

В ФОРМАТЕ КОНВЕНЦИИ И СХЕМЫ СОТРУДНИЧЕСТВА ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ ИНСПЕКЦИЯМ (PIC/S) ВЫПУЩЕНА НОВАЯ ВЕРСИЯ РУКОВОДЯЩИХ УКАЗАНИЙ ПО GMP

11 декабря 2012 года на сайте PIC/S (<http://www.picscheme.org>) была размещена новая версия GMP, которая уже вступила в действие с 1 января 2013 года. Пересмотру подверглись все части руководящих указаний, однако изменения коснулись только следующих разделов:

- Введение (изменение перечня предыдущих версий документа);
- Глава 4 «Документация» Части 1, содержащей нормы GMP для производства ЛС;
- Приложение 6 «Медицинские газы»;
- Приложение 7 «Лекарственные средства из растительного сырья»;
- Приложение 11 «Компьютеризированные системы»;
- Приложение 13 «Исследуемые лекарственные средства».

По содержанию руководящие указания по GMP, подготовленные PIC/S, соответствуют аналогичным руководящим указаниям ЕС. Соответственно, внесенные в GMP PIC/S изменения соответствуют последним изменениям, внесенным в европейские правила GMP за исключением нескольких аспектов. В отличие от европейских правил GMP, в которых используется термин «Qualified Person», в правилах GMP PIC/S для обозначения того же понятия применяется словосочетание «Authorised Person». Однако на русский язык оба термина переводятся одинаково – «Уполномоченное лицо».

Документация PIC/S представлена в базе данных руководств, доступной через личный кабинет на вебсайте ECA (Европейская академия соблюдения регуляторных требований) ([ECA website's members' area](#)), а также на вебсайте PIC/S ([PIC/S Website](#)). ■

НОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЕВРОПЕЙСКИХ ПРАВИЛ GMP

17 января 2013 Комиссия ЕС опубликовала предложения о внесении изменений в руководящие указания ЕС по надлежащей производственной практике (GMP). На этот раз изменения предлагается внести в Главы 3, 5, 6 и 8 первой части руководящих указаний GMP. Сбор комментариев к опубликованным проектам и окончание их публичных обсуждений назначено на 18 июля 2013 года. В дополнение к этому опубликованы концептуальные уведомления о начале пересмотра Приложений 15 и 17 GMP. Ниже вниманию читателей представляем краткий обзор предполагаемых изменений.

Глава 3 «Помещения и оборудование»

В Главе 3 переработан и расширен пункт 6, который содержит рекомендации по предупреждению перекрестного загрязнения. Внесенные в этот пункт изменения тесно связаны с переработанным содержанием Главы 5 «Производство». Представленные требования также относятся к новому руководству по специализированным объектам, не так давно опубликованному EMA. В таблице 1 представлено сравнение действующей версии и новой версии пункта 3.6 Главы 3 GMP.

Глава 5 «Производство»

В Главе 5 изменения коснулись пунктов с 17 по 20. Эти изменения также относятся к предупреждению перекрестного загрязнения. Все изменения, представленные в настоящее время в виде проекта, активно обсуждались регуляторными органами ЕС и представителями промышленности. Кроме того, изменения коснулись пунктов 26–28, относящихся к системе квалификации поставщиков. Они учитывают новые требования, в соответствии с которыми производитель лекарственного препарата должен гарантировать, что активные фармацевтические субстанции (АФС) были произведены в соответствии с принципами GMP. Помимо этого были сделаны дополнения к так называемой «безопасности цепи поставок». Теперь производитель лекарственных средств, помимо прочего, должен гарантировать происхождение всех исходных материалов из контролируемых источников.

Более того, недавно были представлены новые требования, касающиеся контроля исходных материалов и обязанности информировать соответствующие органы о случаях недоступности лекарственного средства по причинам, связанным с GMP.

Глава 6 «Контроль качества»

После внесенных изменений в Главе 6 «Контроль качества» содержатся новые требования, относя-



щиеся к переносу аналитических методов, а также новые положения по обработке результатов, не соответствующих спецификации (OOS).

Глава 8 «Претензии и Отзыв»

Причиной пересмотра Главы 8 стало увеличение числа сокращений поставок лекарственных средств на рынки ЕС, США. В Соединённых Штатах в конце прошлого года FDA опубликовало проект переходной правовой нормы, регламентирующий порядок уведомления производителями о сокращении поставок ЛС, для того чтобы регуляторный орган смог минимизировать потери в цепи поставок. Эта проблема была признана и в ЕС, после чего стала основным вопросом, обсуждаемым на собраниях Комитета по лекарственным средствам для человека (CHMP). Сетью регуляторных органов ЕС даже был подготовлен План управления инцидентами. Дело в том, что существует проблема выбора, встающая перед

сотрудниками регуляторных органов и заключающаяся в необходимости сохранения на рынке жизненно необходимых ЛС даже при наличии у них некоторых дефектов качества или выявлении производственных проблем.

Изменения в Главе 8 подчеркивают значимость системы управления качеством для оценки дефектов качества, связанных с отзывом продукции, а также уточняют требования в отношении информирования (сроков и способа) о дефектах качества регуляторного органа. Ожидается, что эти изменения окажут существенное влияние на фармацевтическую индустрию.

Приложение 15 «Квалификация и валидация»

Скорый пересмотр ждет и Приложение 15 GMP «Квалификация и валидация». В ноябре 2012 года ЕМА выпустила концептуальное уведомление по

Таблица 1.
Сравнение текста главы 3 действующей и новой версий

Действующая версия	Проект от 17.01.2013
<p>3.6 Для минимизации риска перекрестного загрязнения, связанного с серьезной опасностью для здоровья пациентов, при производстве определенных лекарственных средств, таких как высокосенсибилизирующие вещества (например, пенициллины) или биологические препараты (например, полученные из живых микроорганизмов) должны использоваться выделенные и изолированные технические средства. Изготовление некоторых других продуктов, таких как определенные антибиотики, некоторые гормоны, некоторые цитотоксины, некоторые сильнодействующие лекарства и продукция немедицинского назначения, не должно проводиться с использованием одних и тех же технических средств. Для таких продуктов в исключительных случаях может быть принят принцип производства методом кампаний с использованием одних и тех же технических средств при условии принятия особых мер предосторожности и проведении необходимой валидации. Запрещается производство ядов технического назначения, таких как пестициды и гербициды, в помещениях, используемых для производства лекарственных средств.</p>	<p>3.6. Для всех продуктов следует избегать перекрестного загрязнения посредством надлежащего проектирования и эксплуатации производственных объектов. Меры по предотвращению перекрестного загрязнения необходимо соотносить с рисками. Для оценки рисков и принятия необходимых решений по их снижению и/или устранению следует использовать принципы управления рисками по качеству. Среди прочих параметров оценка рисков должна включать в себя токсикологическую оценку выпускаемой продукции (см. Руководство по установке здоровья на основе пределов воздействия для использования в идентификации рисков в производстве различных лекарственных средств на общих технических средствах). Для производства требуются выделенные технические средства, когда лекарственное средство представляет собой риск:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. который не может адекватно контролироваться оперативными и/или техническими мерами или b. научные данные не поддерживают пороговых значений (например, аллергенный потенциал от высокосенсибилизирующих материалов, такие как бета-лактамы) или c. полученные в результате токсикологической оценки пороговые значения ниже уровня обнаружения. <p>Дальнейшие указания, в том числе и некоторые исключения, представлены в главе 5 и в Приложениях 2, 3, 4, 5 руководящих указаний по GMP ЕС, а также в Руководящих указаниях по установлению пределов допустимого воздействия на основании данных о здоровье при идентификации рисков для различных лекарственных препаратов, изготавливаемых на одних и тех же производственных мощностях¹.</p>

¹ Guideline on setting health based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities (см. http://ec.europa.eu/health/files/gmp/2013_gmp_pc_en.pdf)

пересмотру Приложения 15, текущая версия которого была принята еще в 2001 году. Ожидается, что пересмотренная версия будет принята и вступить в действие в сентябре-октябре 2014 года.

В концептуальном уведомлении анонсировано, что ключевые изменения коснутся интеграции с уже изданными руководящими указаниями ICH, FDA. При пересмотре этого приложения будут приняты во внимание «улучшенный подход к фармацевтической разработке», заявленный в ICH Q8, и «процесс непрерывной верификации», заявленный в руководящих указаниях FDA/ЕС по новым принципам и подходам к валидации процессов. Также, несмотря на то, что оценка рисков уже упоминается в текущей версии Приложения 15, с появлением ICH Q9 (и включением его в Часть 3 НПП) возможности применения методологии оценки рисков расширяются и соответственно будут отражены в новой версии Приложения.

Очевидно, что изменения коснутся и адаптации к уже внесенным в GMP положениям:

- появление системы управления изменениями в Главе 1 «Фармацевтическая система качества», в ICH Q10;
- возможности использования годовых обзоров качества для подтверждения соответствия продукции и процессов;
- пересмотренное Приложение 11 «Компьютеризированные системы»;
- планируемые изменения в Главах 3, 5 и 6.

В 2011 году Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) уже опубликовало проект руководящих указаний по валидации процессов, в которых представлен жизненный цикл валидации, аналогичный принятому у FDA. Ведь именно после выхода в свет финальной версии руководящих указаний FDA «Валидация процессов: новые принципы и нормы» жизненный цикл валидации изменился и стал более современным. Некоторые виды валидации, такие как перспективная, сопутствующая и ретроспективная в этих РУ больше не употребляются. А вот квалификация инженерных объектов хоть и упоминается по тексту, но терминов DQ, IQ и OQ также больше нет. Однако проблема в том, что руководящие указания FDA/EMA (по сути идентичные) фокусируются на регистрации лекарственного препарата. Поэтому на данный момент характер изменений в Приложение 15 GMP не так очевиден.

Приложение 17 «Выпуск по параметрам»

В дополнение к этому Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в ноябре 2012 года опубликован проект доклада, содержащего описание концепции внесения изменений в Приложение 17 GMP «Выпуск по параметрам», предложенных рабочей группой инспекторов по GMP/GDP и отражающих перемены, произошедшие в регуляторной и производственной деятельности.

Предполагается, что в новой версии Приложения 17 будет четко изложено то, каким образом



Информация

решает все,
принимайте
верные решения!

- ✓ Научно-практический журнал
- ✓ Более 80 страниц полезной информации
- ✓ Аналитические обзоры самых последних изменений нормативной базы
- ✓ Рекомендации профессионалов

Дополнительные возможности:

- ✓ Доступ к электронной версии журнала на сайте
- ✓ Электронная рассылка квартальных событий, связанных с тематикой журнала
- ✓ 10% скидка на приобретение литературы из технической библиотеки редакции журнала

Подписка 2013

Обращайтесь в редакцию:

Телефон в Москве:
+ 7 (495) 941-47-98, 227-23-60

Телефон в Киеве:
+38 (044) 228-27-64

e-mail: cleanrooms@vialek.ru
www.cleanrooms.ru

Скидка 20%

при оформлении
подписки от
3-х экземпляров

Один себе,
другой в "проблемную" службу,
третий партнеру на заметку

Не откладывайте оформление подписки!
Рекомендуйте нас своим коллегам!
Читайте! Совершенствуйтесь!

Издатель: Группа компаний ВИАЛЕК

производители могут воспользоваться возможностями, открывающимися перед ними благодаря более глубокому пониманию процесса, обеспечиваемому инновационными инструментами, описанными в руководящих указаниях ICH Q8, Q9 Q10 и Q11. Дополнительно, в новой версии также будут учтены все связанные изменения, внесенные в другие части и приложения Руководства по GMP, а также в другие регуляторные документы.

Текущая версия Приложения 17 была опубликована в 2002 году до создания связанных руководящих указаний ICH. Теперь же, с выходом ICH Q11 и ICH Q8, описывающих принципы фармацевтической разработки АФС и ЛС, создаются новые возможности для более эффективного применения имеющихся знаний о фармацевтической разработке и производственных процессах. В свою очередь руководящие указания ICH Q9 содержат описание систематического подхода к управлению рисками по качеству, а руководящие указания ICH Q10 дают характеристику современной системы качества.

Предполагается, что в новой версии Приложения 17 будет точнее описана степень соблюдения рекомендаций, представленных в руководящих указаниях Q8, Q9, Q10 и Q11 для выполнения испытаний при выпуске продукции в реальном времени (RTRT). Кроме того предполагается, что новая версия Приложения 17 также будет содержать подробное описание процесса разработки системы выпуска по параметрам, обеспечивающей выпуск лекарственных препаратов и АФС надлежащего качества. ■

ВНЕДРЕНИЕ СТАНДАРТА ISO 13485

В новом законопроекте «Об обращении медицинских изделий», опубликованном на сайте Минэкономразвития для публичного обсуждения, его автор, Минпромторг, предлагает отказаться от лицензирования производства медицинских изделий, а в качестве альтернативы внедрить применяемый во всем мире стандарт ISO 13485 «Изделия медицинские. Системы менеджмента качества. Системные требования для целей регулирования» и создание саморегулируемых организаций (СРО).

Этот стандарт по сути – своеобразный GMP применительно к медицинским изделиям. Подтверждение соответствия этому стандарту считают переходом от изобретательства к серьезному промышленному производству, что позволит повысить уровень российского экспортного потенциала. После отмены лицензирования СРО смогут взять на себя часть надзорных функций за участниками рынка, хотя некоторые эксперты называют такое предложение неоднозначным. Отрасль сильно фрагментирована, и пока трудно представить, как можно объединяться и компетентно судить о способности производителя отвечать за качество своих изделий. Еще большие сомнения экспертов вызывает целесообразность создания СРО при наличии обязательного международного стандарта. ■



ЕВРОПЕЙСКИЙ СОЮЗ ПРИЗНАЛ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СТАНДАРТЫ, ДЕЙСТВУЮЩИЕ В ИЗРАИЛЕ

23 октября 2012 года Европейский парламент в Страсбурге одобрил развитие двусторонних отношений между Европейским Союзом и Израилем, утвердив «Соглашение о подтверждении соответствия и признании промышленной продукции (АСАА) между Европейским Союзом и Израилем». В соответствии с этим Соглашением ЕС признает промышленные стандарты Израиля эквивалентны-

ми европейским стандартам. Вместе с Соглашением также было утверждено приложение, относящееся к фармацевтической продукции. Другими словами, это означает, что отныне Европейский Союз признает фармацевтические стандарты Израиля, и фармацевтическая продукция, изготовленная в Израиле, теперь может допускаться на европейский рынок без задержек и дополнительных проверок (аналогично допуску европейских лекарственных средств на израильский рынок). В ближайшем будущем рамочное соглашение будет дополнено приложениями, охватывающими другие отрасли промышленности.

Важно отметить, что в связи с сильными возражениями политического характера Европейский Парламент на протяжении последних двух лет отказывался ратифицировать это Соглашение. И только после многочисленных попыток, предпринятых Министерством иностранных дел Израиля, посольствами Израиля в странах ЕС, и, в особенности, миссией Израиля при ЕС, Европейский Парламент все-таки утвердил Соглашение большинством голосов (379 членов Парламента проголосовали «за», 240 – «против», 40 – воздержались).

Источник: <http://pr.euractiv.com/> ■