



# ЭКСПЕРТНАЯ ЗОНА

14.02.03. Общественное  
здоровье и здравоохранение

14.04.03. Организация  
фармацевтического дела



doi: 10.21518/1561-5936-2020-7-8-6-11

## Актуальные вопросы развития экспорта российской фармацевтической продукции (на примере препаратов биотехнологического профиля)

В.П. Трухин<sup>1</sup>, к.юр.н., И.А. Наркевич<sup>2</sup>, д.фарм.н., профессор, Е.П. Начарова<sup>2,3</sup>, к.м.н., И.Н. Полякова<sup>1,2</sup>, к.х.н., И.И. Басакина<sup>2</sup>, к.фарм.н.

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов; Россия, Санкт-Петербург, г. Красное Село

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет; Россия, Санкт-Петербург

<sup>3</sup> Латиноамериканский институт биотехнологий МЕСНИКОВ; Манагуа, Республика Никарагуа

В статье проанализированы актуальные механизмы развития экспорта фармацевтической продукции в Российской Федерации. На примере предприятия биотехнологического профиля определены ключевые векторы решения проблем, связанных с процессами преквалификации лекарственных препаратов и инспектирования зарубежными регуляторами на соответствие требованиям GMP и GCP.

**Ключевые слова:** экспорт, вакцина, биотехнология

## Analysis of current issues for development of pharmaceutical products export in the russian federation: the case of biotechnology enterprise

V.P. Trukhin<sup>1</sup>, Cand. of Sci. (Law), I.A. Narkevich<sup>2</sup>, Dr. of Sci. (Pharm.), Professor, E.P. Nacharova<sup>2,3</sup>, Cand. of Sci. (Med.), I.N. Poliakova<sup>1,2</sup>, Cand. of Sci. (Chem.), I.I. Basakina<sup>2</sup> Cand. of Sci. (Pharm.)

<sup>1</sup> St. Petersburg Research Institute of Vaccines and Serums and the Bacterial Preparation Factory, Krasnoe Selo, Saint-Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint-Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Latin American institute for biotechnology Mechnikov, Managua, Nicaragua

Current mechanisms for development of pharmaceutical products export in the Russian Federation are analyzed. Key vectors for solving problem issues in the processes of pre-qualification of medicines and inspection of compliance with GMP and GCP requirements by foreign regulators have been established: the case of biotechnology enterprise.

**Keywords:** export, vaccine, biotechnology

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно Указу Президента Российской Федерации от 7 мая 2018 г. № 204 «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», одной из основных задач сегодня является создание в базовых отраслях экономики высокопроизводительного экспортно ориентированного сектора. Это находит отражение в государственной политике Российской Федерации по развитию фармацевтической промышленности на период до 2030 г., где создание экспортного потенциала и увеличение объемов экспорта фармацевтической продукции является одним из приоритетов [1]. Сегодня при решении поставленных задач отечественный производитель сталкивается с рядом проблем, требующих системного решения. В статье рассмотрены две из них: прохождение программы преквалификации ВОЗ и взаимное признание инспекторования на соответствие требованиям GxP, в частности GMP и GCP.

## ПРОГРАММА ВОЗ ПО ПРЕКВАЛИФИКАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В настоящее время неоспоримым остается тот факт, что рыночными преимуществами обладают лекарственные средства, преквалифицированные ВОЗ, т.е. имеющие статус PQ. ЮНИСЕФ (Международный чрезвычайный детский фонд ООН (United Nations International Children's Emergency Fund – UNICEF)), ЮНФПА (Фонд ООН в области народонаселения (United Nations Population Fund – UNFPA)), ЮНИТЭЙД (Глобальный фонд для борьбы со СПИДом, туберкулезом и малярией – UNITAID) и ряд других международных организаций ежегодно закупают лекарственные препараты для стран с ограниченными ресурсами. Обязательным требованием, предъявляемым при реализации лекарственных средств через данные механизмы, является прохождение программы

преквалификации ВОЗ. Эта программа была создана в 2001 г. и представляет собой оказываемую ВОЗ услугу для оценки качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов. Программа ВОЗ по преквалификации обеспечивает соответствие лекарственных средств, поставляемых закупочными организациями, стандартам качества, безопасности и эффективности. Целью преквалификации является предоставление международным закупочным организациям возможности выбора из широкого ассортимента качественных лекарств, обеспечение соответствия лекарственных препаратов, поставляемых этими организациями, международным стандартам качества, безопасности и эффективности [2, 3].

Программа преквалификации проводится на безвозмездной основе сотрудниками ВОЗ и включает оценку данных по безопасности, эффективности и качеству препаратов, представляемых в форме регистрационного досье, а также аудит предприятия на соответствие GMP. С 2003 г. аудит предприятий был распространен и на производителей активных фармацевтических субстанций. Ключевые направления деятельности программы преквалификации представлены на рис. Группа специалистов, включая сотрудников ВОЗ и экспертов из национальных контрольно-надзорных органов со всего мира, проводит оценку всеобъемлющей информации о лекарственном препарате, заявленном производителем. Кроме того, инспекционная группа ВОЗ посещает место производства готового фармацевтического продукта и его активного фармацевтического ингредиента (или ингредиентов, если их несколько) для подтверждения соответствия требованиям GMP.

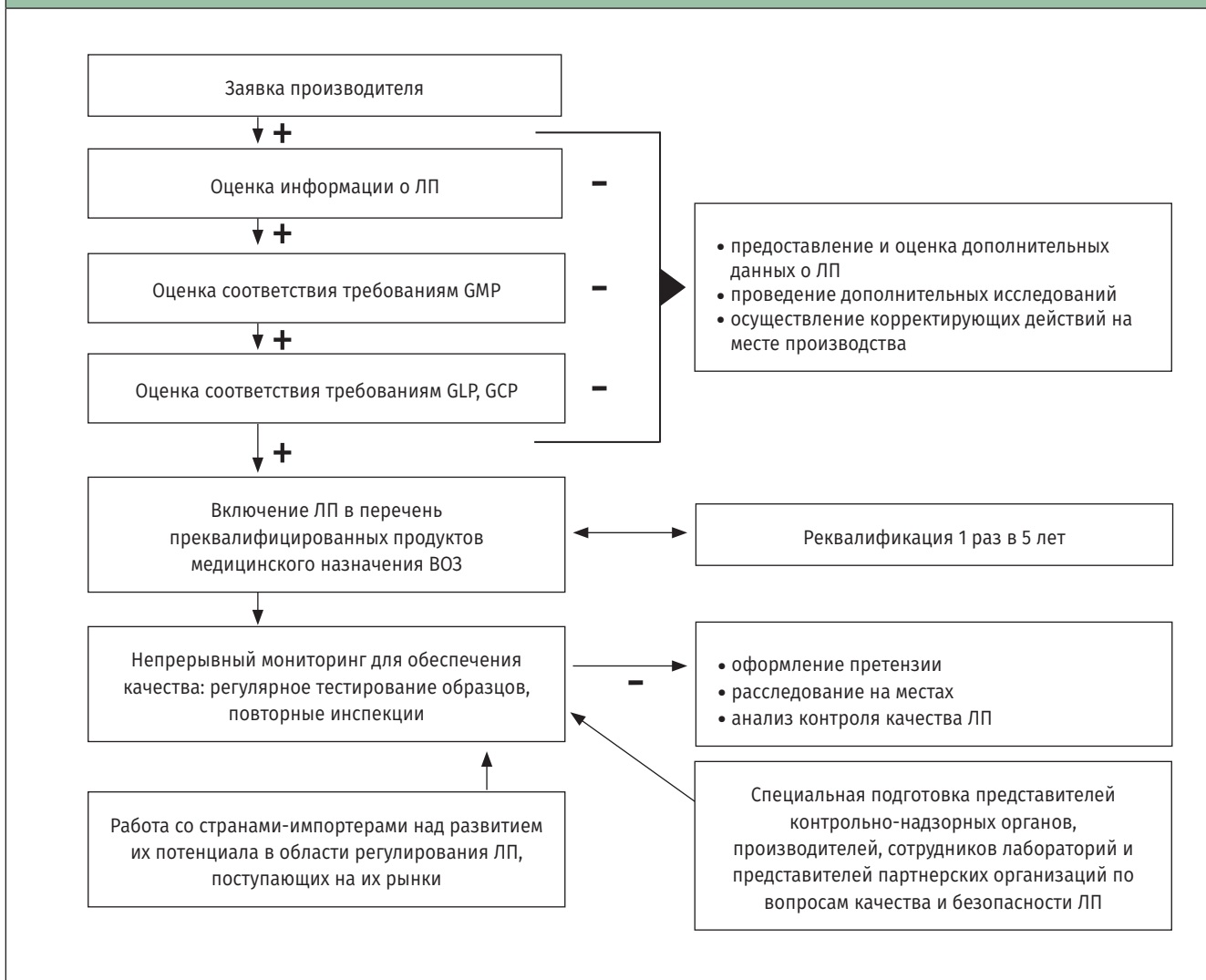
Эта группа может также подтвердить тот факт, что контрактно-исследовательские организации проводят исследования

заявленного лекарственного препарата в соответствии с надлежащими клинической и лабораторной практиками. В случае положительного решения, вынесенного по результатам всесторонней оценки и необходимых проверок, лекарственный препарат включают в перечень преквалифицированных продуктов медицинского назначения ВОЗ. В случае если производитель предоставляет информацию в недостаточном объеме, имеются замечания к ее содержанию или его производственная площадка не соответствует требованиям GMP, требуется предоставление дополнительных данных и проведение дополнительных исследований и/или осуществление корректирующих действий на месте производства. Данный процесс построен на строгих регуляторных принципах. В случае невыполнения всех требований предприятие не сможет пройти преквалификацию.

При реализации программы регулярно тестируются образцы уже преквалифицированных лекарственных препаратов и проводятся повторные инспекции производственных площадок с целью обеспечения соответствия спецификациям ВОЗ. В случае выявления нарушения качества ВОЗ незамедлительно проводит процедуру предъявления претензии.

Следует также отметить, что каждые 5 лет преквалифицированный лекарственный препарат должен проходить реквалификацию.

Важным результатом программы преквалификации является содействие снижению цен в странах с низким и средним уровнем доходов населения. Однако имеет место ряд угроз, т.к. в этих регионах слабо развиты системы контроля и надзора. Участие в программе преквалификации позволяет проводить в странах, в которые поступают преквалифицированные продукты, активную работу по специальной подготовке представителей контрольно-надзорных органов, производителей, сотрудников

**РИСУНОК.** Программа преквалификации в системе обеспечения качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов

лабораторий и представителей партнерских организаций по вопросам качества и безопасности лекарственных препаратов.

Таким образом, программы преквалификации ВОЗ позволяют развивающимся странам расширить возможности лечения и вакцинации и добиться значительного прогресса на пути достижения ключевой цели в области здравоохранения – обеспечения всеобщего доступа к качественной медицинской помощи и медикаментам.

Российская Федерация в настоящее время активно участвует в решении поставленных ВОЗ задач по увеличению объемов экспорта вакцин, трансфера

технологий и развития производственного потенциала в странах и регионах, где ранее таковой отсутствовал. В рамках Межправительственной российско-никарагуанской комиссии, а также в соответствии с поручениями президента Российской Федерации федеральное государственное унитарное предприятие «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» Федерального медико-биологического агентства (ФГУП СПбНИИВС ФМБА России) с 2013 г. развивает проект по поставке отечественных

иммунобиологических препаратов на рынки стран Латинской Америки и Карибского бассейна и внедрению технологий их производства, в т.ч. активно готовит к преквалификации вакцины против гриппа, а именно: проводит детальное изучение материалов ВОЗ, занимается установкой контакта со службами преквалификации ВОЗ (PQ WHO) и подготовкой документации (материалов) для первого (заочного) этапа оценки ВОЗ (PQTm) [4–7].

Учитывая существующую на сегодняшний день практику, можно выделить процессы, реализация которых требует наибольших затрат, а именно:

- формирование обособленного подразделения предприятия по подготовке к преквалификации ВОЗ, включающего специалистов различного профиля, и обеспечение его работы, в т.ч. регулярных международных выездов;
- проведение НИР и НИОКР по оптимизации процессов и приведению технологии в соответствие требованиям преквалификации ВОЗ;
- привлечение международных экспертов.

В дальнейшем затраты могут увеличиваться за счет возникновения необходимости дооснащения отдельных этапов производственного процесса, их квалификации и валидации; укомплектования и обучения (в т.ч. стажировки) необходимых кадров, а также проведения дополнительных НИР и НИОКР. К существенному увеличению затрат и ограничению во времени может привести необходимость внесения изменений в регистрационные документы. Базовый механизм предусматривает активное использование (покупку) опыта экспертов международного уровня для проведения непосредственной оценки производства вакцин против гриппа (это может быть применимо к любому другому лекарственному препарату) с детальным анализом всех этапов технологического процесса производства, а также документации. Этот подход позволяет определить перечень конкретных позиций и корректировать внутреннюю работу производителя для приведения всех процессов в соответствие требованиям преквалификации ВОЗ.

На основе данного опыта в ФГУП СПбНИИВС ФМБА России в процесс создания новых лекарственных препаратов, в т.ч. вакцин, уже внедрены принципы международного стандарта (GMP), определяющего нормы и правила, при соблюдении которых удастся обеспечить высокое качество производственного процесса на всех этапах,

соответствующее требованиям преквалификации ВОЗ. Основная сложность прохождения преквалификации ВОЗ, как свидетельствует пример ФГУП СПбНИИВС ФМБА России, заключается в том, что на время подготовки к ее проведению фактически необходимо дублировать ряд функций предприятия. С одной стороны, идет текущий производственный процесс (в соответствии с национальными и международными требованиями), с другой стороны, на той же производственной площадке идет подготовка документации для преквалификации ВОЗ. Кроме того, в ходе подготовки проводится внутренний аудит и корректировка производственных процессов. Таким образом, существенно возрастает нагрузка на службу качества, технологические отделы, что объективно увеличивает затраты на текущий момент времени.

Еще одним проблемным моментом является специфика преквалифицируемого лекарственного препарата. Из-за особенности вакцин против гриппа, а именно из-за смены штаммов два раза в год (ежегодная смена рекомендованного штаммового состава для Южного и Северного полушарий), владельцы процесса (разработчики, технологи, служба качества), которые могли бы заниматься преквалификацией ВОЗ, не располагают достаточным количеством времени для приведения процессов и документации в требуемое соответствие.

Важно отметить положительный опыт деятельности привлекаемых экспертов, однако пока он ограничен консультациями и рекомендациями, часть из которых требует существенных изменений технологического процесса, а они, в свою очередь, могут привести к необходимости внесения изменений в регистрационное досье на преквалифицируемый лекарственный препарат. Таким образом, ряду производителей для участия в программе преквалификации

ВОЗ потребуется переход на эволюционный вариант полного изменения процесса производства.

Необходимо учитывать, что в части документов программы преквалификации имеются многочисленные ссылки на технические документы ВОЗ (WHO Technical Report Series), представленные в основном не требованиями (requirements), а рекомендациями (guidelines). Единого документа, подобного Правилам надлежащей производственной практики, в настоящее время нет, и некоторые позиции, которые необходимо соблюдать при подготовке к преквалификации ВОЗ, требуют доработки и усиления, что не противоречит действующим правилам и нормам, в частности GMP, но значительно ужесточает требования. Для решения этих задач могут потребоваться, как отмечалось выше, серьезные мероприятия, вплоть до модернизации производства и внесения изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат. К проблемным вопросам следует добавить особенности организации регистрации, лицензирования и надзора в области обращения лекарственных средств в Российской Федерации. В России, в отличие от зарубежных стран, национальный регуляторный орган не представлен как единая организация, активное взаимодействие с которой предполагается в программе преквалификации ВОЗ. Речь идет в первую очередь о раздробленности и несогласованности позиций государственных структур, отвечающих за экспертизу, регистрацию лекарственных препаратов и лицензирование производственных площадок [8].

#### **ПРИЗНАНИЕ ИНСПЕКТИРОВАНИЯ НА СООТВЕТСТВИЕ ТРЕБОВАНИЯМ ПРАВИЛ GXP**

Следует обратить внимание на то, что в Российской Федерации сравнительно недавно были введены практики GxP (Good Manufacturing

Practice, Надлежащая производственная практика). GxP, признанная во всем мире система обеспечения качества лекарственных средств, охватывает все этапы жизненного цикла лекарственного средства: от фармацевтической разработки, испытаний, изготовления, хранения до использования конечным потребителем. Так, например, Правила надлежащей производственной практики утверждены Приказом Министерства промышленности и торговли РФ № 916 от 14.06.2013, тогда как Принципы и руководства по надлежащей производственной практике в отношении лекарственных средств для человека и исследуемых лекарственных средств для человека установлены Директивой Еврокомиссии 2003/94/ЕС 08.10.2003 и до сегодняшнего дня не утратили свою силу. Учитывая вышеизложенное, можно утверждать, что в настоящее время требуется интегрированный подход к наращиванию экспертных мощностей национального регулятора, в т.ч. за счет обучения представителей регулятора и национальных лабораторий качества, что, в свою очередь, позволит проводить первичный анализ материалов, представляемых в ВОЗ для прохождения преквалификации.

Сегодня компании-экспортеры могут подвергаться многократным инспекциям на соответствие требованиям GMP в течение одного года со стороны национальных и зарубежных регуляторов. Это ведет к многократному дублированию усилий и, соответственно, к непроизводительным затратам надзорных органов и компаний. В то же время руководства по GMP Евросоюза и PIC/S (Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme, сегодня используется и аббревиатура PIC – Pharmaceutical Inspection Convention) практически идентичны и их признают примерно 50 стран – участниц этих организаций. К этому числу можно добавить ряд государств, образующих

субрегиональные инициативы экономической интеграции, такие как Евразийский экономический союз, АСЕАН (Ассоциация государств Юго-Восточной Азии (Association of South East Asian Nations – ASEAN)), Совет по сотрудничеству стран Персидского залива, ЦАИС (Центральноамериканская интеграционная система (Central American Integration System)).

В настоящее время правила GMP в значительной степени гармонизированы на глобальном уровне, но это не решает полностью проблему многократных инспекций и требует проактивной позиции уполномоченных организаций России на международном уровне.

Достигнутый уровень согласования порядка работы и, соответственно, степень взаимного доверия и признания инспекторов обеспечивают функционирование ряда международных соглашений, что позволяет гибко использовать в национальном законодательстве элементы регуляторных требований отдельных стран. Так, результаты инспекций, выполненных уполномоченным органом страны – члена Евросоюза, принимаются соответствующими органами всех других государств, входящих в ЕС, этот же принцип действует и в других регионах мира, например в рамках АСЕАН. Кроме того, Евросоюз имеет соглашения о взаимном признании результатов инспекций с Австралией, Канадой, Израилем, Новой Зеландией, Швейцарией и Японией. Австралия заключила двухсторонние соглашения с Канадой, Японией и Сингапуром. Предполагалось, что аналогичные договоренности будут действовать между государствами Евразийского экономического союза (ЕЭС) (Россия, Беларусь, Казахстан, Армения и Кыргызстан), однако на сегодняшний день взаимное признание результатов инспекций между государствами ЕЭС еще не вошло в практику. Для развития глобального экспорта потребуется не менее глобальная

работа государственных институтов по гармонизации правил и вхождение России в межгосударственные союзы. Это направление сегодня активно внедряет в практику Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик (ФБУ «ГИЛС и НП»). Существующие преимущества взаимного доверия и признания сертификатов GMP не используются в полной мере даже в развитых странах. Одна из причин – недостаток доверия между национальными инспекторатами, что может быть связано с различиями в законодательстве и инспекционных процедурах.

В то же время фармацевтическая промышленность, и российская в т.ч., все больше становится глобальной. В производстве одного лекарственного препарата может участвовать значительное число площадок, расположенных в различных странах, что также является базовым принципом интеграции в мировые цепочки добавленной стоимости. В ряде случаев в регистрационные документы включается более одной производственной площадки с целью уменьшения рисков прекращения производства и обусловленной этим нехватки препаратов на рынках. Одна площадка может иметь несколько лицензий на производство, что вызывает необходимость повторных инспекций. Таким образом, ни один регуляторный орган не в состоянии проинспектировать все производственные площадки, участвующие в цепочке фармацевтического снабжения. С учетом этого регуляторам следует стремиться к взаимному признанию и использованию по возможности данных других контрольно-надзорных органов на принципах анализа рисков. Чтобы облегчить взаимное признание результатов инспекций и сократить число повторных инспекций, необходимо дальнейшее сближение процедур инспектирования и унификация принципов организации уполномоченных

органов в различных странах и экономиках.

Международное руководство ICH GCP, принятое 10 июня 1996 г. для гармонизации требований к планированию, проведению, обработке данных и подготовки отчетности клинических исследований, описывало обязанности и ожидания всех участников клинического исследования, включая исследователей, мониторов, спонсоров и международные регуляторные органы, и было разработано для обеспечения единообразия требований к клиническим исследованиям с целью последующего взаимного признания результатов странами – участницами ICH (The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use).


В данный момент актуальной версией является вторая редакция Руководства (ICH GCP E6 R2) от 30 ноября 2016 г. В 2005 г. в Российской Федерации был принят ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика» для обеспечения соответствия проведения и результатов клинических исследований,

осуществляемых в России, принятым международным стандартам, а в 2016-м приказом Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 200н утверждены Правила надлежащей клинической практики, которые являются обязательными для исполнения всеми участниками клинических исследований, проводимых в РФ.

Для обеспечения взаимного признания результатов клинических исследований лекарственных препаратов странами, рассматриваемыми в качестве потенциальных экспортеров, необходимо добиться, чтобы все участники клинических исследований в РФ полностью исполняли требования приказа Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 № 200н и делали это на высоком профессиональном уровне, т.к. крайне важно, чтобы содержание и оформление документации, относящейся к клиническим исследованиям, соответствовало международным стандартам. Непонимание степени ответственности на различных уровнях (спонсор, исследователь, пациент), нехватка ресурсов (средств,

квалифицированного персонала, времени и т.п.), нежелание принять неизбежное (расходы, сроки, трудозатраты) – эти и другие факторы приводят к негативным для российских фармацевтических компаний результатам аудитов и инспекций различного уровня, осуществляемых в т.ч. в отношении международных исследований, что в последующем формирует отрицательное отношение зарубежных регуляторов и определяет низкую степень доверия к результатам исследований, проводимых в России.

Еще одной составляющей в решении указанных проблем может быть разработка на государственном уровне мер по поддержке финансирования или компенсации затрат в случае успешного проведения клинических исследований российских лекарственных препаратов в странах, являющихся потенциальными импортерами.

Таким образом, развитие механизмов решения проблемных вопросов позволит в будущем увеличить экспортный потенциал фармацевтической промышленности Российской Федерации. 

#### ИСТОЧНИКИ

1. О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года [Текст]: Указ Президента РФ от 07 мая 2018 №204.
2. Programmes and projects. Available at: <http://www.who.int/entity/en/>.
3. Essential Medicines and Health Products: Prequalification of medicines. Available at: <https://extranet.who.int/prequal/>.
4. Трухин В.П., Наркевич И.А., Начарова Е.П., Уйба С.В., Басакина И.И. Потенциал Российской Федерации в экспорте противогриппозных вакцин в страны Латиноамериканского региона. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2018;2(23):156–162.
5. Трухин В.П., Наркевич И.А., Начарова Е.П., Уйба В.В., Басакина И.И. Оценка перспектив экспорта отечественных противогриппозных вакцин в страны Латинской Америки и Карибского бассейна. *Ремедиум*. 2018;(11):49–54. doi: 10.21518/1561-5936-2018-11-49-54.

6. Трухин В.П., Наркевич И.А., Начарова Е.П., Уйба В.В., Басакина И.И. Рынок противогриппозных вакцин Латинской Америки: конкуренция, проблемы и участие Российской Федерации в их решении. *Функциональное питание – общая проблема «здорового образа жизни» населения государств Евразии: научные статьи X Евразийского научного форума*. Санкт-Петербург. 22–23 ноября 2018 г. СПб.: Университет при МПА ЕврАзЭС; 2019:150–155.
7. Трухин В.П., Наркевич И.А., Басакина И.И., Барабанова А.И. Маркетинговый анализ российского рынка иммунобиологических лекарственных препаратов в рамках сегмента вакцин. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2019;14(3):47–50.
8. Мешковский А.П. Оценка зрелости регуляторных систем фармсектора. Рекомендации ВОЗ. *Новости GMP. Лекарственные средства и надлежащие практики*. 2019;1(1):26–33.