

УДК 614.35

ОБЗОР РЕЗУЛЬТАТОВ ИНСПЕКТИРОВАНИЯ ИНОСТРАННЫХ ПРОИЗВОДСТВЕННЫХ ПЛОЩАДОК НА СООТВЕТСТВИЕ ТРЕБОВАНИЯМ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ ЗА 2017 ГОД

В.А. Орлов^{1*}

Резюме. В статье дан анализ результатов инспектирования иностранных производственных площадок на соответствие требованиям надлежащей производственной практики за 2017 год, приведено их сравнение с результатами 2016 года, а также проведена статистическая обработка полученных результатов. В сравнении с соответствующими результатами за 2016 год отмечается существенное увеличение общего числа проведённых инспекций. Изменения отразились также и на процентном соотношении выявленных несоответствий как по уровню критичности, так и по категориям надлежащей производственной практики. В статье представлены также некоторые примеры выявляемых несоответствий.

Ключевые слова: GMP, надлежащая производственная практика, инспектирование, валидация, контроль качества, ЕАЭС, регистрационное досье, ФБУ «ГИЛС и НП».

OVERVIEW OF GMP INSPECTIONS RESULTS OF FOREIGN MANUFACTURING SITES IN 2017

V.A. Orlov^{1*}

Abstract. The matter presents the analysis of results for GMP inspections of foreign manufacturing sites in 2017 and gives the comparison of them with the results from 2016. Statistical evaluation of the results obtained is also given. In comparison with the corresponding results from 2016, there is a significant increase in the total number of inspections conducted. The changes also reflected in the percentage of discovered GMP non-conformities both in terms of criticality and in the categories of good manufacturing practices. The article also presents some examples of discovered GMP non-conformities.

Keywords: GMP, good manufacturing practice, inspection, validation, quality control, EAEU, Marketing Authorization, FSI «SID&GP».

1 – ФБУ «Государственный институт лекарственных средств и надлежащих практик» (ФБУ «ГИЛС и НП») Министерства промышленности и торговли РФ, 109044, Россия, г. Москва, Лавров пер., д. 6

1 – State Institute of Drugs and Good Practices, 6, Lavrov lane, Moscow, 109044, Russia

* адресат для переписки:
E-mail: Orlov@gilsp.ru

ВВЕДЕНИЕ

С начала 2016 года, когда был дан старт процессу инспектирования иностранных производственных площадок на соответствие требованиям надлежащей производственной практики, прошло около двух лет. За указанный период времени российским GMP-инспектором был проделан значительный объём работ в этой области. Некоторые выводы по ключевым тенденциям, выявленным при оценке результатов инспектирования за 2016 год, были освещены в ранее опубликованной статье [1].

Прошедший 2017 год внёс свою лепту в результаты работы отечественного GMP-инспектора по иностранным производственным площадкам. В данной статье приведены основные количественные и качественные пока-

затели результатов инспектирования за минувший год, а также произведено их сравнение с результатами 2016 года.

ОБЗОР НОРМАТИВНО-ПРАВОВОЙ БАЗЫ

Относительно нововведений в нормативно-правовой базе обеспечения процедур GMP-инспектирования следует отметить факт вступления в силу в мае 2017 года основных нормативных актов ЕАЭС в области функционирования общего рынка лекарственных средств и медицинских изделий [2]. Однако данное обстоятельство напрямую не отразилось на процессах GMP-инспектирования в рамках отечественной регуляторной системы. Можно также упомянуть о принятии в конце 2017 года других нормативно-правовых документов ЕАЭС, имеющих от-

ношение к тематике надлежащей производственной практики, например Руководства по валидации процесса производства лекарственных препаратов для медицинского применения [3], Требований к воде для фармацевтического применения, используемой для производства лекарственных средств [4], но на сегодняшний день (март 2018 года) планируемый срок вступления их в силу ещё не настал.

Таким образом, можно резюмировать, что за 2017 год значимых изменений в отечественной нормативно-правовой базе в области GMP-инспектирования не произошло.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ ПО ПРОВЕДЁННЫМ В 2017 ГОДУ ИНСПЕКЦИЯМ

В сумме за прошедший 2017 год ФБУ «ГИЛС и НП» было проведено инспектирование **545** производственных площадок иностранных производителей. По сравнению с 2016 годом количество проведённых инспекций (всего **188**) увеличилось почти втрое.

По результатам проведённых инспекций по состоянию на начало января 2018 года общее количество положительных решений о выдаче заключения о соответствии требованиям надлежащей производственной практики составляет **347** заключений. Общее число отказов в выдаче заключения по состоянию на тот же период составляет **103**, при этом стоит отметить, что часть решений по проинспектированным площадкам ещё находится в стадии согласования, поэтому данные по ним станут известны позднее.

География проведённых инспекций за 2017 по сравнению с предыдущим годом также расширилась: число стран, на территории которых расположены прошедшие инспектирование производственные площадки, выросло с 40 до 56. Некоторые сведения по числу проведённых инспекций по странам представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Страны – лидеры по числу проведённых инспекций

2016 год		2017 год	
Страна	Количество проведённых инспекций	Страна	Количество проведённых инспекций
Индия	31	Германия	108
Германия	14	Индия	81
Венгрия	11	Франция	45
Словения	10	США	40
Польша	8	Италия	35

Можно констатировать, что Индия уступила первое место по числу проведённых инспекций Германии, кроме того, существенно возросло число проинспектированных площадок в США по сравнению с 2016 годом.

В общей сложности за весь период инспектирования иностранных производственных площадок в 2017 году было выявлено 3503 несоответствия, из которых число критических несоответствий составило 266 (8%), существенных – 1644 (47%), несущественных – 1593 (45%). Диаграмма распределения выявленных за 2017 несоответствий, классифицированных в зависимости от уровня их критичности, а также соответствующие данные за период 2016 года приведены на рисунках 1 и 2.

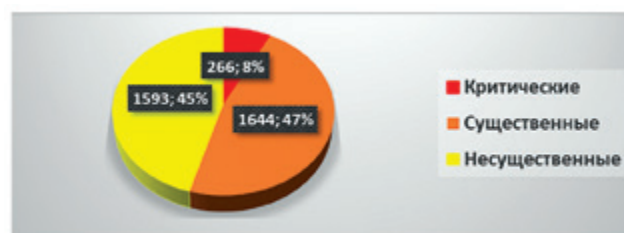


Рисунок 1. Диаграммы распределения выявленных несоответствий по уровню критичности за 2017 г.

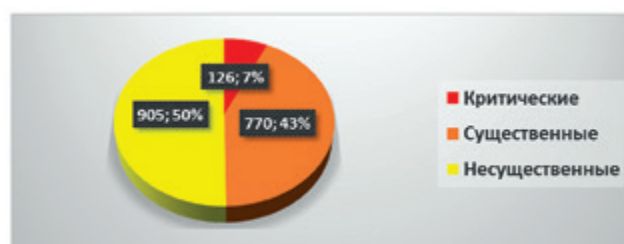


Рисунок 2. Диаграмма распределения выявленных несоответствий по уровню критичности за 2016 г.

В сравнении с результатами инспектирования за 2016 год явно прослеживается увеличение доли существенных несоответствий, в то время как процент выявленных критических несоответствий остался примерно на том же уровне.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВЫЯВЛЕННЫХ НЕСООТВЕТСТВИЙ ПО КАТЕГОРИЯМ

Для дальнейшего анализа были выбраны несоответствия, классифицированные как критические и существенные. Указанные несоответствия были распределены по соответствующим категориям аналогично тому, как были проанализированы результаты инспектирования за предыдущий, 2016, год [1]. Полученные результаты приведены в таблице 2.

Анализ представленных данных далее будет проведен отдельно для критических и существенных несоответствий.

Для определения ключевых категорий была использована диаграмма Парето, аналогично методике, описанной в статье 2016 года [1].

Таблица 2.

Распределение выявленных за 2017 год критических и существенных несоответствий по основным категориям правил надлежащей производственной практики (GMP)

Категория	Классификация выявленных несоответствий	
	Критические	Существенные
Фармацевтическая система качества	13	66
Персонал	2	20
Процедуры выпуска продукции уполномоченным лицом	3	19
Рекламации и отзывы	1	14
Помещения и оборудование	47	294
Документация	1	107
Технологические процессы	32	203
Контроль качества	29	285
Валидация процессов и квалификация оборудования	51	138
Меры по предотвращению перекрёстной контаминации	17	77
Микробиологическая контаминация и обеспечение стерильности	39	323
Соответствие требованиям регистрационного досье	31	98
Всего	266	1644

Согласно приведённой диаграмме (рисунок 3) пять основных категорий критических несоответствий составляют более 80% кумулятивного эффекта в формировании общего числа выявленных критических несоответствий. В число данных пяти категорий несоответствий входят:

- валидация процессов и квалификация оборудования;
- помещения и оборудование;
- микробиологическая контаминация и обеспечение стерильности;
- технологические процессы;
- соответствие требованиям регистрационного досье.

В целом картина распределения выявляемых критических несоответствий по категориям за 2017 год несколько отличается от результатов, полученных годом ранее [1]. Так, в перечне лидеров по критическим несоответствиям появилась категория «Технологические процессы», в то время как категории «Меры по предотвращению перекрёстной контаминации» и «Процедуры выпуска продукции уполномоченным лицом», наоборот, в перечень не вошли.

Теперь обратимся к аналогичному анализу выявленных существенных несоответствий по результатам инспектирования иностранных производителей лекарственных средств за 2017 год. Построение диаграммы Парето в данном случае приводит к получению следующих результатов (рисунок 4).

Из представленной диаграммы следует, что 80% кумулятивного эффекта в формировании перечня существенных несоответствий в данном случае приходится также на пять основных категорий (как и в случае с критическими несоответствиями). Однако состав основных пяти категорий по существенным несоответствиям несколько отличается от приведённых выше категорий по критическим несоответствиям. Как можно видеть из диаграммы, в число основных вы-

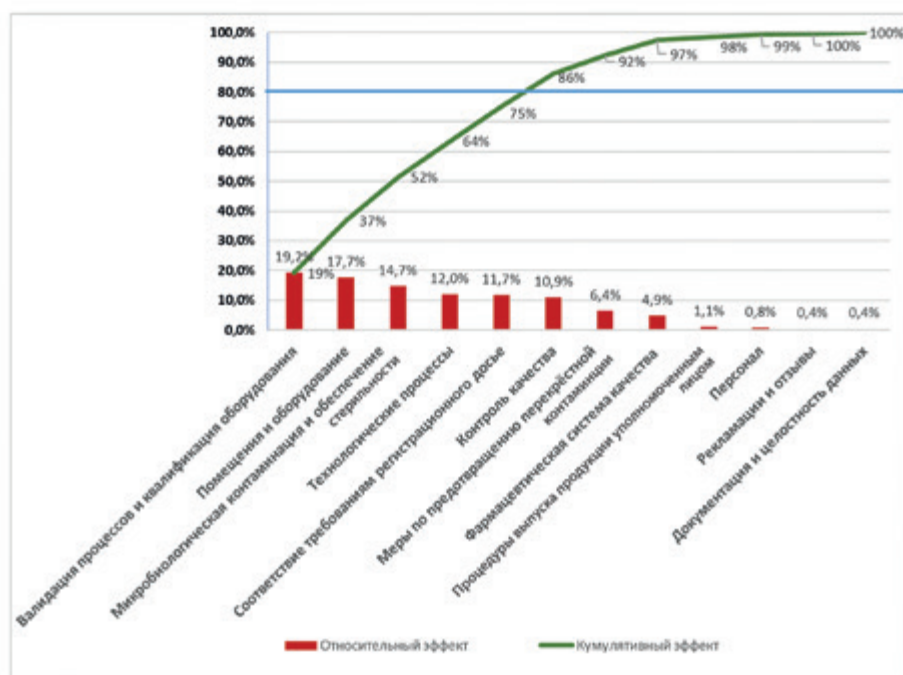


Рисунок 3. Диаграмма Парето для критических несоответствий, выявленных по результатам инспектирования иностранных производителей в 2017 году

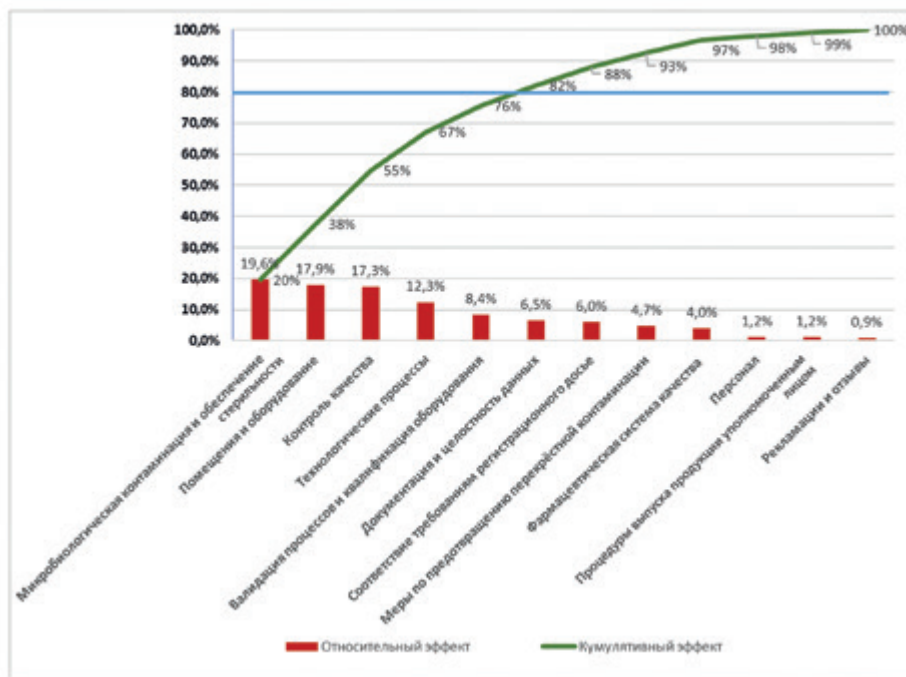


Рисунок 4. Диаграмма Парето для существенных несоответствий, выявленных по результатам инспектирования иностранных производителей в 2017 году

являемых категорий существенных несоответствий входят:

- микробиологическая контаминация и обеспечение стерильности;
- помещения и оборудование;
- контроль качества;
- технологические процессы;
- валидация процессов и квалификация оборудования.

Следует обратить внимание на тот факт, что в данном случае в перечне основных категорий существенных несоответствий появляется категория «Контроль качества», которая ранее не фигурировала в анализе выявляемых несоответствий как в 2016, так и в 2017 году.

По результатам представленного анализа нами был определен спектр основных категорий несоответствий требованиям надлежащей производственной практики, которые были выявлены в ходе инспектирования иностранных производственных площадок в течение 2017 года. Предлагаем остановиться на некоторых из них и рассмотреть примеры конкретных несоответствий.

ВАЛИДАЦИЯ ПРОЦЕССОВ И КВАЛИФИКАЦИЯ ОБОРУДОВАНИЯ

Среди часто выявляемых несоответствий в данной категории следует отметить прежде всего нарушения, связанные с проведением валидации технологических процессов.

В качестве одного из примеров таких несоответствий можно привести выявляемую в ходе инспектирования ситуацию:

- При осуществлении валидации производственного процесса с использованием нескольких последовательно произведённых серий лекарственного средства при производстве одной из них выявляется значительное отклонение, связанное с технологическим процессом. Вследствие указанного отклонения не выполняются утверждённые заранее валидационные критерии приемлемости, и результаты валидации по указанной серии продукции признаются неуспешными. При этом валидация процесса продолжается с использованием следующих (одной или нескольких серий продукции), а полученные неудовлетворительные результаты по указанной выше серии продукции как бы исключаются из итоговой оценки общей валидации процесса.

В данном случае нарушается главный принцип «классической» схемы валидации технологического процесса, а именно получение удовлетворяющих критериям приемлемости результатов для заранее определённых последовательных серий производимой продукции.

В числе других встречающихся несоответствий можно выделить следующие:

- В ходе серийного производства при выпуске серии препарата была проведена замена имеющегося производителя активной фармацевтической субстанции (или вспомогательного компонента)

на другого производителя. Не проведена оценка влияния данного изменения на валидированный статус технологического процесса производства;

- В случаях, когда на предприятии по производству готовых лекарственных средств используются процессы переработки продукции (например, деблистерование и повторное блистерование продукции), данные процессы не включаются в общую программу проведения валидации технологического процесса производства.

ПОМЕЩЕНИЯ И ОБОРУДОВАНИЕ

К указанной категории можно отнести целый ряд выявляемых несоответствий, связанных прежде всего с эксплуатацией технологического оборудования, инженерных систем и помещений.

Среди часто встречающихся несоответствий необходимо отметить нарушения, относящиеся к организации складских зон и зон хранения:

- Проведение квалификации складских зон без учёта полной загрузки, а также без учёта сезонных колебаний показателей температуры и относительной влажности воздуха.
- Отсутствие прослеживаемости между результатами первичной квалификации складских зон и выбором точек регулярного мониторинга показателей микроклимата.
- Недостаточный контроль (в том числе отсутствие ограничения доступа) за хранением отклонённых/забракованных материалов и продукции. В частности, это распространяется на те случаи, когда указанные материалы/продукция по тем или иным причинам находятся вне выделенных для этого помещений и зон.

Отдельно хотелось бы отметить несоответствия, связанные с обеспечением требуемого температурно-влажностного режима для хранения материалов и продукции. Здесь, конечно же, речь в первую очередь идёт о реализации требований ОФС.1.1.0010.15 «Хранение лекарственных средств» ГФ XIII, касающихся регламентируемых режимов хранения лекарственных средств, а именно обеспечения условий «сухого места» при их хранении. Следует сказать, что количество выявляемых несоответствий по данному пункту в 2017 году существенно уменьшилось по сравнению с 2016 годом. Однако даже несмотря на известность и широкое обсуждение данной тематики в фармацевтическом сообществе, проблема соблюдения указанного режима для многих производственных площадок остаётся на сегодняшний день не до конца решенной.

Напомним, что термин «сухое место» в контексте текущих требований ГФ XIII означает относительную влажность воздуха не выше 50% при комнатной температуре (при нормальных условиях хранения) или эквивалентном давлении паров при другой темпера-

туре. К сожалению, описанные требования на иностранных производственных площадках не всегда реализуются в полной мере.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ КОНТАМИНАЦИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ СТЕРИЛЬНОСТИ

К данной категории могут быть отнесены несоответствия, которые напрямую или косвенно могут повлиять на такие показатели готовой продукции, как микробиологическая чистота или стерильность.

В процессах, связанных с обеспечением стерильности (это касается прежде всего производства самих стерильных лекарственных средств), особое внимание на себя обращают технологические операции, сопровождающие производство стерильных лекарственных средств асептическим методом, в том числе касающиеся проведения процессов стерилизующей фильтрации. Согласно текущим требованиям приложения № 1 правил GMP [5] «проведение стерилизующей фильтрации не является достаточным условием стерилизации, если возможно проведение стерилизации продукции в окончательной упаковке». Из этого следует, что выбор стерилизующей фильтрации в качестве способа получения стерильной продукции возможен только при наличии достаточного обоснования того, что продукция не может быть простерилизована в окончательной упаковке. На практике же часто встречаются случаи, когда со стороны производителя не предоставляется какое-либо документированное обоснование выбора метода стерилизующей фильтрации для получения стерильной продукции. Не стоит забывать, что при стерилизующей фильтрации по сравнению с другими процессами стерилизации существуют дополнительные риски, которые должны быть минимизированы производителем, в том числе и путём выбора других методов стерилизации, если они, конечно, возможны.

В случае же использования метода стерилизующей фильтрации со стороны производителей нередко игнорируется содержащееся в приложении № 1 правил GMP указание на то, что «непосредственно перед фасовкой рекомендуется повторная фильтрация через дополнительный стерилизующий фильтр, задерживающий микроорганизмы». В данном случае подразумевается использование так называемого полицейского фильтра, расположенного как можно ближе к месту розлива. Соответственно, невыполнение данного указания при наличии таковой технической возможности (в случае, если свойства продукции позволяют использовать дополнительную ступень фильтрации) может быть расценено как недостаточность действий производителя в отношении минимизации возможных рисков при использовании метода стерилизующей фильтрации.

Помимо указанного выше, в отношении требований обеспечения стерильности и предотвращения микробиологической контаминации необходимо отметить и такие достаточно часто встречающиеся несоответствия, как:

- отсутствие в распоряжении производственной площадки информации по оценке эффективности используемых дезинфицирующих средств;
- невозможность предоставления объективных данных, свидетельствующих о стерильности применяемых в зонах класса чистоты А и В дезинфектантов перед их использованием.

СООТВЕТСТВИЕ ТРЕБОВАНИЯМ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ

Если обратиться к оценке результатов инспектирования иностранных производственных площадок за 2016 год [1], то обращает на себя внимание тот факт, что за указанный период именно отклонения от требований регистрационного досье при производстве лекарственных средств сформировали основное число выявленных критических несоответствий.

Согласно же полученным результатам за 2017 год критические несоответствия, связанные с несоблюдением требований регистрационного досье, по-прежнему лидируют в категориях по общему числу выявляемых критических несоответствий. Однако же, как свидетельствуют представленные ранее статистические результаты, количество данных критических несоответствий относительно общего числа выявляемых критических несоответствий по итогам 2017 года существенно снизилось по сравнению с аналогичными результатами за 2016 год. По итогам 2017 года категория «Несоответствие требованиям регистрационного досье» оказалась лишь на пятом месте по общему числу выявляемых критических несоответствий, тогда как годом ранее являлась лидером по их числу.

Данная положительная динамика связана, на наш взгляд, в том числе и с тем, что иностранные производители и их уполномоченные представители в Российской Федерации стали уделять большее внимание вопросам приведения действующих регистрационных досье в соответствие с имеющимися на производственных площадках производственными процессами. Однако же отклонения от требований регистрационного досье по-прежнему встречаются в числе критических и существенных выявляемых несоответствий. И особое место среди них занимают несоответствия, связанные с несогласованностью методик контроля качества, указанных в нормативной документации на лекарственное средство и действующих на производственной площадке. Это касается как методик физико-химического контроля, так и методик микробиологического и биологического контроля, в том числе и в отношении используемых штаммов тест-микроорганизмов, характеристик питательных сред и т. д.

Кроме вышеперечисленных, обращают на себя внимание и другие факты несоответствий, связанные с требованиями регистрационного досье к процедурам контроля качества:

- осуществление при выпуске продукции не всего спектра испытаний, указанных в нормативной документации на лекарственное средство;
- использование методик национальных фармакопей для осуществления контроля качества продукции в случаях, когда нормативной документацией однозначно зафиксировано требование использования методик Фармакопеи Российской Федерации;
- отсутствие или недостаточное обоснование исключения некоторых показателей качества готовой продукции из программы последующего изучения стабильности для постоянного подтверждения соответствия лекарственного средства требованиям регистрационного досье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной статье были рассмотрены основные результаты и выявлены некоторые тенденции в отношении GMP-инспектирования иностранных производственных площадок в 2017 году. В сравнении с соответствующими результатами инспектирования за 2016 год произошло значительное увеличение общего числа проведенных инспекций. Изменения отразились также и на процентном соотношении выявленных несоответствий по уровню критичности. Кроме того, наметились новые тенденции в распределении выявляемых несоответствий по категориям надлежащей производственной практики, что должно быть в будущем учтено производителями лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.А. Орлов. Анализ ключевых тенденций по результатам инспектирования зарубежных производителей лекарственных средств за 2016 год // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 2 (19). С. 266–271.
2. 6 мая 2017 года начал работать единый рынок лекарственных средств ЕАЭС // Разработка и регистрация лекарственных средств. URL: <http://pharmjournal.ru/novosti-regulyatorov/6-maya-2017-goda-nachal-rabotat-edinyj-rynok-lekarstvennyh-sredstv-eaes> (дата обращения 11.03.2018).
3. Руководство по валидации процесса производства лекарственных препаратов: информация и данные для представления в регистрационном досье // Евразийская экономическая комиссия. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/0141949/clcr_28092017_19 (дата обращения 11.03.2018).
4. Требования к воде, используемой для производства лекарственных средств // Евразийский экономический союз. URL: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01415894/clcr_15122017_31 (дата обращения 11.03.2018).
5. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики» (зарегистрировано в Минюсте России 10.09.2013 № 29938) // Консультант Плюс. URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152004/ (дата обращения 11.03.2018).