

А.П. МЕШКОВСКИЙ, Ж.И. АЛАДЫШЕВА, Н.В. ПЯТИГОРСКАЯ, Н.С. ИВАШЕЧКОВА, М.М. ШАБАЛИНА,
ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

К 50-летию GMP: изменение ПОДХОДОВ

К РЕГУЛИРОВАНИЮ

ЛЕКАРСТВЕННОГО РЫНКА (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Во второй части статьи изложена ситуация в фармацевтическом секторе индустриальных стран, приведшая к возникновению правил GMP; рассмотрены позиции заинтересованных сторон. Одновременно ставится задача рассмотреть причины отставания отечественной фармпромышленности в части перехода на работу по стандартам GMP.

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

● ИЗМЕНЕНИЕ ХАРАКТЕРА ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАНДАРТОВ

В течение многих столетий фармакопеи были единственным инструментом обеспечения качества лекарственных средств. В отсутствие надежных методов анализа это достигалось соблюдением изложенных в фармакопеях процессов изготовления галеновых препаратов. Например, качество изготовленных в аптеках настоек определялось не путем анализа содержания алкалоидов, гликозидов или иных действующих веществ в готовом препарате, а путем описания порядка выбора исходного, как правило растительного, сырья и растворителей, процедуры экстракции (пропорции исходных материалов, продолжительность, температура), а также условий последующего хранения.

В дальнейшем, однако, с развитием фармацевтической химии содержание и роль фармакопей начали меняться. В них стали вводиться методы анализа исходного сырья и готовых препаратов. В эпоху «чудесных лекарств» этот процесс резко ускорился. Так, в связи с появлением на рынке многочисленных близких по строению молекул лекарственных веществ («me too») оказались неэффективными привычные методы идентификации: цветные реакции, определение точки плавления и т.п. Возникла необходимость использования в этих це-

лях новых инструментальных методов, прежде всего ИК-спектрометрии. Этому способствовало и то, что изготовление препаратов в значительной степени переместилось из аптек к промышленным предприятиям, многие из которых, в отличие от аптек, располагали передовыми аналитическими приборами.

С учетом меняющегося характера производства, а затем и с появлением концепции биофармации преимущественное развитие получили фармацевтические аспекты качества, т.е. контроль параметров, относящихся не к лекарственным субстанциям, а к содержащим их дозированным формам. Акцент в фармацевтическом анализе переместился от контроля уровня хлоридов, сульфатов, тяжелых металлов и т.п. к проверке однородности количественного содержания действующих веществ в лекарственных формах, скорости и полноты их высвобождения, микробной чистоты нестерильных препаратов, субвизуальных механических загрязнений в инъекционных формах.

К началу 60-х гг. фармакопеи превратились в сборники спецификаций по контролю качества продукции промышленного производства: активных субстанций и готовых лекарственных средств. Соответственно, из них почти полностью ушла рецептура и описание методов изготовления препаратов в аптеках.

SUMMARY

Keywords: pharmaceutical industry, GMP, quality of drugs, patent protection, drug production

The second part of the article tells about the situation in the past in the pharmaceutical sector of industrial countries that led to the introduction of GMP; the viewpoints of the involved parties are described. The article also seeks to address the reasons of the fact that the national pharmaceutical industry is lagging behind other countries in transition to GMP.

A.P. MESHKOVSKIY, G.I. ALADYSHEVA, N.V. PIATIGORSKAYA, N.S. IVASHECHKOVA, M.M. SHABALINA, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Russia's Ministry of Healthcare. **THE 50TH ANNIVERSARY OF GMP: CHANGE IN THE APPROACH TO THE REGULATION OF THE PHARMACEUTICAL MARKET (CONTINUED)**

● РОЛЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ ОРГАНОВ

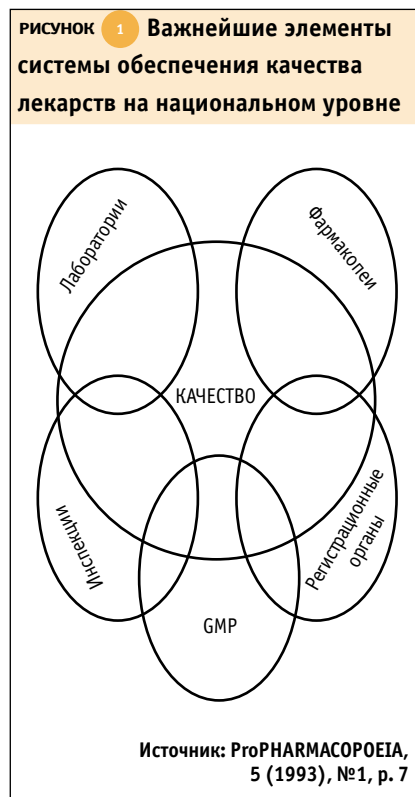
Описанные выше изменения в отрасли, а также развитие теории и практики клинических испытаний новых препаратов привели к пересмотру некоторых базовых понятий. Так, в период между серединой 60-х и серединой 80-х гг. в очередной раз изменилось содержание понятия «лекарство». Под лекарством все чаще стали понимать не активные субстанции, что было характерно для эпохи «чудесных лекарств», а готовые препараты заводского изготовления, т.н. фармацевтические продукты. Лекарственные субстанции перестали считаться готовой продукцией медицинского назначения и перешли в категорию сырья для производства дозированных препаратов.

Соответственно, готовые лекарственные средства промышленного производства все больше перемещались в центр нормативной и регуляторной деятельности государственных органов. Как следствие, именно эта категория лекарственных средств оказалась в фокусе внимания ряда международных организаций (ВОЗ, Европейского экономического союза, PIC). Следовательно, в США и ряде стран Западной Европы несколько ослабло внимание регуляторных органов к качеству лекарственных субстанций, что нельзя считать позитивной тенденцией. Появление большого числа новых лекарственных субстанций, многие из которых обладали высокой биологической активностью и были потенциально опасны для потребителя, вызвало к жизни появление нового регуляторного механизма — регистрацию фармацевтических препаратов. В Западной Европе он появился в 60-х гг.; в США — до Второй мировой войны. Одновременно возрастающие объем и сложность промышленного производства медикаментов привели к усилению существовавшей ранее практики инспектирования предприятий отрасли.

Система регистрации новых препаратов вместе с контролем за производственными площадками в форме лицензирования и (или) инспектирования заняла ведущее место в практике государственного регулирования лекарственного оборота на национальном уровне. Фармакопеи утратили статус единственного или важнейшего инструмента управления качеством и превратились в часть общей системы обеспечения качества (рис. 1).

При этом ушедшие из фармакопей описания рецептур и процессов изготовления лекарственных средств перекочевали в процедуру регистрации новых препаратов. В настоящее время это раздел 3.2.P3 унифицированного формата регистрационного досье (Общий технический документ ICH M4). Некоторые общие требования, например, в отношении наличия у изготовителя описания метода приготовления каждого препарата, указания на этикетках названия препарата, лекарственной формы, дозировки, порядка приема и условий хранения попали в дальнейшем в практику GMP.

В Западной Европе и в США существенное влияние на деятельность регуляторных органов оказала происшедшая в конце 50-х гг. трагедия с препаратом талидомид. Вслед за ней под давлением общественности были ужесточены требования к фармацевтическим производителям. Это относилось как к порядку регистрации новых препаратов, так и к практике инспектирования действующих предприятий.



● ПЯВЛЕНИЕ КОНЦЕПЦИИ GMP

Выше отмечалось значительное расхождение в подходах к обеспечению качества на предприятиях трех различных категорий: филиалов химических корпораций, разросшихся аптек и дженериковых производителей. В ответ на это в регуляторной практике начал действовать механизм, описанный позже известным британским специалистом Дж. Шарпом. В соответствии с ним национальный контрольно-надзорный орган фармацевтического сектора обязывает отстающие предприятия отрасли подтягиваться до уровня передовых в части обеспечения качества продукции (рис. 2).

Этот механизм функционирует следующим образом. Предприятие — лидер от-

расли вводит усовершенствование в части качества своей продукции или системы качества в целом. При этом производитель руководствуется двумя мотивами. Во-первых, это желание получить конкурентные преимущества. Для этого нужно пойти навстречу ожиданиям потребителя, для которого «качество» — это степень удовлетворения запросов или требований. Поскольку эти запросы имеют тенденцию к росту, качество необходимо постоянно повышать. Во-вторых, намерение сократить затраты, связанные с неудовлетворительным качеством: внутризаводской брак, простои, ущерб от регуляторных санкций и от гражданских исков в связи с причинением ущерба здоровью потребителей. Другие производители начинают повторять это усовершенствование (по определению лидер — это тот, кому подражают, за кем следуют). Инспекторы регуляторного органа в ходе плановых обследований предприятий замечают нововведение и берут его себе на заметку как новый элемент «хорошей производственной практики».

Оценка нововведения осуществляется на трех уровнях. Во-первых, регуляторным органом, во-вторых, профессиональной общественностью через обсуждение в СМИ, на конференциях и т.п. и, наконец, большинством производителей в форме практического использования. Через некоторое время инспекторы при посещении производителей, не внедривших новый элемент, настоятельно рекомендуют последовать примеру лидера. Эти «добровольно-принудительные» требования именуются «ожиданиями инспектора».

После того как приблизительно половина производителей в данной стране добровольно улучшила этим способом условия производства, усовершенствование становится обязательным требованием. Отставшие теперь вынуждены внедрять его уже в принудительном порядке (в соответствии с поговоркой «разумного судьба ведет, а неразумного тащит»). Регуляторный орган при этом исходит из того, что на лекарственном рынке страны не должно быть товаров разных сортов качества (как писал Булгаков, «осетрина не может быть второй свежести»). Далее цикл повторяется многократно, что в целом приводит к

постоянному росту обязательных требований в данной сфере.

«Ожидания инспектора» т.е. полуофициальные требования, могут принимать различные формы. В США значительная их часть существует лишь в виде неписаных правил. Наиболее важные материалы излагаются в методических рекомендациях для промышленности, формально не имеющих обязательного статуса. В отличие от этого в странах Евросоюза в целях гармонизации деятельности национальных регуляторных органов (в настоящее время в ЕС 27 государств) новые требования отражаются в тексте регионального руководства по GMP как изменения или дополнения. В отдельных случаях дополнения первоначально носят добровольный характер, однако затем они быстро превращаются в обязательные.

В этой связи следует учитывать, что за рубежом в сфере GMP различия в статусе между официальными методическими указаниями и обязательными требованиями носят условный характер.

Специалисты, поверхностно знакомые с этим механизмом, склонны считать, что он действует исключительно в интересах предприятий-лидеров, навязывающих выгодные им нормы регуляторным органам и отрасли в целом. Требования, растущие в результате его применения, рассматриваются как «билет для входа на рынок», т.е. искусственный барьер, используемый в целях конкуренции. Между тем более детальное его

рассмотрение не подтверждает такую версию. Известно, в частности, что в США лидеры отрасли в целом негативно относятся к методическим указаниям FDA в сфере обеспечения качества продукции. Свою позицию они обосновывают ссылкой на более высокую квалификацию своих специалистов в сравнении с госслужащими — сотрудниками администрации. Признавая вместе с тем ответственность государства за безопас-

ность и эффективность обращающихся на рынке лекарственных средств, ведущие фирмы, как правило, соглашаются, хотя и без энтузиазма, с установлением целевых ориентиров в этой сфере, т.е. с указаниями относительно того, что должно быть сделано. Однако такие

фирмы считают излишним официальными указаниями относительно того, какими методами эти цели должны достигаться. Средние и мелкие фирмы, напротив, поддерживают курс FDA на выпуск многочисленных инструктивных документов, рассматривая их как источник конкретной технической информации. Для них FDA выполняют функцию «передачи технологии» (Technology Transfer) от фирм-лидеров.

Сказанное может касаться валидации, водо- и воздухоподготовки, работы контрольно-аналитических лабораторий, систем качества и других разделов GMP. Из этого можно сделать вывод, что наиболее заинтересованной стороной в установлении и в ужесточении требований является регуляторный орган, что связано с выполнением его конституционных обязанностей по защите интересов потребителей.

РИСУНОК 2 **Спираль Шарпа, или Откуда берется качество?**



рассмотрение не подтверждает такую версию.

Известно, в частности, что в США лидеры отрасли в целом негативно относятся к методическим указаниям FDA в сфере обеспечения качества продукции. Свою позицию они обосновывают ссылкой на более высокую квалификацию своих специалистов в сравнении с госслужащими — сотрудниками администрации. Признавая вместе с тем ответственность государства за безопас-

пыт индустриальных стран доказал, что предприятиям отрасли крайне трудно самостоятельно перейти на работу по стандартам GMP без контроля и методической помощи сверху или со стороны партнерских организаций в странах с опытом работы по GMP. Ситуация в этом плане сильно отличается от использования стандартов ИСО серии 9000 по системам качества. Эти стандарты могут внедряться «снизу», т.е. за счет инициативы производителей и при поддержке негосударственных структур — коммерческих сертификационных центров.

Роль государственного инспектора по GMP не ограничивается, как полагают некоторые, проверкой соблюдения установленных требований. Прежде всего, именно инспекторы готовят предложения по тексту требований GMP. Кроме того, при посещении предприятий они:

- ♦ разъясняют необходимость работы по правилам GMP;
- ♦ уточняют неясные или спорные положения руководств по GMP;
- ♦ выявляют новые подходы к обеспечению качества, вводящие отдельными производителями;

- ♦ способствуют использованию этих подходов другими предприятиями отрасли, вначале в форме рекомендаций (т.н. «ожидания инспектора»), а в дальнейшем путем включения их в обновленные нормативы;

- ♦ служат образцом для подражания группам самоинспектирования предприятий.

Последняя позиция нуждается в пояснениях. В профильных российских ведомствах существует мнение о возможности внедрения правил GMP силами групп самоинспектирования предприятий. Проблема, однако, в том, что на большинстве отечественных предприятий нет эффективной программы самоинспектирования. Таковая не может возникнуть в отсутствие профессионального государственного инспектората, поскольку чаще всего группам внутреннего аудита качества предприятий не у кого перенимать опыт работы. Определенную помощь производителям могут оказать партнерские связи с зарубежными фирмами, консалтинговые фирмы (отечественные или зарубежные), профильные международные организации (ВОЗ, FIP и др.). Однако ключевым фактором успеха остается национальный Инспекторат по GMP.

