

ОБЗОР, ХАРАКТЕРИСТИКА И АНАЛИЗ ПОСЛЕДНИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТРЕБОВАНИЯХ GMP

Ю.В. Подпрудников¹, В.Н. Шестаков^{2*}

1 – Национальный
фармацевтический
университет, 61168,
Украина, г. Харьков,
ул. Валентиновская, 4

2 – ФБУ «Государственный
институт лекарственных
средств и надлежащих
практик», 109044,
Россия, г. Москва,
Лавров переулок, 6

2 – National University of
Pharmacy, 4,
Valentynivska str., Kharkiv,
61168, Ukraine

2 – The State Institution
«State Institute of Drugs and
Good Practices», 6,
Lavrov lane, Moscow,
109044, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: shestakov@gilsinp.ru
Тел.: 8 (495) 676 43 60

Резюме. Регуляторные требования в сфере промышленного производства постоянно повышаются, что находит отражение в правилах надлежащей производственной практики. В обзоре дана характеристика и проведен анализ изменений в правилах GMP, касающихся персонала, помещений и оборудования, производства, контроля качества, работы с рекламациями и отзывами, а также новых редакций приложений по квалификации и валидации, подтверждению уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью ее выпуска. Для содействия интерпретации и внедрению этих новаций как в практику предприятий-производителей, так и в перспективе в работу регуляторных органов были проанализированы также сопутствующие информационные источники. В обзоре представлены рекомендации относительно приоритетов и точек приложения усилий по внедрению рассмотренных изменений.

Ключевые слова: надлежащая производственная практика, изменения в требованиях, валидация, перекрестная контаминация.

REVIEW, CHARACTERISTICS AND ANALYSIS OF THE LAST CHANGES IN THE GMP REQUIREMENTS

Yu.V. Podpruznikov¹, V.N. Shestakov^{2*}

Abstract. The regulatory requirements are constantly increasing in the medicines manufacturing sphere, which is reflected in the good manufacturing practice rules. The changes in the GMP regulations relating to personnel, premises and equipment, production, quality control, complaints, quality defects and product recalls, as well as a new version of qualification and validation annex and certification by a Qualified Person and batch release annex have been characterized and analyzed in a review. The related information sources have also been analyzed in order to facilitate the interpretation and implementation of these innovations in the practice of company-producers and, in the long term, the work of the regulatory authorities. The review provides recommendations on the priorities and points of application of efforts to implement the changes discussed.

Keywords: Good Manufacturing Practice, changes in the requirements, validation, cross-contamination.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы гармонизации нормативных требований к производству лекарственных средств (ЛС) являются актуальными как для Российской Федерации, так и для государств-членов ЕАЭС, особенно в преддверии общего рынка обращения медикаментов в рамках ЕАЭС. Основой для гармонизации этих требований являются правила GMP ЕС [1] и отвечающие им правила GMP Организации по сотрудничеству фармацевтических инспекций (PIC/S) [2].

Характерной особенностью правил GMP является то, что они достаточно быстро изменяются. При этом изменения в GMP ЕС вносятся практически ежегодно. В Российской Федерации после утверждения Минпромторгом правил надлежащей производственной практики в 2013 году изменения в текст этих правил не вносились. Новая редакция, учитывающая ряд нижеперечисленных в данном обзоре изменений, существует в виде проекта правил надлежащей производственной практики ЕАЭС, опубликованного в 2015 году [3].

Изменения требований GMP связаны с развитием научно-технического прогресса в технологии, методах контроля и системах обеспечения производств, а также с разработкой и выводом на рынок лекарственных препаратов следующих поколений, совершенствованием систем контроля технологического процесса и продукции, введением новых требований в фармакопее и проч. Ни одна из прочих надлежащих практик не изменяется настолько быстро, как GMP. Изменения, вносимые в GMP ЕС, касаются как основных глав GMP, так и приложений, в том числе могут изменяться содержание и количество приложений, их нумерация, структура самого документа и его содержание. Сложность поддержания нормативной базы в актуальном состоянии заключается в том, что эти изменения необходимо отслеживать и внедрять в установленные сроки, что необходимо как для промышленности, так и для регуляторных органов. Чтобы это обеспечить, необходима систематическая работа по отслеживанию и имплементации этих изменений в национальные GMP. Наличие гармонизиро-

ванной нормативной базы в сфере фармацевтического производства необходимо для дальнейшего развития российской фармацевтической промышленности, расширения географии экспорта.

В последние годы количество изменений в GMP становится еще больше, причем эти изменения захватывают как структуру документа, так и его содержание, включая модификацию концептуальных основ GMP [4]. Со времени принятия в 2013 году российских правил GMP в виде обязательного для исполнения приказа Минпромторга № 916 [5] в GMP ЕС и PIC/S были внесены значительные изменения. Эти изменения касаются очень важных требований к персоналу, помещениям и оборудованию, производству, контролю качества, работе с рекламациями и отзывами продукции. Были приняты новые редакции приложений по квалификации и валидации, а также по подтверждению уполномоченным лицом соответствия серии продукции с целью ее выпуска.

Настоящий обзор посвящен разбору, характеристике и анализу последних наиболее важных изменений в требованиях правил надлежащей производственной практики. При этом будут также охарактеризованы сопутствующие документы, которые послужили первопричиной указанных изменений, а также документы, позволяющие легче понять и внедрить эти новации как в практику предприятий-производителей, так и – после утверждения обновленной нормативной базы в установленном порядке – в работу регуляторных органов.

ПЕРСОНАЛ

Основные изменения, которые были внесены в главу «Персонал», связаны с дальнейшей имплементацией положений документа ICH Q10 «Фармацевтическая система качества» [6] в соответствующие разделы GMP. Так, в новой редакции главы подчеркивается ответственность именно высшего руководства предприятия за эффективное функционирование фармацевтической системы качества (ФСК) и за достижение целей в области качества. В частности, высшее руководство несет ответственность за обеспечение достаточных и надлежащих ресурсов (человеческих, финансовых, материальных, технических средств и оборудования), чтобы внедрить и поддерживать ФСК и постоянно ее улучшать.

Высшее руководство должно установить политику в области качества, которая описывает общие цели и направления деятельности организации в отношении качества и должна обеспечить постоянное соответствие и эффективность системы управления качеством и соблюдение GMP посредством участия в управленческих проверках (иногда их называют анализом со стороны руководства).

Впервые в GMP ЕС говорится о целесообразности наличия руководителя подразделения по обеспечению качества, который вместе с руководителем производства, руководителем службы контроля качества и уполномоченным лицом относится к руководящему (ключевому) персоналу. Указанные руководители имеют общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к качеству, включая, в частности, разработку, эффективное осуществление, мониторинг и поддержание ФСК.

Внесенные в главу изменения предусматривают обучение персонала теории и практике системы управления качеством. Это обучение дополняет обучение правилам GMP и обучение соответственно закрепленным за персоналом обязанностям, которое ранее считалось достаточным. Отмечается, что указанной системой обучения должны быть охвачены не только сотрудники подразделений производства и контроля качества, но и персонал, отвечающий за хранение лекарственных средств (ЛС).

В ныне действующую редакцию главы «Персонал» GMP ЕС было внесено требование относительно консультантов, которые привлекаются предприятием для проведения определенных работ или услуг, связанных с производством ЛС. Отмечается, что консультанты должны иметь соответствующее образование, подготовку и опыт работы или любое их сочетание для того, чтобы консультировать по вопросам, для решения которых они привлекаются. Следует вести записи с указанием имени, адреса и квалификации консультантов, а также типа предоставляемых ими услуг.

Внесенные в главу «Персонал» изменения свидетельствуют о дальнейшей имплементации ряда положений стандартов ISO [7] в обязательные требования GMP, то есть речь идет о продолжении тенденции к постепенной интеграции этих систем менеджмента качества, начало которому было положено в документе «Фармацевтическое качество XXI века» [8].

ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

Особое внимание в GMP уделяется предотвращению перекрестной контаминации, так как считается, что это один из наиболее опасных факторов негативного воздействия на пациента. Существовавшие ранее требования в отношении необходимости выделения в отдельные производства некоторых ЛС были неоднозначными. Такие обособленные помещения и системы их обеспечения требовались при производстве пенициллинов и биологических препаратов, содержащих живые микроорганизмы. Кроме этого, в одних и тех же помещениях не допускалось производство «отдельных видов антибиотиков, определенных гормонов, цитотоксинов, высокоактивных ЛС и продукции, не являющейся ЛС». Кроме неоднозначности в понятиях

«отдельные» и «определенные», правила GMP допускали «в исключительных случаях» производство таких ЛС по принципу «кампаний» при соблюдении специальных мер предосторожности и проведении необходимой валидации. При такой формулировке требований было неясно как для промышленности, так и для регуляторов, какие же это «определенные» препараты и какие могут быть «исключительные случаи».

Следует отметить, что нормативная правовая база РФ в этом отношении содержит более четкие и однозначные требования. В действующем Положении о лицензировании производства лекарственных средств [9], указаны группы препаратов (в частности, бета-лактамы, антибиотики, гормоны, цитостатики, иммунобиологические медицинские препараты и ряд других), требующие специального выделения в отдельное производство, то есть это те препараты, которые не должны выпускаться по совмещенной схеме с другими группами ЛС (иногда такое производство называют многоцелевым).

Практика жесткого запрещения производства пенициллинов по совмещенной схеме с иными классами ЛС существует в США начиная с 70-х годов прошлого столетия. Там этот запрет имеет статус федерального закона [10] и должен неукоснительно соблюдаться производителями. В производстве пенициллинов требуется отдельный от других классов ЛС поток материалов, специально предназначенные помещения, оборудование, системы нагрева, вентиляции и кондиционирования воздуха (HVAC) и задействованный в данном производстве персонал. Американская система нормативных правовых актов, когда все обязательные требования должны быть прописаны именно в законах, имеет свои преимущества и недостатки. К последним относится то, что законодательные нормы при возникновении необходимости невозможно поменять оперативно – на их изменения зачастую уходят годы и десятки лет. То же произошло и с запретом производства пенициллинов по совмещенной схеме. В современном медикаментозном арсенале, кроме пенициллинов, существуют еще четыре класса бета-лактамов антибиотиков (цефалоспорины, пенициллины, карбапенемы и монобактамы), которые также имеют побочное сенсibilизирующее действие. Однако формально законодательное ограничение, действующее в отношении пенициллинов, на иные классы бета-лактамов в США не распространяется. Чтобы как-то исправить эту ситуацию, Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) было разработано руководство для промышленности в отношении производства бета-лактамов антибиотиков, которые не относятся к пенициллинам [11]. В этом руководстве рекомендуется разделять производство каждого отдельного класса бета-лактамов антибиотиков аналогично

тому, как это требуется при выделении производства пенициллинов. Однако данное руководство не является обязательным (то есть это так называемые ожидания инспекторов), и инспектор FDA США, встречая совмещенное производство непенициллиновых бета-лактамов с обычными группами ЛС, не имеет права зафиксировать никакого нарушения (на уровне закона нарушений нет).

В изменениях к главе 3 GMP EC 2015 года отражены приоритеты по предотвращению перекрестной контаминации, которая должна быть исключена для всех выпускаемых ЛС, начиная с этапов проектирования и эксплуатации производственных помещений. Меры по предотвращению перекрестной контаминации должны быть соизмеримы с рисками (под риском понимается риск для пациента, который должен быть минимизирован). Отмечается, что препараты не должны производиться на одном и том же производственном участке (то есть по совмещенной схеме), если имеет место хотя бы одно из следующих обстоятельств:

- 1) риск перекрестной контаминации не может должным образом ограничиваться организационными и/или техническими мероприятиями;
- 2) научные данные по токсикологической оценке не подтверждают контролируемый уровень риска (например, алергизирующее действие высокосенсибилизирующих веществ, таких как бета-лактамы);
- 3) необходимые пределы остаточных количеств, полученные путем токсикологической оценки, не могут быть определены с помощью валидированной аналитической методики.

Если хотя бы одно из вышеперечисленных обстоятельств имеет место, следует выделить такие производства в отдельные (изолированные, специализированные) участки с собственными инженерными системами. Степень такого выделения (участок в целом, либо специализированная автономная зона, либо отдельные единицы оборудования или отдельные его части) должна быть обоснована производителем. При этом во главу угла ставится безопасность пациента и нанесение ему никакого вреда за счет возможных остаточных количеств препаратов на производственной линии. В свою очередь, возможность производства препаратов по совмещенной схеме должна обосновываться исходя из дозы и токсикологического воздействия используемых активных фармацевтических субстанций (АФС). Для оценки такого токсикологического воздействия АФС на пациентов в часть III GMP EC с июня 2015 года был введен в действие новый документ «Руководство по установлению пределов воздействия на здоровье для их использования в идентификации рисков при совмещенном про-

изводстве» [12]. Некоторые положения нового руководства будут рассмотрены ниже.

Принятые производителем решения в отношении предотвращения перекрестной контаминации являются критически важными в рамках GMP, поэтому они подвергаются тщательной проверке со стороны инспекторов GMP в процессе инспектирования производства. Более подробно технические и организационные мероприятия по предотвращению перекрестной контаминации изложены в главе 5 GMP и будут рассмотрены ниже.

ПРОИЗВОДСТВО

В современной версии 5 главы GMP ЕС концепция предотвращения перекрестной контаминации кардинально изменилась по сравнению с подходом, который применялся ранее. Современные требования GMP основаны на предотвращении рисков для пациента. Результат процесса управления рисками для качества служит основанием для определения необходимости и степени, в которой помещения и оборудование должны быть специализированы (выделены) для конкретного ЛС или группы ЛС. При оценке рисков следует использовать учет дозы и токсикологическую оценку всех АФС, которые используются в совмещенном производстве. Это, в свою очередь, предполагает применение предела, основанного на допустимом воздействии на здоровье (Permitted Daily Exposure, PDE). Для того чтобы подробно разъяснить применение данного критерия и изложить методологию расчета предела допустимого воздействия (PDE), Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) было разработано и введено в действие новое руководство [12]. PDE представляет собой дозу по конкретным АФС, которая вряд ли вызовет неблагоприятный для пациента эффект при воздействии на него такой дозы ежедневно в течение всей жизни. На указанный критерий ссылается новая (2015 года) редакция глав 3 и 5, а также приложения 15 GMP [1]. Новой обязанностью производителя является проведение оценки значений PDE для всей номенклатуры препаратов, выпускаемых на производственной площадке по совмещенной схеме. В руководстве [12] приведен формат отчета по оценке величины PDE и отмечается, что он оформляется в такой форме, чтобы облегчить работу инспекторов GMP с этим отчетом. В этом руководстве [12], описывающем современный подход к оценке рисков перекрестной контаминации, особое внимание уделяется не конкретным классам АФС, а именно видам и степени их токсикологического действия. Соответственно в качестве наиболее опасных выделяют АФС, которые имеют высокосенсибилизирующее действие, канцерогенный эффект, генотоксичное действие, а также вещества, влияющие на репродуктивную функцию и/или развитие плода.

Как указывалось выше, к наиболее опасным контаминантам с высокосенсибилизирующим действием относятся антибиотики бета-лактаминового ряда. Очень опасной является также контаминация лекарственных препаратов, предназначенных для инъекций, и лекарственных препаратов, принимаемых в больших дозах и/или длительное время.

Для предотвращения перекрестной контаминации современные правила GMP предусматривают целый арсенал технических и организационных мер. Рекомендуемые технические мероприятия:

- специализированные технические средства (помещения и оборудование);
- автономные производственные зоны с отдельным технологическим оборудованием и HVAC, возможно, с другими инженерными системами;
- соответствующий дизайн техпроцесса, помещений и оборудования, минимизирующий возможности перекрестной контаминации в процессе производства, технического обслуживания и уборки;
- «закрытые системы» для обработки и передачи материалов/продукции между единицами оборудования;
- физические барьерные системы, в том числе изоляторы;
- контролируемое удаление пыли вблизи источника загрязнения (например, местная вытяжка);
- специализированное оборудование или контактирующие с препаратом отдельные его части, которые трудно очистить (например, фильтры), ремонтный инструментарий;
- использование одноразовых технологий;
- использование оборудования, сконструированного для облегчения очистки;
- воздушные шлюзы и каскад давления;
- минимизация риска контаминации, связанного с рециркуляцией недостаточно очищенного воздуха;
- использование автоматизированных систем очистки на месте с валидированной эффективностью;
- для обычных общих зон стирки – разделение моечного оборудования, зон сушки и хранения спецодежды.

К организационным мероприятиям по предотвращению перекрестной контаминации относятся:

- производство кампаниями (циклами производства, разделенными во времени) с последующей очисткой с использованием валидированных процедур;

- хранение спецодежды внутри зон, где обрабатывается продукция, создающая особенно большой риск перекрестной контаминации;
- проверка степени очистки после каждой кампании по выпуску препарата для обнаружения остатков препаратов, представляющих высокий риск;
- контроль очистки поверхностей, не контактирующих с продукцией, и мониторинг состояния воздуха;
- специальные меры по обращению с отходами, загрязненными промывными водами, и загрязненной спецодеждой;
- регистрация случаев утечки, аварий или отклонений от процедур;
- очистка помещений и оборудования сама по себе не должна представлять риска перекрестной контаминации;
- подробные записи по очистке, использование этикеток со статусом «очищено» в помещениях и на оборудовании;
- использование общих прачечных по принципу кампаний;
- контроль поведения персонала во время работы для обеспечения эффективности обучения и выполнения соответствующего контроля процесса.

Как правило, для предотвращения перекрестной контаминации нельзя ограничиться только одним из вышеперечисленных мероприятий, обычно задействуются сразу несколько технических и организационных мероприятий. Решение о необходимости и степени, в которой помещения и оборудование должны быть специализированы для конкретного препарата или группы препаратов, принимает производитель, при этом должна использоваться методология управления рисками [13]. Эффективность мероприятий по предотвращению перекрестной контаминации следует периодически проверять в соответствии с установленными процедурами.

Как уже отмечалось выше, регуляторные требования постоянно идут по пути увеличения их строгости. Так, в новой (2015 года) редакции 5 главы GMP ЕС содержится однозначное требование к производителям готовых лекарственных средств (ГЛС) о необходимости проведения ими обязательных аудитов производителей и поставщиков субстанций с целью оценки степени соответствия последних требованиям GMP (производителей АФС) или надлежащей дистрибуторской практики (Good Distribution Practice, GDP). Производитель ГЛС проводит такие аудиты либо самостоятельно, либо с помощью организации, действующей

по его поручению в соответствии с договором. Аудиты должны быть соответствующей продолжительности и масштаба, для того чтобы произвести полную и четкую оценку соответствия требованиям GMP или GDP. Дальнейшие аудиты необходимо проводить с интервалами, которые определяются на основе управления рисками.

Отметим, что правила GDP, гармонизированные с международными, в России разработаны Минздравом и находятся в данный момент на согласовании с другими министерствами и ведомствами. Отдельные правила GDP для АФС не разработаны (хотя вряд ли в России есть необходимость в таких дополнительных правилах, если учесть действующую в РФ систему лицензирования фармдеятельности и регистрации ЛС).

Требование об обязательном проведении аудитов мест производства АФС является логичным продолжением введенного с 2013 года в ЕС требования о сопровождении письменным подтверждением всех поставок субстанций, импортируемых из третьих стран. Такое подтверждение выдает регуляторный орган страны-экспортера, и там указывается, что производство субстанции(ий) соответствует GMP, регулярно инспектируется и при возникновении проблем с качеством субстанции(ий) об этом незамедлительно будут уведомлены регуляторные органы ЕС. Форма такого подтверждения входит отдельным документом в часть III GMP ЕС [1]. Отметим, что законодательством Российской Федерации и других государств-членов ЕАЭС и СНГ указанная форма такого подтверждения не предусмотрена, поэтому данный документ не может использоваться как обязательный в границах юрисдикции этих стран. В новых требованиях 5 главы GMP отмечается, что уровень надзора за производителями сырья должен быть пропорционален рискам, связанным с отдельными видами сырья (учитывая источник, технологию производства, цепь поставок и его использование в составе ГЛС). В отношении вспомогательных веществ, используемых в производстве ГЛС, в требованиях GMP также произошли существенные изменения. В современном представлении производителям ГЛС следует контролировать производителей и поставщиков вспомогательных веществ. Для этого нужно использовать подход, основанный на документированной оценке рисков, который описан в новом руководстве, включенном в 2016 году в часть III GMP [14]. В новых требованиях GMP отмечается, что закупке и контролю первичных и печатных упаковочных материалов необходимо уделить такое же внимание, как и исходному сырью.

Несмотря на то, что производители субстанций подвергаются указанным выше процедурам аудитов, оценки и утверждения, производитель ГЛС обя-

зан организовать и осуществлять входной контроль всего поступающего на предприятия сырья и материалов. В производстве могут использоваться только сырье и материалы, прошедшие такой контроль и получившие разрешение на использование в соответствии с существующей внутренней процедурой. По каждой субстанции следует оформлять отчеты о цепи поставок, которые позволяют обеспечить прослеживаемость такой цепи и предотвратить фальсификацию. В соответствии с современными требованиями GMP при проведении входного контроля необходимо обеспечивать идентификацию каждого тарного места с поступившим сырьем. Технически это можно проводить с использованием современных экспрессных неразрушающих методов контроля (например, спектроскопии в ближней инфракрасной области, рамановской спектроскопии [15]) или путем отбора проб из каждой емкости и проведения тестов идентификации для каждой из отдельных отобранных проб. Исключения из этого, предусмотренные приложением 8 GMP, заключаются в проведении аудита производителя субстанции и достижении на этой основе уверенности в соблюдении им требований GMP. Однако, если такое сырье используется для производства парентеральных ЛС, идентификацию содержимого каждого поступившего на предприятие тарного места все равно необходимо выполнять. Производитель ГЛС также может ослабить входной контроль, то есть не проводить весь объем испытаний, а опираться на данные, представленные в сертификатах качества на поступающее сырье. Возможность уменьшения производителем ГЛС объема входного контроля предусмотрена нынешней редакцией 5 главы GMP EC, однако следует отметить, что такое уменьшение испытаний и тестов при входном контроле сырья должно соответствовать содержанию регистрационного досье на ГЛС. При этом производитель ГЛС перед уменьшением объема входного контроля субстанции обязан предварительно провести аудит лаборатории предприятия – производителя АФС и убедиться в ее компетентности и соответствии требованиям GMP. Сделать это можно как самостоятельно, так и с привлечением внешних специалистов. При принятии результатов сертификата, сопровождающего поставленные серии АФС, следует также учитывать неизменность характеристик сырья при его транспортировании и хранении на всех этапах цепи поставок. Также принимают во внимание имеющийся опыт работы с данным поставщиком и результаты проведенного полного контроля поставленных ранее серий АФС. Для эффективного контроля качества сырья даже при уменьшенном объеме входных тестов и испытаний производитель ГЛС обязан проводить полный контроль качества этого сы-

рья с определенной периодичностью, основанной на оценке рисков.

Следует обратить внимание на новое по своему содержанию регуляторное требование, введенное в GMP EC в 2015 году. Это требование связано с тем, чтобы не допустить дефицита в медикаментозном обеспечении населения. Новое требование заключается в том, что производитель ГЛС обязан уведомлять держателя РУ, а тот, в свою очередь, уведомляет регуляторный орган о каких-либо ограничениях в производственных процессах, которые могут привести к нештатным ограничениям поставок ЛС в гражданский оборот.

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

В октябре 2014 года в требованиях 6 главы GMP EC «Контроль качества» произошел ряд изменений. При этом некоторые изменения (те, которые не требуют существенных ресурсов на их внедрение) кажутся нам незначительными, а ряд изменений, напротив, потребует от производителей проведения серьезных мероприятий для разработки и внедрения соответствующих процедур. Работа по реализации выполнения последних требований осложняется тем, что GMP, как правило, указывает, что должно быть сделано, но не как это выполнить. Поэтому мы попытаемся не только охарактеризовать наиболее существенные изменения в требованиях, но и обсудить сопутствующие документы, в которых можно найти методическую основу для облегчения внедрения новых требований.

К незначительным, по нашему мнению, изменениям относятся следующие:

- необходимо выявлять негативные тенденции в изменениях критических показателей качества ЛС, при котором используются статистические методы;
- план отбора репрезентативных проб для проведения испытаний должен быть статистически обоснованным и учитывать принципы управления рисками для качества;
- следует обеспечить корректную маркировку отобранных образцов, их защиту при доставке в лабораторию;
- степень и глубина контроля качества реактивов должна зависеть от уровня их влияния на результаты испытаний сырья, промежуточных продуктов или ГЛС;
- наряду с указанием даты приготовления лабораторных реактивов, растворов, стандартных образцов и питательных сред в их маркировке при необходимости следует указывать дату вскрытия первичной упаковки.

В части проведения микробиологических испытаний в текст главы 6 был введен ряд требований, которые, по нашему мнению, не представляют для производителя ЛС особых трудностей. По сути, эти требования содержались либо в условиях проведения фармакопейных испытаний, либо в действующих нормативных документах по организации и эксплуатации лабораторий микробиологического контроля. Добросовестный производитель в подавляющем большинстве их выполнял и до того, как они были в явном виде внесены в текст правил GMP.

Тем не менее перечислим такие новые для правил GMP требования, как:

- лабораторное оборудование не следует перемещать между зонами высокого риска (то есть между микробиологической лабораторией, а особенно – «заразной» ее зоной) и иными подразделениями;
- необходимо наличие отдельного инструментария для отбора проб веществ, которые являются источником высокого риска контаминации;
- следует располагать микробиологические лаборатории таким образом, чтобы свести к минимуму риск перекрестной контаминации;
- питательные среды должны готовиться в соответствии с требованиями их производителей, перед использованием питательных сред должны быть исследованы их характеристики (в первую очередь это касается ростовых свойств);
- сроки хранения питательных сред в процессе их использования должны быть установлены, научно обоснованы и задокументированы;
- использованные питательные среды и тест-штаммы должны подвергаться деkontаминации в соответствии с СОП и уничтожаться таким образом, чтобы предотвратить перекрестную контаминацию и гарантировать отсутствие остатков контаминантов. Убивочный автоклав следует располагать не в том помещении, в котором проводится стерилизация.

Более подробно требования к лабораториям микробиологического контроля (в том числе контроля стерильности) приведены в рекомендациях ВОЗ [16], которые также можно использовать как информационно-методический материал для усовершенствования работы таких лабораторий.

В современной редакции GMP EC подчеркивается важность использования именно фармакопейных стандартных образцов (СО) при контроле качества ЛС с применением конкретной монографии фармакопей. Исключение из этого, то есть использование вторичных СО (аттестованных с применением фармакопей-

ных СО в качестве первичных), возможно, только если это разрешено соответствующим уполномоченным органом и данное положение внесено в регистрационное досье. В случае использования вторичных, или рабочих, СО на предприятии должна иметься документально оформленная внутренняя процедура (например, СОП) по их аттестации, а сам ход их аттестации должен быть прослеживаемым. Отметим, что, с точки зрения инспекторов GMP, наличие и использование производителем ЛС в процессе контрольных операций надлежащих СО, а также прослеживаемость всех результатов аттестации вторичных СО является критически важным. Если данное требование лабораторией не соблюдается, то нет уверенности в достоверности и объективности результатов, полученных при контроле качества ЛС.

Наиболее важными, с нашей точки зрения, являются изменения в требованиях 6 главы GMP, связанные с верификацией и трансфером (переносом, передачей) аналитических методик. Это принципиально новые требования в сфере GMP, которые могут вызвать значительные затруднения для предприятий-производителей в процессе выполнения данных требований, особенно на первых порах их внедрения. Поэтому мы постарались дать достаточно развернутую характеристику указанным новым положениям GMP EC, в том числе с привлечением сопутствующих информационных источников.

В соответствии с изменениями в главе 6 GMP EC лаборатория, которая использует методику испытаний и не провела ее первоначальную валидацию (а это касается, в свою очередь, и фармакопейных методик), должна верифицировать пригодность этой методики. Если раньше в GMP содержалось требование о необходимости проведения валидации всех без исключения аналитических методик, то согласно требованиям GMP США компендиальные (фармакопейные) методики не должны быть валидированы, а требуют верификации, то есть подтверждения того, что данная методика применима в конкретных условиях для конкретного объекта анализа. Такие же положения в отношении проведения именно не валидации, а верификации фармакопейных методик содержатся в ряде фармакопей [17, 18]. В отличие от ревалидации процедура повторной верификации нормативными документами не требуется.

Таким образом, произошедшие изменения в отдельных положениях GMP в определенной мере гармонизируют требования GMP EC и инспекторов, входящих в PIC/S, с фармакопейными требованиями и практикой FDA США в части верификации фармакопейных методик.

По определению монографии USP <1226> верификация фармакопейной методики – это оценка того,

может ли эта методика использоваться по назначению в фактических условиях ее применения по отношению к определенной субстанции или ГЛС [17]. Согласно монографии Государственной фармакопеи Украины (ГФУ) 5.3.N.2 «Валидация аналитических методик и испытаний» верификация должна экспериментально подтвердить то, что данная лаборатория способна корректно воспроизвести фармакопейную методику или испытание (то есть для конкретного аналитического оборудования, для данных используемых реактивов, в данных условиях лабораторной среды, при выполнении анализа аналитиками данной лаборатории и т.п.) [17]. Успешно проведенная верификация предоставляет документальное подтверждение и уверенность в том, что фармакопейная методика действительно может использоваться в конкретной лаборатории для анализа конкретного ГЛС или субстанции. Верификация отличается от валидации аналитических методик тем, что проверяются не все, а отдельные валидационные характеристики. С одной стороны, это уменьшает объемы валидационных работ, с другой – требует от производителя ЛС определения того, какие именно валидационные характеристики являются наиболее значимыми, чтобы доказать пригодность методики. Требования к объему верификации должны учитывать наличие опыта у персонала, сложность методики, используемого оборудования и анализируемого объекта.

Для верификации методик предельного определения примесей USP <1226> рекомендует применять характеристики «специфичность» и «предел обнаружения» [17]. Если проводится количественный контроль примесей, то вместо характеристики «предел обнаружения» определяется предел количественного определения, к этим характеристикам следует добавлять также определение параметра «прецизионность». В указанной выше монографии ГФУ отмечается, что «для контроля качества готовых лекарственных средств фармакопейные методики могут использоваться только после подтверждения... метрологических характеристик методики (например, правильности, линейности или прецизионности методики)» [18]. К сожалению, Фармакопея США не содержит рекомендаций в отношении валидационных характеристик, которые целесообразно применять при проведении количественного определения. По мнению ряда ведущих специалистов, такими характеристиками могут быть «специфичность», «линейность» и «прецизионность» [19]. Отметим, что вопрос перечня необходимых валидационных характеристик, которые исследуются при количественном определении, нуждается в дальнейшей методической проработке.

Проведение верификации для базовых фармакопейных методов не считается необходимым. К та-

ким методам относятся, например, «Потеря в массе при высушивании», «Общая зола», «Кислотное число», простые инструментальные методы и тому подобное. Для того чтобы выяснить, какие методы считаются простыми и какие методики, основанные на этих методах, не требуют верификации, целесообразно обратиться к монографии USP <1058> [20]. Согласно приведенной в этой монографии классификации аналитического оборудования по группам сложности, к простым методам можно отнести оборудование, которое входит в группы А (вспомогательное лабораторное оборудование, такое как магнитные мешалки, центрифуги, ультразвуковые бани и проч.) и В (термометры, рН-метры, рефрактометры и проч.). Верификация фармакопейных методик планируется, проводится и документируется аналогично тому, как это делается при валидации аналитических методик. Для проведения верификации необходимо обеспечить наличие компетентного персонала, соответствующего оборудования, инфраструктуры, реактивов, стандартных образцов и иных составляющих для проведения испытания. Работы по верификации проводятся таким же порядком в отношении планирования и документального оформления, как и иные работы в сфере квалификации и валидации. В случае, если предварительно установленные критерии приемлемости не выполняются и методика не пригодна для анализа данного объекта в конкретной лаборатории, требуется разработка иной методики (то есть не фармакопейной или после существенной модификации) и затем уже ее полная валидация.

Другим принципиально новым требованием GMP является необходимость проведения трансфера аналитических методик. Это положение является логичным распространением требований GMP на все процедуры в сфере производства, которые могут влиять на качество, эффективность и безопасность ЛС. Согласно приведенной в дополнении 2 к документу ICH Q10 [6] схеме модели фармацевтической системы качества, область GMP охватывает трансфер технологии производства препаратов. Это соответствует положениям ФСК о том, что свойства ЛС, заложенные на этапе разработки согласно требованиям ICH Q8 [21], должны неизменно воспроизводиться на этапе промышленного полномасштабного производства. Однако на сегодняшний момент в тексте правил GMP не существует нормативных оснований для проверки инспекторами работ, производимых в части трансфера технологий. Тем не менее мы считаем, что регуляторные требования в сфере GMP должны покрывать вопросы трансфера технологий и изменение требований GMP в данном направлении следует ожидать в недалеком будущем. Первый шаг к установлению таких требований сделан уже сейчас, ведь, по сути, аналитические методики – это инстру-

мент (поддерживающий процесс), сопровождающий основной процесс – трансфер технологий.

Трансфер аналитических методик (TAP) – документированная процедура, которая делает правомочной принимающую лабораторию (receiving laboratory, RL) применять методику, созданную в другой лаборатории, и которая, соответственно, передает эту методику (transferring laboratory, TL). Речь в рамках трансфера может идти о двух лабораториях, либо подразделениях, либо организациях. То есть о месте (например, лаборатории), где методика была разработана, и месте, где она внедряется для ее текущего, то есть рутинного, использования по своему назначению.

Организация, передающая методику, должна удостовериться, что в принимающей лаборатории есть все условия для использования методики по назначению. TAP подтверждает соответствующий уровень навыков RL относительно указанной методики, а также возможность выполнять в этой лаборатории методику, которая передается, в соответствии с ее предназначением. Согласно требованиям GMP передаваемая методика должна быть полностью провалидована в TL до проведения самого трансфера. В главе 6 GMP приводится минимальное содержание протокола TAP и отмечается, что отклонения от протокола должны быть зафиксированы и расследованы до завершения процесса трансфера.

Протокол трансфера методики должен содержать как минимум следующее:

- перечень выполняемых испытаний и методик, подлежащих передаче;
- дополнительные требования к обучению персонала;
- указание стандартов и образцов для испытаний;
- любые специальные условия транспортировки и хранения образцов;
- критерии приемлемости, которые должны быть основаны на текущих валидационных исследованиях и связаны с установленными требованиями.

В отчете о трансфере должны указываться сравнительные результаты процесса и при необходимости области, требующие дальнейшей повторной валидации методики. Более подробно техническая сторона процедуры TAP описана в монографии USP <1224> [22], которая предусматривает один из следующих вариантов проведения TAP:

- 1) сравнительные испытания однородных образцов одних и тех же серий ЛС или специально изготовленных модельных образцов в двух лабораториях (передающей и принимающей);

- 2) совместное проведение валидации методики двумя или более лабораториями;
- 3) полная или частичная валидация методики в RL;
- 4) обоснованное решение не проводить TAP.

Объем работ, связанных с трансфером методики, должен быть основан на анализе рисков, при этом принимается во внимание опыт и знания принимающей лаборатории, сложность продукции и самой методики.

Указанная монография USP содержит рекомендации по организационным мероприятиям, способствующим успешному трансферу. Среди таких мероприятий: проведение тренинга в RL сотрудниками TL; предыдущая (до проведения официального трансфера) апробация методики в TL; предоставление RL подробной методики, стандартных образцов, отчетов о валидации, оказание помощи при трансфере; обеспечение RL квалифицированным персоналом, средствами измерения, прошедшими квалификацию, другими необходимыми ресурсами. При всей полезности информации указанная монография не содержит рекомендаций, например, в отношении количества образцов (она может быть разной для разных типов методик) и статистически обоснованных требований успешности трансфера. Некоторые рекомендации по этому поводу содержатся в техническом докладе ВОЗ по трансферу технологий, где обсуждается также TAP [23]. В документе рассматривается самый распространенный вариант осуществления трансфера сравнительные испытания однородных образцов в двух лабораториях – TL и RL. Даются рекомендации по количеству испытываемых образцов и проводимых параллельных определений для методик различного предназначения, приводятся возможные критерии приемлемости. Так, например, для трансфера методики количественного определения с участием двух лабораторий рекомендуется, чтобы были проанализированы не менее 18 образцов в каждой лаборатории (3 параллельных образца двумя аналитиками в трех повторностях). В качестве критериев приемлемости рекомендуется использовать как прямые методы (сравнение средних результатов и дисперсий), так и статистические, основанные на t-критерии. Однако приведенные критерии требуют более детальной проработки и обоснования на основе фармакопейных подходов к статистической обработке результатов, полученных при использовании разных методик. Несколько иной подход к трансферу, основанный на анализе пяти образцов в TL и RL и сопоставлении полученных результатов, описан в монографии [24].

Работы по трансферу методик планируются, регистрируются и оформляются в виде отчетов в таком же порядке, как и работы по проведению валидации.

ПРЕТЕНЗИИ, ДЕФЕКТЫ КАЧЕСТВА И ОТЗЫВЫ ПРОДУКЦИИ

В главе 8 GMP ЕС, которая 1 марта 2015 года была введена в действие в новой редакции, существенно изменилось не только название (добавилось «дефекты качества»), но и содержание. Суть основных изменений в этой главе заключается в том, что при расследовании претензий и дефектов качества, а также принятии соответствующих решений по отзыву продукции необходимо применять принципы управления рисками для качества, чтобы исключить или минимизировать ущерб для пациента. Эти же принципы следует применять при выявлении причин рекламаций, а также при осуществлении корректирующих или предупреждающих мероприятий. Особое внимание обращается на степень дефекта качества и уровень его опасности для пациента. Вводятся дополнительные обязательства по информированию уполномоченных органов о претензиях, дефектах качества и отзывах ЛС.

В соответствии с новой редакцией главы 8 GMP ЕС процедура рассмотрения претензий и дефектов качества должна включать:

- описание потенциального дефекта качества;
- определение значимости (то есть класса) дефекта (при этом возможна проверка контрольных и/или архивных образцов ЛС, а также обзор документации по производству, сертификации или дистрибуции серии);
- запрос образца или его возврат от заявителя, при необходимости – оценка этого образца;
- оценку риска(ов), который представляет дефект качества, в зависимости от серьезности и значимости этого дефекта;
- процесс принятия решений по снижению риска в сети дистрибуции посредством отзыва серии или всей продукции и другие действия;
- оценку воздействия отзыва на доступность ЛС на рынке;
- внутренние и внешние коммуникации;
- выявление основной причины (основных причин) дефекта (если истинная причина не может быть выявлена, то определяют наиболее вероятную причину);
- определение соответствующих корректирующих и предупреждающих действий (CAPA), оценка их эффективности.

Как видно из приведенного алгоритма действий, одним из основных этапов является установление значимости дефекта. Требования GMP в явном виде такой классификации не содержат, поэтому нам необходимо

обратиться к сопутствующим документам, чтобы понять возможную интерпретацию появляющихся новых требований.

В документах ЕС и PIC/S [25, 26] существует градация возможных дефектов ЛС. Введенная система градации (классы I, II, III) дефектов ЛС предполагает, что чем дефект опаснее для человека, тем более интенсивные и срочные меры реагирования предпринимаются, включая отзыв дефектного ЛС из обращения. В соответствии с такой системой под дефектом I класса понимают дефект, в результате которого ЛС может привести к смерти пациента или к тяжелым последствиям для его здоровья. К такого рода дефектам в соответствии с международными нормами относятся:

- неправильная маркировка ЛС в отношении его названия;
- неправильное указание дозировки, что может привести к серьезным медицинским последствиям;
- отсутствие стерильности инъекционных или офтальмологических ЛС;
- наличие в одной упаковке разных лекарственных препаратов;
- химическая контаминация с серьезными медицинскими последствиями;
- один из активных ингредиентов в многокомпонентном лекарственном средстве иной, чем должен быть, что может иметь серьезные медицинские последствия.

Дефекты ЛС II класса могут повлечь за собой надлежащее лечение, или вызвать развитие заболевания, но это те дефекты, которые не относятся к I классу. Среди таких дефектов следующие:

- ошибки в маркировке (например, неправильный или отсутствующий текст или рисунок);
- недостаточность информации или ошибки в сведениях, содержащихся в листке-вкладыше или инструкции по медицинскому применению;
- микробиологическая контаминация нестерильных ЛС с возможными серьезными медицинскими последствиями;
- химическая, физическая контаминация (содержание примесей, перекрестная контаминация, загрязнение посторонними частицами);
- перепутывание вторичной упаковки;
- несоответствие спецификациям (например, количественное определение, объем или масса содержимого, проблемы со стабильностью);

- негерметичность первичной упаковки препаратов (таких как цитостатики, сильнодействующие препараты, лекарственных средства, которые должны быть защищены от детей), что может вызвать серьезные медицинские последствия.

К наименее опасным относятся дефекты III класса, которые не могут причинить значительного вреда здоровью. Среди таких дефектов:

- негерметичность первичной упаковки нестерильных ЛС;
- незначительные отклонения либо ошибки в маркировке (несоответствие размера шрифта, изменение внешнего вида упаковки и проч.); международные нормы к этому же классу относят такие дефекты, как ненанесение либо ошибки в нанесении номера серии и срока годности ЛС;
- несоответствие методов контроля качества ЛС требованиям фармакопеи или спецификаций (разделы «Упаковка», «Маркировка» и проч.).

Приведенная выше классификация необходима для того, чтобы производитель (а в соответствующих случаях и регуляторный орган) мог срочно сообщить об обнаруженном дефекте и предпринять необходимые действия по отзыву продукции. При этом дефект I класса предполагает быстрое уведомление о нем в течение 1 суток следующего круга субъектов: держателя регистрационного удостоверения, территориальные органы госконтроля, субъектов хозяйствования в сфере обращения лекарственных средств, уполномоченные органы Европейского союза, членов PIC/S, импортеров, в страны которых могла попасть серия недоброкачественного ЛС. Срочное уведомление рассылается письмами, электронной почтой, публикуется в средствах массовой информации. В случае дефекта II класса уведомление о нем рассылается также в течение 24 ч и также может включать предписание о запрещении обращения и о срочном отзыве недоброкачественной продукции. Дефекты III класса не влекут за собой необходимости срочных уведомлений, решение о запрещении обращения таких ЛС и об их изъятии путем возврата производителю принимается в текущем режиме.

Исходя из вышеизложенного, система работы с претензиями (рекламациями) предприятия – производителя ЛС также должна учитывать приведенную классификацию дефектов.

Процедура работы с рекламациями неразрывно связана с процедурой организации и проведения отзыва продукции, наличие которой является одним из обязательных требований в рамках GMP.

Если в процессе рассмотрения претензии (рекламации) выясняется, что в обращение действительно попала некачественная продукция, то необходимо

произвести отзыв такой продукции из обращения. Решение об этом может принять сам производитель, либо отзыв может проводиться во исполнение предписания уполномоченных органов. Система организации и проведения отзыва продукции должна предусматривать осуществление отзыва оперативно и в любое (как в рабочее, так и в нерабочее) время. Это требование обусловлено тем, что при обнаружении дефектов класса I и II необходимо как можно быстрее отозвать всю недоброкачественную продукцию, причем не только у оптовых покупателей и аптек, но и из больниц и у отдельных пациентов.

Порядок отзыва продукции должен быть описан в утвержденной предприятием процедуре. Должен быть определен работник, ответственный за своевременный отзыв продукции с рынка, имеющий право привлекать необходимый персонал. Этот работник должен быть независим от подразделений реализации и маркетинга, ему должна быть доступна информация об организациях оптовой торговли и прямых заказчиках (адреса, номера телефонов/факсов в рабочее и в нерабочее время, номера серий и объемы поставок), включая экспортные поставки. При высокой опасности дефектов качества в целях защиты здоровья населения может быть необходимо начать операции по отзыву еще до установления истинной причины и всей значимости дефекта качества, а также до информирования уполномоченных органов.

О процессе отзыва должно быть проинформировано уполномоченное лицо, если оно лично не организывает эту процедуру, а также уполномоченные органы в сфере обращения ЛС. Если недоброкачественная серия ЛС была экспортирована, то компетентные органы всех стран, куда могла быть направлена эта продукция, должны быть немедленно проинформированы о принятии решения об отзыве серии в связи с подозрением или обнаружением несоответствия ее качества.

Отозванную продукцию следует промаркировать и хранить отдельно в безопасной зоне вплоть до принятия решения о ее дальнейшем использовании или уничтожении. Окончательный отчет об отзыве должен содержать материальный баланс между количеством поставленной и возвращенной продукции. В рамках фармацевтической системы качества производителя должна регулярно анализироваться эффективность мероприятий по отзыву продукции.

В новой, 2015 года, редакции главы 8 GMP отзывы воспринимаются как средство уменьшения рисков для пациента. Однако бывают случаи, когда отсутствие препарата на рынке негативно повлияет на его доступность. Чтобы этого не произошло, производителю следует оценить, насколько дефект значим и какой риск будет большим – от создания дефицита препарата в системе здравоохранения или неизъятия серии ЛС с

незначительным дефектом из обращения. Если после консультаций с уполномоченным органом принимается второе решение, то в качестве средства для снижения риска может использоваться выпуск предупредительных сообщений для медицинских работников в отношении использования ими потенциально дефектной серии. Однако такие действия следует рассматривать в индивидуальном порядке и в обязательном порядке согласовывать с уполномоченными органами. Также необходимо информирование производителем владельца регистрационного удостоверения (если это иное лицо) и всех уполномоченных органов исполнительной власти, если дефект качества может привести к отзыву или ограничению поставок продукции.

ПРИЛОЖЕНИЕ 15. КВАЛИФИКАЦИЯ И ВАЛИДАЦИЯ

Новая редакция приложения 15 GMP EC «Qualification and Validation» вступила в силу 1 октября прошлого года. Одновременно с этим была изменена редакция приложения 15 GMP PIC/S [2], что свидетельствует об одновременном распространении новых требований на территории, которые значительно шире, чем Европейский союз, поскольку в PIC/S в настоящее время входят 48 регуляторных органов из стран, находящихся на 5 континентах Земли. Основными причинами разработки и внедрения новой редакции приложения 15 является то, что:

- предыдущая версия была принята в 2001 году; с тех пор произошли значительные изменения в сфере производства и регуляторной среде;
- необходимо было учесть изменения в других частях и главах GMP; в приложении 11 «Компьютеризованные системы», а также содержание документов ICH Q8, Q9, Q10 и Q11.

Принципиальным изменением в регуляторных требованиях к квалификации и валидации является то, что они должны охватывать уже все стадии жизненного цикла продукта и процесса. Такая деятельность должна проводиться от начальной разработки через стадию трансфера технологий к промышленному производству (или эксплуатации, если речь идет о технических средствах), вплоть до завершения такого выпуска ЛС на предприятии. Этот принцип применим к помещениям, оборудованию, инженерным системам обеспечения и технологическим процессам. В общих требованиях к организации и проведению работ по квалификации и валидации отмечается, что необходимо применять подход, основанный на управлении рисками для качества. Для определения области проведения и объема работ должна проводиться оценка рисков по объектам квалификации или валидации. Чрезвычайно важной регуляторной новацией является то, что ретроспективная валидация больше не счи-

тается приемлемым подходом. В качестве возможных этапов квалификации технических средств рассматриваются не только общепотребительные DQ, IQ, OQ, PQ, но и спецификация требований пользователя (User requirements specification, URS), а также приемочные испытания у производителя и/или получателя оборудования: так называемые «Factory acceptance testing» (FAT) и «Site acceptance testing» (SAT) соответственно.

При определении основных характеристик технических средств на этапе URS закладываются основные элементы качества, риски GMP сводятся до приемлемого уровня. Спецификация требований пользователя является ориентиром при проведении всех работ по квалификации и валидации.

Модель организации и проведения квалификационных работ, фактически предлагаемая новой редакцией приложения 15, основывается на документах Международного общества фармацевтического инжиниринга ISPE [27]. Это так называемая V-образная (от латинской буквы «V», которую напоминает вид рисунка) схема проведения работ по квалификации. Однако в зависимости от объекта квалификации приведенный набор этапов квалификации может изменяться. Допускается также совмещение различных этапов квалификации (например, IQ и OQ) в одну стадию.

В новой редакции приложения 15 уделяется внимание проведению повторной квалификации (реквалификации) технических средств, оборудования и систем обеспечения. Периодичность проведения реквалификации должна быть обоснована.

Наиболее существенные изменения произошли в части организации и проведения работ по валидации технологических процессов. Эти изменения отражают достижения научно-технического прогресса и инновационную модель развития фармацевтической промышленности. При характеристике видов проведения валидации отмечается, что приемлемой является перспективная валидация. Проводить работы в виде сопутствующей валидации (ретроспективная валидация уже вообще неприемлема) разрешается в исключительных случаях, если существует однозначное преимущество пользы по сравнению с риском для пациента. Решение производителя о проведении сопутствующей валидации должно быть обоснованным, задокументированным и утвержденным уполномоченным на это персоналом. В качестве возможных подходов к осуществлению валидации процесса рассматриваются:

- традиционный – производство и оценка ряда (но не менее трех) последовательных серий ЛС при обычных условиях, обоснование производителем количества отобранных серий и образцов с применением принципов QRM для обеспечения достаточного количества данных для оценки вариабельности и тенденций;

- постоянная верификация процесса (continuous process verification) как альтернатива традиционному подходу (применим к ЛС, разработанным по принципу «качество путем разработки» [21]); должна быть обоснована и регулярно оценена стратегия контроля, а в качестве инструментов реализации этого подхода рекомендуется применять процессно-аналитическую технологию и мультивариантный статистический контроль процесса;
- комбинированный (гибридный) – комбинация традиционного подхода и постоянной верификации процесса (применяется, если есть понимание и исчерпывающая информация о препарате и процессе, полученная на основании опыта производства и данных по производству предыдущих серий).

Отметим, что несколько ранее подобные подходы к валидации процесса производства были описаны в документах FDA [28] и EMA [29]. Независимо от подхода к валидации, который выбирает производитель, новым обязательным требованием является текущая верификация процесса в течение всего жизненного цикла препарата. Целью текущей верификации процесса является подтверждение выводов о допустимой вариабельности и приемлемых возможностях данного процесса, предоставление гарантии его контролируемого состояния. При указанной деятельности следует использовать инструменты статистического анализа. Вся деятельность по текущей верификации процесса планируется, протоколируется и оформляется в виде отчетов.

Кроме вышеупомянутых сверхважных изменений новые регуляторные требования предъявляются к верификации транспортировки. Маршруты доставки ЛС должны быть определены, для верификации транспортировки ЛС следует уделять внимание влиянию сезонных факторов. Для рассмотрения влияния возможных нештатных ситуаций при транспортировке ЛС следует провести оценку рисков. Очень серьезной регуляторной новацией является необходимость непрерывного мониторинга и регистрации всех климатических условий окружающей среды, которые могут повлиять на ЛС при транспортировке.

Определенное внимание уделяется валидации упаковки исходя из того, что параметры работы оборудования могут иметь существенное влияние на сохранность ЛС, особенно это важно в отношении первичной упаковки. Отмечается, что оборудование для упаковки готовых ЛС и нерасфасованной продукции в первичную и вторичную упаковку должно пройти квалификацию, при этом последняя должна охватывать максимальный диапазон рабочих параметров.

Впервые в нормативной практике в сфере GMP уделяется также внимание валидации микробиологических методик (ранее условия проведения этих испытаний содержались исключительно в фармакопеях).

В рамках последних изменений в требованиях GMP по предупреждению перекрестной контаминации особое значение приобретает валидация очистки. Новые требования по данному вопросу заключаются в том, что при обосновании допустимых остаточных количеств препаратов следует использовать критерий, основанный на токсикологической оценке ЛС, производимых по совмещенному принципу. Для проведения такой оценки следует пользоваться новым руководством [12].

Нами было проведено теоретическое сопоставление и практическая апробация строгости нового и существующих критериев очистки и показано, что в подавляющем большинстве случаев критерий, основанный на токсикологической оценке, является менее строгим, чем существовавшие ранее [30]. Новый критерий есть смысл использовать для нормирования пределов примесей лишь при производстве высокотоксичных ЛС по совмещенной схеме с низкотоксичными, что противоречит регуляторным требованиям. Тем не менее мы рекомендуем производителям провести расчет с использованием нового, а также традиционно применяемых критериев и выбрать для текущего режима производства наиболее строгий из полученных пределов.

Проведенный анализ свидетельствует о том, что изменения в требованиях надлежащей производственной практики, касающихся квалификации и валидации, чрезвычайно важны, а их имплементация требует значительных усилий предприятий – производителей ЛС, возможно, с привлечением внешних специалистов.

ПРИЛОЖЕНИЕ 16. ПОДТВЕРЖДЕНИЕ УПОЛНОМОЧЕННЫМ ЛИЦОМ СООТВЕТСТВИЯ СЕРИИ ПРОДУКЦИИ С ЦЕЛЬЮ ЕЕ ВЫПУСКА

Сложность характеристики приложения 16 GMP и изменений к нему состоит в том, что в нем содержится ряд правовых норм, специфических именно для законодательства ЕС и нехарактерных для законодательства других стран. В частности, это касается требований к импорту ЛС, когда импортер в ЕС фактически приравнен по своему лицензионному статусу к производителю ЛС. Кроме этого, субъекты, с которыми взаимодействуют уполномоченные лица [это могут быть иные уполномоченные лица (УЛ), предприятия-производители, дистрибьюторы и проч.], поделены на три

категории в зависимости от места их расположения. Масштаб и глубина контрольных мероприятий при этом зависят от того, находится ли субъект внутри ЕС, либо в странах, с которыми ЕС заключил соглашения о взаимном признании, или в иных третьих странах (в последнем случае глубина контроля ЛС наибольшая). Основные требования наличия у предприятия УЛ и его обязанностей по посерийному подтверждению соответствия ЛС и выпуску их в реализацию изложены во второй главе GMP. Приложение 16 характеризует подробно все шаги процедуры, описывает действия УЛ и его взаимодействие с другими субъектами процесса с опорой на законодательные нормы ЕС и содержит еще ряд других положений. Учитывая такую ситуацию, правила GMP, принятые в рамках PIC/S [2], полностью гармонизированы с GMP ЕС, исключая приложение 16 (оно фигурирует как «пустое», имеющее только название, но с отсутствующим содержанием). В Украине, где начиная с 2001 года правила GMP переиздавались 9 раз с целью поддержания их в актуальном состоянии по отношению к GMP ЕС, статус приложения 16 до 2016 года был рекомендательным [31], при том что надлежащая производственная практика стала здесь обязательным лицензионным требованием начиная с 2009 года. Именно потому, что вышеуказанные нормы ЕС противоречат действующим в РФ нормативным правовым актам, в приложении 16 российских правил GMP [5] отсутствуют подразделы 6 и 7 GMP ЕС (соответственно смещена нумерация подразделов). Такое отклонение не является ошибкой, а вызвано вышеуказанными объективными причинами (один из авторов настоящего обзора непосредственно участвовал в подготовке проекта текстов как российских, так и украинских правил GMP и достаточно глубоко проработал данный вопрос).

Несмотря на вышеуказанные трудности, охарактеризуем изменения, которые совсем недавно произошли в указанном приложении GMP ЕС. Новая версия приложения 16 GMP ЕС вступила в действие 15 апреля 2016 года. Принятые изменения отражают глобализацию цепи поставок ЛС и внедрение новой стратегии контроля качества. В новую редакцию приложения внедрены ряд положений триады документов ICH Q8, Q9 и Q10, а также подходы к их интерпретации регуляторными органами.

Новая редакция приложения распространяется не только на промышленно выпускаемые ЛС, но и на препараты для клинических исследований.

В общих требованиях отмечается, что окончательную ответственность за безопасность, качество и эффективность ГЛС в течение всего его жизненного цикла несет держатель регистрационного удостоверения. При этом УЛ несет ответственность за обеспечение того, что каждая отдельная серия была произведена и проверена в соответствии с действующим законода-

тельством, требованиями регистрационного досье и надлежащей производственной практики.

В новой редакции дано более четкое представление этапов процесса выпуска серии ЛС, которые включают:

- 1) проверку производства и проведение испытаний серии в соответствии с установленными процедурами;
- 2) подтверждение УЛ соответствия серии готовой продукции, означающие, что серия произведена с соблюдением требований GMP и соответствует требованиям регистрационного досье (этот этап является выпуском серии по характеристике качества);
- 3) передачу в товарный запас и/или экспорт серии готовой продукции с учетом выполненного предыдущего этапа.

Важной частью приложения являются специальные требования к УЛ. Отмечается, что УЛ, участвующее в подтверждении соответствия серии, должно иметь детальные знания о стадиях производства, за которые оно берет на себя ответственность. УЛ должно иметь свидетельство своего постоянного обучения, касающегося выпускаемого вида продукции, производственных процессов, технических достижений и изменений в требованиях GMP.

При контрактном производстве порядок взаимодействия УЛ предприятия, осуществляющего конечный выпуск, с УЛ контрактного производителя остается практически неизменным. Некоторые требования в этой сфере сформулированы более четко. От УЛ контрактной площадки требуется подтверждение того, что проведенные операции соответствовали требованиям GMP и условиям договора с указанием конкретной сферы ответственности исполнителя (ранее в GMP существовала норма о том, что УЛ лишь может, а сейчас – обязано давать указанное подтверждение). Если УЛ выдает подтверждение соответствия требованиям регистрационного досье, то это УЛ должно иметь доступ к необходимым положениям этого регистрационного досье.

Особое внимание в новой редакции приложения уделяется отбору образцов на производственной площадке предприятия-экспортера, которое находится в третьих странах. Отмечается, что отбор образцов должен проводиться на основе методологии управления рисками для качества. В приложении подробно описаны аспекты, которые должны учитываться при отборе образцов в третьих странах. Однако, как отмечалось выше, эти процедуры являются специфическими именно для законодательства ЕС, поэтому мы считаем нецелесообразным давать подробную их характеристику в настоящем обзоре.

В рамках проведения УЛ подтверждения соответствия и выпуска серии этот руководитель полагается на эффективную фармацевтическую систему качества. Ряд полномочий УЛ может быть делегирован специально обученному персоналу. Отмечается, что УЛ несет ответственность за выполнение следующих требований:

- 1) вся деятельность по производству и испытаниям ЛС проводится в соответствии с требованиями GMP;
- 2) вся цепочка поставок АФС и ГЛС до стадии подтверждения соответствия документирована и доступна для УЛ (включая производственные площадки по производству АФС и упаковочных материалов для ЛС и любых других критичных материалов);
- 3) были проведены аудиты всех производственных площадок, участвующих в производстве и испытаниях ЛС и АФС, отчеты об аудитах доступны для УЛ;
- 4) все места производства, контроля качества и сертификации соответствуют условиям регистрационного досье в данной стране;
- 5) вся деятельность по производству и контролю качества согласуется с описанной в регистрационном досье;
- 6) источник поставок и спецификации на исходное сырье и упаковочные материалы, используемые в серии ГЛС, соответствуют регистрационному досье; в наличии системы управления качеством поставщика, что обеспечивает поставку материалов только необходимого качества;
- 7) АФС были произведены в соответствии с требованиями GMP, а их дистрибуция осуществлялась согласно требованиям GDP для АФС;
- 8) импорт АФС, используемых в производстве ГЛС, соответствует законодательным положениям страны-импортера;
- 9) вспомогательные вещества, используемые в производстве ГЛС, произведены в соответствии с определенными (применимыми к данному производству) требованиями GMP;
- 10) статус всех материалов, используемых в производстве серии, соответствует условиям регистрационного досье в отношении губчатой энцефалопатии животных (если такое требование применимо);
- 11) все записи являются полными и одобрены соответствующим персоналом, в процессе производства были выполнены все необходимые роли и проверки;
- 12) все производственные процессы и процедуры контроля качества остаются в валидированном состоянии, персонал соответственно обучен и квалифицирован;
- 13) данные по испытаниям ГЛС соответствуют спецификации готового продукта, описанной в регистрационном досье, или программе выпуска в реальном времени (если это разрешено);
- 14) любые постмаркетинговые обязательства, касающиеся производства или испытания продукции, были выполнены; данные продолжающегося изучения стабильности продолжают подтверждать требования спецификации;
- 15) было оценено влияние любого изменения в производстве продукции или процедурах испытаний и завершены любые дополнительные проверки и испытания;
- 16) все исследования, относящиеся к выпускаемой серии (в том числе оценка трендов и выходов за границы спецификации) были завершены в такой степени, чтобы сделать вывод о соответствии серии спецификации;
- 17) любые имеющиеся претензии, расследования или отзывы не ставят под сомнение возможность подтверждения соответствия серии;
- 18) в наличии необходимые технические соглашения;
- 19) выполняется запланированная программа самоинспекций;
- 20) в наличии необходимые механизмы дистрибуции и доставки ЛС;
- 21) предприняты меры по обеспечению безопасности упаковки (если таковые требуются нормативными правовыми актами).

Всю деятельность по подтверждению соответствия и выпуску серии УЛ должно регистрировать в реестре или подобном документе, предназначенном для этого. Записи должны подтвердить, что каждая серия соответствует требованиям нормативных правовых актов. Записи должны делаться своевременно и должны быть доступны уполномоченному органу в течение периода, указанного в нормативных требованиях, но не менее пяти лет.

Новая редакция приложения 16 GMP ЕС уделяет особое внимание вопросам оценки УЛ результатов аудитов, проводимых в рамках привлечения к такой деятельности сторонней организации по договору. Выбор аудиторов и контроль за их деятельностью проводится в соответствии с требованиями главы 7 правил GMP. Отмечается, что такие аудиторские отчеты должны содержать всю необходимую информацию об объекте аудита и утверждаться УЛ.

Одним из важнейших аспектов подтверждения соответствия и выпуска серии является оценка отклонений. Такие отклонения могут затрагивать как технологический процесс, так и процедуры контроля качества ЛС. Новая редакция рассматриваемого приложения оговаривает условия, при которых допущенное отклонение не будет препятствовать выпуску серии в гражданский оборот. Первым из таких условий является безусловное соответствие данной серии спецификации (ФСП, аналитической нормативной документации или иной документации по контролю качества), установленной при государственной регистрации ЛС. Допущенное незапланированное отклонение должно быть тщательно расследовано, его первопричина должна быть установлена и устранена.

Влияние отклонения в технологическом процессе или процедурах контроля качества должно быть оценено в соответствии с процессом управления рисками для качества.

Этот процесс в данном случае должен включать в себя следующее:

- 1) оценку потенциального воздействия отклонения на качество, эффективность и безопасность данной серии (серий) и вывод о том, что влияние на указанные факторы незначительно;
- 2) рассмотрение вопроса о включении данной серии (серий) в программу текущего испытания стабильности;
- 3) в случае биологических ЛС особое внимание следует уделить тому, что любые отклонения от утвержденного процесса могут иметь неблагоприятное влияние на безопасность и эффективность.

В заключении приложения уделяется внимание финальной процедуре выпуска серии в обращение. Отмечается, что такой посерийный выпуск возможен лишь после подтверждения УЛ соответствия данных серий. До такого подтверждения серия должна оставаться на месте производства или доставляться в статусе «карантин» на другую площадку, которая имеет соответствующее разрешение регуляторного органа. Должно быть гарантировано, что серии, не получившие разрешение на выпуск, не передаются в товарный запас. Такими мерами могут быть физическое разделение продукции и соответствующая маркировка или электронные средства контроля с использованием валидированных компьютеризированных систем.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регуляторные требования в сфере промышленного производства лекарственных средств постоянно повышаются, что находит свое отражение в правилах надлежащей производственной практики.

Наличие гармонизированной нормативной базы в сфере фармацевтического производства необходимо для дальнейшего развития фармацевтической промышленности, расширения географии экспорта.

В данном обзоре дана характеристика и проведен анализ изменений в требованиях отдельных глав и приложений GMP, которые произошли со времени принятия в 2013 году российских правил надлежащей производственной практики. Для содействия интерпретации и внедрению этих новаций как в практику предприятий-производителей, так и – после утверждения обновленной нормативной базы – в работу регуляторных органов был также проведен анализ сопутствующих информационных источников. В обзоре представлен ряд рекомендаций в отношении приоритетов и точек приложения усилий по внедрению рассмотренных изменений.

ЛИТЕРАТУРА

1. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4. Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. URL: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm (дата обращения 03.06.2016).
2. Guide to good manufacturing practice for medicinal products. PIC/S GMP Guide. PE 009-12. URL: <http://www.picscheme.org/publication.php> (дата обращения 05.06.2016).
3. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза (проект от 06.05.2015 г.). URL: <http://www.eurasiancommission.org/ru/nae/news/Pages/07-05-2015-2.aspx> (дата обращения 25.06.2016).
4. Ю.В. Подпружников, А.А. Ишмухаметов, А.С. Немченко и др. Хрестоматия фармацевтического качества / Под ред. А.А. Ишмухаметова. – М.: ПЕМЕДИУМ. 2015. 432 с.
5. Правила надлежащей производственной практики. Утверждены приказом Министерства промышленности и торговли РФ от 14 июня 2013 г. № 916 (с изменениями).
6. Q10: Pharmaceutical Quality System. URL: <http://www.ich.org/> (дата обращения 05.06.2016).
7. Quality Management Systems. Requirements: ISO 9001:2015. URL: <http://www.iso.org> (дата обращения 04.06.2016).
8. Pharmaceutical Quality for the 21st Century A Risk-Based Approach Progress Report. Department of Health and Human Services U.S. Food and Drug

- Administration, May 2007. URL: <http://www.fda.gov/> (дата обращения 07.06.2016).
9. Положение о лицензировании производства лекарственных средств. Утверждено постановлением Правительства РФ № 686 от 06 июля 2012 (в ред. от 15.04.2013).
 10. Code of Federal Regulations Title 21 – Food and Drugs. Chapter I – Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Subchapter C – Drugs: general. PART 211 – Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals. Subpart C – Buildings and Facilities Sec. 211.42 Design and construction features. URL: <https://www.access-data.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=211.42> (дата обращения 05.06.2016).
 11. FDA Guidance for Industry «Non-Penicillin Beta-Lactam Drugs: A CGMP Framework for Preventing Cross-Contamination». April 2013. URL: <http://www.fda.gov/> (дата обращения 05.06.2016).
 12. Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012. European Medicines Agency
 13. Q9: Quality risk management. URL: <http://www.ich.org/> (дата обращения 25.01.2016).
 14. Guidelines of 19 March 2015 on the formalised risk assessment for ascertaining the appropriate good manufacturing practice for excipients of medicinal products for human use (Text with EEA relevance) (2015/C 95/02) // Official Journal of the European Union. 21.3.2015.
 15. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд.: в 3-х т. Т. 1 – М.: ФЭМБ, 2015. 1470 с. URL: <http://femb.ru/feml> (дата обращения 21.06.2016).
 16. WHO good practices for pharmaceutical microbiology laboratories, Annex 2. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011. URL: <http://apps.who.int/> (дата обращения 05.06.2016).
 17. <1226> General Information / Verification of Compendial Procedures // The United States Pharmacopeia. USP 37. – Rockville: The United States Pharmacopeial Convention.
 18. <5.3.N.2> Валідація аналітичних методик і випробувань // Державна Фармакопея України: в 3 т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр лікарських засобів», 2-е вид. – Харків: Український науковий фармакопейний центр лікарських засобів, 2015. Т. 2. С. 910–929.
 19. L. Huber. Implementing New USP Chapters for Analytical Method Validation // LabCompliance. March 2010. URL: <http://www.ivtnetwork.com/> (дата обращения 21.06.2016).
 20. <1058> General Information / Analytical instrument qualification // The United States Pharmacopeia. USP 37. – Rockville: The United States Pharmacopeial Convention.
 21. Q8: Pharmaceutical development. URL: <http://www.ich.org/> (дата обращения 25.01.2016).
 22. <1224> General Information / Transfer of Analytical Procedures // The United States Pharmacopeia. USP 37. – Rockville: The United States Pharmacopeial Convention.
 23. WHO guidelines on transfer of technology in pharmaceutical manufacturing WHO Technical Report Series. No. 961. 2011. Annex 7. URL: <http://www.who.int>. (дата обращения 21.06.2016).
 24. А.И. Гризодуб. Стандартизованные процедуры валидации методик контроля качества лекарственных средств. – Харьков: Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств, 2016. 396 с.
 25. Procedure for Handling Rapid Alerts Arising from Quality Defects. Date of adoption 31 January 2010. European Medicines Agency.
 26. Procedure for handling rapid alerts and recalls arising from quality defects. Standard operating procedure PI 010-4. URL: <http://www.picscheme.org/publication.php> (дата обращения 05.06.2016).
 27. GAMP Guide for Validation of Automated Systems, GAMP4. ISPE (GAMP Forum), 2001. URL: <http://www.ispe.org> (дата обращения 21.06.2016).
 28. FDA Guidance for Industry «Process Validation: General Principles and Practices». Rev.1. January 2011. URL: <http://www.fda.gov/> (дата обращения 21.06.2016).
 29. Guideline on process validation for finished products – information and data to be provided in regulatory submissions. EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/70278/ 2012-Rev1. European Medicines Agency. URL: <http://ec.europa.eu/> (дата обращения 21.06.2016).
 30. Ю.В. Подпружников. Сравнительный анализ критериев очистки в производстве лекарственных средств // Ремедиум. 2016. № 3. С. 46–51.
 31. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2015. – Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2015. 315 с