

А.П. МЕШКОВСКИЙ, Ж.И. АЛАДЫШЕВА, Н.В. ПЯТИГОРСКАЯ, Э.А. САПОЖНИКОВА,  
В.В. ПИЧУГИН, ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

# К 50-летию GMP: из истории правил GMP

(СООБЩЕНИЕ ПЕРВОЕ)

Три года назад, в 2010 г., в России в очередной раз было принято решение о переходе отечественной фармацевтической промышленности на работу по правилам GMP. Контрольный срок перехода — конец 2013 г. совпадает с 50-летним юбилеем появления первых правил GMP (США, 1963 г.). До сих пор объективного анализа причин полувекового отставания нашей страны от «цивилизованных стран» в деле внедрения правил не проводилось. Обычно упоминается одна причина: нехватка средств. Однако применительно к СССР/России, ракетно-ядерной и космической державе, подобное объяснение не представляется убедительным. Немало фактов подтверждают мысль о том, что основная причина — негативное отношение к концепции GMP многих работников отрасли, в т.ч. руководящих. Это отношение является одновременно причиной и следствием искаженной трактовки существа концепции, а также обстоятельств ее появления.

**Ключевые слова:** фармацевтическая промышленность, GMP, качество ЛС, патентная защита, производство ЛС

## ● ОБЩИЕ СООБРАЖЕНИЯ

Так, правила GMP часто путают с модернизацией технических средств фармацевтического производства, а также со стандартами ИСО серии 9000. Высказываются мнения о том, что правила GMP — это не имеющие оснований выдумки бюрократов, орудие конкурентной борьбы в руках транснациональных корпораций или, хуже того, происки НАТО с целью ослабления отечественной индустрии лекарств. При этом, как правило, полностью игнорируется связь правил GMP с обеспечением качества лекарственных средств (далее — ЛС), а также польза их внедрения для самих производителей. С учетом этого представляется необходимым одновременно с мерами по переводу фармацевтического производства на рельсы GMP разъяснять существо концепции GMP и знакомить с историей ее возникновения.

Цель данной статьи — содействовать преодолению ошибочных взглядов на концепцию GMP, без чего, думается, усилия по внедрению этих правил не

принесут желаемых результатов. В задачу статьи входит рассмотрение истории появления правил GMP, анализ причин их появления и широкого признания за рубежом.

Учитывая отмеченное выше непонимание концепции GMP многими работниками отечественного фармацевтического сектора, начнем с краткого рассмотрения ее существа.

## ● ПРЕДПОСЫЛКИ ПОЯВЛЕНИЯ ПРАВИЛ GMP

Фундамент будущих правил GMP начал создаваться в конце 40-х гг. прошлого века. В этот период ведущие мировые производители препаратов осознали важность накопления и обобщения опыта в данной области. В следующем десятилетии появились отдельные методические указания, основанные на этом опыте (Канада, 1957 г.).

Концепция GMP сложилась, начала быстро развиваться и получила широкое международное признание в результате совместного влияния ряда факторов. Рассмотрим коротко основные из них.

## SUMMARY

**Key words:** pharmaceutical industry, GMP, quality of drugs, patent protection, drug production

Three years back in 2010, Russia has once again decided to switch the national pharmaceutical industry to GMP. The deadline for transition is the end of 2013, which coincides with the 50th anniversary of the appearance of the first GMP guidelines in the USA in 1963. Until now no unbiased analysis was done to unveil the causes of a half-century gap between this country and the «civilized countries» in the implementation of the rule. The most popular reason is lack of funds. However, for the Soviet / Russian nuclear missile and space power this explanation is not convincing enough. Many facts support the idea that the main reason could be the resistance to the GMP concept of industry specialists, including managers. This attitude is both the cause and consequence of the wrong interpretation of the concept and the circumstances of its occurrence.

A.P. MESHKOVSKIY, G.I. ALADYSHEVA, N.V. PIATIGORSKAYA, E.A. SAPOZHNIKOVA, V.V. PICHUGINA. First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russia's Ministry of Health. **THE 50TH ANNIVERSARY OF GMP: THE HISTORY OF THE GMP RULE (FIRST MESSAGE).**

## ● «ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ РЕВОЛЮЦИЯ»

По окончании Второй мировой войны в Западной Европе, Северной Америке и Японии началась научно-техническая революция. США лидировали в этой области, поскольку экономика этой страны практически не пострадала в ходе боевых действий, тогда как европейские страны и Япония были вынуждены тратить огромные средства на восстановление ослабленного войной промышленного потенциала.

В этот период многие предприятия большой химии стали вкладывать значительные средства в поиск, производство и вывод на рынок новых терапевтически активных молекул. В результате арсенал фармакотерапии начал ежегодно пополняться десятками новых, как правило высокоэффективных, лекарственных препаратов: антимикробных, психотропных и иных средств. Появилось выражение «терапевтическая революция» по аналогии с научно-технической революцией. Этот период называли также «эпохой чудесных лекарств», поскольку в результате агрессивной рекламы производителей мно-

гим стало казаться, что можно найти таблетку не только против любой хвори (a pill for every ill), но даже против неудач в личной жизни или бизнесе.

Часть новых препаратов создавалась по принципу «молекулярной рулетки», т.е. путем незначительной модификации химической формулы известных лекарственных субстанций. Например, метильный радикал перемещался на другую позицию бензольного кольца или же заменялся этильным радикалом. Это давало возможность запатентовать препарат и использовать признак формальной новизны в рекламных целях. Во многих случаях химические аналоги инновационных соединений имели сходные с ними терапевтические свойства. Препараты этой категории получили шуточное название «me too» (я тоже). Про них говорили, что они создаются ради патента, а не ради пациента. Важно отметить, что если раньше, в

эпоху галеновых препаратов, лекарствами считали приготовленные в аптеках средства: настойки, микстуры, капли, пилюли, мази и т.п., то в этот период лекарствами стали считать чистые активные субстанции, произведенные промышленным способом: методами органического синтеза (сульфаниламида), биосинтеза (антибиотики) или путем выделения из природных источников (алкалоиды, гликозиды). Иначе говоря, считалось, что лечебный эффект обеспечивается только свойствами фармацевтических субстанций. Содержащие их дозированные лекарственные формы (таблетки, капсулы, инъекционные препараты) рассматривались не как готовый товар, но скорее как дополнительная услуга торговле, медработникам и потребителям, поскольку их удобнее распределять и применять, нежели чистые лекарственные вещества, например в виде порошка.

## ● СТРУКТУРА И ХАРАКТЕР МИРОВОГО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Огромный экономический успех разработки и выпуска в продажу новых лекарственных препаратов (пенициллин, стрептомицин, красный, а затем белый стрептоцид и др.) привел к возникновению категории производителей, специализировавшихся на этом виде бизнеса (research based pharmaceutical companies). Большинство таких фирм отпочковались от химических концернов, производивших красители, гербициды, минеральные удобрения и т.п. Сказанное относится к крупнейшим германским и швейцарским компаниям, а также к ряду американских корпораций. Эти производители, учитывая высокую прибыльность своего бизнеса, не экономии на качестве своей продукции. Напротив, качество вместе с акцентом на инновационные продукты стало для

**П**од надлежащей производственной практикой (Good manufacturing practice — GMP) понимают свод минимальных требований к организации производства ЛС, направленных на обеспечение их качества. Понятие «качество» ЛС в данном случае трактуется широко: это не только соответствие фармакопейным требованиям или спецификациям, но, прежде всего, пригодность к использованию по назначению.

Как известно, посерийная оценка лечебных, профилактических или диагностических свойств препаратов невозможна. Пригодность каждого препарата к использованию в клинике оценивается на этапе его регистрации. При этом изученные свойства препарата и условия его производства отражаются в регистрационном досье. В дальнейшем посерийная оценка пригодности осуществляется путем сопоставления характеристик и условий производства каждой серии с соответствующими положениями регистрационных досье. В связи с этим существенным аспектом современных правил GMP является требование соблюдать те положения регистрационных досье, которые направлены на обеспечение качества.

Правила GMP основаны на следующих принципах:

- ◆ системный подход;
- ◆ профилактическая направленность;
- ◆ гибкость в способах выполнения требований;
- ◆ обязанность производителя представить доказательства адекватности избранного им метода выполнения требований (валидация).

Цель правил GMP — в максимальной степени снизить риск для потребителя, связанный с ошибками и отклонениями в процессе производства ЛС, способными негативно повлиять на качество готовых препаратов. В случаях допущенных ошибок соблюдение правил призвано содействовать их выявлению и устранению на возможно более ранних стадиях.

В этих целях используется система разнообразных мер. Для

удобства рассмотрения их можно разделить на две группы: меры организационные и инженерные. Первые касаются общих вопросов управления предприятием, системы качества, кадров, документации, всех видов контроля качества и выпуска готовой продукции в оборот. Вторые охватывают конкретные требования к зданиям, помещениям, оборудованию, приборам, вспомогательным системам и т.п. Сходная ситуация наблюдается и в других областях. Например, в сфере компьютерной технологии различают, с одной стороны, программное обеспечение (software) и с другой — «железо» (hardware).

Важно при рассмотрении каждой конкретной меры не забывать о существовании всех остальных. В противном случае возникает риск подмены целого его частью. Например, распространена трактовка GMP как требований к модернизации оборудования или к «чистым помещениям», или как отраслевой системы качества. В связи с этим вспоминается известная восточная притча о слепых, повстречавшихся со слоном. После столкновения один утверждал, что слон похож на стену, другой говорил о колонне, третий вспомнил змею, а четвертый — веревку.

Правила GMP можно также рассматривать как механизм переноса технологии в сфере обеспечения качества продукции от лидеров отрасли к второстепенным и третьестепенным производителям через посредство регуляторных органов. Вместе с тем правила GMP не являются самоучителем по производству ЛС. Большинство их положений отвечает на вопрос «чего необходимо достичь?».

Ответ на вопрос «как этого достичь?» работникам отрасли следует искать в собственном опыте, в отраслевой литературе и в практике работы других производителей ЛС, как отечественных, так и зарубежных.

Все разделы правил GMP тесно связаны с понятием «промышленная фармация», которое в России только начинает входить в лексикон работников отрасли.

них мощнейшим оружием конкурентной борьбы и, следовательно, хорошо финансировалось. В частности, энергично развивались и совершенствовались методы лабораторного контроля качества.

Вместе с тем часто на таких предприятиях недостаточно внимания уделялось общему санитарному состоянию, мало учитывался риск случайного и перекрестного загрязнения, а также перепутывания и пересортицы исходных материалов, полупродуктов и готовой продукции. Причина такого положения была в том, что предыдущий опыт работы с красителями и продуктами агрохимии не способствовал пониманию необходимости работать чисто и аккуратно, «как в аптеке».

Иная ситуация наблюдалась на предприятиях отрасли, выросших из аптек (Squibb в США, многие французские фирмы). Здесь, несмотря на увеличение масштабов изготовления медикаментов, сохранялась культура «фармацевтического порядка», иначе говоря, работы в соответствии с надлежащей аптечной практикой. На таких предприятиях традиция выполнять все операции *lege artis* (согласно правилам искусства) поддерживалась, в частности, благодаря тому, что в руководстве производством важную роль играли фармацевты (провизоры по российской терминологии). Вместе с тем компании этой категории могли отставать от филиалов химических концернов в части развития контрольно-аналитических лабораторий.

В 60-е прошлого столетия в фармацевтической отрасли появилась новая категория предприятий — производители т.н. дженериков, т.е. воспроизведенных препаратов. Новые участники фармацевтического рынка не располагали ни опытом, ни финансовыми возможностями инновационных фирм. Для них основным оружием в борьбе за рынок стала ценовая конкуренция, основанная на принципе «экономии на всем». Следовательно, появилась вероятность попыток экономить на качестве.

Начиная с середины 60-х гг. с ростом объемов производства готовых ЛС и расширением их номенклатуры стали учащаться потенциально опасные для

потребителей случаи перекрестного и случайного загрязнения препаратов, пересортицы этикеток, которые по понятным причинам не могли эффективно контролироваться путем анализа образцов готовой продукции. Сказанное точно так же относится к контролю готовой продукции по таким показателям, как стабильность, а с начала 70-х гг. и к биоэквивалентности. Соответственно, в этот период преимущественное развитие в управлении качеством продукции в отрасли получил профилактический и комплексный подход. Качество стало не только контролироваться, но и обеспечиваться мерами профилактики ошибок и отклонений в процессе производства.

### ● ПЕРВЫЕ ПРАВИЛА GMP

Первые правила GMP были выпущены в США в 1963 г. Это был двухстраничный документ, содержание которого сводилось к требованиям фармацевтического порядка. Глубинными причинами их появления следует считать два фактора: во-первых, отмеченное выше понимание ограниченных возможностей фармакопейных стандартов и необходимости дополнять их путем управления качеством продукции в процессе производства, во-вторых — действие «спирали Шарпа» по сглаживанию различий между фирмами разных категорий в части подходов к обеспечению качества. Иначе говоря, правила GMP предназначались для использования в качестве инструмента принудительной передачи методологии обеспечения качества компаниям, отстающим в этой сфере, в первую очередь изготовителям дженериков.

Непосредственным толчком к их разработке и принятию, как полагают, послужил инцидент с талидомидом. Правовой базой явился т.н. закон Кефове-ра — принятый в 1962 г. дополнение к закону о лекарственных, пищевых и косметических продуктах от 1938 г. В этом документе лекарственные препараты, произведенные не в условиях GMP, определялись как «некачественные» (*adulterated*), иначе говоря, не подлежащие реализации.

Текст правил готовился инспекторами Администрации по пищевым и лекар-

ственным продуктам США на основе обобщенного опыта лидеров отрасли — производителей фирменных препаратов. При их разработке использовались также некоторые изданные ранее методические документы органов здравоохранения Канады, а также опыт крупнейших европейских фармацевтических производителей. Наряду с этим были учтены новые для того периода межотраслевые управленческие методы, такие как системный анализ и исследования операций, хорошо зарекомендовавшие себя в оборонной промышленности.

Насколько известно, ни канадские, ни американские специалисты не предпринимали мер к распространению в других странах своих нормативов в части регулирования фармацевтического производства. Правила GMP США за пределами этой страны были приняты лишь в одном государстве — в Израиле. Широкое международное признание правила GMP получили благодаря тому, что были включены в программную деятельность ВОЗ.

### ● МЕЖДУНАРОДНОЕ ПРИЗНАНИЕ

В первой половине 60-х гг. Всемирная ассамблея здравоохранения (ВАЗ) — высший руководящий орган ВОЗ — по настоянию развивающихся стран приняла ряд резолюций с требованием защитить страны — импортеры лекарств от поставок некачественных препаратов. Несмотря на разъяснения Секретариата ВОЗ о том, что защита внутреннего рынка — обязанность прежде всего самих государств и что ВОЗ не может выступать в роли мирового регуляторного органа, требования такого рода высказывались снова и снова.

В 1967 г. вслед за сменой руководителя фармацевтической секции в Секретариате ВОЗ решили использовать концепцию GMP, чтобы достойно выйти из сложившейся затруднительной ситуации. Секретариат разработал проект международного соглашения, получившего название схемы (в русском переводе — системы) сертификации, иначе — удостоверения качества лекарств в международной торговле. Соглашение базировалось на соблюдении унифицированных

правил GMP производителями, поставившими препараты на мировой рынок. При этом предполагалось, что выдавать соответствующие удостоверения будет не ВОЗ, а национальные регуляторные органы стран — экспортеров медикаментов. Запрашивать сертификаты должны были государства, заинтересованные в импорте медикаментов. Таким образом, основной объем работы, а вместе с тем и бремя ответственности возлагались на плечи государств — членов ВОЗ. Организация оставляла за собой пересмотр правил GMP, публикацию перечня стран — участников схемы, улаживание возможных конфликтов между странами и обмен информацией в части ее применения.

Проект международных правил GMP был разработан Секретариатом ВОЗ в 1967–1968 гг. с учетом существовавшего текста правил США и с привлечением специалистов из индустриальных и развивающихся стран. От СССР в этой работе участвовал начальник Госинспекции по качеству лекарственных средств и медицинской техники союзного Минздрава (Клюев М.А.). Документ ВОЗ не копировал американский норматив. Так, в него было включено положение о самоинспектировании, отсутствовавшее в правилах США. Интересно отметить, что этого пункта в американском стандарте нет и по сей день.

В резолюции ВАЗ 22.50 (май 1969 г.) всем государствам — членам ВОЗ было рекомендовано принять и применять правила GMP ВОЗ и схему (систему) сертификации качества лекарств в международной торговле. Поддержка инициатив Секретариата Ассамблеей свидетельствовала о том, что мировая общественность сочла их важным шагом вперед в деле повышения качества обращающихся на мировом рынке лекарств. Дальнейшему распространению правил GMP ВОЗ в мире содействовал международный симпозиум (теперь можно сказать — первый) на эту тему. Он был проведен в 1971 г. в Женеве совместно ВОЗ и Международной федерацией ассоциаций фармацевтической промышленности (IFPMA). Участники симпозиума — представители правительств, регуляторных органов и промышленности разных государств мира — поддержали рекомендации ВОЗ. Более того, в ходе

дискуссий работники ведущих фирм отрасли подчеркивали, что их предприятия последние 10–15 лет уже работают в соответствии с принципами, лежащими в основе правил GMP.

В том же 1971 г. пересмотренный текст правил GMP ВОЗ был включен в дополнение к Международной фармакопее ВОЗ второго издания. Вслед за этим некоторые национальные фармакопеи, в частности Италии, также включили этот текст в свои очередные выпуски. Тем самым был признан высокий статус пра-

**И**з опыта стран, успешно внедривших правила GMP, можно сделать вывод, что для перехода на работу по этим правилам необходимы следующие условия:

- ◆ опыт фармацевтического производства;
- ◆ четкий нормативный документ, желательна гармонизированный с международными требованиями;
- ◆ профессиональный государственный инспекторат по GMP;
- ◆ эффективная система санкций к предприятиям, не соблюдающим требования;
- ◆ правовая база для нормативного документа, работы инспектората и применения санкций.

вил GMP в общей системе обеспечения качества ЛС. Многие специалисты стали рассматривать эти правила как «вторую фармакопею».

Два события — резолюцию ВАЗ от 1969 г. и международный симпозиум по GMP можно считать началом перехода мировой фармацевтической индустрии на рельсы GMP. Вскоре после этого правила ВОЗ признали в качестве национальных требований десятки государств, пожелавших участвовать в схеме сертификации качества лекарств. В сложившихся условиях эти правила, представляющие собой дополнительный к фармакопейному анализу подход к обеспечению качества, оказались востребованными органами нормативного контроля лекарств в большинстве стран с рыночной экономикой.

Вместе с тем некоторые страны, имевшие к тому времени значительный опыт инспектирования предприятий отрасли, пошли по пути формирования

национальных стандартов GMP. Последние составлялись на основе документа ВОЗ, но включали отдельные дополнения и уточнения. Наиболее удачным из них оказался вариант Великобритании, получивший название «Оранжевое руководство» (по цвету обложки издания). Национальные правила приняли также Канада и Австралия, ориентировавшиеся на Великобританию как в этом, так и в ряде других вопросов.

Затем начался период региональных руководств по GMP. В 1986–1992 гг. в рамках Европейского экономического сообщества (в настоящее время Евросоюз) на основе британского «Оранжевого руководства» был разработан единый документ; соответственно, утратили силу национальные требования. Появились нормативы Ассоциации государств Юго-Восточной Азии (АСЕАН) и арабских стран. Здесь же следует упомянуть правила GMP Конвенции по фармацевтическим инспекциям (PIC, в настоящее время PIC-PIC/S).

В целом насчитывается свыше 30 национальных и межгосударственных версий правил GMP. Документ ВОЗ официально признан более чем в 100 государствах мира. Часть из них не имеют собственного фармацевтического производства и используют эти правила лишь применительно к импортируемым медикаментам. Документы ВОЗ, Евросоюза и PIC-PIC/S гармонизированы, т.е. согласованы между собой и отличаются друг от друга лишь в деталях. В странах ICH (Евросоюз, США и Япония) по умолчанию правила ВОЗ рассматриваются как норматив, увязывающий требования трех регионов.

## ● GMP И ОТЕЧЕСТВЕННАЯ ФАРМПРОМЫШЛЕННОСТЬ

В послевоенный период лекарственная индустрия СССР восстанавливала потенциал и начала выпуск новых препаратов. Этому способствовал вывоз из побежденной Германии по репарациям прогрессивного по тем временам технологического оборудования для производства фармацевтических препаратов. Положительную роль сыграло и то, что в процессе отбора оборудования для вывоза в СССР советские специалисты имели возможность ознакомиться с рабо-



той немецких предприятий. На ряде отечественных заводов до сего времени используется формат технологических документов (операционные листы, маршрутные карты и т.п.), весьма близкий к образцам, вывезенным из Германии.

Вполне успешно шло освоение инновационной для того периода технологии производства антибиотиков. Более того, в 50-е гг. существенная помощь в создании мощностей по производству антибиотиков была оказана Китаю, Индии и некоторым арабским странам. Это говорит о высоком техническом и технологическом уровне советской фармацевтической промышленности в 50-е и 60-е гг. прошлого века.

Наряду с этим существовал ряд факторов, делавших переход отечественной фармацевтической отрасли на работу по GMP более трудным, чем в странах Запада. Некоторые из них перечислены ниже. С совокупность этих, а возможно, и других причин привела к тому, что появившаяся за рубежом концепция GMP была встречена в СССР в целом негативно.

### ● МЕНЯЮЩАЯСЯ СИСТЕМА УПРАВЛЕНИЯ ОТРАСЛЮ

В послевоенный период руководство предприятиями фармацевтической промышленности передавалось от Минхимпрома Минздраву СССР и обратно. В рамках хрущевских реформ управле-

ние всей промышленностью, в т.ч. фармацевтической, было децентрализовано и передано созданным в этих целях территориальным структурам — совнархозам. С ликвидацией совнархозов (1964 г.) отрасль возвратилась в ведение Минздрава СССР, однако ненадолго. В 1967 г. вся медицинская промышленность была переподчинена вновь созданному ведомству — Минмедпрому (в последующем Минмедбиопром). В суверенной России в середине 90-х годов предприятия вновь оказались в ведении Минздрава, переименованного по этому случаю в Минздравмедпром. Частые организационные и следовавшие за ними кадровые изменения в системе управления отраслью не способствовали выра-

## ЭТАПЫ ПРИЗНАНИЯ КОНЦЕПЦИИ GMP В СССР/РОССИИ

### 1969 г.

Гендиректор ВОЗ направил государствам-членам циркулярное письмо с напоминанием о резолюции ВАЗ (ВАЗ 22.50), рекомендовавшей всем странам принять и применять требования GMP и Систему ВОЗ по сертификации качества медикаментов в международной торговле. Минздрав СССР ответил, что в связи с отсутствием проблем с качеством лекарств в стране нет необходимости что-либо менять.

### 1970 г.

В «Химико-фармацевтическом журнале» (№11, с. 60—62) опубликована статья с изложением правил GMP, сформулированных ВОЗ, и с рекомендацией разработать аналогичный документ для отечественных производителей.

### 1974 г.

В СССР утвержден руководящий технический материал (РТМ 64-7-81-74) — сокращенный и упрощенный вариант правил GMP, носивший рекомендательный характер.

### 1975 г.

Повторная резолюция ВАЗ (ВАЗ 28.65) в отношении усовершенствованной Системы сертификации и пересмотренных правил GMP. На этот раз СССР является коспонсором резолюции. В дискуссии в позитивном ключе выступил замначальника УВС МЗ СССР.

### 1988 г.

На совещании у замминистра здравоохранения СССР (при обсуждении других проблем) рассматривается вопрос о присоединении к Системе ВОЗ сертификации качества медикаментов в международной торговле. Представители Минмедпрома отсутствовали, однако незадолго до этого данное ведомство информировало Минздрав о своем несогласии присоединиться к Системе ВОЗ. Решение Минздрава относительно присоединения — резко отрицательное.

### 1989 г.

Штаб-квартиру ВОЗ посещает делегация Минмедпрома, прибывшая в Швейцарию для участия в совещании по

другой проблеме. В беседе с руководством лекарственной программы ВОЗ члены делегации упоминают о возможности присоединения СССР к Системе сертификации. В дальнейшем эта позиция подтверждается письмом руководства Минмедпрома. Минмедпром запрашивает в ВОЗ документацию по GMP. Советские специалисты представляют дельные замечания к проекту пересмотренных правил GMP ВОЗ.

### 1991 г.

Минмедпром издает Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (РД 64-125-91), являющиеся развитием документа 1974 г. Правительство РСФСР утверждает Программу улучшения лекарственного обеспечения и развития медицинской промышленности на 1992-1995 гг., предусматривающую, в частности, внедрение международных отраслевых стандартов (GMP, GSP и GLP), а также присоединение РФ к Международной конвенции по фармацевтическим инспекциям, основанной на правилах GMP (Постановление №68 от 26.12.1991).

### 1994 г.

Минздравмедпром РФ подтвердил применимость для России Союзных правил РД 64-125-91. В Минске ВОЗ проводит семинар по GMP для стран СНГ. Россия сначала отказывается прислать делегатов, затем, после нажима МИД, присылает 3 специалистов, которые мешают работе семинара, многократно заявляя, что они все знают. По рассказу очевидцев, по возвращении в Москву эти специалисты расспрашивают коллег: «Что такое GMP?»

### 1995 г.

Журнал «ФАРМАТЕКА» пытается напомнить о существовании Постановления Правительства: «Согласно утвержденной правительством программе улучшения лекарственного обеспечения в 1991—1995 гг., Россия должна присоединиться к Международной конвенции по фармацевтической инспекции. Казалось бы, пора начинать думать о вступлении, однако в Минздраве не спешат с выполнением этого, да и других пунктов государственной программы» (2/95, с. 9, 10). Реакции официальных структур не последовало.

ботке и проведению последовательной технической политики, в частности в сфере обеспечения качества продукции.

### ● ЭКОНОМИЧЕСКАЯ НЕСАМОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ПРЕДПРИЯТИЙ

В соответствии с социальной политикой государства цены на медикаменты устанавливались на низком уровне, что приводило к малой рентабельности предприятий отрасли. Отсюда невозможность осуществлять модернизацию производства за свой счет. Средства на эти цели выделялись из госбюджета по возможности и в соответствии с решениями «директивных органов», т.е. отраслевого министерства и его курато-

ров из ЦК КПСС. Основной функцией руководителей предприятий было «выбывание» ресурсов: фондов, лимитов, штатов и т.п. Немаловажной задачей было также добиться максимально низких плановых показателей, которые затем можно было перевыполнять и получать соответствующее премирование.

### ● ОШИБОЧНАЯ ИДЕОЛОГИЯ

С советских времен в отрасли была принижена роль фармации, как и статус провизоров — носителей соответствующих знаний. В отрасли, именуемой фармацевтической или химико-фармацевтической, ключевые позиции традиционно занимали инженеры, хи-

мики и технологи. Не было ни одного предприятия, выросшего из аптеки. Все заводы создавались «сверху», на принципах, характерных для химической промышленности. Ситуация осложнялась общим для всех отраслей положением, при котором вопросы качества продукции не находились в числе приоритетных.

В связи с этим можно привести выражение бывшего председателя фармакологического комитета Минздрава СССР. С его слов, приоритеты директоров заводов, с которыми он по должности часто общался, сводились к формуле: «выхода, площадь, мощность» (все ударения на последнем слоге). Справедливости ради следует отметить, что эта узость горизонта лишь

#### 1996 г.

Замминистра здравоохранения РФ, курирующий фармацевтический сектор, дает интервью журналу «ФАРМАТЕКА», в котором заявляет, что Россия не может себе позволить внедрение GMP из-за отсутствия средств, и к тому же это не очень нужно, поскольку у нас есть свои подходы (2/96, с. 5). В Москве проводится Российско-американский семинар по GMP.

#### 1997 г.

Минздрав решает вводить правила GMP на отечественных предприятиях и создает для этого Экспертный совет (приказ №255). Подавляющее число членов Совета не имеют отношения к GMP.

#### 1998 г.

Утвержден российский ОСТ (42-510-98), учитывающий принципы международных правил GMP, однако далеко не полностью им соответствующий. Принят Федеральный закон №86-ФЗ «О лекарственных средствах», согласно которому (ст. 13, п.1) «Производство лекарственных средств — серийное получение лекарственных средств в соответствии с правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств...» (т.е. в соответствии с правилами GMP). Иначе говоря, закон уже на уровне дефиниций, а не только требований не признает существования фармацевтического производства, если оно не отвечает правилам GMP. Правительство РФ утверждает Федеральную целевую программу развития медицинской промышленности, предусматривающую гармонизацию нормативно-правовых документов с Евросоюзом и поэтапное внедрение требований GMP (Постановление №650 от 24.06.1998). Однако ход реализации программы никем не контролируется; вскоре прекращается ее финансирование. Российская сторона ходатайствует о присоединении к Международной конвенции по фармацевтической инспекции, однако заявка направляется в Швецию вместо Швейцарии. К тому же ходатайство составлено неправильно: в связи с изменившимися условиями Конвенция уже не может расширяться, а потому вопрос следовало ставить о присоединении к другой организационной структуре (Схеме сотрудничества по фармацевтической инспекции).

#### 1999 г.

ОСТ 42-510-98 введен в действие совместным приказом Минздрава и Минэкономики РФ (от 3.12.1999 №432/512). Установлены крайние сроки внедрения ОСТа: 2005 г. — для про-

изводителей ГЛС и 2007–2008 гг. — в отношении производства лекарственных субстанций. При этом, однако, отсутствуют механизмы проверки исполнения приказа — инспекторат по GMP и др.

#### 2003 г.

Президент РФ В.В. Путин издает поручение (№Пр-1682 от 12.09.03) о переходе фармацевтической промышленности на работу по европейским правилам GMP к 2005 г.

#### 2004 г.

Утвержден (с грубыми нарушениями установленного порядка) ГОСТ Р 52249-2004 Правила производства и контроля качества лекарственных средств, представляющий собой выполненный с многочисленными ошибками перевод Руководства Евросоюза по GMP версии 2002–2003 гг. На этом основании снято с контроля распоряжение Президента РФ о переходе на правила GMP.

#### 2008 г.

На совещании у Председателя Правительства РФ В.В. Путина (Курск, протокол от 19.06.2008 №ВП-П12-8пр) принято решение о подготовке (до 01.09.2008) проекта стратегии развития отечественной фармацевтической промышленности, предусматривающего в т.ч. установление национальных требований к системам обеспечения качества и безопасности в сфере обращения ЛС, гармонизированных с международными стандартами.

#### 2009 г.

Переиздан ГОСТ Р 52249-2004 (ГОСТ Р 52249-2009). Часть ошибок предыдущей версии исправлена, однако остается много примеров неточного перевода и неверной интерпретации норматива Евросоюза. Документ, как и первая его версия, не имеет статуса обязательного требования.

#### 2010 г.

Принят №61-ФЗ, устанавливающий срок перехода отрасли на работу по GMP — 1 января 2014 г. Министр здравоохранения и соцразвития Т.А. Голикова обещает утверждение правил GMP к 1 сентября того же года.

#### 2013 г. (февраль)

Проект правил GMP подготовлен, но не утвержден. Инспекторат не создан.

частично была виной директорского состава. В значительной степени это была его беда: именно эти приоритеты спускались предприятиям «сверху».

По этой причине в СССР адекватного взгляда на концепцию GMP выработано не было. Вместо него сложилась искаженная, но крайне устойчивая, т.н. железобетонная идеология GMP, близкая специалистам инженерного профиля. Согласно ей, GMP — не более, чем модернизация технических средств производства: зданий и оборудования.

При этом часто оставались без внимания базовые элементы правил GMP, понятные любому фармацевту. Изготовление лекарств в любом масштабе должно вестись *lege artis* — согласно законам искусства. Это означает: работать чисто, аккуратно и точно, «как в аптеке». Именно эти принципы фармацевтического порядка составляли основу первых правил GMP, появившихся в США в 1963 г.

Следует отметить, что отдельные советские специалисты в системе Минмедпрома и Минздрава СССР понимали важность и перспективность концепции GMP, однако к их мнению не прислушались.

### ● ОТСУТВИЕ КУРСА НА ЭКСПОРТ

В условиях огромного и вечно дефицитного внутреннего рынка все отраслевые стандарты занижались. Правительство, министерства и производители знали, что лекарства все равно купят. Напротив, поставки любой продукции на экспорт требовали значительных усилий в плане обеспечения надлежащего качества, которые производителям практически не компенсировались. Между тем зарубежный опыт показал, что ориентация на экспорт является мощным стимулом для введения правил GMP на предприятиях отрасли. Если говорить о социалистических странах, то Венгрия внедрила правила GMP в 1974–1976 гг., исходя именно из перспектив сохранения и развития потенциала экспорта ЛС на свободный рынок.

### ● СЛАБОСТЬ КОНТАКТОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМИ ОРГАНИЗАЦИЯМИ

Советская фармацевтическая промышленность не имела контактов ни с FIP, ни с созданной в 1970 г. PIC (в настоящее

время PIC-PIC/S). Для сравнения: венгерские специалисты активно участвовали в ежегодных конгрессах FIP, а в 1976 г. Венгрия вступила в PIC. Предприятия отрасли также были отстранены от контактов с лекарственной программой ВОЗ, в работе которой от СССР участвовали лишь структуры союзного Минздрава: фармакопейный и фармакологический комитеты.

Производители ЛС СССР активно сотрудничали с аналогичными предприятиями Центральной и Восточной Европы в рамках Рабочей группы по фармацевтической промышленности при Постоянной комиссии СЭВ по химической промышленности. Однако это сотрудничество не затрагивало вопросов качества продукции.

### ● ПЕРВЫЕ КОНТАКТЫ СОВЕТСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ С ПРАВИЛАМИ GMP

Профильные ведомства СССР — Минздрав и Минмедпром — были своевременно и в полном объеме осведомлены о создании в рамках ВОЗ международных правил GMP. Информация поступала к ним от советских специалистов, активно участвовавших в разработке и обсуждении проектов документов на уровне Секретариата, консультантов и экспертов ВОЗ, делегатов Ассамблеи в ранге руководителей МЗ СССР. На первом этапе правила рассматривались главным образом специалистами Минздрава СССР, при этом каких-либо возражений они не вызывали. Вплоть до середины 70-х гг. советские представители в ВОЗ поддерживали предложения о широком внедрении правил GMP.

Затем, однако, инициатива перешла к представителям Минмедпрома, и ознакомление с правилами продолжилось в форме посещения зарубежных фирм. С этой целью выбирались самые передовые предприятия отрасли, как правило принадлежавшие богатейшим транснациональным корпорациям (Big Pharma). В ходе кратких визитов советские специалисты обратили внимание на образцы передового технологического и контрольного оборудования, на новые подходы к планировке и отделке производственных помещений.

Однако увиденное было ошибочно воспринято как «требования GMP», хотя на

самом деле речь шла лишь об ознакомлении, выражаясь современным языком, с некоторыми элементами систем качества отдельных предприятий. Искаженная трактовка касалась двух моментов: «GMP — это только здания и оборудование» и «GMP — это только то, что делает Big Pharma».

### ● ИСТОКИ НЕГАТИВНОЙ ПОЗИЦИИ

В результате многие производственники сочли, что игра не стоит свеч. Иными словами, возникло опасение, что все хлопоты по внедрению правил, включая «выбивание» необходимых ресурсов, а также ответственность в случае неудачи будут возложены на производителей, тогда как пользу получают другие — потребители, т.е. пациенты. В этих условиях наиболее удобной и безопасной для отрасли представилась позиция отрицания полезности правил GMP.

Такая позиция нуждалась в обосновании. С этой целью был выдвинут тезис об огромных, неподъемных затратах, требуемых для перехода к работе по GMP. Иногда к этому добавляли, что необходимости в соблюдении правил GMP в СССР нет, поскольку «у нас есть свои подходы к обеспечению качества». Под «своими подходами», насколько можно судить, понимался постадийный контроль качества продукции в процессе производства. В тех условиях данный аргумент был достаточно убедительным. Ведь большинство отечественных специалистов не было информировано о том, что пооперационный контроль отнюдь не секретное оружие советской фармы, а неотъемлемая часть правил GMP.

Союзный Минздрав самоустранился от решения вопроса о введении правил GMP, полностью доверившись суждению Минмедпрома о невозможности и нецелесообразности использования соответствующих рекомендаций ВОЗ и опыта индустриальных стран. Одной из причин такой позиции, очевидно, было то, что в подчиненной министерству контрольно-разрешительной системе провизоры не играли достаточной роли. У ее руля стояли фармакологи, психиатры, наркологи и представители других медицинских наук. В связи с

этим вопросы фармацевтического порядка, на которых базировались первые правила GMP, были также непонятны специалистам Минздрава, как и представителям промышленности.

Как следствие, в советский период профильные ведомства фактически проигнорировали новые вызовы и новые возможности развития отрасли, связанные

круга: чем больше отставание, тем активнее сопротивление.

### ● ОТСТУПЛЕНИЕ

Необъективный, конъюнктурный характер позиции советской фармацевтической промышленности в отношении правил GMP выяснился в период горбачев-

ции, т.е. разрешения (по умолчанию) игнорировать международные стандарты качества, были не благом, не поддержкой отечественного производителя, а медвежьей услугой.

### ● В СУВЕРЕННОЙ РОССИИ

В суверенной России из прошлых ошибок не было сделано надлежащих выводов. Так, в конце 90-х гг. была сделана попытка перевести российскую фармацевтическую промышленность на работу по правилам GMP. Однако вся работа в этом направлении строилась на ошибочных подходах, что не могло не привести к провалу полезного начинания. Анализ допущенных при этом ошибок может помочь избежать в будущем их повторения.

В связи с этим отметим, прежде всего, решение разработать собственный норматив вместо принятия, возможно, после адаптации одного из международных стандартов. Подготовка текста была поручена сотрудникам одного из отраслевых научных центров (ГНЦА, бывший ВНИИА). Исполнители не имели ни достаточного понимания концепции GMP, ни контактов с зарубежными специалистами для восполнения пробелов в своих знаниях. Созданный их усилиями норматив (ОСТ 42-510-98) представлял собой компиляцию фрагментов различных документов (правила GMP ВОЗ, США и др.) с добавлением собственных, ни на чем не основанных придумок. По существу, это был слегка подправленный советский документ 1991 г. Полученное позже заключение ВОЗ подтвердило факт большого числа отступлений самодельного текста от принятых на международном уровне документов. В связи с этим возникает естественный вопрос: почему отзыв ВОЗ был запрошен не до, а после принятия документа?

Утверждение и введение в действие этого норматива не сопровождалось созданием механизма контроля за его соблюдением; не было предусмотрено санкций для нарушителей. Созданный в 1999 г. инспекторат был вскоре расформирован. Не были созданы условия ни для подготовки специалистов по проблеме, ни для получения методической помощи.

**В** связи с тезисом об огромных затратах, необходимых для внедрения правил GMP, интересно отметить следующий факт. За последнюю треть века никому в отечественном фармацевтическом секторе не пришло в голову задуматься о причинах, в силу которых западные производители тратят на эти цели огромные средства. Ведь хорошо известно, что капиталист расчетлив и прижимист. В привычке бросать деньги на ветер он не замечен.

Между тем, если задуматься, ответ лежит на поверхности. Капиталистический производитель фармацевтических препаратов тратит большие средства на внедрение правил GMP в расчете избежать еще больших потерь в результате санкций за их несоблюдение. Сказанное позволяет затронуть исключительно важный аспект проблемы перехода к работе по GMP. В российском фармацевтическом секторе этот аспект, как правило, старательно обходят. Если же возникает вопрос санкций, то речь идет только о «высшей мере наказания», т.е. о закрытии предприятий. При этом акцент делается на политизированных последствиях подобных мер: потере рабочих мест, социальном недовольстве и т.п. В результате сам собой формируется вывод: правила вводить нельзя, поскольку санкции за их несоблюдение неприемлемы.

Между тем в Западной Европе и США предприятия, не соблюдающие требования GMP, закрываются крайне редко. Нарушителям чаще всего направляются предупреждения (в США форма 483) с перечнем выявленных недостатков и с требованием устранить их в разумные сроки. В случае серьезных отступлений от правил, угрожающих жизни или здоровью потребителей, применяются экономические санкции: штрафы или аналогичные изъятия средств. Практикуется задержка рассмотрения заявок на регистрацию новых препаратов фирмы-нарушителя, что фактически является разновидностью «наказания долларом (евро или йеной)». Санкции, вплоть до уголовного преследования, часто применяются к отдельным работникам фирмы, виновным в нарушении правил.

Иначе говоря, стратегическая цель санкций — не уничтожение предприятий-нарушителей, но создание побудительных мотивов к соблюдению требований. Как показал опыт индустриальных стран, производитель готов соблюдать официальные требования, если риск потерь в результате санкций за их несоблюдение превышает затраты на переход к работе по требованиям.

с концепцией GMP. Представляется, что это было крупным стратегическим просчетом. Система обеспечения качества ЛС на внутреннем рынке продолжала развиваться однобоко, лишь за счет фармакопейного анализа. Экспортный потенциал отечественных производителей оказался сведенным к минимуму. С течением времени требования GMP усложнялись. По этой причине возникшее отставание отрасли в данной сфере становилось все сложнее преодолеть. Соответственно, возрастало сопротивление предложениям внедрять правила GMP. В результате проблема приобрела характер порочного

своей перестройки. В рамках курса на либерализацию экономики перед заводами возникла перспектива сохранения за собой части валютной выручки от экспорта. С учетом этого в Минмедпроме было решено срочно внедрять стандарты GMP, без соблюдения которых выход на рынки развитых стран был невозможен. Однако эту работу пришлось начинать с нуля, в связи с чем на подготовку норматива ушло несколько лет. В результате к моменту его принятия (июнь 1991 г.) сначала министерство самоликвидировалось, а затем и СССР исчез с карты мира. Как оказалось, ранее выданные предприятиям отрасли индустри-