования: общесоюзную и национальную, то помимо общесоюзных норм необходимо рассматривать и национальные нормы, для чего мы будем обращаться к национальному регулированию Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии (СК) в этой сфере. В целом регуляторная система ЕС довольно сложная, а документация, ее регламентирующая, объемная и исчисляется сотнями страниц текста, что, однако, компенсируется стройностью и логичностью системы, в которой по силам разобраться любому человеку, если посвятить этому усилия и время.

В связи с ограничением возможного объема для такого формата публикаций в статье мы затронем только общие вопросы, создав основу для последующего более глубокого анализа.

## СФЕРА ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ЗАКОНОДАТЕЛЬСТВА В ЕС И РОССИИ

В Евросоюзе существуют две крупные системы регулирования лекарственных препаратов:

- система регулирования вывода лекарств на рынок с целью их продажи неограниченному<sup>1</sup> кругу лиц (регистрация, marketing authorisation – разрешение на продажу) и контроля нахождения на рынке. Цель регулирования – удовлетворение медицинских нужд пациентов. Основной регламентирующий документ – Директива 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета от 6 ноября 2001 г. о кодексе Сообщества о лекарственных препаратах для медицинского применения [2];

- система регулирования экспериментального изучения лекарств на людях (т. е. клинические исследования), до этого не имеющих разрешение на вывод на рынок (незарегистрированные лекарства) или имеющих разрешение для других условий применения, т. е. лекарств с пока недоказанной безопасностью и эффективностью в изучаемых условиях применения. Цель регулирования – безопасная, этичная и научно обоснованная разработка новых лекарств. Основной регламентирующий документ – Директива 2001/20/ЕС, которая в скором времени утратит силу и будет заменена Регламентом (EU) № 536/2014 [3] (по этой причине далее рассмотрение будет вестись, словно такой переход уже произошел).

Первая система регламентирует следующие аспекты нахождения лекарственного препарата на рынке:

- получение разрешения на продажу (marketing authorisation);
- производство и импорт, в том числе производство и импорт действующих веществ, вспомогательных веществ и промежуточных продуктов производства;
- оптовую реализацию и брокерство (т. е. посреднические услуги при купле-продаже крупных партий лекарств);

<sup>1</sup> Круг можно лишь условно считать неограниченным, поскольку он определяется показаниями к применению и противопоказаниями лекарственного препарата.

- информацию, сопровождающую лекарственный препарат (т. е. сведения, наносимые на упаковку, и сведения, включаемые в листок-вкладыш для потребителя/пациента);

- условия отпуска (например, по рецепту, без рецепта из аптеки, в общей рознице);

- удаленную продажу через интернет;

- рекламирование;

- фармаконадзор;

- государственный выпускающий контроль серий отдельных групп лекарственных препаратов (некорректно называемый в России сертификацией);

- меры государственного контроля и реагирования, включая наказания за нарушение законодательства.

Вторая система регламентирует следующие основные аспекты:

- получение разрешения на проведение клинических исследований (clinical trial authorisation);

- обеспечение безопасности субъектов клинических исследований;

- обеспечение научной достоверности и надежности получаемых в клинических исследованиях данных (обязанности спонсора и исследователя);

- производство и импорт экспериментальных лекарств, в том числе обеспечение преемственности свойств испытываемых материалов, изучаемых на разных стадиях клинической разработки. Поскольку в ходе разработки происходит совершенствование как самого препарата, так и процесса его производства, нужно, создать условия, которые позволяли бы экстраполировать данные, полученные с помощью предыдущей версии препарата, на усовершенствованный продукт. В противном случае испытания усовершенствованного продукта пришлось бы начинать заново;

- меры государственного контроля и реагирования, включая наказания за нарушение законодательства.

Такой подход к формированию сферы законодательного регулирования является более понятным и достаточно четким, что отличает его от размытой формулировки «обращение лекарственных средств», содержащейся в Федеральном законе от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об

обращении лекарственных средств» (далее – ФЗ-61), которая определяет обращение лекарственных средств как *разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества, производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз в Российскую Федерацию, вывоз из Российской Федерации, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение лекарственных средств*.

Несмотря на кажущееся сходство в сферах регулирования, следует отметить существенные различия. Так, законодательство ЕС напрямую не регламентирует вопросы разработки (оно подходит к ним с точки зрения регулирования объема экспериментальных данных, необходимых для получения разрешения на продажу). Не регулирует оно и доклинические исследования, поскольку на раннем этапе разработки экспериментальное вещество еще нельзя назвать лекарственным; кроме того, гораздо эффективнее регулировать доклинические исследования через систему законодательства о химической безопасности, включив в него косметику, пищевые добавки, медицинские изделия и т. д. Фармацевтическое законодательство ЕС также не регламентирует вопросы *передачи* и применения лекарственных средств», определены очень нечетко, что может вызывать либо ненужные затруднения, либо игнорирование норм. В частности, при применении лекарств в России практически никто не руководствуется ФЗ-61, а сам закон не содержит сколько-нибудь значимых норм по этому вопросу, т. е. определение обращения лекарственных средств избыточно и не отражает реальные регуляторные процессы.

В ЕС же Директива 2001/83/ЕС (ст. 2) распространяется исключительно на лекарственные препараты:

- выводимые на рынок с целью их *продажи* и

- получаемые в промышленных масштабах.

Таким образом, требование о необходимости регистрации лекарственного препарата в ЕС распространяется *только* на лекарственные препараты, а) выводимые на рынок и

б) производимые в крупном объеме.

Следовательно, законодательство ЕС не регулирует производство лекарств для личных нужд, например получение лекарств народной медицины для лечения банальной простуды, хотя формально они отвечают определению лекарственного препарата (вещество или комбинация веществ, применяемые для лечения...). Тогда как ФЗ-61, следуя букве закона, регулирует эти вопросы, поэтому, к примеру, мед или малиновое варенье, потребляемые при простуде с лечебной целью, или чеснок, применяемый некоторыми для профилактики ОРВИ, подлежат регистрации на основании ч. 1 ст. 13 ФЗ-61, поскольку «Государственной регистрации подлежат: все лекарственные препараты, впервые подлежащие **вводу в обращение** в Российской Федерации».

Кроме того, принимая во внимание определение обращения лекарственных средств, можно заключить, что даже заготовка малинового варенья на зиму на случай болезни является незаконным деянием, поскольку ст. 13 ФЗ-61 запрещает обращение (включая производство и разработку) незарегистрированных лекарств. Более того, сам запрет обращения до регистрации выглядит довольно нелепо, поскольку обращение – согласно ФЗ-61 – включает и разработку. Тем самым ФЗ-61 запрещает разработку лекарственного препарата до его государственной регистрации.

К сожалению, неосторожное использование слова «обращение» перешло и в фармацевтическое право Евразийского экономического союза (ЕАЭС). В этой связи очевидна необходимость устранения этих противоречий в законодательстве.

Вместе с тем *применение* в ЕС незарегистрированных лекарств на людях регулируется законодательством о клинических исследованиях, регламентирующим проведение экспериментов на людях с целью установления безопасности и эффективности лекарств для человека, включая их производство.

В этой связи важно подчеркнуть, что производство лекарственных препаратов в ЕС регламентируется исключительно в свете либо их введения на рынок, либо экспериментального изучения в клинических исследованиях, а не с точки зрения производства лекарств вообще (од-

нако экспортируемые лекарства регулируются столь же строго, что и предназначенные для внутреннего рынка).

### Что не подпадает под регулирование?

В ЕС ряд категорий лекарственных препаратов, помимо предназначенных для личных нужд, также не подпадают под требование о регистрации и соответственно о необходимости лицензирования производства и соблюдения GMP. Они перечислены в ст. 3(1) Директивы 2001/83/ЕС, это: (1) лекарственные препараты, изготавливаемые в аптеке (магистральные и официальные прописи); (2) промежуточные продукты (полуфабрикаты) для производства лекарственных препаратов, но только если они предназначены для последующей обработки лицензированным производителем; (3) радионуклиды в форме закрытых источников; (4) цельная кровь, плазма и клетки крови человека (кроме плазмы для фракционирования); (5) лекарственный препарат передовой терапии (т. е. генная терапия, клеточная терапия и тканевая инженерия), изготавливаемый на нерутинной основе в соответствии с частными стандартами качества и применяемый в пределах того же государства-члена в стационаре под исключительную профессиональную ответственность медицинского работника в целях исполнения индивидуального медицинского назначения препарата, специально произведенного для отдельного пациента.

Группы (1) и (3) также исключаются из системы регулирования клинических исследований.

Вместе с тем, несмотря на освобождение от необходимости регистрации и тем самым лицензирования производства и соблюдения европейских правил GMP, согласно ст. 3(2) этой же директивы «производство таких препаратов санкционируется уполномоченным органом государства-члена» с предъявлением соответствующих требований к производству и контролю качества в целях защиты интересов пациентов. Многие из этих требований гармонизированы на международном или общеевропейском уровне, как в случае аптечных препаратов (PIC/S PE 010-4)

или радиофармацевтических препаратов, производимых в больничных учреждениях для собственных нужд (документы Международного агентства по атомной энергии [МАГАТЭ] и European Association Of Nuclear Medicine [EANM]).

Генные, клеточные и тканевые препараты (группа (5)) имеют более сложное многоуровневое регулирование и будут рассмотрены в отдельной публикации.

Другими словами, несмотря на отсутствие регистрационного контроля производства, исключенные группы все равно не остаются без контроля, хотя его режим мягче.

В Российской Федерации и ЕАЭС вследствие принятия размытых формулировок нередко приходится сталкиваться со сложностями в этой области.

## СИСТЕМА РЕГУЛИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЕС

Итак, производство лекарственных препаратов в ЕС регламентируется в рамках двух систем администрирования: при выводе лекарства на рынок и при экспериментальном изучении незарегистрированного лекарства на людях. Система вывода лекарств на рынок начинает применяться, только если лекарство производится в промышленном масштабе, поскольку в этом случае его применение может представлять опасность для большого числа людей. Лишь в этом случае запускаются строгие регуляторные механизмы охраны здоровья населения. В отличие от системы вывода на рынок в случае клинических исследований регулированию подлежат все лекарственные препараты, независимо от масштаба производства, то есть получать разрешение требуется, даже если лекарства производятся в объеме, не достигающем до промышленного. Это оправдано тем, что новые неизученные лекарства могут представлять гораздо больший риск для здоровья, чем изученные зарегистрированные лекарства. Следует также учитывать, что масштаб производства лекарств



Международная выставка  
оборудования, сырья и технологий  
для фармацевтического производства

**19–22.11.2019**

Россия, Москва  
МВЦ «Крокус Экспо»

**Получите  
билет по  
промокоду**

**GMP19**

pharmtech-expo.ru



Организатор  
+7 (499) 750-08-28  
pharmtech@ite-expo.ru

для клинических исследований из соображений разумного расходования ресурсов обычно очень небольшой, по крайней мере на ранних фазах разработки.

Обе системы администрирования направлены на охрану здоровья населения. При этом, поскольку опасность лекарств может исходить от их качества, обе системы регулируют вопросы производства и контроля качества лекарств. В связи с этим на производство лекарственных препаратов в ЕС и (1) выводимых на рынок ЕС или (2) для изучения в клинических исследованиях, проводимых в ЕС, необходимо получать разрешение уполномоченных органов. Такое разрешение на производство (manufacturing authorisation) также называют лицензией на производство<sup>2</sup> (manufacturing license).

Сразу отметим: регуляторная система ЕС, регламентирующая производство лекарственных препаратов, распространяется не на всех производителей. Чтобы понять, на кого и почему требование о получении разрешения на производство не распространяется, сначала необходимо рассмотреть определение производства лекарственных препаратов (следовательно, производитель – лицо, производящее лекарственный препарат).

В соответствии с глоссарием руководств по GMP ЕС [4] производство (manufacture) – это *все* операции по приобретению материалов и продукции, собственно производству (production), контролю качества, выпуску, реализации лекарственных препаратов и связанным с ними контролям. Статья 40(2) Директивы 2001/83/ЕС дополнительно устанавливает, что разрешение на производство требуется как при полном, так и при неполном цикле производства, а также для различных процессов фасования, упаковки и приготовления форм выпуска (последние три процесса собирательно называются компоновкой (assembly)). В свете такого определения медицинские организации, осуществляющие, к примеру, восстановление лиофилизатов или разведение концентратов, и аптеч-

ные организации, к примеру, перефасующие фабричные лекарственные препараты, также являются производителями и должны, следуя этой логике, получать разрешение на производство, поскольку любые производственные процессы должны осуществляться в контролируемых условиях для обеспечения/сохранения качества, безопасности и эффективности лекарств (т. е. в соответствии с GMP).

Однако второй абзац статьи 40(2) Директивы 2001/83/ЕС дополнительно оговаривает, что разрешение не требуется для приготовления, фасования, изменения упаковки или формы выпуска, если указанные процессы осуществляются исключительно в целях розничной торговли фармацевтическими работниками в отпускающих аптеках или медицинскими работниками, имеющими соответствующее разрешение на ведение фармацевтической или медицинской деятельности. Таким образом, с одной стороны, сохраняется правильная интерпретация понятия «производство», но, с другой стороны, из-под требования о лицензировании выводятся субъекты, регулируемые другими отраслями законодательства (аптечного и медицинского). В некоторых случаях процессы компоновки требуют выдачи лицензии на производство, но в упрощенном порядке. Кроме того, в соответствии со ст. 40(3) Директивы 2001/83/ЕС в случае импортируемых лекарств требуется эквивалентное разрешение (лицензирование импорта). Разрешение требуется и в случае лекарственных препаратов, предназначенных исключительно для экспорта из ЕС.

В нашей же стране такое разделение и исключение в ФЗ-61 не содержится, хотя определение производства схоже с европейским, поэтому, выходит, что отечественные медицинские учреждения нарушают закон, осуществляя отдельные стадии производства лекарственных препаратов без получения разрешения (лицензии) на производство. Таким образом, очевидно, что эта область также требует упорядочивания, в том числе за счет более понятного регламентирования работы медицинских учреждений и аптек с этой точки зрения.

*Национальные законодательства государств — членов ЕС также регламентируют импорт и разрешение производства лекарственных препаратов для удовлетворения особых нужд, если требуемые лекарства не зарегистрированы и не производятся в них. В этом случае возможно несколько вариантов:*

*(1) уполномоченные органы разрешают импорт незарегистрированных лекарственных препаратов из стран, не входящих в ЕС. Как правило, это единичные разрешения. Для этого потребуются лицензия на импорт, но она выдается в упрощенном порядке. Эти случаи обычно касаются лекарств для удовлетворения особых нужд пациентов (например, особая лекарственная форма при некоторых формах детской эпилепсии) при условии, что медицинский работник в инициативном порядке запрашивает о приобретении такого препарата;*

*(2) производственные аптеки изготавливают требуемые лекарства на основании фармакопейных спецификаций или прописи медицинского работника. В этом случае лицензия на производство и GMP не требуются, но такая аптека должна выполнять соответствующие стандарты аптечного производства. Так могут изготавливаться некоторые орфанные препараты при условии доступности активных фармацевтических ингредиентов и наличия у аптеки соответствующих производственных возможностей;*

*(3) если требуемый лекарственный препарат одобрен в другом государстве-члене ЕС, то возможен либо (3a) однократный ввоз, в этом случае требуется лицензия на реализацию, либо, если требуются постоянные поставки, возможна (3b) упрощенная регистрация без экспертизы (т. н. регистрация по статье 126a). Отличие процедуры регистрации по статье 126a от обычной регистрации в том, что регистрацию по статье 126a инициирует уполномоченный орган для удовлетворения нужд здоровья населения, если держатель регистрации в другой стране решил не регистрировать препарат в стране, в котором инициируется регистрация по статье 126a.*

<sup>2</sup> Разрешение – общеевропейский термин, лицензирование – британский.

## ПРИНЦИПЫ РЕГУЛИРОВАНИЯ ПРОИЗВОДСТВА И ИМПОРТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЕС

Как мы уже отмечали, законодательство ЕС в области регулирования производства и импорта лекарственных препаратов достаточно сложное и объясняется как комплексным характером проблем, которое оно призвано решать, так и сложным политическим устройством ЕС.

### Зарегистрированные лекарственные препараты

Система регулирования производства и импорта зарегистрированных лекарственных препаратов в ЕС имеет двухуровневый характер: союзные органы (Европейский парламент, Совет Евросоюза) принимают общеобязательные нормативно-правовые акты (директивы Европарламента и Совета), содержащие *общие принципы* регулирования. Общие принципы регулирования детализированы на национальном уровне для индивидуального учета административно-правовой системы каждого государства – члена ЕС. Кроме того, Еврокомиссия, будучи союзным органом исполнительной власти, наделена правом принимать технические нормативно-правовые акты (директивы Еврокомиссии) для развития положений правоустанавливающих директив.

Общие принципы регулирования производства и импорта зарегистрированных лекарств сформулированы в Директиве 2001/83/ЕС (титул IV «Производство и импорт»), являющейся правоустанавливающим документом, принятым Европарламентом и Советом.

Таковыми принципами являются:

- необходимость получения разрешения на производство и импорт лекарственных препаратов (лицензирование), выводимых на рынок ЕС (ст. 40) [с учетом соответствующих исключений, см. выше].

Разрешение требуется как при полном, так неполном цикле производства, т. е. даже если предприятие/лаборатория выполняет только одну

из стадий производства, например проводит внутрипроизводственные или выпускающие испытания.

Требования к лицензированию производства в ЕС гораздо шире, не ограничиваясь одним лишь соответствием GMP, и предусматривают детальное описание всей производственной инфраструктуры, выполняемых процессов, производимой продукции, а также роли ключевых работников, отвечающих за производство и контроль, включая, к примеру, лиц, отвечающих за клеточные культуры (а не только постановку на учет уполномоченного лица);

- соответствие принципам и руководствам по GMP лекарственных препаратов.

Соответствие GMP при производстве лекарственных препаратов является одним из **обязательных условий** как лицензирования локальных производителей, так и лицензирования импортеров (импортер обязан доказать властям ЕС, что производство лекарственных препаратов в третьей стране осуществляется в соответствии с GMP).

Принципы и руководства по GMP лекарственных препаратов приняты в виде отдельной технической Директивы Комиссии (2003/94/ЕС)<sup>3</sup> [1]. На основе этой технической директивы принята система руководств по GMP ЕС, призванная интерпретировать установленные законом принципы GMP [5]. Эта система руководств легла в основу Приказа Минпромторга № 916 от 2013 г. «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств», однако в нашем законодательстве отсутствуют регуляторные нормы, содержащиеся в самой Директиве 2003/94/ЕС, которые должны были бы стать правовым фундаментом для внедрения научных требований приказа;

- производство (как полное, так и неполное), импорт, экспорт и реализация действующих веществ (активных фармацевтических субстанций) должны соответствовать GMP и GDP действующих веществ; производство вспомогательных веществ должно со-

ответствовать GMP вспомогательных веществ. В производстве лекарственных препаратов допускается использовать только такие действующие и вспомогательные вещества.

Правовые положения, регламентирующие эти аспекты, включая меры, принимаемые уполномоченными органами страны-экспортера, сформулированы в отдельных нормативно-правовых актах ЕС и также отсутствуют в России (научные требования к производству действующих веществ содержатся в вышеупомянутом приказе Минпромторга);

- производители, импортеры и дистрибьюторы действующих веществ подлежат постановке на учет в государствах – членах ЕС, в которых они ведут свою деятельность (т. е. сами предприятия, а не их продукция).

Тем самым достигается охват всех стадий производства лекарственных препаратов, начиная с их исходных материалов (т. е. действующих и вспомогательных веществ). Данная мера, позволяющая регуляторам увидеть всех участников цепи поставок, гораздо практичнее и позволяет лучше контролировать качество и не допускать фальсификацию действующих веществ, нежели отечественная процедура внесения действующего вещества в реестр (ст. 34 ФЗ-61), которая ни в коей мере не может обеспечить качество действующего вещества, поскольку оно оторвано от лекарственного препарата.

Более того, европейское законодательство предполагает постановку на учет брокеров лекарственных препаратов, то есть лиц, занимающихся куплей-продажей лекарственных препаратов без физического контакта с ними.

Все эти меры (вместе с контролем дистрибьюторов, не рассматриваемым здесь) в совокупности позволяют взять под контроль всю цепь поставок от исходных материалов действующих и вспомогательных веществ до аптеки или медицинского учреждения, либо другого заведения, где может вестись работа с лекарствами (например, школы, тюрьмы и т. д.);

- производитель/импортер лекарственных препаратов должен иметь уполномоченное лицо (интересно отметить, что в европейском документе лицо является не уполномоченным (authorised), а квалифицированным (qualified), поскольку должно иметь

установленную директивой квалификацию).

Уполномоченное лицо обязано убедиться не только в успешности выпускающих испытаний, предусмотренных спецификацией, но и полноте и правильности выполнения всех остальных производственных и контрольных процедур, согласованных во время регистрации.

Вместе с тем, как указано выше, уполномоченные лица не единственные работники производителя, к которым предъявляются индивидуальные требования в законодательстве ЕС в области контроля производства и импорта лекарств;

- в случае импортируемых лекарств каждая промышленная серия должна подвергаться на территории ЕС полному качественному анализу, количественному анализу по меньшей мере всех действующих веществ, а также всем остальным испытаниям и проверкам, необходимым для обеспечения качества лекарственных препаратов в соответствии с требованиями регистрации.

Из этого следует, что в ЕС должна располагаться соответствующая аналитическая лаборатория импортера, которая должна иметь соответствующее разрешение на производство (лицензию) и уполномоченное лицо. Поскольку такое уполномоченное лицо импортера проживает в ЕС, оно несет юридическую ответственность по законам ЕС, что сильно повышает уверенность в качестве импортируемых лекарств и создает основу для одинакового регулирования как отечественных производителей, так и импортеров. Такие проверки не нужны только при наличии соответствующего соглашения между ЕС и третьими странами (сейчас это США, Австралия, Канада, Швейцария, Израиль и Япония).

Все эти принципы регулирования, содержащиеся в Директиве 2001/83/ЕС, развиты в соответствующих выше-названных общесоюзных нормативно-правовых актах, а также процессуально урегулированы и подробнее разъяснены в национальных нормах каждого государства – члена ЕС. В СК это Регламенты о лекарствах для медицинского применения от 2012 г. [6]. Производству и импорту посвящены часть 3, схемы 3, 4, 6, 7, 7А и 9 (занимают в общей сложности около 120 стра-

ниц). Каждое требование/обязанность имеет подробные указания по ее выполнению, а также соответствующую ответственность за неисполнение, что упрощает правоприменение и дисциплинирует участников системы.

### Исследуемые лекарственные препараты

Система регулирования производства и импорта лекарственных препаратов, изучаемых в клинических исследованиях в ЕС, также имеет двухуровневый характер. Однако в отличие от зарегистрированных лекарственных препаратов, регулирование клинических исследований на уровне ЕС вскоре будет происходить с помощью регламентов (regulations), а не директив. Регламенты имеют прямое действие в государствах – членах ЕС и не требуют создания дополнительных процедур в рамках национального законодательства, то есть все научные и административные требования будут изложены в общесоюзном законодательстве.

Общие принципы регулирования производства и импорта исследуемых лекарств сформулированы в Регламенте (EU) № 536/2014 (глава IX «Производство и импорт исследуемых лекарственных препаратов и вспомогательных лекарственных препаратов»), являющимся правоустанавливающим документом, принятым Европарламентом и Советом.

Таковыми принципами являются:

- необходимость получения разрешения на производство и импорт лекарственных препаратов (лицензирование), исследуемых в клинических исследованиях, проводимых в ЕС [с учетом соответствующих исключений, см. выше];

- производитель/импортер лекарственных препаратов должен иметь уполномоченное лицо;

- соответствие принципам и руководствам по GMP исследуемых лекарственных препаратов;

- импортируемые исследуемые лекарственные препараты должны производиться с применением стандартов качества, по меньшей мере эквивалентных правилам GMP ЕС.

Как видно, общие принципы регулирования производства и импорта в рамках системы регулирования кли-

нических исследований в целом схожи с таковыми для зарегистрированных лекарственных препаратов, однако учитываются некоторые особенности того, что исследуемые лекарственные препараты не зарегистрированы.

### СИТУАЦИЯ В РОССИИ И ЕАЭС И ВЗГЛЯД В БУДУЩЕЕ

В России правовые положения, регулирующие производство и импорт лекарственных препаратов, содержатся лишь в небольшом числе документов и относительно менее развиты, не детализированы и не систематизированы по сравнению с обширными нормами в ЕС, что не позволяет охватить все многообразие возникающих ситуаций, а также требует постоянно внесения изменений в ФЗ-61, нежели издания подзаконных актов. По нашим оценкам, в ЕС регуляторных норм о производстве и импорте лекарственных препаратов примерно в 10–15 раз больше, чем в России.

В рамках законодательства ЕАЭС мы испытываем аналогичные сложности, поскольку несмотря на детальность самих требований к GMP, регуляторные вопросы производства и импорта в документах ЕАЭС практически не освещаются, а вопросы лицензирования производства вообще не входят сферу применения. Большим минусом правил ЕАЭС в области регулирования производства является необоснованно слабый контроль импортеров, регулирование которых низведено до уровня регулирования дистрибьюторов, являющееся гораздо более мягким, чем контроль производителей из ЕАЭС. При этом как никогда остро стоят проблемы адекватного контроля лекарств, поступающих из стран высокого риска, например, Индии и Китая [7]. Наличие уполномоченного лица по фармаконадзору в ЕАЭС не компенсирует отсутствие уполномоченного лица, отвечающего за выпуск серий, поскольку первое не отвечает за качество продукции, тем самым здоровье населения подвергается неконтролируемому риску применения некачественных лекарств, поступающих из стран высокого риска.

Россия/ЕАЭС – в целях защиты интересов своих пациентов и обеспечения лекарственной безопасности, поддержки экспортеров и добросовестных игроков на внутреннем

рынке, а также контроля импортеров из стран высокого риска – в основу требований, предъявляемых к GMP, взяли руководство GMP EC (EU GMP Guide). Эту абсолютно правильную и разумную меру, можно было бы значительно усилить, открыто задекларировав такой подход (и заодно устранив некоторые несостыковки, связанные с погрешностями в переводе), поскольку в этом случае мы бы сделали первый шаг в сторону признания Евросоюзом факта, что наши правила эквивалентны их правилам, а это движение в сторону облегчения импортно-экспортного режима (не только с самим ЕС, но и третьими странами). Поступив так, мы не будем единственными, поскольку Израиль в свое время просто скопировал систему правил ЕС, даже не перестраивая ее, что в результате способствовало стремительному заключению двустороннего соглашения с ЕС.

Однако пока приходится констатировать, что уровень гармонизации ограничен только самими GMP, но не регуляторной инфраструктурой. Это объясняется тем, что модель не перенесена в достаточном объеме, в частности, в нашу правовую систему пока не перешли важные принципы и элементы регулирования, описываемые выше. По этой причине важно охарактеризовать существующие на сегодняшний день пробелы, требующие устранения для введения прозрачного и рационального контроля этого аспекта производства и импорта лекарств. Это позволит до конца осмыслить соответствующие риски и последствия отсутствия системности

регулирования для потребителей и отрасли, а также принимать информированные решения в дальнейшем.

Важно также понять, что кажущаяся сложность европейской системы не является каким-то намеренным усложнением жизни для фармацевтических производителей и импортеров. Ее требования вполне логичны и *de facto* являются вынужденной мерой для регулирования столь сложной области общественной жизни, как производство и контроль качества лекарств во всем их многообразии, комплексности цепей поставок, международных отношений, масштабов производств, новых технологий, новых угроз и рисков и т. д. Это подтверждается, в частности, тем, что в США, Японии и многих других странах системы регулирования производства и импорта не менее сложны и многогранны, чем в ЕС. Более того, чем детальнее регулирование (при условии, что его принципы объективно заданы, рациональны, оправданы и отвечают на сегодняшние вызовы), тем легче учесть интересы разных категорий производителей, уравновесив их при этом с интересами потребителей и медицинского сообщества.

Системные шаги в сторону укрепления отечественной регуляторной системы будут способствовать скорейшему вступлению страны в PIC/S, а также международному признанию российской/евразийской системы регулирования производства лекарств, что будет служить дополнительной поддержкой для экспортеров, а также выступать гарантией и защитой прав пациентов.

Наконец, вместе с совершенствованием системы контроля и надзора в области производства и импорта лекарственных препаратов целесообразно отказаться от ряда устаревших и контрпродуктивных мер в области регулирования лекарств, т. е. прибегнуть к регуляторной гильотине. В числе прочего, на наш взгляд, целесообразно полностью отказаться от нормативной документации (НД) в пользу спецификаций и других разделов модуля 3, гармонизировать государственную фармакопею с европейской, отказаться от внесения действующих веществ/фармацевтических субстанций в реестр, отказаться от предрегистрационной лабораторной оценки качества образцов лекарственных препаратов в пользу пострегистрационного надзора, модернизировать подходы к методам контроля (пресловутая проблема аномальной токсичности), в т. ч. отказаться от навязывания устаревших, используемых исходя из технических возможностей испытательного центра экспертного учреждения методик, которые становятся впоследствии причиной отказов и критических замечаний при проведении инспекции. Важно устранить перекосы в области выпускающего посерийного контроля качества некоторых лекарств («сертификация»), сосредоточившись на вакцинах и препаратах плазмы, перестать требовать проведения доклинических исследований для воспроизведенных препаратов и т. д. Во всем мире это уже давно не делают или делают по-другому из-за невозможности с их помощью обеспечить качество лекарств для пациентов. ■

#### ЛИТЕРАТУРА

1. **European Commission.** Commission Directive (EU) 2017/1572 of 15 September 2017 supplementing Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council as regards the principles and guidelines of good manufacturing practice for medicinal products for human use. EUR-Lex. [Online] 2017. [Cited: 8 July 2019.] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1562546557518&uri=CELEX:32017L1572>.
2. **European Parliament and of the Council.** Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. EUR-Lex. [Online] 2001. [Cited: July 8, 2019.] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1562546994596&uri=CELEX:02001L0083-20190128>.
3. **Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council of 16 April 2014 on clinical trials on medicinal products for human use, and repealing Directive 2001/20/EC.** EUR-Lex. [Online] 2014. [Cited: July 8, 2019.] <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1562547133438&uri=CELEX:02014R0536-20140527>.
4. **European Commission.** Glossary. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. [Online] [Cited: 2 July 2019.] [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/glos4en200408\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/pdfs-en/glos4en200408_en.pdf).
5. **Introduction to Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. The rules governing medicinal products in the European Union - EudraLex.** [Online] 2011. [Cited: 27 07 2019.] [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2011\\_intro\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-4/2011_intro_en.pdf).
6. **The UK Government.** The Human Medicines Regulations 2012. legislation.gov.uk. [Online] 2012. [Cited: July 8, 2019.] <http://www.legislation.gov.uk/uksi/2012/1916/contents>.
7. **Eban, Katherine.** Bottle of Lies: The Inside Story of the Generic Drug Boom. s.l.: Ecco, 2019.