

# Вопросы экономики, права, этики, психологии

Обзорная статья

УДК 658.5.011/615

doi:10.32687/1561-5936-2023-27-2-150-160

## Проблемы адаптации текста правил надлежащей производственной практики Евросоюза к фармацевтическому рынку Евразийского экономического союза

Андрей Петрович Мешковский<sup>1</sup>, Наталья Валерьевна Пятигорская<sup>2</sup>,  
Василий Викторович Беляев<sup>3✉</sup>, Жанна Игоревна Аладышева<sup>4</sup>,  
Валерий Васильевич Береговых<sup>5</sup>, Галина Эдуардовна Бркич<sup>6</sup>, Наталья Сергеевна Николенко<sup>7</sup>,  
Ольга Всеволодовна Филиппова<sup>8</sup>, Сергей Владимирович Грейбо<sup>9</sup>,  
Екатерина Игоревна Нестеркина<sup>10</sup>, Софья Александровна Лосева<sup>11</sup>,  
Марина Максимовна Маршалова<sup>12</sup>, Сергей Андреевич Еремеев<sup>13</sup>

<sup>1–13</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>1</sup>meshkvs kijj@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6016-3237>

<sup>2</sup>pyatigorskaya\_n\_v@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

<sup>3</sup>belyaev\_v\_v\_1@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3011-9390>

<sup>4</sup>zhaladysheva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2441-3542>

<sup>5</sup>ber2742@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

<sup>6</sup>brkich\_g\_e@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>

<sup>7</sup>nikolenko\_n\_s@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5567-8570>

<sup>8</sup>filippova\_o\_v\_3@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9470-6335>

<sup>9</sup>greybo\_s\_v@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0120-9899>

<sup>10</sup>nesterenkina\_e\_i@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4102-4394>

<sup>11</sup>loseva\_s\_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2294-4566>

<sup>12</sup>marshalova\_m\_m@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5281-7771>

<sup>13</sup>s.eremeev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6408-976X>

**Аннотация.** Полный переход к единому фармацевтическому рынку Евразийского экономического союза (ЕАЭС) должен завершиться в 2025 г. В настоящее время продолжается разработка недостающих нормативных и методических материалов по регулированию оборота лекарственных средств в ЕАЭС, в том числе Правил надлежащей производственной практики (GMP). Эти Правила задумывались как адаптированный перевод соответствующего Руководства Евросоюза, однако имеются определённые отличия от западноевропейского прототипа. В статье рассматриваются существенные отличия, затрагивающие четыре аспекта Правил GMP: порядок выпуска фармацевтических субстанций, механизм сертификации серий, роль Правил GMP в контроле качества импортируемых лекарственных препаратов и обеспечение качества в процессе производства препаратов для клинических исследований (КИ).

Согласно Правилам GMP ЕАЭС серии активных фармацевтических субстанций выпускаются уполномоченным лицом, тогда как в странах Евросоюза и во многих других государствах эта процедура осуществляется службой качества. Документирование решения уполномоченного лица о выпуске серий лекарственных препаратов по Правилам GMP ЕАЭС предусматривает выдачу подтверждения о соответствии серии установленным требованиям. Однако в странах Европейского союза (ЕС) решение о выпуске серии документируется в форме внесения записи в реестр или иную базу данных. По правилам ЕС выпуск в оборот поступивших по импорту серий готовых лекарственных средств осуществляется в стране-получателе, после перемещения товара через внешнюю таможенную границу Евросоюза. В странах ЕАЭС серии импортируемых препаратов контролируются, сертифицируются и выпускаются в стране производства. В Правилах GMP ЕАЭС о производстве препаратов для КИ, включая основной текст Правил GMP и Приложение № 13, допущен ряд неточностей в переводе и интерпретации исходного документа Евросоюза. Так, вместо разрешения КИ препарата имеется ссылка на Протокол КИ. Термин product specification file переведён как «досье на исследуемый препарат».

Наиболее актуальным направлением в ходе пересмотра ранее принятых нормативных и методических документов общего Евразийского рынка лекарственных средств авторы видят в определении роли уполномоченного лица в выпуске серий активных фармацевтических субстанций и порядке сертификации серий импортируемых лекарственных препаратов. Также заслуживает внимания задача обновления требований GMP к производству препаратов, изучаемых в КИ.

**Ключевые слова:** лекарственный препарат; правила надлежащей производственной практики; GMP; Уполномоченное лицо; сертификация серий; исследуемый лекарственный препарат; досье исследуемого лекарственного препарата

**Для цитирования:** Мешковский А. П., Пятигорская Н. В., Беляев В. В., Аладышева Ж. И., Береговых В. В., Бркич Г. Э., Николенко Н. С., Филиппова О. В., Грейбо С. В., Нестеркина Е. И., Лосева С. А., Маршалова М. М., Еремеев С. А. Проблемы адаптации текста Правил надлежащей производственной практики Евросоюза к фармацевтическому рынку ЕАЭС // Ремедиум. 2023. Т. 27, № 2. С. 150–160. doi:10.32687/1561-5936-2023-27-2-150-160

© А. П. Мешковский, Н. В. Пятигорская, В. В. Беляев, Ж. И. Аладышева, В. В. Береговых, Г. Э. Бркич и др., 2023

## Questions of economics, law, ethics, psychology

Review article

### Issues of adapting the text of the European Union rules of good manufacturing practice to pharmaceutical market of the Eurasian Economic Union

Andrei P. Meshkovskiy<sup>1</sup>, Nathalia V. Pyatigorskaya<sup>2</sup>, Vasiliy V. Belyaev<sup>3</sup>, Valery V. Beregovykh<sup>4</sup>, Zhanna I. Aladysheva<sup>5</sup>, Galina E. Brkich<sup>6</sup>, Natalia S. Nikolenko<sup>7</sup>, Olga V. Filippova<sup>8</sup>, Sergey V. Greibo<sup>9</sup>, Ekaterina I. Nesterkina<sup>10</sup>, Sofia A. Loseva<sup>11</sup>, Marina M. Marshalova<sup>12</sup>, Sergey A. Ereemeev<sup>13</sup>

<sup>1–13</sup>I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>1</sup>meshkovskij@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6016-3237>

<sup>2</sup>pyatigorskaya\_n\_v@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4901-4625>

<sup>3</sup>belyaev\_v\_v\_1@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3011-9390>

<sup>4</sup>zhaladysheva@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-2441-3542>

<sup>5</sup>ber2742@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0210-4570>

<sup>6</sup>brkich\_g\_e@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3469-9062>

<sup>7</sup>nikolenko\_n\_s@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5567-8570>

<sup>8</sup>filippova\_o\_v\_3@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9470-6335>

<sup>9</sup>greybo\_s\_v@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0120-9899>

<sup>10</sup>nesterenkina\_e\_i@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4102-4394>

<sup>11</sup>loseva\_s\_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2294-4566>

<sup>12</sup>marshalova\_m\_m@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5281-7771>

<sup>13</sup>s.eremeev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-6408-976X>

**Annotation.** Full transition to the single pharmaceutical market of the Eurasian Economic Union (EAEU) should be completed in 2025. Currently, the development of missing regulatory and methodological materials for regulating the circulation of medicines in the region, including the Current Good Manufacturing Practice (GMP) Regulations, continues. These Rules were conceived as an adapted translation of the relevant EU Guidelines, but there are certain differences from the Western European prototype. The article discusses significant differences affecting four aspects of GMP: the procedure for release of pharmaceutical substances, the mechanism of batch certification, the role of GMP in quality control of imported medicines and quality assurance in the production process of drugs for clinical trials.

According to the Eurasian GMP Rules, Qualified Person is responsible for batch release of active pharmaceutical ingredients, while in the EU countries and in many other states this procedure is responsibility of the Quality Service. The decision of the qualified person on the batch release of medicines is documented with Certificate of Eurasian GMP compliance. However, in EU countries, the decision to release a batch is documented in the form of a record in a register or other database. According to the EU rules, the release of imported batches of finished pharmaceutical products into circulation is carried out in the recipient country, after drug products are moved across the EU's external customs borders. In the EAEU countries, the batches of imported drugs are controlled, certified and released in the country of production. The EAEU GMP Rules for the production of drugs for clinical trials, including the main text of the Rules and Appendix No. 13, contain a number of errors in translation and interpretation of the original EU standard. For example, instead of Clinical Trials Authorization of the drug, there is a link to the Clinical Trial Protocol. The original term «product specification file» is translated as «investigational drug dossier».

The authors see the most relevant direction in the course of revising the previously adopted regulatory and methodological documents of the common Eurasian drug market in determining the role of a qualified person in the batch release of active pharmaceutical ingredients and setting the procedure for certification of batches of imported finished medicinal products. Also noteworthy is the task of updating the GMP requirements for the production of drugs studied in clinical trials.

**Key words:** medicinal product; Good Manufacturing Practices; GMP; qualified person; batch certification; investigational medicinal product; investigational medicinal product dossier

**For citation:** Meshkovskiy A. P., Pyatigorskaya N. V., Belyaev V. V., Beregovykh V. V., Aladysheva Zh. I., Brkich G. E., Nikolenko N. S., Filippova O. V., Greibo S. V., Nesterkina E. I., Loseva S. A., Marshalova M. M., Ereemeev S. A. Issues of adapting the text of the European Union Rules of Good Manufacturing Practice to the EAEU pharmaceutical market. *Remedium*. 2023;27(2):150–160. (In Russ.). doi:10.32687/1561-5936-2023-27-2-150-160

### Введение

Отраслевая регуляторная система Евразийского экономического союза (ЕАЭС) начала создаваться в 2014 г. Важнейшие регуляторные механизмы этой системы — гармонизированные во всех государствах участниках ЕАЭС государственная регистрация лекарственных препаратов (ЛП) и инспектирование производителей на соответствие требований Правил надлежащей производственной практики (далее Правила GMP) применяются в настоящее время. Полный переход к единому фармацевтическому рынку и общей регуляторной сфере должен завершиться в 2025 г. Государствами — членами ЕАЭС ведётся разработка недостающих нормативных и методических документов по регулированию оборота лекарственных средств, также начат пере-

смотр ранее принятых актов, составляющих право ЕАЭС с учётом появления новых международных документов.

Указанная нормативная база разрабатывается на основе передовых международных фармацевтических практик, руководств и рекомендаций. Наиболее широко в этом плане используются документы Евросоюза. Наряду с этим принимаются во внимание руководства ИСН<sup>1</sup>, рекомендации ВОЗ, Органи-

<sup>1</sup> International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (Международный совет по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения) — международная организация, разрабатывающая методические руководства по разработке и тестированию лекарственных препаратов и активных фармацевтических субстанций.

зации экономического развития и сотрудничества и Международного общества фармацевтического инжиниринга. Такое последовательное сближение требований с международно признанными документами и устранение различий в регуляторной практике, затрудняющих международную торговлю, способствует повышению конкурентоспособности производимой в ЕАЭС фармацевтической продукции и выход её на мировой рынок наряду с обеспечением доступа населения к безопасным, эффективным и качественным ЛП. Согласно Стратегическим направлениям развития Евразийской экономической интеграции (Решение Высшего совета ЕАЭС от 11.12.2020 № 12 «О Стратегических направлениях развития евразийской экономической интеграции до 2025 года», Распоряжение Совета Евразийской экономической комиссии от 05.04.2021 № 4 «О плане мероприятий по реализации Стратегических направлений развития евразийской экономической интеграции до 2025 года») необходимо обеспечить интеграцию общего рынка лекарственных средств ЕАЭС в международный фармацевтический рынок, создать механизмы стимулирования промышленной кооперации и содействия повышению экспорта продукции производителей и привлекательности внутреннего рынка для внешних инвестиций.

Для интеграции национальных или региональных регуляторных систем с международными нормами используют различные подходы: во-первых, принятие нормативных правовых актов, аутентичных международным; во-вторых, адаптация международных документов к локальным условиям и, наконец, самостоятельная разработка регуляторных документов на основе общих принципов без учёта оригинального текста международного документа, включая существенное изменение формулировок, изъятие отдельных положений, добавление новых элементов. При этом отступления, как правило, вносятся исходя из соображений экономической целесообразности, сохранения национального суверенитета, соответствия традициям и т. п. Они могут также являться следствием ошибок в понимании международных документов.

Преимуществами нормативных правовых актов, создаваемых в рамках первого и второго подходов, являются учёт и использование достигнутого уровня научных знаний и опыта (уровень state of the art). Эффективность описываемых в таких документах правил и требований, как правило, уже апробирована в ряде стран. Нормативные правовые акты этого типа создают прочную основу для поддержки экспорта соответствующей продукции по всем азимутам, т. е. в государства с различным уровнем развития экономики и систем государственного регулирования. Нормативные правовые акты, полученные в результате применения третьего подхода, как правило, не позволяют реализовать вышеуказанные поставленные задачи, в том числе укрепление экспортного потенциала продукции.

Правила GMP представляют собой критически важный инструмент, и интеграция этого документа с международно признанными нормами должна

способствовать решению задач, поставленных в Стратегических направлениях развития Евразийской экономической интеграции. Следует подчеркнуть, что нетарифные барьеры в международной торговле, такие как требования к качеству, не могут быть преодолены частично. Иначе говоря, здесь действует принцип «всё или ничего». Например, недостаточный уровень соблюдения Правил GMP, заявленных страной-заказчиком с развитой отраслевой регуляторной системой, обычно ведёт не к сокращению объёма экспорта медикаментов в эту страну, но полностью исключает возможность регистрации препаратов в ней, а следовательно, и экспорта. Также неудачная интеграция будет препятствовать признания на мировом уровне высокой эффективности существующих в ЕАЭС механизмов регулирования оборота фармацевтической продукции.

В настоящей статье приводится анализ отдельных разделов Правил GMP ЕАЭС в сопоставлении с нормативными правовыми актами Евросоюза, использованными при их разработке, с целью определения путей дальнейшей конвергенции важного механизма регулирования ЛП ЕАЭС с международно признанными нормами как необходимого условия расширения экспортных возможностей фармацевтической промышленности евразийского региона.

Проблемы влияния отличий требований GMP ЕАЭС от соответствующих нормативных правовых актов Евросоюза на эффективность или безопасность производимых ЛП в рамках данной работы не рассматривались.

При разработке Правил надлежащей производственной практики ЕАЭС<sup>2</sup> за основу были взяты Правила GMP Евросоюза<sup>3</sup>. Можно считать, что в целом евразийские правила GMP отвечают требованиям, отражённым в соответствующих документах ЕС. Вместе с тем в силу ряда причин имеются определённые отличия этих Правил от их западноевропейского прототипа. Одна из причин имеет объективный характер: это необходимость адаптации текстов ЕС в связи с существенными различиями общего и отраслевого законодательства двух экономических объединениях стран.

Поясним, что правовой базой нормативных правовых актов фармацевтического сектора ЕС являются директивы и постановления — наднациональные акты, обязательные для исполнения всеми государствами ЕС. Важнейшими из числа связанных с правилами GMP следует считать:

- Директивы 2003/94/ЕС<sup>4</sup> и (ЕУ) 2017/1572<sup>5</sup>;
- Постановления (ЕУ) 536/2014<sup>6</sup>, (ЕУ) 2017/1569<sup>7</sup>;

<sup>2</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

<sup>3</sup> EudraLex. Volume 4. Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. URL: [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en)

<sup>4</sup> Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use.

- отдельные положения Кодекса Европейского Сообщества о ЛП для медицинского применения<sup>8</sup>, в первую очередь статьи 48, 50 и 51.

В праве ЕАЭС аналогичных актов нет. По этой причине при переводе на русский язык Правил GMP ЕС встречающиеся в них ссылки на директивы и постановления заменяются различными формулировками с учётом правовой ситуации в государствах — членах ЕАЭС. Следует отметить, что в практическом плане эти отличия не представляются существенными.

Более значительные отличия возникают в связи с недостаточным пониманием разработчиками актов ЕАЭС используемых в зарубежных странах регуляторных механизмов. Одним из следствий этого является некорректный перевод ключевых англоязычных терминов, что приводит к искажению процессов и процедур, содержащихся в оригинальном тексте.

На это в ряде случаев накладывается отставание в обновлении текста Правил GMP [1]. Соответствующие требования ЕС постоянно пересматриваются, тогда как в Правилах GMP ЕАЭС отдельные разделы не обновляются достаточно долго. Так, Приложение № 15 «Qualification and Validation. EudraLex Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use» и № 16 «Certification by a Qualified Person and Batch Release. EudraLex Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use» к Правилам GMP ЕС о валидации и о сертификации серий уполномоченными лицами (УЛ) были пересмотрены в 2015 г. В Решении ЕЭК от 03.11.2016 № 77 ЕАЭС Приложение № 15 было обновлено только в 2021 г., а Приложение № 16 ещё пересматривается.

Ниже рассматриваются существенные отличия, затрагивающие 4 аспекта Правил GMP:

- 1) порядок выпуска фармацевтических субстанций;
- 2) механизм сертификации серий;
- 3) роль Правил GMP в контроле качества импортируемых ЛП;
- 4) обеспечение качества в процессе производства препаратов для клинических исследований (КИ).

Первые три из них связаны с функциями УЛ.

Безусловно, существуют и другие отличия Правил GMP ЕАЭС от Правил GMP Евросоюза. В первую очередь это касается Приложения № 1, устанав-

ливающего требования к производству стерильных препаратов. В Правилах GMP Евросоюза это приложение недавно пересмотрено с учётом новых положений, отражённых в документах ИСО и PIC/S по данной теме. Следует ожидать, что обновленные требования будут рассмотрены и прокомментированы специалистами соответствующего профиля государств — членом ЕАЭС.

### Выпуск активных фармацевтических субстанций

Согласно Правилам GMP ЕС сфера деятельности УЛ ограничивается производством готовых препаратов. На это обращалось внимание в ряде отечественных публикаций [2, 3]. Активные фармацевтические субстанции (АФС), в отличие от этого, могут выпускаться по решению службы качества производителя, как это делалось в СССР, а также в России до перехода отрасли на работу по Правилам GMP [4]. Этот же порядок предусмотрен Правилами GMP международных организаций PIC/S и ВОЗ.

Следует отметить, что в нормативных правовых актах Евросоюза отсутствует прямое указание на неприменимость положений о функциях УЛ к производству субстанций [5]. Такая трактовка определяется, прежде всего, общей идеологией отраслевой регуляторной системы, согласно которой активные фармацевтические субстанции являются не ЛП, а сырьём для их производства или изготовления.

После окончания Второй мировой войны повсеместно считалось, что лечат (или оказывают профилактическое действие) именно АФС [6, 7]. С этих позиций промышленное производство готовых дозированных форм на их основе рассматривалось, скорее, как дополнительная услуга системе фармацевтического снабжения, медицинским работникам и пациентам, облегчающая распределение, отпуск и применение медикаментов.

В дальнейшем, однако, в связи с бурным развитием теории и практики КИ новых субстанций эти представления изменились. Увеличение числа субъектов испытаний одной субстанции, продление сроков испытаний, введение практики многоцентровых, в том числе международных исследований привело к необходимости использования большого числа образцов для КИ и, соответственно, ихработки промышленными методами [8]. Это повлекло за собой применение вспомогательных веществ для обеспечения технологичности производственных процессов и стабильности готовой продукции. Одновременно выявилась зависимость клинических свойств многих препаратов промышленного производства от особенностей прописи и технологии получения (проблема биодоступности).

В результате было признано, что в КИ изучаются не субстанции *per se* («в чистом виде»), а ЛП, произведённые промышленностью по определённой составу и по конкретной технологии. Соответственно, и в медицинскую практику по результатам исследований вводятся препараты именно этой категории, получившие название «лекарственные или фармацевтические продукты». В рамках такого подхода

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> 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.

<sup>7</sup> Commission delegated regulation (EU) 2017/1569 of 23 May 2017 supplementing Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council by specifying principles of and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections.

<sup>8</sup> Директива 2001/83/ЕС от 06.11.2001 с поправками и дополнениями.

считается, что новые АФС одобряются косвенно: через регистрацию содержащих их продуктов.

Соображения и рекомендации на эту тему неоднократно формулировались профильными международными организациями: ВОЗ, Международной медицинской ассоциацией, ИСН, регуляторными органами ЕС. В публикациях отечественной фармацевтической отрасли разъяснялся смысл термина «лекарственный продукт», обращалось внимание на его широкое распространение в мировой практике и на целесообразность использования в отечественной регуляторной практике [9—12]. Термин «лекарственный (фармацевтический) продукт» встречается в отдельных публикациях и документах, хотя и не получил официального признания. Вместе с тем специалисты отрасли часто используют зонтичный термин «лекарственное средство» вместо более конкретных терминов: АФС, ЛП, фармацевтический продукт.

Заглавие Европейских Правил GMP: «Руководство ЕС по надлежащей производственной практике лекарственных продуктов для медицины и ветеринарии» указывает на то, что они в целом адресованы производителям готовых лекарственных средств. Во вступительной части нормативного правового акта его структура характеризуется следующим образом: «Руководство представлено в трёх частях и дополняется рядом приложений. Часть I описывает принципы GMP для производства лекарственных продуктов. В Части II изложены правила GMP для АФС, используемых как исходные материалы. Часть III содержит документы, разъясняющие регуляторные ожидания». Из этого можно заключить, что принципы GMP относятся к производству ЛП и что требования, касающиеся АФС, выделены в самостоятельный раздел Правил GMP.

Этот вывод подтверждают и содержащиеся в Правилах конкретные формулировки, относящиеся к сертификации и выпуску серий. Так, в подпункте (хv) п. 1.4 Главы 1 «Фармацевтическая система качества» указано: «Лекарственные продукты не продаются и не поставляются до того, как Уполномоченное лицо не сертифицирует каждую серию».

Следует также обратить внимание на формулировку Приложения № 16, во вступительной части которого указано: «Это Приложение содержит указания в части сертификации Уполномоченным лицом и выпуска серий в пределах Европейской экономической зоны лекарственных продуктов для медицинских целей и ветеринарии».

В этой связи можно вспомнить историю пересмотра Правил GMP. В его ранних версиях все требования относились к производству дозированных лекарственных форм. Затем было добавлено приложение № 18, отражавшее особенности производства АФС. В рамках такой структуры Правил GMP представлялось очевидным, что его основная часть и все другие приложения касаются лекарственных форм, за исключением субстанций. В 2005—2006 гг. приложение № 18 было расширено и перенесено в основной текст Правил. Во избежание путаницы между требованиями, применимыми к лекарственным

формам и к субстанциям, существовавший ранее текст основного раздела стал обозначаться как Часть I. При этом сохранился принцип увязки всех приложений именно с этой частью документа. В пересмотренной структуре Правил GMP требования к производству субстанций изложены в Части II. Этот раздел, исходя из его содержания, можно рассматривать как самостоятельные требования. В его тексте нет упоминаний об УЛ.

Очевидно, эти особенности Правил GMP ЕС не были учтены при его переводе и использовании в качестве основы для составления евразийского нормативного правового акта. В тексте Правил GMP ЕАЭС название первого раздела сформулировано следующим образом: «I. Основные требования»<sup>9</sup>. Ничем не оправданное сокращение заголовка сделало его менее понятным: исчезло указание на то, к чему относятся требования. Как следствие положения данного раздела, в том числе порядок выпуска серий, стали ошибочно трактоваться как относящиеся не только к ЛП, но и к АФС.

Как отмечено выше, при разработке Правил GMP ЕАЭС применялся подход адаптации международных нормативных документов к локальным условиям. Однако в данном случае, как представляется, произошло неоправданное ужесточение требований, по-видимому, в результате технической ошибки в переводе и интерпретации европейского нормативного правового акта. В результате производители субстанций государств — членов ЕАЭС ставятся в неравноправные условия в сравнении с производителями в третьих странах.

#### **Процедура сертификации и выпуска серий Уполномоченным лицом**

Продолжая тему роли и функций УЛ, отметим неточности и ошибки в Правилах GMP ЕАЭС в части перевода и трактовки европейских нормативных правовых актов, касающихся этого раздела Правил GMP. В оригинале Приложение № 16 называется «Certification by a Qualified Person and Batch Release». Такое название указывает на то, что речь идёт об единой процедуре, состоящей из двух этапов: сертификации и выпуска серии продукта в обращение. Различие между этапами в том, что работы на первом этапе осуществляет только УЛ, тогда как во втором участвуют и другие работники предприятия.

В документе ЕАЭС соответствующее Приложение имеет следующее заглавие: «Требования к подтверждению УЛ соответствия серии продукции с целью её выпуска». А сама процедура состоит из одного этапа, поскольку этап «выпуск серии» из неё исключен и обозначен как цель процедуры. При этом слово «certification» в названии было переведено как подтверждение соответствия. Однако в разделе 7 «Термины и определения» тот же термин «certification» был переведён уже как оценка соот-

<sup>9</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза».

ветствия. А в п. 4.3 слово «confirmation» (из п. 1.4.2 европейских правил), означающее «подтверждение», переведено как «заключение». Подобные неточности перевода затрудняют понимание апробированной за рубежом процедуры сертификации и выпуска серий, а соответственно, её надлежащее выполнение уже в Правилах GMP ЕАЭС.

Следует подчеркнуть, что в нормативных документах ЕС по GMP термин «certification» имеет специфическое значение. Это не выдача сертификата или иной разрешительной бумаги, например, на выпуск серии. В данном контексте «certification» означает внесение записи о положительной оценке соответствия серии в реестр, журнал учёта или иную базу данных, созданную специально для этой цели. После внесения записи эта база данных не передаётся другим лицам, оставаясь в полном распоряжении УЛ. В мировой практике отсутствует понятие «выдача разрешения на выпуск серии» в связи с формулировкой, согласно которой УЛ выдаёт разрешение на выпуск серии (п. 4.3 Приложения № 16 к Правилам GMP ЕАЭС). Описанный порядок сертификации серий в значительной степени отвечает требованиям целостности данных, нежели выдача подтверждения, оригинал которого затем уходит из сферы ответственности УЛ.

Отметим также, что в действующей версии текста ЕАЭС (2016 г.) двоякий перевод «certification» как подтверждение/оценка соответствия не играл существенной роли в практическом плане. Однако в готовящейся пересмотренной версии этого приложения ситуация совершенно иная. Обновлённый порядок оценки соответствия предусматривает использование двух разных процедур: подтверждения для частичного производства и сертификации (иначе удостоверения: «certain» — уверен) для серии в целом. Соответственно, ошибочное использование одного термина вместо другого может привести к путанице в действиях УЛ, нарушениям Правил GMP и, как следствие, неудовлетворительному инспекционному отчёту. Несоблюдение порядка сертификации серий относят к критическим дефектам системы качества.

Эти ошибки трактовки оригинального текста, очевидно, связаны с не совсем обычной историей введения порядка сертификации и выпуска серий УЛ в ЕС. Впервые форма сертификации серий путём внесения записи в реестр (или иной документ) была установлена в 1975 г.<sup>10</sup> вместе с другими базовыми требованиями к организации фармацевтического производства.

Однако единые региональные правила GMP появились значительно позже — в конце 1980-х гг. Важно отметить, что в них не был уточнён порядок сертификации серий (имелась только ссылка на Директиву). Возможная причина в том, что этот порядок, установленный европейским отраслевым законодательством, рассматривался как общепризнанный. За рубежом в подобных случаях часто по умолчанию используется понятие «common knowledge»

(общее знание), означающее, что информация давно и широко известна и потому не нуждается в повторении или напоминании.

Та же ситуация повторилась в 2001 г. при подготовке текста Приложения № 16 к Правил GMP ЕС, специально посвящённого сертификации и выпуску серий. В этот период европейских коллег особенно волновал вопрос разделения ответственности между УЛ в случаях участия нескольких площадок в производстве одной серии. С учётом этого в текст Приложения были внесены новые элементы: понятие «подтверждение соответствия» в отношении частичного производства и документирование этого подтверждения в форме выдачи соответствующего заявления.

В результате в нормативных правовых актах Евросоюза появились две формы документирования положительной оценки серии УЛ:

- для частичного производства новая форма — выдача документа о подтверждении (установлена в Приложении № 16 к GMP ЕС, версия 2001 г.);
- для всей серии сохранившаяся без изменений традиционная форма — запись о сертификации в реестре (изложенная на тот момент только в европейских директивах, но не в правилах GMP: первоначально в Директиве 75/319/ЕЕС, потом в 2001 г. перенесена в Директиву 2001/83/ЕС).

В странах ЕС эти нововведения содействовали уточнению спорного вопроса распределения ответственности между УЛ разных площадок. Однако при подготовке русскоязычного аналога европейских Правил GMP — Правил GMP ЕАЭС они создали предпосылки для путаницы в переводе и интерпретации европейских требований.

При попытке изложить Приложение № 16 к GMP ЕС на русском языке, без учёта важнейшего положения о записи в реестре, отражённого в европейском законодательстве, и не найдя в оригинале нормативного правового акта Евросоюза по GMP указаний о форме документирования основной процедуры положительной оценки серии, разработчики русскоязычных версий решили применить форму, касающуюся вспомогательной процедуры. В результате термин «подтверждение» с выдачей документа об этом стал использоваться вместо термина «удостоверение» (иначе «сертификация») в форме записи в реестре.

В 2000-х гг. в фармацевтическом секторе индустриально развитых стран появились новые нормативные правовые акты по качеству [13]: руководства ICH Q8-Q10 и др. В Евросоюз вступили новые страны с ограниченным опытом в сфере GMP (Прибалтика, балканские государства), расширился круг стран за пределами Европы, использующих нормативные правовые акты ЕС. С учётом этого возникла необходимость пересмотра ряда разделов европейских Правил GMP, в том числе Приложения № 16. В версии 2015 г. этого приложения появились уточнения касательно самой процедуры сертификации и выпуска серий. В частности, включено указание о

<sup>10</sup> Директива 75/319/ЕЕС, Ст. 22, п. 2.

внесении в реестр записи относительно сертификации серии (п. 1.6, iii). Вместе с тем сохраняются неудачные формулировки, создающие предпосылки для смешения понятий «сертификация серии» и «выдача сертификата серии» (см. ниже).

На основе этой версии в настоящее время рассматривается соответствующий евразийский нормативный правовой акт. Поскольку сроки завершения этой работы и вступления в силу новой версии нормативного правового акта ЕАЭС пока не определены, целесообразно заблаговременно ознакомить работников отрасли с основными положениями этого раздела правил GMP Евросоюза. Выделим наиболее существенные из них:

1. Следует различать подтверждение и сертификацию серий. Термин «подтверждение» применяется только к частичному производству, т. е. в отношении отдельных стадий, операций и т. п. Подтверждение документируется заполнением рекомендованной формы согласно Дополнению 1 к этому Приложению. В отличие от этого термин «сертификация» относится к серии в целом и документируется записью в реестре или иной базе данных, предназначенной для этих целей.
2. Соответственно можно говорить о двух категориях УЛ. Первая из них — УЛ, подтверждающее соответствие отдельных операций или стадий производства. Вторая — так называемое «сертифицирующее Уполномоченное лицо»: УЛ, удостоверяющее соответствие в отношении всей серии препарата. Очевидно, что уровень ответственности УЛ, относящегося к этой категории, существенно образом превосходит степень ответственности подтверждающего УЛ.
3. Сертификацию может выполнять только УЛ, включённое в лицензию на производство и в регистрационное досье на данный препарат.
4. Поскольку нормативные правовые акты по GMP ЕС не требуют от УЛ выдавать какие-либо разрешения о выпуске серии, для завершения рассматриваемой процедуры УЛ обязано уведомлять работников складского хозяйства о факте сертификации каждой серии. На основании этого уведомления серия перемещается из зоны карантинного хранения на товарный склад.

Действующий нормативный правовой акт ЕС позволяет уточнить основные этапы процедуры сертификации и выпуска серий:

1. Обзор досье на серию с целью установить, что все вспомогательные, технологические и контрольные операции выполнены и документированы надлежащим образом. Выполняется УЛ и другими лицами.
2. Сертификация серии в форме занесения записи в реестре, означающая разрешение на её выпуск по соображениям качества (quality release). Выполняется УЛ.

3. Уведомление работников складского хозяйства о сертификации данной серии. Выполняется УЛ.

4. Перемещение серии на основании факта её сертификации из карантина в зону хранения подлежащих отгрузке товаров. Выполняется работниками складского хозяйства.

Приведённая выше формулировка «выпуск по соображениям качества» позволяет уточнить, что термин «выпуск» в данном случае означает не физическое перемещение серии, но изменение её статуса от карантина к состоянию товара, предназначенного для отгрузки.

Важно подчеркнуть различие между сертификацией серии в форме записи в реестре и сертификацией серии. Уточним, что сертификат подписывается УЛ ближе к моменту отгрузки серии. В этот период серия уже разрешена к выпуску и хранится на товарном складе производителя или у его партнёра по логистике поставок. Этот документ предназначен для использования за пределами предприятия, а именно для сопровождения товара в сети распределения. При наличии соответствующих международных соглашений он позволяет отказать от переконтроля качества образцов и повторной сертификации серии после её перемещения через таможенную границу.

Из этого следует важный вывод о том, что подписание документа под названием «сертификат серии» не заменяет процедуры её сертификации в форме записи в реестре. Принципиальное различие этих понятий в том, что подлинная запись в реестре остаётся на предприятии и подлежит проверке в ходе инспектирования, тогда как оригинал сертификации уходит в товаропроводящую сеть.

#### **Роль Уполномоченного лица в контроле качества импортируемых лекарственных препаратов**

В этой связи уточним, прежде всего, что термин «импортируемые» в данном случае относится только к товарам, поступающим из «третьих стран», т. е. из-за пределов Евросоюза. Понятия «общий рынок» и, в особенности, «единый рынок» означают свободное перемещение товаров, иными словами отсутствие внутренних таможенных границ. Товары, перемещающиеся через внутренние политические границы, считаются поставками, а не экспортом-импортом.

Как отмечалось в отечественной отраслевой печати, по правилам ЕС выпуск в оборот поступивших по импорту серий ЛП осуществляется в стране-получателе после перемещения товара через внешнюю таможенную границу Евросоюза. При этом процедура выпуска серий, включая анализ образцов и сертификацию УЛ, рассматривается как этап производства [14]. Соответственно, для выполнения этих действий предприятие-импортёр должно иметь лицензию не только на импорт, но и на производство фармацевтических продуктов и располагать услугами по крайней мере одного УЛ.

В странах ЕАЭС, насколько известно, не принималось решений об организации контроля импорта

ЛП, аналогично практике Евросоюза. В связи с этим подобный контроль осуществляется в соответствии с национальным законодательством государств — членов ЕАЭС. На практике это означает, что серии контролируются, сертифицируются и выпускаются с предприятий в стране производства. Уточним, что этот порядок отвечает практике, принятой во многих других странах (США, Япония, Канада, Китай и др.). Соответственно, при этом отсутствует категория импортёров, имеющих также лицензию на производство фармацевтических продуктов и содержащих в штате одно или несколько УЛ.

Вместе с тем в странах ЕАЭС это различие в механизмах контроля импорта препаратов работниками отрасли до конца не осознано. Этим, очевидно, объясняется тот факт, что в текст Правил GMP ЕАЭС ошибочно включён пункт, отражающий подход ЕС в отношении роли УЛ в механизме контроля импорта<sup>11</sup>.

В феврале 2022 г. различие в подходах к контролю ввозимых из «третьих стран» фармацевтических продуктов между ЕС и рядом других государств, включая государства — члены ЕАЭС, в том числе Россию, приобрело более выраженный характер. Это связано с принятием в ЕС нового нормативного правового акта: Приложения № 21 к Правилам GMP «Импорт лекарственных препаратов» (Importation of medicinal products, EudraLex Volume 4. EU Guidelines for Good Manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use, Annex 21). Данный документ не создаёт новых требований, но обобщает, уточняет и актуализирует уже имеющиеся положения на этот счёт.

### **Обеспечение качества лекарственных препаратов для клинических исследований**

По мнению зарубежных специалистов, наиболее значительные изменения последних лет в сфере Правил GMP в глобальном фармацевтическом секторе касаются именно этого раздела [15, 16]. К сожалению, это пока не находит отражения в евразийском нормативном правовом акте.

В тексте Правил GMP ЕАЭС обращают на себя внимание существенные терминологические ошибки, затрудняющие понимание международных требований к производству и обеспечению качества ЛП для КИ [17]. Первая такая ошибка находится в основном тексте Правил, в разделе Принцип Главы 1. Фармацевтическая система качества. В этом тексте безосновательно упомянут «Протокол клинических исследований», не имеющий отношения к Правилам GMP. Вместо этого следовало бы сослаться на разрешение КИ препарата, как это сделано в Правилах GMP ЕС.

Важный элемент Приложения № 13 к правилам GMP ЕАЭС, посвященного этой категории препаратов, неудачно обозначен как «досье на исследуемый

препарат», хотя в скобках приведено правильное англоязычное название: «product specification file». Это ведёт к путанице между двумя видами досье, относящимися, соответственно, к порядку разрешения на проведение КИ и к производству препаратов, исследуемых в клинике [18].

Первый из этих комплектов документов, именуемый в мировой практике «Досье на исследуемый лекарственный продукт», является частью системы государственного регулирования КИ. Этот пакет документов, аналогичный регистрационному досье, представляется в уполномоченный орган как основание заявки на разрешение КИ ЛП.

Досье этого типа не предусмотрено правилами GMP, но связано с ними так же, как технологическая документация для производства зарегистрированных препаратов увязана с регистрационным досье. Именно этих материалов касается упомянутая выше ссылка на разрешение КИ в разделе «Фармацевтическая система качества» правил GMP ЕАЭС [17].

Комплект документов, включенный в Приложение № 13 Правил GMP Евросоюза, PIC/S и ВОЗ, имеет другое название: «досье спецификаций на исследуемый препарат (продукт)». Это досье относится к внутренней документации производителя; оно хранится на производственной площадке, никуда не представляется, но подлежит предъявлению инспектору (по его запросу) в рамках официального GMP-обследования предприятия.

Утвердившееся в мировой практике название этого вида досье: «product specification file» представляется не совсем удачным, поскольку касается не только спецификаций качества, но также описания технологии со всеми видами внутрипроизводственного контроля. Вместе с тем использование этого общепринятого термина содействовало бы гармонизации данного документа ЕАЭС с международными нормативными правовыми актами. Определение данного вида досье, приведённое в евразийском документе, отвечает текстам признанных на международном уровне нормативных правовых актов по GMP: Евросоюза, PIC/S и ВОЗ: «комплект документов, содержащих всю информацию (или ссылки на соответствующие документы), необходимую для составления подробных инструкций по производству, упаковке, контролю качества, выдаче разрешения на выпуск серии и отгрузке лекарственно-го препарата для клинических исследований».

Особенность этого пакета документации — в том, что после внесения изменений в методы производства и (или) контроля качества (на этапе КИ это случается достаточно часто), старые версии прописи, технологических инструкций и процедур контроля не переносятся в архив, но сохраняются в этом же досье с пометками о том, что они пересмотрены.

Приложение № 13 Правил GMP ЕАЭС, как и ряд других приложений, нуждается в пересмотре. Актуальность этой работы определяется тем, что в настоящее время в ЕС меняются подходы к регулированию КИ новых ЛП.

<sup>11</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». п. 2.6, ч. 2.



В 2014 г. в ЕС вступило в силу Постановление (EU) 536/2014 (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) о КИ, заменившее ранее действовавшую Директиву 2001/20/ЕС. Новый правовой акт внёс существенные изменения в порядок разрешения КИ новых ЛП. В соответствии с новыми правилами в заявку на разрешение включается, в числе других материалов, упомянутое выше досье на исследуемый продукт. В состав последнего входят данные, характеризующие его качество, представленные в формате Общего технического документа, т. е. аналогично структуре регистрационного досье.

Одновременно должны быть представлены документы, подтверждающие соблюдение Правил GMP для этой категории препаратов. Постановлением предусматривалась замена действующего Приложения № 13 к Правилам GMP новым нормативным правовым актом. Основные положения такого документа вместе с принципами инспектирования в целях контроля за его соблюдением были сформулированы в 2017 г. в Постановлении Еврокомиссии (EU) 2017/1569<sup>12</sup>. В этом Постановлении отмечается необходимость максимально возможного сближения требований GMP для исследуемых препаратов с действующими отраслевыми Правилами GMP. Подчёркивалась важность взаимодействия между производителем и спонсором испытаний в целях обмена данными по качеству, включая изменения процессов производства и контроля, результаты инспектирования и т. п.

Предполагается разработка специальных инструктивных материалов в отношении инспектирования производства препаратов для КИ [19]. Регуляторные органы стран — членов ЕС должны сотрудничать друг с другом в части инспектирования по GMP. Инспекционные отчёты, составленные в одной стране — члене ЕС, должны, как правило, приниматься во всех других странах ЕС. Для обеспечения такого порядка необходимо наличие эффективных систем качества в национальных инспекционных службах региона.

На основании этого Постановления в 2017 г. был принят документ, содержащий детальные требования GMP для производства исследуемых препаратов<sup>13</sup>. Этот документ, фактически заменяющий Приложение № 13 к Правилам, оформлен как самостоятельный нормативный правовой акт, хотя содержащиеся в нём ссылки однозначно увязывают его с Правилами GMP ЕС.

<sup>12</sup> Commission delegated regulation (EU) 2017/1569 of 23 May 2017 supplementing Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council by specifying principles of and guidelines for good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use and arrangements for inspections.

<sup>13</sup> Detailed Commission guidelines on good manufacturing practice for investigational medicinal products for human use, pursuant to the second subparagraph of Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014. EUROPEAN COMMISSION Brussels, 8.12.2017 C (2017) 8179 final.

Основное отличие нового нормативного правового акта от действующего касается содержания досье спецификаций на исследуемый препарат. Данный пакет документов отнесён к важнейшим элементам ФСК в производстве исследуемых ЛП. Содержание этого досье расширено и уточнено за счёт включения разрешений на КИ, планов и отчётов касательно текущего изучения стабильности препаратов, порядка хранения контрольных и архивных образцов. В этом же досье должны сохраняться данные о цепочке поставок, включая указания площадок, участвующих в производстве, упаковке, маркировке и контроле качества готовых препаратов.

Согласно новым правилам, если отдельные производственные этапы выполняются на различных площадках под контролем различных УЛ, допустимо пользоваться отдельными досье, содержащими документацию, касающуюся только выполняемых операций. При этом производственный персонал должен иметь доступ к необходимой им документации в составе досье спецификаций на исследуемый препарат, включая данные о внесённых изменениях.

Новый порядок регулирования КИ в Евросоюзе предусматривает централизованное внесение заявок на разрешение исследований через единый Портал, доступ к которому имеют все регуляторные органы и этические комитеты стран — членов ЕС и ЕЭЗ. На этом же портале должны размещаться разрешения на проведение исследований и их результаты.

Создание необходимой для этой цели ИТ-инфраструктуры потребовало значительного времени. В связи с неготовностью специального интернет-портала и базы данных, реализация Постановления (EU) 536/2014 и связанных с ним нормативных правовых актов длительно откладывалась. Работы по созданию информационной системы по КИ были завершены лишь в 2021 г. В соответствии с Решением Еврокомиссии от 13.07.2021<sup>14</sup> указанное Постановление о КИ начало применяться с 31.01.2022. Это относится и к увязанным с Постановлением новым требованиям GMP для производства исследуемых ЛП.

### Заключение

Уже несколько лет функционирует общий евразийский рынок лекарственных средств. Необходимые для этого нормативные правовые документы и рекомендации в своей массе основаны на законодательстве, стандартах и инструктивно-методических материалах фармацевтического сектора ЕС. Начат процесс пересмотра ранее принятых документов с учётом изменений в международной отраслевой регуляторной практике.

Сказанное относится, в частности, к правилам GMP. В отдельных приложениях к Правилам надле-

<sup>14</sup> Commission Decision (EU) 2021/1240 of 13 July 2021 on the compliance of the EU portal and the EU database for clinical trials of medicinal products for human use with the requirements referred to in Article 82(2) of Regulation (EU) No 536/2014 of the European Parliament and of the Council.

жащей производственной практики выявлены существенные отступления от Правил GMP ЕС, которые можно считать международно признанным нормативным правовым актом. Как было показано, эти отступления никак не связаны с особенностями евразийского региона и являются следствием неточностей в переводе и интерпретации оригинального нормативного правового акта.

Аналогичные отступления от текстов международных нормативных правовых актов имелись и в выпущенных ранее русскоязычных материалах по GMP: в ГОСТ Р 52249-2009, Приказе Минпромторга России от 14.06.2013 № 916. С учётом этого можно предположить, что эти тексты использовались при подготовке Правил GMP ЕАЭС. Такая практика не представляется продуктивной, поскольку однажды допущенные ошибки переносятся в новые документы.

Принятие Приложения № 21 к Правилам GMP ЕС «Импорт лекарственных препаратов» можно было бы рассматривать как повод для углублённого рассмотрения вопроса, имеющего существенное практическое значение: о переходе на принятый в ЕС порядок контроля импорта ЛП или о сохранении порядка, отвечающего действующему законодательству. Такое рассмотрение можно было бы увязать с начавшейся работой по пересмотру текста Приложения № 16 Правил GMP ЕАЭС.

Наряду с этим заслуживает внимания задача обновления требований GMP к производству ЛП, изучаемых в КИ, с учётом только что вступившего в силу соответствующего нормативного правового акта ЕС.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Gouveia B. G., Rijo P., Gonçalo T. S., Reis C. P. Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human Use // *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2015. Vol. 7, N 2. P. 87—96. doi: 10.4103/0975-7406.154424
- Роль и функции Уполномоченного лица // Комментарии к производству Европейского союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии / под редакцией С. Н. Быковского и др. М.; 2014.
- Рождественский Д. Роль и место уполномоченного (ответственного) лица в системе надлежащей дистрибуторской практики // GDP REVIEW: материалы II Международной конференции SCM Pharm: логистика лекарственных средств. М.; 2020.
- Thayer A. Europe adopts GMP regulations // *Chemical & Engineering News.* 2006. Vol. 84. P. 29—33. doi: 10.1021/cen-v084n007.p029
- Stoimenova A. H., Kirilov B. J., Gueorguiev S. R. et al. Good Manufacturing Practice for medicinal products in Bulgaria: an analysis of regulatory inspection findings // *Folia Med. (Plovdiv).* 2020. Vol. 62, N 1. P. 165—171. doi: 10.3897/folmed.62.e49802
- Shafiei N., Ford J. L., Morecroft C. W. et al. Transformation in the pharmaceutical industry — a systematic review of the literature // *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 2013. Vol. 67, N 2. P. 105—122. doi: 10.5731/pdajpst.2013.00904
- Gérard C., Tall M. L., Reymond E. B. et al. Implication pharmaceutique dans le cadre d'essais cliniques institutionnels : évaluation de la qualité des opérations de mise sous forme pharmaceutique // *Ann. Pharm. Fr.* 2015. Vol. 73, N 3. P. 197—214. doi: 10.1016/j.pharma.2014.11.004
- Tatem L., Audrey C., Kim E., Sylvie Hansel-Esteller. Analysis of the compliance of clinical trials department preparation practices to the new good manufacturing practices (GMP) // *Pharm. World Sci.* 2009. Vol. 31. P. 315. doi: 10.1007/s11096-008-9274-8
- Beregovykh V. V., Meshkovskiy A. P. Regulation of pharmaceutical production. Product quality assurance. Moscow; 2001. (In Russ.)
- Vasil'ev A. N., Reutskaja L. A., Bajdullaeva Sh. A. et al. Medicinal product as an object of regulation. Correlation of concepts and qualifying signs. *Remedium.* 2014;(11):57—67. (In Russ.)
- Meshkovskiy A. Terms for technical regulations for medicinal products. *Remedium.* 2004;(9):68—77. (In Russ.)
- Береговых В. В., Мешковский А. П. Нормирование фармацевтического производства. Обеспечение качества продукции. М.; 2001.
- Васильев А. Н., Реутская Л. А., Байдуллаева Ш. А. и др. Лекарственный препарат как объект регулирования. Соотношение понятий и квалифицирующие признаки // *Remedium.* 2014. № 11. С. 57—67.
- Мешковский А. Термины для технического регламента на лекарственные средства // *Remedium.* 2004. № 9. С. 68—77.
- Митькина Л. И., Еричева А. К. Современные требования к информационному и графическому сопровождению потребительской упаковки лекарственных препаратов // *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2019. Т. 9, № 2. С. 108—117.
- Haleem R. M., Salem M. Y., Fatahalla F. A., Abdelfattah L. E. Quality in the pharmaceutical industry — a literature review // *Saudi Pharm. J.* 2015. Vol. 23, N 5. P. 463—469. doi: 10.1016/j.jsps.2013.11.004
- Vogels H.-P. Quality surveillance in the supply chain of API: risks and challenges for the «qualified person» // *Die Pharmazeutische Industrie: Pharmind.* 2015. Vol. 77, N 6. P. 815—825.
- Woodcock J. Reliable drug quality: an unresolved problem // *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 2012. Vol. 66, N 3. P. 270—272. doi: 10.5731/pdajpst.2012.00868
- Kieffer R. G. The changing role of quality assurance in the pharmaceutical industry // *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 2014. Vol. 68, N 4. P. 313—319. doi: 10.5731/pdajpst.2014.00987
- Born G., Dietrich R., Heimke-Brinck R. et al. GMP re-invented for clinical trials? // *Pharmazeutische Industrie.* 2017. Vol. 79. P. 638—645.
- Del Parigi A. Industry funded clinical trials: bias and quality // *Curr. Med. Res. Opin.* 2012. Vol. 28, N 1. P. 23—25. doi: 10.1185/03007995.2011.628651
- Geyer A. R. C., Sousa V. D., Silveira D. Quality of medicines: deficiencies found by Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) on good manufacturing practices international inspections // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, N 8. P. e0202084. doi: 10.1371/journal.pone.0202084

#### REFERENCES

- Gouveia B. G., Rijo P., Gonçalo T. S., Reis C. P. Good Manufacturing Practices for Medicinal Products for Human Use. *J. Pharm. Bioallied Sci.* 2015;7(2):87—96. doi: 10.4103/0975-7406.154424
- Role and functions of Qualified Person. In: S. N. Bykovske (ed.) *Comments on the European Union Guidelines on Good Manufacturing Practice of Medicinal Products for Human Use and Veterinary Use.* Moscow; 2014. (In Russ.)
- Rozhdestvenskij D. The role and place of the Qualified person in the system of good distribution practice. *Collection of articles "GDP REVIEW": material of the II International Conference SCM Pharm: drug logistics.* Moscow; 2020. (In Russ.)
- Thayer A. Europe adopts GMP regulations. *Chemical & Engineering News.* 2006; 84:29—33. doi: 10.1021/cen-v084n007.p029
- Stoimenova A. H., Kirilov B. J., Gueorguiev S. R. et al. Good Manufacturing Practice for medicinal products in Bulgaria: an analysis of regulatory inspection findings. *Folia Med. (Plovdiv).* 2020;62(1):165—171. doi: 10.3897/folmed.62.e49802
- Shafiei N., Ford J. L., Morecroft C. W. et al. Transformation in the pharmaceutical industry — a systematic review of the literature. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 2013;67(2):105—122. doi: 10.5731/pdajpst.2013.00904
- Gérard C., Tall M. L., Reymond E. B. et al. Implication pharmaceutique dans le cadre d'essais cliniques institutionnels : évaluation de la qualité des opérations de mise sous forme pharmaceutique. *Ann. Pharm. Fr.* 2015;73(3):197—214. doi: 10.1016/j.pharma.2014.11.004
- Tatem L., Audrey C., Kim E., Sylvie Hansel-Esteller. Analysis of the compliance of clinical trials department preparation practices to the new good manufacturing practices (GMP). *Pharm. World Sci.* 2009;31:315. doi: 10.1007/s11096-008-9274-8
- Beregovykh V. V., Meshkovskiy A. P. Regulation of pharmaceutical production. Product quality assurance. Moscow; 2001. (In Russ.)
- Vasil'ev A. N., Reutskaja L. A., Bajdullaeva Sh. A. et al. Medicinal product as an object of regulation. Correlation of concepts and qualifying signs. *Remedium.* 2014;(11):57—67. (In Russ.)
- Meshkovskiy A. Terms for technical regulations for medicinal products. *Remedium.* 2004;(9):68—77. (In Russ.)

12. Mit'kina L.I., Elicheva A. K. Current requirements for information content and graphic design of a medicinal product package. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;2(9):108—117. (In Russ.)
13. Haleem R. M., Salem M. Y., Fatahallah F. A., Abdelfattah L. E. Quality in the pharmaceutical industry — a literature review. *Saudi Pharm. J.* 2015;23(5):463—469. doi: 10.1016/j.jsps.2013.11.004
14. Vogels H.-P. Quality surveillance in the supply chain of API: risks and challenges for the «qualified person». *Die Pharmazeutische Industrie: Pharmind.* 2015;77(6):815—825.
15. Woodcock J. Reliable drug quality: an unresolved problem. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 2012;66(3):270—272. doi: 10.5731/pdajpst.2012.00868
16. Kieffer R. G. The changing role of quality assurance in the pharmaceutical industry. *PDA J. Pharm. Sci. Technol.* 2014;68(4):313—319. doi: 10.5731/pdajpst.2014.00987
17. Born G., Dietrich R., Heimke-Brinck R. et al. GMP re-invented for clinical trials? *Pharmazeutische Industrie*. 2017;79:638—645.
18. Del Parigi A. Industry funded clinical trials: bias and quality. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012;28(1):23—25. doi: 10.1185/03007995.2011.628651
19. Geyer A. R.C., Sousa V. D., Silveira D. Quality of medicines: deficiencies found by Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA) on good manufacturing practices international inspections. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202084. doi: 10.1371/journal.pone.0202084

**Вклад авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article. The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 09.09.2022; одобрена после рецензирования 06.10.2022; принята к публикации 29.03.2023. The article was submitted 09.09.2022; approved after reviewing 06.10.2022; accepted for publication 29.03.2023.